

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**OTOİMMÜN TİROİDİTLİ BİREYLERDE (HASHİMOTO
TİROİDİTİ VE GRAVES HASTALIKLI) Tc-99m MIBI
TUTULUMUNUN ÖTİROİD BİREYLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EBRU RÜKŞEN DURSUN

Tez Danışmanı

PROF. DR. ELVAN SAYIT BİLGİN

Manisa, 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emekleri olan, tezimi hazırlamamda bilgi ve desteklerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Elvan Sayıt Bilgin'e ve Yrd. Doç. Dr. F. Gül GümüŖer'e; beraber çalıŖmaktan mutluluk duyduğum bölüm arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde bana desteğini her zaman hissettiren sevgili eşim Mustafa RükŖen'e, hekimlik mesleğini seçmemde ve bu meslekteki başarılarımda büyük katkıları olan aileme sevgilerimle.

Ekim, 2008

Ebru RükŖen Dursun

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Tiroid bezinin anatomisi	
2. Tiroid bezinin emriyoloji ve histolojisi	
3. Tiroid bezinin fizyolojisi	
4. Graves hastalığı	
5. Hashimoto tiroiditi	
III. AMAÇ	25
IV. YÖNTEM VE GEREÇ	27
V. SONUÇLAR	30
VI. TARTIŞMA	48
VII. ÖZET	53
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	55
IX. EKLER	57
X. KAYNAKLAR	66

GİRİŞ

Tiroid bezinin nükleer tıp yöntemleriyle yapısı ve fonksiyonunun saptanmasında farklı radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisinde günümüzde en sık kullanılanı Teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetattır. Diğerleri ise; İyot-131 (I-131), İyot-123 (I-123), Talyum-201 (Tl-201), Tc-99m Metoksi-izobütil-izonitril (Tc-99m MIBI), Flor-18 Florodeoksiglikoz (F-18 FDG), İyot-131 Metaiyodobenzilguanidin (I-131 MIBG), İndium -111 (I-111)'dir (1).

Tc-99m perteknetat ucuz, kolay elde edilebilir, radyasyon dozu düşük, kısa yarı ömürlü bir radyofarmasötiktir. Tiroid bezi tarafından uptake'e uğrar ancak hormon sentezine katılmaması bir dezavantajıdır. I -123 ve I -131 ise hem uptake'e uğrar hem de senteze katılırlar (2).

Tc-99m MIBI öncelikle miyokardın perfüzyonunu görüntülemek için kullanılmıştır. Katyonik lipofilik Tc-99m MIBI'nin fizyolojik tutulum alanları arasında tiroid bezide vardır. Sağlam hücre membranı varlığında Tc-99m MIBI uptake ve retansiyona uğrayabilir, hücre membranından pasif difüzyonla geçer, elektrostatik çekim nedeniyle %90'ı mitokondride birikir. Birçok bilim adamı Tc-99m MIBI'nin tiroid bezindeki tutulumunun TSH düzeyinden bağımsız olduğunu, baskılanmış tiroid dokusunda da tutulum olabileceğini göstermiştir. Böylece Tc-99m MIBI hasta hazırlığı gerekmeden tiroid sintigrafisi yapabilmeyi mümkün kılar (3, 4, 5).

Graves hastalığı tirotoksikoz vakalarının %70–80'ini meydana getiren, sıklıkla orta yaşlı bayanları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Hastalarda genellikle diffüz büyük bir tiroid bezi bulunur ve tiroid bezinde radyoaktivite tutulumu artmış olarak izlenir. Hastalarda hipertiroidi kan tablosu hakimdir.

Hashimoto tiroiditi ise 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 (3,1).

Bu çalışmada otoimmün tiroidit hastalığı (graves hastalığı ve hashimoto tiroiditi) ve tiroid bezinde nodülü olmayan, ötiroid kontrol grubunun tiroid bezlerinde Tc-99m MIBI uptake'ini karşılaştırarak zaman aktivite eğrisinden yararlanıp Tc-99m MIBI'nin yarılanma süresi, maksimum uptake süresi; 5. dakika, 20. dakika, 1. saat ve 2. saatteki MIBI yakalanma oranları (tiroid bezine ve altındaki alana çizilen ilgi alanları ile) hesaplandı. Ayrıca 5. dakika, 20. dakika, 1. saat ve 2. saatteki MIBI uptake'leri submandibuler tükrük bezleri ile görsel olarak karşılaştırıldı. İki gruba Tc-99m perteknetat sintigrafisi de uyguladık. Bu sintigrafide de görsel olarak teknesyumun uptake'ini değerlendirdik.

TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

Glandula thyroidea, cartilago thyroidea'nın dış yan ve aşağısında boynun ön bölgesinde servikal 5. ve torakal 1. vertebralar arasında yerleşmiştir.

2. ve 3. trachea halkalarının ön yüzlerini çaprazlayan ve lateral lobları birbirine bağlayan bir isthmus ile iki lateral lob içerir. H harfi şeklinde damardan zengin ve yaklaşık 30–60 gram ağırlığındadır (6,7).

TİROİD BEZİNİN ARTERLERİ

İki büyük arter besler:

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

A) Ramus glandularis anterior: Tiroid bezinin üst kenarı boyunca uzanır, isthmustan 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) İ inferior 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).

TİROİD BEZİNİN VENLERİ

Glandula tiroidea'nın yüzeyinde ve trakeanın önünde bir pleksus oluştururlar. Bu ven pleksusundan 3 ven başlar. İlk ikisi v. tiroidea süperior ve v. tiroidea media olup v. jugularis interna'ya açılır. Üçüncüsü v. tiroidea inferior adını alarak v. brachiocephalica'ya açılır (7,8).

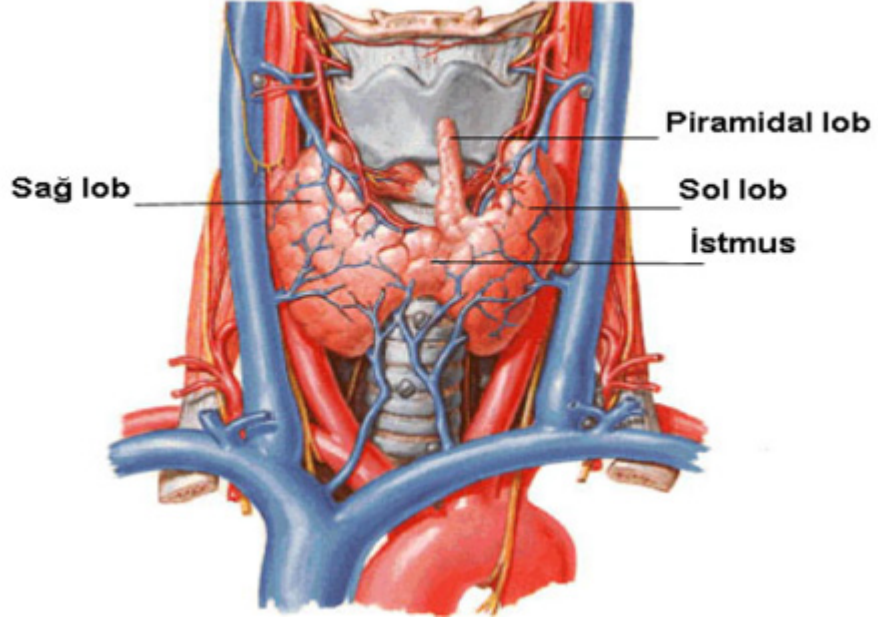
TİROİD BEZİNİN LENFATİK DRENAJİ

Tiroid bezinin lenfatik drenajı trakeanın yanlarında bulunan lenf düğümleri (nodi paratracheales) ile v. jugularis interna boyunca m. Omohyoideus'un aşağısında bulunan derin servikal düğümlere (nodi servikales profundi) gerçekleşir (6).

TİROİD BEZİNİN SİNİRSEL İNNERVASYONU

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 paralizisi meydana gelmektedir. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler vagustan köken alırlar (8).

Süperior laringeal sinir ganglion nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar, öne-aşağıya ilerleyerek larinkse yaklaşıncı 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 (9, 10, 11).



Resim-1: Tiroid Bezi Anatomisi

TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonel dönemin 4. haftasında farinksin ön duvarında endodermal bir kalınlaşma olur. Bu kalınlaşma sonra ductus thyroglossus denilen bir divertikül şekline dönüşür (7).

Dilin foremen caecum'u orjin yerini, ductus thyroglossus ise tiroid bezinin son yetişkin pozisyonunu alırken migrasyon yolunu belirtir. Ductus thyroglossus genellikle gelişim esnasında erken kaybolur fakat kalıntıları bir kist veya foramen caecum'a bir bağlantı şeklinde (bir fistül gibi) bulunabilir.

Tiroid bezinin kalıntıları ayrıca:

- Dil ile bağlantılı (lingual tiroid),
- Migrasyon yolu boyunca,
- Tiroglossal kanal boyunca glanddan yukarıda (piramidal lob) şeklinde bulunabilir (6).

TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid alçak küboidal kolumnar hücrelerle döşeli ve tiroglobulinden zengin kolloid içeren sferik foliküllerden oluşur (12).

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid dokusunun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan foliküller meydana gelir. Her lobülde ortalama 2– 40 folikül vardır. Erişkin tiroidi yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Her bir folikül içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücrelerine tiroisit adı da verilir.

Tiroidde bulunan diğer bir hücre tipi olan parafoliküler hücre ya da C hücresi tiroid folikülleri arasında izole gruplar halinde ya da folikül epitelinin bir parçası olarak yer alır. Bu hücrelerin en çok dikkati çeken özelliği çok sayıda bulunan küçük (100 -180 μm çapında) hormon içeren granülleridir. Bu hücreler kalsitonin sentez ve salgılanmasından sorumludur. Bu hormonun esas etkisi kemik resorpsiyonunu inhibe ederek kan kalsiyum düzeyini düşürmektir. Kan kalsiyum konsantrasyonundaki bir yükselme ile ise kalsitonin salınımı tetiklenir (13).

TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid, salgı ürünü büyük miktarlarda depolanan yegane endokrin bezdir. Bu depolanma aynı zamanda hücre dışındaki kolloid içinde olması ile de alışılmışın dışında bir olaydır. Tiroid kolloidi yüksek molekül ağırlıklı (660,000) bir glikoproteinden (tiroglobulin) oluşmuştur (13).

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık yüzde 93'ü tiroksin ve yüzde 7'si triiyodotironin'dir. Fakat tiroksinin hemen tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır, ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık

gösterir. T3, T4'ün yaklaşık dört katı güçtedir fakat kanda T4'den çok daha az miktarlarda bulunur, kanda çok daha kısa süre kalır (14).

Tiroid ven kanında az miktarda revers T3 (3, 3', 5' triiyodotironin) ve diğer bileşiklerde bulunur. RT3 etkin değildir (15).

Tiroksinin normal oluşumu için iyodürler şeklinde yaklaşık 1 mg/hafta iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için sofraya tuzu yaklaşık 100.000'de bir oranında sodyum iyodür katılarak iyotlanır. Ağız yoluyla alınan iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır. Ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından alınıp tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır (14).

FOLİKÜLLERDE HORMON SENTEZİ VE DEPOLANMASI

Bu olay dört evrede olur:

1. Tiroglobulin sentezi: Diğer protein salgılayan hücrelerdeki gibi kaba endoplazmik retikulumda protein sentezi, endoplazmik retikulumda ve golgi kompleksinde karbonhidrat eklenmesi ve oluşan veziküllerdeki tiroglobulinin hücrenin apikal yüzeyinden folikül lümenine salınması yoluyla gerçekleşir (13).

Tiroid hormonları salgılanıncaya kadar tiroglobüline bağlı kalır. Salgılanacakları zaman kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir (15).

2. Dolaşımdaki iyodürün tutulması (Uptake) : İyodürler kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve foliküllere taşınır. Tiroid hücresi bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi özel bir yeteneği vardır. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır. İyodür pompası normal bezde iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık otuz katına kadar konsantre edebilir. İyodür tutulmasının hızı çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi tiroid sitümüle edici hormon (TSH)

konsantrasyonudur. TSH tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken hipofizektomi ile azalır (14).

İyot yakalanması vücuttaki iyodür miktarında önemli değişiklik yapmayarak iz dozda radyoaktif iyot verilerek araştırılabilir (15).

3. İyodinin aktivasyonu: İyodür iyonları ya yeni oluşan iyot (I₀) yada I₃ şeklinde okside iyoda dönüşür, tirozin aminoasidi ile birleşebilecek hale gelir. İyodinin bu oksidasyonu hidrojen peroksitle birlikte iyodürleri okside edebilen güçlü bir sistem oluşturan peroksidaz enzimiyle sağlanır. Peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer (14).

4.Tiroglobulinin tirozin kalıntılarının iyotlanması: Yukarıdaki olayların aksine tirozin kalıntılarının iyotlanması folikül hücreleri içinde değil, hücrelerin apikal bölgesindeki membran ile temas halinde bulunan kolloid içinde gerçekleşir (13).

İyodürün tiroglobulin molekülüyle bağlanması tiroglobulinin organikleşmesi olarak isimlendirilir. Okside iyot, moleküler şekilde bile direkt fakat yavaş olarak tirozin aminoasidine bağlanır. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT) sonra diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonra giderek artan miktarda iyodotirozin molekülü birbirine kenetlenir. Kenetlenme reaksiyonlarının ana hormonal ürünü tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalan tiroksindir. Ayrıca bir molekül MIT ile bir molekül DIT birbirine kenetlenir ve depolanmış hormonun onbeşte biri kadar olan triiyodotironin (T₃) oluşur (14).

Tiroid bezi günde yaklaşık 80 mikrogram (µg) T₄, 4 µg T₃ ve 2 µg RT₃ salgılar. MIT ve DIT salgılanmaz. Ayrıca parafoliküler hücrelerde kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonu salgılanır.

İyotlanmış tirozinler mikrozomal iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile deiyodine edilir. Bu enzim iyotlu tirozinleri etkilemez; T₃ ve T₄ dolaşıma geçer. Deiyodinasyonla serbestleşen MIT ve DIT bezde tekrar kullanılır ve hormon sentezi için iyot pompasının sağladığı iyotun yaklaşık iki katını

sağlar. Doğuştan iyodotirozin deiyodinaz eksikliği olan hastalarda MIT ve DIT idrarla atılır ve iyot eksikliği belirtileri gözlenir (15).

TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI

Normal total plazma T₄ düzeyi yaklaşık 8 µg/dl, T₃ düzeyi 0,15 µg/dl dir. Her ikisinin de büyük kısmı plazma proteinlerine bağlanır. Şimdi ikisi de radyoimmün test ile ölçülmektedir ve bu protein bağlı iyotun (PBI) dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerinin bir belirteci olarak kullanılmasının yerine geçmiştir. Normal PBI düzeyi 6 µg/dl kadardır.

Tiroid hormonlarını bağlayan plazma proteinleri albumin; önceleri tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) şimdi transtretin adı verilen bir prealbumin; tiroksin bağlayan globülin (TBG)'dir. Bunlardan T₄'i bağlama sığıası en yüksek olanı albümin, en düşük olanı ise TBG'dir. Bununla birlikte fizyolojik koşullarda T₄ bağlama afinitesi en yüksek olanı TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T₄'ün çoğu fizyolojik koşullarda TBG'e bağlıdır. Transtretinin yarı ömrü 2 gün, TBG'ninki 5 gün ve albumininki 13 gündür (15).

TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMASI

T₄ ve T₃ karaciğer, böbrekler ve birçok başka dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda normalde dolaşımdaki T₄'ün üçte biri T₃'ün %45'i RT3'e çevrilir. Dolaşımdaki T₃'ün sadece yaklaşık %13'ü tiroid tarafından salgılanır, %87'si T₄'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Benzer şekilde dolaşımdaki RT3'in sadece %5'i tiroid tarafından salgılanır, % 95'i T₄'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Deiyodinasyonda 2 farklı enzim yer alır; T₃ oluşumunu katalizleyen 5'-deiyodinaz ve RT3 oluşumunu katalizleyen 5-deiyodinaz. T₃ ve RT3 daha sonra çeşitli diiyodotironinlere çevrilir.

