SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROTOKSİKOZ AYIRICI TANISINDA ARFI(ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE) ELASTOGRAFİ'NİN DEĞERİ

Dr. Serkan Selvi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROTOKSİKOZ AYIRICI TANISINDA ARFI(ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE) ELASTOGRAFİ'NİN DEĞERİ

Dr. Serkan Selvi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza Yener Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi birikiminden ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, sabrı ve hoşgörüsü ile her daim örnek aldığım, desteğini bir an olsun esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli hocam ***Uzm.Dr. Fatih BORLU****'ya,*

Araştırma görevlisi olduğum süre boyunca öncü fikirlerinden istifade etme, bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalanma imkanına eriştiğim, kıymetli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu ***Prof.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ****'a,*

Tezimin oluşturulmasında bana destek olan, yol gösteren, beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım ***Doç.Dr. Feyza Yener ÖZTÜRK****'e,*

Tez çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen, her zaman yol gösterici olan, ***Prof.Dr. Ahmet Mesrur HALEFOĞLU, Uzm.Dr. Emrah Erkan MAZI, Uzm.Dr. Ersin VANLI*** ve ***Uzm.Dr. Umut KARABAY****'a,*

Şişli Hamidiye Etfal S.U.A.M. 'indeki çalışma hayatımda , iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli ***araştırma görevlisi arkadaşlarıma,***

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren annem ***Şehnaz SELVİ*** ve babam ***Ali SELVİ***'ye,

Ve çalışma hayatımda sonsuz desteğini hissettiğim, bana her zaman güç veren eşim ***Zehra BİLGİ-SELVİ****'ye* teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım .

Dr. Serkan SELVİ

İSTANBUL, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... *iii*

KISALTMALAR..... *iv*

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ..... *v*

ÖZET..... *vi*

ABSTRACT..... *vii*

1.GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

2.GENEL BİLGİLER..... 3

2.1. Tiroid Bezi..... 3

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Embriyolojisi..... 3

2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi..... 3

2.1.3. Tiroid Hormonları Sentezi..... 4

2.1.4. Tiroid Hormon Tetkiklerinin Değerlendirilmesi..... 5

2.2. Hipertiroidi..... 6

2.2.1. Tanım..... 6

2.2.2. Tanı..... 7

2.2.3. Graves Hastalığı (TDG veya GH)..... 8

2.2.4. Kronik Otoimmün Tiroidit (CAT, HT – Hashimoto Tiroiditi)..... 8

2.2.5. Subakut Granülamatöz Tiroidit(SAT) (DeQuervain Tiroiditi)..... 9

2.3. Hipertiroidi ve Tirotoksikozda Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri..... 10

2.3.1. Konvansiyonel Ultrasonografi (B-mod USG)..... 10

2.3.2. Elastografi..... 11

2.3.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Tekniği 14

2.3.4. Tiroid Sintigrafisi 16

2.3.5. Tiroid Uptake Çalışması 16

3.GEREÇ VE YÖNTEM..... 17

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması 17

3.2. Örneklem Büyüklüğü ve Sayısı Belirleme 19

3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü 19

3.4. ARFI Elastografi Yönteminin Uygulanışı..... 20

3.5. İstatistiksel Değerlendirme 21

4.BULGULAR..... 22

5.TARTIŞMA..... 28

6.SONUÇLAR 34

7.KAYNAKLAR..... 35

8.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 39

9.EKLER..... 41

EK 1: Etik Kurul Onay Formu 42

KISALTMALAR

Anti-Tg : Anti Tiroglobülin

Anti-TPO : Antitiroid Peroksidaz Antikor

ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

AUC : Area under curve

ATA : American Thyroid Association

CAT : Chronic Autoimmune Thyroiditis

DİT : Diiyodotirozin

DON : Distiroid Optik Nöropatisi

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

GH : Graves Hastalığı

GO : Graves Orbitopatisi

Hcg : Human Koryonik Gonodotropin

HT : Hashimoto Tiroiditi

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry

I-131 : İyot 131

kPa : Kilopascal

mARFIv : Mean ARFI Value (ortalama ARFI değeri)

MİT : Monoiyodotirozin

OITH : Otoimmün Tiroid Hastalığı

RAİ : Radyoaktif İyot

RAİU : Radyoaktif İyot Uptake

ROC : Receiver operating characteristic

ROI : A reagon-of-interest

SAT : Subakut Tiroidit

sT3 : Serbest T3

sT4 : Serbest T4

SWE : Shear Wave Elastography

SWV : Shear Wave Velocity

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TA : Toksik Adenom

TBAb : TSH Reseptör Antikoru

TDG : Toksik Difüz Guatr

TİİAB : Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tg : Tiroglobülin

TMNG : Toksik Multinodüler Guatr

TPO : Tiroid Peroksidaz

TRAb : TSH receptor antibodies

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSI : Troid stimulan immunglobulin

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

TSHR : TSH Reseptörü

USG : Ultrasonografi

VTQ : Virtual Touch Tissue Imaging Quantification

WBC : White blood cell

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Tiroid bezinin anatomisi ve histolojisi 4

Şekil 2.1.2. Tiroid hormon sentezi 5

Şekil 2.3.1. B-mode USG ile Tiroid parankim değerlendirmesi 11

Şekil 2.3.3. ARFI Elastografi ile tiroid parankimi incelemesi 15

Şekil 3.1. B-mode USG ile Tiroid nodülü değerlendirmesi 18

Şekil 3.3. ARFI elastografi, ROI penceresi ile tiroid parankim sertliği ölçümü 20

Şekil 4.1. SAT, GD ve HT gruplarının Box plot(kutu grafiği) yöntemi ile ARFI ortalama değer(m/s) dağılım grafiği 25

Şekil 4.2. ROC (Receiver operating characteristic) curve analizi , ARFI yöntemi ile SAT ve otoimmün tiroid hastalıklarının (GD, HT) birbirinden ayrılması 27

Tablo 2.1. Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri 6

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı 22

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması 23

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının bazı laboratuvar tetkiklerinin birbiriyle karşılaştırılması 24

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının ARFI değerleri ortalamasının karşılaştırılması 24

Tablo 4.5. Alt Grup Analizleri 25

Tablo 4.6. ARFI ortalama değerleri ile bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki 26

ÖZET

Giriş ve amaç: Tirotoksikoz saptanan hastalarda kesin tanıya gitmek için sıklıkla nükleer tıp tetkiklerinde ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu tetkiklerin; maliyetinin yüksek olması, radyasyon maruziyeti oluşturması, yeterince yaygın olmaması gibi kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Bu nedenle daha düşük maliyetli ve daha yaygın olabilecek yeni tetkik yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) elastografi tetkikinin, tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal S.U.A.M. İç Hastalıkları Polikliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, tirotoksikoz saptanan 64 hasta alınmıştır. Hastalar graves hastalığı (GH), subakut tiroidit (SAT) ve hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi (HT) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.Hastaların her iki tiroid lobu parankiminde altı farklı yerden ölçüm yapılmıştır. Hasta gruplarının ARFI elastografi ile yapılan ölçümlerinin ortalamaları (mARFIv) karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarının mARFIv değerleri, tiroid fonksiyon testleri sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca GH grubunun mARFIv değeri, I-131 tiroid uptake testi değerleriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda SAT grubunun mARFIv değeri (4,5±2,1 m/s) GH grubunun (2,4±0,6 m/s) ve HT grubunun (2,3±0,4 m/s) mARFIv değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,014$, AUC değeri: 0,813). Ancak GH ve HT gruplarının mARFIv değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,921$). SAT tanısı için kesim (cut-off) değeri %81 sensivite, %74,4 spesifite ile 2,47 m/s saptandı. Pozitif prediktif değer: %60,7 , negatif prediktif değer: %88,9 , doğru bilirlilik oranı: %76,6 olarak saptandı.

SAT grubunda TSH değeri ile mARFIv değeri arasında, negatif yönde orta düzeyde (r= - 0,490) korelasyon saptandı. ($p=0,024$). SAT grubunda sedim ve WBC değerleri ile SWV değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla r=0,506 , r=0,475)) korelasyon saptandı. (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,029$). GH grubunda Anti-

TPO, Anti-TG ve WBC değerleri ile mARFIv değeri arasında, pozitif yönte orta düzeyde (sırasıyla r=0,519 , r=0,413 , r=0,384) korelasyon saptandı (sırasıyla p<0,001 , p=0,012 , p=0,021). GH grubunda I-131 Uptake 24. Saat değeri ile mARFIv değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (p= 0,079). HT grubunda laboratuvar parametreleri ile mARFIv değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Tirotoksikoz ayırıcı tanısında, ARFI elastografi yönteminin kullanışlı olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada ARFI elastografi yöntemi ile SAT hastalarının, otoimmün tiroit hastalıklarından (GH ve HT) ayrılabileceği ortaya konmuştur. Aynı zamanda ARFI elastografi yöntemi GH ve HT hastalarının birbirinden ayırt edilemediği de görülmüştür. Bu konuda daha fazla vaka ile uzun süreli prospektif araştırmalar planlanmalıdır,çalışmaların sonuçları klinik pratiği etkileyebilecektir.

Anahtar Kelimeler: tirotoksikoz, ARFI, SWE, elastografi, diffüz tiroid hastalıkları, graves hastalığı, hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit

ABSTRACT

Aim: In patients with thyrotoxicosis, nuclear medicine studies are often needed to make a definite diagnosis. However, these tests have limitations such as high cost, radiation exposure, and not widespread enough. Therefore, there is a need for new research methods that may be lower cost and more common. The aim of this study was to investigate the value of ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) elastography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis.

Materials and methods: A total of 64 patients with thyrotoxicosis who were admitted to the Department of Internal Medicine and Department of Endocrinology and Metabolism, Universty of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Campus were included in the study. The patients were divided into three groups as graves' disease (GH), subacute thyroiditis (SAT) and hashimoto thyroiditis hyperthyroidism stage (HT). Sixt measurements were performed in both thyroid lobes of all patients. The mean of the measurements of these groups by ARFI elastography method (mARFIv) was compared with each other. In addition, mARFIv was compared with the results of thyroid function tests of the patient groups. mARFIv values was compared with the uptake values of the I-131 thyroid uptake test in GH group.

Results: SWV in SAT patients (4,5±2,1 m/s) was significantly higher than in GD (2,4±0,6 m/s) and HT patients (2,3±0,4 m/s)(p<0,001 p=0,014, AUC:0,813) but the differences were not significant between GD vs HT patients (p=0,921). The optimal cut-off value for the prediction of SAT was 2,47 m/s. For this cut-off value, ARFI had 81% sensitivity, 74.4% specificity, 87.6% predictive positive value, 60,7% negative predictive value and 88.9% accuracy for the presence of diffuse thyroid gland pathology .

There was a statistically significant correlation between serum TSH, ESR, WBC and mARFIv in SAT patients (r = - 0,490, r = 0.506, r = 0,475). SWV of GD patients, was positively correlated with serum anti-TPO,anti-TG and WBC (r=0.519, p<0.001,

r=0.413, p=0.012, r=0.384, p=0.021). mARFIv of GD patients was not correlated with results of thyroid uptake measurement (p= 0,079).

Conclusion: We think that ARFI elastography method is useful in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. This study demonstrated that ARFI elastography differentiated SAT from autoimmune thyroid diseases (GH and HT).But ARFI elastography was unsuitable differentiating HT from GD . Long-term prospective investigations should be planned with more cases in this regard. The results of these studies may affect clinical practice.

Key words: thyrotoxicosis, ARFI, acoustic radiation force impulse, SWE, shear wave elastography, diffuse thyroid disease, graves disease, hashimoto disease, subacute thyroiditis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz; kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi; tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (1,8).

