

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Yrd.Doç.Dr.Mahmut YÜKSEL

115 842

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALINDAKİ
HİPERTİROİDİ HASTALARININ 10 YILLIK
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONUÇLARI

115842

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİBLİYOTEK MERKEZİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Funda ÜSTÜN

EDİRNE-2002



TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime yön veren Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Şakir BERKARDA'ya ve başta Sayın Prof.Dr. Ömer N. YİĞİTBAŐI olmak üzere tüm öğretim üyelerine; tez yöneticim olan sayın Yrd.Doç.Dr. Mahmut Yüksel'e tezimdaki yardımlarında dolayı teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda bulunan aileme ve eşime teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numarası
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-24
Tiroid Bezinin Anatomisi	2
Tiroid Bezinin Embryolojisi	2
Tiroid Bezinin Mikroskopik Yapısı	3
Tiroid Bezinin Fizyolojisi	3-6
Tiroid Fonksiyon Testleri	6-7
Hipertiroidi	7-24
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25-28
BULGULAR	29-38
TARTIŞMA	39-47
SONUÇ	48
TÜRKÇE ÖZET	49-50
İNGİLİZCE ÖZET	51-52
KAYNAKLAR	53-58

SİMGE VE KISALTMALAR

E	Erkek
FT ₃	Serbest triiyodotironin
FT ₄	Serbest tiroksin
Hip MNG	Hiperaktif nodül içeren multinodüler guatr
Hip Nod	Hiperaktif adenom
K	Kadın
MBq	Megabequerel
mCi	miliküri
MMI	Metimazol
MNG	Multinodüler guatr
µCi	mikroküri
NTG	Nodüler tiroid bezi
PTU	Propiltiourasil
RAIU	Radyoaktif iyod uptake ölçümü
TSH	Tiroid stimulan hormon
T ₃	L-triiodotironin
T ₄	L-tiroksin
USG	Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz sık rastlanılan bir endokrinolojik problemdir. Serbest tiriiodotironin (FT₃), serbest tiroksin (FT₄) veya her ikisinin serum konsantrasyonunun arttığı ve tiroid stimulan hormonun (TSH) suprese olduğu durumlara sonuçlanan hipermetabolizmanın yol açtığı klinik sendromdur (1). Tirotoksikozun en sık rastlanılan formu Graves hastalığıdır (%70-85) (2). Diğer sık rastlanan nedenler toksik adenom, multinodüler guatrdir.

Hipertiroidi antitiroid ilaçlarla, radyoiyot veya cerrahi ile tedavi edilir. Hipertiroidi tedavisinde uygulanan yöntemler bakımından tiroid merkezleri arasında farklılıklar vardır. Antitiroidal ilaç tedavisi yaygın olarak hipertiroidi için başlangıç tedavisi olarak uygulanır. Fakat kalıcı kür oranı düşüktür ve ilaçların yan etkileri fazladır (3). Cerrahi başvuru diğer yöntemdir, remisyon oranı yüksektir. Fakat rekürent laringeal sinir hasarı, hipoparatiroidizm gibi komplikasyonları vardır. Bu nedenlerle hipertiroidide radyoiyot tedavisi artan sıklıkta ilk kullanılacak yöntem haline gelmiştir.

Radyoiyot tedavisinin amacı, hastayı hipertiroididen kurtaracak kadar dokuyu yıkmaktır. Tedavi ile yoğun radyasyon tiroiditi ve ardından atrofi, fibrozis ve kronik inflamatuvar yanıt gelişir. Bu da tiroid bezinin hormon sentez kapasitesini azaltır (4). Tek doz radyoiyot uygulamasından sonra hastalar ötiroid ya da hipotiroid hale gelebilir, veya hipertiroidik kalabilir.

Çalışmamızda 1991-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında hipertiroidi nedeniyle takip edilen ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış, en az altı ay süre ile takip edilmiş 105 hasta retrospektif olarak incelendi ve hastaların klinik sonuçları değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

Tiroid bezi boynun ön tarafında, sağ ve solda iki lob ve ortada istmustan meydana gelmiş bir organdır. Dördüncü kısım olan piramidal lob %25-30 oranında görülür (5). Tiroid bezi tiroid kartilajı ve 6. trakeal halka arasında uzanır (6). Erişkinde yaklaşık 20 gram ağırlığındadır.

İki ana arteri vardır; eksternal karotid arterden çıkan superior tiroid arter ve subklavyen arterin tiroservikal dalından çıkan inferior tiroid arter. Ayrıca tiroid ima arter ve küçük isimli birçok arteri vardır (6). İki veya üç çift ven tiroid bezini drene eder. Bu venler bezin parankiminde serbest olarak anastomoz yaparlar. Superior tiroid veni (bezin üst tarafından gelen kanları toplar, internal juguler ven veya ana fasial vene drene olur), orta tiroid veni (internal juguler vene drene olur) ve inferior tiroid veni (sağ ve sol brakiosefalik vene drene olur) vardır (7). Lenfatikleri internal juguler pretrakeal ve anterosuperior mediastinal nodüllere drene olur.

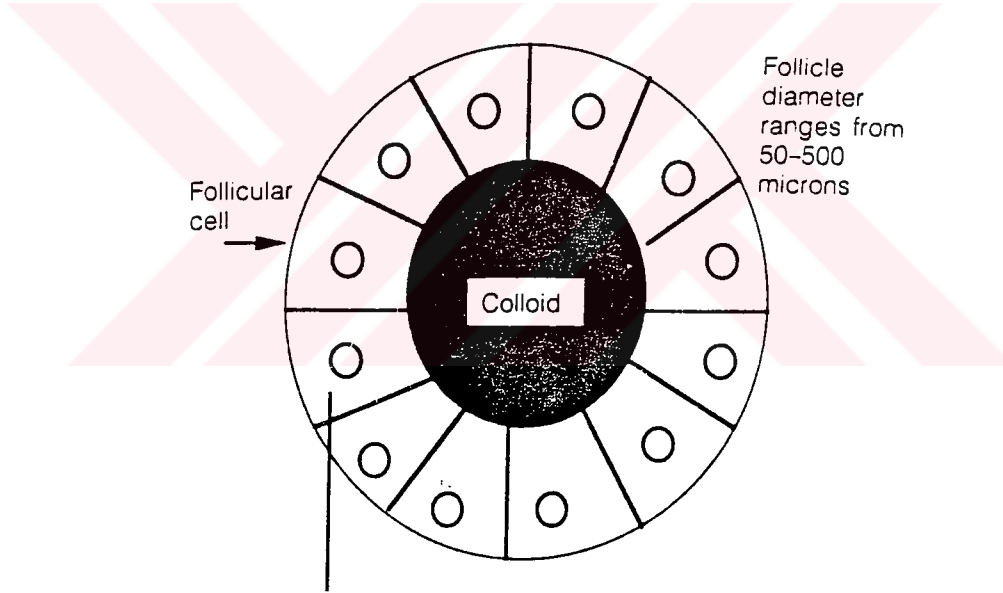
Temel sinirsel yapı sempatik sistemdir. Orta servikal gangliondan dal alır. Bu sinirler vazokonstrüktördür. Bunlar tiroidin hormon yapım ve salınışında önemli değillerdir. Bezin parasempatik siniri nervus vagustan gelir (6).

TİROİD BEZİNİN EMBİRYOLOJİSİ

İnsan embryosunda görülen ilk endokrin bezdir (7). İlk gebeliğin yaklaşık 16. gününde belirir. Yaklaşık 7. gebelik haftasının sonunda gelişen trakea seviyesine ulaşır. Gelişimini 8-9. haftada tamamlar, erişkin formunu oluşturur. İyot uptake'i gerektiren tiroksin sentezi 10. haftada gösterilebilir.

TİROİD BEZİNİN MİKROSKOBİK YAPISI

Tiroid hormonu yapan ve salgılayan tiroidin epitelyal hücreleri folikül olarak adlandırılan küresel yapı şeklinde düzenlenirler (6) (Şekil 1). Foliküller hormon deposunu içeren kolloid materyal ve bunu çevreleyen tek sıra foliküler hücrelerden oluşur. Kolloid materyalin esas kısmını bir protein olan tiroglobulin oluşturur. Foliküllerin çapı iyodun varlığı, fizyolojik ve patolojik uyarıların etkisi, guatrojenlerin varlığı ve ilaç tedavisine bağlı olarak değişir. Fizyolojik durumda foliküllerin çapı 100-1000 μm 'dir. Daha küçük foliküller daha aktiftir. Folikül hücreleri yaklaşık 10 μm uzunlukta ve kübiktir, uyarı ile daha kolumnar hale gelir ve uzarlar. 20-50 folikül grubu bezin kapsülü ile devamlı ince bir bağ dokuyla örtülen lobüllerden oluşur. Her bir folikül ince kapillerlerle çevrenir. Parafoliküler hücreler (C hücreleri) ise foliküller arasında uzanır, kalsitonin sentezler ve salgılar (6).

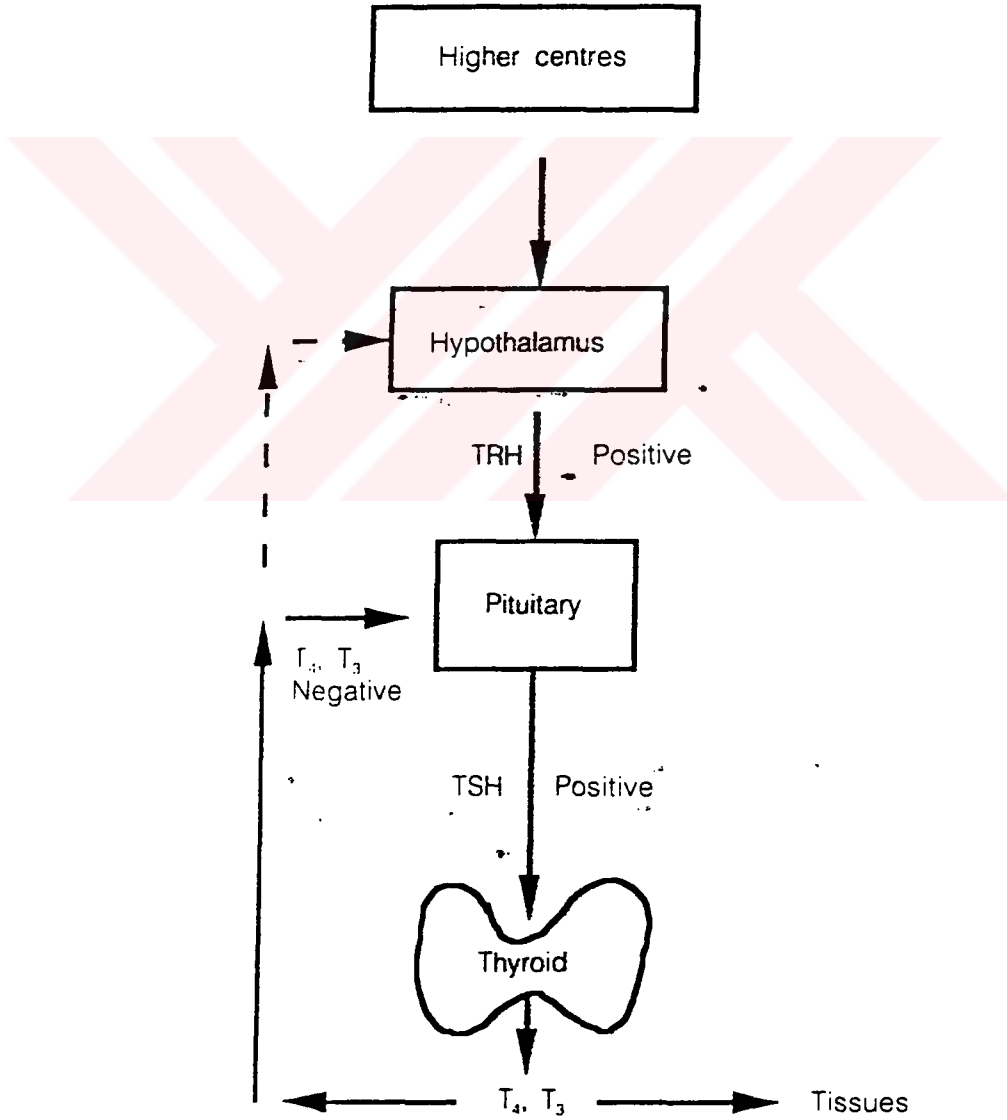


Şekil 1: Tiroid bezindeki bir folikülün şekli (6)

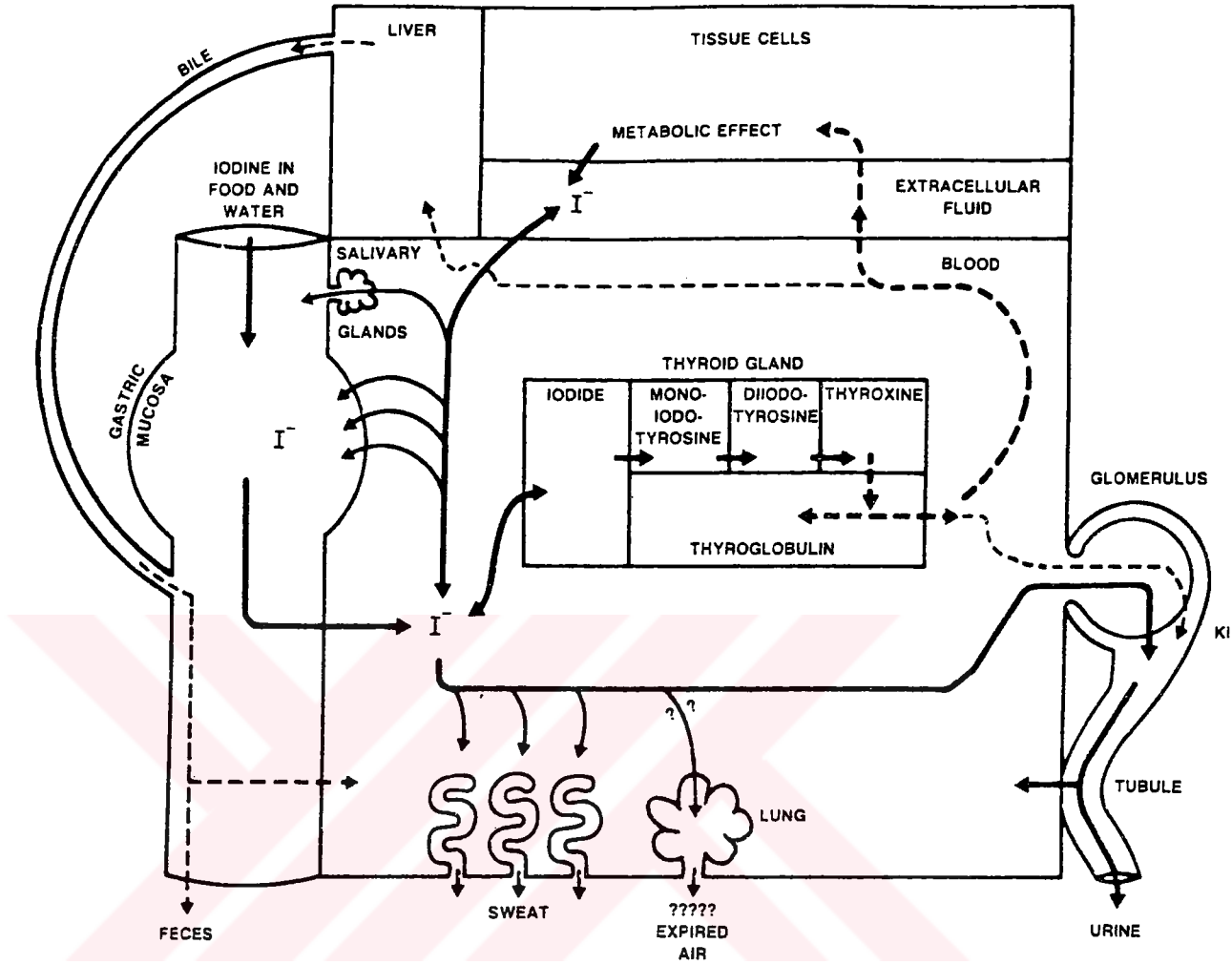
TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezinin tek fonksiyonu tiroid foliküler hücreler tarafından tiroid hormonlarının üretim ve salınışıdır. Fizyolojik önemi olan iki tiroid hormonu vardır; L-triiodotironin (T_3) ve L-tiroksin (T_4). Tiroid hormonlarının üretimi için gerekli olan; iyot kaynağı ve sağlam bir hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının varlığıdır (8) (Şekil 2). İnorganik iyot aktif transport vasıtasıyla folikül hücrelerine taşınır (9) (Şekil 3). Ardından iyot peroksidaz enzimi vasıtasıyla hızla organifiye edilir ve oksitlenir. Folikül lümenindeki tiroglobulin üzerindeki tirozin kalıntılarına bağlanmak üzere taşınır. Bu iodinasyon reaksiyonu TSH etkisi altındadır ve antitiroidal ilaçlar olan metimazol

(MMI) ve propiltiourasil (PTU) tarafından inhibe edilir. Tirozin ile bir iyot atomu birleştiğinde monoiyodotironin (MIT) ve iki iyot atomu birleştiğinde diiyodotironin (DIT) meydana gelir. MIT ve DIT moleküllerinin birleşmesi ile T_3 , iki DIT molekülünün birleşmesi ile T_4 meydana gelir (10) (Şekil 4). Bu reaksiyon peroksidaz tarafından kolaylaştırılır. Antitiroidal ilaçların etkilerinden biri de bu birleşme basamağının inhibisyonudur. Tiroid hormonları dolaşıma salınmadan önce tiroglobulin folikül hücrelerine girer ve aktif hormonu salarak hidrolize uğrar. T_4 ve T_3 salınışı tiroid stimulan hormona (TSH) bağımlıdır.



Şekil 2: Tiroid bezinin yüksek merkezlerce kontrolü (8)



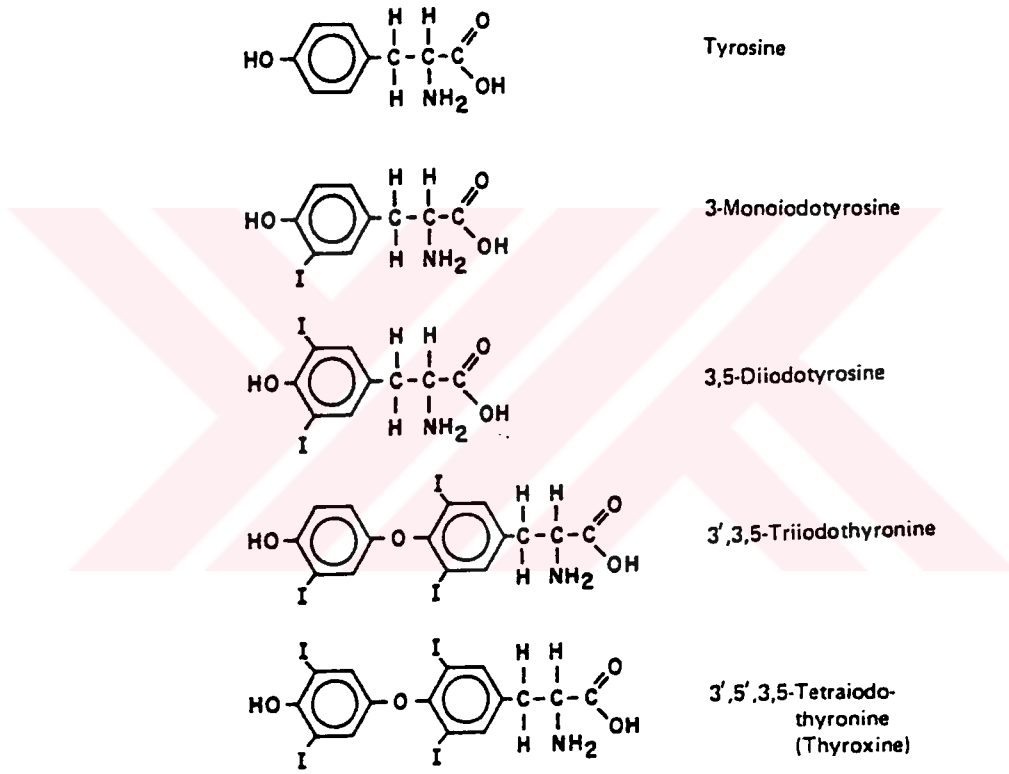
Şekil 3: İyot metabolizmasının şeması. Düz çizgiler inorganik, kesik çizgiler organik iyodun yollarını gösterir (9)

T_3 ; hücre seviyesinde çok önemlidir ve yarı ömrü 1 gündür. T_4 ; dolaşımda en çok bulunan tiroid hormonudur ve ön hormon olarak salınır. Etkili olabilmesi için 5'deiodinaz enzimi ile T_3 'e dönüştürülmelidir. Yarı ömrü yaklaşık 7 gündür. 5'deiodinaz enziminin iki formu vardır. Birincisi karaciğer, böbrek ve kas hücrelerinde; ikincisi pitüiter ve kahverengi kas hücrelerinde bulunur. T_4 , diğer alternatif yol olan 5 deiodinaz ile revers T_3 (rT_3)'e dönüştürülür. Bu metabolik olarak etkisizdir. Yarı ömrü 4-5 saattir.

