

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**OTOİMMÜN TİROİD BEZİ HASTALIKLARINDA TÜKÜRÜK BEZİ
TUTULUMUNUN Tc-99m MIBI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. DENİZ SÖYLEMEZ

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. F.GÜL GÜMÜŞER

Manisa, 2012

ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım olarak çalışmamda değerli katkılarını benden esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. F. Gül Gümüşer'e, uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, tezimi hazırlamamda bilgi ve desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sevgili hocam sayın Prof. Dr. Elvan Sayıt Bilgin'e, asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini ve çalışmama katkılarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uz. Dr. Feray Aras'a, Uz. Dr. Ebru Rükşen Dursun'a, özellikle çalışmamın istatistiksel analizinde bilgi ve zamanını benimle paylaşan sağlık fizikçimiz sevgili Yasemin Parlak'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer bölüm arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde bana desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiren sevgili eşim Murat Söylemez'e ve canım oğlum Efe Söylemez'e, doktorluk mesleğini seçmemde ve bu meslekteki başarılarımda büyük katkıları olan annem Hediye Öztürk, babam Nevzat Öztürk ve canım kardeşim Volkan Öztürk'e sonsuz sevgilerimle.

MANİSA , 2012

DR.DENİZ SÖYLEMEZ

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Tiroid bezinin anatomisi	3
2. Tiroid bezinin fksiyonları	7
3. Tükruk bezleri	10
4. Tükruk bezlerinin fksiyonları	12
5. Tükruk bezlerinin görüntüleme yöntemleri	13
6. Basedow- Graves hastalığı	23
7. Hashimoto tiroiditi	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM	35
IV. BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
VII. ÖZET	49
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	51
IX. EKLER	53
X. KAYNAKLAR	56

I. GİRİŞ

Tiroiditler inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun baskın olduğu heterojen hastalık grubudur. Tiroid bezi hastalıkları organa özgü otoimmün hastalıklar arasında en sık görülenidir. Bu hastalık grubu Graves hastalığını, Hashimoto tiroiditini ve diğer otoimmün tiroiditleri (postpartum tiroidit, sessiz tiroidit) kapsar. Tiroid otoimmünitesinin başlayabilmesi için genetik, çevresel ve endojen faktörler arasında uygun bir kombinasyon gerekir. En sık görülen otoimmün tiroid hastalığı Hashimoto tiroiditidir. İyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en sık nedenidir. Hashimoto tiroiditi orta yaşlı bayanlarda guatr veya hipotiroidi ile daha nadiren tirotoksikoz (%3-5) ile kendini belli eden otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın dönemlerine göre radyoaktivite tutulumu ve sintigrafik görünüm değişkenlik gösterebilir (1,2).

Otoimmün tiroid hastalıklarından biri olan Graves hastalığında; diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (3). Basedow-Graves hastalığı, hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Ancak bu oran bölgesel faktörlere ve özellikle iyot alımına göre değişebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5- 10 kat daha fazla görülmektedir. Hastalarda genellikle diffüz büyük bir tiroid bezi bulunur ve tiroid bezinde radyoaktivite tutulumu artmış olarak izlenir. Hastalarda hipertiroidi kan tablosu mevcuttur (4).

Otoimmünite, bağışıklık sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı immün reaksiyon göstermesidir. Bu reaksiyonla bağlantılı olan doku, organ veya molekülde fonksiyonel kusur, immün bir iltihap veya patolojik hücre apoptozu ortaya çıkar.

Çalışmamızda Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditli bireylerin tükürük bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunun otoimmüniteden etkilenip normal bireylerle farklılık gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

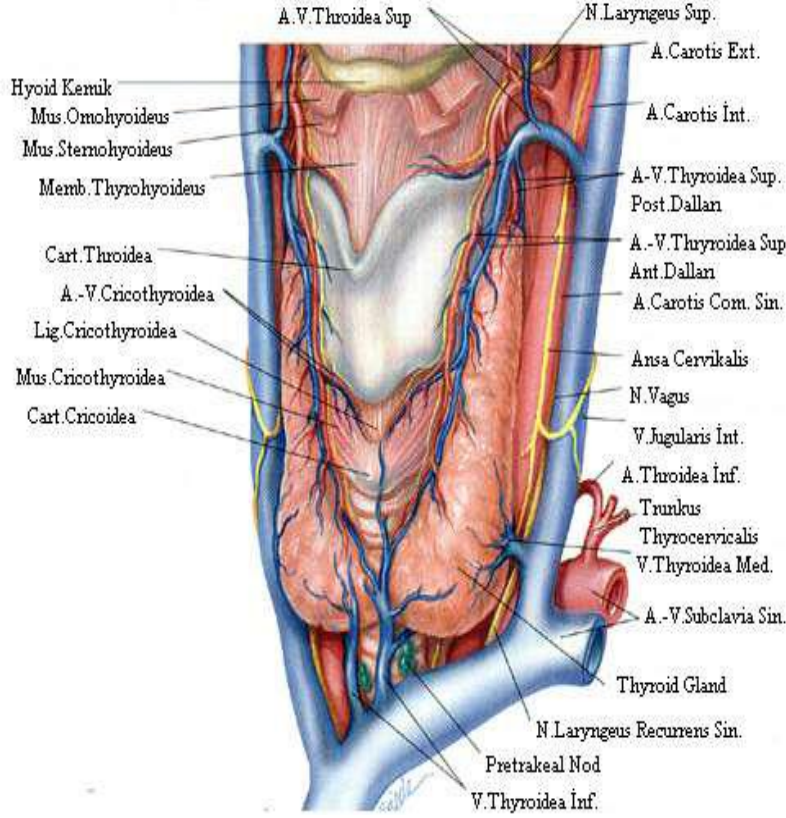
II. GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

1. Normal Anatomi

Normal erişkin tiroid bezi, açık kahverengi, sert, 15- 20 gram ağırlığındadır. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Üstte tiroid kıkırdağına kadar uzanırlar. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak; istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdağına kadar uzanır (5). Boynun ön bölgesinde servikal 5. ve torakal 1. vertebralar arasında yerleşmiştir.

Her bir lob trakea lateralinde yer alır; süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (5,6).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (5)

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında; larinkle birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü; tiroide yapışık ve doku içinde de yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibröz bir tabakadır (5,6).

Mikroskopik olarak tiroid; 20–40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, pituiter bir hormon olan TSH etkisi altında salgılama yaparlar. Tiroidin, ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir. Bu hücreler; kalsitonin içerirler

ve salgırlar. Ayır ayrı hücrelerdir veya interfoliküler stromada, küçük gruplar halinde foliküler hücreler arasında bulunurlar. Tiroit loblarının, üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler (5).

2.Tiroidin Damarları ve Lenfatik Sistemi

Tiroidin, dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve süperior tiroid arter adını alır. Subklavyan arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise; beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan arteria tiroidea ima bulunur (6).

İki büyük arter besler:

1. Arteria Thyroidea Superior: A. Carotis externa'nın ilk dalıdır.

A) Ramus glandularis anterior: Tiroid bezinin üst kenarı boyunca uzanır, istmustan geçerek karşı taraftaki eşi ile anastomoz yapar.

B) Ramus glandularis posterior: Bezin arka yüzüne geçer, burada a. Thyroidea inferior ile anastomoz yapar.

2. Arteria Thyroidea inferior: A. Subclavia'nın birinci bölümünden çıkan trunkus thyrocervicalis' in dalıdır.

A) İnférieur dalı: Tiroid bezinin alt bölümünü besler. Süperior Tiroid arterin ramus glandularis posterioru ile anastomoz yapar.

B) Asending dalı: Paratiroid bezleri besler.

3. Arteria Thyroidea İma: Nadiren t. brachiocephalicus veya arcus aortadan çıkarak trakeanın ön yüzünden yukarıya doğru uzanır (6).

Tiroid bezinin venöz dolaşımı: Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü; her iki yanda, üstte süperior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnfior tiroid venleri ise; lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (5,6).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı: İntraglandüler lenfatik kapillerler, önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler, tiroidi terk ettikten sonra; direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstavisseral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (5,6).

3. Tiroid bezinin sinirsel inervasyonu

Üst ve orta servikal sempatik ganglionlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen lifler parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrensek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi sırasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizi meydana gelmektedir. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler vagustan köken alırlar (6).

Süperior laringeal sinir ganglion nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar, öne-aşağıya ilerleyerek larinkse yaklaşınca iç (internal) ve dış (eksternal) dallarına ayrılır. İnternal dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir (5,6).

TİROİD BEZİ FONKSİYONLARI

MOLEKÜLER FİZYOLOJİ

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar (7). Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki bir değişikliğe TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunmasına çalışır. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. TSH reseptorleri tiroid folikül hücre membranında bulunur (8). Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak iyodun plazmadan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan "Na/I symporter" denilen bir protein görev yapar (7). Sentezin ikinci basamağı iyodun okside olmasıdır. İyot, hücre içerisinde otokontrol mekanizmasıyla belli bir seviyeye ulaşınca kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin aminoasidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir. Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek triiyodotironini (T3), iki tane DIT molekülü birleşerek tiroksini (T4) oluşturur (7). Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T4 sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan ürün T3'ün %85'i, T4'den

5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde meydana gelir. T3'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'un deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T4' ten 4- 10 kat daha fazladır. Tiroid hormonun etkileri genelde T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur (7). T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek affinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir . T3 ayrıca kalp Na-K ATPaz, malik enzim, atrial natriüretik faktör, kalsiyum kanalları ve beta adrenerjik reseptörlerle de ilgili düzenlemelerde rol oynar. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T4 için 1 hafta, T3 için 1- 3 gündür (9).

T3 ve T4 hormonlarının sentezi TSH uyarısı altında peroksidaz enzimlerine bağlıdır. Tiroid peroksidaz enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve eşleşmesini katalizler. Peroksidaz enziminin eksikliği hipotiroidizme yol açar. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterlerin TSH baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Birçok ilaç da tiroid hormon kaskatını etkileyebilmektedir. Kortikosteroidler TSH salınımını baskılayarak, amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyot içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonları üzerinde etki gösterebilirler.

Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:

1-Kalorijenik etki: Tiroid hormonları enerji üretiminin ve termogenezin temel modülatörüdür. Hipertiroidide termogenez artarken hipotiroidide azalmaktadır (8).

2-Sempatik sinir sistemine etkiler: Tiroid hormonları beta adrenerjik reseptör sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirir. Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür. Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (9,10).

4-Hematopoetik etkiler: Tiroid hormonları kemik iliğinin eritropoetik aktivitesini ve serum eritropoietin düzeyini artırır. Ayrıca eritrosit 2,3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide anemi sıklıdır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve menorajiye bağılı olarak mikrositik, B12 ve folat malabsorbsiyonuna bağılı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisyoanemi bu grupta genel popölasyona göre 20 kat daha sık görülür(8,9,11).

3-Pulmoner etkiler: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürölmesini sağlar (11,12).

5-Gastrointestinal etkiler: Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesini gerek direkt gerekse katekolaminler aracılığı ile indirekt olarak, intestinal kas hücre reseptörleri üzerinden etkiler. Bunun sonucunda hipertiroidide motilite artışına bağılı olarak diyare ve malabsorbsiyon ortaya çıkarken, hipotiroidide motilitenin azalmasına bağılı olarak konstipasyon, şişkinlik, gaz, ileus, atoni ve dilatasyon sık olarak görülür (10).

6-Kemik metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonları normal iskelet büyümesi ve kemik kütlelerinin idamesi için gereklidir. Hipotiroidi büyümede gerileme ve kemik formasyonunda bozulmaya, hipertiroidi ise kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşımda ilerleme ve osteoporotik fraktür riskinde artmaya neden olur (11).

7-Nöromuskuler etkiler: Tiroid hormonları fizyolojik konsantrasyonlarda protein sentez ve degradasyonunu artırır. Ancak fizyolojik düzeyin üzerinde katabolizma daha belirgindir (32).Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar (8).

8- Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonlar hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır (8). Tiroid hormonları çeşitli yollardan lipid metabolizmasını düzenlerler.

9-Kardiyovaskuler sistem uzerine etkiler: Tiroid hormonlari kardiyovaskuler sistemin onemli bir regülatörüdür. Hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelişir, sistemik vasküler direnç düşer ve supraventriküler taşiaritmi (atriyal fibrilasyon) sıklığı artar. Hipotiroidide ise tam tersi durum söz konusudur (12).

TÜKÜRÜK BEZLERİ

Tükürük adı verilen ve önemli fonksiyonları olan salgı, tükürük bezleri tarafından oluşturulur. Tükürük bezleri major ve minör tükürük bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Parotis, submandibuler ve sublingual tükürük bezi olmak üzere 3 çift majör tükürük bezi var olup bunlar tükürük üretiminde ana role sahiptir. Ağız içinde, solunum ve sindirim sisteminin üst kısmında, trakea ve paranasal sinüsler yerleşik yaklaşık 600-1000 adet kadar olan minör tükürük bezlerinin tükürük üretimine katkısı vardır (13).

