

Graves Hastalığının Değerlendirilmesinde “Shear Wave Elastografi”

Shear Wave Elastography for the Evaluation of Graves' Disease

Mahi Nur Cerit¹, Halit Nahit Şendur¹, Emetullah Cindil¹, Nurullah Dağ¹, Ethem Turgay Cerit², Müjde Yaşım Aktürk³
Suna Özhan Otkar¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Ankara Memorial Hastanesi Endokrinoloji Birimi, Ankara, Türkiye³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**ÖZET****Amaç:** Graves hastalığı olanlarda tiroid parankiminin değerlendirilmesinde “shear wave elastografi” nin potansiyel rolünü değerlendirmektir.**Yöntem:** Graves hastalığı olan 45 hasta ve 25 sağlıklı kontrol birey kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Tiroid parankim sertliği (SWE), 9 MHz lineer prob kullanılarak “shear wave elastografi” ile ölçülmüştür. Tüm hastalarda her tiroid lobu için 5 farklı daire yerleştirilerek tiroid doku sertliği kilopaskal (kPa) cinsinden ölçülmüş ve ortalama SWE değeri hesaplanmıştır. Nicel değişkenler, ortalama \pm SD veya ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir. Tiroid parankim sertlik değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.**Bulgular:** Tiroid bezinin ortalama SWE'si Graves hastalığında 28.1 (minimum 7.15, maksimum 69,14) kPa ve kontrol grubunda 10.11 (minimum 3.81, maksimum 20.21) kPa olarak bulunmuştur. Graves hastalığında ortalama SWE değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). SWE ortalamasına göre Graves hastalığı için eğri altında kalan alan 0.954 (CI; 0.908-0.999) idi. SWE için kesme değeri 15.3 kPa olarak belirlendiğinde duyarlılık % 93 ve özgüllük % 80 olarak bulunmuştur. SWE ile TSH düzeyi arasında negatif, sT3 ve sT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.652$, $p < 0.001$, $r = 0.598$, $p < 0.001$ ve $r = 0.498$ $p < 0.001$). Ayrıca SWE, anti-tiroid peroksidaz antikorunu, TSH-reseptör antikorunu, anti-tiroglobulin antikorunu ile korelasyon göstermektedir.**Sonuç:** Çalışma bulgularımız SWE'nin Graves hastalığı tanısında yüksek tanısal performansa sahip olduğunu göstermiştir. SWE, Graves hastalığının tanısında kullanılabilecek invaziv olmayan, tamamlayıcı bir yöntem olarak yararlı olabilir.**Anahtar Sözcükler:** Shear wave elastografi, Graves hastalığı, ultrasonografi**Geliş Tarihi:** 06.10.2020**Kabul Tarihi:** 20.10.2020**ABSTRACT****Objective:** To evaluate the potential role of the shear wave elastography in the evaluation of thyroid parenchyma among patients with Graves' disease.**Methods:** We cross-sectionally enrolled 45 patients with Graves' disease and 25 healthy control participants. Thyroid parenchyma stiffness (SWE) was measured by shear wave elastography using a 9 MHz-linear probe. In all patients, 5 region-of-interests were placed in thyroid gland for each lobe and measured in kPa. Mean SWE of all subjects were calculated. Quantitative variables are shown as the mean \pm SD or median (minimum-maximum). Stiffness values of thyroid parenchyma were compared with using Mann-Whitney U test. A p-value less than 0.05 was considered as statistically significant.**Results:** The mean SWE of thyroid gland were found as 28,1 (min 7,15, max 69,14) kPa in Graves' disease and 10,11 (min 3,81, max 20,21) kPa in control group. Mean SWE were higher in the Graves' disease than in the control group ($p < 0,001$). The area under the receiver operating characteristic of stiffness values in differentiating Graves' disease from normal thyroid parenchyma was 0,954(CI; 0,908-0,999). The cut-off value for SWE was 15,3 kPa. The sensitivity was 93% and specificity was 80%. SWE was negatively correlated with TSH and positively correlated with FT3 and FT4 level ($r = -0.652$, $p < 0,001$, $r = 0.598$, $p < 0,001$ and $r = 0,498$ $p < 0,001$). SWE was correlated with anti-thyroid peroxidase antibody, TSH-receptor antibody, anti-thyroglobuline antibody.**Conclusion:** Quantitative stiffness value measured by shear wave elastography was significantly higher in Graves' disease than in normal thyroid parenchyma and may be promising tool in the prediction of the presence of Graves' disease.**Key Words:** Shear wave elastography, Graves' disease, ultrasonography**Received:** 10.06.2020**Accepted:** 10.20.2020**ORCID IDs:** M.N.C. 0000-0003-2878-6052, H.N.Ş. 0000-0003-1690-2538, E.C. 0000-0002-9345-1577, N.D. 0000-0002-9342-0244, E.T.C. 0000-0002-7518-388X, M.Y.A. 0000-0003-0457-6560, S.Ö.O. 0000-0003-0112-9992**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Mahi Nur Cerit, MD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Mevlana Bulvarı No:29 06560 Yenimahalle, Ankara, Türkiye E-posta: mahinurp@yahoo.com©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.45>