Kandaki hormon düzeyleri; tiroid bezinden hormonların salınım hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı ve periferik metabolizma hızına bağlıdır. Hormonun plazma proteinine bağlı olamayan serbest kısmı hücreye alım ve biyolojik etki için gereklidir. Tiroid hormonu hücre içine girerek etki eder. Protein sentezini artırır,

hücre solunumu ve kalorigenezde temel role sahiptirler, glukoneogenez ve yağ sentezini içeren ana metabolizmaları da etkilerler, yağların sentez ve yıkımında rol oynar, sempatik sistem aracılığıyla kardiyovasküler sistem üzerine anlamlı etkiye sahiptirler, hemapoetik, akciğer ve böbrek gibi organların fizyolojik fonksiyonları için de gereklidir.

Tiroid hormonlarının %80'i 5'deiodinaz ve 5 deiodinaz enzimleri ile metabolize olur. Kalan %20'si ise karaciğerde konjugasyona uğrarlar (11).



Şekil 4: Tiroglobulinde bulunan temel iodoaminoasitlerin yapısı (10)

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

I-Tiroid fonksiyonlarının İn Vitro Testleri (12):

1-Total Tiroksin (T₄)

2-Total triiodotironin (T₃)

3-Serbest T₄

4-Serbest T₃

5-Triiodotironin resin uptake testi (T₃RU)

6-Serum tiroid stimüle eden hormon (TSH)

7-Antitiroid peroksidaz antikor (Anti TPO, antimikrozomal antikor), Antitiroglobulin antikor(ATA), Tiroid reseptör antikor (TRAb, LATS), Tiroid büyüten antikor veya immunglobulinler (TGI) (13)

8-Tiroglobulin

9-Kalsitonin

II-İn Vivo Testler:

1-Radyoaktif iyot uptake testi (RAIU)

2-TRH testi

3-Perklorat boşalma testi

4-T₃ supresyon testi

5-Ultrasonografi: Tiroid yapısını değerlendirmede basit, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Yöntem yüksek sıklıkta ses dalgalarının (5-10 MHz) ilgi alanına verilip, iletici aracılığıyla eko tespiti ve böylece görüntünün elde edilmesine dayanır. Sıvı eko iletmezken, solid çok fazla eko üretir (13). Nodül taramada faydalıdır, ancak benign ve malign ayrımını yapamaz. Ayrıca tiroid bezi ve nodül boyutlarının ölçümünü sağlar, biyopsiye yardımcıdır.

6-Tiroid sintigrafisi: Tiroid bezinin büyüklüğü, mevcut nodülün aktivite tutulumu, multinodüler guatrı, retrosternal uzanımı değerlendirmek, normal yerleşimi dışında bezi saptamak endikasyonlarıdır (12). Sintigrafide kullanılan radyofarmosötikler Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmosötiklerin özellikleri (14)

	Yarı ömür	Temel gamma ışın	Doz (mCi)	Radyasyon Tiroid	maruziyeti(cGy) Tüm vücut
¹³¹ I	8.1 gün	364 keV	0.5-0.1	13	0.046
^{99m} Tc	6.0 saat	140 keV	10	2.3	0.07

HİPERTİROİDİ

Tirotoksikoz FT₃, FT₄ veya her ikisinin serum konsantrasyonunun arttığı durumlarda sonuçlanan hipermetabolizmanın yol açtığı klinik sendroma denir (1).

Hipertiroidi: Tiroid bezi tarafından tiroid hormonu sentez ve salınışında artışa denir.

Tirotoksikozun Nedenleri (1):

A-Sık Karşılaşılan Nedenler:

I-Hipertiroidi ile ilişkili nedenler:

Graves hastalığı (anormal tiroid stimülatör üretimi)

İntrensek tiroid otonomisi: Toksik adenom, toksik multinodüler guatr

II-Hipertiroidi ile ilişkisiz tirotoksikoz:

İnflamatuar hastalıklar: Sessiz tiroidit, Subakut tiroidit

Tiroid hormonunun tiroid dışı kaynağı: Eksojen hormon kaynağı (ilaç tedavisi veya gıdadaki hormonlara bağlı)

B-Nadir Nedenler:

I-Hipertiroidi ile ilişkili nedenler:

Tiroid stimülatörlerinin üretimi: TSH hipersekresyon (adenom veya T4'e tirotrop rezistansı), trofoblastik tümör, hiperemezis gravidarum

İntrensek tiroid otonomisi: Tiroid karsinom, nonotoimmun otozomal dominant hipertiroidizm, struma ovarii

İlaça bağlı nedenli hipertiroidizm: İyot, iyot içeren ilaçlar, radyografik kontrast ajanlar, lityum

II-Hipertiroidi ile ilişkisiz tirotoksikoz:

İnflamatuar hastalıklar: İlaça bağlı tiroidit (amiodaron, alfa interferon), tiroid adenomunun infarktı, radyasyon tiroiditi

Graves Hastalığı (Diffüz Toksik Guatr): Hipertiroidinin en yaygın nedenidir (%70-85) (2). Otoimmun hastalıktır, folikül hücrelerinin TSH reseptörlerine karşı gelişen antikorlardan kaynaklanır. Bu antikorlar folikül hücrelerini uyarır, tiroid hormonu hipofiz uyarısından bağımsız olarak aşırı miktarda salınır (15,16). Kadın/erkek oranı 9/1'dir ve sıklıkla aile hikayesi bulunur (17). En sık 40-60 yaşta rastlanır (16). Graves hastalığı tiroid bezinin diffüz hiperplazisi ve aşırı sekresyonu, infiltratif oftalmopati ve lokalize miksödemen kaynaklanan tirotoksikoz tablosu ile karakterizedir (15). İnfiltratif oftalmopati (malign egzoftalmus, Graves oftalmopatisi, distiroid oftalmopati) göz kas hacminde artışa bağlı gelişir. Dermopati (pretibial miksödem) hastaların %1-4'ünde meydana gelir, cilt altında biriken madde özellikle hiyalüronik asidi içeren mukopolisakkaritten zengindir. Graves hastalığında tipik olarak tiroid akropati de (%1'inde) meydana gelir. Özellikle distal falankslarda, subperiostal yeni kemik yapımı ve yumuşak doku şişliğini içerir. Graves hastalığı pernisyöz anemi, Addison hastalığı ve romatoid artrit de içeren diğer otoimmun hastalıklarla da ilişkilidir (16).

Bir veya Birden Fazla Fonksiyonel Otonom Tiroid Nodülleri (Toksik Adenom): Sintigrafide sıcak nodül (etrafındaki normal dokuya göre daha fazla radyoiyot tutar) olarak gözlemlenir. Bu nodüller hipofizin normal fizyolojik kontrolü altında değildir (15). Sıcak nodüllü hastalar hipertiroid veya ötiroid olabilir. Graves hastalığı için özgün olan infiltratif oftalmopati, dermopati ve akropati toksik sıcak nodüllü hastalarda bulunmaz. Klinik bulgular Graves hastalığına göre daha hafiftir. Hasta hipertiroidi ise cerrahi veya radyoiyot tedavisi uygulanır. Toksik adenom sıklıkla çok yaşlı hastalarda meydana gelir (16).

Toksik Multinodüler Guatr: İki veya daha fazla sıcak nodül vardır. Kadınlarda çok sıktır. Düşük iyot alınan bölgelerde hipertiroidinin en yaygın nedenidir. Hastaların yaşları ileridir (2,15).

Tiroidite Bağlı Hipertiroidi

1-Subakut tiroidit: Sıklıkla viral enfeksiyonu takip eder. Tiroid bölgesinde ağrı ve hassasiyet, kulağa yayılan ağrı ve palpasyonla tiroide sert bölgelerin varlığı tanıya götürür. Hipertiroidinin geçici klinik bulguları yaygındır. Bezdeki hasara bağlı olarak RAIU düşmüştür. Bunları hipotiroidik faz takip eder. Tedavi hastanın klinik şikayetlerine yöneliktir (2).

2-Ağrısız tiroidit (Postpartum tiroidit): Doğum sonrası kadınların %5'ini etkiler (16). Klinik gidişi subakut tiroidite benzer. Başlangıçta hasarlanmış bezden tiroid hormonlarının salınışına bağlı hipertiroidi gelişir. Daha sonra hastalık ya çözülür ya da hipotiroidi meydana gelir.

3-Radyasyon tiroiditi

4-Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositik tiroidit: Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazladır. Aileseldir. Dolaşımda tiroide karşı antikor düzeyleri artmıştır. Bez bütün olarak büyümüştür, sert ve ağrısızdır. Hastalığın seyri uzundur, hipotiroidi kronik tiroidit yıllarca sürdükten sonra gelişir (17).

İyot Nedenli Hipertiroidi: İyodun diyetle alımının düşük olduğu bölgelerde, diyete iyot ilavesi popülasyonda hipertiroidinin görülme sıklığını artırır. Normal iyot diyetli bireylere iyodun farmakolojik dozu verildiğinde (sıklıkla iyot içeren radyolojik kontrast ajanlar ve ilaçlar, özellikle amiodaron) de hipertiroidi gelişebilir (2,16). Bu sıklıkla multinodüler ve tiroid adenomlu hastalarda meydana gelir.

Subklinik Hipertiroidi: Serum FT₃ ve FT₄ düzeyleri normal, TSH konsantrasyonu ise düşüktür. Hastaların klinik olarak semptomu olabilir veya

olmayabilir. Fakat semptomlar hafif veya özgün değildir. En sık neden dışarıdan tiroid hormon ilacı uygulamasıdır (1).

Hipertiroidinin Sistemik Etkileri

Vücuttaki tüm organ ve sistemler hipertiroididen etkilenir. Bu artmış tiroid hormon seviyelerine bağlıdır. Ancak Graves hastalığındaki belirgin olan semptom ve işaretlerin bazıları tiroid bezinde üretilen hormonun seviyelerinden ziyade, tiroid dışı immunolojik süreci yansıtır.

Genel fiziksel özellikler: Tipik hipertiroid hastalar zayıf, huzursuz, hızlı konuşan ve emosyonel dengesizlik gösteren kişilerdir. İnfiltratif oftalmopati Graves hastalığında yaygındır. Guatr bulgusu tanıya götürür.

Metabolizma: Hastaların çoğu sıcağa tahammülsüzdür, bu artmış bazal metabolizmayı yansıtır. Aşırı yemeğe rağmen kilo kaybı vardır. Hastaların çoğunda glukoz tolerans testi bozulmuştur. Kolesterol ve trigliseridin kan düzeyleri düşer (2).

Cilt sıcak ve nemlidir, saçlar ince ve dökülür, ciltte lokal pigmentasyon artışı (vitiligo, Graves hastalarının %6-7'sinde karşılaşılr) vardır (16). Graves hastalığının tanısını koyduran pretibial miksödem izlenir. Ayrıca Graves hastalığında onikoliz (tırnağın tırnak yatağından ayrılması) görülür.

Hipertiroidi kemik ve kalsiyum metabolizmasını da etkiler. Kanda kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, osteokalsin seviyeleri artar; paratiroid hormon ve 1,25 dihidroksi vitamin D₃ seviyeleri düşer. Kemikte yıkım ve yapım artar, ancak daha çok yıkım lehinedir. Uzun süreli hipertiroidide osteoporoz meydana gelir (2). Graveste tiroid akropati izlenir.

Nöromusküler sistem: Hipertiroidide kas zayıflığı ve yorgunluk yaygın bulgudur. Derin tendon refleksleri hiperaktiftir. El ve dilde tremor vardır. Beta adrenerjik blokaj yapan ajanlarla bu bulgular azalır. Hiperaktivite, emosyonel dengesizlik, anksiyete hipertiroid hastalarda sinir sistemindeki değişiklikleri yansıtır (2,16).

Gastrointestinal sistemde motilite artmıştır. Karaciğer enzimlerinin serum seviyeleri değişebilir. Bazı ilaçların metabolizması etkilenebilir. Graves hastalarının %25'inde malabsorbsiyon bulunur (2,16).

Solunum sistemi: Hipertiroid hastalar hipoksemi ve hiperkapniye artmış sensitiviteyi yansıtan dispne şikayeti eder.

Hematolojik ve immun sistem: Hipertiroidide hipermetabolizma ve oksijen ihtiyacındaki artışa bağlı olarak eritrosit üretimi ve kitlesi artabilir. Ancak plazma

volümü daha fazla arttığından (kandaki dilüsyon nedeniyle) yalancı anemi meydana gelir. Graves hastalığında pernisiyöz anemi ve trombositopeni ile karşılaşma sıklığı artar (16). Graves hastalarının ailelerinde otoimmün hastalıkların insidansı artar (2).

Kardiovasküler sistem: Kardiyak debi artar, nabız basıncı genişler, istirahatta taşikardi vardır. Atrial fibrilasyon hipertiroidik hastaların %10-19'unda rastlanır (16).

Böbrekler: Hipertiroid hasta artmış susama hissi ve idrara çıkmadan şikayet eder.

Gözler: Göz kaslarının noninfiltratif hastalığı hipertiroidinin her hangi tipinde meydana gelebilir. En yaygın işareti göz kapağı retraksiyonu ve aşağı bakışta göz kapağının geri kalmasıdır. Graves hastalığında en yaygın göz şikayeti kumlu gibi hissetmedir.

Endokrin sistem: Hipertiroidi, hormonların bazılarının metabolizmasını artırır. Kortizolün yarı ömrü kısalır, ancak ACTH seviyesi artırılarak serum seviyesi normal sınırlarda sürdürülür. Total serum katekolamin ve dopamin beta hidroksilaz konsantrasyonu azalır. Seks hormonu bağlayan globulin seviyesi artar, böylece serum östron ve östradiolün total seviyeleri artar, serbest formları ise düşük seviyededir. Serum FSH ve LH da hafifçe yüksektir. Erkeklerde testosteron seviyeleri artmıştır, serbest hormon miktarı ise normal sınırlardadır. Ancak ekstragonadal androjenin östrojene dönüşümü artmıştır, jinekomasti (%83 vakada) (16), libido ve güçteki azalma nadir değildir. Tirotoksikoz erkekte infertiliteye neden olabilir (2).

Tanı

I-Klinik tanı: Aşık hipertiroidinin semptom ve işaretleri hemen hemen patognomonik klinik görünümle sonuçlanır. Ancak hastalar arasında semptomların dağılımı çeşitlidir. Genelde klinik tablo hastalığın nedeninden bağımsızdır, hepsinde aynıdır. Ancak nedenin bulunması hastalığın prognozu ve tedaviye rehberlik açısından önemlidir (18). Yaşlı hastalar daha az semptoma sahiptir (17). Çoğu vakada neden Graves hastalığıdır. Egzoftalmus, akropati ve lokalize miksödem varlığı bize bu tanıyı düşündürür. Klinik bulgular hipertiroidinin nadir formlarını da tanımamıza yardım eder. Örneğin: subakut tiroiditte ağrılı, hassas tiroid ve ateşin varlığı gibi.

Rutin laboratuvar testlerinden elde edilen ip uçları: Hiperkalsemi, artmış serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesi, düşük serum kolesterol düzeyleri, EKG'de atrial aritmi bulguları gibi (18).

II- Laboratuvar testleri:

a-Serum tiroksin değerlendirilmesi (total ve serbest hormon düzeyleri): Tiroksinin tek başına yüksekliği hipertiroidi için patognomonik değildir. Serum tiroksin konsantrasyonu arttığı diğer durumlar; serum tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonunda artış (kalıtsal, östrojen, HIV enfeksiyonu, ilaçlar), ailesel disalbüminemik hipertiroksinemi, tiroksin bağlayan prealbüminin artmış serum konsantrasyonu (kalıtsal, karaciğer ve pankreas kanseri), psikiyatrik ve tıbbi hastalıklar, ilaçlar (propranolol, amiodaron, kolesistografi için kullanılan kontrast ajanlar) ve anti-T₄ immunglobulinlerin varlığı (18). Gerçek hipertiroidinin ayırıcı tanısı klinik muayene ve serum TSH ölçümleri (gerçek hipertiroidide düşüktür) ile mümkündür.

b-Serum triiyodotironin değerlendirilmesi (total ve serbest hormon düzeyleri): Bazı hastalar T₄tirotoksik (tirotoksik ve şiddetli tiroid dışı hastalığı olan ve amiodaron nedenli tirotoksikozlu hastalarda meydana gelir) olduğundan tek başına değerlendirilmesi sınırlı sensitiviteye sahiptir.

c-Serum TSH: Tirotoksikozun tüm formlarının tanısında çok önemlidir.

d-RAIU: Tiroid bezi tarafından ¹³¹I'un uptake'inin miktarı hastalık aktivitesi ve bezin büyüklüğünü yansıtır (3). Erken ölçüm değerleri iyot transport, oksidasyon ve organifikasyonuna bağlıdır. Uptake ölçümünün amacı subakut tiroidit ile toksik guatrı ayırmaktır. Ayrıca RAIU değerleri ile hastaya verilecek radyoaktif iyot tedavisinin dozu hesaplanır. Graves hastalarında RAIU artar, toksik MNG ve toksik adenomda normal sınırlardadır (14).

e- Sintigrafi: Tiroid bezinin büyüklüğünü, mevcut nodülün aktivite tutulumunu (hiperaktif, hipoaktif, normoaktif ve nonfonksiyone), multinodüler guatrı (nodüllerin her birinin aktivite tutulumları değerlendirilir), retrosternal uzanımı (Bunu ^{99m}Tc ile değerlendiremeyiz, burada ¹³¹I sintigrafisinden faydalanılır) değerlendirir.

f- USG: Normal tiroid bezinin boyutları; uzunluk 5 cm, genişlik 3 cm ve derinlik 2 cm'dir. Ayrıca bezde nodül varlığı ve bunun yapısını (kistik, solid) değerlendirir.

g-Anti TPO, ATA, TSH reseptörüne karşı antikor (TRAb, Graves ve Hashitoksikoz hastaların %90'ından fazlasında bulunur. Ancak normal popülasyonda %15-20 oranında bulunduğundan spesifik değildir.)

h-Diğer: Sedimantasyon (subakut tiroiditte yükselir), serum tiroglobulin konsantrasyonu (tiroid hipersekresyonuna neden olan tirotoksikozlarda, inflamasyonda yükselir), serum glikoprotein hormon alfa subünitesinin

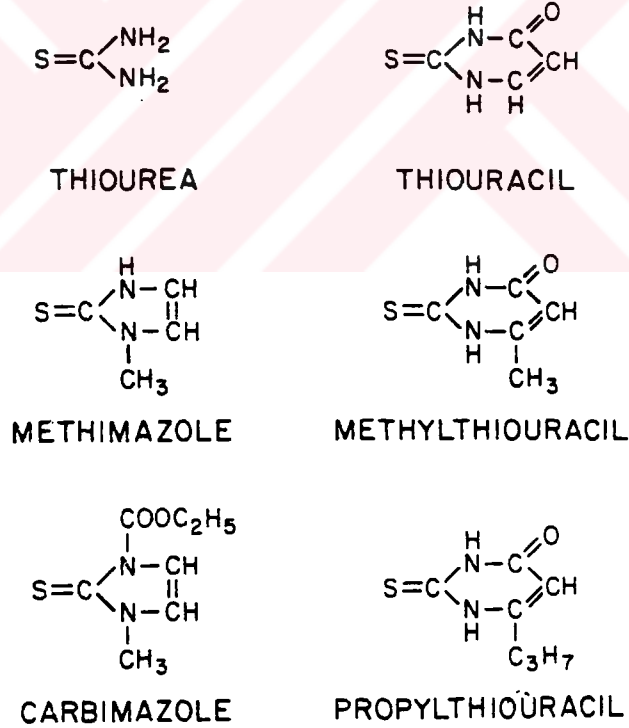
konsantrasyonunun ölçümü (TSH salgılayan pituiter adenom tanısını doğrulamada) (18).