Tirotoksikoz ve hipertiroidi , iç hastalıkları ile endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniklerinde, servislerde sıkça karşılaştığımız durumlardır. Tiroid stimülan hormon (TSH) baskılanması ve serbest tiroksin (sT4) yüksekliği saptandığında , B-mode Tiroid ultrasonografi (USG) sıklıkla ilk yapılan tetkiklerdendir. B-mode USG'nin tiroid parankimini değerlendirebilmesi, heterojenite ve tiroid inferno paterni gibi sonografik bulguları saptayabilmesi tanıda önemlidir. Tiroid stimülan immünglobulin TSI(veya TRAb), Graves hastalığı (GH) tanısının kesin olmadığı durumlarda, özellikle GH ile sessiz tiroidit ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Ancak TSI tetkiki pahalıdır ve birçok merkezde sonuçlanması 1 haftaya kadar uzayabilmektedir. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO), tiroglobulin (Tg), anti tiroglobulin (Anti Tg) gibi ek serolojik tetkikler de yapılabilir. Ancak tanıyı kesinleştirmek için sıklıkla nükleer tıp tetkiklerinin yapılması gerekmektedir (1-8).

Bir nükleer tıp incelmesi olan radyoaktif iyot uptake testi (RAIU), GH'nı subakut tiroiditten (SAT) ayırabilir. Ancak RAIU tetkikinin, hashimoto tiroiditi hipertiroidi dönemi (HT) tanısında değeri düşüktür. Nükleer tıp tetkikleri invaziv testler olmamasına rağmen; özel ekipman ve yetişmiş uzman hekim gerektirmesi, kullanılan Tc-99m, I-123, I-131 gibi radyoaktif maddelerin taşınmasının zor ve maliyetinin yüksek olması, kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca, nükleer tıp teknikleri radyasyon içermektedir ve genellikle 4. saat ile 24. saatte iki çekim yapılması gerektiği için zahmetlidir (30,31). Ülkemizde birçok merkezde nükleer tıp laboratuvarı bulunmamaktadır. Bu nedenle tirotoksikoz ayırıcı tanısında, maliyeti daha düşük ve daha yaygın olabilecek yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Elastografi, yakın dönemde geliştirilerek kullanıma girmiş USG temelli bir teknik olup, dokunun sertliğini ve mekanik özelliklerini kalitatif, görsel ya da kantitatif olarak belirler. Shear Wave Elastografi(SWE), yeni nesil USG cihazlarda bulunan bir elastografi teknolojisidir. Bu modda, dış kompresyon yerine USG probları ile dokuya kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçte (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanmaktadır. Bu kuvvet, dokuda küçük yer değiştirmelere sebep olmaktadır (1-10 µm). Horizontal planda olan bu yer değiştirmelere "shear wave" adı verilmektedir(8,11). Günümüzde iki 'shear wave' teknolojisi mevcuttur: *Akustik Radyasyon Güç İmpuls (ARFI)* ve *Supersonic Shear görüntüleme*. Akustik radyasyon güç impuls görüntülemede, 'shear wave' hızı (m/s) cinsinden verilmektedir. ARFI tekniği 2002 yılında tanımlanmıştır ve ARFI-VTQ tekniği kantitatif bir değerlendirme tekniği olup farklı tanısal çalışmalarda kullanılmıştır (21-29).

Shear wave elastografi tetkiki, nükleer tıp tetkiklerinden çok daha yaygın ve çok daha ucuz bir teknolojidir. Hatta bazı serolojik tetkiklerden bile daha ucuzdur. Bir SWE yöntemi olan ARFI elastografi tetkikinin, son 16 yılda giderek kullanımı artmış ve yaygınlaşmıştır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın kullanımı mevcuttur. Literatürde tiroid parankiminin değerlendirilmesi amacıyla kullanımının değerli olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (32-39). Ancak literatürde tirotoksikoz veya hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanımına ilişkin çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada tirotoksikoz tablosu ayırıcı tanısında; birçok merkezde deneyimli radyoloji hekimleri tarafından yapılan ARFI elastografi tetkikinin değerini araştırmak, polikliniklerimizde izlenen hastaları klinik,laboratuvar ve radyoloji verileriyle sunmak ve ileriye dönük yapılacak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

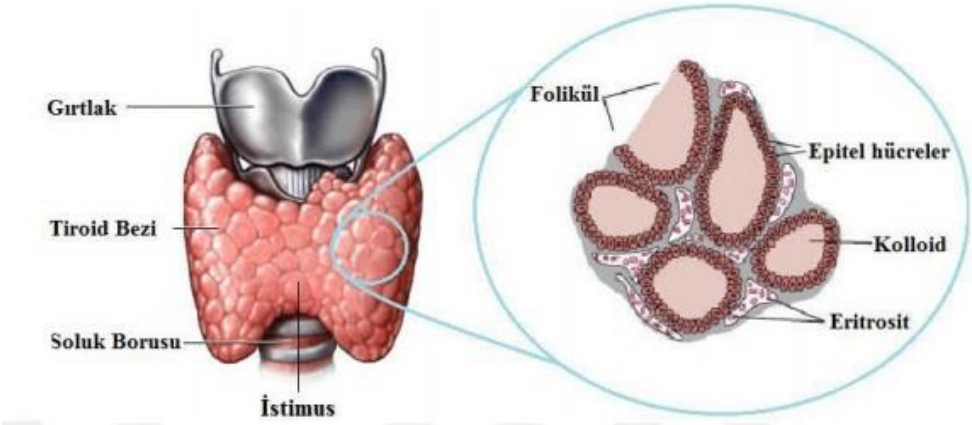
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Embriyolojisi

Tiroid bezi insan vücudunda endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş organların en büyüğüdür. Tiroid bezi, tiroid kıkırdağının alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. ya da 6. trakea halkaları üzerinde yer alır. İstmus ile birbirine bağlı iki lobu vardır. Yetişkinde ortalama 15-20g ağırlığında, yaklaşık 4cm uzunlukta, 2cm genişlikte ve 1cm kalınlıkta yumuşak kıvamlı, kelebek şeklinde bir organdır (Şekil:2.1.1.). Tiroid bezinin hacmi yaş, cinsiyet ve yaşanılan bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir (1).

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. Dil kökünden meydana gelen tiro-glossal kanaldan kaynaklanır. Glandın kökeni ‘’Foramen Cecum’’ olarak dil kökünde belirir. Buradan doğan kanal aşağı doğru yürüyerek tiroid glandını oluşturur. İstmusdan yukarı doğru uzanan piramidal lob bir anatomik varyasyon olarak bazı kişilerde görülebilir (1).

2.1.2 Tiroid Bezinin Histolojisi

Histolojik olarak tiroid bezi, etrafı tek sıra epitel ile çevrili, lümeni hematoksileneozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu foliküllerden oluşur. Folikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücresinin şekli, bez aktif iken kolumnar, inaktif olduğunda ise düzdür. Folikül hücreleri Tg (tiroglobulin) sentezlerler. Tg folikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla folikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid bezinde foliküler hücreden başka parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (2,3). Tiroid bezinin anatomisi ve histolojisi Şekil 2.1.1.’de gösterilmiştir.



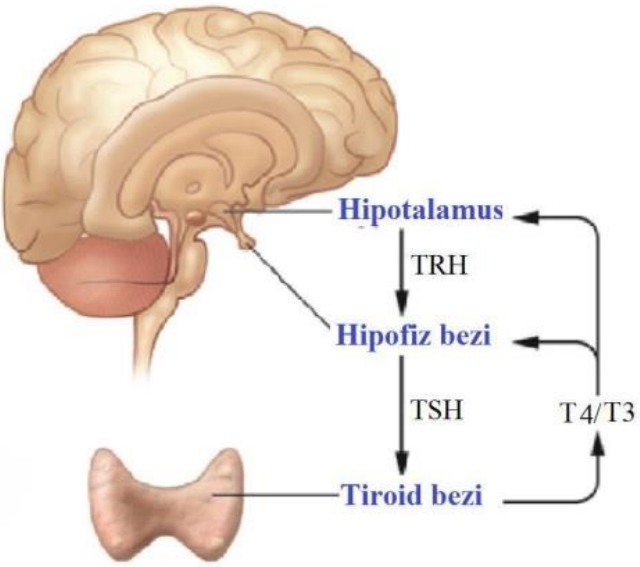
Şekil 2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Histolojisi

2.1.3. Tiroid Hormonları Sentezi

Tiroid stimüle edici hormon (TSH, tirotropin) ön hipofizden salgılanır ve tiroid hormon sentezi sırasındaki önemli basamakları uyarmaktadır. Tiroid hormonlarının ana yapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi yeterli miktarda iyodun tiroid içine girmesi, tiroid içinde normal çalışan iyot metabolizması ve normal tiroglobulin (Tg) sentezine bağlıdır. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasından sorumludur (4).

Tg içerisinde monoiyodotirozin (MİT) ve diodotirozin (DİT) denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) ismi verilen tiroid hormonları sentezlenir. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan T3'ün önemli bir kısmı T4'ün periferik deiyodinizasyonundan kaynaklanır. Dolaşan tiroid hormonlarının hipofizer tirotrop hücreler üzerinde, onları hipotalamik "tirotropin releasing" hormon (TRH) etkilerine karşı desensitize edici, negatif feed-back etkileri vardır (Şekil 2.1.2).

Vücutta dolaşan tiroid hormonlarının %99'undan fazlası, proteinlere (en çok tiroksin bağlayıcı globuline) bağlı olarak bulunur. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer. Daha aktif olan form T3'tür. Nükleer reseptörler aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol ederler. Tüm metabolik hızı ayarlayan önemli hormonlardır (4).



Şekil 2.1.2. Tiroid Hormon Sentezi

2.1.4. Tiroid Hormon Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle tiroid bezinin primer bozukluğundan kaynaklandığı için, serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak amacıyla en sık kullanılan birinci basamak testtir (5). Tiroid hormon düzeyindeki en küçük değişiklik, TSH düzeyini ters logaritmik olarak değiştirmekte ve tiroid hormonları normal aralıkta kalsa bile hipofiz bezinden TSH salgısında belirgin değişikliğe yol açmaktadır. Serumda serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) ölçümleri klinik veya subklinik hipertiroidi ayrımında kullanılmaktadır (6).

Tiroid dokusunun değişik komponentlerine karşı gelişen antikorların ölçümü tiroid hastalığının otoimmün yapısı hakkında bilgi verir. Otoimmun tiroid hastalığı en kolay tiroid peroksidaz (TPO) ve Tg'ye karşı gelişmiş, dolaşan antikorların ölçümü ile saptanabilir. Otoimmun tiroid hastalığı olan hastaların hemen tamamında, GH hastalarının ise yaklaşık %80'inde antitiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) pozitiftir. Bu antikorlar, yaşla artan bir sıklıkta ötiroid kadınların %5-15'inde, ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında pozitif olarak bulunabilir. TSH reseptör antikoru (TRAb), GH'de TSH reseptörüne bağlanarak TSH salgılanmasını arttıran ve tiroid bezinin büyümesine sebep olan otoantikordur (7).

2.2. Hipertiroidi

2.2.1. Tanım

- Tirotoksikoz*:* Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir (8).
- Hipertiroidi*:* Tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (8).
- Subklinik hipertiroidi*:* Baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal değerde T3, T4 bulunmasını ifade eder (8).

Aşikar (klinik) hipertiroidi*:* Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek değerde T3,T4 bulunmasını ifade eder (8).

Tablo 2.1. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri (8)

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili Tirotoksikoz • Graves hastalığı • Toksik multinoduler guatr (TMNG) • Toksik adenom (TA) • Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler • Trofoblastik hastalıklar (koriyokarsinom, mol hidatiform) • Gestasyonel hipertiroidizm • TSH salgılayan hipofiz adenomu • Tiroid hormon direnci
Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili Tirotoksikoz • Sessiz tiroidit • Hashitoksikozis • Subakut tiroidit • Amiodarona bağlı tiroidit • Palpasyon tiroiditi • İatrojenik tirotoksikoz • Egzojen tiroid hormon kullanımı • Struma ovari • Akut tiroidit • Follikuler tiroid kanseri yaygın metastazları

2.2.2. Tanı

Bütün hastalarda bilinen veya şüphelenilen hipertiroidi durumlarında ayrıntılı anamnez alınmalı ve nabız, kan basıncı, solunum sayısı, kilo ölçümünün de yapıldığı ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır.

Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündüren bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri vb.) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda T3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal T3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya T3/sT3 (total T3 tercih edilmelidir) bulunması aşikar (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH salgılayan adenom veya tiroid hormon direncini gösterir (9).