T₃ ve T₄ genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını

regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar. Hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Yani tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler (16).

T3 ve T4 salınımı anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH; T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki tiroid hormonlarının artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (Negatif feed back). TSH'ın salınımı ise hipotalamustan salgılanan tiroitropin salgılatıcı hormonun (TRH) kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının salınımının artmasıyla metabolizma hızı %60 -100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ile metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür.

Tiroid hormanları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (17,14).

Çekirdekdeki tiroid hormon reseptörü c-erb-A onkogeni ile homolog olan bir reseptör ailesine aittir. Tiroid hormonu reseptör etkileşmesi sonucunda hücre çekirdeğinde RNA polimerazın etkinliğinde artış gözlenir. DNA'nın RNA'ya kopyalanması sonucu protein sentezi, onu izleyen enzim ve hücre etkinliği artar. Tiroid hormonları hücre zarındaki Na /K ATPaz'ı doğrudan uyarır. Na ve K taşınması ve oksijen kullanımını artırır (18).

TİROİD FONKSİYONLARINI BELİRLEME

Tiroid fonksiyon bozukluklarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur. Ancak doku hormon konsantrasyonlarının rutin ölçümü mümkün değildir.

Total tiroid hormon düzeyleri tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği için tiroid bezinin fonksiyonlarını çoğu zaman doğru olarak yansıtmazlar. Bu nedenle genellikle serbest hormon düzeyleri kullanılır. Ayrıca sensitif TSH (sTSH) ile tanımlanan

hipertiroidizm veya hipotiroidizmin derecesini ortaya koymak için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gerekir (19).

Sensitif TSH hipertiroidizmdeki en düşük TSH düzeylerini bile ayırt edebilir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeyini güvenilir bir şekilde ayırt edebilmektedir. Bu teknikle TSH düzeyleri 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilir. Ayrıca LH, FSH ve HCG ile klasik bir radyoimmünassay (RIA) yöntemi olan TSH ölçümüne göre daha az çapraz reaksiyon verir (19,20).

TİROİD HASTALIKLARINDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

A. Dolaşımdaki Tiroid hormonları ve Tiroidle ilişkili Hormonlar ve Bileşiklerin Ölçülmesi Serum veya plazma total ve serbest T3 ve T4 düzeylerinin ölçülmesi halen kliniğin en önemli desteğini oluşturmaktadır. T4 ve T3 daha çok proteinlere bağlıdır, birçok faktör (hastalıklar, medikasyon, genetik faktörler) proteine bağlanmayı etkileyebilir. Bundan dolayı biyolojik olarak aktif olan hormon havuzunu yani serbest veya bağlı olmayan TSH testlerinin sensitivite ve spesifitesindeki artış tiroid fonksiyonlarının laboratuvar incelemesini önemli ölçüde iyileştirmiştir. TSH düzeyleri serbest T4 ve T3'deki değişikliklere cevaben değiştiğinden tiroid testlerinin değerlendirilmesinde ilk aşama olarak TSH'ın baskılanmış, normal veya artmış olup olmadığına bakılması mantıklı olacaktır. Oldukça hassas bir yöntem olan immunoradiometrik analizlerle (IRMAs) TSH 0.004 mU/L düzeylerinin altında olduğunda bile ölçülebilmektedir. TSH IRMA testinin yaygın olarak kullanılması TRH stimülasyon testini gündem dışına itmiştir, intravenöz bolus 200 -400 µg TRH verilmesine yetersiz TSH cevabı IRMA testi ile ölçülen bazal TSH'ın baskılanmış değeri ile aynı anlama gelmektedir.

Anormal TSH düzeyinin bulunmasından sonra hipertiroidizm (baskılanmış TSH) veya hipotiroidizm (yükselmiş TSH) tanısının doğrulanması için dolaşan tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir.

Otoimmün tiroid hastalığı en kolay şekilde TPO ve tiroglobuline (Tg) karşı gelişmiş dolaşan antikörlerin ölçümü ile saptanabilir. Tek başına Tg'e karşı antikor gelişimi ender olduğundan, sadece TPO antikorunun ölçülmesi akıllıca olacaktır. Ötiroid kadınların %5-15'i ve ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında tiroid antikörleri mevcuttur. Otoimmün hipotiroidizimli hastaların hemen tamamı ve Graves hastalığı olanların %80'den fazlasında TPO antikörleri mevcuttur, sıklıkla yüksek düzeydedir.

Tiroid stimulan immünglobulinler (TSI) Graves hastalığında TSH-R'yi uyaran antikörlerdir (26).

B.TİROİD BEZİNİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

ULTRASONOGRAFİ İLE GÖRÜNTÜLEME (USG):

Kolay uygulanabilen, her zaman tekrarlanabilen, invaziv olmayan bir yöntemdir. Tiroid bezi yüzeyde olduğundan 1 -2 mm. çapındaki yapıların bile görülmesi mümkündür. Palpasyon ile tiroid bezi büyüklüğü hakkında, çok az hata ile belirli bir fikir edinilse de, mutlaka USG yapılmalıdır.

Ses ötesi dalgalar kullanılarak yoğunluk farkı ve buna bağlı olarak akustik fark gösteren strüktürleri, değişik eko vermesinden yararlanarak görüntülemek mümkündür. Bu yöntem sayesinde tiroid glandı içerisindeki, normal dokudan farklı eko veren nodüller saptanabilir.

USG fonksiyonel bilgiden çok anatomik bilgi sağlar. Tiroid bezinin arka bölümündeki nodüllerin solid bölümünün ince iğne aspirasyon biyopsisi ile incelenmesinde de USG'den faydalanılır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) VE NÜKLEER MANYETİK REZONANS (MRI) GÖRÜNTÜLEME:

BT pahalı bir inceleme yöntemi olduğundan ancak gerçekten gerekli olduğu koşullarda uygulanmalıdır. İntratorasik lezyonlar göğsün kemik strüktürleri dolayısı ile USG ile incelenemediğinden BT ile incelenmelidir. Tiroid hormonu ile supresyon tedavisi altında bulunan hastalarda radyonüklidlerle sintigrafi tiroide ait iyi bir görüntü vermez. Bunlarda uygulanan USG'de yeterli olmazsa BT ile inceleme gerekir.

MRI uygulamaları da BT gibi çok pahalı inceleme grubundadır. Orbita ve mediasten incelemelerinde BT'nin yararlı olmadığı koşullarda MRI'dan yararlanılabilir (27).

SİNTİGRAFİK GÖRÜNTÜLEME:

Tiroid bezinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesini sağlar. Tiroid bezinin sintigrafik incelenmesinde ucuz, kolay elde edilebilir özellikte ve radyasyon dozunun düşük olması nedeniyle Teknesyum-99m perteknetat en çok kullanılan radyofarmasötiktir (2).

Kötü imaj kalitesi ve yüksek radyasyon dozu nedeniyle I -131 rutin tiroid sintigrafisinde kullanılmaz. Ancak uzun yarı ömrü nedeniyle geç imajlama olanağı vermesi hedef/background oranının yüksek olması avantajlarıdır. Bu nedenle substernal guatr ve tiroid kanserlerini görüntülemeye öncelikle tercih edilmelidir (3).

Tiroid sintigrafisinin endikasyonları arasında tiroid nodüllerinin fonksiyonunu belirleme, ektopik tiroid dokusunun dedeksiyonu (lingual tiroid), mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısı (substernal guatr), tiroiditin klinik takibinin yapılması, tiroid kanserlerinde tarama sayılabilir (1).

Tiroid sintigrafisi tiroid nodüllerinin fonksiyonları hakkında bilgi verir. Tiroid nodüllerinde radyofarmasötiğin tutulma miktarı etraf tiroid dokusu ile karşılaştırılır. Tiroid parankimine göre daha fazla aktivite tutulumu gösterenler

sıcak (hiperaktif) nodül olarak tanımlanır. Hiperaktif nodüller tiroid nodüllerinin %5-10'unu oluşturur. İyot eksikliği bölgelerinde bu oran daha da yüksek bulunabilir. Nodülde ve etraf dokuda aktivite tutulum miktarı nodül fonksiyonu ve hastalığın evresi hakkında bilgi verir. Tiroid parankiminde aktivite tutulumu azalmış ise nodülün otonomi kazandığı ve ürettiği tiroid hormonlarının oluşturduğu TSH süpresyonu ile etraf dokunun çalışmadığı ve aktiviteyi tutmadığı anlaşılır. Genellikle 2,5cm.'nin üstündeki hiperaktif nodüllerin otonomi kazandığı bilinmektedir. Hiperaktif nodüllerde malignite riski çok düşüktür, %1 civarında kabul edilir (1, 2).

Tiroid nodüllerinin %80-85'i sintigrafide aktivite tutulumu göstermez, hipoaktif (soğuk) nodül olarak tanımlanır. Bunların %10-15'inde tiroid kanseri bulunur. Ilık nodüller tiroid parankimi ile aynı düzeyde aktivite tutulumu gösterir. Ilık nodüllere %10 -15 civarında rastlanır ve %10 civarında tiroid kanseri görülür (2, 3).

Tc-99m perteknetat ve I -123 sintigrafilerinde nadiren nodüllerin aktivite tutuşlarında uyumsuzluk olabilir. Teknesyum sintigrafisinde sıcak görünen nodül I-123 sintigrafilerinde soğuk nodül görünümünü ortaya çıkarabilir. Bu durum bazı nodüllerde moleküler seviyede iyot yakalama fonksiyonunun normal olmasına rağmen organifikasyon kusuru olması ile açıklanmıştır. Uyumsuz aktivite tutulumu gösteren nodüllerde özellikle foliküler lezyonlar ve tiroid kanserleri görüldüğüne dair vaka takdimi şeklinde yayınlar olsa da daha sonra yapılan çalışmalar sonrasında uyumsuz görüntünün büyük oranda tiroid nodüllerine bağlı olduğu anlaşılmıştır (3, 6,12). Kusic ve arkadaşlarının çalışmasında nodüler ve multinodüler guatrı olan 316 hastaya her iki radyofarmasötik ile sintigrafi ve biyopsi yapılmış. Birbirinden bağımsız 5 kişi tarafından yapılan değerlendirme sonucunda sintigrafik görüntülerde %5 -8 oranında uyumsuzluk bulunmuş, bu nodüllerin hiçbirinde tiroid kanseri tespit edilmemiştir (13).

Tc-99m perteknetat molibden 99 / Tc -99m jeneratöründen perteknetat formunda elde edilir. Molibdenin yarı ömrü 66 saat, 740 -780 keV enerjili beta bozunumu ile %87'si Tc-99m'a; %13'ü Tc 99'a dikey olur. Tc-99m perteknetat'ın yarı ömrü 6,02 saat olup 140 keV gama saçır. Tc-99m

perteknetat ile tiroid sintigrafisinde vasküler yapılar ve özefagusun vizualizasyonu olabilir. Tiroid bezinde uptake düşükse imaj kalitesi düşüktür.

Tc-99m perteknetat tiroid dokusu foliküler hücrelerinde iyot gibi yakalanır (trapping), fakat organifiye edilmez. Yani tiroid hormon üretiminin ileri aşamalarına katılmaz (2).

I -123 siklotronda üretilir. Pür gama ışını saçan, 159 keV gama enerjisi ve 13,2 saat yarı ömrü olan ve tanıda kullanılan en iyi radyoizotoptur. İyot uptake'i ve tiroid imajlaması için kullanılır. Retrosternal tiroid dokusunu çok iyi gösterir. Uptake düşük olsa bile imaj kalitesi iyidir. Ancak pahalı olması, elde edilebilirliğinin güçlüğü nedeniyle rutinde kullanılamaz.

I -123 ve I -131 ise tiroid dokusu folikül hücrelerinde yakalanır (trapping), sonra peroksidazca monoiyodotironin (MIT), diiyodotironin (DIT), triiyodotironin (T3), tetraiyodotironin (T4) oluşur (3).

Tc-99m perteknetat'ın bilinen yan etkisi yoktur. İyot ile görüntüleme yapılırken iyot alerjisi sorgulanmalıdır. Sintigrafik görüntülemelerde en önemli kontraendikasyon ise hamilelik ve emzirmedir. Emziren annelere sütünü en az 1 gün boşa sağması önerilir.

Tiroid bezinin iyot uptake'inin belirlenmesi için sıvı veya kapsül formundaki iyotun oral verilmesinden 2 ve 24 saat sonra tiroid bezinden uptake cihazı ile yapılan eksternal sayım ile verilen aktivitenin ne kadarının bez tarafından tutulduğu hesaplanır.

2. saatteki ilk ölçüm radyoiyotun folikül tarafından yakalanmasını, 24. saatteki ölçüm ise iyodun hormon sentezine giriş salınımı hakkında bilgi verir. Normal değerler 2. saatte %5 -10, 24. saatte %10 -30 arasında değişir.

Radyoaktif iyot uptake'i hipertiroidi, Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, hashitoksikoz, antitiroid ilaç kesilmesine bağlı rebound, eksojen TSH salgılayan tümörlerde artarken; hipotiroidi, iyot yüklenmesi, ilaçlar (L-tiroksin, propiltiourasil, metimazol, bromidler, sulfonamidler, yüksek dozlarda salisilat, perklorat, fenilbutazon, tiyosiyanat, nitratlar, civa ileşikleri), subakut tiroidit, kronik atrofik tiroidit, tiroid hormon tedavisi, ektopik tiroid hormonu sentezleyen tümör varlığında düşer (1,2).

GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı von Basedow hastalığı olarak da isimlendirilir. Tiroid glandının hiperfonksiyonu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Diffüz guatr, tirotoksikoz (kanda tiroid hormonlarının aşırı yükselmesi sonucu çevre dokuların yüksek seviyedeki hormonların etkisi altında kalması ile ortaya çıkan fizyolojik ve klinik bulguların oluşturduğu tabloyu tanımlayan terimdir), infiltratif orbitopati ve oftalmopati (Graves oftalmopatisi) ve bazen infiltratif dermopati ile karakterizedir. Hastalığın tiroid komponenti otoimmün tiroiditle yakından ilişkilidir. Dolaşımında mevcut antikorlar hormon reseptörlerini stimüle eder (TSH-R) tiroid glandının etkilerini taklit ederek Graves hipertiroidizmini ortaya çıkarırlar (21, 22, 23).

Graves oldukça yaygın bir hastalıktır. İyot eksikliği olmayan yörelerde 40 yaştan önce ortaya çıkan hipertiroidizmin en sık sebebidir ama her yaşta görülebilir. Çeşitli çalışmalarda hastalığın prevalansı yaklaşık %1 olarak saptanmıştır. Ayrıca genel olarak kadınlarda erkeklerden 5 -10 kat daha sık görülür (28, 29, 25, 23).

GRAVES HASTALIĞINDA ETYOLOJİ

Graves hastalığı organa spesifik otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalarının serumunda TSH'dan farklı yapıdaki long acting thyroid stimülatör=LATS bulunur. Bu faktörün Ig G sınıfında olduğu ve tiroidi stimüle eden hormon reseptörünün (TSH-R) bu antikor için reseptör olduğu gösterilmiştir. Sonraki yıllarda Thyroid Stimulating Antibody (TSAb), hastaların %95'inin periferik kanında saptanmıştır. Sonuçta bu antikorlar; TSH-R'ne bağlanarak tiroid hormonlarının düzensiz salgılanmasına yol açarlar. Bu stimülasyon gebelikte fetüsa da aktarılabilmektedir. Graves hastalığının diğer otoimmün hastalık ve veya fenomenlerle birlikteliği, tablonun otoimmün kökenli olduğunu düşündürmektedir. Graves hastalığında

tiroid glandında lenfositik infiltrasyon olduğu immünite için bir veri olarak yorumlanmaktadır. Oftalmopatik ekstraoküler kas ve dermopatili subkutan dokulara ilişkin lenfositik infiltrasyon da otoimmün zemine birer kanıt olarak yorumlanmıştır (25).