1.Parotis Bezi

En büyük tükürük bezi olan parotis, 20- 25 gr ağırlığındadır. Kulağın ön ve aşağısında ve ramus mandibulanın arkasında yer alır. Parotis bezinin salgısı stemon kanalı aracılığı ile ağız boşluğuna ulaşır (13). Arteria karotis eksterna'nın dalları parotis bezinin beslenmesinden sorumludur. Parotid loj arteryel damar ağından zengindir. Arteryel kompartman glandın derin parçasının içinde olup eksternal karotis arter, internal maksiller ve superfisial temporal arterler bulunur. Venöz kompartman parotisin arka kısmında yer alır. Esas venöz drenajı sağlayan retromandibular ven, posteroaurikular vene katılıp v.jugularis eksternayı oluştururlar. Parotis salgılamayı yaptıran

sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Bu beze giden lifler kapillerler üzerinde vazokonstrüktör etki yaparak bezden bol müsinli koyu bir tükürük çıkmasına sebep olurlar. Parotis lenf nodları embriyolojik olarak glanddan önce gelişir. Lenfatik drenaj, paraparotik ve intraparotik nodlara olur. (13).

2.Submandibular Bez

Submandibular bez parotid bezin yarı ağırlığında olup submaksiller bez olarakta adlandırılır. Bu bez diğastrik kasın anterior ve posterior karınları ve mandibulanın inferior sınırı arasında kalan submandibular üçgen içerisinde yer alır. Wharton kanalı ile ağız tabanının anteriorunda intraoral kaviteye boşalır. Submandibular glandın arteriyel beslenmesi fasial arterin (A. karotis eksterna'nın dalıdır) submental dalından olur. Venöz drenaj anterior fasial ven tarafından sağlanır. Lenfatik drenaj ise submandibular lenf nodlarına daha sonrada derin servikal ve juguler zincire olur. Submandibular glandın innervasyonu iki önemli kaynaktan gelir. Sempatik innervasyon; lingual arter boyunca superior servikal gangliyondan; parasempatik innervasyon lingual sinir yoluyla submandibular gangliyon tarafından sağlanır (13).

3.Sublingual Bez

Majör bezlerin en küçüğüdür. Ağız tabanı mukozasının derininde yer alır. Parotis ve submandibular glandın aksine sublingual glandın tek dominant duktusu olmayıp bunun yerine yaklaşık olarak 10 tane küçük duktus (Rivinius duktusları) tarafından drene edilirler. Duktusların birkaçı birleşerek ortak bir kanal oluştururlar (Bhartolin duktusu). Bu kanalda tipik olarak Wharton kanalına dökülür. Arteriyel beslenmesi; lingual arterin sublingual dalı ve fasial arterin submental dalı ile olurken venöz drenaj arteriyel beslenme gibi olup vena jugularis internaya dökülürler. Lenfatik drenajı ise submental ve

submandibular lenf nodlarına olmaktadır. Bezin sempatik innervasyonu fasial arter boyunca servikal zincir ganglionlarından, parasempatik innervasyonu submandibular gland gibi submandibular gangliyondan innerve edilir (13).

4.Minör Bezler

Minör tükürük bezleri bukkal, labial, palatal ve lingual bölgelerde lokalize olmuştur. Majör tükürük bezlerinin aksine minör tükürük bezlerini drene edebilecek duktuslardan yoksundurlar. Bunun yerine her tükürük ünitesi kendi tek duktusuna sahiptir.

Tükürük Fonksiyonları

Birçok majör fonksiyon tanımlanmıştır (14) :

1-Oral mukozayı nemlendirir. Gerçekte oral mukazadaki musin tabaka, oral kavitedeki en önemli non-immün defans mekanizmasıdır.

2-Lokmanın oluşumuna yardım eder. Yutmayı kolaylaştırır.

3-Çözünmüş durumdaki yemeklerin tat cisimlerini stimüle etmesine yardım eder. Tat cisimlerini sürekli temizleyerek yeni uyarımlara hazır hale getirir.

4- Oral kavite içeriklerini tamponlar. Tükürük bikarbonat yönünden zengindir.

5-Sindirim; alfa amilaz (pityalin) tükürükte bulunur bu ise 1-4 glikozit bağlarını kırar nişastaya etki ederek onu maltoz ve dekstrine parçalar, lingual lipaz ise yağ yıkımından sorumludur.

6- Oral floradaki bakteriyel florayı kontrol eder.

7-Tükürük yüksek düzeyde kalsiyum ve fosfat içermektedir.(yeni diş mineralizasyonu)

8- Koruyucu tabaka oluşturarak dişlerin korunmasını sağlar, antibakteriyel bileşikler içeren bir protein tabakası dişleri sarar. Bunun için tükürük bezleri ile ilgili problemler genelde kötü ağız hijyenine sebep olur.

9- Konuşmaya yardım eder. Bukkal ve farengeal mukozanın ıslatılması konuşma yönünden gereklidir.

10- Hormonal etki; tükürükte parotin adlı protein tanımlanmıştır. Bu hormon mezenkimal dokunun gelişmesine yardım eder ve kemik gelişiminde önemli rol oynar.

Tükürük hipofonksiyonunun intra oral komplikasyonları:

- 1- Candidiyazis
- 2- Oral liken planus (genelde ağrılı)
- 3- Yanan ağız sendromu (normal mukoza görünümlü subjektif yanma)
- 4- Rekkürren aftöz stomatit
- 5- Diş çürükleri

Tükürük Bezlerinin Görüntüleme Yöntemleri

1- Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Diagnostik görüntüleme tükürük bezi hastalıklarının değerlendirmesinde önemli rol oynar. Kontrast sialografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi ve düz röntgenogram tükürük bezi radyolojik görüntüleme yöntemleridir (14).

Düz röntgenogram taş ve kalsifikasyon araştırmak amacıyla kullanılır. Sialografi, tükürük bezleri kanallarının kontrast madde ile doldurularak yapılan radyografik incelemedir. Temel endikasyonu bezlerin neoplastik olmayan kronik büyümesidir. Akut parotitiste kontrendikedir.

Ultrasonda bezler normalde homojen ve hiperekoik yapıda izlenirler. Kitleler ve lenfadenomegaliler düzgün kenarlı, genellikle oval şekilli hipoeoik yapıdadırlar.

Bilgisayarlı Tomografide (BT) parotis bezi hipodens görülür. Parotis bezinin iç kesimindeki kitleler genellikle malign yapıdadır; dışındakiler ise

çoğunlukla lenfadenopatiye aittir ve inflamasyonla alkalıdır. Malignensinin BT bulgusu düzensiz kenar ve çevredeki doku planlarının silinmesidir. Birlikte adenopati bulunabilir. Submandibular bez de benzer şekilde değerlendirilir (14).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de tükürük bezlerinin incelenmesinde kullanılan diğer bir kesit görüntüleme yöntemidir. Normal parotis bezinin sinyal intensitesi kastan yüksek, yağdan düşüktür. Tümörler uzamış T1 ve T2 değerleri ile T1'de hipointens, T2'de hiperintens görünürler. Yumuşak doku kontrast rezolüsyonun çok yüksek olması ve multiplanar görüntü alma yeteneği nedeniyle yer kaplayan lezyonlar ve çevre ilişkileri MRG ile BTden daha iyi saptanır. Ancak vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi boyunda da sinyal karakteristiklerine bakılarak lezyonların benign/malign ayrımı yapılamaz (14).

2-Nükleer Tıp Yöntemleri

Nükleer Tıp yöntemleri tükürük bezi hastalıklarının değerlendirilmesinde özel rol üstlenmektedir. Bu yöntemler;

- Tükürük bezi sintigrafisi (Tc- 99m)
- Galyum- 67 sintigrafisi (Ga- 67)
- Indium- 111 (In- 111) yada Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi

1-Tükürük Bezi Sintigrafisi - Teknesyum-99m (Tc-99m)

Tc-99m, molibden'den (Mo- 99) radyoaktif bozunma sonucu oluşan bir ajandır. Mo- 99, Uranium-235'in fissionu neticesinde oluşur. Radyonüklid olarak kullandığımız Tc-99m, Mo- 99/Tc-99m jeneratöründen sağım yolu ile

elde edilir. Jeneratörden elde edilen serbest Tc (Tc-99m-pertechetate = Tc-99m O - 4) biyolojik olarak iyot ve perklorat gibi davranır. Tiroid, tükürük bezleri ve mideyi tutar. Bu organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu (anjiogram) için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan kullanılabilir .

Özellikleri:

- Sadece γ ışını yaymaktadır
- Düşük enerjilidir (140 keV)
- Mo- 99/ Tc-99m jeneratör ürünüdür
- Yarı ömrü kısadır (6,02 saat)
- Hipersensitivite reaksiyonu yapmaz
- Premedikasyon gerekmez
- Görüntü kalitesi iyidir
- Adverse reaksiyona ilişkin bir rapor yoktur

70 kg'lık yetişkinde Tc-99m uygulanmasında çeşitli organların maruz kaldığı radyasyon miktarı:

ORGAN	RADYASYONDOZU(rad/mCi)
Mide	0,051
Tiroid	0,130
Mesane	0,085
Overler	0,030
Testisler	0,009
Kemik iliği	0,017
Tüm vücut	0,011

Tc-99m, İV enjeksiyonunu takiben tükürük bezleri tarafından hızla ekstrakte edilir ve dört major bezde (her iki parotis ve submandibular bezler) akvitenin hızla akümüasyonu meydana gelir. Bunu takiben tükürük bezlerinin sekresyonunu uyaran herhangi bir uyaran yani silaog ile (örneğin; limon suyu içirilmesi) bezlerde konsantre edilmiş olan aktivite ağız boşluğuna sekrete edilir. Bu yöntemle aktif epitelyal hücrelerin iki farklı fonksiyonu olan

radyofarmasötüğün kandan glandlara ekstraksiyonu ve ağız boşluğuna tükürük bezi kanalları aracılığı ile sekresyonu non-invazif bir şekilde değerlendirilmiş olmaktadır (14,15). Özellikle dinamik çalışmada glandın fizyolojisi ve radyoizotopun tutulumu belirli bir süre içinde kolaylıkla takip ve kayıt edilebildiğinden tercih edilen öncelikli yöntemdir. Radyoaktivitenin İV. enjeksiyonundan sonra dinamik çalışmalar sonucunda elde edilen görüntülerden dört adet tükürük bezine ait ilgi alanları (ROI) çizilerek, her bir glandın radyofarmasötüğü ekskresyonu ve sekresyonu zaman-aktivite eğrisi kullanılarak semikantitatif bir biçimde elde edilir (14). Tükürük bezi görüntülemesi için Tc-99m en çok kullanılan ajandır. Genellikle 10mci radyoaktif madde intravenöz olarak verilerek dinamik görüntüler alınır. Yapılan analiz 3 farklı fazı ortaya koyar. Bunlar; kan akımı fazı, konsantrasyon fazı ve salınım fazıdır. İlk faz bez içindeki olaylara bağlı olarak değişen kan akımını gösterir.

Örneğin inflamasyona bağlı olarak görülen vazodilatasyon ve hiperemide sintigrafinin ilk fazında artmış kan akımı gözlenir. Bununla beraber kronik sialadenitte ise akım fazında azalmış vaskülarite gözlenir. Sintigrafinin ikinci fazı olan konsantrasyon fazını, bezin içindeki Tc-99m perteknetat akümüülasyonu tayin eder. Örneğin kronik sialoadenitte akış fazında azalmış vaskülarite varken atrofi ve glandüler fibrozisten dolayı konsantrasyon fazında azalmış konsantrasyon gösterir. Salınım fazı hastanın diline limon suyu damlatılması ile başlayan kayıttır. Aktivitenin azaldığı kronik sialoadenit, otoimmün sialoadenitlerde bezin aktivasyonunu değerlendirilmesinde önem taşır (15). Sjögren Sendromu'nda tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tükürük bezi sintigrafisi önemli bir tanı aracıdır. Sjögren Sendromu ve bilateral parotitlerde bilateral aktivite azalması saptanır. Akut parotitlerde bilateral Warthin tümörü ve oksifilik adenomlarda tek taraflı aktivite artışı görülür. Radyoterapi, obstrüksiyon ve kronik sialoadenitte aktivite tek taraflı azalır. Apse metastaz, kist, pleomorfik adenom ve lenfoma gibi hastalıklarda ise tek taraflı fokal defektler görülür (14,15).

2.Galyum- 67 sintigrafisi

Ga- 67 siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 78.1 saattir ve elektron yakalama ile bozunuma uğrar. Biyolojik yarı ömrü 2- 3 hafta kadardır. Özellikle dört enerji piki tanısal görüntüleme amacı ile kullanılır. Bunlar sırası ile 93 keV(%40), 184 keV (%24), 296 keV (%22) ve 388 keV (%7)'dir (13). İV enjeksiyonunu takiben Ga-67'nin büyük bir kısmı transferrin başta olmak üzere, demir ile ilişkili ferritin, laktoferrin gibi plazma proteinlerine bağlanır. İlk 12-24 saat boyunca verilen dozun yaklaşık %20-25'i böbrekler tarafından atılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ise atılım karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Bu atılımlardan sonra uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü vücutta uzun süre kalmaktadır. Bu dağılımın önemli bir kısmı kemik ve kemik iliğindedir. Ayrıca karaciğer, dalak, barsaklar ve tükürük bezi gibi sekretuar glandlarda birikim söz konusudur (15).

Tümör hücrelerinde Ga-67 uptake'i vaskülariteden, artmış hücre permeabilitesinden, hücrenin artmış glikolitik aktivitesinden dolayı düşmüş sitoplazma pH'sından etkilenmektedir. Düşük pH Ga-67'nin çözünmesine yol açar ve Ga- 67 iyonları tümör hücrelerindeki intraselüler proteinlere bağlanır. Bu özellikleri nedeni ile Ga- 67 tükürük bezi tümörlerini de içermek üzere birçok tümöral hastalıkta tanı amacıyla kullanılmaktadır.