Fizik muayenede tiroid boyutu, hassasiyeti, simetrisi ve nodül varlığına bakılmalı; solunum sistemi, kardiyak ve nöromüsküler fonsiyonlar dikkatle incelenmelidir. Ayrıca periferal ödem, göz bulguları ve periferal miksödem değerlendirilmelidir (9).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında radyoaktif iyot uptake (RAİU) gelmelidir. Böylece düşük uptake olan hipertiroidiyi (tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal veya yüksek uptake olan hipertiroididen (GH, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir. Tipik laboratuvar ve klinik bulguların varlığında, sonografik bulgular da destekliyorsa (tiroid inferno paterni ve heterojen parankim), özellikle göz bulguları da varsa Graves hastalığı tanısı sintigrafi veya tutulum bakılmadan da konulabilir (9).

TRAb, GH tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit ve GH ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tg, eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanısında faydalıdır. Tiroid sintigrafisi, TMNG ve TA tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir . Bezde üretimin artmış olduğu durumlarda T3 daha belirgin olarak artar iken, tiroiditlerde genelde T4 artışı daha belirgindir (9,10).

2.2.3. Graves Hastalığı (TDG veya GH)

GH; hipertiroidi, guatr, göz bulgusu (orbitopati) ve bazen pretibial veya lokalize miksödem ile seyreden dermopatinin eşlik ettiği otoimmün hastalıktır. TRAb (TSI), TSH reseptörünü (TSHR) aktive ederek tiroid hormon sentezini ve tiroid bezi boyutlarını arttırır; böylece diffüz guatr oluşur (10,11).

GH'de ana otoantijen TSHR primer olarak tiroid dokusundan, ayrıca adipositlerden, fibroblastlardan, kemik hücrelerinden de sentezlenmektedir. TSH, TSHR yoluyla tiroid bezinin büyümesini, tiroid hormon üretimini ve sentezlenmesini düzenler. TSHR kompleks posttranslayonel yollar ile dimerizasyon ve intramoleküler parçalanmaya uğrar ve 2 subüniteli reseptör yapısını alır. Posttranslasyonel olaylar reseptör antijenitesini etkileyebilmektedir. İmmün sisteme TSHR sunumunu sağlayan faktörler çok iyi anlaşılmamakta, ancak genetik etkilenme üzerine yoğunlaşılmaktadır. Genetik etkilenme ile timik hücrelerden birçok çeşit TSHR salgılanması nedeniyle tiroid dokusu kendisine karşı direnç oluşturmaktadır (11).

GH seyri sırasında sıklıkla saptanan diğer tiroid otoantikorları arasında anti-TPO, antitiroglobulin antikorlar (anti-Tg) ve TSH'ın bağlanmasını bloke eden TRAb sayılabilir (11).

GH'de temel patoloji halen bilinmemektedir. Hasta insanlarda, monozigotik ikizler ve birinci dereceden akrabalarda daha yüksek insidansın saptanması genetik yatkınlığa işaret etmektedir. GH başlangıcını tetikleme olasılığı olan çevresel faktörler arasında sigara kullanımı, diyette yüksek miktarda iyot alımı, stresli yaşam ve bazı enfeksiyonlar vardır (11,12).

2.2.4. Kronik Otoimmün Tiroidit (CAT, HT – Hashimoto Tiroiditi)

Hashimoto tiroiditi (HT) en sık görülen OİTH'dir.Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20kat) görülmektedir. Yavaş gelişen hipotiroidi,tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle büyümesi ve/veya otoimmüniteye bağlı atrofisiyle meydana gelir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür (12,13).

HT, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile lenfoid follikülller oluşur. Lenfoid Follikülller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi meydana getirir.(13)

Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastaların ilk başvuruları asemptomatik ötiroididen hipotirodide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler.Bazen de hastalığın tirotoksikoz dönemi ateş ve boyun ağrısı gibi gürültülü bulgularla seyredebilir. Bu durum hastalığın subakut granülamatöz tiroiditle karışmasına neden olabilir. Hastalığın farkındalığını hipotiroidinin gelişme hızı ve şiddeti belirler. HT, tiroid fonksiyonunun genellikle yavaş bir şekilde kaybına neden olur. Aşikâr hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı hâle gelir (14).

Sert ve düzensiz guatr olması, subklinik veya aşikâr hipotiroidi HT düşündürür. Tiroid bezinde nodüler yapılar palpe edilebilir. Anti-TPO veya antiTg'den biri %90 ihtimalle bazen her ikisi yüksek bulunur. TSH yüksekliği ve ciddi otoantikor pozitifliğinde aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı her yıl için %5'tir. Tiroid USG değerlendirmesinde; parankim heterojen, ekojenite azalmış ve sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. USG, HT tanısında şart olmamakla birlikte, parankimdeki heterojenitenin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül varlığını tespit etmek için önemlidir (14).

2.2.5. Subakut Granülamatöz Tiroidit(SAT) (DeQuervain Tiroiditi)

Ağrılı tiroid bezi hastalıklarının en sık nedenidir. SAT viral enfeksiyonlar ve/veya postviral inflamatuvar yanıt sonucunda gelişmektedir. Hikayede, genellikle tiroidit bulgularının ortaya çıkmasından 2-8 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolları enfeksiyonu mevcuttur. SAT gelişiminde tiroid otoimmünitesinin primer rolü olmadığı bilinmektedir, ancak bircok etnik grupta HLA-B35 ile SAT riskinin kuvvetle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otoimmün tiroid hastalıklarından (OİTH) farklı olarak immünolojik, inflamatuvar reaksiyon kendi kendini sınırlamakta ve genellikle kalıcı olmamaktadır (15).

Patofizyolojide foliküler epitelin apopitozu ve folikül bütünlüğünün bozulması esastır. Olayların gelişimi aşağıdaki sırayla izlenir:

1. Tg, T4 ve iyodinize tiroglobulin fragmanları folikül destruksiyonu sonucunda dolaşıma salınır. Tg'nin yanında serum sT4 duzeyinde de artış olur ve bu durum kliniğe başlangıçta tirotoksikoz olarak yansır.

2. Takiben TSH duzeyi baskılanır ve tiroid bezinden hormon sentezi durur. Sonucta bu aşamada tum destrüktif tiroiditlerde olduğu gibi, tiroid bezinde radyoaktif iyot tutulum (RAIU) azalmaktadır. Hastalığın sonraki evresinde depo hormonların tukenmesi ile serum T4 konsantrasyonları düşer ve dolayısıyla T3 duşebilir, TSH düzeyi artar.

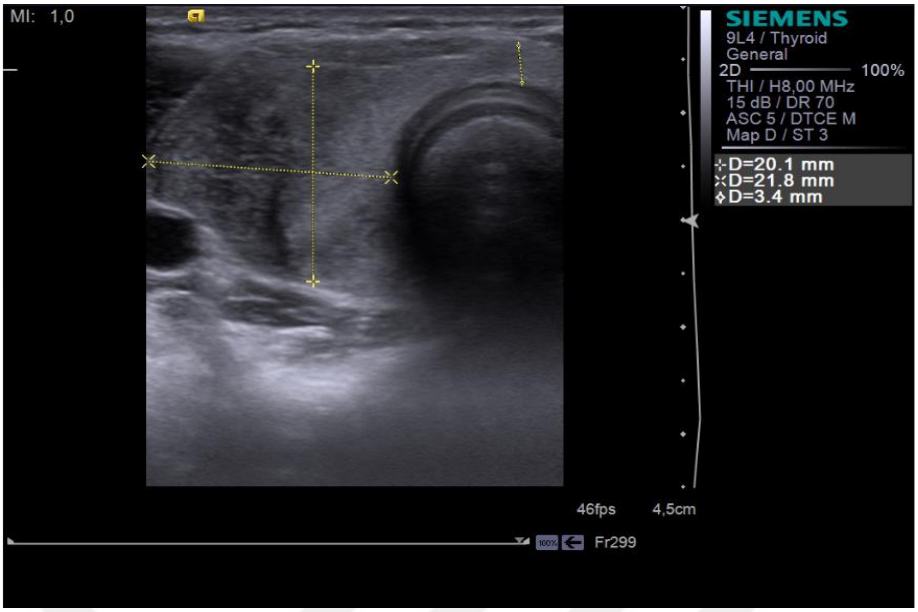
3. Destrüksiyonun durması ve artan TSH ile RAIU bir sure icin normalin uzerinde veya normal olabilir ve bu donemde boşalan hormon depoları yerine konulur. Sonuç olarak, serum T4 ve T3 duzeyi ve TSH konsantrasyonu normal sınırlara geriler ve genellikle ötiroidizmle hastalık sonuclanır. Bu sureclerin suresi değişken ve tedaviye başlamakla etkilenebilse de genellikle ortalama butun fazlar 1 ay civarında ve hastalığın toplam suresi 2-3 ay civarında olarak düşünülebilir (15).

2.3. Hipertiroidi ve Tirotoksikozda Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Konvansiyonel Ultrasonografi (B-mod USG)

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede oldukça hassas bir yöntemdir. USG, hem tanısal amaçlı (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) hem tedavi amaçlı (kist aspirasyonu, etanol enjeksiyonu, lazer terapi vb.) kullanılır. Ayrıca verilen tedavinin etkinliğini izleme, tiroid nodüllerinin boyutunu takip etme, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etme amacı ile kullanılır (16).

Tiroid USG'si, OİTH olanlarda dokudaki eko değişikliklerini göstermede oldukça faydalıdır. Patofizyolojide görülen lenfositik infiltrasyona bağlı değişen derecelerde görulebilen fibrozis ve folikuler yapının bozulması, USG'de fokal veya yaygın hipoekojenite, hipoekoik "mikronoduler" (pseudonodüler) görünüm, izole yama tarzında hipoekojenite ve hiperekoik septasyonlar görulebilir. Bu görünümler bezde ortaya cıkan histopatolojik değişikliklere paraleldir (17).



Şekil 2.3.1. B-mode USG ile Tiroid parankim değerlendirmesi

OİTH'nin şiddeti ve süresine göre USG görünümü değişiklik gösterebilir. Tiroid parankim hasarına bağlı olarak ekojenite giderek azalır, istmus başta kalınlaşır, sonra incelebilir. Tiroid kapsulu düzensiz ve kesintili halde gorulebilir, santral ve periferik reaktif ozellikli lenfadenopatiler özellikle gençlerde ve aktif hastalıkta daha yaygın olmak üzere sıklıkla görülebilir. Karakteristik USG bulguları,
aşikar tiroid disfonksiyonu gelişim riskinin belirlenmesi açısından yararlıdır. HT ve GH'nın sonografik bulguları genellikle birbirine benzerdir (16,18).

Tiroid USG, OİTH varlığını doğrulamak icin kullanılabilecek bir yontemdir. Özellikle tirotoksikoz etiyolojisini değerlendirirken, artmış Doppler sinyali (tiroid inferno paterni) GH tanısına yardımcıdır. Benzer görünüm HT'nin remisyon döneminde de izlenebilir. Konvansiyonel USG yöntemleri ile GH, HT ve SAT birbirinden ayırt edilemeyebilir (18).

2.3.2. Elastografi

Elastografi, yakın dönemde geliştirilerek kullanıma girmiş USG temelli bir teknik olup, dokunun mekanik özelliklerini kalitatif, görsel ya da kantitatif olarak belirler (2). İlk olarak 1987 yılında Krouskop ve arkadaşlarınca uygulanmıştır. Bu USG tekniği, B-mod incelemedeki gibi akustik empedansı ya da renkli Doppler ultrasonografideki (RDUS) gibi vasküler kan akımını ölçmez. Dokunun elastisitesi

ile ilgili bilgi sağlaması sayesinde sonografik görüntülemeye yeni bir boyut getirmiştir. Elastisite; bir dokunun, dışardan uygulanan güç ile deforme olabilme ve bu güç ortadan kaldırıldığında orijinal haline gelebilme yeteneğidir. Doku deformasyonu, dokunun sertliği ile ters orantılı olup yumuşak dokular fazla, sert dokular daha az deforme olur. Buna parelel olarak yağ dokusu kolay deforme olurken fibröz veya kanser dokuları yağ ve kas gibi yumuşak dokulara göre ilk durumlarına daha geç dönerler (19).