GRAVES HASTALIĞINDA PATOLOJİ

Graves hastalığında tiroid bezindeki tipik bulgu, foliküler destrüksiyon olmaksızın gözlenen lenfositik infiltrasyondur. İntratiroidal lenfositlerin çoğu T lenfositler ve B-hücre germinal merkezler, otoimmün tiroidite göre daha nadirdir (23).

Graves hastalığında hipertiroidizm direk olarak TSH reseptörlerine etki eden tiroid stimulan antikörlerle (TSI) oluşur. Bu hastalarda diğer otoimmün cevaplarda beraber bulunabilir. O nedenle TSI ve tiroid hormon düzeyleri arasında direk korelasyon yoktur (26).

Tiroid bezi büyümüştür, hem de bütünüyle etkilenmiştir. Büyüme değişik decelerdedir. Ancak nodüler değildir. Piramidal lob genellikle vizüelizedir. konturları mevcut multipl lobülasyonlara bağlı irregülerdir. Mikroskopik olarak hipertrofi ve hiperplazi mevcuttur (27, 22).

Graves hastalığında birkaç patogeneze faktörü sorumlu tutulmuştur:

1)Yaş ve cinsiyet:

Tipik olarak 20 -50 yaşları arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeni diğer otoimmün hastalıklarda da söz konusu olduğu gibi henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. Ancak immün cevapsızlık oluşmasında östrojenin rol oynadığı bilinmektedir (26, 27).

2)Genetik faktörler:

Graves'li hastaların ortalama %50'sinde otoimmün bir endokrin hastalığa ait aile hikayesi ve 1. dereceden akrabalarında hipertiroidi sıklığının arttığı gösterilmiştir. Yapılan aile çalışmalarında hastaların akrabalarında Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının eşite yakın insidansta olduğu saptanmıştır. Pernisiyöz anemi, myasteniya graves, Adisson hastalığı, insüline bağımlı diyabet, erken over yetmezliği gibi organa özel otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Graves hastalığı ile yakından ilişkili HLA'lar beyaz ırkta B8 ve DR3'tür.

3) Otoimmünite:

Graves hastalığının klinik bulguları tiroid antikorlarının etkileri sonucu oluşmakta ve Graves hastalığının hipertiroidizmde TSH reseptör antikorlarının (TSH-R Ab) etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bu antikorlar TSH reseptörlerine karşı oluşmaktadır ve TSH reseptörlerine bağlanıp aktive ederek tiroid hormon biyosentezinin uyarılmasına yol açarlar.

Graves hastaları üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki periferik dolaşımda ve tiroid glandında uyarılmış T hücreleri bulunmaktadır (22, 28, 29).

TİROİD OTOANTİKORLARI

Bazı tiroid antijenlerine karşı immünglobulin G (IgG) otoantikorlar gelişir. En önemlileri:

1.Tiroglobülin: Tiroglobulin antikorları (TgAb) otoimmün tiroid hastalığı için bir belirteçtir, fakat biyolojik bir aktivitesi yoktur. Nadiren tiroid hormonuna bağlanır ve radyoimmün yöntemle (RIA) ölçümlerde yararlı olur.

2.Tiroid peroksidaz (TPA): Tiroid hormon biyosentezi için gereklidir. Tiroid mikrozomal antikor oluşumunda antijen olarak görev alır. Bu antikorlar Graves hastalığı, Hashimoto ve subakut tiroiditlerde oluşur.

3. TSH-R Ab: Bu antikorların en önemli etkisi tiroid hormon biyosentezini uyarmasıdır. Hücre proliferasyonunu da uyararak tiroid hiperplazisine neden olur. TSH reseptörlerinin farklı epitoplarına bağlanarak aynı zamanda tiroid hormonunun sentezini baskılar ve tiroid hücre büyümesini engeller (27).

GRAVES HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Klinik prezantasyon tirotoksikozisin şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda bulgular hafif veya maskelenmiş olabilir. Hastalar başlıca apathetic hipertiroidisme bağlı olan yorgunluk ve kilo kaybı ile gelebilirler (26).

Metabolik etkiler: Enerji metabolizmasının ve ısı oluşumunun uyarılması, bazal metabolizma hızını ve iştahı artırır, sıcağa tahammül azalır, bazal vücut ısısı artar. Gıda alımı arttığı halde kilo kaybına neden olur.

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

Katekolamin benzeri etkiler: Tirotoksikozis bulguları katekolamin aktivitesindeki artış sonucu oluşan bulgulara benzer. Ayrıca tirotoksik hastalarda katekolamin hassasiyeti de artmaktadır. Bu nedenle bu etkilerin bazıları beta adrenerjik baskılayıcı ilaçlarla önlenir. Kan katekolamin seviyeleri artmamıştır ancak dokularda beta adreno-reseptörler artmıştır.

Deri ve ekleri: 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 (27).

Gözler: Graves hastalığı Graves oftalmopatisi denilen spesifik göz belirtileri ile birlikte dir. Bu durum %10 hastada Graves hastalığı yokluğunda da görülebilir ve tiroid ilişkili oftalmopati olarak adlandırılır (26).

Graves orbitopatisinde orbital fibroblastlar lokal lenfositlerin etkisiyle glikozaminoglikan (GAG) salgırlar ve bu GAG'ların ekstraoküler kaslarda birikmesi sonucu kas ödemi ve fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar (23).

Üst göz kapağı retraksiyonu kapak ve limbus arasındaki skleranın genişlemesine neden olur. Tirotoksikozlu hastalarda bakışlar sabit ve parlaktır. Göz kapağı retraksiyonu ile lid lag (okülo-palpebral asinerji) fenomeni birlikte dir (27).

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 (21).

GRAVES HASTALIĞINDA TEDAVİ

Tedavide 3 etkin yöntem vardır:

1.ANTİTİROİD İLAÇLARLA TEDAVİ:

Hipertiroidi tedavisinde ilk kullanılan ajan iyottur. 1941'de thionamidlerden thiokarbamid belirleninceye kadar hastaların ameliyata hazırlanmasında iyot kullanılmıştır. Günümüzde yalnızca tirotoksik kriz tedavisinde kullanılmaktadır.

Thionamidler: (Propiltiourasil, karbimazol, metimazol) Bu grup ilaçların ortak özellikleri, TPO'yu inhibe edip iyodinasyonu bozarak foliküler hücrede T3 ve T4 sentezini inhibe etmektir. Propiltiourasil (PTU) tip 1 deiyodinaz inhibitörü olduğundan periferde T4'ün T3'e dönüşümünü de engellemektedir. PTU gebelik ve laktasyonda fetus ve bebeğe geçişi az olduğundan tercih edilebilecek bir ajandır.

Yan etkileri: En önemli yan etki agranülositozdur. Ayrıca kolestatik sarılık görülür. Karaciğer fonksiyonları bozulabilir. Allerjik reaksiyonlar ve döküntü görülebilir (25).

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 aya ihtiyaç duyulur. Çünkü öncelikle depolanmış hormonlar salınır ve kullanılır.

Graves hastalığında görülen exoftalmus tiöre ve RAI ile kontrol altına alınamaz. Hatta RAI tedavisi sırasında exoftalmus şiddetlendirebilir. Bu durumda steroid tedavisine başvurulur.

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:

$$\text{Uygulanacak I-131 dozu: } \frac{\text{Tiroid glandının ağırlığı(gr)} \times 100 - 180 \mu\text{Ci/gr}}{24 \text{ h.lik \% RAIU}}$$

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

3.CERRAHİ TEDAVİ:

Graves hipertiroidisminde cerrahi tedavinin amacı tiroid hormonlarının artmış sekresyonunun azaltılması ve tirotoksikozisin relapsını önlemektir. Graves hastalığının tedavisinde tercih edilen cerrahi yöntem subtotal tiroidektomi yöntemiyle tiroid dokusunun yeterli kısmının uzaklaştırılmasıdır. Subtotal tiroidektomi ile tedavi edilen hastaların önemli miktarında hipotiroidi gelişir (22, 30, 31).

HASHİMOTO HASTALIĞI

İlk kez 1912 yılında Hashimoto'nun dört hasta üzerinde tanımladığı ve tiroid bezinin diffüz lenfositik infiltrasyonundan dolayı struma lymphomatosa adını verdiği Hashimoto tiroiditi, en sık görülen tiroidit formudur. Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yıllık insidansı binde 0,3-1,5 olarak bildirilmektedir. Kadın/erkek oranı 6-20 /1'dir. Özellikle 30-50 yaşları arasında sıktır. Genellikle ailede Hashimoto hastalığı, guatr, hipotiroidi veya Graves hastalığı öyküsü mevcuttur (23).

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 (25).

Otoimmün tiroiditler diğer otoimmün hastalıklarda benzer şekilde tiroid antijenleriyle oto toleransın bozulmasından kaynaklanır. İmmünolojik otolerans oto antijenlere maruz bırakılan immatür lenfositlerce perinatal periyot boyunca oluşur. Timusta klonal delesyon ve otoreaktif T hücrelerine karşı artmış anerji ile otoantijenlere toleransı sağlanır. Bu basamaklarda bir aksama olursa oto-tolerans uyarılamaz ve otoimmün tiroidit gelişebilir. Ayrıca yüksek iyotlu diyetle beslenme otoimmün tiroiditleri ağırlaştırabilir (22, 32).

Hashimoto tiroiditinde Graves hastalığının aksine immünolojik atak, uyarıcı değil agresif ve tahrip edicidir. Tiroglobulin ve TPO antikorlarının kompleman bağlayıcı ve sitotoksik etkileri vardır. Atrofik tiroidit formunda tiroid uyarımını bloke eden antikorlar (TSBAb) suçlanmaktadır (23).

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 eritematozus, Sjögren sendromu, polimiyalji, sistemik sklerosis, kronik aktif hepatit, primer safra yolları sirozu, dermatitis, otoimmün trombositopeni gibi otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir.

HASHİMOTO HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Çoğu hasta asemptomatiktir. Bazı hastalarda küçük bir guatr ve anti-TPO antikor yüksekliği vardır. Bazen tiroit bezi yetmezliği (tiroit hormon yetmezliği-hipotiroidi) ile doktora başvururlar. Yaş ilerledikçe Hashimoto'lu hastalarda hipotiroidi (tiroit bezi yetmezliği) sıklığı artar. Hashimoto tiroiditli hastalarda guatr sertliğinde bir guatr vardır. Çok nadiren tiroit bezi sert olabilir. Tiroit bezinde ağrı veya hassasiyet yoktur. Genellikle tiroit büyümesi sessiz olur. Bu hastalar doktora genellikle guatr nedeniyle veya tiroit hormon azlığının neden olduğu halsizlik, bitkinlik, el ve yüzde şişme, ses kalınlaşması gibi şikayetler nedeniyle başvururlar. Klinik tablo hiçbir semptomun olmadığı

sadece guatrın olabildiği bir tabloyla belirgin miksödem tablosu arasında değişebilir. İrregüler veya yaygın fibrozisten dolayı sert olabilir. Hastaların %20'si hipotiroidi tablosuyla karşımıza çıkabilir (25).

Çocuklarda Hashimoto hastalığı nadir görülür. Tiroid antikorlarının seviyesi adult hastalardakine göre daha düşük seviyelerdedir. Çocuklarda küçük semptomsuz guatr bulunur, hipotiroidisme nadir rastlanır (23).

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: Aşıkar hipotiroidizm olan olgular levotiroksin ile tedavi edilir. Doz serum TSH seviyesini normale getirecek şekilde ayarlanmalıdır. Levotiroksin tedavisi ile hastaların antikor titrelerinin düştüğü gösterilmiştir.

Guatrın tedavisi: Guatrlı Hashimoto tiroiditli hastalar ötiroid bile olsalar, guatrı küçültmek için levotiroksin verilmelidir. Altı aylık tedavi ile guatrın % 50-90 olguda küçüldüğü gösterilmiştir.

Cerrahi tedavi: Önemli bası semptomları varsa veya malignensi yönünden kuvvetli şüphe varsa düşünülebilir (25).

AMAÇ

Bu çalışmada amacımız otoimmün tiroid hastalıklı bireylerde (Graves hastalığı ve hashimato tiroiditi) 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), tükrük bezleri, tiroid, kalp, iskelet kasları, karaciğer ve böbreklerde lokalize olur. MIBI 'nin kemik iliği tutulumu yoktur fakat minimal tutulum da görülebilir (1,33).

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. (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41)

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 (34, 42, 43). İç kısımdaki membranın negatif potansiyeli tracer'ın organel matriks içinde tutulmasını sağlamaktadır (34, 42, 43, 46). 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 (44, 45, 46).

Piwnica Worms ve ark. (49) yaptıkları çalışmalarda, insan multidrug resistant geni (MDR) tarafından kodlanan 170 kDa ağırlığındaki P-glikoprotein (Pgp) ile Tc-99m MIBI tutulumu arasındaki ilişkiden bahsetmektedirler. Bu bir plazma lipoproteini olup çoğu lipofilik ve katyonik olan pekçok sitotoksik ajan için (antrasiklinler, vinka alkaloidleri, kolşisin ve aktinomisin D) hücre sel 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 (46, 47, 48).

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 (49).

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma grubuna hastanemiz Dahiliye Anabilim Dalı Endokrinoloji bilim dalında tanı almış 20 Graves hastası, 47 Hashimoto tiroiditi hastası ve 10 kontrol hastası alındı. Graves hastalarının 14'ü kadın, 6'sı erkek; Hashimoto tiroiditi hastalarının 45'i kadın, 2'si erkek ve kontrol hastalarının 4'ü kadın, 6'sı erkekti. Yaş ortalaması Graves hastalarında $36,9 \pm 11,7$, Hashimoto hastalarında $41,1 \pm 11,7$ kontrol grubunda $49,6 \pm 14,5$ yıl idi (Tablo 1).

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak boyun muayeneleri yapıldı. Hastaların kanlarında hemogram, tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH) ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Tüm hastaların tiroid ultrasonografileri yapıldı.

Tüm gruplara Tc-99m MIBI tiroid sintigrafisi uygulandı. Hastalara hiçbir ön hazırlık (açlık, düşük iyot diyeti vb.) uygulanmadı ve ilaçları bırakılmadı. Bu çalışmada görüntüleme için çift başlı gama kamera (Infinia, Nuclear Medicine Imaging System Çift Başlı Gama Camera—GE Medical Systems, Tirat Hacarmel, Israel) ve paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatörler kullanıldı.

Tüm hastalara LEHR kolimatör altında 370 MBq (10 mCi) Tc-99m MIBI intravenöz (I.V.) yoldan verilerek dinamik çekim yapıldı. Dinamik çekim 10'ar saniyelik frameler şeklinde toplam 20 dakika olarak alındı. 128x128 matriks, 2 zoomla çalışıldı. Enjeksiyondan önce ve dinamik çekim sonrasında dolu ve boş şırıngalar 2 saniyelik süreyle 2 zoomda görüntülendi. Tüm hastalara 20. dakika, 1. ve 2. saatlerde tiroid bezi kolimatörün merkezinde olacak şekilde ve kolimatör boyundan yaklaşık 10 santimetre uzaklığa getirilerek 100 bin sayım alındı. Ayrıca dinamik çekimlerin 5. dakikasından itibaren ardışık görüntüler toplanarak 100 bin sayımlık görüntü elde edildi.

