

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİ HASTALARINDA
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ATİYE AYDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ALİ KOÇYİĞİT

DENİZLİ-2011

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİ HASTALARINDA
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ATİYE AYDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ALİ KOÇYİĞİT

DENİZLİ-2011

Yrd.Doç.Dr.Ali KOÇYİĞİT danışmanlığında Dr. Atiye AYDOĞAN tarafından yapılan "Hipertiroidi Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisinin Karotis İntima Media Kalınlığına Etkisi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Nuran SABİR AKKOYUNLU

ÜYE Prof.Dr.Nevzat KARABULUT

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Ali KOÇYİĞİT

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Dekan

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son senesinde beraber alıŐma Őansı bulduğum tez danıŐmanım Yrd. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT'e, uzmanlık eğitimim sũresince bilgi ve deneyimlerini paylaŐan değerli hocam Prof. Dr. Nuran SABİR AKKOYUNLU'ya, eğitimimde emeiği geçen değerli hocalarım, Prof. Dr. Nevzat KARABULUT'a, Doç. Dr. Ahmet Baki YAĞCI'ya, Doç. Dr. Yılmaz KIROĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Duygu HEREK'e teŐekkũrlerimi sunarım. Bu çalışmada katkısı bulunan Nũkleer Tıp Anabilim Dalı Őđretim Őyesi Yrd. Doç. Dr. Olga YAYLALI'ya teŐekkũr ederim.

Ayrıca birlikte çalıŐtıđım tũm araŐtırma gũrevlisi ve tekniker arkadaşlara, her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen Mũh. Melih ŐENER'e ve sevgili aileme sonsuz teŐekkũrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TİROİT ANATOMİSİ	3
HİPERTİROİDİ VE NEDENLERİ	4
HİPERTİRODİNİN TEDAVİSİ	4
Farmakolojik Tedavi	5
Cerrahi Tedavi	5
Radyoaktif İyotun Tanı ve Tedavideki Yeri	5
I-131 Dozunun Hesaplanması	7
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI	7
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONU	7
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN SONUÇLARI	8
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ	8
Erken Yan Etkiler	8
Kalıcı Yan Etkiler	8
ATEROSKLEROZ	9
Karotis Arterlerin İntima-Media Kalınlığı Ölçümleri	11
GEREÇ VE YÖNTEM	13
ÇALIŞMA GRUBU...	13
ULTRASONOGRAFİK İNCELEMELER.....	13
İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	15
BULGULAR.....	16
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	30
ÖZET	31
YABANCI DİL ÖZETİ	33
KAYNAKLAR.....	35

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Tiroit bezi sonografik görünümü	3
Şekil-2 Ana karotis arterlerin intima-media kalınlığı ölçümü	14
Şekil-3 Hasta ve kontrol sayısının yaş grubuna göre dağılımı	16

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Tirotoksikoz nedenleri	4
Tablo-2 Tiroit sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler ve maruz kalınan radyasyon dozları	5
Tablo-3 Ateroskleroz risk faktörleri	10
Tablo-4 Ateroskleroz risk faktörlerinin dağılımı	17
Tablo-5 Hasta ve kontrol grubunda karotis arter intima media kalınlık ölçümleri.....	18
Tablo-6 Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunda karotis arter intima media kalınlık ölçümleri.....	19
Tablo-7 Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyetlere göre sağ ve sol karotis arter ortalama intima media kalınlığının proksimal,orta ve distal kesimlerde p değerleri.....	20
Tablo-8 Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş ve altı karotis arter intima media kalınlık ölçümleri.....	21
Tablo-9 Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş üzeri karotis arter intima media kalınlık ölçümleri.....	21

KISALTMALAR

AKA	: Ana karotis arter
ARIC	: Atherosclerosis risk in communities
CCA	: Ana karotis arter
DİST	: Distal
DM	: Diabetes mellitus
FBGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GH	: Graves hastalığı
Gy	: Gray
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HsCRP	: Yüksek hassasiyete sahip C reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
I.v	: İntravenöz
I-131	: İyot-131
İMK	: İntima media kalınlığı
JUG	: Juguler ven
KAH	: Koroner arter hastalığı
keV	: Kiloelektron volt
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
LDL	: Düşük yoğunluklu protein
LIMK	: Sol intima media kalınlık
MBq	: MegaBecquerel
mCi	: MiliCurie
MHz	: Megahertz
MI	: Myokard enfarktüsü
mm	: Milimetre
NAI	: Sodyum iyodür
NCEP	: National cholesterol education program
ORT	: Orta
PGGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PROX	: Proksimal

Rad	: Absorplanmış doz birimi
RAI	: Radyoaktif iyot
RİMK	: Sağ intima media kalınlık
RT	: Radyoterapi
SCM	: Sternokleidomastoid kas
STRAP	: Strap kas grubu
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
TA	: Toksik adenom
TSH	: Tiroidi stimüle eden hormon
Tc-99m	: Teknesyum 99m perteknetat
TGFβ	: Transforming growth factor β
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
TSH	: Tiroidi stimüle eden hormon
USG	: Ultrasonografi
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
μCi	: mikroCurie
¹³¹ I	: İyot 131
n	: Kişi sayısı

GİRİŞ

Ateroskleroz, büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (1). Ateroskleroza bağlı kliniği yaratan komplikasyonlar genellikle 40-50'li yaşlarda belirgin ortaya çıkmaya başlar. Bu komplikasyonlar tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (2). Bu nedenle bir çok araştırmacı ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken dönemde yaptığı en önemli değişlik tüm yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (3). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yzeyssel yerleşimleri ve kolay görüntülenebilmesi nedeniyle karotis intima-media kalınlık (İMK) lm ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (4,5).

Karotis arter intima media kalınlık çalışmaları literatürde yaygın olarak yapılmıştır. Artmış karotis arter intima-media kalınlığı birçok kardiyovasküler risk faktörü (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara, vb) ile ilişkilidir (6). Karotis arterindeki İMK artışıyla birlikte arteriyal yapılarda ateroskleroz riskinin de arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada karotis ateroskleroza ile iskemik inme, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı arasında yakın ilişki bulunmuştur (7,8,9).

Hipertiroidi erişkinlerde sık rastlanan endokrinolojik bir patoloji olup, kişinin aşırı miktarda tiroit hormonuna maruz kaldığını gösteren bir terimdir (10). Tiroit bezinden kaynaklanan tirotoksikozu olan hastalarda genel tedavi seçenekleri; antitiroit ilaçlarla tedavi, cerrahi tedavi veya radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi olarak sıralanabilir (11). Radyoaktif iyot tedavisi yüksek enerjili beta ışını yayan iyot-131 (I-131) ile yapılır. İyot-131 ile RAİ tedavisi, 67 yıldan beri hipertiroidi ve tiroit kanserinde kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi dünyada 2 milyondan fazla hastaya uygulanmış olup güvenilir, ucuz ve etkili bir tedavi olduğu bilinmektedir.

Radyoaktif iyot genellikle Graves hastalığı (GH), toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) nedeniyle hipertiroidi olan hastalarda tedavi amacı ile uygulanmaktadır (10). Tedavinin amacı; Toksik nodülü ve tiroit hücrelerini harap ederek aşırı hormon salgısını önlemektir.

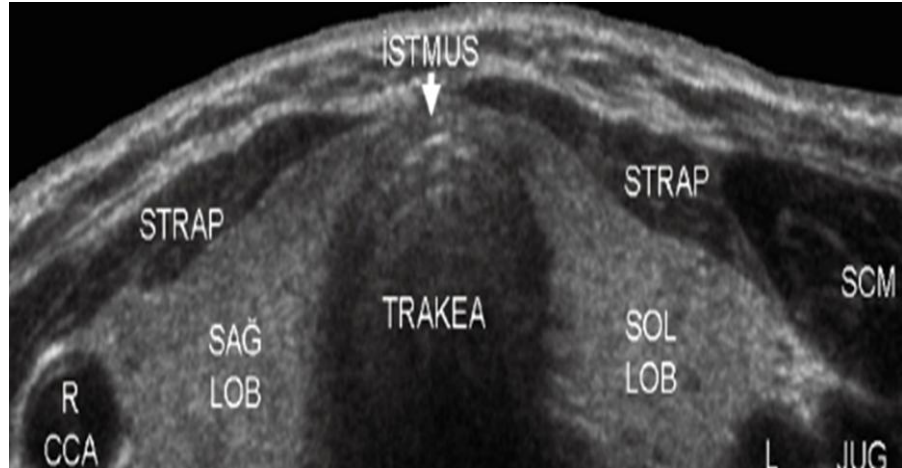
Hipertiroidi hastalarında kullanılan RAİ tedavisinin karotis arter duvarı üzerine olan etkisi bilinmemektedir. 1940'lerden itibaren iyonizan tedavinin küçük ve orta boy damarlar üzerine etkisi oldukça iyi belgelenmiştir. Bununla birlikte karotis arteri gibi büyük damarların etkilenme dereceleri değişkenlik gösterir (12). İyonizan tedavinin yol açtığı endotel hasarı ve süre gelen tüm patofizyolojik olaylar aterosklerotik süreci hızlandırarak, arter duvarında kalınlaşmaya, plak oluşumuna ve tromboza neden olur (13-15). Çalışmamızda GH ve TMNG nedeni ile RAİ tedavisi alan hasta grubunda; RAİ tedavisinde hastaya verilen radyasyonun, karotis arter duvarı üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık. Bizim çalışmamız literatür bilgilerimize göre daha önce yapılmamış bir çalışmadır.

