



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDA AKUT HİPOTİROİDİNİN
BÖBREKLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ÇİFT SERUM
ÖRNEKLEMELİ GFR ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Perihan ATMACA KELKİT
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDA AKUT HİPOTİROİDİNİN
BÖBREKLER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ÇİFT SERUM
ÖRNEKLEMELİ GFR ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Perihan ATMACA KELKİT
UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Bülent TURGUT
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS
2010**

C.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye : Prof.Dr. Taner ERSELCAN

Üye : Doç. Dr. Hulusi EĞİLMEZ

Üye : Doç.Dr. Bülent TURGUT

Bu tez, 01/04/2010 tarih ve 2010 / 3 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN
Tıp Fakültesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek fonksiyonları.....	3
2.2. Glomerüler filtrasyon işlemi	3
2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı(GFR).....	4
2.4. GFR ölçüm yöntemleri	6
2.4.1. Plazma örnekleme ve idrar toplamalı GFR ölçüm yöntemleri.....	7
2.4.1.a. Endojen Maddelerin Ölçümü.....	7
2.4.1.b. Eksojen maddelerin ölçümü.....	11
2.4.2. Radyofarmasötikler ile GFR ölçümü.....	12
2.4.2.a. Tek Enjeksiyonlu Plazma Örnekleme Teknikleri.....	15
2.4.3. Eksternal Görüntüleme Teknikleri.....	18
2.5. GFR Normalizasyonu.....	18
2.6. Tiroid Kanseri.....	19
2.6.1. Hasta Hazırlığı.....	22
2.6.2. Tedavi dozunun hesaplanması.....	23
2.6.3. I-131 tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler.....	24
2.6.4. I-131 Tedavisinin Komplikasyonları.....	25
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Grubu ve Demografik Veriler.....	29
3.2. GFR ölçümü.....	34
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	36
4- BULGULAR.....	37
5- TARTIŞMA.....	55
6- SONUÇLAR.....	65
7- KAYNAKLAR.....	67

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem içerisindeki tüm katkıları, uzmanlık tezimin yazılmasındaki hoşgörü ve yardımlarından dolayı hocam Doç. Dr. Bülent Turgut'a teşekkür ederim.

Aile sıcaklığında çalışma ortamı sağlayan, bilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr.Taner Erselcan'a teşekkür ederim.

İstatistiki değerlendirmeler için Doç. Dr. Hafize Sezer'e teşekkür ederim.

Tanımdan ve eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım; Dr. Zekiye Hasbek, Dr. Ayşegül Özdal, Dr. Serdar Savaş Gül, Dr. Pelin Duman, Dr. Gürkan Özer, Dr. Fadime Yumuk ve Dr. Fatih Börksüz'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince ve tez aşamasında emeklerini esirgemeyen başta hemşiremiz Münevver Karapınar, teknisyen arkadaşlarım, Hülya Doğan, Emre Duman, Nafiz Erdal, Alev Varlı, Kubilay Şentürk, Cemil Özdemir, Ayşe Moğulkoç, Müzeyyen Karadağ, Celal Gön, Ömer Emrahoğlu, Muzaffer Korkmaz, sekreterlerimiz; Mübeccel Topçu ve Şenay Koç'a teşekkür ederim.

Tıp eğitimim süresince maddi manevi desteğini esirgemeyen anne ve babama, ayrıca desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Şeref Kelkit ve canım kızlarım Elif Nur ve Gülnihal'e teşekkür ederim.

ÖZET

Çalışmamızda; Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, total tiroidektomi yapılmış ve İyot-131 (I-131) ablasyon tedavisi uygulanmak üzere başvuran veya rezidüe tiroid dokusu ya da metastaz araştırılması için düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılmak üzere başvuran hastalarda tedavi uygulanması ya da tarama öncesi oluşturulan akut hipotiroidinin böbrekler üzerine etkisinin Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR ölçümü yapılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 49'u kadın, 4'ü erkek olmak üzere 53 hasta dahil edildi. Tüm hastalara hipotiroid ve T4 preparatı kullanılan dönemde olmak üzere iki kez Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR ölçümü yapıldı. Ayrıca hastalarda bu dönemlerde serum serbest T3(sT3), serbest T4(sT4), TSH, tiroglobülin, antitiroglobülin, kreatinin, BUN, albumin ve sistatin C düzeyleri çalışıldı. Aynı zamanda kreatinininden türetilen "Cockroft ve Gault" (C&G) ve dört ve yedi değişkenli "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri ile sistatin C değerinden türetilen formüllerle hesaplanan GFR değerleri, Tc-99m DTPA kullanılarak ölçülen GFR değerleri ile karşılaştırıldı.