GİRİŞ

Graves hastalığı hipertiroidizm ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Genç popülasyonda daha sık görülür (1, 2). Ultrasonografi (US) ile Graves hastalığının tiroid bezinde oluşturduğu morfolojik değişiklikler net bir şekilde ortaya koyulabilmektedir (3). Graves hastalığının sonografik bulguları, tiroid bezinde boyut artışı, yaygın, sınırlı hipoekojenite ve renkli Doppler US'de belirgin kanlanma artışıdır. Bu bulgular ışığında US ile Graves hastalığı varlığı doğrulanabilmektedir. Tiroid bezindeki hastalıklar tiroid bezi sertliğinde birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Klasik bir yöntem olan palpasyon ile yüzeysel bir doku olan tiroid bezinin boyutu ve sertliği değerlendirilebilse de bu değerlendirme oldukça özeldir (4). Son yıllarda doku sertliği hakkında daha objektif bilgi sağlayan US elastografi, tiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde B-mod US ve ince iğne aspirasyon biyopsisini tamamlayıcı non-invazif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (5). Rutin uygulamada US elastografinin iki ana formu kullanılmaktadır: strain elastografi ve shear wave elastografi (SWE). Strain elastografi, doku sertliğini değerlendirmek için kullanılan kalitatif bir US teknolojisidir, ancak deformasyon oranlarına karşılık gelen sayısal değerler (strain oranı) kullanılarak yarı kantitatif analiz yapma imkanı da sağlar (6). Hedef dokunun sertliğini değerlendirmek için kullanıcı ultrason transdüseri ile tekrarlayan eksternal kompresyon uygular ve renk kodlu bir görüntü (elastogram) elde edilir (6). Strain elastografi, fokal lezyonların sertliğini değerlendirmede diffüz lezyonlardan daha iyidir. Ancak, yüksek kaliteli görüntüler elde etmek için yüksek operatör bağımlılığı ve kaçınılmaz gözlemciler arası ve gözlemciler arası değişkenlik gibi kısıtlamaları vardır (7).

Diğer bir US elastografi formu olan SWE, hedef dokunun sertliğini doğrudan ve kantitatif olarak ölçüm yapmaya olanak sağlayan bir uygulamadır (8). Akustik impulslar kullanılarak odaklanmış bir ultrasonik ışın tarafından dokuda indüklenen uzak radyasyon kuvveti oluşturulur. Uygulanan kuvvetin yönüne dik olarak üretilen kayma dalgalarını ölçerek, hedef dokunun elastik özellikleri hakkında bilgi sağlar. Kilopaskal (kp) cinsinden elastik modülü değerlerinin ölçümü Young modülü formülüne dayanmaktadır (9). Young modülü ne kadar yüksek ise doku o kadar serttir. Strain elastografi ile karşılaştırıldığında, SWE'nin daha tekrarlanabilir, kullanıcı bağımsız ve yaygın lezyonlar için uygun olduğu gösterilmiştir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum mükemmeldir (10). SWE, doku elastikiyeti hakkında ek bilgi sağlaması nedeniyle bir lezyonun karakterizasyonu için B-mod US'nin tamamlayıcısı olarak kabul edilmektedir (11-13). Son yıllarda, tiroid patolojilerinin benign-malign ayrımında, özellikle de tiroid nodüllerinin doku sertliğinin değerlendirilmesinde etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak bugüne kadar diffüz tiroid patolojilerindeki etkinliğini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (14-20).

Bu çalışmanın amacı Graves hastalığı bulunanlarda tiroid parankiminin değerlendirilmesinde SWE'nin etkinliğini değerlendirmek ve tiroid sertliğini etkileyen potansiyel faktörleri belirlemektir.

YÖNTEMLER*Hasta Popülasyonu*

Bu kesitsel çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Her bir hasta ve kontrol deneğinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Temmuz 2018- Nisan 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran, 18-70 yaş aralığında, Graves hastalığı tanısı alan 45 hasta ve tiroid fonksiyonları normal olan 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 70 birey çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara B-mod US ve SWE incelemesi yapıldı.

Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Tirotoksikoz kliniği bulunan (ellerde titreme, iştah artışına rağmen kilo kaybı, aşırı terleme, uykusuzluk, hiperaktivite, saç dökülmesi, sıcak intoleransı, ishal, kaşıntı, çarpıntı, cilt sıcaklığı ve nemi), TSH hormon düzeyi azalmış, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) hormon seviyesinde artış bulunan, TSH reseptör antikor (Trab) seviyesi yüksek, 24 saatlik radyoaktif iyot uptake'i artmış, US'de tiroid boyutları artmış, parankimi hipoekoik heterojen olan ve renkli Doppler US'de kanlanma artışının izlendiği hastalar Graves hastalığı tanısı konularak çalışmaya dahil edildi.