Bu çalışma sonucunda RAİ tedavisi verilen hipertiroidi hastalarında İMK artışı ortaya çıkarsa RAİ tedavisinin ateroskleroz riskini arttırabileceği gösterilmiş olacaktır.

GENEL BİLGİLER

TİROİT ANATOMİSİ

Tiroit bezi boyunda trakeanın anteriorunda krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Tiroit bezi en büyük endokrin bezdir. Tiroit bezi ön dış yüzde infratiroit kaslar, a.v. tiroidealar, dışta arkada boyun damar sinir paketi, arkada 2. 3. 4. trakea halkaları, farinks, paratiroid gland, özofagus ve n.laringeus inferior ile komşudur. Yeni doğan bebeklerde 1-5 gr, erişkinlerde 20-30 gr ağırlığındadır. Sağ ve sol iki lob ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Ayrıca %60- 70 sıklıkla bu yapılara ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossial embriyonik kanalın bir kalıntısı olan sağ taraf yerleşimi biraz daha fazla görülen bir piramidal lop içerebilir (16). Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4cm olup tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genelde 1 ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Sağ ve sol lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı, strap kas grubu ve sternokleidomastoid kası yer alır (Şekil – 1).



Şekil - 1: Tiroit bezi sonografik görünümü (CCA= Ana karotis arter, SCM= Sternokleidomastoid kas, STRAP= Strap kas grubu, JUG= Juguler ven)

HİPERTİROİDİ VE NEDENLERİ

Tiroit hormonlarının tiroit bezinden sentez ve salınımının artması ile karakterize tablo 'hipertiroidi' olarak adlandırılır. Kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 sıklıkta görülmektedir. Çeşitli hastalıklar hipertiroidi nedeni olabilir. Bu hastalıkların başta gelen iki nedeni ise GH ve Toksik Nodüler Guatr'dır (17). Tirotoksikoz terimi ise serbest triyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve/veya her ikisinin serum seviyesinin yükselmesi, tiroit stimulan hormonun (TSH) baskılanmasına bağlı vücut metabolizmasının hızlanması ile karakterize klinik sendromdur. Tirotoksikozu sebep olan hastalıklar Tablo - 1' de özetlenmiştir.

Tablo – 1 : Tirotoksikoz nedenleri

<i>Tiroit hiperfonksiyonu ile</i>	<i>Tiroit hiperfonksiyonu olmaksızın</i>
- Graves' hastalığı	- Subakut Tiroitit
- Toksik Nodüller	- Kronik Tiroitit
- Multinodüler Guatr	- Tirotoksikozis Factitia
- Toksik Adenom	- Struma Ovari
- Uygunsuz TSH sentezi	- Tiroit Karsinoma
- Mol Hidatiform	
- Koriokarsinom	

HİPERTİROİDİNİN TEDAVİSİ

Hipertiroidinin amaçlanan tedavisi doğrudan nedene yönelik olmalıdır. Ancak günümüzde hipertiroidiye neden olan hastalıkların (en sık GH ve nodüler guatr) nedeni tam olarak bilinmediğinden bu mümkün değildir. Bu nedenle tedavi tiroit dokusunu yıkmak, tiroit hormon sentez ve salınımını engellemek, hormonların periferik dokulardaki etkilerini engellemeye yöneliktir (18). Bu amaçla 3 ayrı tedavi yöntemi uygulanabilir.

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide antitiroit ilaçlar kullanılır. Bunlar; Tiyourasiller (propiltiyourasil), İmidazoller (metimazol, karbimazol) dir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, hipertiroidinin önlenmesi için yeterli dokunun ortadan kaldırılması ve hipotiroidizmin önlenmesi için yeterli dokunun bırakılmasıdır.

Radyoaktif İyotun Tanı ve Tedavideki Yeri

Tiroit sintigrafisi için kullanılan başlıca üç radyonüklid Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir (19). Bu radyonüklidlere ait uygulama ve radyasyon maruziyeti dozları Tablo - 2'de verilmiştir.

Tablo – 2 : Tanıya yönelik tiroit sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler ve maruz kalınan radyasyon dozları (19)

Radyo-farmösetik	Yarı Ömür	Foton Enerjisi (keV)	Verilen Aktivite	Tiroit bezi (rad)	Tüm vücut (rad)
Tc-99m perteknetat	6 saat	140 (gama)	5-10 mCi (185 - 370 MBq) (IV)	1	0,06
Iyot 131	8,1 gün	364 (gama) 610 (beta)	50 µCi (1.85 MBq) (oral)	75	0,22
Iyot 123	13 saat	159 (gama)	200 - 400 µCi (7.4 - 14.8 MBq)	3-6	0,01

Teknesyum-99m perteknetat ucuz olması, kolay elde edilmesi, hastaya az radyasyon dozu vermesi, uygun gama enerjisi ile gama kameralar için ideal ajan olması sayesinde tiroit sintigrafisinde en sık kullanılan radyonükliddir. Tiroitden ilk geçişteki iyot tutulumuna (trapping) benzer şekilde tutulur (20).

Iyot-131 tiroit nodüllerini değerlendirmede etkili olmasına rağmen yüksek enerjili gama ışınına ve uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle yüksek radyasyon maruziyeti ve düşük görüntü kalitesi yaratmaktadır. Bu nedenle de klinikte görüntüleme amacıyla kullanımı sınırlıdır. İyot-131, daha çok retrosternal guatrdan şüphelenilen olgularda kullanılır (19-21).

İyot-123 tiroit fonksiyonlarını belirlemede uygun gama enerjisi gibi birçok yönden en iyi radyonükliddir. Tiroit sintigrafisi için ideal bir radyofarmasötik olmasına karşın, siklotron ürünü olması ve pahalı olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (20).

İyot-131 Sodyum iyodür (NaI) uranyum fisyonu veya tellürün nötronla bombardımanı yolu ile elde edilen, tiroit hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan bir radyofarmasötiktir (22). Oral uygulama için kapsül veya sıvı formları vardır. Jelatin kapsülün iç yüzeyine no carrier added (NCA) ¹³¹I NaI'un alkollü solüsyonunun buharlaştırılmasıyla hazırlanır. İzotonik salin solüsyonu içinde bulunan ¹³¹I berrak ve renksiz görünümündedir. İyot-131'in pH değeri 7.5 - 9 arasındadır. Cam kap, kalış süresine bağlı olarak radyasyon (beta) etkisiyle kararabilir. Raf ömrü kalibrasyondan sonra 4 haftadır (20).

İyot-131'in tiroid bezinde tutulumu ilk 2 saatte %6'nın altındadır. Bu rakam 6. saatte %3-20, 24. saatte ise %8-30 arasındadır. 24 saatten sonra bu değerler oldukça düşük seviyelerde, 72 saat sonra ise ölçülemeyecek seviyelerdedir. 24 saat içindeki ortalama değer %30'dur (23).

Oral alımdan sonra bağırsaklardan absorpsiyona uğrar ve 3 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık % 90'ı böbreklerden atılırken % 10'luk kısmı feçes ve terle atılır. Uygulamadan 24 saat sonra üriner atılımı yaklaşık % 50'dir. İyot-131'in vücuttan tamamen temizlenmesi pratik olarak 10-30 gündür (24).

Tedavide kullanılan ¹³¹I yüksek enerjili beta partikülü ışınımıyla tiroit dokusunun hasarına sebep olur. Beta ışınının penetrasyonu 0.8 mm'dir. Tiroit follikül hücrelerinin radyasyon maruziyetinde hücre nekrozu ve hayatta kalan hücrelerde DNA hasarı meydana gelir. Bunun sonucunda inflamasyon ve ardından fibrozis gelişir. Böylece tiroit bezinin sentez kapasitesi azalır (21,25).

İyot-131, oral olarak ve tek dozda uygulanabilmesi, nispeten ucuz olması, hedef hücrede seçici olması ve tahrip edici olmasından dolayı etkin tedavi olanağı sağlar (21,26).

I -131 Dozunun Hesaplanması

Radyoaktif iyot tedavisinde esas amaç mümkünse tek dozla hastayı ötiroid hale getirirken, hipotiroididen korumaktır. Doz hesaplamasında ve RAİ uygulamasında hastanın yaşı, ek sistemik bir hastalığının varlığı, daha önce tedavi alması (antitiroit ilaç ya da cerrahi), altta yatan hastalık (TA, TMNG gibi) mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Genelde tiroit bezine 5000-15000 rad (50-150Gy) verilen doz yeterlidir. Bu doz toksik nodüler guatrda daha yüksektir. Görüntülemeye yönelik sintigrafide verilen radyasyon dozu tiroit bezi için 1 rad, tüm vücut sintigrafisi için 0,06 rad iken; tedaviye yönelik verilen radyasyon dozu tiroit bezi için 5000-15000 rad, tüm vücut için ise 14,6-43,2 rad düzeyindedir. Bir başka deyişle tedavide kullanılan doz, görüntüleme için kullanılan dozun 244-733 katı olmaktadır. Bununla beraber hastalara verilecek RAİ dozunun hesaplanmasında birçok yöntem tanımlanmıştır (27-29).

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI

Radyoaktif iyot tedavisinin başlıca endikasyonları; başta TA, TMNG olmak üzere, diffüz toksik guatr (GH), non-toksik diffüz guatr, non-toksik multinodüler guatr, non-toksik tek nodüllü guatrdır (otonom sıcak nodül). GH'da tiroit krizinden hastaların korunabilmesi için RAİ tedavisinden yaklaşık 1 hafta önce antitiroit ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Bu uygulama ayrıca tiroit krizinin kalp üzerindeki etkilerini de engelleyecektir. Ayrıca RAİ tedavisi nüks olgularda ve her yaş hastada uygulanabilir.