Hipotiroid ve T4 preparatı kullanılan dönemler arasında serum değerlerinde anlamlı farklılık olup olmadığı incelendiğinde; sT3, sT4, TSH, tiroglobulin, kreatinin ve sistatin C düzeyleri arasında iki dönem arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). Serum antitiroglobülin, BUN ve albumin düzeyleri arasında iki dönem arasındaki fark anlamsızdı ($p>0,05$).

Hipotiroid ve T4 preparatı kullanılan dönemler arasında Tc-99m DTPA ölçülen GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı incelendiğinde; iki dönem arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). GFR değerleri incelendiğinde, Tc-99m DTPA ile ölçülen ve diğer formüllerden C&G, MDRD₍₇₎ ve MDRD₍₄₎ ile hesaplanan hipotiroid dönem GFR değerlerinin (sırasıyla; DTPA-GFR: $89,27\pm 28,61$, C&G: $98,67\pm 20,45$, MDRD₍₇₎: $83,23\pm 16,50$, MDRD₍₄₎: $77,45\pm 16,09$ ml/dk/1,73m²); T4 preparatı kullanılan dönem değerlerinden (sırasıyla; DTPA-GFR: $111,22\pm 31,94$, C&G: $119,22 \pm 24,57$, MDRD₍₇₎: $99,00 \pm 21,52$, MDRD₍₄₎: $97,24 \pm 22,39$ ml/dk/1,73m²) düşük olduğu bulundu. Serum Sistatin C değerlerinden Grubb, Larsson ve Sjöström Formülleri kullanılarak türetilen GFR değerleri incelendiğinde, hipotiroid dönem GFR değerleri (sırasıyla; $69,07\pm 15,83$, $90,93\pm 24,55$, $93,88\pm 20,24$ ml/dk/1,73m²) T4 preparatı kullanılan dönem GFR değerlerinden (sırasıyla; $55,82\pm 14,04$, $70,69\pm 20,95$, $76,64\pm 18,89$ ml/dk/1,73m²) yüksekti.

Hipotiroid ve T4 preparatı kullanılan dönem GFR değerleri Bland-Altman analiziyle incelendiğinde; Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri dışında diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri içerisinde her iki dönemde de kullanılabilir ve uyumu yüksek ortak bir formül olmadığını, bu nedenle bizim hasta grubumuzda bu formüllerden elde edilen GFR değerlerinin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmasının doğru olmayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, I-131, Tc-99m DTPA, GFR, Cockroft-Gault, MDRD, sistatin C

SUMMARY

The aim of our study is to administer treatments on the patients who have been diagnosed with differentiated thyroid cancer, received the total thyroidectomy and consulted to the Department of Nuclear Medicine in order to get the treatment of Iodine-131(I-131) or the patients who have consulted for having a whole body scanning with low-dosage I-131 in order to search the residue thyroid tissue or metastasis, or to assess the effect of acute hypothyroid formed prior to the scanning on the kidneys by making the double serum sampled GRF measurement with Tc-99m DTPA.

Totally 53 patients, 49 females and 4 males, were included to the study. The double serum sampled GRF measurement was performed on all patients with Tc-99m DTPA during the hypothyroid period and while using the T4 preparation. Also the levels of serum free T3 (fT3), free T4 (fT4), TSH, thyroglobulin, anti-thyroglobulin, creatinine, BUN, albumin and cystatin C were studied on the patients. At the same time, the GFR values which were calculated with the formulas of "Cockcroft and Gault" (C&G) derived from creatinine and the "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) with four and seven variables and the other formulas which were derived from the value of cystatin C have been compared with the GFR values which were measured by using Tc-99m DTPA.