Doku sertliğinin ölçümü Young elastik modülü adı verilen bir temele dayanmaktadır. Bu modelde, longitudinal bir kuvvet ile karşılaşan dokularda longitudinal deformasyonun miktarı ölçülerek doku elastikiyeti hakkında bilgi edinilebilir. Bu bilgi ekranda renkli olarak veya yeni sistemlerde kantitatif değerler olarak kodlanır (20,21)

Elastografinin ticari ultrason sistemlerine girişi ile birlikte klinik araştırmalar artarak devam etmektedir. Literatürde elastografi karaciğer, meme, prostat, pankreas, tiroid, serviks ve lenf nodlarında kanser alanını ve varlığını ortaya koymak için kullanılmıştır (20,21).

Ultrason Elastografi teknikleri basıncın uygulanma biçimine, dokudaki yer değiştirme özelliklerine ve görüntü oluşturma yöntemine göre farklılıklar göstermektedir (21). Günümüzde dokuların USG ile esnekliğini ölçen iki temel elastografi yöntemi mevcuttur: Kompresif elastografi ve Shear wave elastografi. Mekanik stresin nasıl uygulandığına ve oluşan deformasyonun nasıl ölçüldüğüne bağlı olarak çeşitli elastisite modül türleri tanımlanmıştır. Young modülü, Shear modülü en önemli olanlarıdır; Bu modüller temel alınarak dokuların non-invaziv olarak değerlendirilmesine yönelik teknolojiler gelişmeye devam etmektedir. Young modülü baz alınarak kalitatif elastografi (Kompresif Elastografi), Shear modülü baz alınarak da kantitatif elastografi (Shear-Wave Elastografi) yöntemleri geliştirilmiştir. Her iki yöntemde de ultrason probunun ilgilenilen bölgeye yerleştirilmesiyle veriler elde edilir. Shear (kayma) dalgalarının yayılma hızının ölçümü doku elastikiyetinin nicel değerlendirilmesine olanak sağlar (22,23).

- **Kompresif Elastografi:** Ticari olarak en yaygın elastografi tekniğidir. Dokunun elastikliği, transdüserin tekrarlayan kompresif hareketi sırasında dokudan gelen eko sinyallerinin bozulmalarının analiz edilmesi ile tespit edilmektedir. Bazı USG cihazlarında ise, solunum ve kalp atışı gibi doğal vücut hareketleri sırasında olan eko sinyal bozulmaları hesaplanmaktadır. Bu teknikte, kompresyonun uygulandığı longitudinal yönde yer değişikliği hesaplanmaktadır. Sert dokularda daha az deformasyon oluşurken, yumuşak dokularda daha çok deformasyon oluşmaktadır. Dokunun esneklik ya da elastik sonuçları farklı USG cihazlarında farklı yöntemlerle temsil edilmektedir. En sık kullanılan yöntemde dokunun elastik sonuçları renklerle kodlanarak B-mod görüntü üzerine süperpoze edilir. Sıklıkla, renk skalasında mavi renk en sert dokuyu temsil ederken kırmızı en yumuşak dokuyu temsil etmektedir. Ancak aynı ultrason cihazında farklı renk kodlamalarının seçilebildiği unutulmamalıdır (24).
- **Shear Wave Elastografi:** Yeni nesil USG cihazlarda bulunan, kompresif elastografiye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisidir. Bu modda, dış kompresyon yerine USG probları ile dokuya kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçte (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanmaktadır. Bu kuvvet, dokuda küçük yer değiştirmelere sebep olmaktadır (1-10 µm). Horizontal planda olan bu yer değiştirmelere "shear wave" adı verilmektedir. Yüksek hızlı üstün USG örnekleme teknikleri ile bu dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülebilmektedir. 'Shear wave' hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır(m/s veya kilopaskal olarak). Bu teknikte, hafif prob kompresyonu yeterli olup kullanıcı değişkenliği ortadan kaldırılmıştır. Dokuya uygulanan kuvvet değişmez olup tek değişken "shear wave" ilerleme hızıdır. Dolayısıyla elde edilen hız değerleri objektif elastisite değerlerini göstermektedir. Kompresif elastografide olan kullanıcı bağımlılığı sınırlaması ortadan kalkmaktadır (25,26).

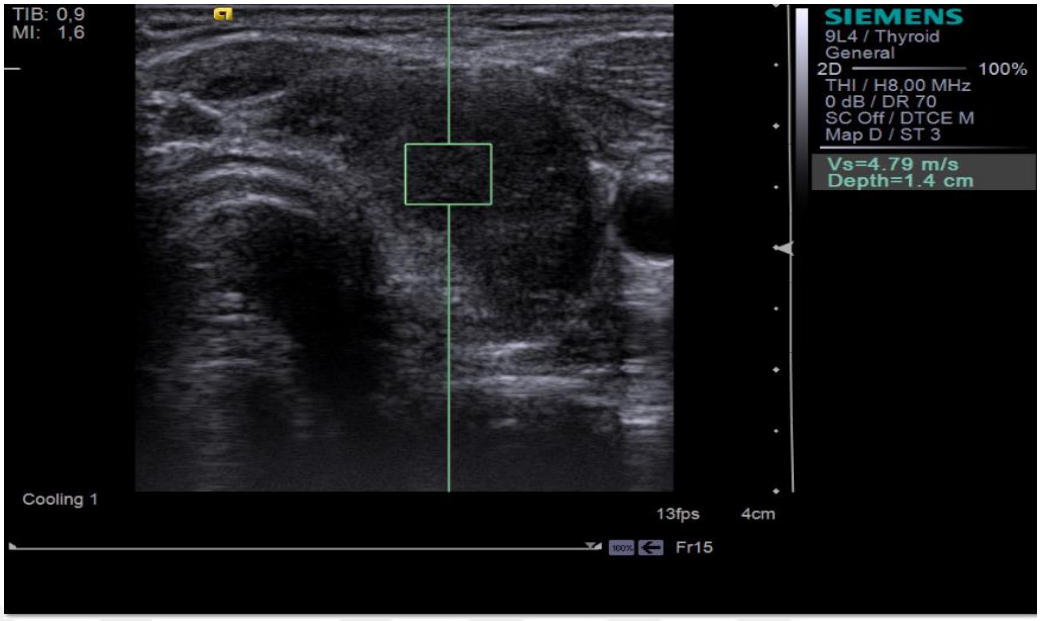
Günümüzde iki 'shear wave' teknolojisi mevcuttur: *Akustik Radyasyon Güç İmpuls (ARFI)* ve *Supersonic Shear görüntüleme*. Akustik radyasyon güç impuls görüntülemede, 'shear wave' hızı (m/s) cinsinden verilmektedir. Supersonic shear görüntüleme, ARFI teknolojisine benzemektedir.Ancak burada dokuların sertliği

kilopaskal (kPa) cinsinden verilmektedir. Bu teknikte ayrıca daha optimal bir değerlendirme için dokular sertliklerine göre renklendirilmiştir (sert dokular kırmızı, yumuşak dokular mavi ile).

2.3.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Tekniği

Akustik radyasyon kuvveti bir ortamda akustik dalgaların yayılımı ile ilişkilidir. ARFI tekniğinde, USG probu ile oluşturulan kısa süreli (0,03-0,4 msn) ve yüksek enerjili akustik pulslar ROI ile belirlenen dokuda lokalize çok küçük boyutta yer değişikliğine (1-20 μm) neden olur. Bu yer değişikliği hareketi sonucu shear dalgaları oluşur ve bu dalgalar USG cihazı tarafından ultrason korelasyon yöntemi ile tespit edilir. ARFI tekniği ile shear dalgalarının hızları ölçülmeden sadece akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokularda oluşan yer değişiklikleri ölçülerek kalitatif görüntüler elde edilebilir. Kantitatif değerlendirmede ise doku sertliği arttıkça SW hızı artar. ARFI tekniğinde shear dalgaları hızının ölçümü 1x0,5 cm boyutlarında dikdörtgen bir kutucukta yapılır. Shear dalgalarının hızları m/sn ile ifade edilir ve doku elastisitesinin karekköküne eş değerdir (27). ARFI tekniği ilk olarak abdomen kullanımlarda özellikler sirozlu hastalarda fibrozis derecesini tahmin etmek için kullanılmasına rağmen 9 MHz gibi yüksek titreşim probların kullanımı ile tiroid ve meme lezyonlarında da kullanılmaya başlanmıştır (28).

ARFI elastografi yöntemi ile maksimum 9-10 m/sn hızında ölçümler yapılabilmektedir. Bu nedenle sertlik düzeyi çok yüksek lezyonlarda sayısal ölçümler yapılamamaktadır (28).



Şekil 2.3.3. ARFI Elastografi ile tiroid parankimi incelemesi

ARFI tekniği 2002 yılında tanımlanmıştır ve ARFI-VTQ tekniği kantitatif bir değerlendirme tekniği olup farklı tanısal çalışmalarda kullanılmıştır. ARFI elastografide virtual touch görüntüleme ve virtual touch tissue quantification uygulamaları bulunur. Virtual touch doku görüntülemede ilk olarak, ilgili bölgeden B mode sonografik referans görüntü elde edilir. İkinci olarak kısa (yaklaşık 100 microseconds) akustik push puls dokudan geçirilir. Virtual touch quantification konvansiyonel ultrason görüntüsünde ROI yerleştirilerek ilgili yerden ölçüm yapılır. Seçilen lokalizasyondan multiple ölçümler yapılır ve kantitatif sayısal değerler elde edilir. Bu sayısal değerler üzerinde ROI nin bulunduğu dokunun sertliği ile ilişkilidir (29).

Daha önceki çalışmalarda USG- elastografi tiroid nodüllerinin sertliğini değerlendirmek ve malignleri benign olanlardan ayırt etmek için kullanılmıştır. Son yıllarda ise yaygın tiroid patolojilerini ayırt etmek için parankimal sertliği değerlendirmede "Shear Wave" Elastografi teknikleri kulanılmaya başlanmıştır (29).

2.3.4. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi günlük kullanımda en çok uygulanan nükleer tıp yöntemidir. Bu yöntemle tiroid bezinin morfolojisi, tiroid anomalileri ektopik veya rezidü tiroid dokuları belirlenir. Normal fonksiyon gösteren tiroid dokusu yanısıra, hipoaktif yada hiperaktif nodüllerin belirlenmesi açısından da önemlidir. Uptake testleri ve bez içerisideki aktivite dağılımlarını göstermesi ile otoimmün tiroiditlerin tanısına yardımcı olması açısından önemlidir. Tiroid sintigrafisi acil durumlar dışıda gebe hastalarda tercih edilmemelidir (30).

I-131, I-123 ve Tc 99m Perteknetat tiroid sintigrafisi için kullanılan radyofarmasötiklerdir. Bu radyofarmasötikler ‘’trapping’’ denilen aktif transport yöntemi ile tiroid hücresi içine alınırlar. İyot analogları olan I-123 ve I-131, tiroid peroksidaz enzimi tarafından okside edilerek ‘’organifikasyon’’ işlemiyle MIT ve DIT’lerin yapısına katılırlar. Tc 99m Perteknetat ise orgnifikasyona katılmaz, trapping’e uğradıktan sonra yavaşça tiroid hücrelerinden dışarı atılır (31).

2.3.5. Tiroid Uptake çalışması

I-131, I-123 veya Tc-99m Perteknetat gibi radyonüklidler kullanılarak tiroid bezinin fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. En sık tiroiditlerin ayırıcı tanısında olmak üzere, radyoaktif iyot tedavisi öncesi doz belirlemede, operasyon sonrası rezidü tiroid dokusunun miktarını göstermek için kullanılır. Maliyeti ve radyasyon maruziyeti nedeniyle ayırıcı tanı için diğer tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmektedir. RAIU testi tek kanallı bir gamma sayacı olan tiroid uptake cihazı ile yapılır. Hasta hazırlığından sonra bir bardak içerisinde 5-10 µCi radyoaktif iyot, uptake hastaya içirilir. Daha sonra 4. ve 24. saatlerde boyun ve uyluk bölgelerinden prob eşit mesafede duracak şekilde birer dakikalık sayımlar alınır. Uyluk bölgesindeki sayımlar, background sayımları olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda normal uptake değerleri, 4. saat için % 6-18, 24. saat için %20-40’dur (30,31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada 2018 yılı Ağustos - Kasım ayları arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Polikliniği ile Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve tirotoksikoz saptanan 64 hasta (53 kadın; 11 erkek) yer aldı. Tirotoksikoz saptanan hastalar, aldıkları tanılara göre 3 gruba ayrıldı. SAT tanısı alan 21 kişi, GH tanısı alan 36 kişi, HT tanısı alan 7 kişi dahil edildi.