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN KONTRENDİKASYONU

Birçok tiroit merkezi, yan etkilerini dikkate alarak RAİ tedavisini genç hastalarda uygulamamaktadır (30). Ayrıca Amerikan Tiroit Derneği bu durumu kontrendikasyonlar arasında kabul etmektedir. Gebelik ve emzirme RAİ tedavisi için kesin kontrendikasyonlardır (31). Ayrıca subakut tiroidit, doğum sonrası tiroidit, pitüiter hipertiroidizm ve tiroit rezistansı RAİ tedavisi kontrendikasyonları arasındadır (32).

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Tedavinin sonuçları tiroit fonksiyonunun başlangıç seviyeleri, tiroidin büyüklüğü, tiroit içindeki RAI'nin devri ve RAI dozundan etkilenir. Altta yatan hastalığın etkisi tartışmalıdır, fakat TSH reseptör antikör varlığı tedavinin başarısını etkiler. Tedavi öncesi antikör seviyesi kalıcı hipotiroidili hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir.

Radyoaktif iyot tedaviden sonra 6-8 hafta içinde hastaların %50-75'inde tiroit bezi küçülür ve sıklıkla normal tiroit fonksiyonu veya geçici hipotiroidi gelişir. Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde; tek doz sonrası %80-90 ötiroidi olur, %10-20 hastada 2. doz uygulaması gerekir. İkinci veya ilave doz uygulaması ilk uygulamadan 6-12 ay sonra yapılmalıdır (18,33).

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Radyoaktif iyot tedavisinin yan etkilerini erken ve geç dönem yan etkiler olarak iki başlık altında inceleyebiliriz.

Erken Yan Etkiler

Radyoaktif iyot tedavisi, var olan göz hastalıklarının durumunun kötüleşmesine neden olabilir. Ancak düşük oranlarda (%3-5) görülmektedir (34). Ayrıca tiroit bezinde geçici ağrı, bulantı, tiroid krizi, geçici hipokalsemi, hipoparatiroidi, boyun şişliği ve trakeal kompresyon ve vokal kord paralizine de sebep olabilir (35).

Kalıcı Yan Etkiler

- Hipotiroidizm
- Tiroit ve Diğer Organların Tümörleri: RAI'nin tiroid kanserlerini arttırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra, tiroit kanser oranının normal popülasyondan yüksek olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (18).
- Terotojen etki ve kromozom hasarı (36).

ATEROSKLEROZ

Kan damarları başlıca 3 tabakadan oluşmaktadır.

1.Tunika intima: En iç tabakadır. Endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal konnektif dokudan meydana gelir. Genellikle çok ince olmasına rağmen yaş ilerledikçe ateroskleroza bağlı olarak kalınlaşır.

2.Tunika media: Konnektif doku ile çevrili düz kas liflerinden meydana gelir. Üç tabaka arasında en kalın olanıdır. İntimal tabakanın kalınlaşmasında ve ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.

3.Tunika adventisya: Gevşek bağ dokusu, elastik lifler, sinir lifleri, lenf kanalları ve besleyici damarlardan meydana gelirler (37).

Ateroskleroz, intima tabakasında lipid, fibroblast, makrofaj, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren aterom adı verilen plakların oluşumu ve bunlara bağlı meydana gelen ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalarla karakterize hastalıktır. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş toplumlarda daha sıklıkla rastlanan ateroskleroz erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmekte ve insidansı yaş ile birlikte artmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında "National Cholesterol Education Program" (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (38). Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanısıra diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır (Tablo – 3) (39)

Tablo – 3 : Ateroskleroz risk faktörleri

Klasik risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
▪ Yaş: Erkek > 45 , Kadın > 55	▪ Serum Lipoprotein(a) > 33 mg/dl
▪ Hipertansiyon	▪ Serum homosistein > 10 nmol/l
▪ Sigara içimi	▪ Küçük yoğun LDL partikülleri
▪ Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı	▪ Hiperinsülinemi ve insülin direnci
▪ Dislipidemi	▪ Abdominal obezite
▪ Diabetes mellitus	▪ Yüksek serum HsCRP konsantrasyonu
	▪ Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit

Çalışmamızda araştırdığımız ; RAİ tedavisi ile oluşan radyasyonun damar duvarına ve ateroskleroz oluşumuna etkisi ile ilgili bilgi literatürde bulunamamıştır. Ancak baş boyun tümörlerinde ya da lenfomada uygulanan radyoterapi karotis arterinde geç dönem ateroskleroza sebep olabilmektedir.

1940'lardan itibaren oldukça iyi belgelenen iyonizan tedavinin küçük ve orta boy damarlar üzerine etkisi ilk olarak 1889'da Gasmann tarafından tanımlanmıştır. Bununla birlikte karotis arteri gibi büyük damarların etkilenme dereceleri değişkenlik gösterir (12). Radyoterapinin oluşturduğu vasküler hasarın hücrel ve moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılmıştır. Işınlanmanın damar duvarında yol açtığı inflamasyon, damar duvarlarındaki değişikliklerle sonlanan endotel hücrelerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin katıldığı bir dizi olayı başlatır (13). Işınlanmanın yol açtığı endotel hasarı, geçirgenliğin artması ve trombositlerin endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Monositler damar duvarına nüfuz ederler ve makrofajlara farklılaşırlar. Trombositler ve vasküler hücreler, trombosit kökenli büyüme faktörü (PGGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FBGF) salgırlar. Her ikisi de düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu artırır. Sürece katılan diğer faktörler transforming growth faktör β (TGF β), interferon γ ve tümör nekroz faktörü α 'dır. Düz kas hücreleri mediada proliferer olur ve intimaya göç eder. Burada da proliferasyon devam eder. Bunu ekstrasellüler matriks depolanması takip eder ve intima kalınlaşması ile sonlanır. Damar duvarlarındaki makrofajlar okside düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL)

sindirerek köpük hücrelerini oluştururlar. Köpük hücreleri, T lenfositler ve düz kas hücreleri yağlı çizgilenmeyi oluştururlar. Devam eden matriks üretimi fibröz plak oluşumu ile sonlanır. Bu olaylar arter duvarının kalınlaşması, plak oluşumu, tromboz ve kan akımını bozulması ya da arterin tam oklüzyonu ile sonlanır (13,14).

Büyük damarlardaki kronik etkilerin mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. Media tabakasındaki kas hücreleri parçalanarak kistik medial nekroz oluşur. Damar duvarı zayıflayarak rüptüre olur. Ancak sıklıkla media tabakasında fibröz gelişir. İntima ve media alanları ayırt edilmez hale gelir, ardından ateroskleroziste görülenlere benzer plak yapısı ortaya çıkar. Deneysel olarak adventisyadaki hasar gösterilmiştir. Bu lezyonların patogeneğinde, adventisyadaki vazo vazorumların hasarı aracılığıyla arter duvarının beslenmesinin bozulması etken kabul edilmektedir. Büyük arterlerdeki radyoterapinin sebep olduğu hasar operasyona bağlı mekanizma ile aynıdır. Radyasyonun sebep olduğu vazo vasorumdaki daralma ve tıkanma hasara neden olur (40).

Büyük damarlarda radyoterapiye bağlı 3 büyük değişiklik görülür. Bunlar myointimal proliferasyon, lümen daralması, tromboz ve rüptürdür. Radyasyonun tetiklediği damar yaralanmasının mekanizması hakkındaki daha ileri çalışmalar, radyasyonun daha önce düşünüldüğü gibi yalnızca direkt ve indirekt arteriyel yaralanmaya yol açmadığı, aynı zamanda aterosklerotik süreci hızlandırdığını göstermektedir (15). Işınlanmış damarlardaki plak yapıları genel popülasyondaki spontan aterosklerotik plaklardan farklılık göstermezler ve olasılıkla prognoz açısından da benzer seyir izlerler (41).

Tiroit dokusu karotis arter yakın komşuluğu nedeniyle bezde biriken RAI'nin direkt damar duvarına olan etkisi Beta ışın penetrasyon mesafesinin 0,8 mm olduğu göz önünde bulundurulursa, intimal etkileşimdeki artışının lokal olmayacağı aksine RAI'nin tüm vücuttan atılımının 10-30 gün olduğu düşünüldüğünde, bu süre içerisinde tiroit bezinde uptake edilmeyen RAI'nin

dolaşımında kalması sistemik intimal hasara neden olabileceğini düşündürmektedir.

Karotis Arterlerin İntima-Media Kalınlığı Ölçümleri

İntima-media kalınlık ölçümü ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile yapılmıştır (42). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (43). Ölçümler, yüzeysel yerleşim gösteren ve düz bir segmente sahip olduğu için yüksek çözünürlüğe sahip görüntülerin elde edilmesine imkan veren ana karotis arterlerden yapılmaktadır. İntima-media kalınlığı ölçümünün bazı avantajları vardır. İMK ölçümü ile henüz klinik belirtileri olmayan aterosklerozun erken morfolojik değişiklikleri saptanabilmektedir (44,45). İMK yala ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (46). KİMK progresyon hızında 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (47). Literatürde normal popülasyonun İMK'larını gösteren skalalar bulunmamaktadır.

Karotis intima-media kalınlığının yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleriyle ve semptomatik koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir (46,48). Bir çok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'da 0.163 mm'lik bir artışın Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (49). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde Mİ riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir. Cardiovascular Health Study çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansının arttığı tespit edilmiştir (50).