When it was examined whether there was a significant difference between the serum values which were used during the periods of hypothyroid and using the T4 preparation, it was seen that the difference between the two periods was significant for the levels of serum fT3, fT4, TSH, thyroglobulin, creatinine, and cystatin C ($p < 0,05$). However, the difference between the two periods in terms of the levels of serum anti-thyroglobulin, BUN and albumin was insignificant ($p > 0,05$).

When it was examined whether there was a significant difference statistically between the GFR values which were calculated with Tc-99m DTPA and the ones which were obtained through other formulas during the periods of hypothyroid and using T4 preparation, it was found that there was a significant difference between the two periods ($p < 0,05$). When the GFR values were analyzed, it was found that the GFR values of hypothyroid period which are measured with TC-99mDTPA and calculated with other formulas like C&G, MDRD₍₇₎ and MDRD₍₄₎ (DTPA-GFR: $89,27 \pm 28,61$, C&G: $98,67 \pm 20,45$, MDRD₍₇₎: $83,23 \pm 16,50$, MDRD₍₄₎: $77,45 \pm 16,09$ respectively) were lower than the values of the period when T4 preparation was used (DTPA-GFR: $111,22 \pm 31,94$, C&G: $119,22 \pm 24,57$, MDRD₍₇₎: $99,00 \pm 21,52$, MDRD₍₄₎: $97,24 \pm 22,39$ respectively). When the GFR values derived by using Grubb, Larsson and Sjöström formulas among Serum Cystatin C values were examined, the GFR values of hypothyroid period ($69,07 \pm 15,83$, $90,93 \pm 24,55$, $93,88 \pm 20,24$ ml/min $1,73m^2$ respectively) were higher than the GFR values of the period when T4 preparation was used ($55,82 \pm 14,04$, $70,69 \pm 20,95$, $76,64 \pm 18,89$ ml/min $1,73m^2$ respectively).

Having examined the GFR values which are obtained during the hypothyroid period and while using T4 preparation through the Bland-Altman analysis, we think that there is not a common and highly-adaptable formula to be used in both periods among the values which are obtained from other formulas out of the GFR values measured with Tc-99m DTPA, and therefore it will not be suitable to use the GFR values obtained from these formulas in assessing the kidney functions on our patients.

Keywords: Thyroid cancer, I-131, Tc-99m DTPA, GFR, Cockcroft-Gault, MDRD, cystatin C

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

BUN	: Kan Üre Azotu
C&G	: Cockroft and Gault formülünden hesaplanan GFR değeri
DTPA	: Dietilentriaminpentaasetik asit
GBq	: Gigabecquerel
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
keV	: Kiloelektron Volt
Kr	: Kreatinin
KrKl	: Kreatinin Klirensi
I-123	: İyot-123
I-124	: İyot-124
I-131	: İyot-131
mCi	: Milli Curie
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease 4 ve 7 değişkenli formüllerden hesaplanan GFR değeri
mSv	: Mili Sievert
NIS	: Na-I simporter protein
RAI	: Radyoaktifiyot Tedavisi
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
rhTSH	: Rekombinant İnsan Tiroid Stimulan Hormon
Tc-99m	: Teknesyum 99m
VYK	: Vücut Yüzey Alanı

TABLolar

Tablo 1. Yaş gruplarına göre GFR değerleri.....	5
Tablo 2. GFR ölçüm yöntemleri.....	6
Tablo 3: Erişkinde yaygın kullanılan Serum Kreatinin temelli GFR hesaplama formülleri.....	9
Tablo 4: GFR ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler.....	13
Tablo 5: Tiroid kanseri ve metastazlarının tedavisinde kullanılan dozlar.....	24
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri.....	29
Tablo 7: Hastaların demografik verileri.....	30
Tablo 8: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemdeki hastaların serum değerlerinin ortalamaları.....	37
Tablo 9: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki farkların karşılaştırılması.....	38
Tablo 10: Hastaların T4 preparat kullanılan ve hipotiroid dönemdeki GFR değerlerinin ortalamaları.....	38
Tablo 11: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki farkların karşılaştırılması.....	39
Tablo 12: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon.....	40
Tablo 13: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması.....	40
Tablo 14: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon.....	41
Tablo 15: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki farkların karşılaştırılması.....	41
Tablo 16: Hipotiroid dönemde Bland-Altman Analizine göre ortalama ve uyum sınırları.....	47
Tablo 17: T4 preparat kullanılan dönemde Bland-Altman Analizine göre ortalama ve uyum sınırları.....	50
Tablo 18: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ve hesaplanan değerlerin yaşla ilişkisi görülmektedir.....	53
Tablo 19: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde serum sistatin C düzeylerinin yaşla ilişkisi.....	53