Graves hastalığı tanısında rutin uygulanan tetkikler olan sT3, sT4, TSH, Trab, anti tiroid peroksidaz (anti TPO), anti tiroglobulin (anti Tg), sedimentasyon, radyoaktif iyot uptake sonuçları kaydedildi.

Graves hastalığı tanısı konulan hastalardan baş ve boyun bölgesine radyoaktif I131 tedavisi öyküsü bulunanlar, son 6 ay içinde herhangi bir tiroid hastalığı için ilaç (tiroid hormon replasmanı, antitiroid ilaç, kortikosteroid vs) kullananlar, tiroidektomi öyküsü bulunanlar ve US incelemesinde tiroid parankiminde nodül, kist veya kalsifikasyon bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sağlıklı kontrol grubuna tiroid US'de patolojik bulgusu olmayan, son 6 ay içinde tiroid hormon (TSH, sT3 ve sT4) ve tiroid otoantikör (anti TPO, anti Tg ve Trab) seviyeleri normal olan gönüllüler dahil edildi.

Ultrasonografi İncelemesi

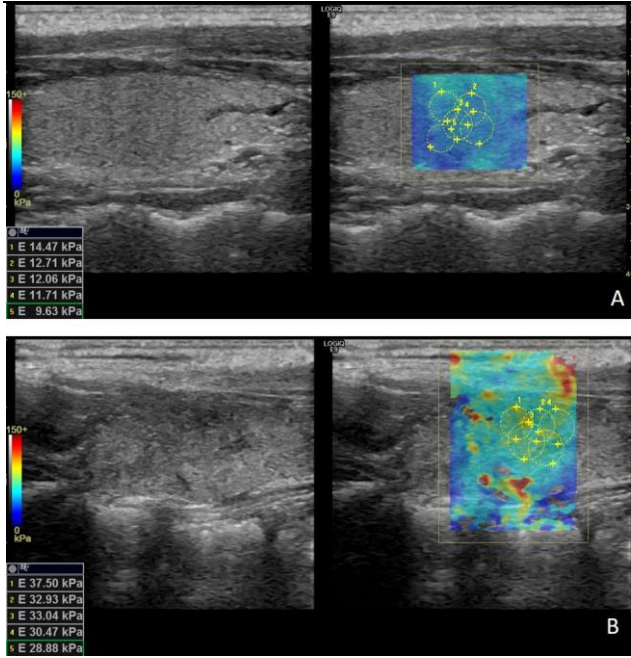
Çalışmaya dahil olan tüm hasta ve kontrol grubu bireyler LOGIQ E9; GE Medical Systems, Wisconsin, USA) cihazı, 9-MHz yüzeysel prob kullanılarak gri skala ve renkli Doppler US değerlendirme sonrası SWE görüntüleme tekniği kullanılarak değerlendirildi. Tüm US incelemeleri 13 yıllık gri skala ve 3 yıllık SWE tecrübesi olan tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. Her bireyin tiroid dokusu gri skala US ile değerlendirildikten sonra hipoekoik-heterojen olarak belirlenen alandan ardışık ve birbirinden bağımsız olarak kPa cinsinden sertlik ölçümleri yapıldı.

B-Mod Ultrasonografi İncelemesi

US incelemesi bireyler supin pozisyonda yatarken, başın ekstansiyonda olduğu bir pozisyonda gerçekleştirildi. İlk olarak gri skala US ile tiroid parankimi kontur özellikleri, ekojenitesi, boyutu ve yer kaplayıcı lezyon varlığı açısından değerlendirildi. B- mod US incelemesi sırasında parankiminde tiroid nodülü, kist ve kalsifikasyon saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ardından renkli Doppler US ile parankim kanlanması değerlendirildi.

Shear Wave Elastografi İncelemesi

B-Mod US incelemesinden sonra, Graves hastalığı olan hastalar için aynı operatör tarafından aynı prob kullanılarak SWE görüntüleri elde edildi. Fazla kompresyonun önlenmesi amacıyla prob dikey olarak basınç uygulamadan sabit bir konumda tutuldu. SWE modu longitudinal planda başlatıldı. Bireyler nefeslerini 3-5 saniye tutmaları talimatı verildi. Uygun görüntüleme alanı seçildikten sonra SWE çekimleri başlatıldı ve farklı sertlikteki dokuların farklı renklerle kodlandığı (mavinin daha yumuşak alanları temsil ettiği, daha düşük elastik modül değerlerine karşılık gelen ve sırasıyla artan sertlik ve daha yüksek elastik modül değerleri ile yeşil, sarı ve kırmızıya dönüştüğü) renkli bir elastogram elde edildi. Dairesel region of interest (ROI), tiroidin ortasına 5 mm çapında olacak şekilde yerleştirildi. Kilopaskal olarak ifade edilen kantitatif esneklik modülü değerleri (0-100 kPa aralığında) ölçüldü. SWE görüntüleri, Şekil 1'de gri skala US görüntüleri ile birlikte gösterilmektedir. Her birey için sağ ve sol tiroid lobundan beşer ölçüm yapıldı (4, 19). Her birey için tüm ölçümlerin ortalaması alındı.