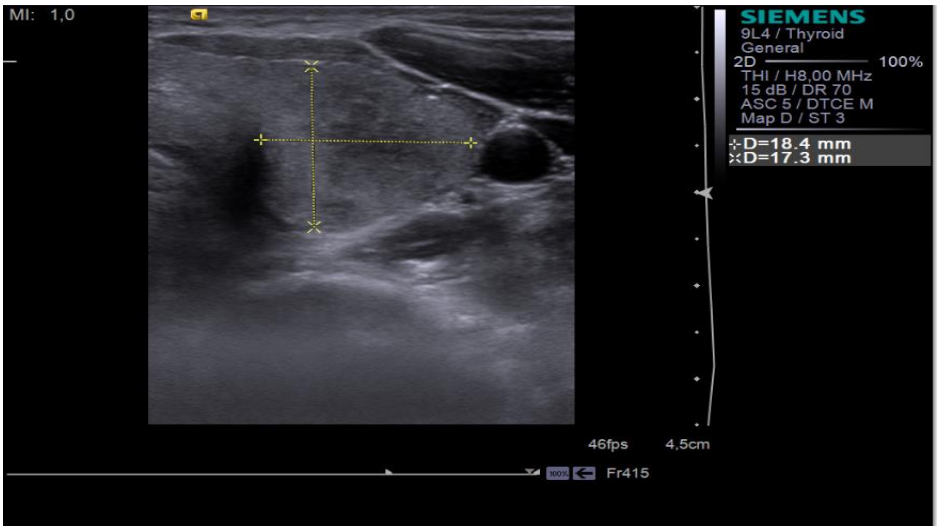
Graves hastalığı (GH) grubunun anamnez ve muayenesinde; terleme,sinirlilik, taşikardi saç dökülmesi sorgulandı. Guatr, graves orbitopatisi, pretibial ödem veya lokalize miksödem araştırıldı; Sonrasinda TSH, sT4, sT3 testlerinin yanı sıra Anti TPO, Anti Tg, TSI tetkikleri çalışıldı. TSI değeri >0,55 IU/ml saptandı (TSI kesim değeri >0,55 IU/mL). Ek olarak B mode Tiroid USG ve Tiroid Uptake çalışması yapıldı. USG'de hastalarda doppler incelemede kanlanma artışı olması önemsendi, bazı hastalarda tiroid inferno paterni saptandı. Tanıyı kesinleştirmek için I-131 ile yapılan Tiroid uptake çalışmasında, iyot uptake oranı >%40 olarak artmış saptandı (normali %20-40).

Hashimoto tiroiditi hipertiroidi dönemi (HT), grubunun anamnez ve muayenesinde aile öyküsü, ek otoimmün hastalık varlığı sorgulandı, sert ve düzensiz guatr olması araştırıldı. Sonrasinda TSH, sT4, sT3 testlerinin yanı sıra Anti TPO, Anti Tg, TSI tetkikleri çalışıldı. Anti TPO yüksekliği, Anti TG yüksekliği veya ikisinin birlikte yüksekliği önemsendi. TSI düşük saptandı. Tiroid USG'de parankim heterojenitesi görülmesi ve sınırları net belli olmayan psödonodüler görünüm saptanması dikkate alındı. I-131 ile tiroid uptake çalışması yapıldı,Uptake değerinin düşük olması (normali %20 – 40), HT'nin GH ile ayırıcı tanısında dikkate alındı.

Subakut tiroidit (SAT) grubunun anamnez ve muayenesinde; 2-8 hafta içerisinde geçirilmiş üst solunum yolları enfeksiyonu (özellikle viral etyoloji ile gelişen) sorgulandı, ağrılı tiroid bezi saptandı. Ayırıcı tanı için Anti TPO, Anti Tg, TSI , sedimantasyon (ESR), WBC testleri çalışıldı. ESR ve WBC yüksek, belirtilen diğer tetkikler normal aralıkta saptandı. Ek olarak tiroid USG ve Tiroid uptake çalışması yapıldı. Uptake çalışmasında I-131 uptake değeri düşük (normali %20 – 40) saptandı.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar,
- gebelik durumu olanlar,
- daha önceden tirotoksikoz saptanmış ve tedavi alan hastalar,
- ekzojen iyot alımı olduğu saptananlar,
- toksik adenom ve toksik multinoduler guatr saptananlar,
- ilaca bağlı tirotoksikozu olduğu saptananlar,
- geçmişte levotiroksin sodyum kullanımı olduğu saptananlar çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 3.1. B-mode USG ile Tiroid nodülü değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara tanı aldığı gün tedavi başlanmadan önce, barkod kesilmeden ve mesai dışında , deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından tiroid ARFI- elastografi incelemesi yapıldı. Hastalara araştırmaya niçin dahil

edildikleri, araştırıcı hekim tarafından detaylı olarak açıklandı ,aydınlatılmış onamları yazılı olarak alındı.

Bu tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na başvurulmuş olup 488651165-020 sayı numarası ile onay alınmıştır..

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07/09/2018 tarihinde 2072 sayı numarası ile onaylanmıştır. İlgili belgeler EK 1 bölümünde sunulmuştur.

3.2. Örneklem Büyüklüğü ve Sayısı Belirleme

Örneklem büyüklüğü G*power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. Değerlendirilecek sayısal değişkenler arasında iki grup arasındaki farkın orta etki büyüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı olması öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 %90 güçte hastalık gruplarının ikiye bir oranında, örneklem büyüklüğü 21(SAT grubu)- 42(OITH(GH+HT) grubu) olarak hesaplanmıştır.

3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

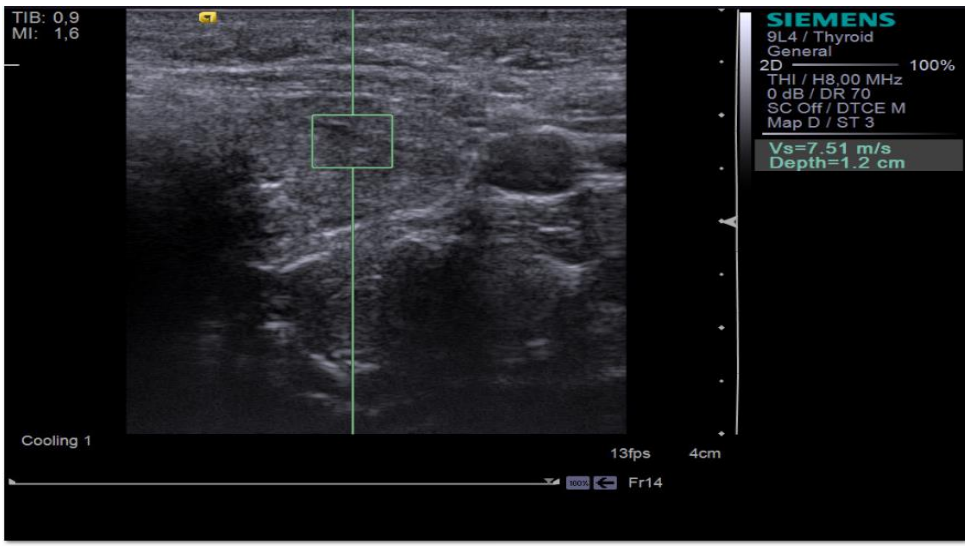
Tüm serolojik belirteçler ve ARFI elastografi yöntemi ile tiroid sertliği ölçümü, 1 hafta içerisinde tamamlanmıştır. Enzimatik aktiviteler Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC) standartlarına uygun olarak 37 ℃'de ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, bir defaya mahsus olmak üzere en az 12 saatlik açlık sonrası sabah (08:00 – 10:00 saatleri arasında) kan örnekleri alındı. Jelli kuru tüplere alınan kan örnekleri yarım saat bekletildikten sonra 4.000 g, +4ºC'de 10 dakika santrifüj edildi. Ependorf tüplere alınan serum örnekleri, toplu olarak aynı günde çalışılmak amacıyla analiz yapılıncaya kadar -86℃ derin dondurucuda saklandı.

Alınan kan örneklerinden, sT3, sT4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO,TSI düzeyleri, Beckman Coulter DXI 800 A cihazında kemiluminesans immunassay yöntemi ile; antitiroid peroksidaz, antitiroglobulin ve tiroglobulin antikor düzeyleri Siemens immulite-2000 cihazında kemiluminesans immunassay yöntemi ile Biyokimya laboratuarında ölçüldü. Hemogram tetkiki Sysmex XT-2000 cihazında flow sitometri yöntemi ile laboratuar referans değerleri baz alınarak çalışıldı, sedimantasyon(ESR) değeri, Sedisystem cihazında, sitratlı tüplere alınan kan örneği (200 mm uzunluğunda 3 mm çapında tüpler kullanıldı) otomatik olarak 5 dakika karıştırıldı ve 20 dakika boyunca CCD kamera tarafından okundu. Bulunan değerler Westergren metodu ile oranlanarak 0,5 ve 1 saatlik sedimentasyon değerleri hesaplandı.

3.4. ARFI Elastografi Yönteminin Uygulanışı

Bütün uygulamalar Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Kliniği'nde uzun süredir ARFI-elastografi deneyimi olan tek bir radyoloji uzmanı hekim tarafından yapıldı. Proba elle baskı yapılmaması açısından azami gayret gösterildi. ARFI elastografi tetkiki yapılmadan önce, hastaların tiroid bezine B-mod USG yapılarak tiroid nodülü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. ARFI elastografi yöntemi ACUSON S2000 ultrason sisteminde(Siemens, California, US), lineer prob (4-9 MHz) kullanılarak supine pozisyonda yapıldı.



Şekil 3.3. ARFI elastografi, ROI penceresi ile tiroid parankim sertliği ölçümü

Tiroid bezi üzerine yerleştirilen lineer prob ile parankime kısa süreli (0,03-0,4 msn) ve yüksek enerjili akustik pulslar verildi. Bu puslar ile tiroid parankiminde yer değişimi nedeniyle shear dalgaları oluşturuldu. ARFI tekniğinde shear dalgaları hızının ölçümü 1x0,5 cm boyutlarında dikdörtgen bir kutucukta(ROI) yapılmaktadır. Akustik pulsların verildiği bu alana ROI yerleştirilerek m/s cinsinden SWV (shear wave velocity: shear dalgasının yayılma hızı) hesaplandı. ROI çizilen alanların parankim içerisinde kalmasına dikkat edildi. Tiroid parankimi dahilindeki majör vasküler yapılar ve parankim etrafındaki yumuşak dokunun ROI alanına girmemesine dikkat edildi. Tiroid sağ lobdan 6 kez, sol lobdan 6 kez ARFI değeri kaydedildi. Bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak tiroid bezinin ortalama ARFI değeri (mARFIv) elde edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulunu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. İkiden çok gruplarda sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağlamadığından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi Backward Metot ile incelendi. Kesim değeri incelemesi ROC Curve analiz ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırma kapsamında tirotoksikoz saptanan 64 hasta ARFI elastografi uygulamasıyla incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 38,9±14,8 (min:18-max:79) yıl olup %82,8'i (n:53) kadın %17,2'si (n:11) erkekti.

Araştırmaya dahil edilen hastaların %32,8'i SAT (n:21), %56,2'si GH (n:36), %11'i HT (n:7) tanısı almıştı. Bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi.

SAT hastalarının yaş ortalaması (39,6±12,2), GH hastalarının yaş ortalaması (38,0±14,6), HT hastalarının yaş ortalaması (42,4±23,2) olarak saptanmıştı.