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: DTPA ile hazırlanan radyofarmasötiğin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemi.....	34
Şekil 2: Hipotiroid dönemde elde edilen GFR değerlerinin ortalaması.....	42
Şekil 3: Hipotiroid dönemdeki GFR değerlerinin %95 güven aralığı.....	43
Şekil 4: T4 preparat kullanılan dönemde elde edilen GFR değerlerinin ortalaması.....	43
Şekil 5: T4 preparat kullanılan dönemdeki GFR değerlerinin %95 güven aralığı.....	44
Şekil 6: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ilişki.....	45
Şekil 7: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki uyum Bland ve Altman yöntemi.....	46
Şekil 8: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ilişki.....	48
Şekil 9: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki uyum Bland ve Altman yöntemi.....	49
Şekil 10: Hipotiroid dönemdeki hastaların yaşla birlikte çift serum örneklemeli DTPA-GFR ölçülen ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri.....	51- 52
Şekil 11: T4 preparatı kullanılan dönemdeki hastaların yaşla birlikte çift serum örneklemeli DTPA-GFR ölçülen ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri.....	52 - 53
Şekil 12: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemdeki hastaların yaşla birlikte sistatin C düzeyleri.....	54

GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbrek fonksiyonlarının global olarak değerlendirilmesinde en değerli pratik tanı aracıdır. Böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde GFR değerlerinin doğru ölçümü oldukça önemlidir (1). GFR değerlerinde hastalık halleri dışında yaş ilerledikçe fizyolojik değişiklikler olmaktadır (2)

GFR ölçümünde böbreklerden atılan endojen maddelerin kan düzeyi ölçümünden, plazma örnekleme, idrar toplama gereği, kullanılan maddenin radyoaktif ya da radyoaktif olmaması ve çalışma yöntemlerine göre çok sayıda GFR ölçüm yöntemi tanımlanmıştır (2) Ancak klinik rutinde kullanılacak fikir birliğine varılmış ve standardize edilmiş bir GFR ölçüm yöntemi yoktur. GFR ölçüm yöntemlerinde her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları olduğu bilinmektedir.

Klirens ölçümü GFR tanımından hareketle plazmanın belli bir maddeden birim zaman içinde temizlenen miktarının hesaplanması olarak bilinir. Klirens hesabında farklı endojen ve eksojen (radyoizotopik ve non-radyoizotopik) belirteçler kullanılır. GFR ölçümünde kriterleri en iyi karşılayan ve GFR'ni en doğru hesaplayan klirens sahip madde inülin (3). Ancak inülin klirensi karmaşık, zaman harcayan, invaziv ve idrar toplamayı gerektiren bir yöntem olup, her merkezde uygulanabilecek bir ölçüm tekniğinin olmaması nedeniyle inülin klirensinin ölçümü rutin klinikte kullanılmaz. (2) Serum kreatinin ve üre düzeyinin ölçümü, böbrek hastalıklarının takibinde rutin olarak çalışılan klinik parametrelerdir. (4). Bununla birlikte serum kreatinin ve üre değerleri orta derecede fonksiyon kayıplarını göstermek için sensitif bir yöntem olmayıp, ancak önemli miktarda böbrek parankim hasarı oluştuğundan sonra yükselmeye başlar (2)

Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemlerden biri de kreatinin klirensidir (KrKl). KrKl ölçümü yaygın kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, 24 saatlik idrar toplama gereksinimi, idrar toplama işleminin hasta uyumu ile yakından ilgili olması ve alınan gıdalara göre idrar miktarının değişmesi gibi bazı kısıtlayıcı özellikleri vardır. Muhtelif moleküllerle renal klirens yöntemlerinin klinik rutinindeki kullanım zorluğu nedeniyle GFR'nin regresyon formülleri ile takibi son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. "Cockroft ve Gault" (C&G) ve "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri serum kreatinin değerine yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığının hepsi ya da bir kısmının eklenmesi ile türetilen formüllerdir (5,6,7).