İnfeksiyon alanındaki polimorf nüveli lökositlerden laktoferrin salgılanır ve bu laktoferrine bağlanma özelliği olan Ga-67'yi infeksiyon ve inflamasyon alanlarında tutulumu gerçekleşir. Yine bu özellikleri nedeni ile inflamatuvar-infektif tükürük bezi hastalıklarında tanı amacı ile kullanılmaktadır (15).

3.In- 111 ya da Tc-99m ile İşaretli Lökosit Sintigrafisi

In- 111, Ga-67'ye benzer şekilde bir siklotron ürünüdür ve fiziksel yarı ömrü 67 saattir. Fiziksel karakteri nedeni ile In- 111 başta lökosit olmak üzere trombosit, monoklonal antikolar ve peptidlerin işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İşaretli lökosit sintigrafisi Tc-99m ile de yapılmaktadır.

İşaretli lökosit infeksiyon görüntülemesinde Ga-67'ye alternatif olarak geliştirilmiş ve birçok infeksiyon odağının ortaya çıkarılmasında tanısız amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürük bezi hastalıkları içerisinde önemli bir yer işgal eden inflamatuvar hastalıklarda, abseler ve bazı SS'li hastaların tanısında kullanılmaktadır. Sık görülen tükürük bezi patolojilerinde sintigrafik bulgular: Bakteriyel veya viral akut sialadenitlerde, tutulan gland veya glandlarda radyonüklid alımında önemli artış vardır. Bu hiperaktivite muhtemelen infeksiyonun meydana getirdiği hiperemi ve intralober kanallara bası yapan ödeme bağlıdır. Tükürük bezi sintigrafisinde karakteristik olarak dik bir çıkışla beraber yüksek glandular uptake izlenir (14).

Kronik sialadenit durumunda ise inflamatuvar prosesin durumuna bağlı olarak değişken sintigrafik paternler izlenmektedir. Ancak eşlik eden bir sialolitiyazis durumu söz konusu ise sialoga cevap yani glanduler cevap azalmış ve gecikmiştir. Görüntülemesinde Ga- 67 veya işaretli lökosit kullanılması durumunda ise patoloji izlenen bezde radyofarmasötik tutulumunun artmış olduğu gözlenmektedir. Tükürük bezlerindeki abselerin tanısında teşhise yardımcı olan yöntemlerdir (14,15).

Tükürük bezi sintigrafisi inflamatuvar hastalıklarda antibiyotik tedavisi veya taşa yönelik cerrahi tedavi sonrası meydana gelen fonksiyonel göstermede en duyarlı ve güvenilir yöntemdir. Tükürük bezlerinin önemli bir hastalığı olan Sjögren Sendromu'nun tanısının koyulması ve hastalığın takibinde meydana gelebilecek fonksiyonel değişikliklerin tesbitinde sintigrafi non-invazif bir yöntem olarak oldukça yararlıdır. Çünkü tükürük salınımının doğru olarak hesaplanması oldukça güçtür, bununla beraber her bir tükürük bezine ait fonksiyonel veriler sintigrafi ile kolayca elde edilebilmekte ve meydana gelen değişiklikler karşılaştırılabilmektedir. Ga-67 kullanılarak Sjögren Sendromu'nun aktif olup olmadığı konusunda karar verilebilmektedir. Sjögren Sendromu'nun aktif fazında Ga- 67 tutulumu yüksek olarak izlenirken geç dönemde Ga-67 tutulumu azalmakta; buna karşılık geç dönemde meydana gelen fonksiyon kaybı nedeniyle Tc-99m uptake'i ve sekresyonu azalmış olarak izlenmektedir (14).

Baş-boyun tümörlü olgularda önemli bir tedavi yöntemi olan radyasyon tedavisinin tükürük bezlerini etkileyen komplikasyonları mevcutturki bu komplikasyonlardan en önemlisi radyasyon siyaladenitidir. Bu durumda Tc-99m sintigrafisinde genel olarak azalmış ya da tamamen ortadan kalkmış aktivite tutulumu yani fonksiyon kaybı izlenmektedir. Ga-67 sintigrafisinde ise erken dönem radyasyon siyaladenitinde sintigrafik tutulum artışı izlenmektedir. Pozitron emisyon tomografisinde tükürük bezi tümörleri ve enfeksiyonları hipermetabolik olarak izlenir.

Tükürük bezi hastalıklarında Tc-99m kullanılarak yapılan sintigrafik çalışmalarda izlenen çeşitli tutulum paternleri şu şekildedir(14)

Tükürük Bezi Anormalliklerinin Sintigrafik Görünümleri

A. Fokal azalmış uptake

1. Tümör
2. Abse
3. Kist

B. Fokal artmış uptake

1. Warthin tümörü
2. Oksifilik adenom

C. Diffüz azalmış uptake

1. Sjögren Sendrom
2. Radyasyon siyaladeniti
3. Akut süpüratif parotit
4. Obstruktif sialolitiazis
5. Klinik siyaladenit

D. Diffüz artmış uptake

1. Akut parotit
2. Kronik rekürren parotit

Bu çalışmada amacımız otoimmün tiroid hastalıklı bireylerde (Graves hastalığı ve hashimoto tiroiditi) tükürük bezlerinde Tc-99m MIBI uptake'inin normal bireylerle ve kendi aralarında farklılık gösterip göstermediğini saptamaktır.

Tc-99m MIBI (Methoxy-isobutyl-isonitril):

Lipofilik katyonik bir komplekstir. Kandan hızlıca temizlenir (1 -2 dakika içinde), tükürük bezleri, tiroid, kalp, iskelet kasları, karaciğer ve böbreklerde lokalize olur. MIBI 'nin kemik iliği tutulumu yoktur fakat minimal tutulum da görülebilir (16).

MIBI miyokard perfüzyon görüntülemesinde, paratiroid adenom ve hiperplazilerini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyin, kemik, yumuşak doku, meme, tiroid, paratiroid, akciğer, baş-boyun tümörlerinde ve malign lenfomada MIBI teşhis amacıyla kullanılmaktadır (12,16,17,19,20).

Tc-99m MIBI'nin yapısındaki katyonik bölüm hidrofilik özelliklerinden, izonitril gruplar ise hücre membranı ile etkileşimi olan hidrofobik özelliklerinden sorumludur. Bu katyonik kompleksin hücreye girişinde elektriksel yükü ve yağda çözünürlüğünün büyük önemi vardır (16,17,19). İç kısımdaki membranın negatif potansiyeli radyofarmasötüğün organel matriks içinde tutulmasını sağlamaktadır (21,22). İlk çalışmalarda Tc-99m MIBI' nin sitozolik protein parçacığına yüksek afinite ile bağlandığı düşünülmüşse de, daha sonra yapılan çalışmalarda Tc-99m MIBI' nin gerçekte mitokondride birikime uğradığı tespit edilmiştir. Tutulumu mitokondri membranının elektrokimyasal gradientine, hücresel PH'a ve sağlam bir enerji üretim yoluna bağlıdır. Yani Tc-99m MIBI' nin hücre içinde tutulabilmesi için hücre membran bütünlüğünün korunmuş, hücreyi besleyen kan akımının sağlanmış olması gerekir. Membran potansiyellerinin negatif ve lipid yapıda olması nedeniyle plazma ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer. Hücre içinde

önemli oranda mitokondride bulunur (16,17,22).

Piwnica Worms ve ark. yaptıkları çalışmalarda, insan multidrug resistant geni tarafından kodlanan 170 kDa ağırlığındaki P-glikoprotein ile Tc-99m MIBI tutulumu arasındaki ilişkiyi bahsetmektedirler (18). Bu bir plazma lipoproteini olup çoğu lipofilik ve katyonik olan pekçok sitotoksik ajan için (antrasiklinler, vinka alkaloidleri, kolşisin ve aktinomisin D) hücresel geri akım pompası görevini yapar. Lipofilik ve katyonik bir madde olan MIBI'nin, Pgp tarafından tanınan bir transport substratı olduğu ve tümör hücrelerindeki birikiminin, düşük Pgp düzeyleri ile arttığı bulunmuştur. Böylece, Tc-99m MIBI'nin MDR -1 geninin in vivo tanısı için yararlı olduğu ve azalan Tc-99m MIBI tutulumunun kemoterapiye düşük yanıtla ve dolayısıyla kötü prognozla birlikte olduğu bildirilmektedir (17,18,20,21).

Piwnica-Worms ve arkadaşları kültüre edilmiş tavuk embriyo ventrikülü miyosit hücrelerinde mitokondri ve plasma membran potansiyelleri hiperpolarize ise Tc-99m MIBI'nin tutulum ve retansiyonunun arttığını; depolarize ise azaldığını göstermişlerdir. Mitokondrideki negatif yük sitoplazmadakine göre fazla olduğu için Tc-99m MIBI hücre dışı ortama geçemez, hücre içinde birikim gösterir. Sonuç olarak Tc-99m MIBI klirens kinetiği ve birikimi, sarkolemanın ve aerobik metabolizmanın sağlam olmasına bağlıdır (23).

OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI

Başlıca Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinden oluşan otoimmün tiroid hastalığı batılı toplumların % 2–5 ini etkileyen, en sık görülen otoimmün hastalıklardır (23,25). Bu hastalıklarda tiroid bezin T ve B lenfositlerle infiltrasyonu, tiroid otoantikörlerinin üretimi olmakta ve bunların sonucunda farklı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (23, 24). Otoimmün tiroid hastalıklarının daha nadir görülen diğer tipleri postpartum ve sessiz tiroiditler,

ilaca bağlı tiroidit (örneğin; amiodaron ve IFN-alfa) ve poliglandüler otoimmün hastalıklara eşlik eden tiroiditlerdir (26).

Otoimmünite; immün sistemin kendi organ, doku, hücre, protein veya lipoproteinine yönelik immün reaksiyon göstermesidir. Normalde tüm doku organlara karşı intrauterin yaşamdan başlayan bir self-tolerans bulunmaktadır. Bu toleransın sonradan yok olması ya da yetersiz kalması ile o doku ya da moleküle karşı immün reaksiyon ortaya çıkar. Böylece; ilgili doku, organ ya da molekülde fonksiyonel yetersizlik, inflamatuvar sürecin aktivasyonu, hücre apoptozunun tetiklenmesi gibi olumsuzluklarla karşılaşılmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı tiroid bezine karşı immün toleransın kaybolması ve çevresel, genetik faktörlerin birlikte rol oynaması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalığa sahip bireylerde diğer otoimmün hastalıkların da (Tip1 DM, romatoid artrit, multipl skleroz) sık görülmesi etyolojik mekanizmaların ortak olabileceği hipotezini desteklemektedir (26).

Otoimmünitenin nedeni açık olmamakla birlikte çoğu olguda genetik yatkınlık mevcuttur. Otoimmün hastalığı olan bireylerin 1. derece akrabalarında da bu bireylerinkine benzer otoimmün hastalıklara toplumun genel ortalamasından daha yüksek oranda rastlanması genetik faktörlerin oynadığı rolün önemini vurgulamaktadır. Ancak genetik yükün yanı sıra kişisel yatkınlık da göz ardı edilmemelidir.

Graves hastalığı hipertiroidi klinik bulguları, diffüz guvatr, oftalmopati ve nadiren dermopati ile karakterizedir. Çoğu hastanın serumunda, primer tiroid otoantijeni olarak kabul edilen tirotropin reseptörüne (tiroid stimulan hormon reseptörü; TSH-RAb) karşı gelişen antikorlar yüksek düzeyde bulunur. Hashimoto tiroiditinde ise hipotiroidin klinik belirtileri, diffüz guvatr ve serumda tiroid peroksidaz (TPO) ile tiroglobulin (Tg)'e karşı oluşmuş otoantikorlar (anti-TPO ve anti-Tg antikorları) saptanır (25,31).

İmmün sistemde ana rol oynayan hücreler T ve B lenfositlerdir. T lenfositler CD4+ yüzey antijeni eksprese eden yardımcı T (Th) hücreleri ve CD8+ yüzey antijeni eksprese eden sitotoksik T (Tc) lenfositleri olmak üzere 2 gruba ayrılır. CD4+ T hücreler Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere iki farklı grupta incelenirler. Bunlardan Th1 hücreler interlökin-2 (IL-2), interferon-γ (

IFN- γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) salgılar ve hücrel immün yanıt ile doku hasarını düzenler. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgılayarak B lenfositleri tarafından spesifik immünglobulin (Ig; antikor) üretilmesini tetikler (27,28).

Otoimmün tiroid hastalığı iki evrede gerçekleşir. İlk evrede dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin sayısı artar. İkinci evrede ise antijen sunan hücreler yardımcı T hücreleriyle etkileşir ve bir dizi reaksiyon sonucunda tiroid parankimi çok sayıda CD4+ Th lenfositleri, CD8+ Tc lenfositleri ve antikor üreten B lenfositleri tarafından infiltre edilir (27,28).

Hashimoto tiroiditinde Th1 lenfositlerinin fazlalığı hücrel immüniteyi tetikleyerek tiroid parenkiminin immün hasarına yol açar. Graves hastalığında ise Th2 ve B lenfositler hakimdir (29,30). Graves hastalığında TSH reseptörüne karşı B lenfositleri tarafından IgG tipi antikorlar üretilir; bu antikor reseptöre bağlanarak sürekli reseptör aktivasyona yol açar. Sonuç olarak tiroid hiperplazisi ve hipertiroidiye neden olur. Her ne kadar Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi iki ayrı uçta görülüyor olsa da etyopatogenezlerinde pek çok benzerlik ve çakışan mekanizmalar söz konusudur (30).