Tedavi

Tirotoksikozun ideal tedavisi direkt nedene yöneltilmelidir. Ancak bu, tirotoksikozun yaygın nedeni olan Graves hastalığı, toksik adenom ve multinodüler guatrda temel neden bilinmediğinden mümkün olmaz. Bu nedenle tedavi tiroid dokusunu yıkmak, tiroid hormon sentez ve salınışını inhibe etmek, periferdeki hormon etkilerini önlemeye yönelik olmalıdır (15).

I-Farmakolojik Tedavi

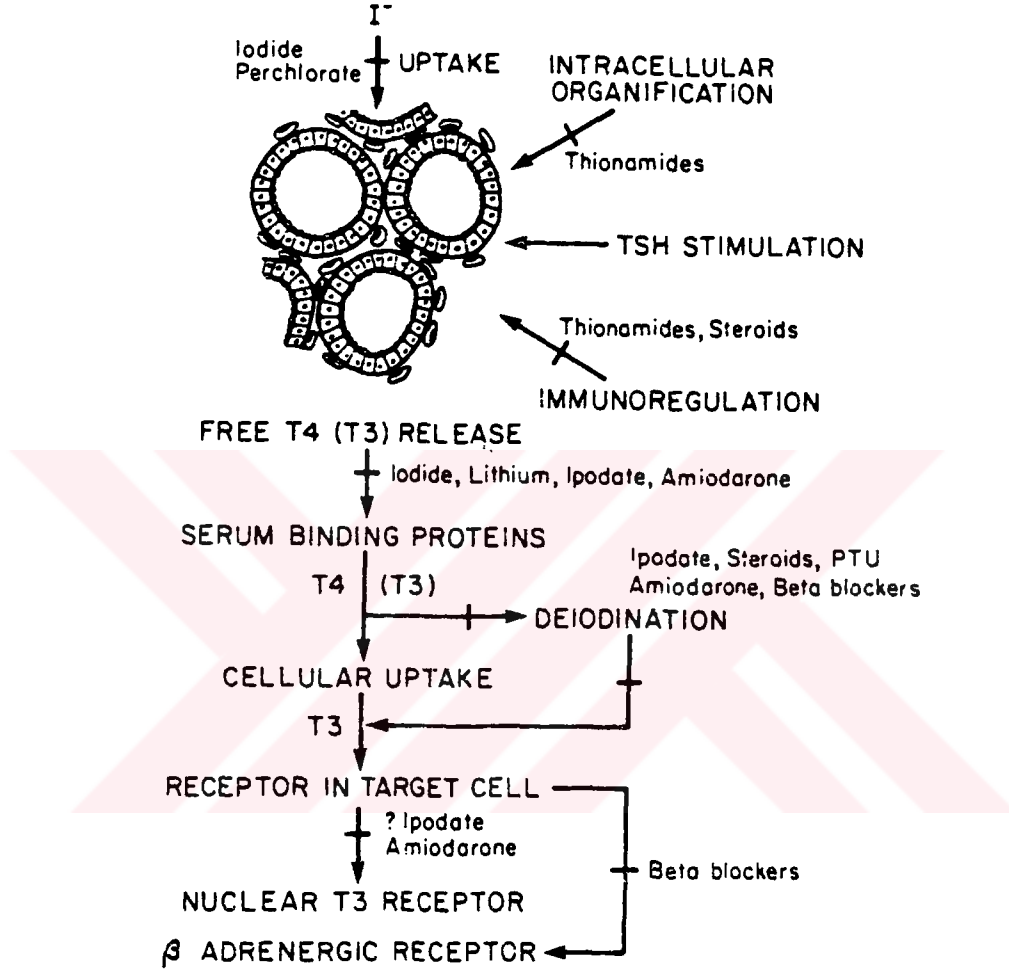
1-Antitiroidal İlaçlar: Bu ilaçlar tiroid hormon sentezini inhibe ederler ve böylece serum tiroid hormon seviyesi aşamalı olarak azalır. Birkaç hafta veya ay sonra ilaçların dozu azaltılabilir, sonuçta ilaç kesilebilir, hasta aylar ve yıllarca ötiroid kalabilir. İki guruptur; tiourasiller (günümüzde bu gruptan kullanılan tek üye propiltiourasil'dir) ve imidazoller (metimazol ve karbimazol) (19) (Şekil 5).



Şekil 5: Tionamidlerin farmokolojik yapısı (19)

Etki Mekanizmaları (19) (Şekil 6): Antitiroidal ilaçlar iyot transport sistemiyle benzer olarak aktif olarak tiroid bezinde yakalanır. Bu bileşikler iyot transportunu inhibe etmezler, depolanmış hormonun salınışını bloke etmezler. En önemli etkileri peroksidaz aracılı iyot oksidasyonu ve organifikasyonu ve iodotironinin birleşmesi basamaklarının inhibisyonudur. PTU periferik dokularda T₄'ün T₃'e dönüşümünü

bloke eder. Antitiroidal ilaçların olası immunosupresif etkileri de vardır. PTU'in tiroid hormonlarının membran transportuna, kanda proteinlere bağlanmasına ve mitokondri veya çekirdeğe bağlanmasına etkisi yoktur. Tablo II'de antitiroid ilaçların farmakolojik özellikleri verilmiştir (15).



Şekil 6: Çeşitli antitiroid ilaçların etki yerleri (19)

Tablo II: Antitiroidal ilaçların seçilmiş farmakolojik özellikleri

	PTU	MMI
Serum proteinine bağlanma	%75	Bağlanmaz
Serum yarı ömrü	75 dakika	4-6 saat
Hastalık esnasında metabolizma		
Şiddetli karaciğer hastalığı	normal	Azalmış
Şiddetli böbrek hastalığı	normal	Normal
Plasental geçiş	Az	Daha yüksek
Anne sütüne geçiş	Az	Daha yüksek
Pik kan konsantrasyonu	1 saat	1-2 saat

Antitiroidal ilaçlar başlıca Graves hastalığının uzun süreli tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca; gebe hastalarda, cerrahi veya radyoaktif tedavisine hazırlarken ve neonatal Graves hastalığında kullanılır. Graves hastalığının kontrolünde MMI ve PTU'in her ikisi de en az %90 etkilidir. Hekimler kendi deneyimlerine göre ikisinden birini tercih ederler. PTU avantajı; periferde T₄'ün T₃'e dönüşümünü inhibe eder. MMI'nın avantajları; total doz günlük tek doz halinde alınabilir, PTU'ya göre hastalar daha hızlı ötiroid hale gelirler, daha düşük dozda kullanıldığından yan etkiler açısından daha güvenilirdir.

PTU'in 50mg, MMI'ün 5-10 mg tabletleri vardır. Başlangıç dozları PTU günde 3 kez 100 mg, MMI günlük 20-30 mg önerilir. Nispeten iyot yetersiz alanda yaşayan hastalar ilaç tedavisine çok hızlı yanıt verirler. Tedaviye başladıktan sonra 4-6 haftada her hangi ilerleme kaydedilmezse ilaçların dozunu arttırmak gerekir. Klinik ve biyokimyasal ötiroidi MMI ile 6 hafta içinde ve PTU ile 12 haftaya kadar meydana gelir. Tiroid fonksiyonlarında zamanla düzelme ile antitiroidal ilaçların dozu aşamalı olarak azaltılır. Hastalığın kontrolü için yüksek dozların kullanılmaya devam etmesi gerekiyorsa, remisyon olası değildir ve ablasyon tedavisi seçilir. Çocuklarda antitiroidal ilaçlarla uzun süreli remisyon en iyi ihtimalle %50-60 iken; erişkinlerde tiroid uyaran antikor seviyesi yüksek bireylerde remisyon %15, düşük olanlarda %50 olarak bulunmuştur (3).

Yan etkileri (15):

1-Minör:

Sık (%1-5): Raş, ürtiker, artralji, ateş, geçici lökopeni

Nadir: Gastrointestinal, tad ve koku anormalliği, artrit

2-Major:

Nadir (%0.2-0.5): Agranülositoz*

Çok nadir: Aplastik anemi*, trombositopeni*, hepatit (PTU sitotoksik, MMI kolestatik tipte)*, vaskülit, sistemik lupus benzeri sendrom, hipoprotrombinemi*, hipoglisemi, nefrotik sendrom*

*: Tüm tionamid grubu ilaçların kesilmesinin zorunlu olduğu durumlar (3)

2-Kullanılan diğer ilaçlar:

a-İnorganik iyot (Lugol solüsyonu): İyot transportunu, iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltır, tiroglobulin proteolizini inhibe ederek tiroidden T₃ ve T₄ salınışını hızla bloke eder ve tiroid bezinin vaskülaritesini azaltır (3). Ancak iyodun

10-14 gün sonra inhibitör etkilerinden hızlı kaçış nedeniyle primer tedavi olarak kullanışlı değildir. Ayrıca ağır tirotoksikozlu hastalar iyotla kötüleşir. Cerrahi için hastaları hazırlamak, tiroid krizinde ve radyoyod tedavisinden sonra yardımcı ilaç olarak kullanımı endikasyonlarıdır.

b-İyotlu radyografik kontrast ajanlar: Oral kolesistografik ajanlar T₄-5'deiodinazı inhibe ederek serum T₃ konsantrasyonunu azaltırlar, ayrıca tiroid hormon salınışını inhibe ederler. Ancak kullanımının yararı ispatlanmamıştır.

c-Potasyum perklorat: Tiroide iyot transportunun kompetitif inhibitörüdür. İyod nedeni tirotoksikoz hastaları ve antitiroid ilaçlara dirençli vakalarda kullanılır.

d-Lityum: Tiroid bezinde konsantre edilir, etki mekanizması anlaşılammıştır. İyoda alerjisi olan şiddetli tirotoksik vakalarda kullanılır.

e-Beta adrenerjik antagonistler: Primer tedavi olarak sadece sınırlı tirotoksikoz gruplarında (örneğin tiroidit) kullanılır. Tanı koyma esnasında semptomları hafifletmede ve ablasyon tedavisinin sonuçlarını beklerken yardımcı ilaç olarak kullanılırlar. Bu gruptaki ilaçlar: propranolol (en sık kullanılan), atenolol, metoprolol, nadolol, esmolol. Bunlardan sadece propranolol periferde T₄'ün T₃'e dönüşümünü engeller (16). Yan etkileri; bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, depresyon; daha nadir olarak raş, ateş, agranülositoz, trombositopeni.

II-Cerrahi

Graves hastalığında cerrahinin amacı hipertiroidinin tedavisi için yeterli dokunun ortadan kaldırılması ve hipotiroidizmi önlemede yeterli dokunun bırakılmasıdır. Subtotal tiroidektomi tirotoksikoz için uygulanan tedavinin en eski formudur. Günümüzde alerjisi olan, gebe, adolesan ve çocuk, büyük guatrılı, ablatif tedaviyi tercih eden, ancak bu konuda endişeli olanlar gibi seçilmiş vakalara uygulanmaktadır. Fonksiyonel otonom tiroid nodülü olan hastalarda; hasta 45 yaşından küçükse ve nodül çapı 4 cm'den fazla ise cerrahi tercih edilen yöntemdir (15,16). Hasta cerrahiye antitiroidal ilaçlar ve beta-adrenerjik antagonistlerle hazırlanır. Cerrahinin mortalitesi sifıra yakındır. Komplikasyonları (%1-2) rekürrent laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizmdir. Ayrıca geçici hipokalsemi, cerrahi sonrası kanama, yara enfeksiyonu, keloid oluşumu, kötü görünüşlü yara gelişebilir (3). Cerrahiden sonraki ilk yıl içinde hastaların %12-80'inde hipotiroidi meydana gelir ve %1-3/yıl ilave geç hipotiroidi insidansı vardır. Hipotirodi gelişimi kalan dokunun büyüklüğü, antitiroid antikörlerinin varlığı ve takip süresine bağlıdır. Yineleyen

tirotoksikoz hastaların en az %5'inde gelişir. Rekürrens cerrahiden yıllar sonra gelişebilir, bu koşulda tercih edilecek tedavi yöntemi radyoyottur (15,16).

III-Perkutan Ultrason Eşliğinde Etanol Enjeksiyonu

Toksik adenom tedavisinde alternatif yöntemdir. Haftada bir 2-4 mL %95 etanolün ultrason rehberliğinde nodüle uygulanmasıdır. Uygulama çoğu hastada kısa süreli, hafif-orta şiddette ön boyun ağrısına neden olur. Nodüle etanol enjeksiyonu nodülde sınırlı koagülatif folikül hücre nekrozu, serum tiroglobulin seviyelerinde belirgin azalma ve hacminin azalmasına neden olur. Başarılı sonuç elde etmek için enjeksiyonun tekrarlanması (ortalama 3 kez) gerekir. Yöntem 4 cm'den büyük nodüllerde başarılı değildir. Toksik otonom nodülde hipertiroididen kurtulma oranı 3. ayda %42.9, 12. ayda %66.5'dur (20).

IV-Radyoaktif İyot Tedavisi

Dünyada radyoaktif iyot tedavisi ilk kez 1940'larda kullanılmaya başlanmıştır (21,22). Oral olarak kapsül veya sıvı formu uygulanır. Hızla ve tam olarak absorbe olur, inorganik iyot gibi tiroid tarafından yakalanır, tiroid foliküler hücreleri tarafından hızla konsantre edilir ve hızla organifiye olur. Kolloidde depolanır. Radyoyoda (hatta iyotlu kontrast ajanlara sensitif bireylerde bile) allerjik reaksiyon yoktur.

Radyoyot bir kez bezde lokalize olduğunda radyasyon dozunun dağılımı ışının enerjisi ve tipi, ve foliküller içinde iyodun dağılımına bağlıdır. Tedavide kullanılan ¹³¹I, β ve gamma ışın yayar. Radyoyodun total radyasyon dozunun %73-96'sı partiküler radyasyona bağlıdır. Yani foliküler hücrelerin yıkımı β partikül radyasyonun sonucudur (3). Ancak tiroiddeki partiküllerin ortalama dağılımı büyük oranda değişkendir. β ışın yayanlara göre (¹³¹I, ¹³²I, ¹³³I ve ¹³⁵I gibi), β ışın yaymayanlarda (¹²³I ve ¹²⁵I gibi) çok daha kısadır. Ortalama foliküler hücre dozu ve ortalama tiroid bezi dozu arasındaki oran ¹²⁵I (0.5) iken, ¹³¹I (0.8) için daha yüksektir. İyot izotopundan tiroiddeki dominant partiküler radyasyonun ortalama dağılımı temel alındığında dozun düzensizliği en fazla ¹²⁵I ile, ılımlı derecede ¹³¹I ile, ¹³²I, ¹³³I ve ¹³⁵I ile önemsiz derecede olacaktır (23). İnsan tiroid bezinde normal folikül büyüklüğü 0.01-0.9 mm(ortalama 0.2 mm) arasındadır. ¹³¹I'den β partikül 1-2mm mesafede etkiye sahiptir ve yakalandığı hücreleri ve hemen yakınındakileri öldürecektir (3). Tiroid bezindeki radyoyotun doz oranının etkisi (rad/saat) biyolojik etkilerini değerlendirmede temel faktör olarak gözükür. Örneğin ¹³¹I ve ¹²⁵I'in tiroid bezindeki

aktivitenin 1 mCi'den 10 rad'ın doğması için ortalama doz oranı sırasıyla 3 ve 22'dir. İkisi arasındaki oran yaklaşık 7/1'dir (23).

Başlangıç olarak radyoiyot inflamatuvar yanıtı uyaran hücrel nekroza neden olur. Bazen tiroide hafif hassasiyet meydana gelir. Radyoiyot uygulanmasından sonra 4-10 gün içinde yıkılan foliküllerden depo hormonların kana sızmasının sonucu olarak kanda tiroid hormon düzeyleri yükselebilir ve hastaların hipertiroidi kliniği geçici olarak kötüleşebilir. Bu esnadaki hipertirodi semptomları β blokerlerle kontrol edilebilir. Histolojik olarak epitelde şişme ve nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonu görülür, çekirdek değişiklikleri karsinomu andırır gibidir, bu yıllarca devam eder. Zamanla ve büyük olasılıkla kaçınılmaz olarak hipotiroidi ile sonuçlanan kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili atrofi ve fibrozis gelişir (3).

Endikasyonları: diffüz toksik guatr (Graves hastalığı), toksik adenom, toksik multinodüler guatr, non-toksik diffüz guatr, non-toksik multinodüler guatr, non-toksik uninodüler guatr (otonom nodül, sıcak nodül) (24)

Konturendikasyonları: Kesin; gebelik (radyoaktif iyot tedavisini uygulamadan önce seksüel olarak aktif tüm kadınlardan gebelik testi yapılmalı ve son adet tarihi öğrenilmelidir) ve emzirme (20,24). Rölatif; çocuklarda uygulanması ve şiddetli oftalmopatinin varlığında oftalmopatinin şiddetini arttırabileceğinden tartışmalıdır (20).

Hasta seçimi (24):

1-Diffüz toksik guatr

◆Uygun hastalarda (cerrahi veya medikal tedavi konturendike, hasta tercih ediyorsa ve hasta yaşlı ise) ilk tedavi seçeneği olarak verilebilir.

◆Uzun süreli antitiroid tedavinin uygun olmadığı veya yan etkilerin izlendiği hastalarda (ilaç etkileşimleri, lökopeni veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma).

◆Sosyal endikasyonlarda (düzenli ilaç kullanmama ve ekonomik nedenler; daha az doktor ziyareti, daha ucuz tedavi).

◆Antitiroid tedavinin başarılı olmadığı; 12-18 aylık tedaviye rağmen hipertiroidinin devam ettiği hastalarda.

2-Toksik nodüler guatr (toksik adenom veya toksik multinodüler guatr)

◆Tiroid kanserinin ekarte edildiği vakalarda cerrahiye alternatif olarak (trakeal deviasyon ve/veya kompresyona neden olan büyük guatrı olan hastalar).

◆Uygun hastalarda (cerrahi tedavi konturendike ise, hasta tercihi, yaşlı hasta, ekonomik nedenler; daha ucuz tedavi) ilk tedavi seçeneği olarak verilebilir.

◆Hastaların cerrahi tedaviye hazırlanması için tiroid boyutlarını küçültmek amacıyla.

◆Dört-altı ay içinde hamile kalmayı planlayan kadınlara cerrahi önerilmelidir.

◆Erkek hastalarda babalık çağında hipertiroidizm tedavisi için uygulanan radyoiodun genetik hasar oluşumu konusunda etkileri bilinmemektedir.