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.1. ve Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

		SAT (n=21)	**GH (n=36)**	**HT (n=7)**	
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	p
Yaş (Yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		39,6±12,2 (22-72)	38,0±14,6 (18-71)	42,4±23,2 (18-79)	0,859
Cinsiyet n (%)	Erkek	2 (9,5)	7 (19,4)	2 (28,6)	0,344
	Kadın	19 (90,5)	29 (80,6)	5 (71,4)	

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis)

Hastalık gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,859 p=0,344)(Tablo 4.1)

Araştırmaya katılan çalışma gruplarında bütün hastaların TSH değerleri baskılı, sT3 ve sT4 değerleri normalden yüksekti. Bu değerlere bakılarak hastaların tirotoksikoz tablosunda olduğu teyit edildi. GH grubundaki hastalara Tiroid I-131 Uptake çalışması yapıldı. Normali (%20 – 40) olan uptake değeri, GH grubunun tamamında üst sınırdan daha yüksek olarak sonuçlandı.TSI tetkiki kesim (cut-off) değeri çalıştığımız laboratuvarda >0,55 IU/mL idi. Bu bağlamda GH hasta grubunda 1 hastanın TSI değerinin kesim değerin altında olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	SAT	GH	HT	
	Ort. ±SD (Min-Maks)	Ort. ±SD (Min-Maks)	Ort. ±SD (Min-Maks)	p
TSH (µIU/mL)	0,04 ±0,06 (0,001-0,22)	0,01 ±0,00 (0,005-0,019)	0,01 ±0,01 (0,005-0,018)	**<0,001**
n(%)**Düşük**	21 (100)	36 (100)	7 (100)	-
ST4 (ng/dL)	2,73 ±1,69 (1,82-8,64)	3,15 ±1,66 (1,74-7,77)	2,18 ±1,01 (1,81-4)	0,147
n(%)**Yüksek**	21 (100)	36 (100)	7 (100)	-
ST3(pg/mL)	5,98 ±2,07 (3,52-9,19)	11,3 ±7,5 (3,48-32,1)	5,78 ±2,93 (3,52-11,1)	**0,001**
n(%)**Yüksek**	21 (100)	36 (100)	7 (100)	-
ANTİ TPO (U/mL)	32,8 ±95,8 (0,3-447)	294,4 ±331,1 (1,1-1444)	226,6 ±211,2 (17-600)	**<0,001**
n(%)**Düşük**	2 (9,5)	1 (2,8)	0 (0,0)	**0,003**
Normal	10 (47,6)	4 11,1 ()	0 (0,0)	
Yüksek	9 (42,9)	31 (86,1)	7 (100)	
ANTİ-TG (U/mL)	114,8 ±237,0 (0,4-912)	274,9 ±565,8 (0,9-3028)	713,9 ±1216,5 (14-3394)	**0,032**
n(%)**Normal**	8 (38,1)	8 (22,2)	0 (0,0)	0,111
Yüksek	13 (61,9)	28 (77,8)	7 (100)	
TSI(IU/mL)	0,20 ±0,45 (0,10-0,36)	7,67 ±11,56 (0,47-53)	0,11 ±0,02 (0,10-0,14)	**<0,001**
n(%)**Normal**	21 (100)	1 (2,8)	7 (100)	**-**
Yüksek	0 (0,0)	35 (97,2)	0 (0,0)	
SEDİM(mm)	24,0 ±19,5 (5-86)	24,6 ±19,3 (2-76)	19,9 ±12,7 (8-38)	0,971
WBC(10^3/µL)	7700,0 ±2334,7 (4750-12230)	2099,7 (3940-12480)	6974,3 ±1528,6 (5120-9600)	0,708
n(%)**Düşük**	0 (0,0)	2 (5,6)	0,00 ()	0,701
Normal	18 (85,7)	31 (86,1)	7 (100)	
Yüksek	3 (14,3)	3 (8,3)	0 (0,0)	
I-131 Uptake değeri(%) (24.s)		47,33 ±14,16 (32-74,1)		

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis) TSH: Tiroid stimülan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; TSI: Tiroid stimülan immünglobulin; Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz antikor; Anti-Tg: Anti tiroglobulin; Sedim: Eritrosit sedimantasyon hızı(ESR); WBC: Beyaz küre sayımı.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının bazı laboratuvar tetkiklerinin birbiri ile karşılaştırılması, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır (p<0,017).

	SAT vs GH	SAT vs HT	GH vs HT
	p	p	p
TSH	**<0,001**	0,153	0,046
ANTİ TPO	**<0,001**	**0,001**	0,961
ANTİ-TG	0,101	**0,013**	0,110
TSI	**<0,001**	0,440	**<0,001**

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis) TSH: Tiroid stimülan hormon; Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz antikor; Anti-Tg: Anti tiroglobulin; TSI: Tiroid stimülan immünglobulin

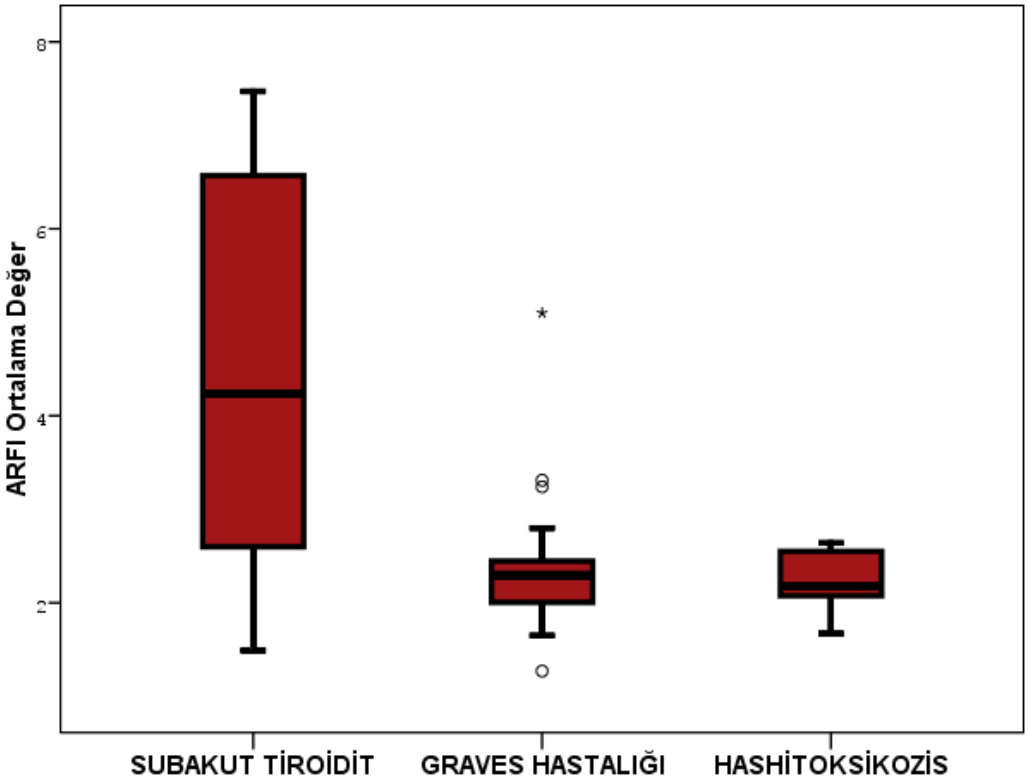
Tabla 4.3.'te yer alan karşılaştırmada SAT grubunun TSI ve Anti-TPO düzeylerinin Graves Hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (sırasıyla p<0,001 , p<0,001). Yine aynı karşılaştırmada TSI değerinin GH hastalarında HT hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Anti TPO değerinin GH ve HT grubunda SAT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p<0,01 , p=0,01).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının ARFI değerleri ortalamasının karşılaştırılması

	SAT		GH		HT		
	Ort. ±SD (Min-Maks)		Ort. ±SD (Min-Maks)		Ort. ±SD (Min-Maks)		p
ARFI Ort. Değer (m/s)	4,5 ±2,1	1,5-7,5 (4,24)	2,4 ±0,6	1,27-5,1 (2,3)	2,3 ±0,4	1,67-2,6 (2,2)	**<0,001**

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis); ARFI: Acoustic radiation force impulse

Hasta gruplarının ARFI ortalama değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).



Şekil 4.1. SAT, GD ve HT gruplarının Box plot (kutu grafiği) yöntemi ile ARFI ortalama değer(m/s) dağılım grafiği

Tablo 4.5. Alt Grup Analizleri

	SAT vs GH	**SAT vs HT**	**GH vs HT**
	p	p	p
ARFI Ort. Değer (m/s)	**<0,001**	**0,014**	0,921

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis); ARFI: Acoustic radiation force impulse

Tablo 4.5.'teki karşılaşırmaya göre SAT grubunun ARFI ortalaması, GH ve HT'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla p<0,001 p=0,014). Ancak GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (p=0,921).

Tablo 4.6. ARFI ortalama değerleri ile bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	SAT		GH		HT	
	ARFI Ortalama Değer		ARFI Ortalama Değer		ARFI Ortalama Değer	
	rho	p	Rho(r)	p	rho	p
Yaş	-0,063	0,786	-0,132	0,443	0,500	0,253
TSH	-0,490	**0,024**	0,185	0,279	-0,556	0,195
ST4	0,338	0,133	0,206	0,227	0,321	0,482
ST3	0,326	0,149	0,185	0,279	0,250	0,589
ANTİ TPO	0,151	0,514	0,579	**<0,001**	-0,143	0,760
ANTİ-TG	0,197	0,392	0,413	**0,012**	-0,036	0,939
TSI	-0,074	0,750	0,075	0,664	-0,408	0,363
Sedim	0,596	**0,004**	0,137	0,426	-0,618	0,139
WBC	0,475	**0,029**	0,384	**0,021**	-0,143	0,760
I-131 Uptake değeri(24.s)			0,305	0,079		

ort: Ortalama; SD: Standart sapma; rho: Korelasyon katsayısı; GH: Graves Hastalığı; SAT: Subakut Tiroidit; HT: Hashimoto tiroiditi hipertiroidi evresi(Hashitoksikozis); ARFI: Acoustic radiation force impulse; TSH: Tiroid stimülan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; TSI: Tiroid stimülan immünglobulin; Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz antikor; Anti-Tg: Anti tiroglobulin; I-131 uptake değeri: Nükleer Tıp iyot 131 tiroid uprake çalışması 24. Saat ölçümü

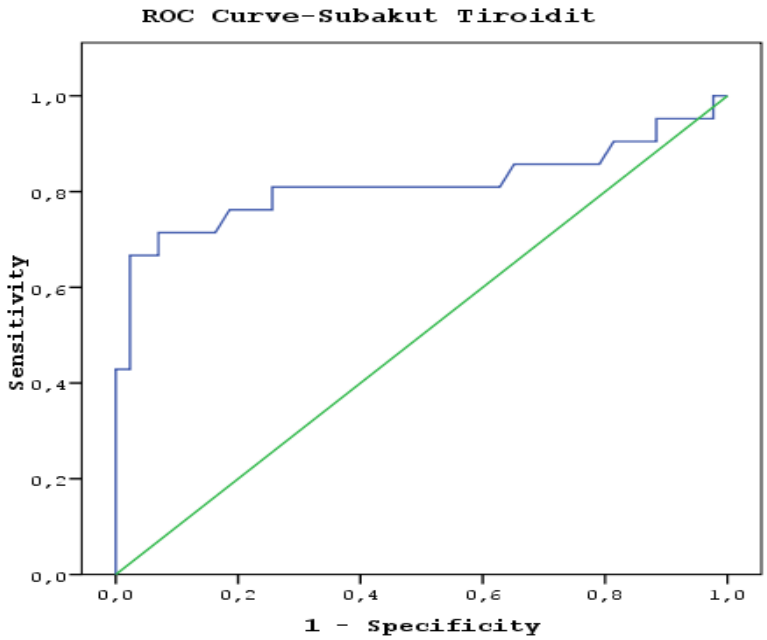
SAT grubunda TSH değeri ile ARFI ortalama değeri arasında, negatif yönde orta düzeyde (r= - 0,490) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,024). SAT grubunda sedim ve WBC değerleri ile ARFI ortalama değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla r=0,506 , r=0,475)) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p=0,004 , p=0,029) (Tablo 4.5.).