Sistatin C vücutta yaygın olarak bulunan, sabit endojen yapım hızına sahip bir protein olup, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek dışı bir atılım yolunun olmaması ve kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'daki değişiklikleri izlemede serum kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilir.

Alternatif bir yöntem olarak iotalamat ve ioheksol gibi radyokontrast maddelerle de GFR ölçümü yapılabilir (8,9,10)

Tc-99m ile işaretli DTPA'nın GFR ölçümü için gerekli şartlara uygun bir radyofarmasötiktir. Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerinin inülin klirensinin %5'i kadar düşük çıktığı bildirmiştir. (11). Yine benzer bir çalışmada Tc-99m DTPA klirensi ile diğer glomerüler markırlar (inülin, I-123 iothalamate ve I-131 diatrizoate) ile ölçülen GFR değerleri arasında korelasyonun iyi olduğu bulunmuştur. DTPA klirensinin idrar akım hızı veya probenesid gibi tübülüs işlevini engelleyen maddelerden etkilenmemesi de olumlu bir özelliğidir. Ayrıca Tc-99m DTPA, GFR ölçmenin yanı sıra renal parankim ve toplayıcı üriner sistemin iyi bir şekilde görüntülenebilmesi için de kullanılabilir (12). Yine Tc-99m-DTPA ile tek enjeksiyonlu çok serum örneklemeli yöntemle inülin klirensinin benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur.(13).

Bu çalışmada; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, total tiroidektomi yapılmış ve tedavinin devamı niteliğinde İyot-131 (I-131) uygulanarak ablasyon tedavisi uygulanmak üzere başvuran veya takipleri yapılan ve rezidüe tiroid dokusu ya da metastaz araştırılması için düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılmak üzere başvuran hastalarda tedavi uygulanması ya da tarama öncesi oluşturulan akut hipotiroidinin böbrekler üzerine etkisinin Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ölçümü yapılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca serum kreatinin, BUN, albumin düzeylerinden elde edilen C&G ve 4 ve 7 değişkenli MDRD formülleri ile sistatin C düzeyinden türetilen formüller kullanılarak hesaplanan GFR sonuçları da karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Böbreklerin 3 önemli işlevi vardır. Bunlardan birincisi, vücuda dışarıdan alınan maddelerin (ilaçlar, toksinler ve bunların metabolitleri) ve vücutta metabolizma sonucu oluşan atık maddelerin (üre, kreatinin, ürik asit gibi) organizma dışına atılmasıdır. İkincisi su ve asit-baz dengesinin kontrolü gibi regülatuar (sıvı-elektrolit homeostazisi) işlevidir. Üçüncü görevi ise hormonlar ve benzeri maddelerin sentezi, peptid yapılı hormonların ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolizması gibi endokrin ve metabolik işlevleridir(14). Böbrekler işlevlerini plazmayı filtre ederek ve oluşan filtrattan vücudun gereksinimine göre ilgili maddeleri değişik hızda vücuttan uzaklaştırarak yaparlar (1).

2.1. Böbrek fonksiyonlarının Ölçülmesi Üç bölümde incelenebilir:

- 1- Renal plazma ve kan akımlarının ölçülmesi,
- 2- Glomerüler filtrasyon hızının (GFR=Glomerular Filtration Rate) ölçülmesi,
- 3- Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi (reabsorbsiyon ve sekresyon)

2.2. Glomerüler filtrasyon işlemi

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum ve üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalırlar. Yani; glomerüler ultrafiltrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. Olağan koşullarda yetişkindeki GFR, dakikada yaklaşık 125 ml'dir.

Glomerüler filtrasyon membranı, 50-60 Å çapında porlar olan yarıgeçirgen bir membran gibi davranır. İnülin (molekül ağırlığı 5,2 kDa) veya daha düşük molekül ağırlıklı maddeler bu membrandan serbestçe filtre olur. Molekül büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Myoglobin (mol. ağı. 17 kDa) inüline göre daha az filtre olurken albuminin (mol ağı. 69 kDa) filtrasyonu çok düşük düzeydedir. Molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de moleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'larda negatif yüklü (anyonik) olan plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve epitelyum tabakasının ayaksı uzantılarını örten sialoprotein yapısındaki

proteoglikanların polianyonik gruplar içermesinden kaynaklanır. Yani; glomerüler filtrasyon membranı sahip olduğu bu polianyonik bileşikler dolayısıyla elektrostatik bir bariyer oluşturur (14).