Dinamik görüntülerde tiroid ve altındaki bölgeden zemin ilgi alanı alınarak yapılan çizimlerden elde edilen zaman-aktivite eğrilerinden aktivitenin

yarılanma zamanı (T1/2) ve maksimum aktiviteye ulaşma zamanı (Tmax) hesaplandı.

Tüm hastaların 5., 20. dakika ve 1., 2. saatlerde elde edilen 100 bin sayımlık görüntülerinden aşağıdaki formülle tiroid bezindeki Tc-99m MIBI tutulumu hesaplandı.

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

TT: Tiroid tutulumu,

T: Tiroid sayımı,

Z.A: Zemin Aktivite

B: Dolu şırınga sayımı,

A: Boş şırınga sayımı.

Kontrol, Graves ve Hashimoto hastalarının 5., 20. dakika ve 1., 2. saatlerde alınan statik görüntülerinden tiroid ve tükrük bezi tutulumları görsel olarak karşılaştırılarak skorlama yapıldı:

1= Tiroid bezinde tükrük bezlerine göre belirgin yüksek tutulum,

2= Yüksek tutulum + Hafif yüksek tutulum,

3= Eşit tutulum,

4= Hafif düşük tutulum + Düşük tutulum,

5= Belirgin düşük tutulum + Zemin aktiviteden hafif yüksek tutulum.

Ayrıca tüm hastalara Tc-99m MIBI tiroid sintigrafisi çekiminden en az 3 gün sonrasında Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi çekimi yapıldı. Elde edilen statik görüntüden tiroid bezi ve submandibuler tükrük bez tutulumu görsel olarak karşılaştırıldı. Tc-99m MIBI tutulum skorlaması kullanılarak değerlendirilme yapıldı.

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının tiroid USG, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Kontrol grubundaki bireylerin kan

tablosunun ve tiroid USG'sinin normal sınırlarda olmasına ve tiroid hastalığı öyküsü olmamasına dikkat edildi.

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 kullanılmıştır. 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.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Graves hastalığı Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının tiroid bezlerinde 5. dk., 20. dk., 1., 2. saatlerde Tc-99m MIBI tutulumları hem sayısal hem de görsel olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda Tc-99m MIBI görüntülerinden T1/2, Tmax. değerleri hesaplandı. MIBI tutulumlarının tedaviden, TSH değerlerinden etkilenip etkilenmediği araştırıldı. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının kan otoantikör düzeyleri ile MIBI tutulumları arasındaki ilişki saptanmaya çalışıldı. Her bir hastaya Tc-99m perteknetat sintigrafisi de uygulanarak her iki radyofarmasötüğün tutulumları görsel olarak karşılaştırıldı.

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

	Kontrol Grubu	Graves	Hashimoto
Yaş Ort+SD	49,6 ± 14,5	36,9 ± 11,7	41,1 ± 11,7
Minimum	25	18	18
Maksimum	72	56	64

Tablo 2: Kontrol grubu (n=10) hastalarının T1/2, Tmax. değerleri ve 5. 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D.
T1/2	25,00	45,00	29,00	6,99
Tmax.	14,28	25,00	18,46	3,35
5. dk. Up.	0,15	0,27	0,20	0,36
20. dk.Up	0,13	0,24	0,19	0,39
1. s. Up.	0,12	0,23	0,17	0,33
2. s. Up.	0,11	0,22	0,15	0,28

Tablo 3: Hashimoto grubu (n=47) hastalarının T1/2, Tmax. değerleri ve 5. 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D.
T1/2	15,00	45,00	27,12	7,20
Tmax.	14,28	27,47	21,26	3,18
5. dk. Up.	0,14	0,43	0,24	0,07
20. dk.Up	0,13	0,38	0,21	0,06
1. s. Up.	0,11	0,35	0,19	0,05
2. s. Up.	0,10	0,31	0,16	0,05

Tablo 4: Graves grubu (n=20) hastalarının T1/2, Tmax. değerleri ve 5. 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan MIBI tutulumlarının ortalamaları

	Min.	Max.	Ortalama	S D.
T1/2	5,00	45,00	25,00	7,94
Tmax.	11,24	25,77	16,08	3,83
5. dk. Up.	0,20	1,24	0,47	0,26
20. dk.Up	0,19	1,21	0,41	0,26
1. s. Up.	0,12	1,13	0,36	0,24
2. s. Up.	0,11	1,00	0,31	0,22

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının arasında Tmax, T1/2 değerleri ve 5. dk., 20. dk., 1., 2. saatlerde hesaplanan sayısal MIBI tutulum değerleri Kruskal Wallis varyans analizi yöntemiyle karşılaştırıldı. Graves, Hashimoto ve kontrol grupları arasında Tmax değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,374$; $p>0,05$).

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının T1/2 değeri ve 5. dk., 20. dk. 1., 2. saatlerde hesaplanan MIBI tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$, $p<0,05$) (Tablo 2).

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının T1/2 değeri ve 5. dk., 20. dk. 1., 2. saatlerde hesaplanan MIBI tutulum değerleri arasında farkı yaratan grubun belirlenmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı:

T1/2 değerlerinde kontrol grubu ($18,46\pm3,35$)–Graves hastalığı ($16,08\pm3,83$) grupları arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlı ($p=0,055$); fark bulunmuştur. Kontrol grubu - Hashimoto tiroiditi ($21,26\pm3,18$) grupları arasında ($p=0,019$) ve Graves hastalığı – Hashimoto tiroiditi grupları arasında ise anlamlı fark ($p=0,000$) saptanmıştır. T1/2 değerleri arasında farkı yaratan grup Hashimoto tiroiditi grubudur. Hashimoto tiroiditi grubunda T1/2 değerleri kontrol ve Graves hastalığı grubuna göre uzamış olarak bulundu.

5. dakika MIBI tutulum değerlerinde kontrol ($0,20\pm0,03$) ve Graves hastalığı ($0,47\pm0,26$); Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ($0,24\pm0,07$) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,000$) ilişki bulunmuştur. Kontrol ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında istatistiksel anlamda bir ilişki

saptanamamıştır ($p=0,200$). 5. dakika MIBI tutulum değerleri arasında farkı yaratan grup Graves hastalığı grubudur. Kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 5. dakika MIBI tutulum değerleri arasında en yüksek değerler Graves hastalığı grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptanmıştır.

20. dakika MIBI tutulum değerlerinde kontrol ($0,19\pm0,03$) ve Graves hastalığı ($0,41\pm0,26$); Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ($0,21\pm0,06$) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,000$) sonuç bulunurken, kontrol ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunamamıştır. ($p=0,514$). 20. dakika tutulum değerleri arasında farkı yaratan grup Graves hastalığı grubudur. 20.dakikada kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Graves hastalığı grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptanmıştır.

1. saat MIBI tutulum değerlerinde kontrol grubu ($0,17\pm0,03$) ve Graves hastalığı ($p=0,001$); Graves hastalığı ($0,36\pm0,24$) ve Hashimoto tiroiditi grupları ($0,19\pm0,05$) ($p=0,000$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur. Kontrol ve Hashimoto grupları arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanamamıştır ($p=0,833$). 1. saat tutulum değerleri arasında farkı yaratan grup Graves hastalığı grubudur. 1.saatde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Graves hastalığı grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptanmıştır.

2. saat tutulum değerlerinde kontrol grubu ($0,15\pm0,02$) ve Graves hastalığı ($p=0,001$); Graves hastalığı ($0,31\pm0,22$) ve Hashimoto tiroiditi ($0,16\pm0,05$) grupları ($p=0,000$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur. Kontrol grubu ve Hashimoto grupları arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanamamıştır ($p=0,817$). 2. saat MIBI tutulum değerleri arasında farkı yaratan grup Graves hastalığı grubudur. 2. saatde kontrol grubu, Graves hastalığı grubu ve Hashimoto tiroiditi grupları arasında en yüksek MIBI tutulumu Graves hastalığı grubundadır. Kontrol grubunda ise en düşük tutulum değerleri saptanmıştır (Tablo2, 3):

Tablo-5: Kontrol, Graves ve Hashimoto grupları arasında Tmax, T1/2, 5., 20.dakika (dk.), 1., 2.saat (h.) tutulum değerlerinin Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırılması.

	Grup isimleri	N	Mean Rank	P
Tmax değerleri	Kontrol G	10	44,50	0,374
	Graves	20	34,70	
	Hashimoto	47	39,66	
T1/2 değerleri	Kontrol G	10	32,20	0,000
	Graves	20	20,30	
	Hashimoto	47	48,40	
5.dk. uptake'i	Kontrol G	10	23,45	0,000
	Graves	20	61,22	
	Hashimoto	47	32,85	
20.dk. uptake'i	Kontrol G	10	26,90	0,000
	Graves	20	60,58	
	Hashimoto	47	32,39	
1. h. uptake'i	Kontrol G	10	31,05	0,000
	Graves	20	57,17	
	Hashimoto	47	32,96	
2. h. uptake'i	Kontrol G	10	33,10	0,000
	Graves	20	57,22	
	Hashimoto	47	32,50	

Tablo-6: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının T1/2, Tmax, 5., 20.dk., 1., 2.h.'lerde hesaplanan tutulum değerleri arasında farkı yaratan grubun bulunmasında kullanılan Mann-Whitney U testi sonuçları.

	Grup isimleri	N	Mean Rank	P
T1/2 değerleri	Kontrol G	10	19,90	0,055
	Graves	20	13,30	
T1/2 değerleri	Kontrol G	10	17,80	0,019
	Hashimoto	47	31,38	
T1/2 değerleri	Graves	20	17,50	0,000
	Hashimoto	47	41,02	
5.dk. Uptake'i	Kontrol G	10	6,05	0,000
	Graves	20	20,23	
5.dk. Uptake'i	Kontrol G	10	22,90	0,200
	Hashimoto	47	30,30	
5.dk. Uptake'i	Graves	20	51,50	0,000
	Hashimoto	47	26,55	
20. dk. Uptake'i	Kontrol G	10	6,50	0,000
	Graves	20	20,00	
20. dk. Uptake'i	Kontrol G	10	25,90	0,514
	Hashimoto	47	29,66	
20. dk. Uptake'i	Graves	20	51,08	0,000
	Hashimoto	47	26,73	
1.h.Uptake'i	Kontrol G	10	8,55	0,001
	Graves	20	18,98	
1.h.Uptake'i	Kontrol G	10	28,00	0,833
	Hashimoto	47	29,21	
1.h. Uptake'i	Graves	20	48,70	0,000
	Hashimoto	47	27,74	
2.h. Uptake'i	Kontrol G	10	8,50	0,001
	Graves	20	19,00	
2. h Uptake'i	Kontrol G	10	30,10	0,817
	Hashimoto	47	28,77	
2. h Uptake'i	Graves	20	48,72	0,000
	Hashimoto	47	27,73	

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarında 5.dk., 20. dk., 1., 2. saatlerde alınan statik imajlarda tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumunun vizüel değerlendirilmesi submandibuler bezlerle karşılaştırılarak yapılmıştır:

Vizüel değerlendirmede 5. dakikada kontrol grubundan 7 hastada (%70'i) yüksek+hafif yüksek, Graves hastalığı grubundan 14 hastada (%70'i) belirgin yüksek, Hashimoto grubundan 25 hastada (%53,2'si) yüksek+hafif yüksek tutulum belirlenmiştir. Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 5. dakika vizüel tutulum yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 7):

Tablo 7: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının 5. dakika vizüel uptake (V.Up.) değerlendirmesinde grup içi dağılımın Ki kare testi ile belirlenmesi.

	Belirgin yüksek	Yüksek+hafif yüksek	Eşit	Düşük+hafif düşük
5.dk.V.Up. Kontrol G. (n=10)		7 %70,0	2 %20,0	1 %10,0
5.dk.V.Up. Graves (n=20)	14 %70,0	6 %30		
5.dk.V.Up. Hashimoto (n=47)	3 %6,4	25 %53,2	15 %31,9	4 %8,5

$p=0,000$

20. dakikada kontrol grubundan 6 hastada (%60'i) ve Graves hastalığı grubundan 9 hastada (%45'i) yüksek+hafif yüksek, Hashimoto tiroiditi grubundan ise 22 hastada (%46,8'i) düşük+hafif düşük tutulum belirlendi. Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 20. dakika vizüel tutulum yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 8):

Tablo 8: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının, 20. dakika vizüel uptake (V.Up.) değerlendirmesinde grup içi dağılımın Ki kare testi ile belirlenmesi.

	Belirgin yüksek	Yüksek+hafif yüksek	Eşit	Düşük+hafif düşük
20.dk. V.Up. Kontrol G (n=10)		6 %60,0	1 %10,0	3 %30
20.dk. V Up. Graves (n=20)	8 %40,0	9 %45,0	3 %15,0	
20.dk. V.Up. Hashimoto (n=47)		17 %36,2	8 %17,0	22 %46,8

p=0,000

1.saatte kontrol grubundan 5 hastada (%50'si) düşük+hafif düşük, Graves hastalığı grubundan 9 hastada (%45'i) yüksek+hafif yüksek, Hashimoto tiroiditi grubundan 25 hastada (%53,2'si) düşük+hafif düşük tutulum belirlendi. Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 1.saat vizüel tutulum yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 9):

Tablo 9: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının 1. h. vizüel uptake (V.Up.) değerlendirmesinde grup içi dağılımın Ki kare testi ile belirlenmesi.

	Belirgin yüksek	Yüksek+hafif yüksek	Eşit	Düşük+hafif düşük	Belirgin Düşük+ZA
1.h.V.Up. Kontrol G (n=10)			3 %30,0	5 %50,0	2 %20,0
1.h.V.Up. Graves (n=20)	2 %10	9 %45	5 %25	4 %20	
1.h.V.Up. Hashimoto (n=47)		1 %2,1	8 %17,0	25 %53,2	13 %27,7

p=0,000

2. saatte kontrol grubundan 5 hastada (%50'si) düşük+hafif düşük; 5 hastada (%50'si) belirgin düşük+zemin aktiviteden hafif yüksek, Graves hastalığı grubundan 9 hastada (%45'i) düşük+hafif düşük, Hashimoto tiroiditi grubundan 34 hastada (%72,3'ü) düşük+hafif düşük tutulum belirlendi. Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 2. saat vizüel tutulum yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 10):

Tablo 10: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının 2. h. vizüel uptake (V.Up.) değerlendirmesinde grup içi dağılımın Ki kare testi ile belirlenmesi.

	Yüksek+hafif yüksek	Eşit	Düşük+hafif düşük	Belirgin Düşük+ZA
2.h.V.Up. Kontrol G (n=10)			5 %50,0	5 %50,0
2.h.V.Up. Graves (n=20)	5 %25,0	3 %15,0	9 %45,0	3 %15,0
2.h. V. Up.Hashimoto (n=47)		1 %2,1	12 %25,5	34 %72,3

p=0,000

Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 5., 20. dakika, 1., 2. saat ardışık ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (Kontrol grup, Graves, Hashimoto p=0,000) (Tablo 11):

Tablo 11: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarında 5., 20. dakika, 1., 2. saatlerde hesaplanan uptake değerlerinin karşılaştırılması (Friedman Varyans Analizi)

	Kontrol grup Mean Rank	Graves Mean Rank	Hashimoto Mean Rank
5.dk.V.uptake	3,60	3,93	4,00
20.dk.V.uptake	2,90	2,98	2,97
1.h.V.uptake	2,35	2,06	2,00
2.h.V.uptake	1,15	1,03	1,02
p	0,000	0,000	0,000

Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının 5., 20. dakika, 1., 2. saat ardışık ölçümlerinin vizüel, sayısal değerlendirmeleri ve 20. dakikada alınan Tc-99m perteknetat ile tiroid görüntülerindeki tutulumun vizüel değerlendirmesi uyumlu idi. Ancak Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında MIBI enjeksiyonundan 5, 20 dk. ve 1, 2 saat sonra ve Tc-99m perteknetat enjeksiyonundan 20 dk. sonra alınan statik görüntülerin vizüel değerlendirilmeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (p>0,005) (Tablo 12, 13,14, 15):

Tablo 12: Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 5. dakika MIBI tutulumlarının 20. dk. Tc-99m perteknetat tutulumu ile karşılaştırılması.