GH grubunda Anti-TPO, Anti-TG ve WBC değerleri ile ARFI ortalama değeri arasında, pozitif yönte orta düzeyde (sırasıyla r=0,519 , r=0,413 , r=0,384) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p<0,001 , p=0,012 , p=0,021) (Tablo 4.5.).

GH grubunda I-131 Uptake 24. Saat değeri ile ortalama ARFI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (p= 0,079)(Tablo 4.5.).

HT grubunda laboratuvar parametreleri ile ortalama ARFI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.5.).

ARFI ortalama değerleri ile serum sT3 ve sT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.5.).



AUC:0,813 (%95 CI 0,673-0,954)

Coordinates of theCurve		
Test ResultVariable(s): ARFI ORT. DEĞER		
PositiveifGreaterThanorEqualTo(a)	Sensitivity	Specificity
2,425	0,810	0,651
2,435	0,810	0,674
2,445	0,810	0,721
2,47	**0,810**	**0,744**
2,495	0,762	0,744
2,52	0,762	0,791
2,57	0,762	0,814
2,62	0,714	0,837

PPV:%60,7 NPV:%88,9 Doğru bilirlilik oranı:%76,6

Şekil 4.2. ROC (Receiver operating characteristic) curve analizi , ARFI yöntemi ile SAT ve otoimmün tiroid hastalıklarının (GD, HT) birbirinden ayrılması

SAT grubunu ARFI ortalama değeri aracılığıyla GH ve HT grupları toplamından(ki bu grup otoimmün tiroid hastalıklarıdır) ayırmak için AUC değeri: 0,813(%95 CI 0,673-0,954) olarak saptandı (Şekil 4.2.).

ARFI ortalama değerinde SAT tanısı için kesim(cut-off) değeri belirlemek için yapılan ROC Curve analizinde %81 sensivite, %74,4 spesifite ile 2,47 m/s ve üzeri hastalık tanısı için kesim değeri (cut-off) olarak saptandı. Pozitif prediktif değer : %60,7 , negatif prediktif değer:%88,9 , doğru bilirlilik oranı:%76,6 olarak saptandı (Şekil 4.2.).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ARFI elastografi ile, tirotoksikoz saptanan hastalarda subakut tiroidit (SAT) grubunun ortalama ARFI değerinin (mARFIv) otoimmün tiroid hastalıkları grubundan (GH + HT) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık.

Daha önce yapılan bazı çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (32,39). Ancak çalışmamızdaki bu karşılaştırmada HT grubunun hasta sayısının görece düşük olması istatistiki gücü zayıflatmaktadır ve kısıtlılık olarak kabul edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar bakıldığında, tanıları bilinen ve klinik bulguları demonstre olmuş, hastalık yaşı yüksek, tiroid fonksiyon testleri normal olan hastaların seçildiği görülmektedir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, çalışmamıza sadece yeni tanı, tedavi öyküsü olmayan tirotoksikoz dönemindeki hastalar dahil edildi. HT hastaları sıklıklıka hipotiroidi döneminde tanı aldığından ve tirotoksikoz dönemi HT'de genellikle semptomsuz geçtiğinden belirlenen çalışma süremiz boyunca HT grubumuzdaki hasta sayısını daha fazla artıramadık.

Sporea ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 136 kişilik bir hasta grubunda tiroid bezinin ARFI değerleri değerlendirilmiştir. Bunların 44'ü kontrol grubu, 48'i GH, 37'si HT, 4'ü diffüz guatr hastası ve 1'i ise amiodarona bağlı tiroidit hastasıdır. Bu çalışmada GH'nın ortalama ARFI değeri ,kontrol grubu hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı yüksek çıkmıştır ($p < 0.0001$). HT'nin ortalama ARFI değeri de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p = 0.0002$). GH ve HT'nin ortalama ARFI değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ($P = 0.053$) (32). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi GH ve HT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sporea ve arkadaşları; GH için ortalama ARFI değeri (2.67 ±0.53 m/s), HT için ortalama ARFI değeri (2.43 ± 0.58 m/s) kontrol grubu için ise ortalama ARFI değeri (2 ± 0.40 m/s) bulmuştur. Ayrıca çalışmalarında hem konveks hem lineer USG probu kullanılmış ve yaptıkları karşılaştırmada konveks veya lineer USG probu kullanılmasının her üç çalışma grubunda ARFI değerlerini değiştirmediğini

belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada her iki tiroid lobundan 5 ölçüm veya 10 ölçüm yapıldığında ortalama ARFI değerinde anlamlı değişme olmadığı belirtilmiştir (32). Biz çalışmamızda lineer prob ile her iki tiroid lobundan altışar kez ölçüm yaptık ve GH grubunun ortalama ARFI değeri (2,4±0,6 m/s), HT grubunun ortalama ARFI değeri (2,3±0,4 m/s) olarak saptadık.

Friedrich-Rust ve arkadaşlarının 55 hastanın normal tiroid glandlarını ARFI yöntemi ile incelediği bir çalışmada normal tiroid glandının median ARFI (mARFIv) değeri 1.98 m/s ölçülmüştür (33). Bizim çalışmamız tirotoksikozu bulunan hastalarla yapıldığı için, çalışmamızda kontrol grubu bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızdaki hasta gruplarının ortalama değerleri ile karşılaştırığında, bu çalışmadaki normal hasta grubunun ortalama ARFI değerinin (mARFIv) anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmektedir.

Fukuhara ve arkadaşlarının 145 kontrol grubuna ait 253 tiroid lobunun ve 84 HT'ne ait 150 tiroid lobunun ARFI elastografi değerlerini karşılaştırdığı çalışmada da; HT'nin ortalama ARFI değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$) Bu çalışmada lineer prob kullanılmış olup; HT için ortalama ARFI değerini (2.47 ± 0.57 m/s), kontrol grubu için (1.59 ± 0.41 m/s) bulmuştur (34). Bizim çalışmamızda da lineer prob kullanılmıştır Kullanılan USG cihazı, hem bizim çalışmamızda hem de tartışma bölümünde incelenen tüm çalışmalarda kullanılan ile aynıdır.

Menzilcioğlu ve arkadaşlarının 31 HT ve 21 kişilik kontrol grubunun elastografi skorlarını karşılaştırdığı çalışmada; HT'nin Real-Time(kompresif) Elastografi skorları kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur(AUROC=0,775). Bu çalışmada kullanılan elastografi tekniği bizim çalışmamızda kullanılan teknikten farklıdır. Real-Time(kompresif) Elastografide konvansiyonel USG probu ile dokuya bir miktar baskı uygulandıktan sonra gönderilen impulslara karşı dokudaki direncin ölçüldüğü bir metottur (35). ARFI elastografi yönteminde cihaz dokuya belirli bir frekansda impulslar göndererek bası etkisini kendisi oluşturmaktadır, elle basıya gerek duyulmaz. Bu bağlamda bizim çalışmamızda kullanıcı bağımlılığı ihtimali çok daha düşüktür.

Hekimoğlu ve arkadaşlarının yeni tanı almış 50 HT ve 40 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada HT'nin ortalama ARFI değerleri istatistiki olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$) Optimal cut-off ARFI değerinin 2.42 m/s saptandığı çalışmada HT'nin ortalama ARFI değeri (2.56 ± 0.30 m/s), kontrol grubunun ortalama ARFI değeri ise (1.63 ± 0.12 m/s) olarak sonuçlanmıştır (36). Bizim çalışmamızda yeni tanı HT grubunun ortalama ARFI değeri (2,3±0,4 m/s) olarak sonuçlandı. Bu çalışmadaki tanı yaşı yüksek HT hastalarında, zaman içerisinde tiroid infiltrasyonu ve fibrozisin ilerlemesi nedeniyle mARFIv değerlerinin tanı yaşına paralel olarak arttığı kanısındayız. Çalışmamızdaki HT grubu hasta sayısının görece az olmasının bir kısıtlılık olduğu da akılda tutulmalıdır.

Ruchala ve arkadaşları sonoelastografi yöntemlerini kullanarak yaptıkları çalışmada akut , subakut ve kronik tiroidit hastalarını değerlendirmiş, SAT ve kronik tiroidit hastlarının elastografi yöntemi ile tiroid sertliği ölçümlerinin normal popülasyona göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptanmıştır (37). Bizim çalışmamızda SAT grubunun ortalama ARFI değerleri, GH ve HT gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştı.

Kural-Rahatlı ve arkadaşları 30 HT, 22 GH, 30 kişilik kontrol grubunun SWE by VTQ yöntemiyle elastografi değerlerini karşılaştırmıştır. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTQ) yöntemi, ARFI teknolojisini kullanan gerçek zamanlı bir ölçüm tekniğidir. Bu çalışmada ortalama ARFI değerlerinin GH ve HT hastalarında , kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandığı ve bu iki grubun normal popülasyondan istatistiki olarak ayırt edilebildiği bildirilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca bu yöntemle GH'nın HT'nden istatistiki olarak ayırt edilebileceği tespit edilmiştir ($p<0,001$) (39). Kural-Rahatlı ve arkadaşları, GH için ortalama ARFI değerini (2.71 ± 0.22 m/s), HT için ortalama ARFI değerini (2.50 ± 0.20 m/s) , kontrol grubu için ortalama ARFI değerini (1.92 ± 0.14 m/s) bulmuştur (38). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Liu ve arkadaşları 154 hasta ve 30 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ARFI gibi bir shear wave elastografi (SWE) yöntemi olan Supersonic shear görüntüleme yöntemi ile karşılaştırmıştır. Teknik olarak aynı olmakla birlikte farklı olarak ölçüm birimi m/s yerine kilopaskal (kPa) cinsinden verilmektedir. ARFI

yöntemine ek olarak bu yöntemde USG görüntüsü doku sertliğine göre maviden kırmızıya renk ile kodlanmaktadır. Bu yöntemin detayları genel bilgiler bölümünde incelenmiştir. 76 HT, 40 GH, 38 SAT ve 30 kişilik kontrol grubunun incelendiği çalışmada supersonic shear görüntüleme yönteminin GH ile SAT hastalarını istatistiksel olarak ayırabildiği(AUROC=0.989), ancak GH ile HT'ni istatistiksel olarak ayıramadığı(AUROC=0.549, P=0.439) gösterilmiştir (39). Liu ve arkadaşları GH için ortalama SWE değerini (27.05 ± 12.21 kPa), HT için (26.11 ± 11.90 kPa), SAT için (118.01 ± 51.02 kPa), kontrol grubu için (13.88 ± 4.10 kPa) olarak bulmuşlardır. Cutt-off değeri:19.4 kPa olarak saptamışlardır (39). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer çekilde SAT grubunun ARFI ortalamasını (mARFIv), GH ve HT'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (sırasıyla p<0,001 p=0,014). Ayrıca biz de GH ve HT grupları istatistiksel olarak ayırt edemedik.

Sporea ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, Fukuhara ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, Kural-Rahatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışma incelendiğinde GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değerleri, bizim çalışmamızdaki aynı grup hastaların verilerine göre nispeten yüksek saptanmıştır. Çalışmaların gereç ve yöntemi incelendiğinde bizim çalışmamızla aynı cihaz kullanılmasına rağmen böyle bir farklılık olması , uygulama farklılıkları ihtimalini akla getirmektedir (32,34,38). Örneğin uygulama yapılırken proba uygulanan bası miktarı tiroid sertliği ölçümünü değiştirebilmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda ilk tanı anında ölçümler yapılırken; bu çalışmalara tanısı bilinen kronik hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşının artması ile hastalığın histopatolojik olarak ilerlemesi tiroid sertliğini artırdığı kanısındayız. Kural-Rahatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH ve HT grubunun istatistiksel olarak ayırt edilebilmesi, tanı yaşı ile birlikte GH'de tiroid sertliğinin HT'ye göre daha fazla artmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (38). Bizim çalışmamızda HT grubu hasta sayısının görece az olması, istatistiki gücü etkilediğinden, bu durumun istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamızda önemli bir etken olduğunu düşünüyoruz.