BASEDOW–GRAVES HASTALIĞI

Basedow-Graves hastalığı; diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (31). Basedow-Graves hastalığı ile ilgili ilk vaka kayıtları 1825 yılında Caleb Parry'e ve 1835 yılında Robert Graves'e aittir. Sonrasında 1840 yılında Karl von Basedow bu üçlü bulgunun tanımını yapmıştır (32). Basedow-Graves hastalığı, hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Ancak bu oran bölgesel faktörlere ve özellikle iyot alımına göre değişebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (33). Kadınlar arasında insidansı % 0.1 ve prevalansı % 2.7'dir. Her yaşta hastalık gelişebilmesine karşın 20-40 yaşları arasında en siktir (34). Tiroid bezi

büyümüştür, hem de bütünüyle etkilenmiştir. Büyüme değişik decelerdedir. Ancak nodüler değildir. Piramidal lob genellikle vizüalizedir. Konturları mevcut multipl lobülasyonlara bağlı irregülerdir. Mikroskobik olarak hipertrofi ve hiperplazi mevcuttur (33,34).

Etyopatogenez

Basedow-Graves hastalığı patogenezindeki ana mekanizma tiroisit üzerindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı oluşan TSH reseptör antikörlerinin (TSHRAb) TSH gibi etki göstermesidir (35). TSHR, sinyal iletiminde c-AMP ve fosfoinositol yolunu kullanan, G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir. Tiroid bezinin dışında (lenf nodu ve kemik iliği) veya içerisinde lenfosit, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulan TSHRAb'ları tarafından TSHR aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda c-AMP yapımı artarak hücrede hiperplazi ve hipertrofi, hormon yapımının artması, vaskülaritede artma gerçekleşir (35,36). Bazı antikörler ise TSHR'ye bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'nin etkisini engeller (TSH'yi bloke edici antikör). Bu bloke ve stimüle edici antikörlerin ikisi de aynı hastada olabilir ve tiroid stimülasyonunun derecesi bunların oranına bağlıdır. Bazı hastalarda antitiroid ilaç, radyoaktif iyot (RAI) veya cerrahi tedavi sonrası bu bloke edici antikörlerin oranında artış olabilir. Ayrıca bu bloke edici antikörler geç dönemde tiroid yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir (11,23). Basedow-Graves hastalığına neden olan birçok predispozan faktör tanımlanmıştır. Basedow-Graves hastalığı bir çok gen lokusunu birlikte tutan kompleks genetik bir hastalıktır (36). Monozigot ikizlerde Basedow-Graves'in görülme oranı % 30-40 iken dizigot ikizlerde bu oran % 3-9 arasındadır (37). Ayrıca Basedow-Graves hastalığı olanların ailesinde veya kendisinde Addison, insülin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroiditi, miyastenia gravis, alopesi areata, çölyak, primer gonadal yetmezlik, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (26,27). Yine gebelikte artmış olan östrojenin etkisine bağlı olarak immünosüpresyon mevcuttur ve doğumdan sonra plasental immünosüpresyonun kalkması sonucu özellikle

postpartum dönemin ilk aylarında Basedow-Graves hastalığının görülme olasılığı artmıştır (38). Sigara içmek, az oranda Basedow-Graves hastalığı ile ilişkili olmakla beraber yüksek oranda oftalmopati ile ilişkilidir (34,39). Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişiler başta olmak üzere iyot veya iyot içeren ilaçlar Basedow-Graves hastalığını ortaya çıkarabilmektedir (36,38). Ayrıca başta Y. Enterocolitica olmak üzere bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların Basedow-Graves hastalığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlere ek olarak IFN- α tedavisi, yüksek Ig-E düzeyi, gibi nedenlerin de Basedow-Graves hastalığına neden olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (40,41).

Oftalmopati patogeneğinde, TSHR veya ona benzer tiroid ile ortak bir anitijen varlığına bağlı olarak ekstraoküler kasların, bağ ve yağ dokunun lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu vardır. Buradaki immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler sonucunda fibroblastlarca hidrofilik glikozaminoglikanlar salınır ve ödem meydana gelir. Dermopati de buna benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır (34,39,47).

GRAVES HASTALIĞINDA KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

Basedow-Graves hastalığında tirotoksikoz bulgularına ek olarak guatr, oftalmopati ve dermopati ile ilgili semptom ve bulgular da eklenmiştir. Çoğu zaman tiroid nodülsüz, yumuşak kıvamlıdır ve normalin 2-3 katı olacak şekilde simetrik ve diffüz olarak büyümüştür. Klinik prezantasyon tirotoksikozisin şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda bulgular hafif veya maskelenmiş olabilir (42).

Metabolik etkiler: Bazal metabolizma hızını ve iştahi artırır, sıcağa tahammül azalır, bazal vücut ısısı artar. Gıda alımı arttığı halde kilo kaybına neden olur.

Kardiyovasküler bulgular: Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi veya atriyal fibrilasyonla birlikte. Nabız hızı artmıştır. Nabız basıncı genişlemiştir. Kardiyovasküler etkiler yüksek akımlı konjestif kalp yetersizliği ile komplike olabilir.

Deri ve ekleri: İnfiltratif dermatopati ise Basedow-Graves hastalığının geç ve nadir (% 2-3) bir bulgusudur. Genellikle tibia ön yüzünde ve ayak sırtında hiperpigmente ve gode bırakmayan ödem seklindedir. Dermatopatiye sıklıkla oftalmopati, yüksek TSHRAb değerleri eşlik eder (39). Yine nadir olarak el ve ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterize tiroid akropakisi görülebilir (41). Derinin ıslak ve nemli olması derideki vasodilatasyon ve hiperdinamik dolaşımın bir parçası olarak aşırı terlemeye bağlıdır. Avuçlarda palmar eritem vardır. Saçlar incedir, kolayca kırılır, zayıftır, dökülme olabilir. Tırnaklarda karakteristik plummer tırnağı bulgusu vardır. Tırnak yatağından distal kısmından ayrılır (41,42).

Gözler: Klinik olarak belirgin oftalmopati % 30-50 kadar hastada görülebilir, ancak görüntüleme yöntemleri ile hastaların tamamına yakınında göz tutulumu saptanabilir. Oftalmopati sıklıkla bilateraldir, fakat tutulum şiddeti asimetric olabilir (39). Oftalmopatinin şiddetine bağlı olarak gözde kapak retraksiyonu, periorbital ödem, ekzoftalmus, göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kemozis, korneal enfeksiyon ve ülserasyon, optik nöropati, papilla ödemi oluşabilir. Bu durum %10 hastada Graves hastalığı yokluğunda da görülebilir ve tiroid ilişkili oftalmopati olarak adlandırılır (39,47).

Graves orbitopatisinde orbital fibroblastlar lokal lenfositlerin etkisiyle glikozaminoglikan salgırlar ve bu glikozaminoglikanların ekstraoküler kaslarda birikmesi sonucu kas ödemi ve fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Üst göz kapağı retraksiyonu kapak ve limbus arasındaki skleranın

genişlemesine neden olur. Tirotoksikozlu hastalarda bakışlar sabit ve parlaktır (39). Graves orbitopatisi bilaterale ve tirotoksikoz oluşumuyla veya öncesinde oluşmuşsa diğer sebeplerle oluşan exoftalmustan ayırıcı tanıya gidilmesine gerek olmaz. Halbuki tek taraflı exoftalmus, tirotoksikozis ile ilişkili olsa bile klinisyeni lokal sebeplere yöneltmelidir (47).

Laboratuvar: Biyokimyasal olarak TSH baskılanmış, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) artmıştır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde sT4 normal, TSH düşük iken sT3 artmış (T3 Tirotoksikozu) olabilir (42). Basedow-Graves hastaların çoğunda TPO'ya karşı (anti-TPO) ve Tg'e karşı (anti-Tg) oluşan antikolar yüksek saptanabilir. Ancak diğer otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve normal kişilerde de pozitif olabilmektedir.

GRAVES HASTALIĞINDA TEDAVİ

Basedow-Graves hastalığı tedavisinde tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, RAİ ve tiroidektomi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak bunlar tirotoksikoz ve oftalmopati bulgularını baskılayan palyatif tedaviler olup, hastalığın immünopatogenezine yönelik bir tedavi su an için mevcut değildir (43). Tedavi seçimi bölgesel farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde erişkin Basedow-Graves hastalığı olanlarda RAİ ilk olarak tercih edilirken, Avrupa ve Japonya'da ise antitiroid ilaçlar ilk sırada tercih edilmektedir (44).

Tedavide 3 etkin yöntem vardır:

1.ANTİTİROİD İLAÇLARLA TEDAVİ:

Thionamidler: (Propiltiourasil, karbimazol, metimazol) Bu grup ilaçların ortak özellikleri, etkilerini TPO üzerinden iyodun oksidasyonu,

organifikasyonu ve iyodotirozinlerin birleşmesini engelleyerek gösterirler. Fakat tiroiddeki depolanmış hormonlar ve iyot alımı üzerine etkileri yoktur (44). Ayrıca yüksek dozlarda propiltiourasil (PTU) (>600 mg/gün), tip1 deiyodinazı inhibe ederek periferde T4'ün T3'e dönüşmesini engeller. Bu etkisi özellikle sT3'ü daha hızlı düşürmesi açısından ciddi hipertiroidizm ve tirotoksik krizde önemlidir (45). PTU ve metimazol intestinal sistemden hızla emilirler, serum yarı ömürleri PTU'da 75 dakika, metimazolde ise 4-6 saattir (46). Ancak bu ilaçların tiroidde birikmeleri ve yavaş metabolizasyonları nedeni ile PTU'nun etki süresi yaklaşık 12-24 saat iken bu süre metimazolde 40 saat civarındadır (95). Ayrıca metimazol eşit dozlarda PTU'ya göre 10 kat daha güçlüdür (44). Tiyonamidlerin diğer önemli özelliği ise immünosüpresif etkileridir. Tiroidde toplandıkları için bu etkisi daha çok burada gözükür. Tiroid hücrelerinde sitokin ve prostaglandin salınımını, antijen sunumunu ve intratiroidal lenfosit infiltrasyonunu azaltabilmektedirler. Ayrıca ilaç tedavisi boyunca tiroid otoantikörlerinin seviyesi düşebilmektedir (46).

PTU'nun metimazole göre plasentaya ve anne sütüne daha az geçmesi ve metimazol ile nadir de olsa aplazia kutis, koanal atrezi ve özofagial atrezi vakaları bulunması sebebiyle, gebe ve emzirenlerde yaygın olarak PTU ilk sırada tercih edilmektedir (48). Basedow-Graves hastalığı tedavisinde beta blokerler çarpıntı, anksiyete, titreme ve sıcak intoleransı gibi aşırı sempatik aktiviteye bağlı yakınmaları azaltmak için kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan propranololün ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu engelleyici etkisi vardır.

Yan etkileri: % 1-5 oranında görülen ateş, döküntü, ürtiker, hafif transaminaz artışı ve artralji gibi minör yan etkileri yanında % 0.5 hastada görülen agranülositoz en önemli yan etkidir (45). Ayrıca özellikle PTU ile vaskülit ve hepatotoksisite görülürken, metimazol ile kolestatik tipte sarılık olabilmektedir (46).

2.RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ (RAI):

Graves hastalarının çoğu tek doz RAI ile etkin bir şekilde tedavi edilir. Hastaların yaklaşık %10'unda 2. doza ihtiyaç duyulabilir. Tedavinin tam olarak etkisinin görülmesi için yaklaşık 3 -6 ay gibi bir süreye ihtiyaç duyulur. Çünkü öncelikle depolanmış hormonlar salınır ve kullanılır.

I- 131 izotopu kapsül veya su içinde verilir. Graves hastalığının tedavisinde doz seçiminde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Standart tedavi dozu 8- 15 mCi'dir. Ancak büyük tiroid bezinde doz artırılır, yüksek radyoaktif iyot uptake'i durumunda doz düşürülür.

Kullanılan dozu hesaplama:

Tiroid glandının ağırlığı(gr)x100-180□Ci/gr

Uygulanacak I -131 dozu: _____

24 h.lik % RAIU

Normal tiroid glandının ağırlığı 15 -20 gramdır. Graves hastalığında sıklıkla ağırlık 40 - 80 gram ya da daha fazladır (1).

Alınan RAI hızla intestinal sistemden emilerek tiroide toplanır ve burada yaydığı beta ışınları ile folikül hücrelerinde inflamasyon, nekroz ve fibroze neden olur (45). Cerrahinin komplikasyonları olmadan tiroid ablasyonu sağlar, ancak 5 yıllık % 30, 10 yıllık % 40 kadar hipotiroidi komplikasyonu gelişmektedir (45). Genellikle tiyonamidler veya cerrahiden sonra nüks gelişen hastalarda tercih edilmektedir.

Radyoaktif iyot tedavisi alındıktan 5- 10 gün sonra radyasyon tiroditine bağlı olarak depolanmış olan hormonların salınımı ile oluşan, tiroide ağrı ile karakterize geçici hipertiroidizm tablosu gelişebilir. Bu sebeple yaşlılarda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda RAI öncesinde tiyonamidler verilebilmektedir (90). Ancak tiyonamidler RAI'nin etkisini azaltabileceği için RAI'den en az 3 gün önce kesilmelidir (44). Radyoaktif iyot tedavisi özellikle

başta sigara içenlerde olmak üzere oftalmopatiyi kötüleştirebilir. Bu etkisi genellikle geçicidir ancak bazen dramatik olabilir. Radyoaktif iyot tedavisi ile beraber oral prednizon (0.4-0.5 mg/kg) tedavisi ile bu etkisi azaltılabilmektedir (47). Gebe ve emzirenlerde RAİ kontrendikedir. Radyoaktif iyot tedavisi alacaklarda gebelik sorgulanmalıdır ve RAİ almış olanların 1 yıl süreyle gebe kalmaması önerilmektedir (48).