Şekil 1A, 26 yaşında, tiroid hastalığı bulunmayan erkek bireyin tiroid dokusu SWE ortalaması 12,1 kPa olarak ölçülmüştür. **1B**, 40 yaşında Graves hastalığı bulunan bayan hastanın tiroid dokusu SWE ortalaması 32,6 kPa olarak ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

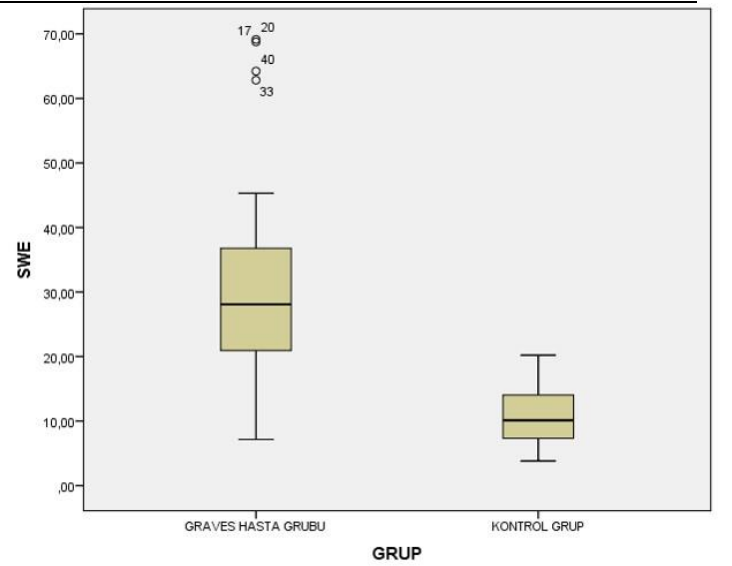
Tüm veriler ortalama \pm standart deviasyon veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Tanısal performans, SWE ile Graves hastalığını tahmin etmenin etkinliğini karşılaştırmak için ROC eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sensitivite ve spesifisite toplamını maksimize eden Youden endeksine göre hassasiyet değerleri türetilmiştir. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımı normal olmadığından Mann-Whitney U testi iki grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için kullanılmıştır. Esneklik modülü değeri (SWE ortalaması) ile Graves hastalığı ile ilişkili çeşitli faktörler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (sürüm 22, IBM) ile yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

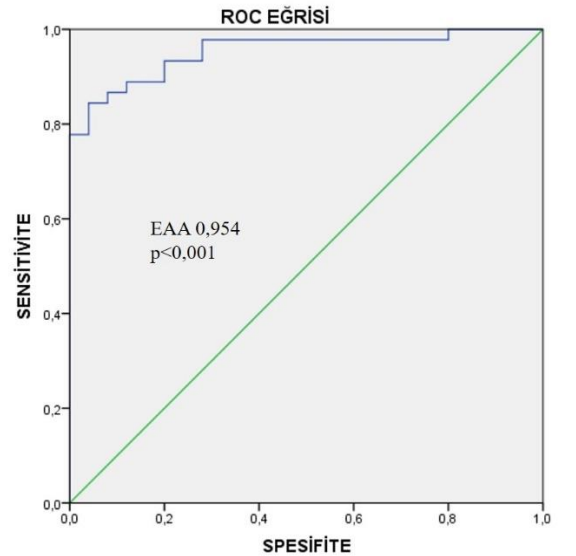
Temmuz 2018- Nisan 2020 tarihleri arasında, 13 erkek ve 32 kadın hasta (ortalama yaş, $40,5 \pm 13,2$ yıl; aralık, 19-70 yaş) dahil olmak üzere, belirtilen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre uygun olan toplam 45 Graves hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu, 8 erkek ve 17 kadın denek (ortalama yaş, $38,6 \pm 13,2$ yıl; aralık, 19-70 yaş) dahil olmak üzere 25 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır.

Graves Hastalığı Olan Hastalar ile Sağlıklı Gönüllüler Arasında Tiroid Sertliğinin Karşılaştırılması

Çalışma için iki tiroid lobunun ortalama elastik modülü değerleri kullanılmıştır. Graves'li hastalar için ortalama elastik modül değerleri (ortanca, minimum ve maksimum) sırasıyla 28,1 kPa, 7,15 kPa, 69,14 kPa olarak bulunmuştur ve sağlıklı deneklerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla 10,11 kPa, 3,81 kPa ve 20,21 kPa) ($p < 0,001$; Şekil 2). Graves'li hastaların tiroid lobları için ROC eğrisi Şekil 3'de gösterilmiştir. Verilerimize göre, SWE ortalamasına göre Graves hastalığı için eğri altında kalan alan (ROC AUC) 0.954'tür (% 95 CI, 0.908-0.999). Kesme değeri 15,3 kPa kabul edildiğinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 93 ve % 80 olarak saptanmıştır.