Bu çalışmada RAI'nin İMK üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik A.D'da Temmuz 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya Nükleer Tıp A.D'da 2005-2009 tarihleri arasında Graves ve TMNG hastalığına bağlı hipertiroidi nedeniyle 3ay-4yıl (ortalama $16,31 \pm 11,67$ ay) önceki tarihte 5-20 (13 ± 4) mCi RAİ tedavisi almış hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grubu 35 hastadan (16 erkek, 19 kadın, 30-60 yaş, ortalama $52,4 \pm 9,01$) oluşmaktaydı. Yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikte 35 kişi (16 erkek, 19 kadın, 30-60 yaş, ortalama $52,4 \pm 9,01$) kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada RAİ tedavisinin karotis arteri üzerinde oluşturduğu yan etkilerin araştırılması planlanmıştır.

Hastaların sigara alışkanlıkları sorgulanmış, hipertansiyon, diabet ve hiperkolesterolemi varlığı ve ilaç kullanımı ayrıca incelenmiştir. Hasta oral antidiabetik ya da insülin kullanıyorsa diabetes mellitus var kabul edilmiştir. Aynı şekilde eğer hasta kolesterol düşürücü ilaçlar kullanıyorsa hiperkolesterolemi ve eğer hasta kan basıncı düşürücü tedavi alıyorsa hipertansiyon var olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların aile öyküsünde hipertansiyon ve hiperkolesterolemi olup olmadığı sorgulanmıştır.

Hastaya uygulanan RAİ tedavisinin dozu, ne kadar süredir kullandığı ve kaç kez RAİ tedavisi aldığı kaydedilmiştir.

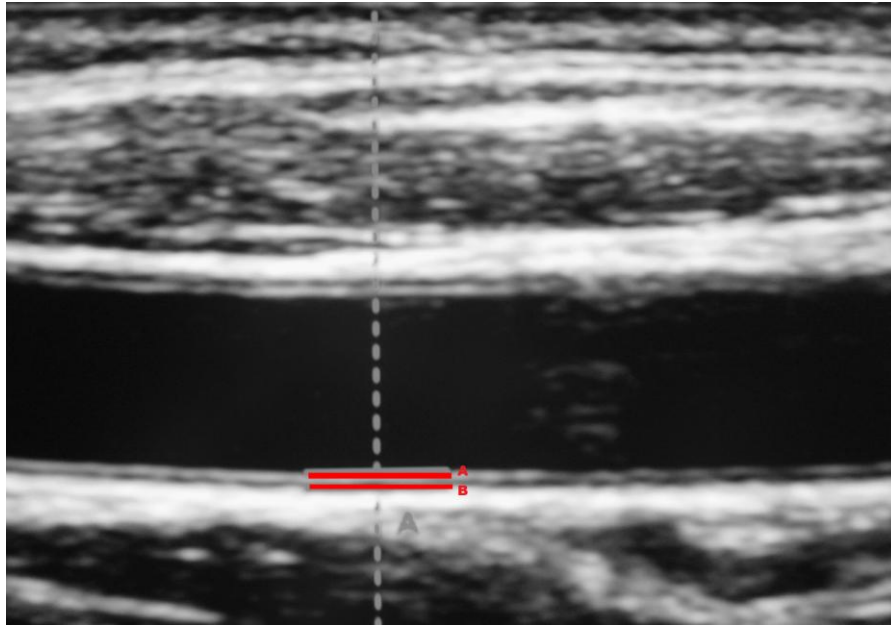
Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığının 23.06.2009 tarihindeki 07.1 sayılı kurul toplantısında çalışma hakkında onay alınmıştır. Ayrıca tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve her hastadan yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

ULTRASONOGRAFİK İNCELEMELER

Çalışmamızda değerlendirme ve ölçümler zararsız, basit, ucuz ve non-

invaziv bir yöntem olan USG ile yapılmıştır. Bütün Ultrasonografik incelemeler az ışıklı, izole, sessiz ve 20-25 °C sıcaklığı bulunan odalarda elde edilmiştir. Görüntüler yüksek çözünürlüğe sahip B-mod (Toshiba SSA-790A, Japonya) cihazı ile 7,5-12 MHz'lik (PLT-704AT, PLT-1204AX) lineer dizimli probalar kullanılarak yapılmıştır. Hasta supin pozisyonda, baş ekstansiyonda karşı tarafa bakar pozisyonda iken karotis intima-media kalınlık ölçümü 5. yıl asistanı olan tek bir radyolog tarafından elde edilmiştir.

Her bir ana karotis arter proksimal, orta ve distal kesim posterior duvarından intima-media ve media-adventisya arayüzlerinden longitudinal planda tek ölçüm yapılmış ve değerler kaydedilmiştir. Karotis arterde proksimal segment; servikal bölge düzeyi, distal segment; karotis bulbusun 1cm kaudali, orta segment ise proksimal ve distal kesim arasındaki mesafe olarak değerlendirilmiştir. Bu 3 ayrı segmentten İMK ölçümü için, iki nokta arasındaki mesafe yerine cihazda bulunan ve İMK ölçümü için kullanılan kısa segment iki ekojen çizgi (lümen-intima ve media-adventisya) arası mesafeyi belirleyen bir yöntem kullanılmıştır. (Şekil - 2). Bu yöntem ortalama bir sonuç vermesi sebebiyle sonuçları daha objektif kılmaktadır. Ayrıca her hasta için problemlerin frekanslarının (7,5-12 MHz) ve diğer görüntüleme parametrelerinin aynı olmasına dikkat edilmiştir.



Şekil – 2 : Ana karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile; Independent t- testi, Ki-kare testi, Wilcoxon testi, Pearson korelasyon analizi, Spearman korelasyon testi, One Way Anova testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre dağılımı Ki-kare testi ile, hasta grubunda ve benzer şekilde kontrol grubunda sağ ve sol karotis arter İMK'ı karşılaştırılması Wilcoxon testi ile, hasta grubunun karotis arter İMK ölçümünün aynı taraf kontrol grubu karşılaştırılması Independent t- testi, hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi almış hasta grubunda radyoaktivitenin dozu ve verilmesinden sonra geçen süre ile karotis İMK'ı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, cinsiyetin İMK'ı üzerine etkisi hasta ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi ile, hasta ve kontrol grubunda yaş aralığına göre karotis arter İMK'ı independent t- testi ile, karotis İMK'ı ve hasta yaşı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile, İMK'ı ve sistemik hastalık (diabet, hipertansiyon ve kolesterol yüksekliği) arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile, kadın ve erkek cinsiyette doz süresi ile sağ ve sol İMK'ı arasındaki ilişki One Way Anova testi ile, cinsiyetin İMK'ı üzerine etkisi hasta ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

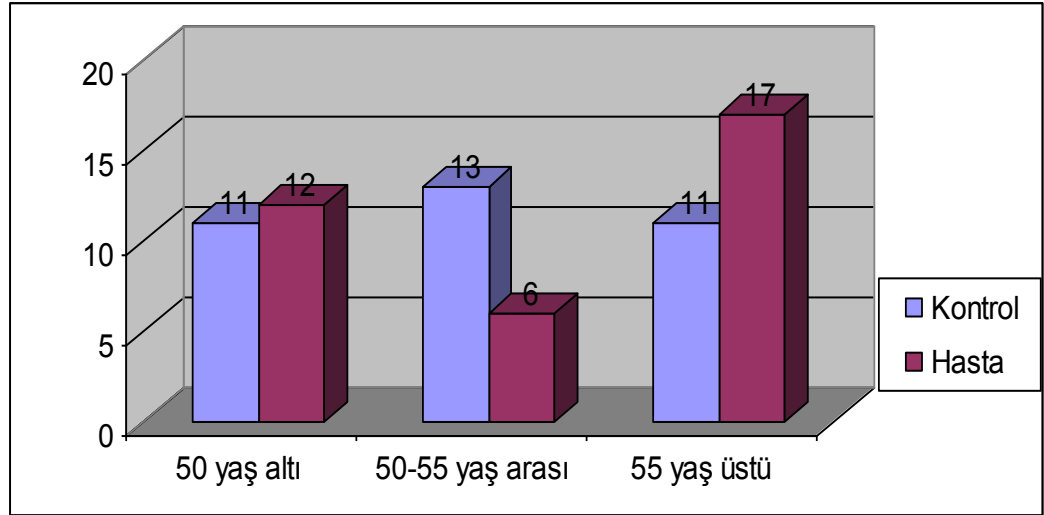
BULGULAR

Graves ve TMNG nedeni ile RAİ tedavisi uygulanan 35 hipertiroidi hastası ve 35 kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta grubu 5-20 (13±4) mCi arasında tek doz RAİ tedavisi almış olup, sadece 1 hasta 2 kür RAİ tedavisi almıştı. RAİ tedavisi bitimi ile çalışmaya alınma arasında geçen süre 3 ay ile 4 yıl (ortalama 16,31±11,67ay) arasındaydı.

Çalışmamızda RAİ tedavisi almış 35 hipertiroidi hastasının 16'sı erkek (%46), 19'u kadındı (%54) (Şekil – 3). Kontrol grubunda da hasta grubuyla eşit erkek ve kadın sayısına sahip 35 kişi bulunmaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunun yaşları 30 ile 60 arasında değişmekteydi. Her iki grupta da yaş ortalamaları 52,4±9,01 olarak hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubundaki kişi sayısının yaş grubuna göre dağılımı Şekil - 3'de gösterilmiştir.