2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarı “Glomerüler Filtrasyon Hızı” olarak tarif edilir(3). GFR, plazmanın belli bir maddeden böbrek yoluyla temizlenmesi (renal klirens) ve bu maddenin birim zaman içinde tamamen temizlendiği plazma hacmi olarak da tanımlanabilir (1)

Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarının global olarak değerlendirilmesinde en değerli ve pratik tanı aracıdır. Böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde GFR değerlerinin doğru ölçümü oldukça önemlidir. GFR, fonksiyon gören bütün nefronların filtrasyon hızlarının toplamına eşittir (1).

Filtrasyonu sağlayan esas güç, glomerüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç (P_{gk}) ile Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç (P_{bb}) arasındaki farktır. Glomerüler kapillerler içindeki kolloid osmotik basınç (J_{gk}) ise ters yönde etki gösterir. Bowman boşluğundaki kolloid osmotik basınç (J_{bb}), normal koşullarda ihmal edilebilir düzeyde olup dikkate alınmaz. GFR’ni etkileyen diğer bir faktör de filtrasyon katsayısıdır (K_f). Filtrasyon katsayısı: 1 mmHg’lik filtrasyon basıncıyla her iki böbrekten süzülen glomerüler filtrasyon olarak tanımlanır. Filtrasyon katsayısı, total kapiller yüzey alanı ve birim yüzey alanının permeabilitesine bağlıdır (1)

Normal filtrasyon katsayısı 12,5 ml/dk/mmHg’dır. Filtrasyon basıncı: Sıvıyı glomerül membranından süzölmeye yönelten net basınç olarak tanımlanır. Bu basınç glomerül basıncından, glomerüler kolloid basınçla kapsül basıncının toplamını çıkartarak bulunur. Normal filtrasyon basıncı 10 mmHg’dir (1).

$$\text{GFR} = \text{Filtrasyon basıncı} \times \text{Kf}$$

$$\text{Normalde GFR} = 10 \times 12,5 = 125 \text{ ml/dk/mmHg'dir.}$$

GFR esas olarak transkapiller hidrostatik basınç (ΔP) ile kolloid osmotik basınç (ΔJ) arasındaki fark tarafından belirlenir.

$$\text{Özetle; GFR} = \text{Kf} (\Delta P - \Delta J) \text{ veya GFR} = \text{Kf} [(P_{gk} - P_{bb}) - (J_{gk} - J_{bb})].$$

GFR'nın düzenlenmesinde 3 temel faktörün rolü vardır,

- 1- Plazma akımı,
- 2- Hidrostatik ve onkotik basınçların toplamı olan net filtrasyon basıncı,
- 3- Filtrasyon için uygun yüzey alan ve birim alandaki glomerüler kapillerin sıvı geçirgenliğini gösteren ultrafiltrasyon katsayısı (1)

Normal bir erişkinde böbreğin kan akımı kalp debisinin yaklaşık %20-25'i kadardır. Glomerüllerden günde yaklaşık olarak 180 lt filtrat (ya da ultrafiltrat) oluşur. İki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan filtrat miktarı da "GFR" olarak tanımlanır. Ultrafiltratın tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu sonucu günlük idrar atılımı sadece 1-1,5 lt dir (14).

GFR değerlerinde hastalık halleri dışında yaş ilerledikçe fizyolojik değişiklikler olmaktadır. GFR değerleri yaşamın 18.ayına kadar artar ve 2 yaşında erişkin değerlerine ulaşır. 90 yaş civarında ise genç erişkin değerlerinin yarısı veya üçte biri olur (2). Melk ve ark.'nın çalışmasında 40 yaşından sonra GFR'ında yılda 0,75 ml/dk azalma olduğu bildirilmiştir (15). GFR'nın normal değer aralığı erkekler için 129±23 ml/dk, kadınlar için ise 111±17 ml/dk.dır (16). Ayrıca Summerville ve ark. tarafından yaş gruplarına göre bildirilen GFR değerleri Tablo 1. de sunulmuştur.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre GFR değerleri (ml/dk/1.73m²):

Yaş grubu	GFR (ortalama)	GFR (aralık)
Prematür	47	29-65
2-8 gün	38	26-60
4-28 gün	47	28-68
35-95 gün	58	30-86
1-6 ay	77	41-103
6-12 ay	103	49-157
12-19 ay	127	63-191
2-12 yaş	127	89-165
Erişkin (erkek)	131	72-176
Erişkin (kadın)	117	81-183

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır (2).