Şekil 2; SWE değerlerinin Graves hastaları ve kontrol grubundaki dağılımı. Her iki grup arasında SWE ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p < 0.05$)



Şekil 3; Graves hastalığı tanısı için SWE değerlerinin ROC eğrisi. ROC eğrisi altındaki alan (AUROC) 0.954'tür (% 95 CI, 0.908-0.999).

Farklı Gruplar Arasında Tiroid Sertliğinin Çeşitli Faktörler Açısından Karşılaştırılması

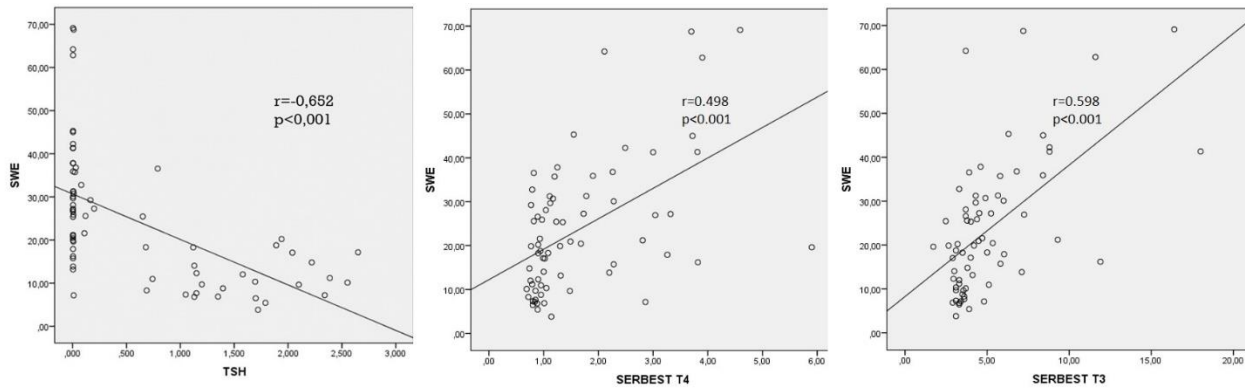
Cinsiyet, yaş, tiroid fonksiyonu (sT3, sT4 ve TSH) ve serum tiroid antikor seviyeleri (Anti TPO, Anti Tg ve Trab) gibi çeşitli faktörler SWE ile elde edilen elastisite modülü değerlerini etkileyebileğinden, farklı faktörler ve sertlik değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı. SWE parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur.

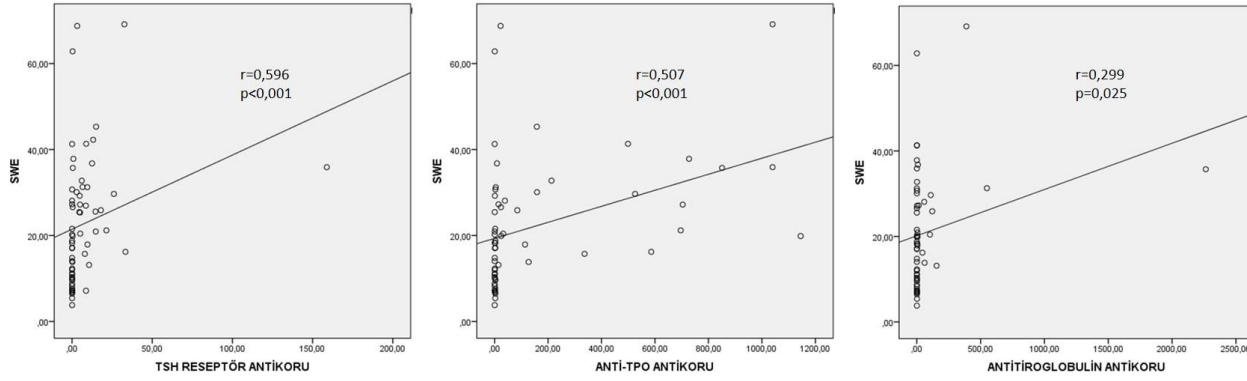
Tablo 1- Graves'li hasta ve kontrollerin temel tanımlayıcı özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	GRAVES (n=45)	KONTROL (n=25)	p değeri
Yaş (yıl)	40,5 ± 13,2	38,6 ± 13,2	0,574
Erkek/Kadın	13/32 (% 40,6)	8/17 (% 47,1)	0,785
SWE (kPa)	28,1 (min 7,15- max 69,14) kPa	10,11 (min 3,81- max 20,21) kPa	<0,001
TSH (µIU/ml)	0,004 (min 0,004- max 0,790)	1,70 (min 0,69- max 2,65)	<0,001
sT4 (ng/dl)	1,70 (min 0,77- max 5,90)	0,90 (min 0,69- max 1,48)	<0,001
sT3 (pg/ml)	5 (min 1,72- max 18)	3,3 (min 2,90- max 5,10)	<0,001
Trab (IU/L)	6,32 (min 0,05- max 158,8)	0,05 (min 0,05- max 0,05)	<0,001
Anti Tg (IU/ml)	4,1 (min 0,30- max 2264)	0,8 (min 0,30- max 1,80)	<0,001
Anti TPO (IU/ml)	61,75 (min 0,40- max 1145)	1,1 (min 0,40- max 2,80)	<0,001