Şekil – 3 : Hasta ve kontrol sayısının yaş grubuna göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubu cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre dağılımı Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızdaki, 35 hastanın 25'inde (%71,4) ek hastalık bulunmazken; 3 hastada (%17) sadece hipertansiyon, 2 hastada (%14) sadece diabet, 3 hastada (%8,5) diabet ve hipertansiyon, 2 hastada (%5,7) kolesterol yüksekliği bulunmaktaydı (Tablo – 4).

Tablo – 4 : Ateroskleroz risk faktörlerinin dağılımı

	VAR	YOK
Hipertansiyon	3 (% 8,5)	32 (% 91,5)
Diyabet	2 (% 5,7)	33 (% 94,3)
HT ve DM	3 (% 8,5)	32 (% 91,5)
Kolesterol Yüksekliği	2 (% 5,7)	33 (% 94,3)

Hiçbir hastada sigara kullanım öyküsü, serebrovasküler hastalık, kalp hastalığı ve inme öyküsü bulunmamıştır.

Hasta grubunda Wilcoxon testiyle sağ ve sol karotis arter İMK ölçümleri karşılaştırılmıştır. Sol karotis arterin proksimal, orta ve distal kesimi sağ karotis artere göre daha kalın izlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda da Wilcoxon testiyle sağ ve sol karotis arter İMK ölçümleri karşılaştırılmış ve hasta grubuyla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyette sağ ve sol karotis arterlerde proksimal-orta, orta-distal ve proksimal-distal segmentler kendi içerisinde Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında İMK'ında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$).

Independent t- testi ile hasta grubunun sağ ve sol karotis arter İMK'ı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ise hasta grubunun İMK ölçümleri sağ ve sol karotis arterde kontrol grubuna göre yüksek izlenmiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo - 5).

Tablo – 5: Hasta ve kontrol grubunda karotis arter İMK ölçümleri

	Kontrol	Hasta	P
RIMKPROX	0,51 ± 0,08 mm	0,56 ± 0,11 mm	0,58
RIMKORT	0,51 ± 0,09 mm	0,55 ± 0,10 mm	0,10
RIMKDİST	0,51 ± 0,08 mm	0,55 ± 0,10 mm	0,19
LIMKPROX	0,54 ± 0,09 mm	0,59 ± 0,11 mm	0,68
LIMKORT	0,54 ± 0,07 mm	0,59 ± 0,11 mm	0,22
LIMKDİST	0,54 ± 0,15 mm	0,61 ± 0,12 mm	0,07

*RIMK: Sağ intima media kalınlık, LIMK: Sol intima media kalınlık
PROX: Proksimal, ORT: Orta, DİST: Distal*

Hasta grubunda 12 ay önce RAI tedavisi alan 17 kişi, 13-24 ay önce RAI tedavisi alan 9 kişi ve 25-48 ay önce RAI tedavisi alan 9 kişi bulunmaktaydı. Kadın ve erkek cinsiyette doz süresi ile sağ ve sol karotis arter duvar kalınlıkları arasında One Way Anova testi ile karşılaştırma yapıldığında doz süresi ile İMK'ı arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi almış hasta grubunda radyoaktivitenin dozu ve verilmesinden sonra geçen süre ile İMK'ı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($r=0,05$ $p>0,05$).

Cinsiyetin karotis duvar kalınlığı üzerine etkisi hasta ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde; kadın hasta grubunda İMK'ında artış izlenmedi. Erkek hasta grubunda ise sağ ve sol karotis arter İMK'ında artış izlenirken; bu artış sol proksimal, orta ve distal karotis arterlerde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo - 6).

Tablo – 6: Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunda karotis arter duvar İMK ölçümü (kadın için sağ ve sol $p>0.05$, erkek için sol $p<0.05$ ve sağ $p>0.05$)

	KADIN		ERKEK	
	Kontrol (n=19)	Hasta (n=19)	Kontrol (n=16)	Hasta (n=16)
RIMKPROX	0,47 ± 0,07 mm	0,53 ± 0,10 mm	0,55 ± 0,08 mm	0,57 ± 0,12 mm
RIMKORT	0,47 ± 0,06 mm	0,53 ± 0,09 mm	0,55 ± 0,10 mm	0,56 ± 0,11 mm
RIMKDİST	0,47 ± 0,06 mm	0,53 ± 0,09 mm	0,55 ± 0,08 mm	0,55 ± 0,10 mm
LIMKPROX	0,50 ± 0,05 mm	0,55 ± 0,10 mm	0,58 ± 0,09 mm	0,63 ± 0,12 mm
LIMKORT	0,50 ± 0,05 mm	0,55 ± 0,10 mm	0,58 ± 0,08 mm	0,65 ± 0,12 mm
LIMKDİST	0,50 ± 0,05 mm	0,55 ± 0,11 mm	0,58 ± 0,10 mm	0,66 ± 0,13 mm

Ayrıca yaş gruplarına göre (50 yaş altı, 50-55 yaş arası ve 55 yaş üstü) kadın ve erkek cinsiyette hasta ve kontrol grubunda Mann-Whitney U testi yapıldığında 55 yaş üstü erkek hasta grubunda sağ ve sol karotis arter İMK'ında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo- 7).

Tablo - 7 : Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyetlere göre sağ ve sol karotis arter ortalama İMK'nin proksimal orta ve distal kesimlerde *p* değerleri

	50 YAŞ ALTI (<i>p</i>)				50-55 YAŞ ARASI (<i>p</i>)				55 YAŞ ÜSTÜ (<i>p</i>)			
	HASTA		KONTROL		HASTA		KONTROL		HASTA		KONTROL	
	E (n=8)	K (n=3)	E (n=2)	K (n=5)	E (n=3)	K (n=4)	E (n=8)	K (n=9)	E (n=8)	K (n=9)	E (n=6)	K (n=5)
RİMKPROX	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	0,5	0,6	0,04	0,6	0,4	0,5
RİMKORT	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,5	0,6	0,05	0,6	0,3	0,5
RİMKDİST	0,4	0,5	0,4	0,5	0,6	0,7	0,5	0,6	0,05	0,5	0,4	0,5
LİMKPROX	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4	0,6	0,6	0,7	0,03	0,5	0,4	0,6
LİMKORT	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,04	0,5	0,3	0,6
LİMKDİST	0,2	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,04	0,4	0,4	0,6

Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş ve altı karotis arter İMK'ları independent t- testi ile karşılaştırıldığında; İMK ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo – 8).

Tablo – 8: Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş ve altı karotis arter İMK ölçümleri (p>0.05)

	Kontrol (≤ 55 yaş) (n=24)	Hasta (≤ 55 yaş) (n=18)	p
RIMKPROX	0,50 \pm 0,08 mm	0,49 \pm 0,09 mm	0,7
RIMKORT	0,50 \pm 0,08 mm	0,50 \pm 0,09 mm	1,0
RIMKDIST	0,50 \pm 0,08 mm	0,49 \pm 0,08 mm	0,6
LIMKPROX	0,52 \pm 0,08 mm	0,53 \pm 0,10 mm	0,7
LIMKORT	0,52 \pm 0,06 mm	0,53 \pm 0,10 mm	0,7
LIMKDIST	0,53 \pm 0,08 mm	0,54 \pm 0,11 mm	0,7

Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş üzeri karotis arter İMK'ları independent t- testi ile karşılaştırıldığında; karotis arter İMK ölçümlerinde; sol karotis arter proksimal, orta ve distal kesimlerde distal kesimde daha belirgin olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Sağ karotis arterde, hasta grubu İMK'ı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak bu istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır (p=0,07) (Tablo – 9).

Tablo – 9: Hasta ve kontrol grubunda 55 yaş üzeri İMK ölçümleri (p<0.05)

	Kontrol (>55 yaş) (n=11)	Hasta (> 55 yaş) (n=17)	p
RIMKPROX	0,52 \pm 0,09 mm	0,58 \pm 0,08 mm	0,070
RIMKORT	0,53 \pm 0,09 mm	0,60 \pm 0,09 mm	0,070
RIMKDIST	0,60 \pm 0,09 mm	0,67 \pm 0,09 mm	0,070
LIMKPROX	0,56 \pm 0,10 mm	0,65 \pm 0,10 mm	0,020
LIMKORT	0,56 \pm 0,08 mm	0,65 \pm 0,10 mm	0,020
LIMKDIST	0,60 \pm 0,09 mm	0,69 \pm 0,10 mm	0,002

Pearson korelasyon analizi ile; karotis İMK ve hasta yaşı arasında ilişki değerlendirildiğinde; sağ ve sol karotis arter proksimal, orta ve distal kesimlerinde yaş ile İMK arasında anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,5$ $p<0,001$).

RAİ tedavisi almış hasta grubunda; İMK ve sistemik hastalık (diabet, hipertansiyon ve kolesterol yüksekliği) arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde; istatistiksel bir anlam saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Ateroskleroz kronik, çokfaktörlü ve genel olarak tüm arteryel sistemi etkileyen bir hastalıktır (51) Aterosklerotik hastalığın erken dönemde yaptığı en önemli değişiklik tüm yatakta görülen endotelyal disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır (3). Karotis arterindeki İMK artışıyla birlikte arteriyel yapılarda ateroskleroz riskinin de arttığı gösterilmiştir. Arteryel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliğin ciddiyeti, diğer arteryel sistemlerdeki aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Bu ilişki özellikle koroner arter, karotis arter ve femoral arterler arasında ön plandadır (52). Birçok çalışmada karotis aterosklerozu ile iskemik inme, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı arasında yakın ilişki bulunmuştur (7,8,9).