Grup isimleri		hastaların tiroid sintigrafisi			Z.A. hafif yüksek+ belirgin düşük
		belirgin yüksek	yüksek+ hafif yüksek	düşük+ hafif düşük	
Kontrol G	yüksek+ hafif yüksek		7 %70		
	eşit		2 %20		
	düşük+ hafif düşük		1 %10		
Graves	belirgin yüksek	9 %45	5 %25		
	yüksek+ hafif yüksek	4 %20	2 %10		
Hashimoto	belirgin yüksek		3 %6,4		
	yüksek+ h.yüksek		21 %44,7	1 %2,1	
	eşit		17 %36,2	1 %2,1	1 %2,1
	düşük+ hafif düşük		2 %4,3	1 %2,1	

Tablo 13: Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 20. dakika MIBI tutulumlarının 20. dk. Tc-99m perteknetat tutulumu ile karşılaştırılması.

Grup isimleri	Hastaların tiroid sintigrafisi				
		Belirgin yüksek	Yüksek+ Hafif yüksek	Düşük+ hafif düşük	Z.A. hafif yüksek+ belirgin düşük
Kontrol G	Yüksek +hafif yüksek		6 %60		
	Eşit		1 %10		
	Düşük+ hafif düşük		3 %30		
Graves	Belirgin yüksek	6 %30	5 %25		
	Yüksek+ hafif yüksek	4 %20	2 %10		
	Eşit	3 %15			
Hashimoto	Yüksek+ hafif yüksek		16 %34	1 %2,2	
	Eşit		7 %14,9		
	Düşük+ hafif düşük		18 %38,3	2 %4,4	1 %2,1
	Z.A. hafif yüksek+ Belirgin düşük		2 %4,3		

Tablo 14: Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 1.saat MIBI tutulumlarının 20. dk. Tc-99m perteknetat tutulumu ile karşılaştırılması.

Grup isimleri	Hastaların tiroid sintigrafisi				
		Belirgin yüksek	Yüksek+ Hafif yüksek	Düşük+ hafif düşük	Z.A. hafif yüksek+ belirgin düşük
Kontrol G	Eşit		3 %30		
	Düşük+ hafif düşük		7 %70		
Graves	Belirgin yüksek	1 %5	1 %5		
	Yüksek+ hafif yüksek	7 %35	2 %10		
	Eşit	2 %10	3 %15		
	Düşük+ hafif düşük	3 %15	1 %5		
Hashimoto	Yüksek+ h.yüksek		1 %2,1	1 %2,2	
	Eşit		8 %17		
	Düşük+ hafif düşük		23 %48,9	1 %2,2	1 %2,1
	Z.A. hafif yüksek+ Belirgin düşük		11 %23,4	2 %4,3	

Tablo 15: Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 2.saat MIBI tutulumlarının 20. dk. Tc-99m perteknetat tutulumu ile karşılaştırılması.

		Hastaların tiroid sintigrafisi			
Grup isimleri		Belirgin yüksek	Yüksek+ Hafif yüksek	Düşük+ hafif düşük	Z.A. hafif yüksek+ belirgin düşük
Kontrol G	Düşük+ hafif düşük		5 %50		
	Z.A. hafif yüksek+ Belirgin düşük		5 %50		
Graves	Yüksek+ hafif yüksek	4 %20	1 %5		
	Eşit	3 %15	2 %10		
	Düşük+ hafif düşük	5 %25	3 %15		
	Z.A. hafif yüksek+ Belirgin düşük	1 %5	1 %5		
Hashimoto	Eşit		1 %2,1		
	Düşük+ hafif düşük		12 %25,5		
	Z.A. hafif yüksek+ Belirgin düşük		30 %63,8	3 %6,4	1 %2,1

Kontrol, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının Tmax., T1/2, 5., 20. dakika, 1. ve 2. saat tutulum değerleri ile otoantikör değerleri arasında korelasyon analizi yapıldığında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarında T1/2 değerleri ile Tmax. değerleri arasında negatif yönde zayıf ($R=-0,216$) ve istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($p=0,059$).

T1/2 değerleri ile, 5., 20. dakika, 1. ve 2. saat tutulum değerleri arasında negatif yönde, orta derecede ($R=-0,460, -0,477, -0,474, -0,475$) ve istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,000$) korelasyon belirlenmiştir (Tablo 16, 17).

Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarında 5., 20. dakika, 1. ve 2. saat tutulum değerleri arasında pozitif yönde güçlü, istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon belirlenmiştir ($p=0,000$).

Tablo 16: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarının FT3, FT4, T maksimum (Tmax), T1/2 değerlerinin korelasyon analizi sonuçları, p değerleri

		Tmax Değerleri	T1/2 Değerleri	otoAb değerleri
Tmax Değerleri	Pearson Korel P	1,000	-,216 ,059	,021 ,853
T1/2 Değerleri	Pearson Korel P	-,216 ,059	1,000	-,106 ,359
5. dk uptake'i	Pearson Korel P	,054 ,641	-,460** ,000	,097 ,402
20. dk. uptake'i	Pearson Korel P	,083 ,473	-,477** ,000	,100 ,386
1.h. uptake'i	Pearson Korel P	,095 ,413	-,474** ,000	,105 ,364
2.h. uptake'i	Pearson Korel P	,113 ,329	-,475** ,000	,104 ,366
otoAb değerleri	Pearson Korel P	,021 ,853	-,106 ,359	1,000

Tablo 17: Kontrol, Graves ve Hashimoto gruplarında 5., 20. dakika, 1., 2. saat uptake değerlerinin korelasyon analizi sonuçları, p değerleri

		5. dk. uptake'i	20. dk. Uptake'i	1.h. uptake'i	2.h. uptake'i
Tmax Değerleri	Pearson Korel.	,054	,083	,095	,113
	p	,641	,473	,413	,329
T1/2 Değerleri	Pearson Korel.	-,460**	-,477**	-,474**	-,475**
	p	,000	,000	,000	,000
5. dk uptake'i	Pearson Korel.	1,000	,988**	,975**	,959**
	p		,000	,000	,000
20. dk. uptake'i	Pearson Korel.	,988**	1,000	,989**	,982**
	p	,000		,000	,000
1.h. uptake'i	Pearson Korel.	,975**	,989**	1,000	,990**
	p	,000	,000		,000
2.h. uptake'i	Pearson Korel.	,959**	,982**	,990**	1,000
	p	,000	,000	,000	
otoAb değerleri	Pearson Korel.	,097	,100	,105	,104
	p	,402	,386	,364	,366

** : 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon.

r = Pearson korelasyon katsayısı.

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında 5., 20.dakika, 1.,2. saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI tutulum değerlerinin tedavi ile etkilenmediği saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 18 ve19):

Tablo 18: Hashimoto tiroiditi grubunda 5., 20.dakika, 1.,2.saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI uptake' değerlerinin tedavi ile etkilenmelerini saptamada kullanılan Mann-Whitney U testi sonuçları

	Tedavi	N	Mean	p
5.dk. uptake	evet	24	19,50	0,21
	Hayır	23	28,70	
20.dk. uptake	evet	24	20,38	0,63
	Hayır	23	27,78	
1. h. uptake	evet	24	20,83	0,105
	Hayır	23	27,30	
2. h. uptake	evet	24	20,83	0,104
	Hayır	23	27,30	

Tablo 19: Graves hastalığı grubunda 5., 20.dakika, 1.,2.saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI uptake' değerlerinin tedavi ile etkilenmelerini saptamada kullanılan Mann-Whitney U testi sonuçları

	Tedavi	N	Mean	P
5.dk. uptake	evet	14	11,64	0,277
	Hayır	6	7,83	
20.dk. uptake	evet	14	11,50	0,274
	Hayır	6	8,17	
1. h. uptake	evet	14	11,82	0,130
	Hayır	6	7,42	
2. h. uptake	evet	14	11,46	0,274
	Hayır	6	8,25	

Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 5., 20.dakika, 1., 2. saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI tutulum değerleri ve grupların kan TSH değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20):

Tablo 20: Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 5., 20.dakika, 1.,2. saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI tutulumunun grupların kan TSH değerleri ile korelasyonun belirlenmesi.

	Graves TSH değ. (n=20)		Hashimoto TSH değ. (n=47)		Kontrol G TSH değ. (n=10)	
	r	p*	r	p*	r	p*
5.dk Uptake.	-,235	,318	,121	,418	,189	,601
20.dk. Uptake.	-,153	,519	,073	,627	,012	,973
1. h. Uptake	-,217	,380	-,019	,901	-,159	,661
2. h. Uptake	,133	,577	-,053	,725	-,055	,879

* spearman korelasyon

TARTIŞMA

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalıklı bireylerin (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumlarını hem kontrol grubuyla hem de kendi aralarında karşılaştırarak farklılıkları saptamaya çalıştık.

Otoimmün tiroid hastalıkları tüm dünyada sıkça rastlanan sağlık problemlerindendir. Otoimmün tiroiditler içinde en sık Hashimoto tiroiditine rastlanır (23). Graves hastalığı ise iyot eksikliği olmayan toplumlarda hipertiroidin en sık formunu oluşturmaktadır (25,29).

Tc-99m MIBI ilk olarak miyokardın perfüzyonunu görüntülemeye kullanılmıştır. Biyodağılım çalışmaları sırasında iskelet kası, karaciğer, dalak, akciğerler ve tiroid dokusunda da tutulum gösterdiği rapor edilmiştir (33).

Otoimmün tiroiditli hastalarda MIBI tutulumunu araştıran az sayıda literatür bulunmaktadır. Tc-99m MIBI ile yapılan çalışmalarda genellikle erken görüntüleme yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Santos ve arkadaşlarının çalışmasında da (52) çekimler dinamik görüntüleme ile başlatılmıştır. Çalışmamızda Graves, Hashimoto ve kontrol gruplarının tiroid bölgesine çizilen ilgi alanından elde edilen zaman aktivite eğrilerinden hesaplanan Tmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tmax değerleri ortalaması yaklaşık 30 saniye olarak bulunmuştur. Santos ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada ise 5. dk. da maksimal tutulum saptandığı ve görüntüleme için en iyi zamanın 5. dk. olduğu vurgulanmıştır (52).

Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves hastalıklı ve Hashimoto tiroiditli bireylerde Tc-99m MIBI tutulumu araştırılmıştır. Bu çalışmada, 30 Graves hastalıklı, 30 Hashimoto tiroiditli (15 atrofik 15 hipertrofik), 40 kontrol grubu birey çalışmaya dahil edilmiştir. Dinamik imajlamanın ardından 20. dakika, 1., 2. saatlerde statik görüntüler alınmıştır. Gravesli hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi Tc-99m MIBI tutulumunun yüksek olduğu ve bu

durumun tiroid bezindeki inflamasyona bağlı olarak kan akımında, membran geçirgenliğinde, mitokondri sayısında artışa bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Graves hastalıklı bireylerde Tc-99m perteknetat ve MIBI tutulumu arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır (52). Bizim alışmamızda Tc-99m perteknetat ve MIBI tutulumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon belirlenemedi. Ancak Graves hastalıklı grupta vizüel değerlendirme ile tiroid bezinde Tc-99m perteknetat ve MIBI tutulumlarının artmış olarak saptanıp benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Santos ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada Hashimoto tiroiditinin hipertrofik formunda MIBI tutulumunun arttığını ve radyoaktif madde klirensinin yavaşladığı saptamışlardır. 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. Bu formda lenfositik infiltrasyonun tiroid bezinde atrofiye ve fibrozise neden olduğu, bunun da düşük MIBI tutulumunu açıkladığı bildirilmiştir (52). Bizim alışmamızda Hashimoto tiroiditi ve kontrol gruplarında 5., 20. dk. ve 1., 2. h.'lerde hesaplanan Tc-99m MIBI tutulum değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar ise Hashimoto tiroiditi grubunun hipertrofik-atrofik formunda olmayıp çoğunun subklinik hipotiroidi veya ötiroid formda olmasına bağlanmıştır. Ayrıca Santos ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da kontrol, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi grubu hastalarının tiroid bezlerinde MIBI tutulumunun ardışık ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Santos ve arkadaşları bu çalışmasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi hastalarının tiroid bezlerinde MIBI tutulumunun görsel olarak değerlendirilmesinde atrofik form Hashimoto tiroiditi grubunda belirgin düşük, Graves hastalığı ve hipertrofik form Hashimoto tiroiditi grubunda ise yüksek tutulum saptandığı bildirilmiştir. Tiroid bezinde saptanan yüksek tutulum Graves hastalığında tiroid bezinde mitokondri sayısı artışına ve inflamatuvar infiltrasyon nedeniyle oluşan kan akımı artışına, hipertrofik form Hashimoto hastalarında ise sentez defekti nedeniyle oluşan TSH düzeyleri artışına;

bunun sonucu olarak da tiroid hipertrofisi oluşturmasına bağlanmıştır (52). Bizim alışmamızda MIBI tutulumunun görsel değerlendirmesinde Graves hastalığı grubunda MIBI tutulumun yüksek, Hashimoto tiroiditi grubunda ise düşük olduğu izlenmiştir. Hashimoto tiroiditi grubunda MIBI tutulumlarının kontrol grubuna yakın dağılım yüzdelerinde olduğu belirlenmiştir. Bu durum Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubu hastalarının yakın tiroid fonksiyon testi değerlerine sahip olmasına ve Hashimoto tiroiditi grubunun alt gruplara ayrılmamasına bağlanmıştır.

Moka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid bezinin fonksiyonlarını ve yapısını sintigrafik olarak belirlemede iyot ve analoğu olan perteknetatin majör rolü oynadığı, bu ajanların tiroid uptake'inin diyetle yada diğer yollardan alınan iyottan ve iyot içeren ilaçlardan (amiodaron), kontrast maddelerden etkilendiği bildirilmiştir. Tiroid hormon replasmanının da TSH'ı baskılayarak tutulumu azalttığı vurgulanmıştır (53).

Civelek ve arkadaşları perklorat uygulama ile MIBI tutulumunun azalmadığını çalışmalarında göstermişlerdir. Bu çalışmada perkloratın tiroide Tc-99m MIBI birikimini nleyememesinin sebebi olarak tiroid bezinde kan akımının yüksek ve birikimin nonspesifik olmasını gerekçe olarak göstermişlerdir. Böylece tiroid glandında MIBI tutulumuna iyot tutulumu ile benzer mekanizmaların aracılık etmediği ve MIBI ile tiroid sintigrafisi öncesi düşük iyot diyetine ihtiyaç olmadığı sonucuna varılmıştır (54). Bu bilgiler işığında biz de alışmamızda MIBI sintigrafisi öncesinde düşük iyot diyeti uygulamadık.

Kao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 14 hipertiroidizimli ve 10 normal bireyde 10 mCi MIBI enjeksiyonu sonrası pinhole kolimatör ile görüntüleme yapılarak tiroid bezinde MIBI tutulumu araştırılmıştır. Bu çalışmada hipertiroidili bireylerde MIBI tutulumun sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve hipertiroidi tanısında MIBI tutulumunun kullanılabilceği bildirilmiştir (56). Bizim alışmamızda da hipertiroidi tablosunda bulunan Graves hastalıklı grubun tiroid glandında Tc-99m MIBI tutulumu hem Hashimoto tiroiditi grubuna hemde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Graves hastalığı grubunda MIBI tutulumunun yüksek olarak saptanması tiroid bezinde büyümeye, kan akımı

artışına ve mitokondri sayısının artmış olmasına bağlanmıştır. Ayrıca Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubunda MIBI tutulum değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum Hashimoto tiroiditi grubunun alt formlara ayrılmamasına, çoğunun subklinik hipotiroidi veya ötiroid formda olup, tiroid bezinde kan akımının normal sınırlara yakın olmasına bağlanmıştır.

Hiromatsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subakut tiroiditlerde Tc-99m MIBI tutulumunun arttığı saptanmış ve bu durum tiroid bezinin artmış perfüzyonuna bağlanmıştır. Ayrıca radyofarmasötik klirensinin yavaşladığını, tiroid bezinde Tc-99m MIBI tutulumu artışının serum tirotropin düzeyi ile korele olduğunu göstermişlerdir (57). Bizim çalışmamızda Graves hastalığı grubunda radyofarmasötik klirensinin kontrol grubuna göre hızlı olduğu ancak Hashimoto tiroiditi grubunda yavaşladığı saptanmıştır.

Földes ve arkadaşları yaptıkları bir hayvan çalışmasında 4 grup oluşturmuşlar, birinci gruba TSH, ikinci gruba L-Thyroxin, üçüncü gruba TRH vermişler ve dördüncü grubu ise kontrol grubu olarak ayırmışlardır. Bu dört gruba Tc-99m perteknetat ve Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapılmıştır. Hayvanlar enjeksiyondan 30 dakika sonra öldürülmüş ve tiroid bezleri çıkartılarak tiroid aktivitesi well counter cihazında sayılmıştır. Bu çalışmada L- Tiroksin alımıyla MIBI tutulumunun, Tc-99m perteknetat tutulumuna göre daha az baskılandığını saptamışlar ve TSH uygulanan grupta MIBI tutulumunun arttığını bildirmişlerdir (58). Bizim çalışmamızda kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının TSH değerleri ile 5., 20. dakika ve 1., 2. saatlerde hesaplanan Tc-99m MIBI uptake değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunamamıştır. ($p>0,05$). Ancak Graves hastalığı grubunun tümünün hipertiroidik formda olup en yüksek MIBI tutulum ortalamalarının da bu grupta olduğu dikkati çekmektedir. Graves hastalarında saptanan artmış MIBI tutulumunun hastaların tiroid bezindeki büyümeye bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda kontrol grubu, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gruplarında Tc-99m MIBI tutulumları ve tedavi alma parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında MIBI tutulumunun tedavi alımından etkilenmediği

belirlenerek, MIBI ile tiroid sintigrafisi çekimi öncesinde ilaç kesimine gerek olmadığı sonucuna varılmıştır.

Fukuchi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çeşitli nedenlerle (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, toksik nodüler guatr, nontoksik guatr, Plummer hastalığı, tiroid karsinomu gibi) guatr gelişmiş olan hastalarda TI -201 tutulumu değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 31 guatrlı, 6 normal tiroidli hasta dahil edilmiştir. Graves hastalığı, Plummer hastalığı ve primer hipotiroidizmlili hastaların tiroid bezinde maksimal tutulum zamanı 2. dakika, nontoksik guatrlı hastalarda 3. dakika, Hashimoto tiroiditi ve basit guatrlı hastalarda 5. dakika olarak saptanmıştır. Graves hastalığı, Plummer hastalığı ve primer hipotiroidili bireylerin tiroid bezinde TI -201 klirensinin hızlı. olduğu belirlenmiştir. Graves hastalığı ve Plummer hastalıklı bireylerde $T_{1/2}=15$ dk., primer hipotiroidili bireylerde $T_{1/2}=20$ dk olarak tespit etmişlerdir. Nontoksik nodüler guatrlı ve basit guatrlı bireylerde yavaş, Hashimoto tiroiditli bireylerde ise en yavaş klirens değerleri saptanmıştır. Bu çalışmada nontoksik guatr ve basit guatrlı bireylerde $T_{1/2}=40$ dk. iken, Hashimoto tiroiditli bireylerde $T_{1/2}$ 1saat veya daha uzun olarak tespit edilmiştir. TI -201 tutulumunun tiroid bezinin büyüdüğü hastalarda arttığı, kistik nodüler oluşumlarda ise TI -201 birikiminin izlenmediği gösterilmiştir. Bu sonuçlarla tiroid bezinde hücreden zengin alanlarda yoğun olarak TI-201'in tutulduğu bildirilmiştir. Ayrıca TI -201 tutulumunun TFT, antitiroid antikor ve 24. saat iyot tutulum değerleri ile korele olmadığı da vurgulanmıştır (55). Bizim çalışmamızda ise Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında tiroid bezinde MIBI tutulumunun TSH ve antitiroid antikor değerlerinden etkilenmediği saptanmıştır.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı otoimmün tiroiditli bireylerin (Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditli) tiroid bezlerinde Tc-99m MIBI tutulumunun ötiroid bireylerle karşılaştırılmasıdır.

Çalışma grubuna 20 Graves hastası, 47 Hashimoto tiroiditi hastası ve 10 kontrol hastası alındı. Graves hastalarının 14'ü kadın, 6'sı erkek; Hashimoto tiroiditi hastalarının 45'i kadın, 2'si erkek ve kontrol hastalarının 4'ü kadın, 6'sı erkekti.

Tüm gruplara Tc-99m MIBI tiroid sintigrafisi uygulandı. Bu çekimde 20 dakikalık dinamik ve 20, 60, 120. dakikalarda statik görüntüler alındı. Ayrıca dinamik çekimlerin 5. dakikasından itibaren ardışık görüntüler toplanarak 100 bin sayımlık statik görüntü elde edildi. Beş, 20, 60, 120 dakikalarda Tc-99m-MIBI tutulumu T_{max}. ve T_{1/2} değerleri hesaplandı. Ayrıca en az 2 günlük aradan sonra tüm hastalara Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi de uygulandı.

Gravesli hastalarda 5, 20, 60 ve 120 dakikalarda Tc-99m MIBI tutulumunun kontrol ve Hashimoto grubuna göre yüksek olduğu belirlendi. Hashimoto ve kontrol grubu tutulum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Graves hastalığı grubunda radyofarmasötik klirensinin kontrol grubuna göre hızlı olduğu ancak Hashimoto tiroiditi grubunda yavaşladığı saptanmıştır.

Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarının T_{max} değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında tiroid bezinde MIBI tutulumunun TSH ve antitiroid antikör değerlerinden etkilenmediği saptanmıştır.

Kontrol grubu, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gruplarında MIBI tutulumunun tedavi ve iyot alımından etkilenmediği belirlenerek, MIBI ile tiroid sintigrafisi çekimi öncesinde ilaç kesimine ve iyot diyetine gerek olmadığı

sonucuna varıldı. Böylece hipotiroidik tablo oluşumunun önlenebileceği düşünöldü.

Graves hastalığı grubunda saptanan belirgin yüksek Tc-99m MIBI tutulumu yüksek mitokondri sayısı ve inflamatuvar reaksiyon gibi histopatolojik bulgulara dayanmaktadır. Bu çalışmanın verileri göz önüne alındığında Gravesli hastalara tiroid sintigrafisi çekiminde Tc-99m MIBI'nin alternatif ajan olarak kullanılabileceği düşünöldü.

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the uptake of Tc 99m-MIBI in the thyroid of euthyroid volunteers and in patients with autoimmune thyroid diseases.

Twenty patients with Graves disease (14 females, 6 males), 47 patients with Hashimoto's thyroiditis (45 females, 2 males) and 10 euthyroid volunteers (4 females, 6 males) were included in the study.

We performed Tc 99m-MIBI thyroid scintigraphy to all groups. Dynamic images were acquired for 20 min, and static images were obtained 20, 60, 120 min post injection. An image with 100,000 counts 5 min after injection was extracted from the dynamic images. Five-, 20-, 60-, and 120-min uptake, time to maximal uptake (Tmax) and T_{1/2} of tracer clearance were calculated. Additionally we performed Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy to all groups at least 2 days after.

Five-, 20-, 60-, 120-min uptake values of Graves diseases were all significantly different from those in all groups. But uptake values of Hashimoto's thyroiditis were not statistically significant different from euthyroid volunteers.

Tc 99m-MIBI thyroid clearance of Graves disease is faster than euthyroid volunteers. But Tc 99m-MIBI thyroid clearance of Hashimoto thyroiditis is slower than other two groups.

No statistically significant difference was dedected in Tmax between euthyroid volunteers, Graves disease and Hashimoto's thyroiditis.

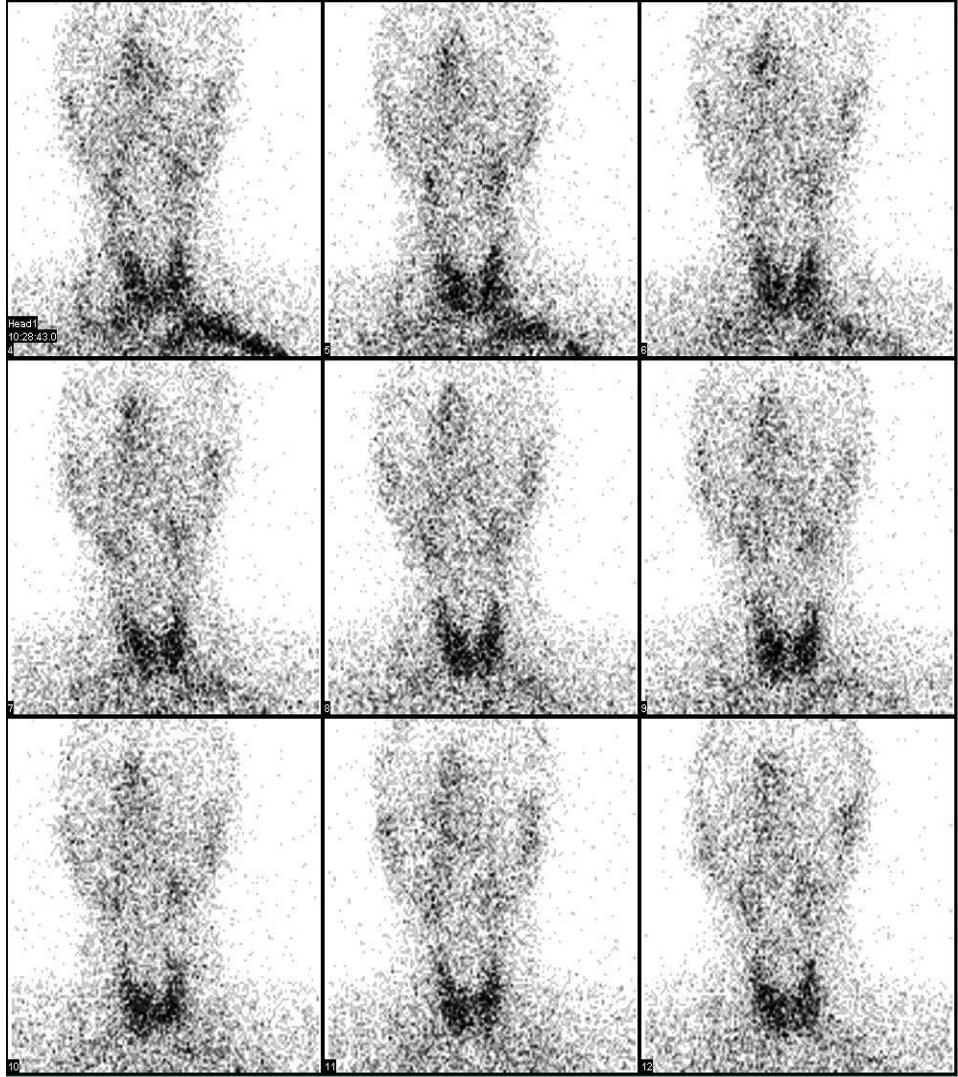
In the all groups, there was no significant correlation between Tc-99m MIBI uptake and TSH or anti-thyroid antibody levels was dedected.

In the euthyroid volunteers, Graves disease and Hashimoto's thyroiditis groups, Tc-99m MIBI uptake was not affected from thyroid hormone therapy. Our findings suggest that there is no necessity of stopping thyroid hormone

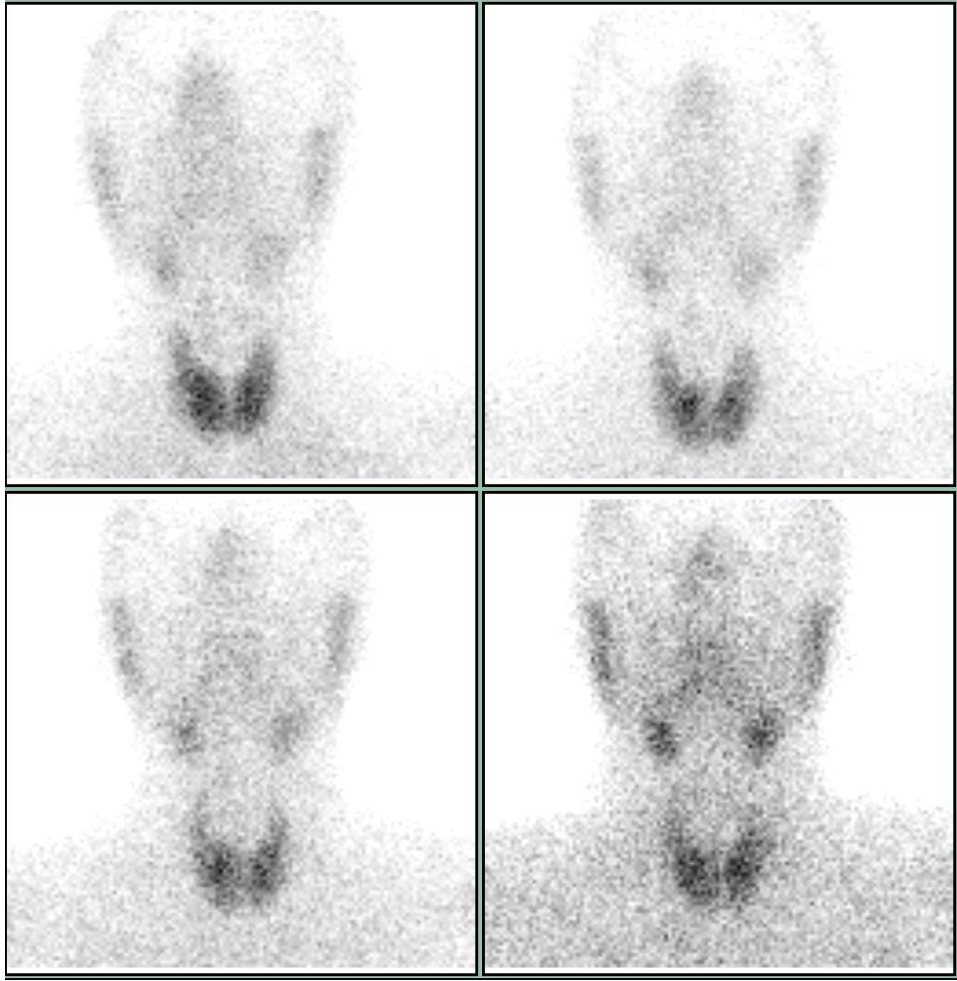
therapy before Tc-99m MIBI thyroid scintigraphy. Thus, it was thought that hypothyroidism could be prevented.

Increased Tc-99m MIBI uptake are based on the histopathological findings of Graves disease: increased number of mitochondria and the inflammatory infiltrate. Our findings suggest that Tc-99m MIBI could be used as an alternative radiopharmaceutical for thyroid gland scintigraphy in patients with Graves diseases.