Cinsiyet açısından gruplar arasında SWE ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). SWE ortalaması ile yaş arasında korelasyon saptanmamıştır (Spearman $r = 0.03$; $p > 0.05$). SWE ortalaması ile TSH arasında iyi düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = -0.652$) ($p < 0.001$). SWE ortalaması ile sT3 arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0.598$, $p < 0.001$). SWE ortalaması ile sT4 arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0.498$, $p < 0.001$) (Şekil 4). SWE ortalaması ile antitiroid peroksidaz antikor serum seviyesi arasında orta düzey pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0.596$, $p < 0.001$). SWE ortalaması ile antitiroglobulin antikor serum seviyesi arasında düşük pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $r = 0.299$, $p = 0.025$) (Şekil 5).

SWE; parankim sertliği, TSH; Tiroid stimüle edici hormon, sT4; serbest T4, sT3; serbest T3, Trab; TSH reseptör antikor, Anti Tg; anti tiroglobulin, Anti TPO ; anti tiroid peroksidaz

**Şekil 4;** SWE ile TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinin korelasyon grafikleri



Şekil 5; SWE ile TSH reseptör antikorunu, anti troponin antikorunu ve antitiroglobulin antikorunu düzeylerinin korelasyon grafikleri

TARTIŞMA

US Graves hastalığının teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Gri skala ve renkli Doppler US birlikte kullanılarak boyut, morfolojik özellikler, sınır özellikleri, ekojenite, nodüllerin varlığı veya yokluğu ve vaskülarite gibi çeşitli bilgiler sağlayabilir. Nodüler guatrli hastalarda strain elastografinin maligniteyi öngörmedeki değeri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve strain elastografinin tiroid nodüllerinde maligniteyi tahmin etmede yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (21-26). Böylece strain elastografinin, tiroid nodüllerine yönelik mevcut yaklaşımların sınırlılıkları nedeniyle, gelecekte klinik uygulamada kullanım için büyük önem taşıdığı anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar strain elastografinin operatörler arası ve operatör içi tekrarlanabilirliği kabul edilebilir düzeyde saptansa da, yoğun teknik emek gerektirmektedir, zaman alıcıdır ve operatör bağımlıdır (27-29). Son zamanlarda, SWE, doku sertliği bilgisinin sağlanmasına yardımcı olabilecek, geleneksel US'yi tamamlayıcı bir teknoloji olarak ön plana çıkmıştır. Operatörler arası ve içi tekrarlanabilirliği, gözlemciler arası değişkenlik için 0.97 ile 0.98 arasında ve gözlemci içi değişkenlik için 0.78 ile 0.85 arasında değişen bir korelasyon katsayısı ile kabul edilebilir düzeydedir (30). Özellikle tiroid nodülleri olan hastalarda SWE'yi değerlendiren çalışmalar yapılmıştır ve sonuçlar umut vericidir (14, 30-32). Doku esnekliğindeki değişikliklerle ilişkili farklı hastalıklarda non-invaziv tanısal bilgiler sağlamak için son yıllarda giderek daha sık kullanılmaktadır. Bu teknik, dokunun yapısında ciddi değişikliklere neden olan Graves hastalığının teşhisi için referans indeksi sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda, Graves hastalarındaki elastik modül değerlerinin (SWE ortalama) sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, klinik palpasyon bulguları ve diğer yazarların raporları ile tutarlıdır (4, 18-20, 33-35). Graves hastalarını sağlıklı deneklerden ayırmak için, ROC AUC değeri 0.954 olarak saptanmıştır, bu da yüksek tanısal doğruluk derecesini göstermektedir. Bu nedenle, SWE'nin Graves hastalarını sağlıklı deneklerden ayırmada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır. Graves hastalığı ve kronik otoimmün tiroiditi içeren otoimmün tiroid hastalığı ile ilgili yayınlanmış çalışmalar, otoimmün tiroid hastalığının tiroid sertliğinin sağlıklı deneklerin değerlerinden daha yüksek olduğunu da göstermektedir (4, 18, 20, 34, 36). Yakın dönemde Graves hastalığında shear wave elastografinin yerinin değerlendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves hastalarında ortalama SWE değeri 17.6 ± 6.4 kPa, cut off değeri 15.45 kPa olarak belirlenmiş olup bu kesme değeri için sensitivite % 56.8, spesifisite %71.1 olarak saptanmıştır (19). Yine benzer dönemde Kılıncer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Graves hastalarında ortalama SWE değeri 17.34 (min 12.58, max 56,15 kPa), cut off değeri 14.5 kPa olarak belirlenmiş olup bu kesme değeri için sensitivite % 100, spesifisite %72.2 olarak saptanmıştır (35). 2018 yılında Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise Graves hastalarında ortalama SWE değeri 27.05 ± 12.21 kPa, cut off değeri 19.4 kPa olarak belirlenmiş olup bu kesme değeri için sensitivite % 64.9, spesifisite % 91.7 olarak saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda ise Graves hastalarında ortalama SWE değeri 28.1 (min 7,15, max 69.14 kPa), cut off değeri 15.3 kPa, bu kesme değeri için sensitivite % 93, spesifisite %80 olarak saptanmıştır. Farklı değerler, farklı çalışmalarda farklı hastalık evrelerinde hastaların olması ve örneklem büyüklüğündeki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Hastalığın evresindeki farklılıklar, farklı tiroid sertliklerine neden olacağından, daha büyük bir örneklem boyutu önyargıları azaltmaya yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızdaki hasta profilimiz ise yeni tanı almış Graves hastalarından oluşmaktadır ve bu nedenle homojen bir grup olarak değerlidir.