RAİ tedavisine bağlı radyasyonun karotis üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ancak ışınlanmış karotisteki lezyonun, hızlanmış bir aterosklerotik süreçten kaynaklandığı sanılmaktadır. Boyun radyoterapisi almış hastalarda, radyoterapi görmemiş hastalara göre daha erken yaşlarda vasküler iskemik olay gelişmektedir (53). Fine-Edelstein ve arkadaşlarının yaptığı Framingham çalışması yaş, sigara içme, sistolik kan basıncı yüksekliği ve kolesterolün bağımsız karotis aterosklerozu habercileri olduğunu göstermiştir (54). Bu çalışmada, hipertansiyonu olan hastaların yalnızca %14'ünde belirgin karotis stenozu geliştiği gösterilmiştir. 1300' den fazla ateroskleroz için yüksek risk altındaki hastanın görüntü incelemelerinde yalnızca %5,9'unda asemptomatik arter hastalığı bulunmuştur (55). Aksine baş boyun maligniteleri nedeni ile boyun diseksiyonu ve radyoterapi uygulanmış hastaların %30-40' ında belirgin karotis stenozu bildirilmiştir (56). Diğer çalışmalarda da hipertansiyon, hiperkolesterolemi, tütün kullanımı, diyabet, ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığında radyoterapi sonrası karotis arter stenoz riskinin arttığı bildirilmiştir (57,63). Karotis plakları ve artmış karotis İMK serebrovasküler hastalığın bağımsız ön habercileri olarak görülürler (58). Genelde hemisferik geçici iskemik ataklar, hemisferik plejiler, amarozis fugax ve nöbetler başlıca başvuru semptom ve belirtileridir. Uzun döneme yayılmış,

kardiovasküler hastalık öyküsü olmayan, radyoterapi almamış, 4466 hastada yapılan bir çalışmada arter duvarındaki 0.55 mm' lik bir artışın inme riskini %40 artırdığı gösterilmiştir (59). Cheng ve arkadaşları nazofarenks kanseri nedeniyle ışınlanmış hastalar arasında, %70 üzerinde karotis stenozu olan hastaların %67' sinin inme ya da geçici iskemik atak geçirdiğini bildirmiştir (60). Bir başka çalışmada Lam ve arkadaşları radyasyon sonrası stenoz oranı %50' nin üzerinde olan 24 hastadan 9'unda geçici iskemik atak, amarozis fugax ya da inme bildirmişlerdir (61).

Başka bir çalışmada da ARIC, İMK ile Mİ ilişkisini araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 9 yıl takip edilmiştir. İntima-media kalınlık ölçümü ana karotis arter (AKA), internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından yapılmıştır. Çalışma sonunda KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Myokard enfarktüsünü belirlemede AKA diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur (62).

Yapılan çalışmalarda ana karotis arterin intima-media kalınlığı ile miyokard enfarktüsü ve inme arasında ilişki gösterilmiştir. Dorreteijn ve arkadaşları, baş boyun tümörleri nedeniyle ışınlanan 60 yaşından genç hastaların iskemik inme riskini değerlendirirken genel popülasyonla karşılaştırıldığında ışınlanmış hastaların belirgin risk artışı gösterdiklerini bildirmiştir (göreceli risk 5,6) (63). Tedaviden inmenin gelişmesine kadar geçen süre ortalama 10,9 yıldır. Karotis stenozu %70'in üzerinde olan hastalar inmeye eğilimlidir (64).

Biz çalışmamızda GH ve TMNG nedeni ile RAİ tedavisi alan hasta grubunda; RAİ tedavisinin neden olduğu radyasyonun, karotis arter intima-media kalınlığı üzerine etkisini araştırdık. Literatürde karotis İMK üzerine yapılan çalışmalar genellikle tek taraflı karotis arterden yapılmış olmakla birlikte biz sağ ve sol karotis arterden ayrı ayrı ölçüm yaptık. Lemne ve arkadaşları 1995 yılında yapmış oldukları çalışmada; sol ana karotis arter İMK

değerlerini sağ ana karotis arter İMK değerlerine göre araştırmacılarından ve ölçüm yöntemlerden bağımsız olarak daha yüksek bulmuşlardır (65). Yazarlar bu sonucu sağ ve sol ana karotis arterlerdeki anatomik farklılığa ya da erken aterosklerotik sürecin ilerleme hızında sağ ve sol karotis arterler arasındaki olası farklılığa bağılı olarak değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ölçümlerde sol ana karotis arter proksimal, orta ve distal kesiminde İMK değerlerinin sağa oranla anlamlı yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Tiroit dokusu ile karotis arterin yakın komşuluğu nedeniyle bezde biriken RAI'un direkt damar duvarına olan etkisi açısından bakıldığında karotis arterin proksimal, distal ve komşuluk ilişkisi olan orta kesimi İMK'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İMK'ındaki artış karotis arterin tüm segmentlerini içermekteydi ve diffüz bir artışı. Beta ışın penetrasyon mesafesinin 0,8 mm olduğu da göz önünde bulundurulursa, bu durum komşuluk nedeniyle karotis arterde tek bir segmentte (lokal) kalınlık artışı yapmamasını açıklayabilir. Karotis arter duvarındaki tüm segmentleri içeren diffüz artış, RAI'un dolaşıma katılması ve vasküler yatağa girmesiyle intimal hasarın tüm dolaşım sisteminde gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Radyoaktif iyot tedavisinde tiroit bezine 50-150Gy radyasyon verilmektedir. Bu doz toksik nodüler guatrda daha yüksek olabilmektedir. Görüntülemeye yönelik sintigrafide verilen radyasyon dozu tiroit bezi için 0,01 Gy, tüm vücut sintigrafisi için 0,0006 Gy iken; tedaviye yönelik verilen radyasyon dozu ise tiroit bezi için 50-1500 Gy, tüm vücut için 0,14-0,43 Gy düzeyindedir (16). Bir başka deyişle tedavide kullanılan doz, görüntüleme için kullanılan dozun 244-733 katı olmaktadır. Hastaya verilen RAI vasküler yoldan hedef organa ulaşmakta ve radyoaktivitesi vücuda girdiği andan itibaren etkin bir şekilde devam etmektedir. Radyoaktif iyotun hedef organa erişim süresince damar duvarına olan tahribatı ise bilinmemektedir. Ancak radyasyonun tedavi amacıyla kullanıldığı başka bir yöntem olan RT'nin damar üzerine olan etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Düşük ve orta dozda radyoterapi alan hastalarda radyasyona bağılı damar etkileri tartışmalıdır. Hayvan çalışmalarında damar değişikliğine neden olan en düşük doz 5-10 Gy

olarak bildirilmekle birlikte eşik sınır ifade etmek için yeterli veri yoktur. Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarında abzorbe edilen dozun 4Gy olduğu hesaplanmıştır. Ancak sonrasında yapılan çalışmalar serebrovasküler hastalıkta artış olduğunu gösterse de, serebrovasküler ölümlerde bir artış saptanmamıştır (66). Radyasyonla çalışanların düşük doz, ancak uzun süreli radyasyon aldıkları dikkate alınarak yapılan çalışmalar bu meslek grubunda kardiyovasküler nedenlerle ölümün 29 yıllık izlem süresince, kontrol grubuna göre daha yüksek olmadığını göstermiştir (67). Düşük doz radyasyon almış olan Kanadalı askeri personelin 26 yıllık değerlendirmesinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve ölüm riski olmadığı belirlenmiştir (68).

Bu verilerden elde edilen sonuç, radyasyon uygulaması ile damar hasarı arasında eşik değer bulunmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında radyasyona bağlı damar hasarı net bir biçimde ortaya konmuş olsa da, söz konusu verilerin insanlara doğrudan yansıtılması uygun değildir. Düşük doz radyasyona maruz kalmış insanlarda elde edilen veriler damar hasarı gelişmediğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık radyoterapide kullanılan dozlar bu dozların çok üzerindedir ve radyasyonun damar hasarı oluşturduğunu desteklemektedir. Bu konuda aydınlatılması gereken nokta, söz konusu hasarın hangi dozun üzerinde belirgin hale geldiğidir. Elerding ve arkadaşları. yaş ortalaması 28 olan ve en az 5 yıl önce radyoterapi görmüş Hodgkin lenfoma hastalarında karotis anjiyografisi ile yaptıkları değerlendirmede % 22 oranında damar değişikliği olduğunu saptamışlardır (69). Bu bulgular Hodgkin lenfoma gibi nispeten düşük radyasyon dozu alan hasta grubunda bile damar değişikliklerinin olabileceğini göstermektedir. Chung ve arkadaşları yüksek doz (65 Gy) radyoterapi alan hastalarla daha düşük doz (<60 Gy) radyoterapi alan hastaları karşılaştırdıklarında; radyoterapi sonrası MR Angiografi incelemelerinde, karotis değişikliklerinin şiddeti ile doza bağlı bir ilişki saptayamamışlardır (70).