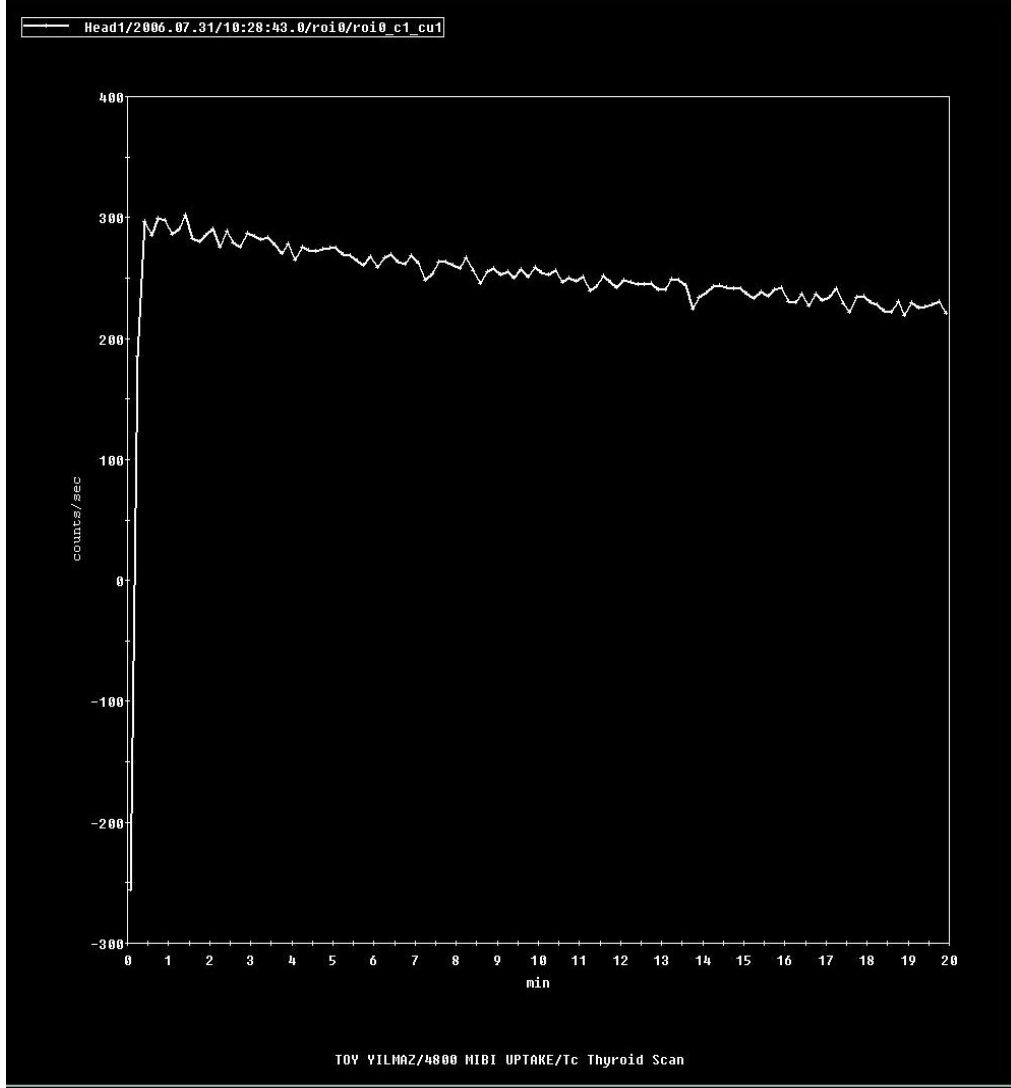
EKLER



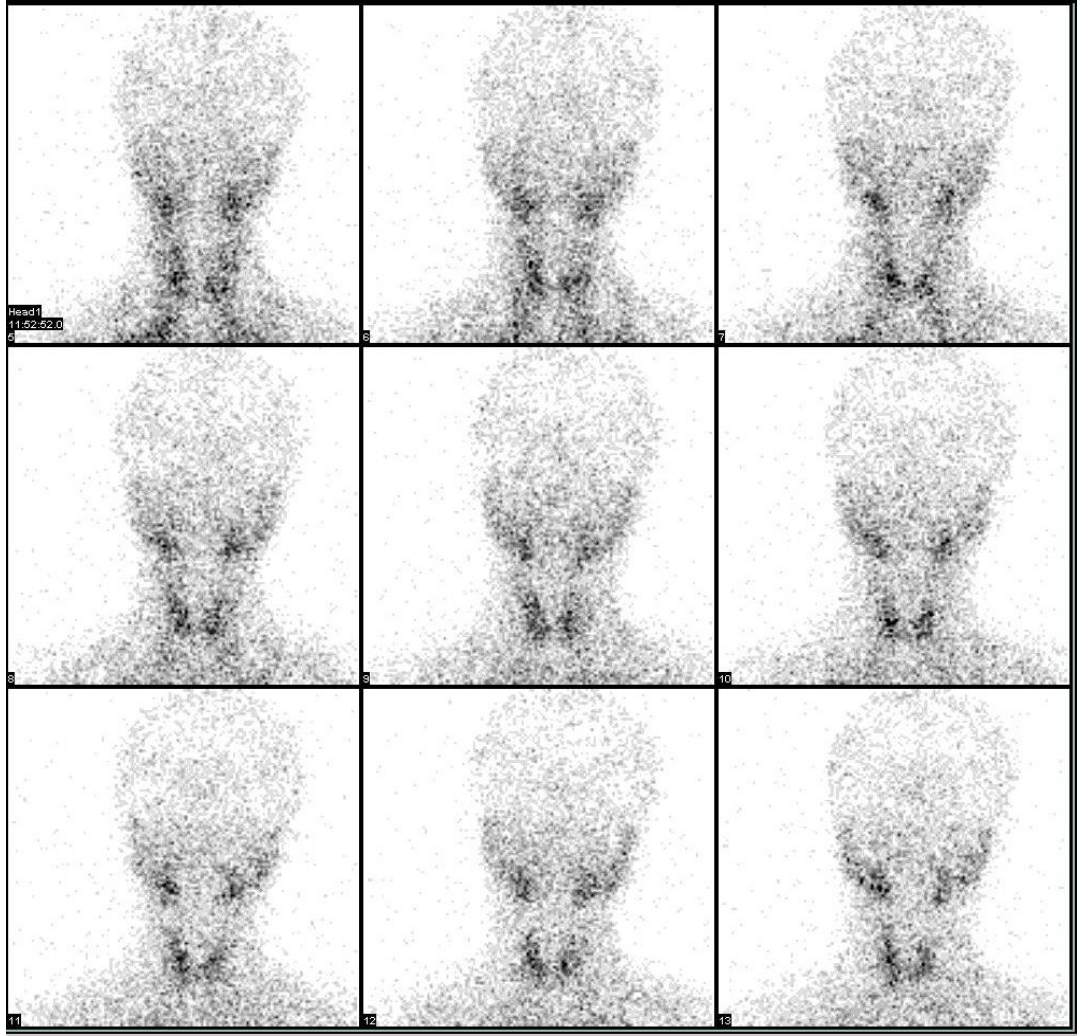
ŞEKİL 1: Graves hastalığı grubu bireyde dinamik görüntüler.



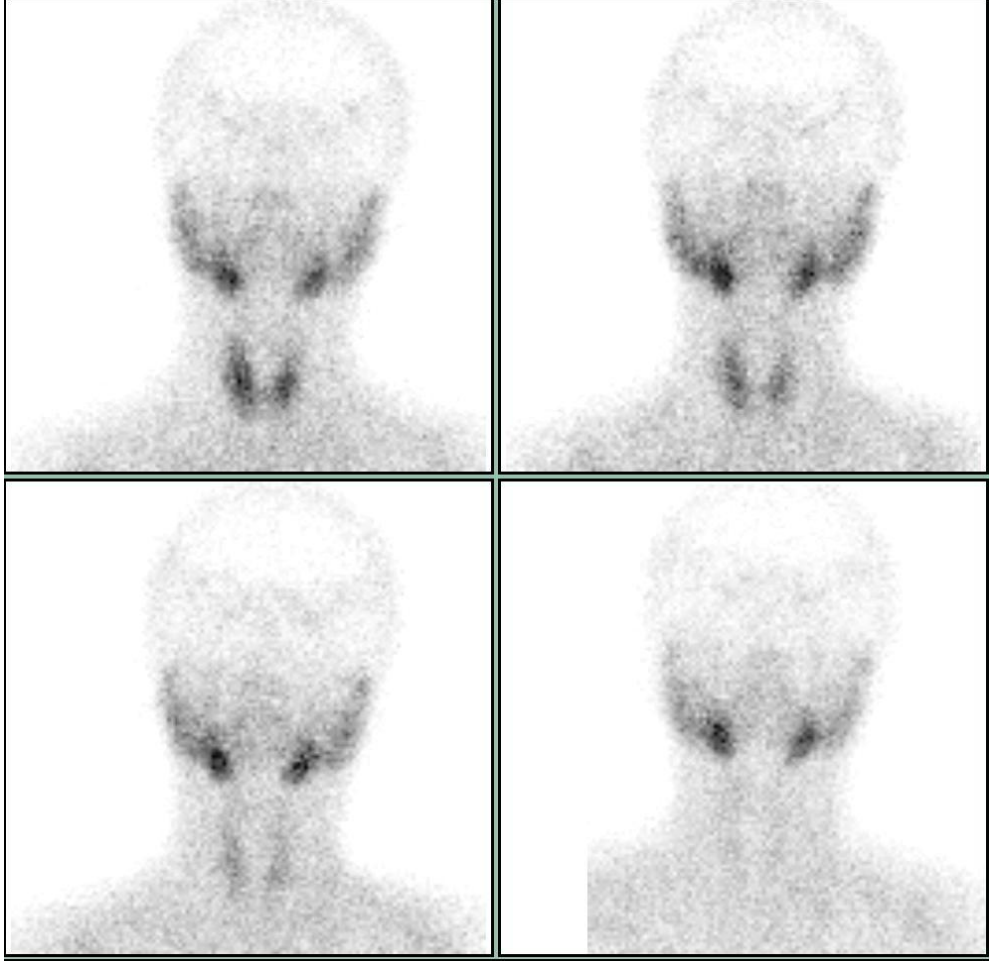
ŞEKİL 2: Graves hastalığı grubu bireyde 5, 20, 60, 120. dakikalarda alınan statik görüntüler



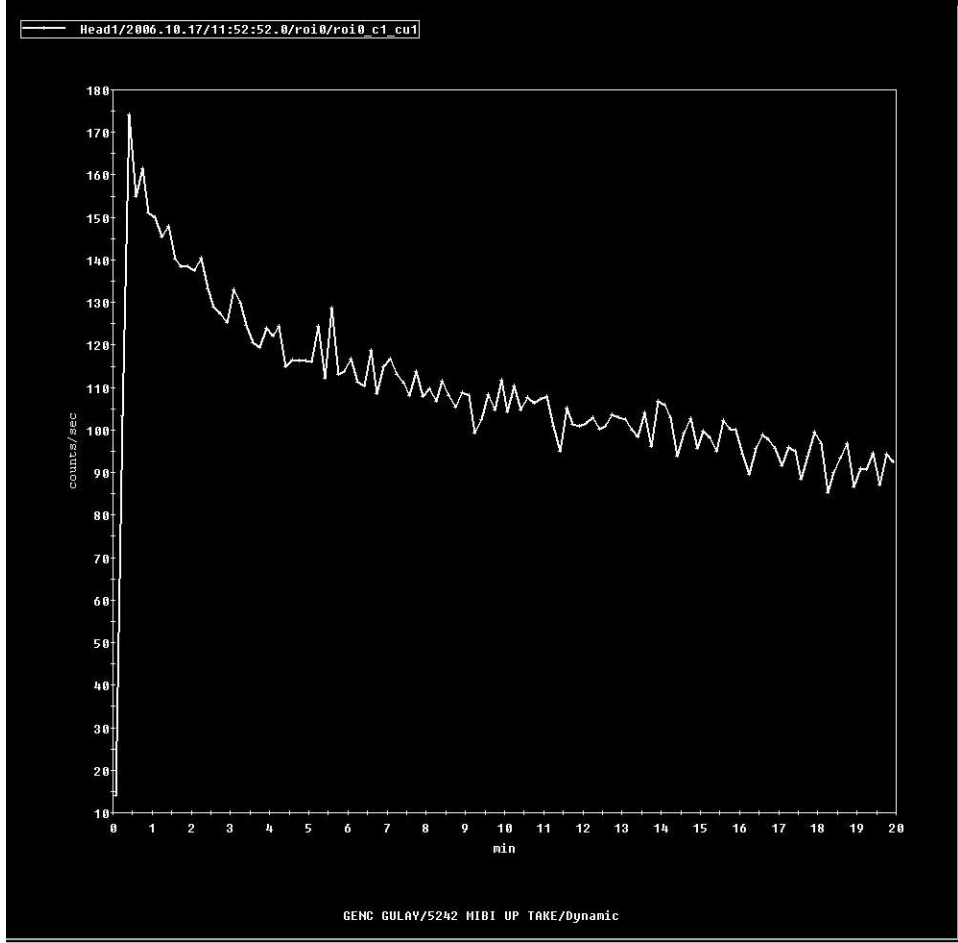
ŞEKİL 3: Graves hastalığı grubu bireyde TAC



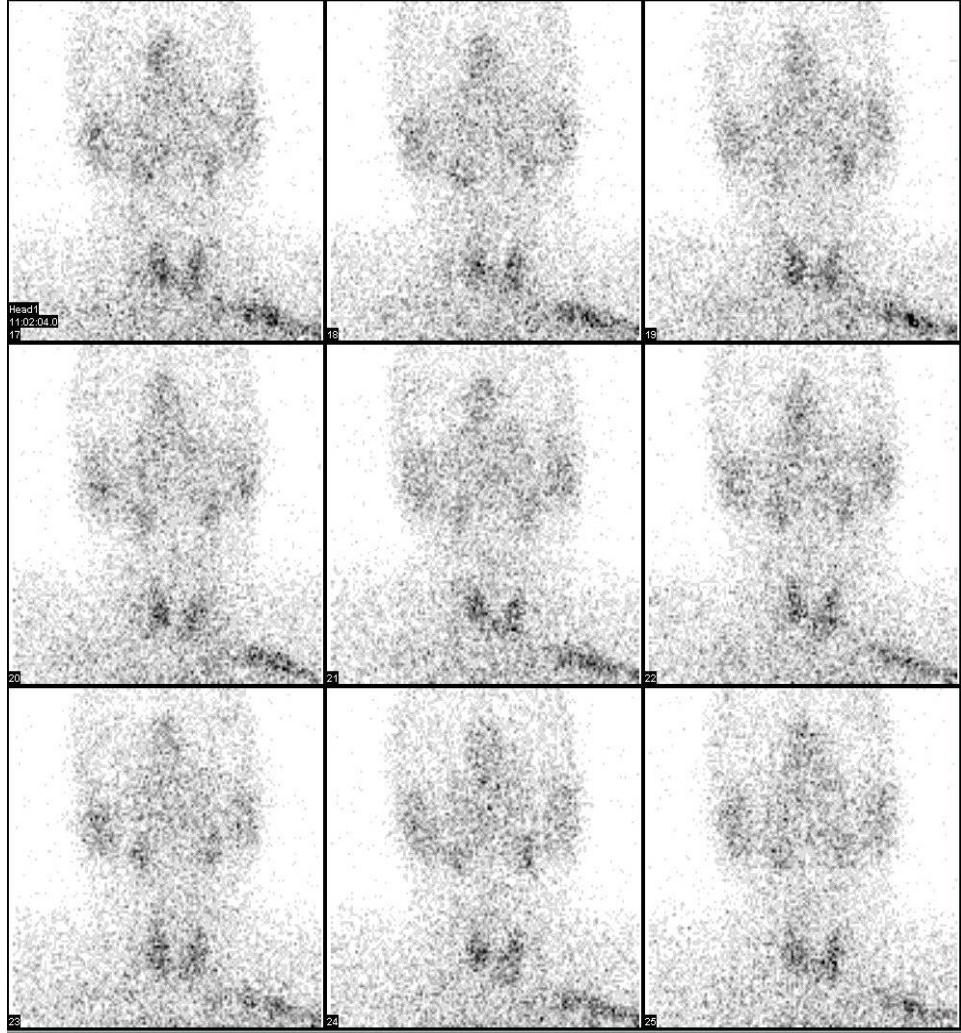
ŞEKİL 4: Hashimoto tiroiditi grubu hastasında dinamik görüntüler.