3.CERRAHİ TEDAVİ:

Basedow-Graves'li hastanın basıya yol açan büyük guatrı olması, tiyonamidleri ve RAİ'yi tolere edememesi veya istememesi, guatrla birlikte özellikle malign potansiyel taşıyan nodülü olması, genç hasta olması ve RAİ'den sonra oftalmopatinin kötüleşme riski bulunması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilmektedir (49). Gebelikte tiyonamidlerin başarısız olması veya ciddi yan etkileri gelişmesi durumunda özellikle ikinci trimesterde cerrahi uygulanabilir (48,49). Cerrahi tedavi seçiminde geleneksel yöntem olan subtotal tiroidektomi yanında nüks olasılığını azaltmak açısından total veya totale yakın tiroidektomi de tercih edilmektedir (43,49). Cerrahi ile % 90'ın üzerinde hastada hızla düzelme sağlanmaktadır, yaklaşık % 1- 2 hastada laringeal sinir felci veya hipoparatiroidizm komplikasyonları gelişebilmektedir (46).

HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen bu hastalık en sık orta yaş grubunda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Yıllık insidansı binde 0,3- 1,5 olarak bildirilmektedir. Genel popülasyonun %2'sinden fazlasında görülen Hashimoto tiroiditi

kadınlarda erkeklerden daha sıktır (50). Kadın/erkek oranı 6-20 /1'dir. Özellikle 30-50 yaşları arasında sıktır. Genellikle ailede Hashimoto hastalığı, guatr, hipotiroidi veya Graves hastalığı öyküsü mevcuttur (51).

Etiyopatogenez

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında internal (genetik) ve eksternal (çevresel) faktörlerin zararlı bir etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (50). Hashimoto tiroiditinde supressor T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immunitenin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu supressor T lenfositleri, yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama (INF- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroisitleri uyararak MHC-II yuzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikolar oluşturur (51).

Etiyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetel iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (50).

Diyetel iyodun rolü birçok epidemiyolojik çalışmada ve hayvan modellerinde gösterilmiş olup en önemli çevresel faktör gibi görünmektedir (44,51). Yüksek doz iyot direkt olarak makrofajları, dendritik hücreleri, B ve T lenfositlerini uyarır. Sonuçta makrofaj miyeloperoksidaz aktivitesinde artma, dendritik hücre maturasyonunda hızlanma, sirkulasyondaki T lenfositlerin sayısında ve B lenfositlerden immünglobulin üretiminde artma meydana gelir (37,38). İmmün ve inflamatuvar cevapların regülasyonunda esas rol oynayan sitokinlerin bir çok çalışmada otoimmünitede, patojenik apoptotik proseslerde ve Hashimoto tiroiditinin gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (51).

Tiroid glandında sadece lenfosit infiltrasyonu varsa lenfositik tiroidit adını verirken eğer atrofi ve tiroid hücrelerinde eozinofilik değişiklikler ve fibrozis

varsa Hashimoto tiroiditi olarak isimlendirilir. Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu ve nadir germinal merkezler, az kolloid içeren, hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis vardır. Ayrıca tiroglobulin bağlayan lenfosit sayısında artış vardır. Foliküller küçük olmasına karşılık, tiroid hücresi büyüktür, granüler ve pembe stoplazma içerirler. Bu hücrelere Hurthle hücreleri denir (51,52).

Hashimoto tiroiditi diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Basedow-Graves hastalığı %50 vakada Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur. Ayrıca; Tip 1 şeker hastalığı ve Addison hastalığı ile veya vitiligo, pernisiöz anemi, myastenia gravis, romatoid artrit, sistemik lupus eritromatosis, Sjögren sendromu, polimiyalji, sistemik sklerosis, kronik aktif hepatit, primer safra yolları sirozu, dermatitis, otoimmün trombositopeni gibi otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir.

HASHİMOTO HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Hashimoto tiroiditli hastalarının çoğu asemptomatiktir. Ancak aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile prezente olabilir (51) :

- Guatr veya tiroid nodülü
- Hipotiroidi
- Tirotoksikoz (Hashitoksikoz)

Hashimoto tiroiditinde en sık bulgu tiroid büyümesidir. Hastaların %75'inde ötiroid guatr vardır. Hastalar doktora boyunda şişlik, rahatsızlık hissi yakınması ile başvurur ya da başka bir nedenle yapılan muayenede guatr saptanabilir. Tiroid bezi genelde diffuz olarak büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Bazı hastalarda multinoduler guatr olabilir yada çok nadiren tek nodül görülebilir. Piramidal lop belirgin olarak büyümüştür. Çoğu hastada guatr asemptomatik olsa da nadiren ağrı ve hassasiyet olabilir (7). Patolojik olarak lenfoma ve küçük hücreli tiroid kanserleri Hashimoto tiroiditi

ile karışabileceği gibi uzun sũrede Hashimoto tiroiditi lenfoma gelişimi için bir risk faktũrũdũr. Hashimoto tiroiditinde asimetrik bez bũyũmesi, ağrı, ses kısıklığı, lenf nodu gelişimi tiroid lenfomasını akla getirmelidir (7,51).

Kliniğe ilk basvuran hastaların %20'sinde hipotiroidi semptom ve bulguları mevcuttur ya da yıllar içinde gelişir. Hashimoto tiroiditinde hastaların %5'inden azında tipik hipotiroidi gelişimi öncesi tirotoksikoz semptomları grũlebilir (46). Yaklaşık %20 hastada tiroid hormon replasmanı alırken spontan iyileşme sağlanmıştır (45,46). Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ve bunların yakınlarında diğer otoimmun hastalık prevalansı artmıştır. Örneğin; Addison hastalığı, tip1 diabetes mellitus, pernisiyoz anemi, romatoid artrit, myastenia graves, multipl skleroz ve vitiligo Hashimoto tiroiditinde daha sık grũlmektedir (26,38).

Laboratuar Bulguları

Hastaların bũyũk bir kısmı ilk değerlendirmede hipotiroidi ve tiroittir. Ancak nadiren tirotoksikoz vardır. Hashimoto tiroiditinin immunolojik teşhisi çeşitli yöntemlerle serumda anti mikrozomal (antiTPO) ve anti tiroglobulin (anti Tg) antikorlarının saptanması ile konulur. Anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) antikor en yardımcı laboratuar testtir. Ancak antitiroid antikorlar dũřũk titrelerde diğer tiroid hastalıklarında ve hatta normal kişilerde de bulunabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi rutin olarak tanıda gerekli değildir. Ancak antikor negatif olan hastalarda teshiste yardımcı olur. Ayrıca tek nodũlũ olan hastalarda malignitenin ekarte edilmesi için gereklidir (7).

USG' de Hashimoto tiroiditinde tiroid ekojenitesinde azalma ve psdonodũller gözlenir (25).

HASHİMOTO HASTALIĞINDA TEDAVİ

Hashitoksikozun tedavisi: Tedavi beta adrenerjik blokör ajanlarla yapılır. Bu formu Graves hastalığından ayırt etmek zor olabilir. Tiroid dokusu Hashitoksikozda serttir. Graves hastalığında ise yumuşaktır. Tiroid antikor titreleri Hashitoksikozda yüksektir. Bunlara antitiroid ilaçlar başlanırsa hızla hipotiroidizm gelişir.

Hipotiroidizmin tedavisi: fizyolojik dozda (0,1-0,15mg/gün) tiroid hormon (levotiroksin) uygulamasıdır. Yaşlı hipotiroidilerde ve koroner arter hastalığı olanlarda başlangıç doz daha düşük olmalıdır (0,0125- 0,025mg/gün). Doz serum TSH seviyesini normale getirecek şekilde ayarlanmalıdır. Levotiroksin tedavisi ile hastaların antikor titrelerinin düştüğü gösterilmiştir.

Guatrın tedavisi: Guatrı olan ancak hipotiroidisi olmayan hastalarda tiroid hormon replasmanını önerilmektedir. Çünkü tiroid hormon replasmanı guatrın büyümesini sınırlandırır. Altı aylık tedavi ile guatrın % 50- 90 olguda küçüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca Hashimoto tiroiditinin seyrinde hipotiroidi sonradan gelişebileceğinden erken tiroid replasmanı mantıklı görünmektedir (38).

Cerrahi tedavi: Önemli bası semptomları varsa veya malignensi yönünden kuvvetli şüphe varsa düşünülebilir (46). Hashimoto tiroiditinin nadir, atipik ve hızlı tiroid büyümesi olan formunda lokal semptomları geriletmek amacıyla tedavide kortikosteroidler kullanılabilir. 60-80mg/gün prednizon ile başlanıp 3-4 hafta içinde doz azaltılarak tedaviye devam edilir. Cerrahi tedavi Hashimoto tiroiditinde nadiren endikedir. Daha çok kortikosteroidlere cevapsız obstrüktif semptomları geriletmek için kullanılır (35)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tetkik edilen 19 Graves hastası (6 erkek,13 kadın;yaş ortalaması: 34.47±11.76 yıl), 28 Hashimoto tiroiditi (5 erkek, 23 kadın; yaş ortalaması: 44,5±10.94 yıl) ve 11 kontrol olgusu (4 erkek, 7 kadın; yaş ortalaması: 53.9±11.56) alındı.

Tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alınarak boyun muayeneleri yapıldı. Tiroid fonksiyon testi sonuçları ve tedavi durumları belirlendi, boyun ultrasonografileri yapıldı.

Tüm gruplara Tc-99m MIBI sintigrafisi uygulandı. Hastalara hiçbir ön hazırlık (açlık, düşük iyot diyeti vb.) uygulanmadı ve ilaçları da bıraktırılmadı. Olgulara 370 MBq (10mCi) Tc-99m MIBI intravenöz yoldan verildi. Görüntüleme için çift başlı gama kamera (Infinia, GE Medical Systems, Tirat Hacermel, Israel) ve paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatörler kullanıldı. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında dolu ve boş şırıngalar 2 saniyelik süreyle 2 zoomda görüntülendi. Tüm hastalara 20.,60.,120.,dakikalarda tükürük bezleri kolimatörün merkezinde olacak şekilde statik görüntüler alındı. 20., 60., 120. dakikalarda parotis ve submandibular bezlere elips şeklinde irregüler tarzda; zemin aktivite içinde suborbital alana tüm hastalar için eşit büyüklükte ilgi alanları çizildi.Tükürük bezlerinde Tc-99m-MIBI tutulum değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$TT = \frac{T - Z.A.}{B - A}$$

TT: Tükürük bezi tutulumu,
T: Tükürük bezi sayımı,
Z.A: Zemin Aktivite
B: Dolu şırınga sayımı,
A: Boş şırınga sayımı.

İstatistiksel analizde SPSS 15,0 istatistik paket programında ki kare testi, Kruskal Wallis varyans analizi (her bir grupta ardışık ölçümler arasındaki farkın karşılaştırılmasında) ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kruskal Wallis varyans analizinde post hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak farkın yaratan grup belirlendi. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı düzey olarak kabul edildi.

RADYOFARMASÖTİĞİN İŞARETLENMESİ

Teknesyum-99m işaretleme öncesi Tc-99m jeneratöründen (Ultratechnekow FM MO99/Tc99M) sağıldı.

Sestamibi vial içeriği:

1,0 mg methoxyisobutylisonitrile
0,064 mg stannous chloride
1,0 mg L-cysteine hydrochloride monohydrate
2,6 mg sodium citrate dihydrate
20,0 mg D-mannitol

Viale maksimum aktivite 10-11 GBq'i geçmeyecek şekilde Tc-99m perteknetat eklenerek 10 dakika kadar kaynatılıp oda ısısında soğutuldu.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda Graves hastalığı Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının tiroid bezlerinde 20. dk., 1., 2. saatlerde Tc-99m MIBI tutulumları hem sayısal hem de görsel olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda Tc-99m MIBI görüntülerinden parotis ve submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulumu hesaplandı. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının tükürük bezlerindeki Tc-99m MIBI tutulumları hesaplandı.

Tablo-1: Kontrol, Graves Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditi gruplarının yaş ortalamaları.

	Kontrol Grubu (n:11)	Graves Hastalığı (n:19)	Hashimoto Tiroiditi (n:28)
Yaş Ort±SD	53.9±11.56	34.47±11.76	44.5±10.94
Minimum	39	18	18
Maksimum	74	55	57

Tablo 2: Kontrol grubu (n=11) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan parotis bezlerindeki MIBI tutulumlarının ortalama değerleri

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.02	0.04	0.028	0.005
60.dk.Up.	0.02	0.04	0.030	0.006
120.dkUp	0.02	0.04	0.030	0.006

Tablo 3: Kontrol grubu (n=11) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan submandibular bezlerindeki MIBI tutulumlarının ortalamları

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.01	0.03	0.018	0.005
60.dk.Up.	0.01	0.04	0.019	0.007
120.dkUp	0.01	0.04	0.020	0.006

Tablo 4: Hashimoto grubu (n=28) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan parotis bezlerindeki MIBI tutulumlarının ortalamları

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.01	0.06	0.035	0.013
60.dk .Up	0.01	0.06	0.036	0.013
120.dkUp.	0,02	0.06	0.036	0.012

Tablo 5: Hashimoto tiroiditi grubu (n=28) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan submandibular bezlerdeki MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.01	0.06	0.030	0.011
60.dk.Up.	0.01	0.06	0.033	0.013
120dk.Up	0,01	0.06	0.032	0.010

Tablo 6: Graves hastalığı grubu (n=19) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan parotis bezlerindeki MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.01	0.07	0.034	0.015
60.dk.Up.	0.02	0.06	0.034	0.014
120 dk Up.	0,01	0.06	0.036	0.013

Tablo 7: Graves hastalığı grubu (n=19) hastalarının 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan submandibular bezlerdeki MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D
20.dk. Up	0.01	0.06	0.025	0.013
60. dk. Up.	0.01	0.06	0.027	0.015
120. dk.up	0,01	0.07	0.030	0.018

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının arasında 20. , 60. ve 120. dakikalarda hesaplanan sayısal MIBI tutulum değerleri Kruskal Wallis varyans analizi yöntemiyle karşılaştırıldı.