Çalışmamızda ayrıca Graves hastalığında tiroid sertliğini etkileyebileceğini düşündüğümüz farklı faktörler incelenmiştir. Graves hastalığı, tiroidin yaygın patolojik bir değişikliği olduğundan tiroid dokusu sertliği ile Graves hastalığı ile ilişkili faktörler arasındaki korelasyonu araştırmak için daha kapsamlı bir indeks olarak SWE ortalaması kullanılmıştır. Graves hastalığında tiroid sertliğinin hastanın cinsiyeti veya yaşı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Serbest T3, sT4 ve TSH serum seviyeleri antitiroid ilaçların kullanımından kolayca etkilendiği için sadece tedavi almamış yeni tanı Graves hastaları çalışmaya dahil edilmiştir ve tiroid sertliğinin sT3, sT4 ile pozitif, TSH ile negatif korelasyon saptanmıştır. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid fonksiyon testleri ile tiroid doku sertliği arasında korelasyon saptanmamıştır, bu farklılık hasta popülasyonunun farklı evrelerde ve antitiroid ilaç kullanımı bulunan Graves hastalarından oluşması ile açıklanabilir (19). Kılıncer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise doku sertliği ile TSH arasında negatif korelasyon, doku sertliği ile sT3 ve sT4 arasında ise pozitif korelasyon saptanmış olup bizim çalışmamız ile uyumludur (35).

Çalışmamızda tiroid sertliğinin Anti TPO, ve Trab seviyeleri ile orta düzey, Anti Tg ile zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Anti TPO antikorunu, tiroid hücrelerinin yıkımı ile yakından ilişkilidir ve varlığı, tiroid hasarı ve lenfosit infiltrasyonunun derecesi ile ilişkili olma eğilimindedir (37). Bu nedenle, Anti TPO seviyeleri, tiroid sertliği ile Anti TPO serum seviyeleri arasında gözlenen pozitif korelasyonu açıklayabilen tiroiddeki fibrozis testesi ile korele olabilir. Anti TPO ve Anti Tg, fibrozis ve inflamasyon derecesini artırır, bu da Graves hastalığının artan tiroid sertliğine karşılık gelen yüksek elastik modül değerlerine neden olur.

TSH reseptör antikorunu ise Graves hastalarının serumunda bulunan TSH reseptörüne bağlandıktan sonra kompleks, siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolunu aktive edip ve tiroid hücrelerini uyarak tiroid hormonlarının aşırı üretimine neden olan bir otoantikordur (38). Tiroid reseptör antikorunu düzeyi, Graves hastalığının şiddetini gösteren özelliklerinden biridir. Graves hastalığının ilerlemesi ile hem Trab seviyeleri hem de tiroid sertliği artar. Değişiklikler Graves hastalığının patogeneze dayanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda Trab düzeylerinin Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisinin başarısı için bir öngörü indeksi olarak önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (39-41). Buradan yola çıkarak tedavi öncesi tiroid sertliğinin de Graves hastalarında radyoaktif iyot tedavisine yanıt açısından bir prognostik belirteç olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmadaki hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle daha geniş hasta sayıları ile yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca tüm ölçümler tek bir radyolog tarafından yapılmış, gözlemciler arası uyum değerlendirilememiştir. Daha geniş popülasyonlarda, farklı uygulayıcılarla yapılan çalışmalar ile daha kapsamlı sonuçlar elde edilecektir.