3-Tirotoksikozu neden olan ancak radyoaktif iyot tedavisi endikasyonu olmayan hastalıklar belirlenmeli (örneğin tiroidite bağlı tirotoksikoz, Jod-Basedow fenomeni ve diğer tirotoksikoz nedenleri gibi), bu hastalarda tedavi verilmemelidir.

Hasta hazırlığı: Tedavi öncesi şiddetli tirotoksikozu olanlar, tiroid fırtınası riski yüksek olanlar ve yaşlı hastalar mümkünse antitiroid ilaç tedavisi ile ötiroid duruma getirilmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi kalp yetmezliği ve kontrol edilemeyen atrial fibrilasyonu olan hastalar medikal tedavinin yanı sıra uygun diüretik ve anti-aritmiklerle (amiodarone dışında) tedavi edilmelidir. Semptomatik hastalarda (taşikardi, tremor) beta-blokerler kullanılabilir. Bunlardan propranolol T₄'ün T₃'e periferik dönüşümünü de inhibe ettiği için en sık kullanılan ilaçtır. Beta-blokere radyoiod tedavisi öncesi başlanmalı ve tedavi sonrası klinik bulgular kaybolana dek devam edilmelidir. Toplam 10-80 mg. doz günde üç kereden verilebilir. Kadın hastalara hamileliğin kontrendike olduğu bildirilmeli, dört ay boyunca uygun doğum kontrol yöntemleri ile korunmaları öğütlenmelidir. Hastalara tedavi öncesi çocukların ve diğer aile fertlerinin radyasyondan korunmasıyla ilgili gerekli bilgiler verilmelidir. Verilen doza göre izin verilen temas süresi, uzaklığı belirtilmeli, tuvalet, banyo kullanımı ile ilgili önlemler anlatılmalıdır. Özellikle tedavi sonrası ilk günün korunma amaçlı en önemli gün olduğu vurgulanmalıdır. ¹³¹I efektif yarı ömrü 7 gündür. Bu nedenle tedaviden sonra 5 haftada uygulanan dozun %1'den daha azı tiroide kalır (3). Hastalarda tedavi sonrası radyoiodun çok az miktarı tükürükte bulunduğundan 2-4 gün gıda ve içeceklerini paylaşmamalı, yalnız uyumalıdır. Aile fertleri, özellikle çocuklarla teması en azda tutmak, kucaklaşmamak, fiziksel temastan kaçınmak aktivitenin çoğu idrarla atıldığından hijyenik kurallara çok dikkat etmek, öpüşmekten kaçınmak önerilir. Toplu taşıma araçlarıyla uzun yolculuklara çıkmamalıdır. Hastaların iş ortamları tartışılarak (özellikle iş ortamında hamile, çocuk bulunan hastalar, dar mekanlarda çalışanlarda iş arkadaşları ile temas yakınlığı ve süresi ele alınmalı) çalışmamaları gereken süre bildirilmelidir. Her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tedavi günü ve ertesi gün hastaların bol miktarda sıvı almalarının önemi belirtilmelidir. Tükürük salgısını arttırmak için ilk 24-48 saat

boyunca hastanın sakız çiğnemesi veya limon dilimi emmesi istenir. Antitiroid ilaç kullanması gereken hastalar, radyoaktif iyot tedavi etkinliğini azalttıkları için kesilmelidir. İlaçların kesilme süresi hakkında tartışmalar vardır. Ancak antitiroid ilaç tedavisi, radyoyodun organifikasyonu veya olası olarak serbest radikal scavenger gibi etkisi ile etkileşmesin ve böylece radyasyon etkilerini azaltmasını diye en az 2-3 gün önceden kesilmelidir ve tedaviden sonra gerekliyse 5-7. günlerde başlanır (3). RAIU ters orantılı olarak hastanın iyot havuzu ile ilişkilidir. İyot havuz büyüklüğünü azaltmada planlanmış ¹³¹I tedavisinden önce 10 gün düşük iyot diyeti önerilir (20). ¹³¹I içirilmeden önce uptake tetkiki yapıp iyot tutulumu ölçülerek, elde edilen uptake oranları (4-24-48 saat değerleri olabilir), özellikle 24. saat değeri doz hesaplanmasında kullanılabilir. Hastaların tanısının, tedaviye bağlı olası yan etkilerin (Graves hastalarında hipotiroidi gelişmesi), tedavi öncesi gerekli hazırlığın, radyasyonun etkileri ve alınması gerekli önlemlerin belirtildiği formlar hastalara verilmelidir. Hastalar tedavi öncesi 4-6 saat aç olmalı, tedavi sonrası 2 saat katı, 1 saat sıvı gıda almamalıdır. Tedavi öncesi tüm hastalardan imzalı izin formu alınmalıdır.

Doz seçimi: Radyoyodun kullanımında dünyada geniş deneyimin var olmasına rağmen optimal radyoyod dozu veya doz hesabında başarılı bir ortak yöntem yoktur (24). Genelde tiroide 5000-15000 rad (50-150 Gy) veren doz (toksik nodüller guatrda daha yüksek doz) yeterlidir.

1-Kademeli tedavi uygulanabilir: Tiroid bezi ufak, hafif tirotoksikozlu hastalarda 5-10 mCi (185-370 MBq), orta büyüklükte tiroid bezi ve orta derecede tirotoksikozu olan hastalarda 10-20 mCi (370-740 MBq) ve tiroid bezi büyük, şiddetli tirotoksikozu olan ve tirotoksikozu bağlı kardiyak problemleri olan hastalarda 20-25 mCi (740-925 MBq) verilebilir.

2-Yüksek fiks doz uygulaması: 20-27 mCi (740-1000 MBq) verilebilir, fakat terapi sonrası yüksek hipotiroidi insidansı vardır. Bu doz seçim felsefesi özellikle çabuk ve kesin tedavi edilmesi gereken ve hipotiroidi sağlanması uygun olan hastalarda uygulanabilir.

3-Palpasyon, ultrasonografi veya sintigrafi ile hesaplanan tahmini bez ağırlığı ve RAIU değerleri kullanılarak tedavi dozu hesaplanabilir. Bu yöntemle bezin gram ağırlığı için düşük, orta veya yüksek doz uygulanabilir. Klinikler bu amaçla doz tercihini 80-200 µCi/g olacak şekilde hesaplayabilirler. Kullanılan bazı formüllerden biri şu şekildedir (20,24):

$$\text{tedavi dozu (mCi)} = \frac{\text{bezin tahmini gram olarak ağırlığı} \times 80-200 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I} / \text{g}}{24 \text{ saat uptake oranı (\%)} \times 10}$$

Tedavinin sonuçları tiroid fonksiyonunun başlangıç seviyeleri, tiroidin büyüklüğü, intratiroidal radyoyodun turnoverı ve radyoyodun dozundan etkilenir (15). Altta yatan hastalık aktivitesi muhtemelen rol oynamaz, fakat TSH reseptör antikor varlığı tedavinin başarısını etkiler. Tedavi öncesi antikor seviyesi kalıcı hipertiroidili hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir (25). Graves hastalığı için ^{131}I tedavisi gören hastalarda tiroid volümü aşamalı olarak azalır (6. ayda tedavi öncesi volümün %67'si ve 12. ayda %76'sı) (25). Tedaviden sonra 6-8 hafta içinde hastaların %50-75'inde tiroid bezi küçülür ve sıklıkla normal tiroid fonksiyonu veya geçici olabilen biyokimyasal hipotiroidi gelişir. Hastaların %20'inde 2. aya kadar hipertiroidi kalıcıdır (3). ^{131}I 'in düşük dozu ile (50-75 $\mu\text{Ci/g}$) tedavi edilenlerde tedaviden sonra 1 yılda %30-50'inde hipertiroidi devam eder ve insidensi zamanla azalır. Bu grupta hipotiroidinin insidensi 1. yılda %7-20'dir ve zamanla artar. Yüksek doz ^{131}I (150-250 $\mu\text{Ci/g}$) ile tedavi edilenlerde ise 1.yıldaki hipertiroidi %5-10 ve hipotiroidi %40-80'dir (3). Kapsamlı olarak hastaların %80-90'ı tek dozdan sonra ötiroid hale gelir, %10-20'si ikinci dozu gerektirir. İkinci veya ilave doz verme kararı radyoyot uygulamadan sonra 6-12 aydan önce yapılmamalıdır.

Akut Komplikasyonlar:

◆Göz hastalığının kötüleşmesi (%3-5) (3,16,26)

◆Geçici tiroid ağrısı: %5 vakada gelişir. Tedaviden 1-3 gün sonra meydana gelir, radyasyon tiroiditidir. Bir hafta içinde şikayetler kendiliğinden çözülür ve nonsteroid antiinflamatuarlarla tedaviye yanıt verir (23,27).

◆Bulantı (radyasyon gastritine bağlı)

◆Tiroid krizi: Yıkılan hücrelerden hormon salınımına bağlıdır. Uygulamadan 1-14 gün sonra gelişir. Radyoaktif iyot sonrası tiroid krizi riski çok düşüktür. Bu riskin antitiroid ilaçla azalıp azalmadığı açık değildir. Tiroid krizi %0.34 ve tirotoksikozun ılımlı ve şiddetli kötüleşmesi %0.88'dir. Radyoaktif iyottan sonra kötüleşme nadirdir, meydana gelirse genelde subkliniktir. Antitiroidal tedavi olsun veya olmasın hastaların %10'unun radyoaktif iyottan sonra tirotoksikozu kötüleşir, radyoaktif iyot öncesi tedavi buna engel olmaz (4). Şiddetli tirotoksikoz ve çok büyük guatrli hastalar tiroid krizi açısından risktedirler. Bu koşullarda birkaç hafta antitiroid ilaç kullanılarak depo hormonların baskılanması sağlanmalıdır.

◆Geçici hipokalsemi

◆Hiperpartiroidi (3)

◆Şiddetli boyun şişliği ve trakeal kompresyon: Çok büyük guatlarda görülür ve kortikosteroidlerle kontrol edilir. 50000 cGy'dan büyük dozlarda meydana gelir (3,28).

◆Vokal kord paralizisi (3).

Potansiyel riskler:

Hipotiroidizm: Yan etkiden ziyade kaçınılmaz bir sonuç olarak düşünülebilir. Hipotiroidinin meydana gelmesi büyük oranda uygulanan doza bağlıdır. Son 20-30 yıldır, muhtemelen daha yüksek radyoaktif iyot dozu ve serum TSH değerlendirmenin kolaylığındaki artışa bağlı olarak sıklığı artmıştır ve tedavide hemen sonra ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidizm tedaviden sonra ilk yıl içinde %90 hastada (%2-3/yıl devam eden hızla) gelişebilir. Hipotiroidinin gelişimi sadece doz değil immunolojik faktörlerle de ilişkilidir. Örneğin antitiroid antikor titreleri yüksek hastalarda yüksek sıklıkla hipotiroidi gelişir. Toksik adenomda uygulanan ¹³¹I tedavisini takiben gelişen hipotiroidinin hızı nodül dışı dokudaki ¹³¹I uptake'inin derecesiyle ters ilişkilidir. Sıcak nodül hipertiroidinin başarılı tedavisi ile küçülür, fakat ¹³¹I tedavisi sonrası palpabl nodülün varlığı ve/veya nodülde radyofarmasötik uptake'i devam eder. Bazı tiroid hastalar nodül dışı supresyon göstermeye devam ederler (20). Radyoyod tedavisinden kısa süre sonra başlanan antitiroid ilaç tedavisi hipotiroid insidensini azaltırken, kalıcı tirotoksikoz riskini de arttırabilir. Kalıcı hipotiroidinin yanında hastaların 1/3 kadarında tedaviden sonra 12 ay içinde geçici hipotiroidi gelişir (3,29). Bu olasılıkla geçici tiroid hasarı, kalıcı TSH supresyonu veya her ikisine bağlıdır. Birkaç ay içinde yeterli tiroid hormon üretimi geri döner. RAIU ölçümlerinde erken uptake oranı iyot yakalanmasını, geç uptake ise yakalama ve organifikasyonu yansıtır. Normal tiroid bezinde teorik olarak dakikada tiroid içindeki inorganik iyot havuzundan organik şekle %15'i katılır. Geçici hipotiroidide tiroidin iyotu yakalaması (erken uptake) normal iken, iyodun organifikasyonu hasarlanmıştır. Kalıcı hipotiroidide ise iyot yakalaması belirgin azalır ve geri dönmez. Uptake ölçümü yapıldığında ortalama erken uptake %2'den azdır. Connell ve ark. çalışmasına göre (29) geçici hipotiroidi, vakaların %9'unda meydana gelmiştir. Zamanla TSH ve uptake normale geri döner. Bu TSH reseptör antikorlarına bağlı olabilir, radyoaktif iyot tedavisinden sonra aktivite artmıştır. Tedaviden sonra ilk iki ay içinde hipotiroidizm gelişirse, özellikle guatrın devam etmesi mevcutsa, hasta belirgin klinik bulguları

olmadıkça T₄ tedavisi 1-2 ay için ertelenebilir. Hipotiroidizm 2 aydan daha fazla devam ediyorsa kalıcı olduğuna inanılır.

Tiroid ve diğer tümörler: Radyoyot ile çocuk ve genç erişkinlerin tedavisinde tartışma vardır. Tiroid ve diğer organlarda kanser insidensi normal popülasyondan farklı değildir (26). Radyoyot tedavisi ve ardışık tiroid karsinomu gelişimi arasındaki epidemiyolojik ilişki belgelenmemiştir (20). Tiroid hücrelerini öldüren dozda radyasyon dozu kullanılırsa ve tiroid dokusu belirgin azalır, eksternal radyasyona göre radyoyot tedavisi sonrası tiroid kanseri riski daha az olacaktır. 5 yaşından daha küçük çocuklarda az oranda radyoyot tedavisi sonrası hafif artmış tiroid kanseri riski olduğu teorik olarak düşünülür (3). Düşük doz uygulaması yeterince tiroid dokusu yıkılmadığı için tiroid nodül ve kanserinin artmış insidansı ile ilişkilidir (3). Ancak radyasyon nedeniyle tiroid tümörleri maruziyetten 10-20 yıl sonra gözlemlendiği için hastaların takipleri yapılmalıdır. Radyoyot tedavisi sonrası hangi tip tiroid karsinomunun geliştiğine dair çelişkili sonuçlar vardır (3,30). 660 vakaya çocukluk döneminde eksternal radyasyon uygulanmasından sonra tiroid Ca'nın görülme süresi 10.5 (3.6-30.8) yıl olarak bulunmuş. Normal tiroideki hücre bölünmesinin hızı uzundur, neoplazma neden olan subletal radyasyon etkileri bu nedenle yıllar sonra klinik olarak aşikar hale gelir. Bu özellikle düşük dozlara maruz kalan erişkinlerde izlenir (23). Tiroid kanseri Graves hastalığında diğer tiroid patolojilerine göre daha siktir. Ancak bu radyoaktif iyot veya cerrahiye maruz kalanlara göre antitiroid alanlarda daha yüksektir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası 10-20 yıl sonraki takiplerde risk yaklaşık 1/2000'dir. En sık yavaş ilerleyen papiller kanser rastlanır. Ancak daha ayrıntılı sonuçlar için düzenli ve uzun süreli takipler gereklidir (21). Nodüler guatrli Graves hastalığının insidensi %31-18 arasındadır. Graves hastalığında klinik olarak aşikar tiroid kanserinin insidensi %2-4 (genel popülasyonla aynı) iken, nodüler lezyonlularda %14-22.2'ye ulaşır. Graves hastalarında tiroid kanseri daha agresif davranır (23,31). Angusti ve ark. (30) çalışmasında tiroid kanseri ve Graves arasındaki ilişkiye bakıldığında, ¹³¹I ile tedavi edilenlere göre cerrahiye giden hastalarda kanser 10 kat daha fazla bildirilmiştir. Bunun nedeni küçük (okült) odakların ¹³¹I ile yıkılmasıdır. Tiroid kanserinin prevalansı 4.625/100000/yıl olup; gelişen kanser tipi folikülerdir. Bu bölgedeki guatrın yüksek oranı ile ilişkilidir.

Tükürük bezi, mide ve mesane radyoyodun biriktiği tiroid dışı organlardır. Radyoaktif iyot tedavisine bağlı kanser insidansı; kanser mortalitesinin rölatif riski azalmış [standardize mortalite oranı 0.90 (0.82-0.98)], ince barsak ve tiroid

kanserlerinin mortalite ve insidans artmış, bu nedenle uzun süreli takip gerekir, bunlar için mutlak risk ise düşüktür. Akciğer, lenfatik ve hemapoetik sistemlere ait insidans ve mortalite azalmış, pankreas ve mesane kanserinin mortalite ve insidansında anlamlı azalma yoktur (bu gruplar sigara içimi ile ilişkili olduğundan farklılık meydana gelmiş). Timus büyümesi nedeniyle ve boyuna radyoterapi uygulananlar, Çernobil faciasından elde edilen veriler karşılaştırıldığında, maruz kalınan yaş azaldıkça risk artmaktadır. Hastaların takibi çok önemlidir (32).

Teratojenite ve kromozom hasarı: Yanlışlıkla 10. gebelik haftasından önce radyoiod uygulamasında fetüste sonuç normal olacaktır, 10-12.haftalar arasında ise tiroid bezi hasarlanacağı için bebek hipotiroidik olacaktır (26). Radyoiod uygulamadan sonra tüm vücut radyasyona maruz kalır, mesanedeki radyoioddan kaynaklanan gama ışını nedeniyle özellikle gonadlar etkilenir. Overlere verilen doz kabaca yaklaşık 0.2rad/mCi'dir [10 mCi için 1-3 rad (0.01-0.03 Gy) 'dır]. Bu doz örneğin intravenöz piyelografi ile aynıdır. Radyoioda bağlı genetik risk (%0.003) genetik anormalliğin spontan hızından (%0.8) çok azdır. Tirotoksikoz için radyoiod ile tedavi edilen hastaların döllerinin sağlığı üzerine ters etkiye sahip olduğuna dair bir bulgu yoktur (3).

İnfertilite veya mutagenizde artış izlenmemiştir (26). Tiroid kanseri için ablasyon tedavisi verilen (100-150mCi gibi yüksek dozlar) hastalarda infertilite veya doğum defektlerinin riskinde artış gösterilememiştir (21). Bunlara karşın tedavi olmamış tirotoksikozun riskleri, antitiroid ilaçların yan etkileri ve cerrahi ve anestezinin komplikasyonları önemsiz olmayarak mortalite ve morbiditeye neden olur (26).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1991-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında hipertiroidi nedeni ile takip edilen ve radyoaktif iyot tedavi uygulanan 105 hasta alındı. Radyoaktif iyot tedavisinin uygulanmasından sonra altı aydan daha az takip edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 75'i kadın, 30'u erkekti ve yaşları 25 ile 80 arasında idi.

Radyoaktif iyot tedavisi gören hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların radyoaktif iyot tedavisi esnasındaki yaşı, cinsiyeti, tanısı, radyoaktif iyot tedavisi öncesi antitiroidal ilaç kullanımı ve kaç kür uygulandığı, radyoaktif iyot tedavisinin tarihleri ve dozu, kaç kez ve ne miktarlarda radyoaktif iyot tedavisi uygulandığı, hastaların takip süreleri, sonuç hastalıkları ve sonuç tedavileri kayıt edildi.

Toplam 105 hastanın hipertiroidi tanısı klinik, ultrasonografi veya sintigrafi, tiroid uptake ölçümleri ve serum FT₃, FT₄ ve TSH seviyelerini içeren laboratuvar testleri temel alınarak konuldu. Çalışmadaki hastalar diffüz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr (hiperaktif adenom), toksik multinodüler guatr, multinodüler guatr, nodüler guatr olarak sınıflandırıldı.

Serum FT₃, FT₄ tayini 1991-1998 yılları arasında; radyoimmünassay yöntemi ile katı faz olarak çalışılmıştır (33). Bu yöntemde antikor bağlı tüplere serum ilave edilir. Serumdaki antijen miktarını tespit edebilmek için, seruma serbest T₃, T₄ işaretli ¹²⁵I ilave edilerek 37°C bekletilir. Antikor bağlı tüplerin radyoaktif bağlanması gamma counter'da sayım alınarak saptanır ((DPC) Diagnostic Products Corporation, USA).