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Kontrol gruplarında parotis bezlerinde 20., 60. ve 120. dakikalarda Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve Kontrol gruplarında submandibular bezlerde 20., 60. ve 120. dakikalarda Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p<0.05$).

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının 20., 60. ve 120. dakikalarda hesaplanan MIBI tutulum değerleri arasında farkı yaratan grubun belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı:

Hashimoto grubunda submandibular bezlerde 20.dk. (ort±sd:0.03±0.01), 60.dk. (ort±sd:0.03±0.01) ve 120.dk. (ort±sd:0.03±0.01) Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol grubuna (20. dk. ort±sd:0.01±0.005; 60.dk ort±sd:0.01±0.007; 120. dk. ort±sd:0.02±0.006) göre istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi($p<0.05$).

Graves hastalarında submandibular bezlerde 20.dk. (ort±sd:0.02±0.01) Tc-99m MIBI tutulumunda kontrol grubuna (20. dk. ort±sd:0.01±0.005) göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.045$). Ancak Graves hastalarında 60. ve 120. dakikalarda submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulumunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamasına rağmen ortalama değerlerin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0.05$).

20. dakikada parotis bezlerinde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Hashimoto tiroiditi grubundaydı. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

60. dakikada parotis bezlerinde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Hashimoto tiroiditi grubundaydı. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

120. dakikada parotis bezlerinde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Graves hastalığı grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

20. dakikada submandibular bezlerde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Hashimoto tiroiditi grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

60. dakikada submandibular bezlerde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Hashimoto tiroiditi grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

120. dakikada submandibular bezlerde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Hashimoto tiroiditi grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptandı.

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditli bireylerin tükrük bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunun otoimmüniteden etkilenip, normal bireylerle farklılık gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

Otoimmün tiroid hastalıkları tüm dünyada sıkça rastlanan sağlık problemlerindendir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinden oluşan otoimmün tiroid hastalıkları batılı toplumların % 2–5 ini etkileyen, en sık görülen otoimmün hastalıklardır (35,37). Otoimmün tiroiditler içinde en sık Hashimoto tiroiditine rastlanır (51). Graves hastalığı ise iyot eksikliği olmayan toplumlarda hipertiroidinin en sık formunu oluşturmaktadır (33). Bu hastalıklarda tiroid bezinin T ve B lenfositlerle infiltrasyonu, tiroid otoantikörlerinin üretimi ve bunların sonucunda farklı klinik belirtilerle ortaya çıkarmaktadır (27,28). Otoimmünite; immün sistemin kendi organ, doku, hücre, protein veya lipoproteinine yönelik immün reaksiyon göstermesidir. Normalde tüm doku organlara karşı intrauterin yaşamdan başlayan bir self-tolerans bulunmaktadır. Bu toleransın sonradan yok olması ya da yetersiz kalması ile o doku ya da moleküle karşı immün reaksiyon ortaya çıkmaktadır. Böylece; ilgili doku, organ ya da molekülde fonksiyonel yetersizlik, inflamatuvar sürecin aktivasyonu, hücre apoptozunun tetiklenmesi gibi olumsuzluklarla karşılaşmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı tiroid bezine karşı immün toleransın kaybolması ve çevresel, genetik faktörlerin birlikte rol oynaması sonucu ortaya çıkar.

Tc-99m MIBI miyokardiyal iskeminin görüntülenmesinde, paratiroid patolojilerinin tespitinde ve tümör tarama ajanı olarak kullanılmaktadır. İlk

olarak miyokardın perfüzyonunu görüntülemeye kullanılmıştır. Biyodağılım çalışmaları sırasında tükrük bezi, tiroid dokusu, iskelet kası, karaciğer, dalak, akciğerler ve kalpte tutulum gösterdiği rapor edilmiştir (16,18). Tc-99m MIBI katyonik ve lipofilik bir ajandır. Kesin uptake mekanizması bilinmemekle birlikte Tc-99m MIBI uptake'i için sağlam hücre mebranı ile mitokondriyal bütünlük gerektiği gösterilmiştir. Pasif miyokardiyal transport ile hücre içine alındığı düşünülmektedir. Hücre içinde negatif transmembran potansiyelinden dolayı mitokondride birikir. Ortamda yüksek miktarda kalsiyum iyonu bulunduğu kalsiyumunda bir katyon olması nedeniyle Tc- 99m MIBI'nin hücre dışına çıktığı gösterilmiştir. İrreversible iskemik hasarda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu arttığında mitokondriyal yıkım gerçekleşir ve Tc-99m MIBI'nin miyokardda tutulumu görülmez. Buda miyokardiyal iskeminin görüntülenmesinin temelini oluşturur.

Tc-99m MIBI tiroid ve paratiroid bezlerinde erken dönemde birikir. Geç dönemde ise tiroid ve paratiroid bezlerinde farklı zamanlarda washouta uğrar ve bu şekilde paratiroid patolojilerinin görüntülenmesine olanak sağlar.

Ayrıca tümör tarama ajanı olarakta kullanılmaktadır. Tümöral dokuda kan akımı ve mitokondriyal konsantrasyon arttığı için Tc-99m MIBI tutulmakta ve tümör dokusunun görüntülenmesine izin vermektedir.

Otoimmün tiroiditli hastalarda tükrük bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunu araştıran az sayıda literatür bulunmaktadır. Daha çok otoimmün hastalıklarda (sjögren sendromu, romatoid artirit, otoimmün tiroiditler...) tükrük bezlerinin Tc-99m perteknetat tükrük bezi sintigrafisi ile fonksiyonel durumunu araştıran çalışmalar mevcuttur.

Changlai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle ekzokrin bezleri etkileyen, yaygın, kronik, otoimmün, inflamatuvar bağ dokusu hastalığı olan Sjögren sendromlu hastalarla histopatolojik olarak, tükrük bezlerinde lenfositik infiltrasyonun otoimmün tiroiditli hastalarla benzer özellik gösterdiği bulunmuştur. Çalışmaya 10 yılı aşkın otoimmün tiroidit öyküsü bilinen 40 hasta ve 61 sağlıklı kontrol olgusu alınarak 5 mCi Tc-99m perteknetatın intravenöz enjeksiyondan sonra 30 dakika süreyle ardışık görüntüler elde edilerek, tükrük atılımı 200 mg askorbik asit ile 15. dakikada sitimüle

edilmiştir. Tükürük bezlerine ve arka plana ROI çizilerek maksimum atılım oranı hesaplanmıştır. Tükürük bezi fonksiyonlarının otoimmün tiroiditli hastalarda parotis bezlerinde tutulumu $ort. \pm SD = 0.48 \pm 0.04$ iken sağlıklı kontrol grubunda parotis bezlerinde $ort. \pm SD = 0.64 \pm 0.10$ ve submandibular bezlerde ise otoimmün tiroiditli hastalarda tutulumun $ort. \pm SD = 0.46 \pm 0.13$ iken kontrol grubunda submandibular bezlerde $ort. \pm SD = 0.55 \pm 0.06$ olduğu saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı fark bulunarak, kontrol grubuna göre otoimmün tiroiditli bireylerde tükürük bezi fonksiyonlarının anlamlı derecede bozulduğu bildirilmiştir (52). Biz bu çalışmadan farklı olarak Tc-99m perteknetat yerine Tc-99m MIBI'yi kullanarak tükürük bezlerini değerlendirdik. Bizde çalışmamızda otoimmün tiroiditli bireylerde submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulumu kontrol grubuna göre yüksek saptadık (Tablo-5, 7).

Kao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 14 hipertiroidili ve 10 normal bireyde 10 mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu sonrası pinhole kolimatör ile görüntüleme yaparak tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumu araştırmışlar. Bu çalışmada hipertiroidili bireylerde tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumun ($ort. \pm SD = 5.31 \pm 0.78$) sağlıklı bireylere ($ort. \pm SD = 2.35 \pm 0.14$) göre yüksek olduğu ve hipertiroidi tanısında Tc-99m MIBI tutulumunun kullanılabileceği bildirilmiştir ($p < 0.005$) (54). Bizim çalışmamızda da hipertiroidi tablosunda bulunan Graves hastalıklı grupta submandibular bezlerdeki Tc-99m MIBI tutulumu hem Hashimoto tiroiditi grubuna, hemde kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Graves hastalığı grubunda submandibular bezlerde MIBI tutulumunun yüksek olarak saptanmasının kan akımı artışına ve mitokondri sayısının artışına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca Hashimoto tiroiditi ile kontrol grubunda da Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında Hashimoto tiroiditli olgular lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Hashimoto tiroiditi grubunda submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulumunda zamanla artan anlamlı bir değişiklik olduğu saptanmıştır (Tablo- 3, 5,7).

Otoimmün hastalıklarda tükürük bezi fonksiyonlarının sintigrafik olarak değerlendirilmesi amacıyla Süslü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada romatoid artirit, sjögren sendromu, hashimato tiroiditi tanısı olan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. 10mci (370mBq) Tc-99m perteknetat

intravenöz olarak enjekte edildikten sonra çalışmanın 30. dakikasında 3ml. limon suyu ağız boşluğuna enjektör ile verilmiş ve her iki parotis ve submandibular tükrük bezleri değerlendirmeye alınmıştır. Tükrük bezlerine ve sağ orbita üzerine arka plan için ROI'ler çizilip semikantitatif olarak tükrük bezi fonksiyonları hesaplanmıştır. Sintigrafik olarak parotis bezi fonksiyonu, romatoid artiritli grup ve sjögrenli hastalarda parotis bezi üzerine çizilen ROI'lerden elde edilen verilere göre ortalama değerler sırasıyla (ort.±SD=5.57±2.19), (ort.±SD=4.13±0.97) olarak hesaplanmıştır ve hashimoto tiroiditine (ort.±SD=5.62±1.91) göre daha düşük bulunmuştur (p=0.001). Submandibular bezlerde ise Hashimoto grubunda (ort.±SD=6.16±2.04) tükrük bezi fonksiyonları bozulmuş olarak tespit edilmiştir (p=0.018) (14). Bizim çalışmamızda da Hashimoto grubunda submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulumu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi.

Koczor Rozmusa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada otoimmün tiroid bezi hastalıklı ve sağlıklı gönüllülerde tükrük bezi salgısının tiroid hormonlarından etkilenip etkilenmediği araştırılmış ve bu amaçla çalışmaya 106 otoimmün tiroiditli kadın hasta ve 15 sağlıklı gönüllü alınarak tükrük bezi fonksiyonları incelenmiştir. Olguların hipotiroidi, hipertiroidi durumu tiroid otoantikörlerinin (TPO-Ab, Tg-Ab, TR-Ab) kandaki konsantrasyonu belirlenmiştir. Olgulara Tc-99m tükrük bezi sintigrafisi uygulanmış. Bazal ve uyarılmış tükrük bezi salgı hacmi hesaplanmıştır. Hipotiroidi tablosundaki otoimmün tiroiditli bireylerde tükrük bezi salgı miktarı düşük (%57) saptanırken, hipertiroidili hastalarda tükrük bezi salgı miktarının daha fazla olduğu (%75) belirlenmiştir. Sonuç olarak tükrük bezi salgısı tiroid hormon üretiminden, kandaki tiroid otoantikör konsantrasyonundan etkilendiği ve bu olayın tükrük bezindeki otoimmün süreçlerle ilgili olduğu ileri sürülmüştür (53). Bizim çalışmamızda da otoimmün tiroiditli hastalarda tükrük bezlerinde otoimmüniteye sekonder kan akımı ve mitokondri sayısının artmış olmasına bağlı Tc-99m MIBI tutulumu yüksek saptanmıştır.

Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves hastalıklı, Hashimoto tiroiditli bireylerde ve kontrol olgularında tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumu

araştırılmıştır. Tüm gruplarda Tc-99m MIBI görüntülerinden aktivitenin yarılanma zamanı (T1/2), maksimum aktiviteye ulaşma zamanı (Tmax) değerleri hesaplanarak MIBI tutulumlarının tedaviden, TSH değerlerinden etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının kan otoantikör düzeyleri ile MIBI tutulumları arasındaki ilişki saptanmaya çalışılan bu çalışmaya 30 Graves hastalıklı, 30 Hashimoto tiroiditli (15 atrofik,15 hipertrofik formda), 40 kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak boyun muayeneleri yapılmış. Hastaların kanlarında hemogram, tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH) ve tiroid otoantikörlerine bakılarak, tüm hastaların tiroid ultrasonografileri yapıldıktan sonra tüm gruplara Tc-99m MIBI tiroid sintigrafisi uygulanmış. Hastalara LEHR kolimatör altında 370 MBq (10 mCi) Tc-99m MIBI intravenöz yoldan verilerek dinamik çekim yapılmış. Tüm hastalara 20. dakika, 1. ve 2. saatlerde tiroid bezi statik görüntüleri alınmış. Dinamik görüntülerde tiroid ve altındaki bölgeden zemin ilgi alanı alınarak yapılan çizimlerden elde edilen zaman-aktivite eğrilerinden T1/2 ve Tmax, tiroid bezindeki Tc-99m MIBI tutulumu hesaplanmış. Sonuç olarak Gravesli hastalarda (ort.±SD=1.01±0.63) tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumunun yüksek olduğu belirlenmiş. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastalara Tc-99m MIBI intravenöz yoldan verilerek 20. dakika, 1. ve 2. saatlerde tükrük bezlerine statik görüntüler alınmıştır. Gravesli hastalarda submandibular bezlerde Tc-99m MIBI tutulum değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptandık (55). Her iki çalışmada da bu durumun tiroid bezindeki inflamasyona bağlı olarak kan akımında, membran geçirgenliğinde, mitokondri sayısında artışa bağlı olduğu gösterilmiştir (Tablo- 7).

Santos ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada Hashimoto tiroiditinin hipertrofik formunda MIBI tutulumunu arttığını ve radyoaktif madde klirensinin yavaşladığını saptamışlardır (p=0.0003). Hipertrofik formda artmış tutulumun nedeni olarak sentez defekti ile oluşan TSH artışı sonucunda gelişen tiroid hipertrofisi gösterilmiştir. Böylece TSH ve uptake arasındaki korelasyon açıklanmıştır. Hashimoto tiroiditinin atrofik formunda ise Tc-99m MIBI tutulumunun azaldığı bildirilmiştir (p=0.0001). Bu formda lenfositik

infiltrasyonun tiroid bezinde atrofiye ve fibrozise neden olduğu, bunun da düşük MIBI tutulumunu açıkladığı bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve kontrol gruplarında 20. dk. ve 1. 2. saatlerde hesaplanan parotis bezlerindeki Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak Hashimoto tiroiditi grubu hastalarının submandibular bezlerinde MIBI tutulumunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo- 5).

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditli bireylerin tükürük bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunun otoimmüniteden etkilenip, normal bireylerle farklılık gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

Sonuç olarak Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında submandibular bezlerde saptanan farklı Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol grubuna göre zamanla değişiklik göstermesi otoimmünite, yüksek mitokondri sayısı ve inflamatuvar reaksiyon gibi histopatolojik bulgularla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında önerimiz; Tc-99m MIBI sintigrafisi otoimmun tiroiditli hastalarda tükürük bezlerinin otoimmüniteden erken dönemde etkilenip etkilenmediğini gösterebilir.

VII. ÖZET

Bu çalışmanın amacı Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditli bireylerin tükrük bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunun normal bireylerle ve kendi aralarında farklılık gösterip göstermediğini saptamaktır.

Çalışmaya 19 Graves hastası (6 erkek, 13 kadın; yaş ortalaması: 34.47 ± 11.76 yıl), 28 Hashimoto tiroiditi (5 erkek, 23 kadın; yaş ortalaması: $44,5 \pm 10.94$ yıl) ve 11 kontrol olgusu (4 erkek, 7 kadın; yaş ortalaması: 53.9 ± 11.56) alındı. Tüm olgulardan anamnez alınarak boyun muayeneleri yapıldı. Tiroid fonksiyon testi sonuçları ve tedavi durumları belirlendi, boyun ultrasonografileri yapıldı. Tüm gruplara ön hazırlık yapılmadan (açlık, düşük iyot diyeti, ilaç kesimi vb.) Tc-99m MIBI sintigrafisi uygulandı.

Olgulara 370 MBq (10 mCi) Tc-99m MIBI intravenöz yoldan verildi. Görüntüleme için çift başlı gama kamera (Infinia, GE Medical Systems, Tirat Hacermel, Israel) ve paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatörler kullanıldı. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında dolu ve boş şırıngalar 2 saniyelik süreyle 2 zoomda görüntülendi. Tüm hastalara 20., 60., 120. dakikalarda tükrük bezleri kolimatörün merkezinde olacak şekilde statik görüntüler alındı. 20., 60., 120. dakikalarda tükrük bezlerinde Tc-99m-MIBI tutulum değerleri ilgili alanlara ROI çizilerek hesaplandı. $BT:(B-ZA/C-A)$ (BT: Bez tutulumu, B:Bez sayımı, Z.A: Zemin Aktivite C:Dolu şırınga sayımı, A:Boş şırınga sayımı).

Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında parotis bezlerinde 20., 60. ve 120. dakikalarda Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında submandibular bezlerde 20., 60. ve 120. dakikalarda Tc-99m MIBI tutulum

değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Hashimoto grubunda submandibular bezlerde 20.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.03\pm 0.01$), 60.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.03\pm 0.01$) ve 120.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.03\pm 0.01$) Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol ve Graves hastalığı grubuna göre zamanla anlamlı derecede değişiklik olduğu belirlendi ($p=0.02$).

Graves hastalarında submandibular bezlerde 20.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.02\pm 0.01$), 60.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.02\pm 0.01$) ve 120.dk. ($\text{ort}\pm\text{SD}=0.03\pm 0.01$) Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol ve Hashimoto grubuna göre zamanla anlamlı derecede arttığı saptandı ($p=0.02$).

Sonuç olarak Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında submandibular bezlerde saptanan farklı Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol grubuna göre zamanla değişiklik göstermesi otoimmünite, yüksek mitokondri sayısı ve inflamatuvar reaksiyon gibi histopatolojik bulgularla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında Tc-99m MIBI sintigrafisi otoimmun tiroiditli hastalarda tükürük bezlerinin otoimmüniteden erken dönemde etkilenip etkilenmediğini gösterebilir.

VIII. SUMMARY

DETECTION OF THE INVOLVEMENT OF SALIVARY GLANDS IN AUTOIMMUNE DISEASES OF THYROID GLAND BY USING Tc-99m MIBI SCINTIGRAPHY

The aim of this study was to determine the involvement in the salivary glands of the patients with Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis by detecting the changes of Tc-99m MIBI uptake.

Nineteen patients with Graves' Disease (6 men, 13 women; mean age: 34.47 ± 11.76 years), 28 Hashimoto disease patients (5 men, 23 women; mean age: 44.5 ± 10.94 years), and 11 euthyroid controls (4 men, 7 women; mean age: 53.9 ± 11.56 years) were included in the study. Medical history from all patients were obtained and their neck examination were carried out. None of the patients had complaint such as pain, xerostomia and lack of taste. Thyroid function test results and treatment conditions were determined (patients were not receiving treatment), and neck ultrasonography were performed. None of the patients had thyroid nodule. Tc-99m MIBI scintigraphy was applied to all groups. 370MBq (10 mCi) Tc-99m MIBI was given intravenously. For imaging double headed gamma camera (Infinia, GE Medical Systems, Tirat Hacermel, Israel) and parallel hole, low energy, high resolution (LEHR) collimator was used. Full and empty injectors were scanned in 2 zoom for 2 seconds before and after injection. Static images were taken in the 20., 60., 120., minutes by positioning salivary glands in the center of the collimator. Uptake values of parotid and submandibular glands were calculated by drawing elliptical ROIs and using the formula for uptake calculation.

As a result, in all three groups, in parotis glands, a statistical significant difference between Tc-99m MIBI uptake in the 20th, 60th, 120th minutes was not detected ($p>0.05$).

In Graves'Disease, Hashimoto Thyroiditis and Control Group ; a statistical significant difference between Tc-99m MIBI involvement rate in the 20th, 60th, 120 th. minutes was detected in submandibular glands ($p<0.05$).

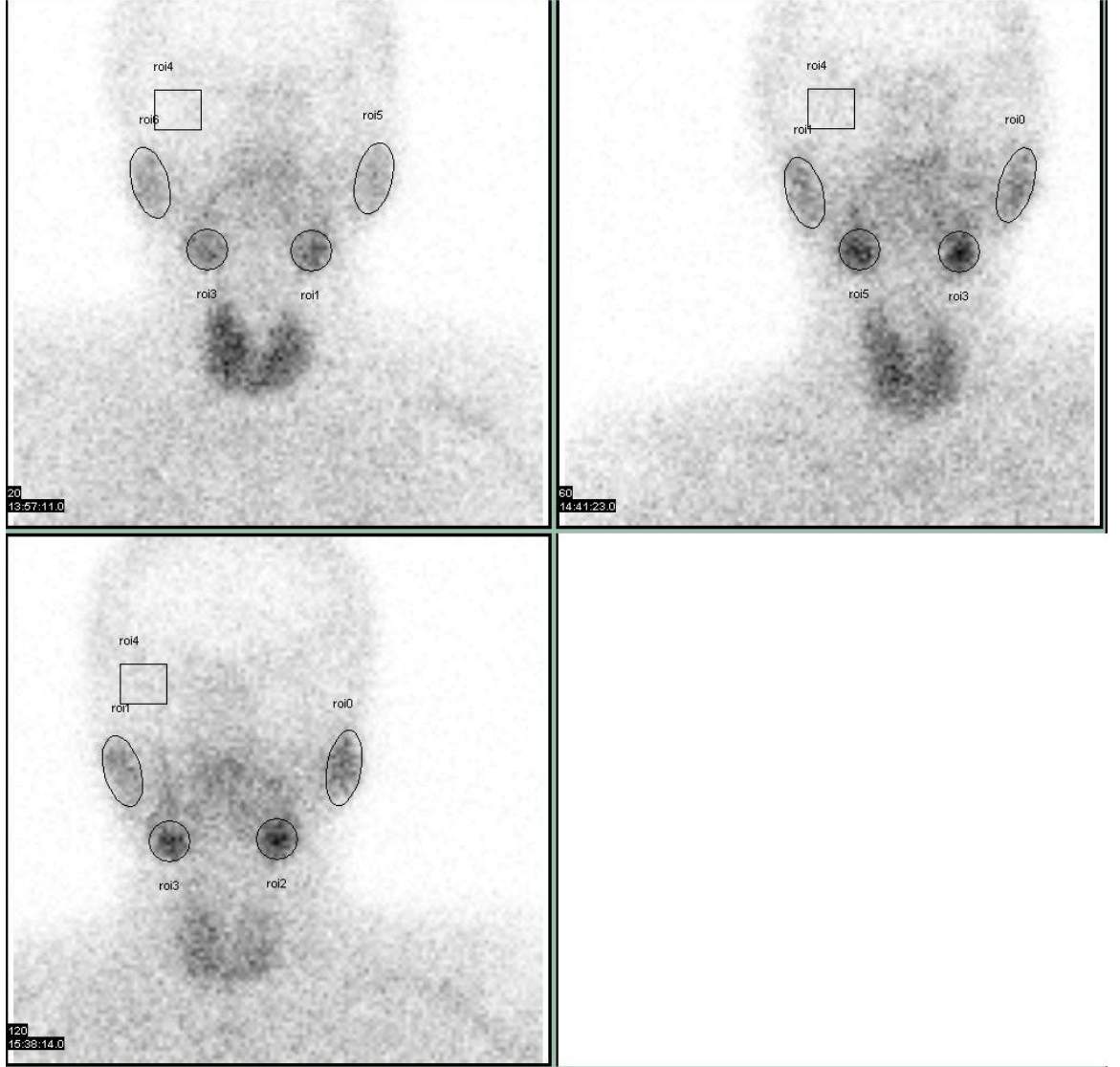
In the Hashimoto Thyroiditis group, in submandibular glands, 20th min. (Mean \pm SD: 0.03 ± 0.01), 60th min. (mean \pm SD: 0.03 ± 0.01) ve120th min. (Mean \pm SD: 0.03 ± 0.01) of Tc-99m MIBI uptake values were significantly higher than the control group (20th.min mean \pm SD: 0.01 ± 0.005 ; 60th min. mean \pm SD: $0.01 \pm 0,007$; 120th.min mean \pm SD: 0.02 ± 0.006) ($p <0.05$).

In Graves' Disease the uptake values of Tc-99m MIBI in submandibular glands were significantly higher than the control group at 20th min. ($p=0.045$). Although no statistical significant difference was detected at 60th and 120th minutes, the uptake values of Tc-99m MIBI were higher than the control group.