SONUÇ

Çalışma bulgularımız SWE'nin Graves hastalığı tanısında yüksek tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir. SWE Graves hastalığının tanısında tamamlayıcı non-invazif bir tanısal yöntem olarak yararlı olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1-Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1552–1565
- 2-Struja T, Kutz A, Fischli S, et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med* 2017; 15:174
- 3-Dudea SM, Botar-Jid C. Ultrasound elastography in thyroid disease. *Med Ultrason* 2015; 17:74–96
- 4- Sporea I, Sirlu R, Bota S, Vlad M, Popescu A, Zosin I. ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: preliminary results. *World J Radiol* 2012; 4:174–178
- 5- Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017; 7:1303–1329
- 6-Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas JM. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94:535–544
- 7-Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR* 2009; 193:[web] W416–W423
- 8- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2. Clinical application. *Ultraschall Med* 2013; 34:238–253
- 9- Liu BX, Xie XY, Liang JY, et al. Shear wave elastography versus real-time elastography on evaluation thyroid nodules: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2014; 83:1135–1143
- 10- Ahn SJ, Lee JM, Chang W, et al. Prospective validation of intra- and interobserver reproducibility of a new point shear wave elastographic technique for assessing liver stiffness in patients with chronic liver disease. *Korean J Radiol* 2017; 18:926–935
- 11-Youk JH, Gweon HM, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Three-dimensional shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast lesions: comparison with two-dimensional shearwave elastography. *Eur Radiol* 2013; 23:1519–1527
- 12-Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound shear wave elastography for liver disease: a critical appraisal of the many actors on the stage. *Ultraschall Med* 2016; 37:1–5
- 13- Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Shear wave elastography of focal salivary gland lesions: preliminary experience in a routine head and neck US clinic. *Eur Radiol* 2012; 22:957–965
- 14- Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5281–5288
- 15- Kim H, Kim JA, Son EJ, Youk JH. Quantitative assessment of shear wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. *Eur Radiol* 2013; 23:2532–2537
- 16- Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim JA, Park CS. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *Eur J Radiol* 2015; 84:407–412
- 17- Liu B, Liang J, Zheng Y, et al. Two-dimensional shear wave elastography as promising diagnostic tool for predicting malignant thyroid nodules: a prospective single-centre experience. *Eur Radiol* 2015; 25:624–634
- 18- Vlad M, Golu I, Bota S, et al. Real-time shear wave elastography may predict autoimmune thyroid disease. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127:330–336
- 19- Li S, Yao J, Hao S, Zhou X, Jiang N, Zhao X, Zhi H. Multifactor Analysis of Thyroid Stiffness in Graves Disease: A Preliminary Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Feb 26:1-8.
- 20- Liu J, Zhang Y, Ji Y, Wan Q, Dun G. The value of shear wave elastography in diffuse thyroid disease. *Clin Imaging* 2018; 49:187–192
- 21- Lyschchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005;237(1):202–11.
- 22- Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2917–22
- 23- Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(2):230–4.
- 24- Rago T, Scutari M, Santini F, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5274–80.
- 25- Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Tyroid*. 2013;23(6):734–40.
- 26- Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Tyroid*. 2010;20(10):1145–50.
- 27- Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):913–28.
- 28- Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas JM. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):535–44.
- 29- Lim DJ, Luo S, Kim MH, Ko SH, Kim Y. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(4):896–901.
- 30- Bhatia KS, Tong CS, Cho CC, Yuen EH, Lee J, Ahuja AT. Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice. *Ultraschall Med*. 2012;33:463–8.
- 31- Magri F, Chytiris S, Capelli V, et al. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):137–41.
- 32- Szczepanek-Parulska E, Wolin'ski K, Stangierski A, et al. Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One*. 2013;8(11):e81532.
- 33- Kural Rahatli F, Turnaoğlu H, Kirnap NG, Turhan İyidir Ö, Haberal KM, Soudman A, Uslu N. Value of shear wave elastography by virtual touch tissue imaging quantification in patients with diffuse thyroid gland pathology. *Turk J Med Sci*. 2018 Oct 31;48(5):993-998.
- 34- Sporea I, Vlad M, Bota S, et al. Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI). *Ultraschall Med* 2011; 32:281–285
- 35- Kılınçer A, Durmaz MS, Baldane S, Kırış CO, Cebeci H, Koplay M. Evaluation of the Stiffness of Thyroid Parenchyma With Shear Wave Elastography Using a Free Region of Interest Technique in Graves Disease. *J Ultrasound Med*. 2020 Aug 7.
- 36- Kim I, Kim E, Yoon JH, et al. Diagnostic role of conventional ultrasonography and shearwave elastography in asymptomatic patients with diffuse thyroid disease: initial experience with 57 patients. *Yonsei Med J* 2014; 55:247–253
- 37- Tomari S, Watanabe M, Inoue N, et al. The polymorphisms in the thyroid peroxidase gene were associated with the development of autoimmune thyroid disease and the serum levels of anti-thyroid peroxidase antibody. *Endocr J* 2017; 64:1025–1032
- 38- Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86:652–657
- 39- Hautzel H, Pizar E, Yazdan-Doust N, Schott M, Beu M, Müller HW. Qualitative and quantitative impact of protective glucocorticoid therapy on the effective 131I half-life in radioiodine therapy for Graves disease. *J Nucl Med* 2010; 51:1917–1922
- 40- Li C, Tan J, Zhang G, et al. Risk factors of hyperthyroidism with hepatic function injury: a 4-year retrospective study. *Horm Metab Res* 2015; 47:209–213
- 41- Zhang R, Zhang G, Wang R, Tan J, He Y, Meng Z. Prediction of thyroidal I effective half-life in patients with Graves' disease. *Oncotarget* 2017; 8:80934–80940