GFR'ni etkileyen faktörler

Renal kan akımı değişiklikleri

Azalma: Konjestif kalp yetersizliği, siroz

Artma: Yüksek proteinli diet, gebelik, diabetes mellitus, akromegali

Glomerül kapiller hidrostatik basınç değişiklikleri

Sistemik arteriyel kan basıncı değişiklikleri

Afferent veya efferent arteriollerde vasküler tonus

Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç

Intratübüler ve üriner obstrüksiyon

Böbrek ödemi (kapsül içi ödemi)

Plazma protein konsantrasyon değişiklikleri

Dehidratasyon, kusma, diyare

Glomerüler filtrasyon katsayısındaki değişiklikler

Permeabilitede azalma

Total filtrasyon yüzeyinin küçülmesi (intrinsik böbrek hastalığı)

Glomerüler kapillerinde sayısal azalma

İç Hastalıklarından alınmıştır(14)

2.4. GFR ölçüm yöntemleri

GFR ölçümünde böbreklerden atılan endojen maddelerin kan düzeyi ölçümünden, plazma örnekleme, idrar toplama gereği, kullanılan maddenin radyoaktif ya da radyoaktif olmaması ve çalışma yöntemlerine göre çok sayıda GFR ölçüm yöntemi tanımlanmıştır (2). Ancak klinik rutinde kullanılacak standardize edilmiş bir GFR ölçüm yöntemi yoktur. Tablo 2'de bugüne kadar kadar kullanılmış ölçüm yöntemleri verilmiştir.

Tablo 2. GFR ölçüm yöntemleri

A. Plazma örnekleme ve idrar toplamalı yöntemler

1- Endojen maddelerin (kreatinin) ölçümü

2- Eksojen maddelerin (inülin) sabit infüzyonu

B. Tek enjeksiyonlu plazma örnekleme teknikleri (radyofarmasötik)

1- Stewart-Hamilton yöntemi

2- Kompartman analizi

- a. İki kompartmanlı (biekspansiyel) model
- b. Tek kompartmanlı (monoekspansiyel) model
- 3- Tek plazma örnekleme teknikleri
- C. Eksternal görüntüleme teknikleri (tek enjeksiyon ile)
 - 1- Plazma örnekleme
 - 2- Plazma örnekleme

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır [2].

2.4.1. Plazma örnekleme ve idrar toplamalı GFR ölçüm yöntemleri

2.4.1.a. Endojen Maddelerin Ölçümü: Kreatinin molekül ağırlığı 113 Dalton olan küçük bir moleküldür. Kreatinin kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatin maddesinin nonenzimatik dönüşümünden elde edilir ve böbreklerden atılır (3). Endojen olarak üretilen bu maddelerin kan düzeylerinin tayini, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanımı bilinen en eski ve en basit parametrelerdir. Günümüzde ise artık tek başına kullanım değerleri azalmış olsa da çalışma tekniklerinin kolaylığı nedeniyle hala rutin biyokimyasal analizler içinde yer almaktadırlar ve ancak seri takip yapıldığında değerlidirler (17).