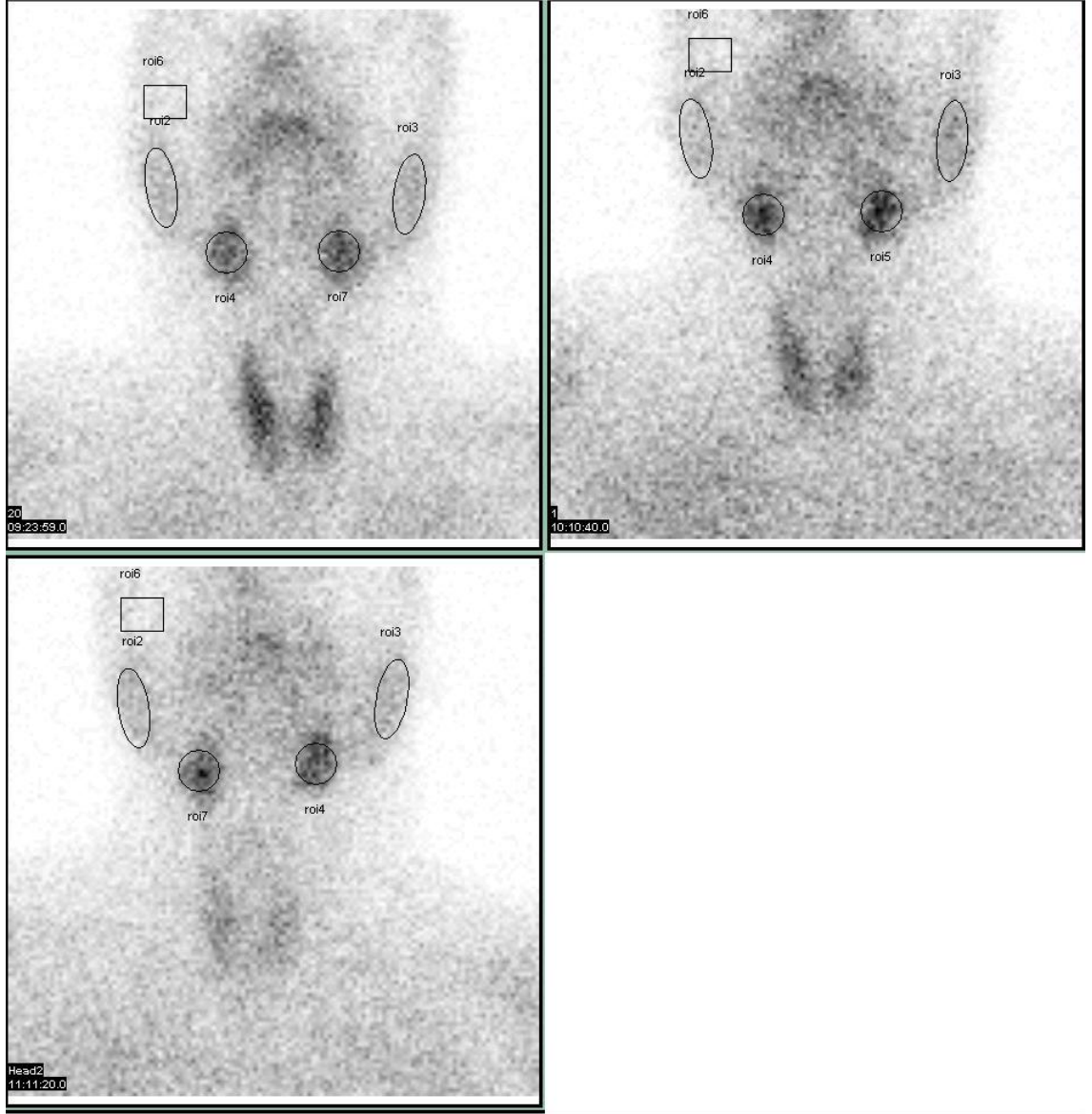
We observed changes in Tc-99m-MIBI uptake in submandibular glands in Graves'Disease and Hashimoto Thyroiditis group which differ from the control group is thought to be related to the histopathological changes such as autoimmunity, high mitochondria number, and inflammatory reaction. Our findings suggest that Tc-99m MIBI scintigraphy could be used in the early detection of autoimmune diseases that affect salivary glands.

IX. EKLER

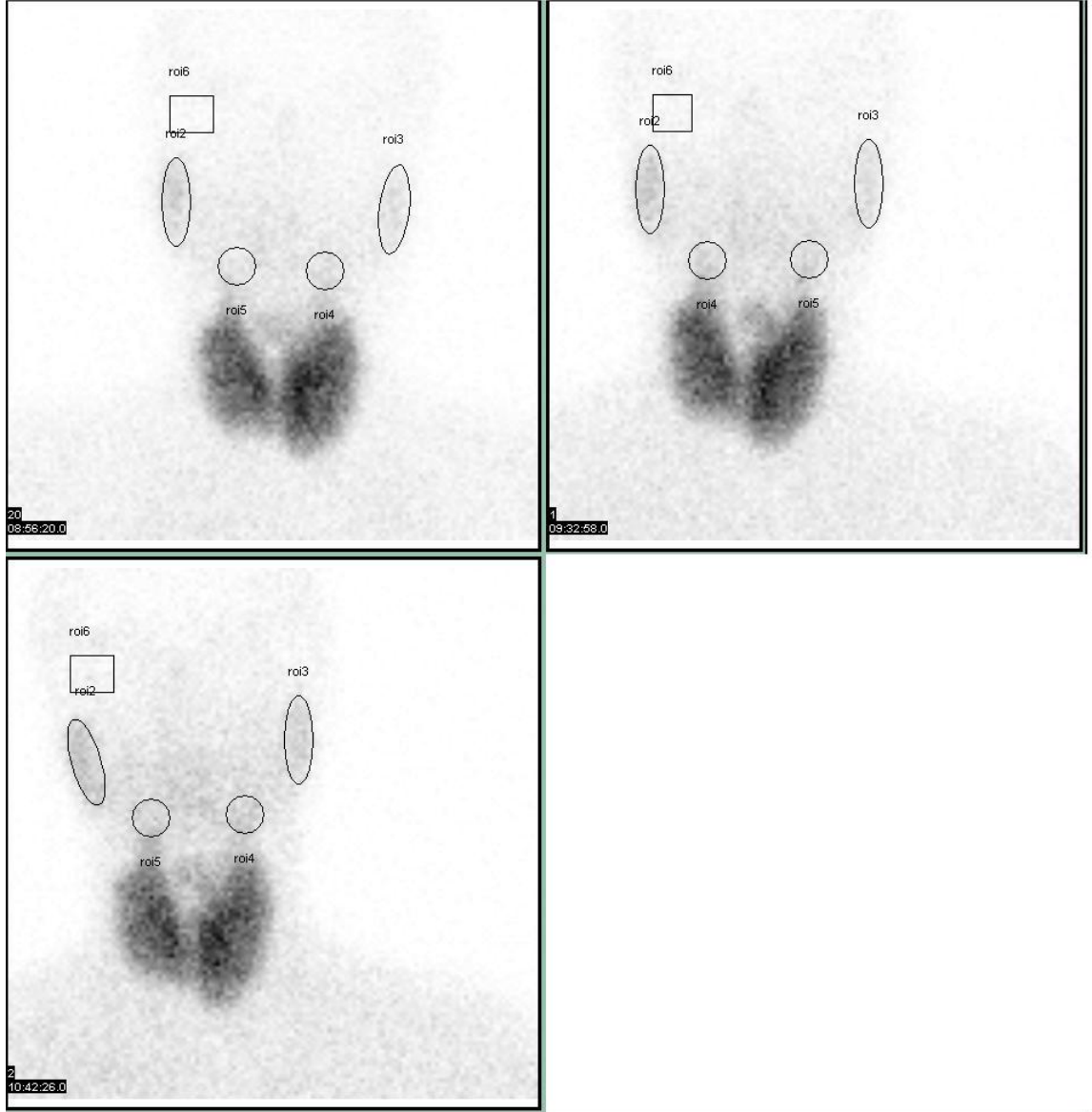
Çalışmaya alınan hastalarda Tc-99m MIBI sintigrafisine ait görüntülerden ekler verilmiştir.



Şekil-1 Kontrol grubunda sırasıyla 20.,60. ve 120.dakika tükürük bezleri ve arka plana ROI çizimi



Şekil-2 Hashimoto hastalarında 20.,60. ve 120.dakika tükürük bezleri ve arka plana ROİ çizimi



Şekil-3 Graves hastalarında 20.,60. ve 120.dakika tükürük bezleri ve arka plana ROİ çizimi

X. KAYNAKLAR

1. Harvey A.Ziessman, Janis P.O'Malley, James H. Thrall. *The Requisites Nuclear Medicine*. Missouri A Harcourt Health Sciences Company, 2006: 71 -112
2. Abdelhamid H. Elgazzar. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine* Berlin: Springer 2001: 127 -140
3. Michael A.Wilson. *Texbook of Nuclear Medicine*. Jesus A.Bianco and Michael A. Wilson. Philadelphia, Lippincott.1998: 34.
4. Erdil TY, Öncel Ç. Kanmaz B. et al. Comprasion of 99m Tc MIBI and Tl -201 scintigraphy in vizulation of supressed thyroid tissue. *J Nucl. Med.* 2000; 41: 1163.7
5. Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell; *Gray's Anatomy for Students*. Pan-American and International Copyright Conventions. 2007: 916 -919.
6. Prof. Dr. Figen Gövsa Gökmen; *Sistematik Anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi 2003: 602 - 605
7. Gullu S. *Tirotoksikozlar. İc Hastalıkları 2th edition*. Elçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). Günes Kitabevi, Ankara. 2003;2193-2210

8. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A. Thyroid hormones as molecular determinant of teromogenesis. *Acta Physiol Scand* 2005; 184: 265- 83.
9. Polihar R, Kennedy P, Zieglar M. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine, beta hydroxylase and chromogranine-A5 in hypothyroid patients before and following replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 277- 81.
10. Pustorino S, Foti M, Calipari G. Thyroid – intestinal motility interactions summary. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004; 50: 305- 15.
11. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ. Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 237- 46.
12. Fazio S, Palmieri AE, Lombardi G. Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Reseach* 2004; 59: 31- 50.
13. Anatomy and physiology of the salivary glands ; Junvary 24, 2001
14. Süslü H. , Yıldız M. Otoimmun hastalıklarda tükürük bezi fonksiyonlarının sintigrafik olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi Süleymen Demirel Üniversitesi, 2007
15. Cheng – pei, Chang yu- chien, Shiau , et al Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis *Head Neck*. 2003
16. Chiu M. L., Kronauge J. F., Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)-technetium (I) in cultured mause fibroblasts. *J. Nucl. Med.* 1990, 31: 1646 -1653
17. Freeman L.M. *Nuclear Medicine Annual* 1994. Role of TI- 201 and Tc-99m MIBI in tumor imaging. Abdel-Dayem H. M., Macanpinlac H. A., et.al. New York, 1994: 181 -234.

18. Piwnica-Worms D, Kronauge J F, Chiu M L: Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82: 1826 -1838.

19. Croasdale I. R., Buscombe J. R., Hilson A. J. W. Tc-99m MIBI uptake in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997;24: 88 -90.

20. Adams B. K., Fataar A., Nizami A. Technetium-99m-sestamibi uptake in myeloma. *J. Nucl. Med.* 1996, 37: 1001 -1002.

21. Beanlands RSB, Dawood F, Wen, et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation*, 1990; 82: 1802 -1814.

22. Marshall R. C., Leidholdt E. M., Zhang D. et al. Technetium -99m hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile and thallium-201 extraction, washout and retention at varying coronary flow rates in rabbit heart. *Circulation*. 1990, 82: 998 -1007

23. Vattimo A, Berteli P, Burrioni L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile Comparison with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med*, 1992; 36: 315 -8.

24. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4042- 4047..

25. Weetman AP, De Groot L. Autoimmunity to the thyroid gland. In: *Thyroid disease manager*. Chicago: Endocrine Education, 1999 (www.thyroidmanager.org).

26. Tait K, Marshall T, Berman J. et al. Clustering of autoimmune disease in parents of siblings from type 1 diabetes Warren Repository. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 358- 62

27. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1: 483- 8
28. Simmonds MJ, Gough SC. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA- 4 and beyond. *Clin and Exp Immunol* 2004; 136: 1- 10
29. Leslie J. DeGroot, J. Larry Jameson. *Endocrinology*. 4th ed, Sydney: W.B. Saunders Company 2001: 1422 -1443
30. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. *Williams Textbook of Endocrinology 10th edition*. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374- 422.
31. Weetman AP. Grave's disease 1835- 2002. *Horm Res*. 2003;59:114- 118.
32. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1236- 1248.
33. Davies TF. The pathogenesis of Graves' Disease. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition*. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;457- 473.
34. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves'disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2003;24: 802- 835.
35. Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29: 417- 424.

36. Ginsberg J. *Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ. 2003;168:575- 585*
37. Weetman AP. *Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. Eur J Endocrinol. 2003;148:1- 9.*
38. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. *The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004;150:605- 618.*
39. Perros P, Dickinson AJ. *Ophthalmopathy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;474- 487.*
40. Fatourechi V. *Localized myxedema and thyroid acropachy. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;488- 499. graves*
41. Streetman DD, Khanderia U. *Diagnosis and treatment of Graves disease. Ann Pharmacother. 2003;37:1100- 1109.*
42. Cooper DS. *Hyperthyroidism. Lancet. 2003;362:459- 468.*
43. Miehle K, Paschke R. *Therapy of hyperthyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111:305- 318.*
44. Cooper DS. *Treatment of thyrotoxicosis. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;665- 694.*
45. Cooper DS. *Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352:905- 917.*

46. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin North Am.* 2004;84:833- 847.
47. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21: 168- 199.
48. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18: 267- 288
49. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. *South Med J.* 2002;95: 493- 505.
50. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. S.456- 457
51. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2: 1
52. Changlai SP, Chen WK, Chung C Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis). Department of Nuclear Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan
53. Koczor-Rozmus et al. (Evaluation of salivary gland function in women with autoimmune thyroid diasesed) *J Nucl Med* 1999;35:72-6
54. Kao CH, Wang SJ, Liao SQ, et al Quick diagnosis of hyperthyroidism with semiquantative 30-minute technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitrile thyroid uptake. *J Nucl Med* 1993;34:71-4
55. Santos A O, Zantut – Wittmann D E, Nogueira R O, et al. Tc-99m sestamibi thyroid uptake in Euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J. Nucl Med,* 2005; 259 -304.