Bizim çalışmamızda da RAİ tedavisine bağlı oluşan radyasyon dozu ile İMK'ı arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak RAİ tedavisi alan hasta grubu ile

kontrol grubu karotis İMK'ı arasında hasta grubu lehine İMK'ında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış izlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın azlığı olarak yorumlanmıştır. Bu konuda daha geniş hasta serilerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

DeneySEL ve klinik çalışmalar küçük damarlardaki değişikliklerin daha kısa sürede başladığını büyük damar değişikliklerinin ise daha geç dönemde izlendiğini göstermektedir. Tanı koymak ve istenmeyen bir olay gelişmeden önlemek için, radyoterapi sonrası damar hasarının ne zaman geliştiğini belirlemek gerekir. Muzaffar ve arkadaşları radyoterapi sonrası ilk 2 yıl süresince, ilerleyici intima-media kalınlığı artışının ultrasonografi ile gösterilebildiğini, bu artışın normal yaşa bağlı değişikliklerin 21 katı olduğunu bulmuşlardır (71). Diğer yazarlar da radyoterapi sonrası ilk 5 yıl içinde, hastalarda %22 gibi yüksek oranlarda ağır karotis stenozunun geliştiğini bildirmişlerdir (72). Tersine Cheng ve arkadaşları, radyasyon sonrası stenoz gelişimi süresinin daha uzun (5 yıldan uzun) olduğunu bulmuştur (58) . Moritz ve arkadaşları baş boyun tümörü nedeniyle radyoterapi uygulanan 91 hasta üzerinde yaptıkları incelemede, hastalığın şiddeti ile başlama zamanı arasında bir bağlantı gösterememişlerdir (73).

Bizim çalışmamızda da RAİ uygulaması üzerinden 3 ay-4 yıl (5 yıldan daha az) süre geçmiş ve RAİ tedavisinden sonra geçen süre ile hastaların damar kalınlıkları arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır.

Normal hasta grubundaki damar değişikliklerini inceleyen Coen ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada hastanın yaşı ve aterosklerotik değişiklikler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Hastaların yaşları arttıkça sigara, hiperlipidemi, DM, hipertansiyon gibi predispozan faktörlerle karşılaşma ihtimali veya maruziyet süresi artacağı için, ölçülen damar kalınlığında da artış beklenir. Toplam 250 sağlıklı deneğin alındığı bu çalışmada 20-29 ve 30-39 yaş arası değerlendirildiğinde, 20-29 yaş arası %0,8 karotis anormallikleri saptanırken, 30-39 yaş arasında bu oran

%2,8'e ulaşmıştır (74). ARIC grubunun yaptığı çalışmada erkek cinsiyetinin ve yaşın hem popliteal arterde, hem de karotis arterde İMK'nı arttırdığı bulunmuştur (75).

Bizim çalışmamızda ise yaş ile İMK ilişkisine bakıldığında; 55 yaş üzerindeki hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca cinsiyet ile İMK'ı arasındaki ilişkiye bakıldığında; erkek hasta grubunda İMK'nın erkek kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu sonuçtan yola çıkılarak; RAİ tedavisi alan hasta grubunda İMK'nın artışı açısından yaş ve cinsiyetin etkili olduğu söylenebilir.

Hiperkolesterolemi, diabet ve hipertansiyonu olan hastalarda İMK çalışmaları literatürde yaygın olarak yapılmıştır. Tiomson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tavşan aortuna 6 Gy radyoterapi uygulanmış, yüksek kolesterolün diet alan tavşanlarda kontrol grubuna göre daha yaygın aterosklerotik değişiklik gösterdiği izlenmiştir (76). Yapılan birçok çalışma da yüksek kolesterol, LDL ve trigliserid seviyesi ve düşük HDL seviyesinin karotis duvar kalınlığını arttırdığını ortaya koymuştur (75-76). Diabetin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu eskiden beri bilinmektedir. Noumura ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada diabetli hastalarda ateroskleroz insidansının aynı yaştaki kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (77). ARIC grubunun yine 15800 kişi üzerinde yaptığı bir başka çalışmada; diabetin hem popliteal, hem de karotis İMK'ını arttırdığı gösterilmiştir (75,78). Hipertansiyonlu olgularda, Adaikkappan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis duvar kalınlığının arttığı gösterilmiştir (79). Gariepy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansif olguların karotis ve femoral arter duvar kalınlıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (80).

Bizim çalışmamızda ek sistemik hastalığı olan (kolesterol yüksekliği, DM, HT) 10 hasta (%28,6) ve olmayan 25 hastanın (%71,4), İMK'ı üzerine etkisi karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızda ek sistemik hastalığı olan hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, çalışmanın geriye dönük vaka kontrol çalışması olması ve kolesterol yüksekliği, DM, HT, obezite vb. ek sistemik hastalığı olan hasta grubunun dışlanamaması olarak sıralanabilir.

Bu çalışma; RAİ tedavisi alan hastalarda damar duvar etkilenimi olabileceğini göstermektedir. Literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde; RAİ tedavisinde verilen radyasyon, doz miktarından bağımsız olarak ateroskleroza zemin hazırlayıcı bir faktör olabilir. Radyoaktif iyot tedavisi gören ileri yaş erkek cinsiyetteki hasta grubunda damar duvar etkilenimi daha belirgin olacağından, tedavi öncesi aterosklerotik hastalık ve KAH açısından hasta sorgulanabilir ve bu yönüyle de klinik olarak dikkate alınabilir.

SONUÇLAR

- Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol karotis arterler karşılaştırıldığında; İMK'ında solda belirgin artış saptandı. Bu sonucun sağ ve sol ana karotis arterdeki anatomik farklılığa ya da erken aterosklerotik sürecin ilerleme hızında sağ ve sol karotis arterler arasındaki olası farklılığa bağlı olabileceği düşünüldü.
- Tedavide verilen RAİ tedavisinin İMK'ında komşuluk etkisi ile değil, endovasküler direkt etkileşim ile diffüz artışa neden olduğu düşünüldü.
- Hipertiroidi nedeniyle RAİ tedavisi almış Graves ve TMNG hastalarında karotis arter İMK'ında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı.
- Hasta grubunda ek hastalıkların (diabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi) İMK üzerine beklenen etkisinin olmaması hasta sayısının azlığıyla açıklanabilir.
- Tedavide verilen RAİ miktarı ve verilmesi üzerinden geçen süre ile İMK arasında anlamlı ilişki izlenmedi.
- 55 yaş üzeri hasta grubunda kontrol grubuna göre, İMK'da istatistiksel olarak artış saptandı. Buna bağlı olarak yaşı RAİ tedavisi alan hasta grubunda İMK'ını belirgin olarak etkilediği söylenebilir.
- Erkek hasta grubunda kontrol grubuna göre, İMK'da istatistiksel olarak artış izlendi. Buradan erkek cinsiyette olup, RAİ tedavisi alan hastalarda İMK'nın daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

ÖZET

Hipertiroidi hastalarında radyoaktif iyot tedavisinin karotis intima media kalınlığına etkisi

Atiye Aydoğan

Radyoaktif iyot tedavisinin optimum radyasyonu, tiroid bezinde yüksek doza bağlı fibrozis ve atrofi etkileri oluştururken, damar duvarı üzerine etkisi bilinmemektedir. Boyun bölgesine radyoterapi almış hastalarda ise radyasyonun karotis intima-media kalınlığını arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada radyoaktif iyot tedavisi alan hipertiroidi olgularında; radyoaktif iyot tedavisine bağlı ortaya çıkan radyasyonun, aterosklerozun erken dönem bulgularından olan karotis intima-media kalınlığı üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Hipertiroidi nedeniyle 2005-2009 yılları arasında radyoaktif iyot tedavisi uygulanan, tedavi sonrası 3 ay-4 yıl süre geçmiş (ortalama $16,31\pm 11,67$ ay), 35 hasta (16 erkek, 19 kadın; ortalama yaş $52,4\pm 9,01$) ve yaş ve cinsiyet olarak benzer özellik gösteren 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 70 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna non-invaziv, tekrarlanabilir ve geçerliliği kanıtlanmış B-mod ultrasonografi ile bilateral ana karotis arterden proksimal, orta ve distal olmak üzere intima- media kalınlık ölçümü yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol ana karotis arter intima-media kalınlıkları arasında karşılaştırılma yapıldığında; hasta ve kontrol grubunda sol intima media kalınlığında belirgin artış saptanmıştır. Radyoaktif iyot tedavisi almış hasta grubu ve ek hastalık riski taşımayan kontrol grubunun karotis intima-media kalınlıkları karşılaştırılmış, hasta grubunda intima-media kalınlığında minimal artış izlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda 10 hastada izlenen hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diabet gibi ek hastalıkların karotis intima-media üzerine

etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası geçen süre ve verilen dozun intima- media üzerine olan etkisi anlamlı bulunmamıştır. Ancak hasta yaşı ve erkek cinsiyetin intima-media kalınlığına etkisi anlamlı olarak bulunmuştur.

Bu ön çalışmanın sonuçları radyoaktif iyot tedavisinin intima-media kalınlığını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu etkinin daha kesin olarak ortaya konabilmesi için daha geniş kapsamda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle uzun vadede aterosklerotik hastalık riskini arttırdığı söylenebilir. Ayrıca ileri yaş ve erkek hasta grubunda bu etki daha da belirgindir. Radyoaktif iyot tedavisi almış yaşlı erkek hasta grubunda koroner arter hastalığı ve iskemik inme açısından hastaların nörolojik ve kardiyolojik olarak kontrol ve takibi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Radyasyon, İyot, Risk faktörleri, Ateroskleroz, Karotis arter, Ultrasonografi.

SUMMARY

The effect of radioactive iodine therapy to the carotid intima media thickness in patients with hyperthyroidism

Atiye Aydogan

The optimum radiation dose of the radioactive iodine therapy causes fibrosis and atrophy in the thyroid gland. However the effect of the radiation of radioactive iodine at the vessel wall is unknown. It is known that radiation increases the carotid intima-media thickness in the patients who had radiotherapy to the neck region. In this study we investigated the effect of radiation at the carotid intima-media thickness, increment of which is an early finding of atherosclerosis.