Serum TSH tayini 1991-1998 yılları arasında; immunoradyometrik yöntem ile katı faz olarak çalışılmıştır (33). Bu yöntemde antikor kaplı tüplere serum eklenir. TSH işaretli ^{125}I ilave edilerek oda sıcaklığında bekletilir. Antiligand TSH solüsyonundan tüplere ilave edilerek çalkalayıcıda bekletilir. Yıkama işlemi yapılarak gamma counter'da sayım alınır ((DPC) Diagnostic Products Corporation, USA).

1998-2001 yılları arasında serum FT_3 , FT_4 ve TSH ölçümleri solid-faz, çift taraflı kemiluminesans enzim immünometrik assay yöntemi ile yapılmıştır (33). Immulite enzim immünometrik assay DPC solid faz yöntemi ile çalışır ve immulite otomatik analizördür. Serumdaki antijenin kantitatif tayini için hazırlanmıştır. Barkod ile tanımlanan kitler test ünitesi, konjugat (reagent) ve standart (adjuster) içerir. Solid faz bir immulite test ünitesi içeren polistiren boncuktur. Polistiren boncuk spesifik monoklonal veya poliklonal antikorlarla kaplanmıştır. Hasta örneği test ünitesine otomatik olarak pipetlenir, sonra reaktif olarak alkalen fosfataz bağlanmış antikor ilavesi yapılır. İnkubasyon 37°C 'de her on saniyede bir çalkalama şekliyle 30 ya da 60 dakikadır. İnkubasyon sonunda 5 kez yıkama yaparak bağlanmayanlar uzaklaştırılır. Sonra substrat (Adamantil dioksetan fosfat) ortama ilave edilir. Bu aşamada karasız olan yapı kararlı hale dönüşerek yüksek enerjisi ile ışımaya yapar. Bu ışımaya luminometrede birer saniye aralıklarla oniki defa okunur. En yüksek ve en düşük değer atıldıktan sonra sayılan on değerlerin ortalaması alınarak örnekteki antijen konsantrasyonu belirlenmiş olur.

Ultrasonografi için Siemens Sonoline SL-1 ekokamera kullanılarak tiroid volümü ve morfolojisi değerlendirildi. Ölçülen bezin uzunluk 5 cm, genişlik 3 cm ve derinlik 2 cm boyutlarındaki değerleri normal olarak kabul edilir (6). Tiroid bezinin büyüklüğü, ekojenitesi, nodül bulunup bulunmadığı, varsa bunun özellikleri (solid, kistik gibi) incelendi.

Uptake ölçümü: RAIU etkileşecek ilaçlar (tiroksin 4-6 hafta ve antitiroid ilaçlar 2-3 gün ve iyot içeren ilaçlar bir hafta önceden) kesildi. Hastaların tiroid radyod uptake değerleri, 5-10 μCi ^{131}I 'in bir gecelik açlığı takiben ağızdan bir bardak su içinde verildikten sonra, 2. ve 24. saatlerde boyun bölgesinden 10000-12000 sayımlık ölçüm değerleri alınarak hesaplandı. Hamile kadınlara bu tetkik uygulanmadı (14).

Tiroid sintigrafisi için iki farklı radyofarmosötik kullanıldı (14). Birinci yöntemde, 10 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'un intravenöz uygulamasını takiben 20 dakika sonra gamma kamerada pinhole kolimatör ile sintigrafik görüntüler kaydedildi. Görüntüleme için 140000 sayım alındı. Diğerinde ise, 50-100 μCi ^{131}I 'in uygulanmasından 24 saat sonra pinhole

kolimatör ile 40000-60000 sayım alınarak sintigrafik görüntüler kaydedildi. Radyofarmosötiğin homojen dağıldığı, bezin diffüz olarak büyüdüğü ve genelde piramidal lobun da izlendiği görüntüler Graves hastalığına lehine değerlendirildi. Ayrıca tiroid sintigrafisi tiroid nodüllerinin aktivite tutulumunu (hiper, hipo, normoaktif) değerlendirmekte kullanıldı (12,14).

Hastalara uygulanan radyoaktif iyot tedavisinin dozu 3 farklı yöntemle hesaplanmıştır. Birincisi hastaların tiroid bezinin büyüklüğü, uptake oranına göre hesaplamadır. İkincisi yüksek doz (>10 mCi) uygulamasıdır. Üçüncüsü ise fiiks doz (10mCi) uygulamasıdır. Sonuç doz seçimi hekimlerin deneyimlerine göre tercih edilmiştir.

Radyoaktif iyot tedavisi öncesi hastanın kullandığı iyot içeren ilaçlar ve antitiroid ilaçlar bir hafta önceden kesildi. Uygulamanın yapılacağı sabah (radyoiyot absorpsiyonunu arttırmak için) hasta aç karnına geldi. Uygulamadan önce görevli doktor tarafından hastaya gerekli uyarılar söylendi ve ilaçlarının düzenlemesi yapıldı. Tedaviden sonra hastaların uyması gereken kurallar ve dikkat etmesi gereken şeyler hakkında görevli teknisyen tarafından sözlü bilgi ve bu konuda bilgi içeren bir form verildi. Tablo III'de bölümümüz tarafından hastalara verilen form görülmektedir.

Tablo III: ¹³¹I tedavi dozu sonrası uyulması gereken şartlar

<ol style="list-style-type: none">1. Bir hafta her gün duş alınacak2. Çatal, kaşık, bardaklar ayrı yıkanacak3. Çocuklar kucağa alınmayacak4. İnsanlarla en az 1 metre mesafeden konuşulacak5. Eşler 1 hafta ayrı yatacaklar6. Tuvalet sonrası bol su dökülecek7. Hamilelerden uzak durulacak8. Tedavi dozu sonrası 2 saat aç kalınacak9. Tedavi dozu sonrası 8 gün hastalar bol miktarda sıvı alacaklar10. Tükürük sekresyonunu arttırmak için ilk 24-48 saat boyunca hasta sakız çiğneyecek

Geçmiş olsun

Tedavi gören hastaların klinik sonuçları hastaların serum tiroid hormon sonuçları ve uygulanan en son medikal tedaviye göre değerlendirildi. Radyoiyot tedavisinden sonra hastalar ortalama üç ay süre ile antitiroid ilaç tedavisi almayı

sürdürdüler. Sonuçlara göre hastalar ötiroid, hipertiroid (serum FT₄ yüksek, TSH baskılanmış olanlar; bu gruba subklinik hipertiroid-TSH baskılanmış-dahil), hipotiroid (serum FT₄ düşük, TSH artmış olan; bu gruba subklinik hipotiroid-sadece TSH artmış-dahil) olarak sınıflandırıldılar. Radyoiyot tedavisinden sonra klinik ve laboratuvar testleri ile (TSH yükselmiş, T₃ ve T₄ düşmüş) hipotiroidiyi düşündüren vakalarda tiroksin tedavisi başlandı.

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13) (Lisans No: wcp: 1331.00197) kullanılarak yapılmıştır.



BULGULAR

1991-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında hipertiroidi nedeniyle takip edilen ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanan 105 hasta çalışmaya alındı. Bu yıllar arasında radyoaktif iyot tedavisi uygulanan, fakat 6 aydan daha kısa süre takibe gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar diffüz (Graves), hiperaktif adenom, hiperaktif nodül veya nodüller içeren MNG, MNG ve NTG olarak sınıflandırıldı. Olguların hastalıklarına göre yaş dağılımı tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV: Olguların hastalıklarına göre yaş ve tüm gruba göre dağılımı

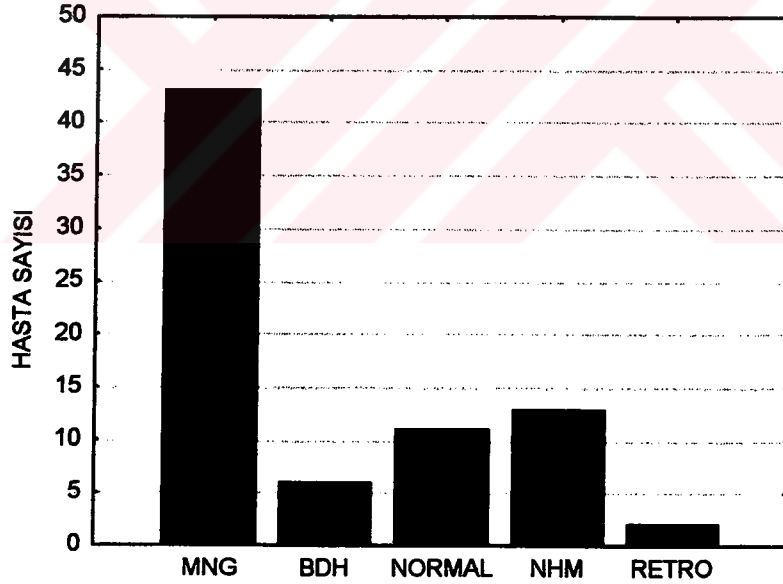
Hastalık	Yaş	n	%
Diffüz	42.0±9.5	39	37.1
Hip Nod	51.8±9.4	19	18.1
Hip MNG	60.7±11.0	15	14.3
MNG	55.3±12.1	25	23.8
NTG	46.4±8.8	7	6.7
Toplam	49.9±12.3	105	100

Çalışma grubumuz diffüz guatr olan 39 hasta (15 E, 24 K; ort. yaş 42.0±9.5), hiperaktif adenom olan 19 hasta (6 E, 13 K; ort. yaş 51.8±9.4), hiperaktif nodül veya nodüller içeren MNG olan 15 hasta (4 E, 11 K; ort. yaş 60.7±11.0), MNG olan 25 hasta (4 E, 21 K; ort. yaş 55.3±12.1) ve NTG olan 7 hastadan (1 E, 6 K; ort. yaş 46.4±8.8) oluşuyordu. Bu hastaların 4'ü aynı zamanda retrosternal guatra sahiptiler (2'si MNG, 1'i hiperaktif nodül içeren MNG ve 1'i diffüz guatr grubundadır).

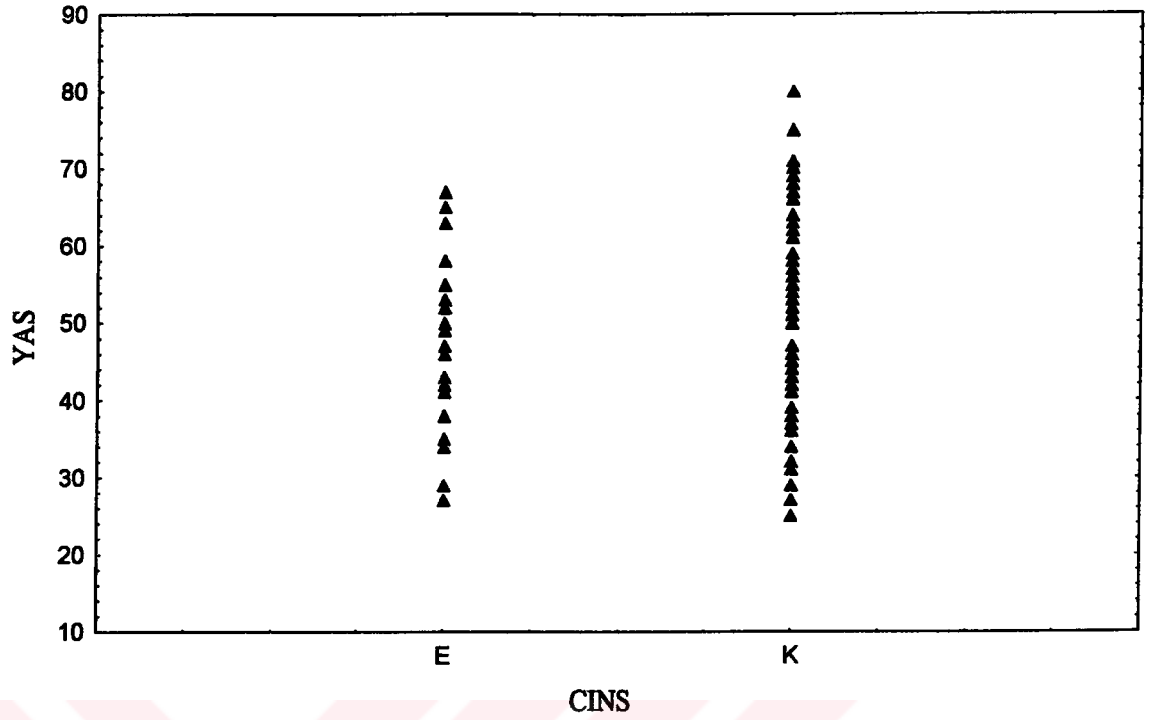
Tablo V: Olguların hastalık ve cinsiyetlerine göre yaş dağılımı

Hastalık	Erkek sayısı	Yaş	Kadın sayısı	Yaş
Diffüz	15	41.3±7.8	24	42.5±10.6
Hip Nod	6	50.8±8.5	13	52.2±12.1
Hip MNG	4	59.3±9.0	11	61.2±12.0
MNG	4	47.8±13.1	21	56.7±11.7
NTG	1	52	6	45.5±9.2
TOPLAM	30	46.8±10.5	75	51.1±12.8

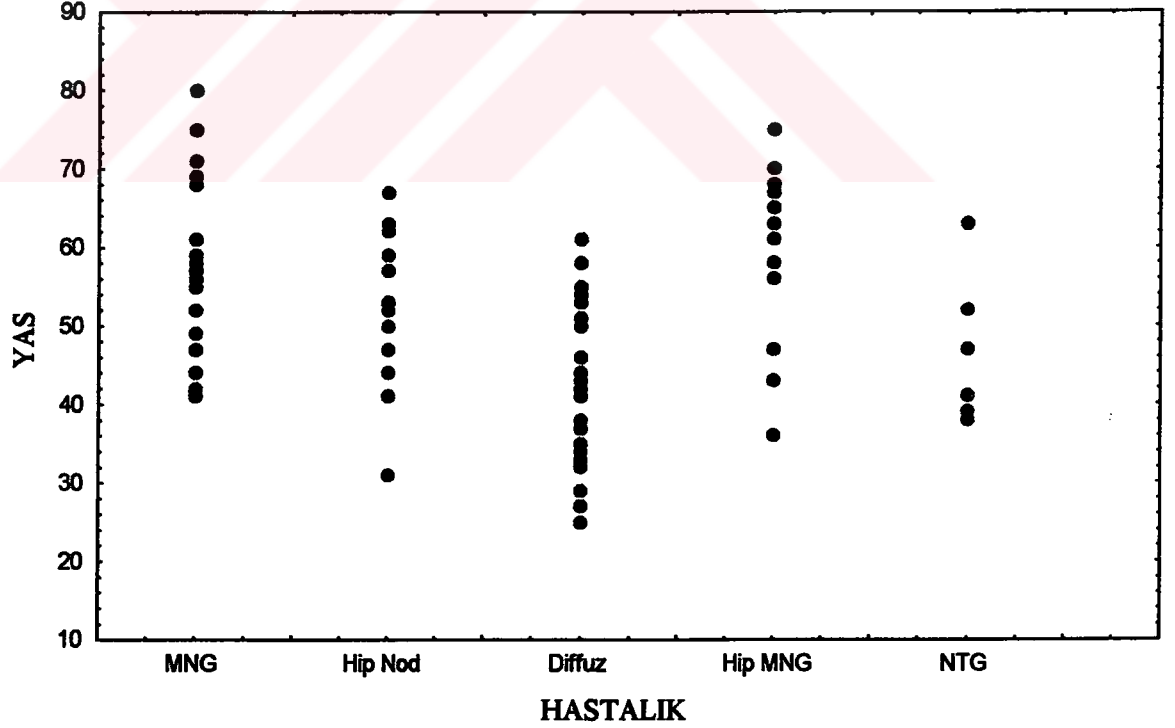
Hastaların tanıları klinik muayene, serum FT₃, FT₄ ve TSH, tiroid uptake ölçümleri, tiroid USG veya tiroid sintigrafisi ile konulmuştur. Hastaların USG bulguları şekil 7'de verilmiştir. 44 hastada MNG, 14'ünde nodüler hiperplazi, 10'unda normal, 6'sında bilateral diffüz hiperplazi ve 2'sinde ise retrosternal guatr sonuçları elde edilmiştir.



Şekil 7: Vakaların USG dağılımı (MNG: multinodüler guatr, BDH: bilateral diffüz hiperplazi, NHM: nodüler hiperplazi, RETRO: retrosternal guatr)



Şekil 8: Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı (E: erkek, K: kadın)



Şekil 9: Olguların hastalıklarına göre yaş dağılımı (MNG: multinodüler guatr, Hip Nod: hiperaktif nodül, Hip MNG: hiperaktif nodül içeren multinodüler guatr, NTG: nodüler tiroid bezi)

Hastaların uptake sonuçları; 2 saatlik 45.3 ± 20.9 , 24 saatlik 59.5 ± 21.1 ve sürat indeksi 71.9 ± 26.5 olarak bulunmuştur.

11 hastaya (%10.5) her hangi bir antitiroid tedavi uygulanmaksızın direkt radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştır. Bu 11 hastanın 4'ü hiperaktif adenom, 4'ü hiperaktif nodül içeren MNG ve 3'ü MNG nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi almış hastalardır. 2 hasta ise 4 yıldır başka kliniklerce antitiroid tedavi verilerek takip edilmekte idi. Kalan 103 hastanın radyoaktif iyot tedavisinden önce antitiroid tedavi kūr sayısı tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI: Radyoaktif iyot tedavisinden önce antitiroid ilaç tedavisi uygulanan hastalardaki tedavinin kūr sayısı

Kūr sayısı	Hasta sayısı
0	11
1	42
2	27
3	15
4	4
5	3
6	1

Hastalar tek ve iki doz radyoaktif iyot tedavisi uygulananlar olarak sınıflandırılmıştır. 80 hastaya tek doz radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştır. Bunların hastalık ve cinsiyet dağılımı tablo VII'de verilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisinde tek doz uygulananlarda doz 2-25 mCi arasındadır. 10mCi'den az dozda tedavi uygulananlar 33 vaka (9'una ikinci doz uygulandı), 10 mCi tedavi uygulananlar 33 vaka (9'una ikinci doz uygulandı) ve 10mCi'den daha fazla dozda tedavi uygulananlar 39 vakadır (7'sine ikinci doz uygulandı). Tek doz radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların %33.75'inü diffüz, %17.5'ini hiperaktif adenom, %18.75'i hiperaktif nodül içeren MNG, %23.75'ini MNG ve %6.25'ini NTG oluşturmaktadır.

Tablo VII: Tek doz radyoaktif iyot tedavisi alanların hastalık ve yaşa göre dağılımı

Cinsiyet	Hastalık					TOPLAM
	Diffüz	Hip Nod	NTG	Hip MNG	MNG	
Erkek	9	4	1	4	4	22
Kadın	18	10	4	11	15	58
Toplam (%)	27 (33.75)	14 (17.5)	5 (6.25)	15 (18.75)	19 (23.75)	80 (100)

Tek doz radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların 15'ine cerrahi girişim uygulanmıştır. 7 vakaya radyoaktif iyot tedavisi sonrası cerrahi uygulanmış olup; 1'er vaka diffüz guatr ve hiperaktif adenom, 2 vaka hiperaktif nodül içeren MNG ve 3 vaka da MNG'dir. Bunların dağılımı tablo VIII'de verilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası cerrahiye gönderilen 7 hastanın sadece ikisi daha sonra takibe gelmiştir.