Literatüre bakıldığında daha önce yapılan bazı çalışmalarda kronik otoimmün tiroidit hastalarında ARFI yöntemiyle ölçülen tiroid sertliği ile hastaların serum TSH

değerleri arasında kolerasyon saptanmadığı görülmektedir (34,35). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GH ve HT hastalarının serum TSH değerleri ile tiroid sertlikleri arasında, pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,296 , p=0,025) (39). Biz çalışmamızda SAT, GH, HT grubu hastalarının TSH değerlerini ARFI yöntemi ile ölçülen tiroid sertlikleri ortalamaları (mARFIv) ile karşılaştırdık. SAT grubunda TSH değeri ile mARFIv değeri arasında, negatif yönde orta düzeyde (r= - 0,490) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,024). GH ve HT gruplarında TSH ile mARFIv arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Fukuhara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik otoimmün tiroidit hastalarında ARFI yöntemiyle ölçülen tiroid sertliği ile serum Anti-TPO ve serum Anti-TG korelasyonunu araştırmışlar. Ortalama ARFI değeri (mARFIv) ile serum Anti-TPO düzeyi arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmış olup (r=0,311), Anti –TG düzeyi ile arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadığı bildirilmiş (34). Menzilcioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik otoimmün tiroidit hastlarında ölçülen tiroid sertliği ile serum Anti-TPO korelasyonunu araştırmış ve pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır(r=0,682) (35). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH ve HT hasta grubunun ortalama ARFI değerleri(SWV) ile serum Anti-TG düzeyi arasında pozitif yönte zayıf düzeyde korelasyon saptanmış (r=0,343 , p=0,004), ancak serum Anti-TPO düzeyi ile ortalama ARFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (39).

Çalışmamızda SAT,GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değerlerini, aynı hasta gruplarının; serum Anti-TPO, Anti-Tg, TSI,sedimantasyon (ESR) ve WBC değerleri ile karşılaştırdık. SAT grubunda , sedimantasyon ve WBC değerleri ile ortalama ARFI değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (sırasıyla (r=0,506 , p=0,004)(r=0,475 , p=0,029). GH grubunda Anti-TPO, Anti-TG ve WBC değerleri ile ARFI ortalama değeri arasında, pozitif yönte orta düzeyde (sırasıyla r=0,519 , r=0,413 , r=0,384) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p<0,001 , p=0,012 , p=0,021). HT grubunda laboratuvar parametreleri ile ortalama ARFI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlara göre tiroid bezinde lenfosit ve histiosit infiltrasyonu ile tiroid sertliği arasında ilişki olabileceği düşünülmelidir. Özellikle SAT grubu için sedimantasyon ve WBC yüksekliğinin tanıya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Anti TPO ve Anti TG tetkikleri ile ortalama ARFI değeri arasındaki ilişkinin GH grubunda anlamlı yüksek, HT grubunda ilişkisiz sonuçlanması; HT grubunun hasta sayısının görece az olmasıyla ilişkili olduğu kanısındayız. Yukarıda incelediğimiz literatürdeki bazı çalışmalarda, serum Anti TPO düzeyi ile ortalama ARFI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandığı belirtilmişti (34,35).

Çalışmamızda GH grubunda I-131 Uptake 24. Saat değeri ile ortalama ARFI değeri arasındaki ilişkiyi araştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığını gördük (p= 0,079). Literatüre baktığımızda benzer tasarımlı bir karşılaştırmaya rastlamadık.

6. SONUÇ

1. ARFI yöntemi ile SAT grubu , GH ve HT grubundan istatistiksel olarak ayrılabildi.. ARFI elastografi yöntemi ile SAT tanısı için kesim(cut-off) değeri %81 sensivite, %74,4 spesifite 2,47 m/s ve üzeri olarak saptandı.
2. GH ve HT gruplarının ortalama ARFI değeri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak HT grubunun hasta sayısının az olması nedeniyle bu durum kısıtlılık olarak kabul edildi, ve sonuçları etkileyebileceği düşünüldü.
3. SAT grubunun ARFI ortalama değeri ile TSH değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Diğer hasta gruplarının TSH ile ARFI ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
4. GH hasta grubunun ARFI ortalama değerleri ile Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzede korelasyon saptandı. GH hasta grubunun ARFI ortalama değerleri ile I-131 Uptake testi 24. Saat iyot uptake % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
5. SAT hasta grubunun ARFI ortalama değerleri ile sedim ve WBC değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamız prospektif tasarımlı olmasına rağmen, çalışma süresinin kısa olmasına nedeniyle , hasta gruplarının sayısı daha fazla arttırılamamıştır. Özellikle HT grubunda bu durum kısıtlılık olarak kabul edilmiş olup, sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Tirotoksikoz ayırıcı tanısında tiroid iyot uptake testlerinin verileri oldukça değerlidir. Çalışmamız umut verici olsa da ARFI elastografi yönteminin tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki yeri şimdilik sınırlı gözükmektedir. Bu konuda daha fazla vaka ile uzun süreli prospektif araştırmalar planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldman L, Schafer AI. Endokrin Hastalıklar. Goldman's Cecil Medicine (Barışçıl Tütüncü N). 24'üncü baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2'nci cilt, 1420-1546, 2015.

2. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 2007; 209-80.

3. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Texbook of Endocrinology. 13th edition, Canada, Elsevier. Section:3, Chapter: 11-12, 2016.

4. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Barışçıl Tütüncü N). 9'uncu baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013.

5. De los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 149: 526–532, 1989.

6. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 70: 453-460, 1990.

7. Erdoğan MF. Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 13: 132-151, 2006.

8. Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Boztepe H, Çakır N, Çetinarslan B, Çolak N, Erdoğan G, Erdoğan M, Yavuz DG, Güllü S, Gürlek A, Gürsoy A, Tanakol R. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu, 2017.
Erişim:(http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180518105146-2018-05-18tbl_kilavuz105136.pdf). Erişim tarihi: 27/09/2018.

9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN,WalterMA. 2016 American Thyroid Associa1on guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-1421.

10. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, GreenleeMC, Klein I, Laurberg P,McDougall R,MontoriMV, Rivkees AS, Ross JA, Stan MN. Hyperthyroidism and

other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Associa1on and American Associa1on of Clinical Endocrinologists Thyroid 2011;21:593-646.

11. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 362: 459-468, 2003.

12. Özata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011.

13. Gürsoy A, Erdoğan MF. 2.Baskı. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2015.

14. Caturegli P; De Remigis A; Rose NR, Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmün Rev 2014:13:391-397.

15. Burman KD, Ross DS, Mulder JE. Overview of thyroiditis. Retrieved October 26, 2016, from http://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis.

16. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. J Ultrasound Med 17: 487-496, 1996.

17. Park CS, Kim SH, Jung SL, Kang BJ, Kim JY, Choi JJ, Sung MS, Yim HW, Jeong SH. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. J Clin Ultrasound 2010;38:287-293.

18. 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.

19. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. J Rehabil Res Dev 1987;24:1-8.

20. J. Bamber, D. Cosgrove, C. F. Dietrich et al., "EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology," *Ultraschall in der Medizin*, vol. 34, no. 2, pp. 169–184, 2013.

21. Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. Skeletal Radiol 2011;40:389–97.

22. Hall, T. J. "AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in US Beyond the Basics: Elasticity Imaging with US1." Radiographics 2003;23 (6): 1657-1671.

23. Rivaz H, Boctor EM, Choti MA, Hager GD. Ultrasound elastography using multiple images. Med Image Anal, 2014;18(2), 314-329.

24. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. Ultrasound Q 2011;27:177–186.

25. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY: Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol 1998;24:1419-1435.

26. Bercoff J, Tanter M, Fink M: Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2004;51:396-409.

27. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. She- ar-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. Ultrasound Med Biol 29(12): 1715-23, 2003.

28. Balleyguier C, Canale S, Hassen BW, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC. Breast elasticity: Principles, technique, results: An update and overview of commercially available software. Eur J of Rad. 82; 427-34, 2013.

29. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. J R Soc Interface 2011; 8:1521–1549.

30. Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging, Fifth ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2005.

31. 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.

32. 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 J Radiol. 2012 Apr 28; 4(4): 174–178.).

33. Friedrich-Rust M, Romenski O, Meyer G, Dauth N, Holzer K, Grünwald F, Kriener S, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of the thyroid gland. Ultrasonics 2012; 52: 69-74.

34. 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.

35. 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.

36. Hekimoglu K, Yildirim Donmez F, Arslan S, Ozdemir A, Demir C, Yazici C. The role of shear wave elastography in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. Med Ultrason 2015; 17: 322-326.

37. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kaminski G, Sowinski J. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. Eur J Endocrinol 2012; 166: 425-432.

38. Feride Kural Rahatlı, Hale Turnaoğlu, Nazlı Gülsoy Kırnap, Özlem Turhan İyidir, Kemal Murat Haberal, Aresh Soudmand, Nihal Uslu Value of shear wave elastography by virtual touch tissue imaging quantification in patients with diffuse thyroid gland pathology Turkish Journal of Medical Sciences Turk J Med Sci (2018) 48: 993-998 doi:10.3906/sag-1803-235.

39. Jianxue Liu, Yaoren Zhang, Yonghao Ji, Qinyun Wan, Guoliang Dun, The value of shear wave elastography in diffuse thyroid disease. Clinical Imaging 49 (2018) 187–192.

8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Unvanı, Adı-Soyadı : As.Dr. Serkan SELVİ

Doğum yeri ve tarihi : Mersin, 24/05/1989

İletişim adresi ve telefonu : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi , İç Hastalıkları Kliniği 34360 Şişli/İstanbul, 02123735000-6593

Yabancı dili : İngilizce, Almanca

E-posta adresi: serkan.selvi@yahoo.com

Telefon: 05438404834

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, Araştırma görevlisi, 2015-
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Lisans, 2008-2014
- Kırşehir Prof. Dr. İlhan Kılıçözlü Fen Lisesi, 2004-2008
- Kırşehir Cumhuriyet İlköğretim Okulu, 1996-2004

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

- Tıp doktoru, 2014
- Araştırma görevlisi, 2015

IV- Mesleki Deneyimi

- Ahi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil tıp, Pratisyen hekim 2014-2015
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği , İç Hastalıkları Asistanı : 2015-

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Henüz üye olduğum bilimsel kuruluş bulunmamaktadır.

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Tirotoksikoz ayırıcı tanısında güncel tetkik yöntemleri ,

- İç hastalıkları klinik pratiğinde ultrasonografi kullanımı

VII- Bilimsel Etkinlikleri

A.Katıldığı Sempozyum ve Kongreler

- The 3th World Congress On Controversies to Consensus In Diabetes, Obesity And Hypertension, 5-7 Kasım 2015
- 17. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri 31 Mart – 2 Nisan 2016
- 53. Ulusal Diyabet Kongresi, 22-25 Nisan 2016
- 18. Ulusal İç hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2016
- 19. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 10-14 Mayıs 2017
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi 1. İç Hastalıkları Kongresi 27-30 Haziran 2018

B.Posterler

1. Goji Berry kullanımı sonrası gelişen akut pankreatit vakası – 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2016
2. Gastroskopiyle tanı konulan metastatik malign melanom olgusu – 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2016
3. İleri yaşta, Obez bir LADA (Late Autoimmune Diabetes of Adult) olgusu – 18, Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2016

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2072 **Tarih: 07/08/2018**
Konu: Onay yazısı

Doç.Dr.Feyza YENER ÖZTÜRK

"Bir ultrasonografi yöntemi olan arfı(Acoustıc radıatıon force ımpulse) elastografi'nin tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki yeri" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bir ultrasonografi yöntemi olan arfı(Acoustıc radıatıon force ımpulse) elastografi'nin tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki yeri**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Feyza YENER ÖZTÜRK**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Endokrinoloji Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bir ultrasonografi yöntemi olan arfı(Acoustic radıatıon force ımpulse) elastografi'nin tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki yeri**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.08.2018		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.08.2018		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:1059**	**Tarih: 07/08/2018**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD**	E X	K ☐	E ☐	H X	E	H X	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E	K X	E	H X	E	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bir ultrasonografi yöntemi olan arfı(Acoustıc radıatıon force ımpulse) elastografi'nin tirotoksikoz ayırıcı tanısındaki yeri**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Av.Ülker Kuğu	**Hukuk**	**İl sağlık Müdürlüğü**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Z.Yıldız YILDIRMAK
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.