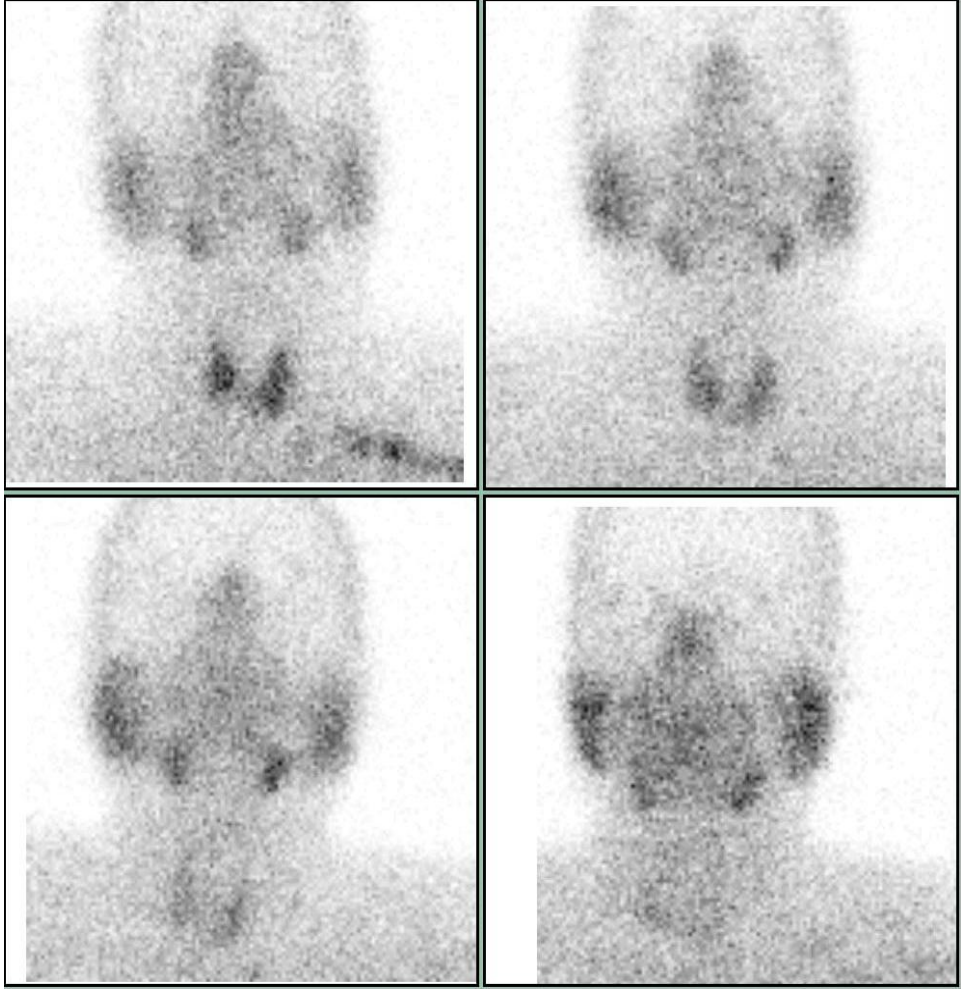
ŞEKİL 5: Hashimoto tiroiditi grubu hastasında 5, 20, 60, 120. dakikalarda alınan statik görüntüler



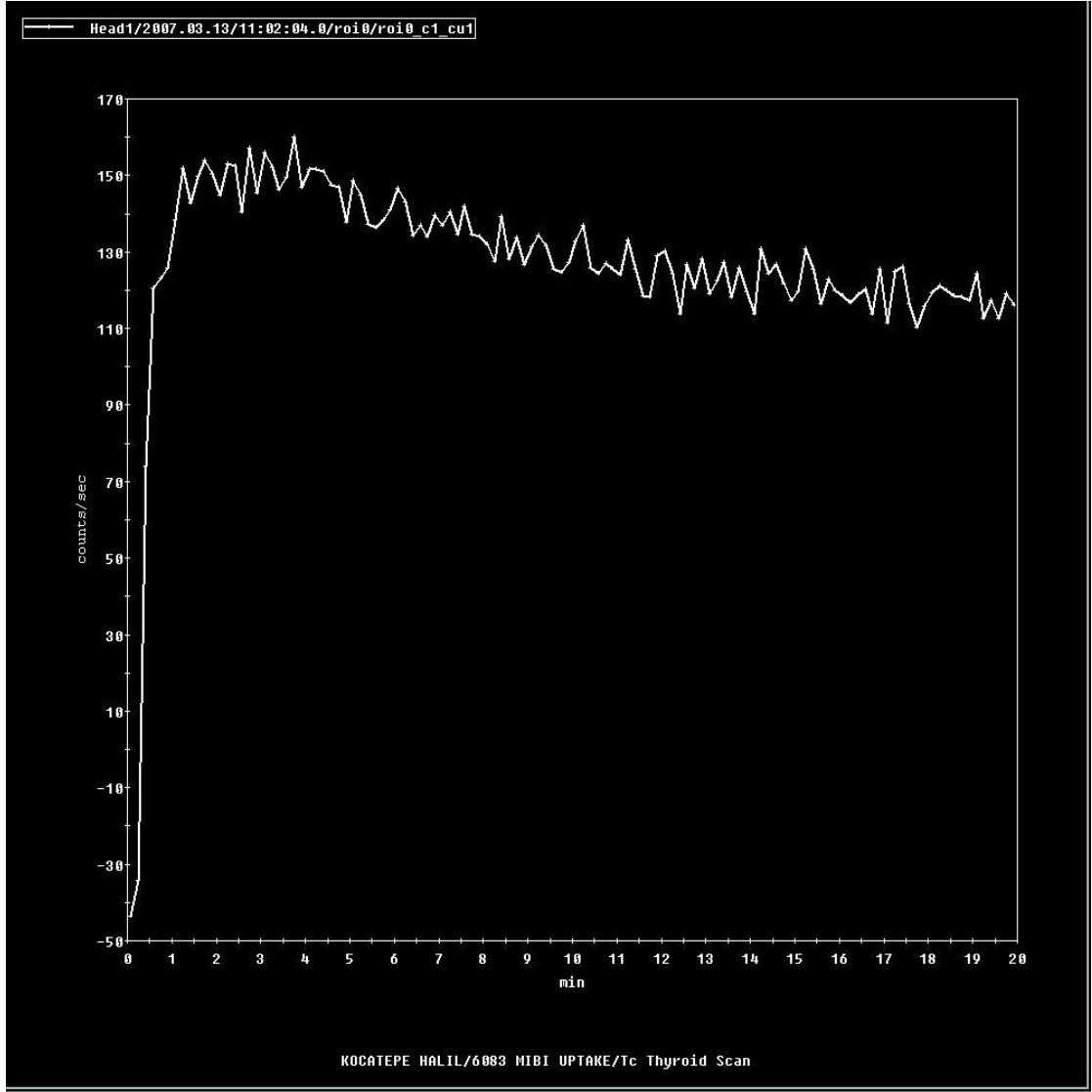
ŞEKİL 6: Hashimoto tiroiditi grubu hastasında TAC



ŞEKİL 7: Kontrol grup bireyde alınan dinamik görüntüler



ŞEKİL8: Kontrol grup bireyde 5, 20, 60, 120. dakikalarda alınan statik görüntüler.



ŞEKİL 9: Kontrol grup bireyde TAC

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., Caner B. , Sönmezoğlu K. Çiftçi I, et al. Comprasion of 99m Tc MIBI and TI -201 scintigraphy in vizulation of supressed thyroid tissue. J Nucl. Med. 2000; 41: 1163 -7.
5. Vattimo A, Berteli P, Burrioni L. Effective vizualization of supressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile Comprasion with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. J Nucl Biol Med, 1992; 36: 315 -8.
6. Richard L. Drake, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell; Gray's Anatomy for Students. Pan-American and International Copyright Conventions. 2007: 916 - 919.
7. Prof. Dr. Figen Gövsa Gökmen; Sistemantik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi 2003: 602 -605
8. Henry J.F., Surgical anatomy and embriyology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves . Clark OH.

Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery 1 th. ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 8-1.

9. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Anatomy of the Thyroid Gland in Surgical Anatomy and Technique. 1th. ed, 1995 31 -44.

10. Dere F. Anatomi 1. Baskı; Ankara: Esra yayınevi, 1990:497 -502

11. Kuran O. Sistematik Anatomi. 3. baskı, Filiz Kitabevi: İstanbul, 1993: 631 -632

12. Kumar Cotran. Robins. Basic Pathology. WB Saunders Company: . Philadelphia, 6 th. ed, 2000: 642 -653

13. L. Carlos Junqueira. Jose Carneiro. Rober O. Kelley. Temel Histology. İstanbul: Barış Kitabevi, 1998: 395 -402.

14. Arthur C. Guyton. M. D. John E. Hall. Textbook of Medical Physiology Guyton & Hall. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 10 th. ed, 2001: 858 -867

15. William F. Ganong. Tıbbi Fizyoloji. 19. baskı. İstanbul: Barış Kitabevi, Çeviren: İlgı Şemin. 1999: 335 -350.

16. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 214 -227

17. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve kontrol testleri. Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1523 -1524

18. Greenspon FS, Dong MD and BJ. Tiroid. Katzung BG. Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed, Ankara: Barış Kitabevi, 1995: 770 -771

- 19.** Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A.Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000 S:139 -152
- 20.** Singer A P. Clinical Approach to thyroid function testing. Falk S E. Thyroid Disease. 2nd ed, Philadelphia: Lippincott Raven 1997: 41 -52
- 21.** Larsen Kronenberg, Melmed Polansky. Williams Textbook of Endocrinology. Sydney: W.B. Saunders Company Terry F. Davies and P. Reed Larsen 10th ed, 2003: 675-698
- 22.** Leslie J. DeGroot, J. Larry Jameson. Endocrinology. 4th ed, Sydney: W.B. Saunders Company 2001: 1422 -1443, 1471 -1478
- 23.** Prof. Dr. Gürler İlçin, Prof. Dr. Kadir Biberöglü, Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar, Prof. Dr. Serhat Ünal. İç hastalıkları 2.cilt. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003: 2197 -2210
- 24.** Thomas E. Andreoli, Cecil Essentials of Medicine. Vivien Bonert, Theodore C. Friedman. 4th. ed. Sydney: W.B. Saunders Company. 2004: 593 -602
- 25.** Prof.Dr. Ünal Yasavul. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Dr. Nezaket Adalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınevi 2004 S: 427 -449
- 26.** Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Lango, J.Larry Jameson. Harrison's Internal Medicine. Mc Graw-Hill Professional, 15.ed. 2004: 2060 -2084.
- 27.** Selahattin Koloğlu. Medical Network Endokrinoloji Temel ve Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1. Baskı. 1996: 247 -310.

- 28.** Jackson RA, Haynes BF, Burch WM, et al: T cells in new onset Graves disease. *J Clin. Endocrinol Metab* 1984; 59: 187 -190.
- 29.** Zeki K, Fujihira T, Shirakawa F, et all: Existence and immunological significance of circulating T cells in autoimmune thyroid diseases. *Copenhag: Acta Endocrinol* 1987;115: 282-288.
- 30.** Cusick EL, Krukowski ZH, Matheson NA: Outcome of surgery for Graves' disease re-examined. *Br J Surg* 1987; 74: 780 -783.
- 31.** Miccoli P, Vitti P, Rago T, et al: Surgical treatment of Graves' disease: Subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996; 120: 1020 -1025.
- 32.** Nossal GJ, Pike BL: Evidence for the clonal abortion theory of B - lymphocyte tolerance. *J Exp Med* 1975; 141: 904.
- 33.** Wackers F J T, Berman D S, Maddahi J, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human bidistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium -201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 30: 301 -311.
- 34.** Freeman L.M. *Nuclear Medicine Annual 1994*. Role of Tl-201 and Tc-99m MIBI in tumor imaging. Abdel-Dayem H. M., Macanpinlac H. A., et. al. New York, 1994: 181 -234.
- 35.** 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.
- 36.** Adams B. K., Fataar A., Nizami A. Technetium-99m-sestamibi uptake in myeloma. *J. Nucl. Med.* 1996, 37: 1001 -1002.

- 37.** Strouse P. J., Wang D. C. Incidental detection of bronchogenic carcinoma during Tc-99m sestamibi cardiac imaging. Clin. Nucl. Med. 1993; 18 (5): 448 - 449.
- 38.** Shih W., Kadzielawa K., Lee C., Moody E. B., Ryo U.Y. Tc-99m sestmibi uptake by cerebellar metastasis from bronchogenic carcinoma. Clin. Nucl. Med. 1993; 18 (10): 887 -890.
- 39.** Khalkhali I., Mena I., Diggles L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium -99m sestamibi. Eur. J. Nucl. Med. 1994; 21: 357 -362.
- 40.** Kao C.H., Wang S.J., Liu T.J. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. Eur. J. Nucl. Med. 1994; 21: 432 -436.
- 41.** Scopirano F. , Scihillaci O., Scarpini M., et. al. Technetium -99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. Eur. J. Nucl. Med. 1994; 21: 984 - 987.
- 42.** Delmon-Moingeon L. , Piwnica-Worms D., Van den Abbeele A. D., et. Al. Uptake of cation hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro Cancer Research. 1990, 50: 2198 -2202
- 43.** 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
- 44.** 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.

- 45.** Marshall R. C., Leidholdt E. M., Zhang D., Barnett C. A. 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
- 46.** Allabhaneni VR, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance p-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-MIBI. *J Nuc Med* 1995; 35 (3): 510 -4.
- 47.** Moretti JL, Caglar M, and Boaziz C. Sequential functional imaging with technetium-99m-MIBI can we predict the response to chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Nuc Med* 1995; 22: 177 -80.
- 48.** Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, et al. Primary breast cancer imaging with technetium-^{99m} sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nuc Med* 1996; 23: 980 -6.
- 49.** Piwnica-Worms D, Kronauge J F, Chiu M L: Uptake and retention of hexakis (2-metoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82: 1826 -1838.
- 52.** Santos A O, Zantut – Wittmann D E, Nogueira R O, Etchebehere ECSC, Lima MCL, Tambascia M A, Camargo E E, Ramos C D. Tc-99m sestamibi thyroid uptake in Euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J. Nucl Med*, 2005; 259 -304.
- 53.** Moka D, Dietlein M, Schicka H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(Suppl 2): S 486 -91.

- 54.** Civelek A C, Durski K, Shafique I, Matsumara K, Sostre S, Wagner H J Jr, et al. Failure of Perchlorate to inhibit Tc-99m-isonitrile binding by the thyroid during myocardial perfusion studies. Clin Nucl Med 1991; 16: 358 -61.
- 55.** Fukuchi M, Kido A, Hyodo K Tachibana K, Onoue K, Morita T, et al. Uptake of Thallium -201 in enlarged thyroid glands. Concise communication. J Nucl Med 1979; 20: 827 -32.
- 56.** Kao CH, Wang SJ, Liao SQ, Lin WY, Hsu CY, Quick diagnosis of hyperthyroidism with semiquantative 30-minute technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitrile thyroid uptake. J Nucl Med 1993; 34: 71 -4
- 57.** Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, Kawamura S, Kaku H, Baba K, et al. Technetium-99m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. Endocr J 2003;50(3):239 -44.
- 58.** Földes I. Effects of TSH on thyroidal 99mTc-MIBI accumulation. Eur J Nucl Med 1992; 19: 682.