This study included 35 patients (16 men, 19 women; mean age, 52,4±9,01) and 35 control group which is totally 70 patients. Radioactive iodine therapy was applied to patient group because of hyperthyroidism between the years of 2005-2009. The time interval after therapy ranged from 3 months to 4 years. Ultrasonography, which is a valid and non-invasive technique, was used to measure the carotid intima-media thickness. The measurements were made from proximal, medium and distal parts of bilateral main carotid arteries.

Both the patient and control group demonstrated significantly increased carotid intima-media thickness on the left side compared to right side. When carotid intima-media thickness of patient group and the control group was compared, we observed a minimal increase on behalf of the former. However this increase was not significant statistically. The additional diseases such as hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus were found in 10 of the 35 patient. The presence of comorbidities did not affect the carotid intima-media thickness statistically. Time interval after therapy and the radiation dose of radioactive iodine therapy did not have statistically significant effect

on carotid intima-media thickness. However, age and male gender had statistically significant effect on carotid intima-media thickness.

This study shows that radioactive iodine therapy affects carotid intima-media thickness. However, further large scale are required to validate the present results of this study. Therefore, we conclude that radioactive iodine therapy increases the risk of atherosclerotic disease in the long term. Also this effect is more relevant at the male gender and in the group of older age. The patients especially older male patients should be under close follow up concerning coronary artery disease and ishchemic stroke after radioactive iodine therapy.

Keywords: Hyperthyroidism, Radiation, Iodine, Risk Factors, Atherosclerosis, Carotid Artery, Ultrasonography

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. Oxford textbook of pathology. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992: 798-812.
2. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97 :1095-1102.
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-22.
5. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L.
6. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
7. Jeng JS, Chung MY, Yip PK, Hwang BS, Chang YC. Extracranial carotid atherosclerosis and vascular risk factors in different types of ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 1994; 25: 1989-1993.

8. Yasaka M, Ymaguchi T, Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993; 24: 206-211.
9. Fabris F, Zanolchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L. Carotid plaque, aging, and risk factors: A study of 457 subjects. *Stroke* 1994; 25: 1133-1140.
- 10 .Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*, 2003; 362: 459 - 468.
11. Falk SA. Surgical treatment of hyperthyroidism. In: Falk SA ed. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Ravens Publisher 1997: 319 - 340.
12. St Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974; 25: 94-103.
13. Witte L, Fuks Z, Haimoritz-Friedman A, Vlodawsky I, Goodman DS, Eldor A. Effects of irradiation on the release of growth factors from cultured bovine, porcine and human endothelial cells. *Cancer Res* 1989; 49: 5066-5072.
14. Krivenko S, Dryk S, Komarovskaya M, Karkamjta L. Ionizing radiation increases TNF/cachectin production by human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Int J Hematol* 1992; 55: 127-130.
15. Kashyap VS, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ. Carotid artery repair for radiation-associated atherosclerosis is a safe and durable procedure. *J Vasc Surg* 1999; 29: 90-99.
16. Kuran O, *Glandula Thyroidea, Sistemik Anatomi*, 1.baskı, İstanbul:

Filiz kitabevi. 2000: 579-583

17. Tezalman S. Hipertiroidi. Kalaycı G. Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002; 443-451.

18. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.) Werner and Ingbars' The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher.1996; 713-734.

19. Töre G, Karayalçın B, Esen B, Türkmen C, Yüksel D, Varoğlu E. Tiroit sintigrafisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2003; 12: 178-180.

20. Saha GB. Characteristics of specific radiopharmaceuticals. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4th edition. Verlag New York: Springer, 1998: 112 - 147.

21. Kwee SA, Coel MN, Patrick DF. Iodine - 131 radiotherapy for benign thyroid disease. In: Eary JF, Brenner W. Nuclear Medicine Therapy. New York: Informa Healthcare, 2007: 169 - 189.

22. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med ,1986; 105: 900-905.

23. Tietz NW. Clinical Guide to laboratory diagnosis: Second Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1990; 534-548.

24. Saha GB. Diagnostic uses of radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4th edition. Verlag New York: Springer, 1998: 238 – 319

25. Freitas EJ. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med, 2000; 2: 88 - 97.

26. Özdoğan Ö, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B, ve ark. I-131 ile hipertiroidizm tedavisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001; 10: 29 - 32.
27. Zengin Z. Premenopozeal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri. İnönü Üniversitesi: İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tez çalışması: Malatya, 2006.
28. Tüzün D. Toksik Multinodüler Guatr Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisinin Etkinliği ve Yan Etkileri. Gazi Üniversitesi: İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tez Çalışması: Ankara, 2002.
29. Gomez N, Gomez JM, Ortiz A. Transient hypothyroidism after iodine - 131 therapy for Graves' disease. J Nuc Med 1995; 36: 1539-1542.
30. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radiiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3767-3776.
31. Freritas J. Therapeutic Options in the Management of Toxic and Nontoxic Goiter; Seminars in Nuclear Medicine 2000; 30: 88-97.
32. Singer PA: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995; 273: 808-812.
33. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Doxic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 40-46.
34. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: What have we learned after 50 years? J Nucl Med 1993; 34: 1638-1641.

35. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after I-131 ablation for Graves'disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3016-3021.
36. Vormittag W, Ring F, Kunze-Muhl E. Structural chromosomal aberrations before and after administration of 20 mCi iodine -131. *Mutat Res.*1982; 105: 333-336.
37. Sadler T. W. Langman's Medical Embriyology. Sixth Edition, London, Williams-Wilkins ,1990: 206-216.
38. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001 May 16; 285(19): 2508-9.
39. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med.* 1999 Aug 12; 341(7): 498-511.
40. Cox JD MD, Ang KK PhD Radiation Oncology the C.V. Mosby Company 1989; 387-390.
41. Cheng W K, Albert CW, Ting and Lisa LH. Ultrasonic Analysis of Plaque Characteristics and Intimal-medial Thickness in Radiation-induced Atherosclerotic Carotid Arteries Stephen Eur *J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 499-504.
42. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ul-trasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.

43. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
44. Speel TG, van Langen H, Wijkstra H, Meuleman EJ. Penile duplex pharmaco-ultrasonography revisited: revalidation of the parameters of the cavernous arterial response. *J Urol* 2003; 169: 216-220.
45. Smilde TJ, Wollersheim H, Van Langen H, Stalenhoef AF. Reproducibility of ultrasonographic measurements of different carotid and femoral artery segments in healthy subjects and in patients with increased intima-media thickness. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 317-324.
46. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
47. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J.* 2001; 141: 694-703.
48. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 144: 753-9.
49. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
50. O'Leary DH. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.

51. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. Oxford textbook of pathology. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.
52. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. Indian Heart J 2001;53:458-62.
53. Pherwani AD, Reid JA, Keane PF, et al. Synergism between radiotherapy and vascular risk factors in the accelerated development of atherosclerosis: a report of three cases. Ann Vasc Surg 2002; 16, 671-675.
54. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. Neurology 1994; 44: 1046 -1050.
56. Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. Br J Radiol 1998; 71: 872- 875.
57. Cheng SW, Ting AC, Lam LK, Wei WI. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 517-521.
58. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. Circulation 2002; 105: 2872-2877.
59. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. Arch Neurol 1989; 46: 449-455.
60. Cheng SWK, Wu LLH, Ting ACW, et al. Irradiation-induced extracranial

carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 323-328.

61. Lam WW, Yuen HY, Wong KS, Leung SF, Liu KH, Metreweli C. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 2001; 23(9): 780-784.

62. Chambless LE, Heis G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 483-494.

63. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 282-288.

64. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351(9113): 1379-1387.

65. Lemne C, Jogentrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34-9.

66. Himmel PD, Hassett JM. Radiation-induced Chronic Arterial Injury. *Seminars in surgical Oncology* 1986; 2: 225-247.

67. European Carotid Surgery Trialist Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patient with severe (>70-99) or with mild (0-29) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.

68. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1995; 325: 445-453.
69. Elerding SC, Fernandez RC, Grotta RC. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann. Surgery* 1981; 194: 609-615.
70. Chung TS, Yousem DM, Lexa FJ, et al. MRI of carotid angiopathy after therapeutic radiation. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 533-538.
71. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, et al. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 2000; 110: 1811-1814.
72. Carmody BJ, Arora S, Avena R, et al. Accelerated carotid artery disease after high dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999; 30, 1045-1051.
73. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg* 1990; 125: 1181-1183.
74. Coen LD, Ramaswami G, Ma PC, Belcaro G, Nicolaidis N. Ultrasonic image analysis of the arterial wall in atherosclerosis. *Panminerva Med*. 1998; 40: 1-7.
75. AS Dobs, FJ Nieto, M Szklo, R Barnes, AR Sharrett and WJ Ko. Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in ARIC Study. *Am J of Epidem*, 1999; 150: 1055-1067.
76. Tiomson E, Anzola E, Fritz K, et al. The effect of low dosage irradiation

on rabbits atherosclerosis. *Circulation* 1987; 21-25.

77. Nomura M, Ohashi M, Abe H, Two years prospective analysis of carotid atheromatous plaque lesions in Japanese NIDDM patients. In: T. Kaneko, K.B. Huh, M. Shichiri, Y. Oka(Eds), *Diabetes Mellitus; New aspects of pathogenesis and treatment*, Nishimura/Smith-Gordon, UK, 1997: 264-266.

78. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke*, 1994; 25: 66-73.

79. Adaikkappan M, Sampath R, Felix AJW, Sethupathy S. Hypertensive patients compared with normotensive patients. *Ind J Radiol Imag*, 2002; 12: 365-368.

80. Garipey J, Massameou M, Lenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*; 1993; 22: 111-118.