Tablo VIII: Tek doz radyoaktif iyot tedavisi alan ve cerrahi uygulanan hastalar

	Radyoaktif iyottan önce		Radyoaktif iyottan sonra		TOPLAM
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
	Diffüz	0	3	1	
Hip Nod	0	1	1	0	2
NTG	0	1	0	0	1
Hip MNG	0	2	1	1	4
MNG	0	1	1	2	4
	0	8	4	3	15

İkinci doz radyoaktif iyot tedavisi gerektiren hasta sayısı 25'dir. 12 vaka (%48) diffüz guatr, 5 vaka (%20) hiperaktif nodül, 6 vaka (%24) MNG ve 2 vaka (%8) da NTG tanısı almıştır. Bunların hastalık ve cinsiyete göre dağılımı tablo IX'da verilmiştir.

Radyoaktif iyotun ikinci dozu 2-20 mCi arasındadır. 10 mCi'den az dozda tedavi uygulananlar 5 vaka, 10 mCi tedavi uygulananlar 11 vaka ve 10mCi'den daha fazla dozda tedavi uygulananlar 9 vakadır.

Tablo IX: İkinci doz radyoaktif iyot tedavisi alanların cinsiyete göre dağılımı

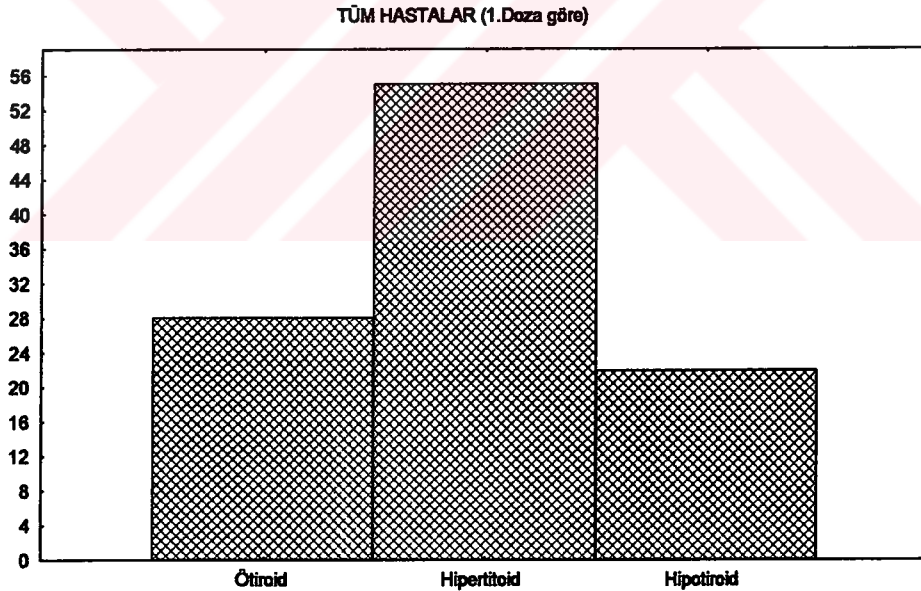
	Hip Nod	Diffüz	NTG	MNG	TOPLAM
Erkek	2	6	0	0	8
Kadın	3	6	2	6	17
Toplam (%)	5 (20)	12 (48)	2 (8)	6 (24)	25 (100)

İki doz radyoaktif iyot tedavisi alan hastaların 4'üne cerrahi uygulanmıştır. Diffüz guatrı olan 1 erkek ve nodüler guatrı olan 1 kadın hastaya radyoaktif iyottan önce, hiperaktif adenomu olan 1 kadın ve MNG olan 1 kadın hastaya radyoaktif iyottan sonra cerrahi uygulanmıştır. Bu hastalardan sadece 1'i (NTG olan 63 yaşında kadın hasta) üçüncü doz tedaviye gereksinim göstermiştir.

Her iki doz radyoaktif iyot tedavisi sonrası toplam 9 hasta cerrahiye gönderilmiştir.

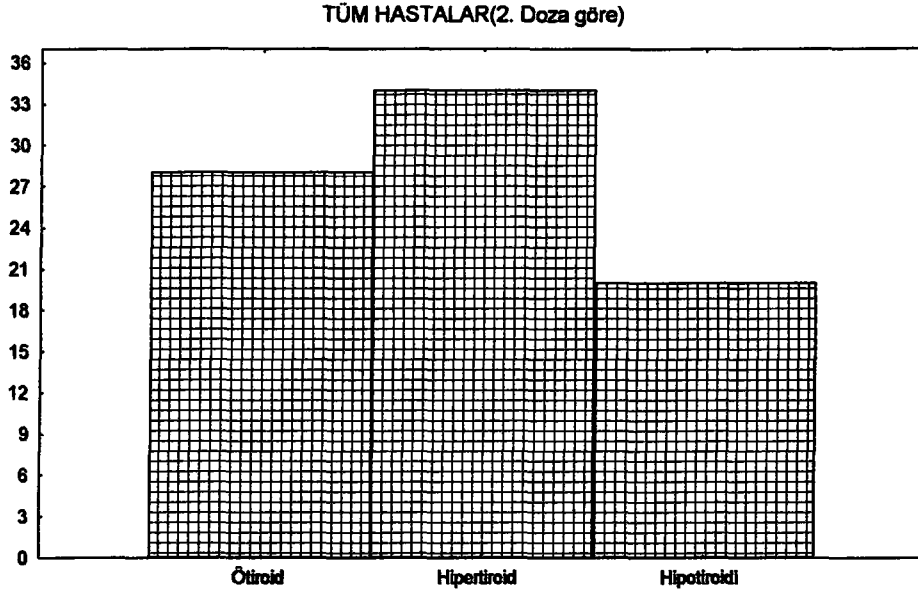
İki radyoaktif iyot tedavisi uygulaması arasındaki süre 4-50 ay olup, 6 aydan daha kısa süre sonra ikinci doz radyoaktif iyot uygulanan hasta sayısı 3'tür. Radyoaktif iyot tedavisinden sonra takip süresi 6-105 ay arasındadır. İkinci doz radyoaktif iyot tedavisinden sonraki takip süresi ise 0-64 aydır.

Tek doz radyoaktif iyot tedavisinden sonra hastaların sonuçları; ötiroid olanlar 28 vaka (%26.7), hipotiroid olanlar 22 vaka (%20.9, bunların 3'ü subklinik hipotiroidiktir)'dır (Şekil 10). Hipertiroid kalanlar 55 vakadır (%52.4, bunların 3'ü subklinik hipertiroidiktir) (Tablo X). Bu 55 vakanın 25'ine ikinci doz tedavi uygulandı. 5'i cerrahiye sevk edildi, 22 hasta ise medikal tedavi ile takip edilmektedir. Tek doz radyoaktif iyottan sonra diffüz guatrı olan bir erkek hasta cerrahi ile ötiroid, MNG olan bir kadın hasta da cerrahi ile hipotiroid hale gelmiştir. Kalan 5 vaka cerrahiye sevk edildikten sonra kontrole gelmemiştir. Tek doz tedaviden sonra hipertiroid kalan 25 hastaya (%46.3) ikinci doz tedavi uygulanmıştır.



Şekil 10: Tek doz radyoaktif iyot tedavisi sonrası klinik sonuçlar

İkinci doz tedavi uygulanan 25 hastanın (tüm hastaların %23.8'i) 4'ü ötiroid ve 8'i hipotiroidik hale gelmiş olup, 13'ü hipertiroidik kalmıştır. Hipertiroidik olarak kalan iki hasta (MNG olan ve hiperaktif nodülü olan birer kadın hasta) cerrahiye sevk edilmiştir. Bunlardan MNG olan kadın hasta operasyon sonrası hipotiroidik hale gelmiş olup, diğer hasta ise kontrole gelmemiştir (Şekil 11).



Şekil 11: İkinci doz sonrası tüm hastaların klinik sonuçları

Toplam 105 hastanın iki doz tedavi sonucunda 32'si (%30.5) ötiroid ve 30'u (%28.6) hipotiroid hale gelmiş olup, 43'i (%40.9) hipertiroid kalmıştır. Tüm hastaların bu sonuçları tablo X'da verilmiştir.

Tablo X: Tek ve iki doz radyoaktif iyot tedavisi sonrası klinik sonuçlar

	ÖT	HİPER	HİPO
Birinci doz (%)	28 (26.7)	55 (52.4)	22 (20.9)
İki dozun toplamı (%)	32 (30.5)	43 (40.9)	30 (28.6)

Tüm hastaların iki doz tedavi sonucu %30.5'inde kūr sağlanmışır. Ötiroid ve hipotiroidinin toplam oranı % 59.1'dir.

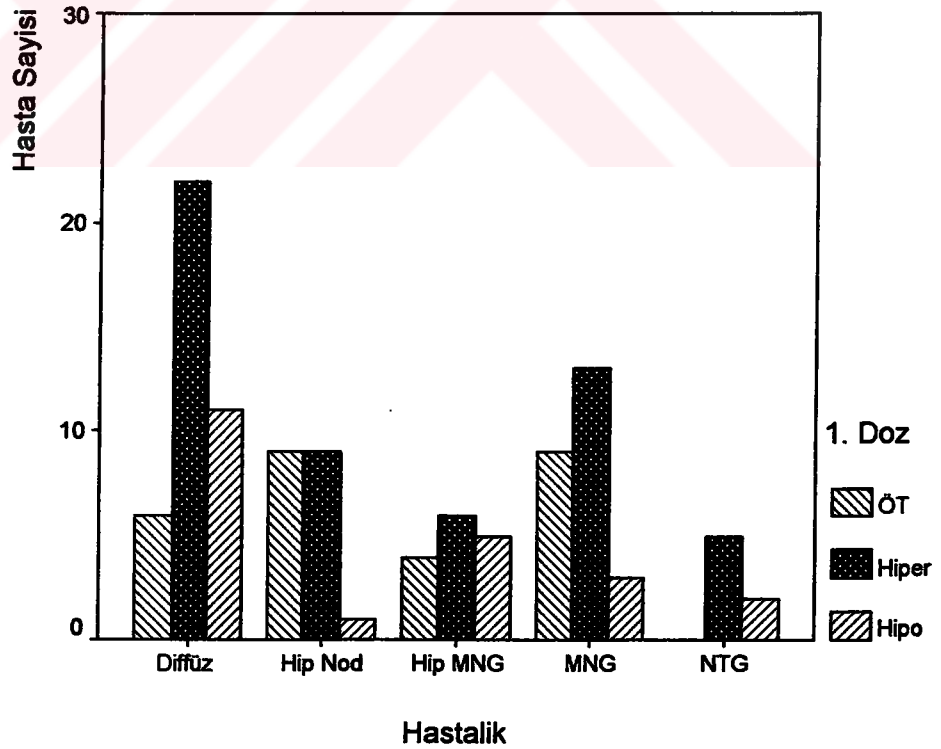
Tek doz tedaviden sonra uygulanan radyoaktif iyot tedavisinin dozunun miktarına göre hastaların klinik sonuçları tablo XI'de verilmiştir. 10 mCi'den daha az tedavi gören 32 hastanın 12'si (%37.5) ötiroid ve 4'ü (%12.5) hipotiroid hale gelirken, 16'sı (%50) hipertiroidik kalmıştır. 10 mCi tedavi alanların 6'sı (%17.6) ötiroid ve 10'u (%29.4) hipotiroidik, 18'i ise (%52.9) hipertiroidik olarak kalmıştır. 10 mCi'den daha yüksek dozda tedavi alanların 10'u (%26.3) ötiroidik ve 8'i (%21.1) hipotiroid hale gelirken, 20'si (%52.6) hipertiroidik kalmıştır.

Tablo XI: Tek doz radyoaktif iyodun dozlara göre sonucu

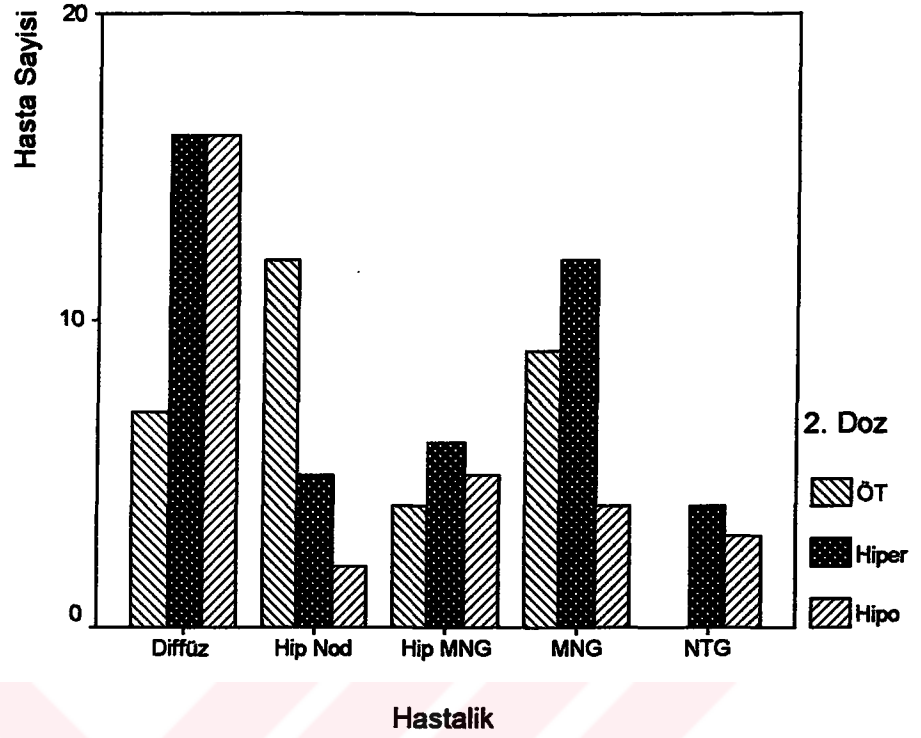
	<10 mCi	10 mCi	>10 mCi
ÖT	12	6	10
Hiper	17	17	21
Hipo	4	10	8
Toplam (%)	33 (31.4)	33 (31.4)	39 (37.2)

Birinci doz sonunda diffüz guatrılıların (toplam 39 hasta) 6'ı ötiroid, 22'si hipertiroid ve 11'i hipotiroidik; hiperaktif adenomuların (19 hasta) 9'u ötiroid, 9'u hipertiroid ve 1'i hipotiroidik; hiperaktif MNG'lerin (15 hasta) 4'ü ötiroid, 6'sı hipertiroid ve 5'i hipotiroidik; MNG'lerin (25 hasta) 9'u ötiroid, 13'ü hipertiroid ve 3'ü hipotiroidik ve NTG'lerin (7 hasta) 5'i hipertiroid ve 2'si hipotiroidik hale gelmişlerdir (Şekil 12).

İkinci doz sonunda diffüz guatrılıların 7'si ötiroid (%6.7), 16'sı hipertiroid ve 16'sı hipotiroidik; hiperaktif adenomuların 12'si ötiroid, 5'i hipertiroid ve 2'si hipotiroidik; hiperaktif MNG'lerin 4'ü ötiroid, 6'sı hipertiroid ve 5'i hipotiroidik; MNG'lerin 9'u ötiroid, 12'si hipertiroid ve 4'ü hipotiroidik ve NTG'lerin 4'ü hipertiroid ve 3'ü hipotiroidik hale gelmişlerdir (Şekil 13).



Şekil 12: Birinci doz sonrası hastalıklara göre sonuç hastalıkları (Hip Nod: hiperaktif nodül, Hip MNG: hiperaktif nodül içeren multinodüler guatr, MNG: multinodüler guatr, NTG: nodüler tiroid bezi, ÖT: ötiroid, Hiper: hipertiroid, Hipo: hipotiroid)



Şekil 13: İkinci doz sonrası hastalıklara göre sonuç hastalıklar (Hip Nod: hiperaktif nodül, Hip MNG: hiperaktif nodül içeren multinodüler guatr, MNG: multinodüler guatr, NTG: nodüler tiroid bezi, ÖT: ötiroid, Hiper: hipertiroid, Hipo: hipotiroid)

Tek doz radyoaktif iyot tedavisinden sonra hipotiroidi nedeniyle tiroksin tedavisi 18 hastaya başlanmıştır (ilk yılda 15 hastaya (%14.4) başlanmıştır) olup, 4 hasta subklinik hipotiroidiktir, medikal tedavi uygulanmamaktadır. Hipotiroid oguların tiroksin tedavisine başlama zamanı Tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII: Tek doz RAI'den sonra tiroksin başlama zamanı

Ay	Hasta sayısı
3-5	8
6-12	7
12-24	2
39.	1
Toplam	18

İkinci doz uygulamasından sonra 7 hasta hipotiroidi nedeniyle tiroksin tedavisi almıştır. 1 hasta ise subklinik hipotiroidi olup tedavi verilmemektedir. Tiroksin tedavisi

2-41 ay arasında başlanmıştır. 6 hastaya birinci yıl içinde tedavi başlanmıştır (Tablo XIII).

Tablo XIII: İkinci doz tedaviden sonra tiroksin başlanmasının zamanı

Ay	Hasta sayısı
2-6	5
6-12	1
41.	1
TOPLAM	7

Birinci dozda hipotiroid olan hasta sayısı 22, ikinci dozda hipotiroid olan hasta sayısı ise 8 olup toplam 30 hasta (%28.6) hipotiroid olmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 1991-2001 yılları arasında hipertiroidi nedeniyle takip ettiğimiz ve radyoaktif iyot tedavisi uyguladığımız 105 hastayı retrospektif olarak inceledik. Tedavi dozundan sonra 6 aydan daha az takip edilen hastalar, radyoaktif iyodun etkisi bu süreden önce ortaya çıkmayacağı için çalışma dışı bırakıldı (34).

Hipertiroidiye neden olan hastalıklar içinde en sık rastlanan Graves hastalığıdır (%70-85) (2). Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Etiolojisi bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın bireylerin (HLA sınıf II ile özellikle haplotip DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501 uzanımına bağlıdır) çevre tarafından etkilenmesi ile hastalık süreci oluşur (35). Oysa bizim çalışma grubumuzda Graves hastalarının oranı %37.1'dir. İleri yaşlarda, özellikle sularda iyot yetersizliği olan bölgelerde nodüler guatr ve otoimmün kökenli olmayan hipertiroidinin görülme sıklığında artış vardır (36). Trakya bölgesinde de sularda iyot eksikliği olduğundan buna bağlı nodüler, multinodüler guatr görülme oranı yüksektir. Tirotoksikozun diğer nedeni otonom nodül (hiperaktif adenom) olup; tüm tiroid nodüllerinin %5'inin oluşturur. Otonom nodül TSH (tirotropin)'dan bağımsız çalışır ve büyür (37). Çalışma grubumuzun %32.4'ünü hiperaktif adenom ve hiperaktif nodül veya nodüller içeren MNG oluşturmaktadır. Hiperaktif nodül daha ileri yaşlarda izlenirken, Graves hastalığı daha genç yaş grubunun hastalığıdır ve her iki grup da kadınlarda daha yaygındır (38). Graves hastalığı kadınları 5-10 kat fazla etkiler (39). Bizim çalışma grubumuzun ¾'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır.

Hipertiroidinin tedavisinde antitiroid ilaçlar, cerrahi ve radyoaktif iyot olarak 3 temel tedavi yaklaşımı vardır.

Graves hastalığında antitiroidal ilaçlar sıklıkla ilk tedavi yöntemidir. Antitiroid ilaçlarla uzun süreli remisyon oranı coğrafik konuma göre iyot alımındaki farklılığa bağlı olarak düşüktür, %30-50 arasında değişir (21,38-40). Düşük oranda iyot alınan bölgelerde antitiroid tedavi ile nispeten yüksek remisyon oranı varken, en az %55'lik relaps oranı izlenir (38). Genç ve erkek hasta, büyük guatr, biyokimyasal hipertiroidinin şiddetli olması durumlarında ilaç tedavisine yanıt oranı düşüktür (39). Ayrıca antitiroid ilaçlarla Graves hastalığının remisyon oranı tiroid stimulan antikorun yüksek miktarda varlığında %15 iken, düşük olanlarda %50'dir (3). Sadece antitiroid tedavi gören hastaların hemen hemen %10'u hipotiroid hale gelir (38,41). Antitiroid ilaçların immun sistemi düzenleyici etkisinden dolayı hastalığın gidişini de direkt etkilediği, antitiroid ilaçları takiben gelişen hipotiroidinin Graves hastalığının spontan gidişini yansıttığına inanılır. Graves hastalığının sonucunda gelişen hipotiroidi, eşlik eden kronik tiroidit, TSH reseptör blokan antikorların görünümü veya iyot alımına bağımlı olabilir (40). Antitiroid ilaçlarla takip ömür boyu sürebilir.

Graves'te antitiroidal ilacın kesilmesinden sonra gelişen relapsta tedavi seçenekleri cerrahi veya radyoaktif iyottur (21). Cerrahi hipertiroidiyi hızla çözer, relaps oranı düşüktür, boyunun incelenmesine izin verir, böylece tiroid tümörlerini dışlar. Anestezinin riskleri, cerrahinin erken (hemoraji, vokal kort paralizisi) ve geç (hipoparatiroidi) riskleri vardır. Ayrıca cerrahi diğer yöntemlere göre pahalıdır (30). Ancak cerrahinin temel komplikasyonu hipotiroididir, ilk yıl içinde meydana gelir (28,40). Toksik adenomda hipotiroidi gelişmezken, Graves ve MNG de amaç hastayı hipotiroidik hale getirmektir (28). Ancak yine de uzun süreli takip gereklidir (40). Cerrahi sonrası hipotiroidi gelişme oranı değişkendir ve kalan bakiye dokunun büyüklüğü ile ilişkilidir (28,40,41). Subtotal tiroidektomiden sonra relaps daha seyrek, ancak hastaların %20'si hipotiroid hale gelir (38). Graves'te kalan doku 2-5 gr ise %35-75 oranında hipotiroidi gelişir ve rekürrens oranı düşüktür. 10 gr'dan fazla bakiye dokunun varlığında %15-67 rekürrens gelişir (40). Graves hastalarında cerrahi esnasında 25 yaşından küçük olanlarda hipotiroidi insidensi daha azdır. Cerrahi öncesi tiroid otoantikorlarının yokluğu uygun sonucu gösterir. Lenfosit infiltrasyonu ve antikor varlığı hipotiroidi ile sonuçlanır (42).

Toksik adenoma ileri yaşlarda rastlanır. Antitiroidal ilaçlarla remisyon yoktur (40). Bu yaşlarda hastalarda birlikte bulunan diğer hastalıklar nedeniyle antitiroidlerin riskleri vardır. Kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için hastaların hızlı bir şekilde ötiroid hale gelmesi istenir. Mümkünse bu grupta birinci seçenek radyoaktif

iyot olmalıdır. Yüksek doz tercih edilmelidir. Bu yaş grubunda amaç ötiroid hale getirmekten ziyade hastayı hipertiroididen kurtarmaktır. Tedavisinde alternatif yöntem olarak etanol enjeksiyonu uygulanabilir. Ancak geçici gerçek vokal kord paralizisi, hipertiroidinin alevlenmesi ve kalıcı subklinik hipertiroidi ile sonuçlanır (37). Ayrıca yaşlı hastalar genelde multinodüler olduğundan etanol faydalı değildir (36). Toksik adenomda cerrahi sonrası kür yüksek olup, Berglund ve ark. göre (40) hipotiroidi gelişmediği, Kinser ve ark. göre (28) ise cerrahiden sonra ise ilk yıl içinde hipotiroidik hale geldiği ve bunun kümülatif insidensinin %2.1 olduğunu söylemişlerdir. Otonom nodülde tedavi seçimi nodülün büyüklüğü, hastanın yaşı ve birlikte olan diğer sağlık problemlerine göre olmalıdır (37,42).

Bizim çalışma grubumuzun %37.1'i diffüz guatr, %32.4'ünü hiperaktif adenom ve hiperaktif nodül veya nodüller içeren MNG, kalan kısmını MNG ve NTG oluşturmaktadır. Tüm diffüz guatr hastaları radyoaktif iyot tedavisi öncesi en az bir kür antitiroit tedavi almıştır. Hastalığı tekrarlayanlara radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştır. 10 hastaya (4 diffüz, 1 hiperaktif adenom, 2 NTG, 2 Hiperaktif MNG ve 1 MNG vakası) radyoaktif iyot tedavisi öncesi cerrahi uygulanmıştır. Her iki doz radyoaktif iyot tedavisi sonrası nüks eden 9 hasta (2 vaka hiperaktif nodül, 2 vaka hiperaktif MNG, 4 vaka MNG ve 1 vaka diffüz guatrlı) cerrahiye gönderilmiştir. Ancak bizim amacımız cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmak değildir.

Radyoiyot tedavisinden sonraki histolojik bulgular epitel şişmesi ve nekroz, ödem ve lökosit infiltrasyonudur (3). Akut inflamasyonu bezin atrofi ve fibrozisi takip eder, eninde sonunda kalıcı tiroid yetersizliği ile sonuçlanan kronik inflamatuvar yanıt gelişir (23). ¹³¹I tedavisinin maksimum etkileri 4-8 haftada ortaya çıkar, tiroid fonksiyonlarındaki devam eden iyileşme 6 aya kadar görülebilir (34). Tiroid histolojisindeki değişiklikler bezin hasarlanmasını yansıtan tiroid volümündeki azalmayla ilişkilidir (3). Chiovato ve ark (25) Graves hastalığı için ¹³¹I tedavisi gören hastalarda tiroid volümü aşamalı olarak azaldığını söylemişlerdir (6. ayda tedavi öncesi volümün %67'si ve 12. ayda %76'sı).

Radyoiyot tedavisine karşı rezistans çok şiddetli Graves vakalarında bildirilmiştir (43). Tedaviden önce yüksek tiroid stimulan antikor varlığı tedaviye rölatif rezistans ile ilişkilidir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası hasarlanmış foliküler hücrelerinden TSH reseptör moleküllerinin salınışı ve bunlara karşı otoantikorlar gelişir. Radyoaktif iyottan sonra bu antikorların seviyesindeki artış hipotiroidinin

gelişimi ile ilişkilidir. Bu fenomen radyoaktif iyot tarafından üretilen tiroid hasarının derecesi, ardından tiroid volümündeki azalma ve hipotiroidinin gelişimi ile ilişkilidir. Yüksek doz tedavi uygulananlarda tiroid stimulan antikörlerin kaybolması ve TSH bloke eden antikörlerin görülmesi geçici radyoaktif iyot tedavi sonrası hipotiroidinin olası gelişim mekanizmasıdır (25). TSA b yokluğunda ¹³¹I tedavisi sonrası TSH bloke eden antikor(TSHBA b)'unun görülmesi, yüksek dozda ¹³¹I verildiğinde erken radyoaktif iyot sonrası hipotiroidinin potansiyel, fakat nadir bir mekanizmasıdır (25). Willemsen ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmaya göre tedavi öncesi tiroid stimulan antikor seviyeleri tedavi sonucunu söylemede faydalı değildir.

Antitiroid tedavi, RAIU değerleri, uygulanan doz, tiroid volümü, radyoaktif iyot turnover hızı, coğrafi konum, genetik ve ırk radyoaktif iyot tedavisini etkileyen faktörlerdir. Antitiroid ilaçlar ile radyoaktif iyottan önce tedavi uygulanması tiroid hormon depolarını baskılar, bu da tiroid içi iyot havuzunu azaltır. Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı düşer (26,45,46). Körber ve ark. (47) antitiroid ilaç tedavisinin Graves hastalığının radyoaktif iyot tedavisini etkilemezken, toksik nodüldeki tedavi etkinliğini azalttığını bulmuşlardır. Ancak antitiroidal ilaçların rölatif radyorezistan özelliği, iyot uptake ve yarı-ömür değerlerini azalttığı için (46) radyoaktif iyot tedavisinin etkinliğini azaltmaktadır. PTU ¹³¹I'in tedavi randımanını azaltır. MMI'un böyle bir etkisi yoktur (46). PTU'nun tiroiddeki iyot uptake' i üzerine etkileri 12-24 saat devam eder. Ancak PTU'in radyoprotektif etkisi 2 haftaya kadar devam eder (34). Imseis ve ark.'nın (48) çalışmasında ise PTU'nun etkisinin 55 güne kadar devam ettiği, fakat MMI'da böyle bir etki olmadığı belirtilmiştir. Bu etki PTU'in serumdaki daha kısa yarı ömrüne karşın, kendisinin ve metabolitlerinin MMI'ya göre daha fazla oranda tiroid bezinde konsantre olması ve ayrıca PTU dozunun MMI'kinden 10 kat fazla olmasına bağlanmıştır. Radyorezistansın diğer mekanizması 2 veya 3 gün içinde tiroid bezindeki iyot uptake'inin geri dönmesine ve dolaşımdan klirens karşın devam eden bir organifikasyon defekti olabilir (34). Andrade ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada radyoaktif iyot öncesi MMI ile tedavi gören ve görmeyenler arasında 1 yıllık takip sonucunda tiroid fonksiyonlarında her hangi farklılık gösterilememiştir. Sülfidril grubu içeren tioureler (PTU) radyorezistans geliştirirler. MMI ve karbimazol ise sülfidril grubu içermez. Bu nedenle radyoaktif iyot tedavisinden 4 gün önce MMI'nın kesilmesi yeterlidir. Ancak tedaviden hemen sonra MMI başlanırsa tirotoksikoz devam eder (46,50). Çok yaşlılarda olduğu gibi antitiroid kullanması zorunlu hastalarda bunu aşmak için radyoaktif iyodun dozu artırılır [bu vücuda verilen

radyasyon dozunu artırır (51)] veya PTU kullanan hastalarda MMI'ya geçilir (27,48-50). Antitiroid kesilmeden radyoaktif iyot uygulaması tedavide %90 oranında yetersizlikle sonuçlanır (4). Özellikle toksik MNG'da radyoaktif iyot tedavisinden sonra 1. haftada tiroid hormon seviyeleri çok artar. Bu radyasyon hasarı ve dolaşıma tiroid hormon salınışına bağlıdır. Ancak bu klinikte kötüleşmeye yol açmaz. Graves'te buna rastlanmaz, tedaviden sonra serum hormon seviyeleri düşer (27). Bizim kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi öncesi antitiroid alan hastaların ilaçları 1 hafta önceden kesilmekte, hastanın durumuna göre en erken 3 gün sonra başlanmaktadır. Ayrıca kliniğimizin ilaç tercihi genel olarak PTU olup, buna rezistans veya yan etki geliştiren hastalarda MMI'ya geçilmektedir.

Diyetle yeterli iyot alınan bölgelerde çoğu ötiroid hastada maksimum RAIU'ine 24-48 saatte ulaşılır. Hipertiroid hastalarda ise bu orana 4-6 saatte ulaşılır. 5/24 saat uptake oranı >1 ise, hızlı iyot turnover'ı vardır. Bu ¹³¹I'nin kısa efektif yarı ömrü ve azalmış tedavi edici etkinliği anlamına gelir. Bu koşullarda, yineleyen hastalık riskini azaltmak amacıyla radyoaktif iyot dozunun artırılması önerilir. 24 saat uptake değeri >%80 olduğunda relaps riski yüksektir (yüksek doz uygulanmalı), <%60 ise tedavi sonrası hasta çok sıklıkla hipotiroidik hale gelecektir (düşük doz uygulanmalı) (45). Graves hastalarında RAIU'i çok kısa süre içinde değişir. Bu nedenle radyoaktif iyot tedavisinden önce RAIU ölçümleri mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. RAIU'ini yaşanan coğrafya (iyot yetersiz alan), yaşam koşulları, immun sistem etkiler (26,52).

¹³¹I'nin efektif yarı ömrü toksik nodüler guatra oranla (ortalama 6 gün) aynı doz ¹³¹I ile Graves hastalığında (ortalama 5 gün) (23) daha kısadır (27). Böylece toksik adenoma daha fazla radyasyon verilmesine yol açar. Radyoaktif iyottan önce antitiroid ilaçlarla tedavi edilen hastalarda her iki grupta ¹³¹I yarı ömrü daha kısadır. Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen bu hastalarda, antitiroid ilaçlarla tedavi edilmeyen hastalara göre radyoizotopun daha hızlı turnoverı vardır. Bu tiroid bezinde proteine bağlı iyot miktarının ilaçlarca azaltılmasına bağlı olabilir. Doz hesaplarırken bu göz ardı edilirse hastanın tedavi oranı düşer. Bu sebeple iyodun efektif yarı ölçümü alınmalıdır, çünkü hastalıklar arasında yarı ömür açısından farklılık vardır. Efektif yarı ömür ölçümleri ile tiroide gereksiz yüksek doz uygulamasından kaçınılır, hastaya mümkün olan minimum doz uygulanır. Efektif yarı ömür hesaplamada formülde hataya yol açan faktör tiroid volümüdür (53). ¹³¹I'nin biyolojik yarı ömrü Graves hastalığında 16 gün, toksik adenomda 30 gündür (53). Hipotiroidi hızı tedavi

esnasındaki RAIU oranı ve tiroid ağırlığına bağlıdır. Radyasyon güvenliği nedeniyle de optimum doz hesaplanmalıdır (52).

Serum tiroglobulin ölçümü düşük doz tedaviye daha az cevap verecek hastaları önceden söyleyebilir (43). Radyoaktif iyot tedavi sonucunu yerleşilen coğrafi konum etkiler, çünkü diyetle iyot alımı farklıdır (54). Radyoaktif iyot tedavisine yanıtta genetik ve ırk faktörlerine bağlı farklılıklar vardır (23,43). Erkek Graves hastalarında radyoaktif iyot tedavisine cevap oranı kadınlardan düşüktür (39,49,50). Büyük guatr, şiddetli hipertiroidi, toksik adenom ve MNG, antitiroid ilaç kullanımı gibi faktörleri içeren hastaların, radyoaktif iyot tedavisine cevabı daha az olacağından, bunlara daha fazla doz vermelidir (49,55).

Tedavi öncesi tiroid volümü tiroid fonksiyonunun erken sonucu için en iyi haberci olduğu belirtilmiştir. Radyoaktif iyottan sonra hipotiroid olan hastaların bezi ötiroid veya hipertiroid olanlara göre tedavi öncesinden daha küçüktür ve daha fazla küçülür (25,43,49).

Uygulanan radyoaktif iyot tedavi dozu hakkında tartışmalar vardır; fiks düşük doz; uptake, tiroid büyüklüğü, ¹³¹I turnoverına bağlı hesaplanan doz; fiks yüksek doz (amaç tiroid bezinde ablasyon meydana getirerek erken hipotiroidiye neden olmak, böylece tiroid fonksiyonlarının takibi gerekmemekte) (41). Hipotiroidi gelişimi büyük oranda radyoaktif iyot dozuna bağlıdır (25,39). Sonuçta amaç ötiroidiyi sürdürmekse fiks doz uygulanmalıdır (41). İyot yetersiz bölgede radyoaktif iyot dozu yüksek olmalıdır (44).

Çalışmamızda hastaları tek doz uygulananlar arasında <10 mCi, 10 mCi ve > 10 mCi verilenler olarak ayırdık. Hemen hemen bu üç grubun sayıları eşitti. Uygulanan dozlara göre hastaların sonuçlarına baktığımızda kendi grupları içinde tedavi sonrası hipertiroidi oranı değişmezken, düşük doz uygulaması (<10 mCi) ile tedaviye yanıtta hastalar ötiroidiyeye kaymaktadır. 10 mCi uygulananlarda ise tedavi sonucu hipotiroidi yönüne kaymakta, > 10 mCi olgularında hemen hemen ötiroid ve hipotiroid oranı eşit düzeydedir. Bu sonuçların birinci nedeni Trakya bölgesinin iyot yetersizliği olmasıdır. İkincisi de bizim çalışma grubumuzun homojen olmamasıdır. Zaten biz çalışmamızda tedavi rejimlerini karşılaştırmaktan ziyade, tedavi sonuçlarımızı incelemeyi amaçladık.

Antitiroid ilaçlar ile radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid krizinin veya hipertiroidinin alevlenme riskini azalttığı söylenmesine rağmen, antitiroid ilaçlar tirotoksikozdaki kötüleşmeye karşı koruyucu değildir, fakat tedavi esnasında serum

tiroid hormon seviyelerinin daha düşük seviyelerde olmasını sağlar. Antitiroid ilaçlar kesildikten 6 gün sonra serbest hormon seviyeleri yaklaşık iki katına çıkar. Radyoaktif iyot tedavisinden sonra önceden ilaç kullanmayanlarda kan hormon seviyeleri hızla düşer (4). Radyoaktif iyot sonrası tiroid krizi riski çok düşüktür. Kadmon ve ark. bildirdiği bir vakada (50) meydana gelen tiroid krizi radyoaktif iyottan ziyade antitiroidal ilacın kesilmesine bağlanmıştır. Bu nedenle riskli vakalarda radyoaktif iyot tedavisinden 3 gün önce kesip, 3 gün sonra başlamak üzere MMI tercih edilmelidir. Antitiroid ilaç ve radyoaktif iyodun birlikte uygulanması tek radyoaktif iyoda göre daha hızlı ötiroid duruma gelmeyi sağlar (27). Çalışma grubumuzda radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid krizi gelişen hasta olmamıştır.

Graves hastalığında bir kür antitiroid tedaviden sonra yineleyen hastalarda, 40 yaşından yukarı hastalarda ve toksik adenomda ilk tercih olarak radyoaktif iyot tedavisi kullanılır (38). Genç Graves hastalarına da radyoaktif iyot önerilir, çünkü ilaçla relaps oranı yüksektir (55). Küçük bir tiroid bezi olanlarda ise öncelikle antitiroid tedavi tercih edilmelidir, hastalık tekrarlarsa düşük doz radyoaktif iyot tercih edilmelidir (56).

Radyoaktif iyot tedavisinde hastaları ötiroid hale getirmek amaç olabilir, ancak bu zaten Graves hastalarında mevcut olan ilerleyici tiroid hücre yıkımı ile mümkün değildir. Graves hastalığında spontan hipotiroidi gelişme oranı %0.7-3/yıldır (23,53). Graves hastalığında radyoaktif iyota bağlı hipotiroidi başlangıç tiroid ağırlığının gramı başına düşen mCi miktarı ile ilişkilidir. Verilen doz Graves'te diffüz dağılırken toksik adenomda nodül tarafından tutulur (27). Ayrıca Graves hastalarının tiroid bezi normal dokuya göre daha radyosensitiftir. Bundan başka Graves hastalığında olası olarak altta yatan otoimmün hastalık ve radyasyon arasındaki etkileşimin sonucu hipotiroidinin gelişim olasılığı 2 kat daha fazladır (23). Hipotiroidi insidensi ilk yılda en fazladır, fakat kalıcı temel üzerinde lineer hızda meydana gelmeye devam eder. İlk yıldaki hipotiroidi insidensi primer olarak uygulanan doza bağlıdır (3,57). Düşük doz uygulandığında erken hipotiroidi olasılığı azalır (40,44,53,56). Küçük tiroid bezi olan ve daha az şiddetli hastalığı olanlarda düşük doz (60 Gy) tedavi uygulanır (43). 20-28 mCi ile ablatif doz ile 5 yılda hipotiroidi %94'tür (42). Birinci yılda düşük dozda %7-20, yüksek dozda %40-80 oranında gelişir (21). Uzun süreli hipotiroidi doza bağlı olmaksızın %2-3/yıl sıklıkla kaçınılmaz sondur [%78 kümülatif hipotiroidi insidensi (40)] [11-17 yılda %53-81 (44)] (21,28,38,42,54,56) ve uzun süreli takip gerekir. Bu nedenle bazı klinikler yüksek doz

ile erken hipotiroidiye neden olup uzun süreli takipten kaçınmayı önermişlerdir. Böylece hasta yineleyen dozdan kurtulur (55,56). Yüksek doz özellikle yaşlı ve eşlik eden başka hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir (56).

Tüm hastalarımızın %37.1'ini oluşturan diffüz guatr hastalarının %28.2'si birinci dozda hipotiroidik hale gelirken, ikinci dozla birlikte bu oran %41.1'e yükselmiştir. Tüm hasta grubumuz içinde radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroid hale gelen hastaların %55'ini Graves hastaları oluşturmaktadır. Bu aynı zamanda Graves hastalığının doğal gidişini de yansıtmaktadır.

Toksik adenom ve MNG, Graves hastalığına göre radyorezistandır (26,55). Toksik adenomda cerrahi ile hipotiroidi oranını çok daha yüksek olarak bildirenlerin yanı sıra (28), hipotiroidi insidensini %0-58.3 (ortalama 11.6) oranda Graves hastalığına göre daha düşük bildiren yayınlar vardır. Relaps %0-41.4 (ort 9.2) arasındadır (22,37,38,40,41,58). Bizim çalışma grubumuzda toksik adenomlu hastalar %18.1 ve toksik MNG %14.3'lük grubu oluşturmaktadır. Bu iki grubun (34 hasta) radyoaktif iyot tedavisinin birinci dozu sonrası %17.6'sı, ikinci doz sonrası %20.6'sı hipotiroidik olmuş olup, ötiroidi oranı sırasıyla %38.2 ve %47.1'dir. Bu oranlar diğer çalışmalarda bildirildiği gibi, hiperaktif nodüllü hastaların tedavi sonrası hipotiroididen ziyade ötiroid hale geldiklerini göstermektedir. Toksik adenomda hipotiroidi gelişimi, radyoaktif iyot uptakeinin nodülde sınırlı kalması nedeniyle olası değildir (55). Aksine toksik adenomlu hastalarda tedavinin yetersiz olmasının nedeni, iyot yetersiz alanlarda iyot tedavisinden sonra tiroide yeni sıcak nodüller gelişebilir ve bunlar primer olarak radyoaktif almaz (53). Radyoaktif iyot tedavisi esnasında toksik adenomlu hastalarda TSH seviyesi yüksek olup, "çalma fenomeni" meydana gelir. Böylece TSH-uyarılan normal tiroid dokusu toksik dokudaki radyoaktif iyotun yeterince tutulumunu önler (47). Berglund ve ark. (40) ise toksik MNG ve toksik adenomda radyoaktif iyot tedavisi sonrası rekürrens olmadığını, fakat %29 ve %40 kümülatif hipotiroidi insidensi olduğunu söylemişlerdir. Bu orandaki farklılığın nedenleri; tanıda ötiroid- hipertiroid hasta sayısının farklılığı, takip süresi, radyoaktif iyot dozu, nodül dışı dokuda ¹³¹I tutulma oranıdır. Nodül dışı dokuda biyolojik yarı ömür daha uzundur. Buranın volümü nodülden daha küçük olduğundan, loba verilen doz nodüle verilenin 1/10'undan fazladır ve nodül dışı dokunun radyoaktif iyot uptake'i yavaş, fakat uzun sürelidir. Tüm bunlar tedavi sonrası hipotiroidi insidensini artırır. Bu nedenle nodüle verilen doz etrafa zarar vermeyecek en düşük doz olmalıdır. 150 Gy doz hormon yapım supresyonu için yeterlidir (58). Toksik MNG

hastaları yaşlıdır, erken ve hızlı tedavi gerektirirler. Bu grup hastalarda radyoaktif iyot tedavisi faydalıdır (22). Burada toksik adenomda radyoaktif iyot sonrası kümülatif hipotiroidi oranı farklıdır (40). Radyoaktif iyot sonrası toksik adenomda geç hipotiroidi bildirilmiştir, ancak insidensi cerrahiden fazla değildir (30).

Allahabadi ve ark.'na (55) göre toksik adenom ve Gravesin kür sonuçları diğer çalışmalardan farklı olarak aynı orandadır. Biz de ise farklı bulunmuştur. Graves hastalarının %94 ve toksik adenom hastalarının %45 i 1-5 yılda tiroksin tedavisi gerektirmiştir (53).

Kalıcı hipotiroidinin yanında hastaların 1/3 kadarında tedaviden sonra 12 ay içinde geçici hipotiroidi gelişir (3,29). Connell ve ark. çalışmasına göre (29) geçici hipotiroidi, vakaların %9'unda meydana gelmiştir. Radyoaktif iyot tedavisinde ötiroidiye ulaşmak amaçsa, geçici-kalıcı hipotiroidiyi ayırmak önemlidir (24). Tüm sonuçlara göre aşikar olarak düşük doz gerektiren hastalar en azından uygulanan doz geleneksel seviyelere (>100 µg/gün) ulaşana dek takip edilmelidir (57).

Tiroksin dozu hastaya göre ayarlanmalıdır. Hastaların sonuç tiroksin ihtiyacı baştan tahmin edilemez. Sonuç ihtiyaç kalan rezidüel dokuya bağlıdır. Ortalama tiroksin dozu otoimmün tiroiditlere göre anlamlı olarak düşüktür (57). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroid hastaların tiroksin ihtiyacı zamanla artar, bu nedenle tedavi edilse bile hastaların devamlı takibi zorunludur (38). Ancak hastanın dozu bir kez ayarlandıktan sonra uzun süreli aralıklarla takibi yeterlidir (26).

Radyoaktif iyot tedavisi güvenilirdir. Tedavi için hastayı hastaneye yatırmak gerekmez, iyi tolere edilir, başarı oranı iyidir, yan etkileri çok azdır. Diğer yöntemlere göre daha ucuz olup; ötiroid hale gelene kadar ilave dozlar uygulanabilir (30). Bu nedenle radyoaktif iyodun hipertiroidinin tedavisinde kullanımı yaygın hale gelmiştir. Bizim kliniğimizde de uygulanması giderek artmaktadır.

Sonuç olarak; radyoaktif iyot tedavisinin amacı hipertiroid hastayı en kısa sürede ve tek dozda aşırı hormon salınışından kurtarmaktır. Radyoaktif iyodu takiben gelişen hipotiroidinin komplikasyon mu yoksa negatif sonuç mu olduğu hakkında tartışmalar vardır. Bizce bu bir komplikasyondan ziyade son noktadır. Yeni TSH tetkikleri ile erken hipotiroidi tanısı konulabilir ve ucuz, her yerde mevcut sentetik tiroid hormonu (tiroksin) ile kolayca tedavi edilebilir.

SONUÇLAR

Hipertiroidi sık rastlanan bir endokrinolojik problemdir. Tedavisinde radyoaktif iyot uygulaması yaygınlaşmıştır. Bizim kliniğimizde de giderek artan bir sayıda uygulanmaktadır.

Çalışma grubumuzda on yıllık dönemde radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hipertiroid hastaları inceledik. Hipertiroidinin en sık nedeni olarak tanımlanan Graves hastalığını grubumuzda az oranda bulduk. Bunun nedeni Trakya bölgesinin iyot yetersizliği alanı olması ve buna bağlı olarak nodüler guatr oranının yüksek olmasıdır. Bu nedenle grubumuzdaki nodüler hasta oranı belirgin olarak fazladır. Ancak Trakya yöresindeki hipertiroidinin nedeni olarak Graves hastalığı ve diğer nedenlerin sıklığını belirlemek ayrı bir çalışma konusudur.

Bizim çalışma grubumuzda radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroid hale gelen olguların yarısını Graves hastaları meydana getirmektedir. Bu aynı zamanda hastalığın doğal gidişi ile de ilişkilidir. Hiperaktif adenomlu hastalar ise büyük oranda tedavi sonrası ötiroid hale gelmiştir. Bu da nodüle direk radyasyon ve nodül dışı dokunun tedaviden az etkilenmesine bağlıdır.

Sonuç olarak; radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidi gelişim oranımız diğer yayınlardan farklı bulunmamış olup; olguların büyük çoğunluğuna tiroksin replasman tedavisi ilk yıl içinde başlanmıştır. Hipotiroidi gelişim oranı verilen doz ve hastaların takip süresi ile ilişkili olduğundan daha uzun süreli takip edilmeleri gerekmektedir.

ÖZET

Tirotoksikoz FT₃, FT₄ veya her ikisinin serum konsantrasyonunun arttığı ve TSH'nin suprese olduğu durumlarla sonuçlanan hipermetabolizmanın yol açtığı klinik sendromdur. En sık rastlanan tipleri Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik MNG'dir. Antitiroid ilaçlar, cerrahi ve radyoaktif iyot hipertiroidinin tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. Hiçbir yöntem ideal değildir. Tedavi sonrası hipotiroidi ve yineleyen hipertiroidi riski taşırlar. Radyoaktif iyot tedavisi başlangıç veya yineleyen hastalığı olanlarda giderek artan sıklıkta kullanılır hale gelmektedir. Yetersiz doza bağlı hipertiroidinin kontrolünde gecikme ve uzun süreli takiplerde giderek artan hipotiroidi insidensi iki temel dezavantajdır.

Bizim çalışmamızda 1991-2001 yılları arasında T.Ü.T.F. Nükleer Tıp Anabilim dalında hipertiroidi nedeniyle takip edilen ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanan 105 hasta retrospektif olarak incelendi. Sonuçlar hipertiroid, ötiroid ve hipotiroidi olarak değerlendirildi.

30'u erkek ve 75'i kadından oluşan 105 hasta diffüz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr (hiperaktif adenom), toksik multinodüler guatr, multinodüler guatr, nodüler guatr olarak sınıflandırıldı. Hastaların 80'ine tek doz, 25'ine ise ikinci doz ve bunlardan sadece birine üçüncü doz uygulandı.

Tek doz sonunda hastaların ötiroid olanlar %26.7, hipotiroid olanlar %20.9, hipertiroid kalanlar %52.4'tür. 25 hastaya ikinci doz uygulandığında ise, %30.5'u ötiroid ve %28.6'sı hipotiroid hale gelmiş olup, %40.9'u hipertiroid kalmıştır.

İki doz sonucu hipotiroid hale gelen 30 hastanın (%28.6) 25'si tiroksin tedavisi almakta olup, 4'ü subklinik hipotiroidiktir. Tiroksin replasman tedavisi hastaların

büyük çoğunluğuna ilk yıl içinde başlanmıştır. Birinci doz sonrası tiroksin tedavisine başlama süresi en erken 3. ay iken, tek doz ile hipotiroidi olan 22 hastanın 15'ine ilk yılda tedavi başlandı. İkinci doz sonucu hipotiroidi olan 8 hastanın en erken 2. ayda olmak üzere, 6'sına ilk yılda tedavi başlandı.

Tek doz ile bu hastaların %47.6 'inin hipertiroidisi kontrol edilirken, ikinci dozda bu oran %59.1'ye yükselmiştir.

Sonuç olarak; radyoaktif iyot tedavisinin sonucunda meydana gelen hipotiroidi komplikasyondan ziyade, hedeflenen bir sonuçtur ve kontrolü hipertiroidinin ilaçla kontrolünden daha kolaydır. Böylece hastaların takibini kolaylaştırır ve doktoru ziyaret sıklığı azalır.



SUMMARY

TEN-YEAR RESULTS OF HYPERTHYROID PATIENTS TREATED WITH RADIOIODINE IN TRAKYA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE

Thyrotoxicosis means of the clinical syndrome of hypermetabolism that results when the serum concentrations of free thyroxine (T_4), free triiodinethyronine (T_3), or both are increased and serum thyrotropin (TSH) is suppressed. Among the causes of thyrotoxicosis, Graves' disease, toxic adenoma and toxic multinodular goitre are most common.

Three forms of therapy are available: antithyroid drugs, surgery and radioactive iodine. None of these is ideal and all share the same complications of recurrent hyperthyroidism and permanent hypothyroidism after treatment.

Radioiodine is increasingly being recommend for the treatment of thyrotoxicosis, either as primary therapy or as treatment of a relapse that has followed a course an antithyroid drug. It has two main disadvantages a possible delay in control if an insufficient dose of radioiodine has been given and a cumulative incidence of hypothyroidism that necessitates long-term follow-up.

In order to assess radioiodine therapy outcome in thyrotoxic patients, we performed a retrospective analysis of 105 patients over a 10-year period encompassing 1991 to 2001 in Trakya University Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine. Clinical outcomes assessed included persistent hyperthyroidism, hypothyroidism and euthyroidism.

105 patients were enrolled, consisting of 75 females and 30 males. Patients divided into Graves' disease, toxic adenoma, toxic multinodular goitre, nodular goitre and multinodular goitre. Among patients treated with radioiodine, 80 received single dose, 25 received 2 doses, only one patient 3. doses.

After radioiodine with single dose for hyperthyroidism, 26.7% were euthyroid, 52.4% were still hyperthyroid and 20.9% become hypothyroid. Among patients treated with second dose radioiodine 30.5% were euthyroid, 40.9% were still hyperthyroid and 28.6% become hypothyroid.

Of 29 hypothyroid patients (28.6%) after second dose of radioiodine therapy, 25 patients receive thyroxine replacement and remaining 4 were still subclinically biochemically hypothyroid. In 15 of 25 hypothyroid patients, thyroxine replacement had been started within first year after first dose of radioiodine therapy. In 8 patients who became hypothyroid after second dose, thyroxin replacement was started within first year (in one patients at second month) In our patient group; the hypothyroidism rate was 20.9% after single dose, and 28.6% after second dose.

As a result hypothyroidism occurring after radioiodine therapy should be considered as a target rather than a complication, and its control is much more easier the control of hyperthyroidism. So the follow up the patients and their visits to the hospital decrease with then.

KAYNAKLAR

1. Braverman LE, Utiger RD: Introduction to thyrotoxicosis. In:Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher. 1996: 522-24
2. Spaulding SW: Hyperthyroidism: systemic effects and differential diagnosis. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:187-195
3. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(11):3767-3776
4. 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(7):3016-3021
5. Odar İV: Anatomi ders kitabı. 11. basım: Ankara: Elif Matbaacılık, 1978:220-224
6. McDougall IR: Thyroid structure, development and developmental abnormalities. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992: 1-11
7. Hansen JT: Surgical anatomy and embryology of the lower neck and superior mediastinum. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:15-26.
8. McDougall IR: Thyroid physiology. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992:12-33
9. Robertson JS:. Dosimetry of radionüclides. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:49-58

10. Taurog A: Hormone synthesis and secretion. In: Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher. 1996:47-81
11. Singer PA: Physiology of thyroid hormone synthesis, secretion, and transport. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:27-34
12. Singer PA: Clinical approach to thyroid function testing. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:35-47
13. McDougall IR: Tests of thyroid function. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992:36-74
14. Meier DA, Kaplan MM: Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(2):291-313
15. Cooper DS: Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher. 1996: 713-734
16. McDougall IR: Hyperthyroidism. Thyroid disease in clinical practice. London: Chapman-Hall, 1992:82-162
17. Burns TW, Carlsın HE (Çeviri: D Çorapçiođlu, V Cesur): Sodeman's Fiziopatoloji. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 1110-1117
18. Ladenson PW: Diagnosis of thyrotoxicosis. In:Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher. 1996: 708-712
19. MechanickJI, Davies TF: Medical management of hyperthyroidism: theoretical and pratical aspect. In:Falk SA(Ed.) Thyroid Disease. Newyork:Raven Press. Ltd., 1990:197-232
20. Freitas JE: Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med 2000;30(2):88-97
21. Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B: Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. Ann Trop Paediatr 2001;21(4):335-338
22. Huysmans DAKC, Hermus ARMM, Corstens FHM, Kloppenborg PWC: Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. Eur J Nucl Med 1993;20(11):1056-1062
23. Maxon HR, Saenger EL: Biologic effects of radioiodines on the human thyroid gland. In:Braverman LE, Utiger RD(Eds.) Werner and Ingbar's The Thyroid. 7th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven publisher. 1996:342-351

24. EANM Radionuclide Therapy Committee ,Therapeutic protocol index, Protocol ¹³¹I Iodide, Thyrotoxicosis: <http://www.eanmrtc.org/menus/protocol.htm>
25. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al.: Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):40-46
26. Shapiro B: Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993;34(10):1638-1641
27. Koornstra JJ, Kerstens MN, Hoving J, Visscher KJ, Schade JH, Gort HBW, et al.: Clinical and biochemical changes following ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in patients not pretreated with antithyroid drugs. *Neth J Med* 1999;55(5):215-221
28. Kinser JA, Roesler H, Furrer T, Grütter D, Zimmermann H: Nonimmunogenic hyperthyroidism: cumulative hypothyroidism incidence after radioiodine and surgical treatment. *J Nucl Med* 1989;30(12):1960-1965
29. Connell JMC, Hilditch TE, McCrudden DC, Alexander WD: Transient hypothyroidism following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Br J Radiol* 1983;56(665):309-313
30. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A: Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41(6):1006-1009
31. Wang CY, Chang TJ, Chang TC, Hsiao YL, Chen MH, Huang SH: Thyroidectomy or radioiodine? The value of ultrasonography and cytology in the assessment of nodular lesions in Graves' hyperthyroidism. *Am Surg* 2001;67(8):721-726
32. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P: Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353(19):2111-2115
33. Blend MJ, Quadri SF: Principles and applications of radioassays. In: Henkin RE, Boles MA, Dillehay CL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH et al. (Eds). *Nuclear Medicine*. Missouri: Mosby,1996:472-484
34. Turton DB, Silverman ED, Shakir KMM: Time interval between the last dose of propylthiouracil and I-131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Clin Nucl Med* 1998;23(12):810-814
35. Heward JM, Allabadia A, Daykin J, Carr-Smith, Daly A, Armitage M, et al.: Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of

- the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3394-3397
36. Takáts KI, Szabolcs I, Földes J, Földes I, Ferencz A, Rimanóczy E, et al.: The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(1):70-74
 37. Burch HB, Shakir F, Fitzsimmons TR, Jaques DP, Shriver CD: Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1975-1996. *Thyroid* 1998;8(10):871-880
 38. Leary AC, Grealay G, Higgins TM, Buckley N, Barry DG, Murphy D, et al.: Long-term outcomes of treatment of hyperthyroidism in Ireland. *Ir J Med Sc* 1999;168(1):47-52
 39. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA: Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1038-1042
 40. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B: The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmö during the period 1970-1974. *J Intern Med* 1991;229(5):435-442
 41. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC: Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991;34(1):71-76
 42. Reid DJ: Hyperthyroidism and hypothyroidism complicating the treatment of thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1987;74(11):1060-1062
 43. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J: Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001;28(10):1489-1495
 44. Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt CR, Krisch CM: Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 1993;20(11):1051-1055
 45. Van Isselt JW: Towards patients-tailored radioiodine treatment in patients with Graves' disease. *Hell J Nucl Med* 2002;5(1):28-31

46. Sabri O, Zimmy M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, et al.: Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1229-1233
47. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C: Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med* 2001;28(9):1360-1364
48. Imseis RA, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR: Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):685-687
49. Andrade VA, Gross JL, Maia AL: The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3488-3493
50. Kadmon PM, Noto RB, Boney CM, Goodwin G, Gruppuso PA: Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: a consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1865-1867
51. Sabri O, Zimny M, Buell U: Influence of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre. *Eur J Nucl Med* 2001;29(1):160-161
52. Van Isselt JW, De Klerk JMH, Koppeschaar HPF, Van Rijk PP: Iodine-131 uptake and turnover rate vary over short intervals in Graves' disease. *Nucl Med Commun* 2000;21(7):609-616
53. Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M: Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurement. *J Nucl Med* 1996;37(2):228-232
54. Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ: Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med* 1993;34(10):1632-1638
55. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA: Radioiodine treatment of hyperthyroidism-Prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3611-3617

56. Staffurth JS: Hypothyroidism following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. J R Coll Physicians Lond 1987;21(1):55-57
57. Bearcroft CP, Toms GC, Williams SJ, Noonan K, Monson JP: Tyroxine replacement in post-radioiodine hypothyroidism. Clin Endocrinol 1991;34(2):115-118
58. Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Galelli M, Ferrari C, et al.: Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. J Nucl Med 1999;40(1):1928-1934