Klasik kolorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarı glukoz, protein, ürat ve pirüvat gibi maddelerle çapraz reaksiyon vermektedir. Ayrıca spironolakton, sefolosporin, trimetoprim, cimetidine v.b. maddeler tubuler sekresyonu inhibe eder ve serum kreatinini yükseltirler (3,18). Bu nedenle kreatinin miktarı normalde vücut sıvılarında bulunan miktardan yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebilmektedir(3). Ayrıca bireyler arasında kas kitlesi, yaş, ve cinsiyete bağlı kan düzeyi değişiklik gösterdiği gibi aynı zamanda yüksek proteinli diyet sorması kreatinin atılımı artması, aşırı egzersiz sonrası da değişiklik gösteren bir madde olduğundan kreatinin böbrek fonksiyonlarının karşılaştırmasını yapmak için hassas bir parametre değildir (19). Yaşlı kişilerde de serum kreatinin düzeyinin renal fonksiyonların değerlendirilmesi için hassas olmadığı belirtilmiştir (20). Serum kreatinin orta derecede fonksiyon kayıplarını göstermek için sensitif bir yöntem değildir. Böbrek fonksiyonunda yaklaşık % 50'lik azalma olduğunda artmaya başlar. Ciddi böbrek yetmezliklerinde daha sensitiftir (21).

Üre, molekül ağırlığı 60 Dalton olan, karaciğerden sentezlenen ve ana kaynağı diyet proteinleri olan bir moleküldür. Böbrekler ürenin %75'ini ekskrete ederler, kalan %25'i ise gastrointestinal sistemde CO₂ ve NH₃'e metabolize olur ve NH₃ karaciğerde tekrar üreye dönüşür ve böbreklerden atılır (3). Kan üre düzeyinin ölçümü, kreatinin gibi klinik uygulamada böbrek hastalıklarının takibinde rutin olarak çalışılan bir parametredir. Bununla birlikte kan üre değerleri ancak önemli miktarda böbrek parankim hasarı oluşuktan sonra yükselmeye başlar (17). Ayrıca kandaki üre düzeyi, diyetteki protein düzeyinden, gastrointestinal kanama, doku zedelenmesi, steroid kullanımı, zamanı geçmiş tetrasiklin kullanımı, malnütrisyon ve karaciğer hastalıkları gibi durumlardan etkilenebildiği için özgül bir parametre değildir (17).

Endojen bileşikler (kreatinin gibi) GFR'yi belirlemede sık kullanılır. Kreatinin, üre ve radyoaktif başka maddelerde GFR ölçümünde kullanılır (4).

Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemlerden biri kreatinin klirensidir (KrKl). Kreatinin iskelet kas metabolizmasının bir ara ürünüdür ve hemen tamamı glomerüler filtrasyonla vücuttan uzaklaştırılır (4) Bu nedenle kreatinin klirensi GFR ölçümünde kullanılabilir. Ancak kreatinin GFR için mükemmel bir gösterge değildir çünkü az miktarda kreatinin tübüller tarafından salgılanır ve idrarla atılan kreatinin miktarı filtre olan miktardan biraz fazladır (4).

KrKl ölçümü yaygın kullanılan bir yöntem olmasına rağmen bazı kısıtlayıcı özellikleri vardır. Bunlar 24 saatlik idrar toplama gereksinimi, idrar toplama işleminin hasta uyumu ile yakından ilgili olması ve alınan gıdalara göre idrar miktarının değişmesi gibi kısıtlamaları vardır. Sonuç olarak böbrek yetersizliği hallerinde kreatinin tubuler sekresyonu artmasından dolayı kreatinin klirensi beklenenden yüksek çıkar (3,2,17). İdrar miktarı azaldıkça daha fazla miktarda üre reabsorpsiyona uğrar ve GFR normal olsa bile klirens hızı önemli ölçüde azalır(17).

Kreatininden türetilen formüllerle GFR tahmini

Muhtelif moleküllerle renal klirens yöntemlerinin klinik rutinindeki kullanım zorluğu nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı'nın (GFR) regresyon formülleri ile takibi son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Serum kreatinin değerine, yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığının hepsi ya da bir kısmının eklenmesi ile kreatinin temelli formüller yayınlanmıştır(7). Erişkinde en yaygın kullanılan ve Ulusal Böbrek Fonu (NKF=National Kidney Foundation) tarafından hazırlanan kılavuzda

önerilen (23) Serum Kr temelli formüller Cockroft and Gault (C&G) (5) ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (6) formülleridir. (Tablo 3). MDRD formülü kronik böbrek hastalığının erken tanısında önemli bir tanı aracı olarak klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle klinik kılavuzlar tarafından önerilmiştir

Tablo 3: Erişkinde yaygın kullanılan Serum Kreatinin temelli GFR hesaplama formülleri:

C&G: $GFR(ml/dk) = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} / (0.814 \times \text{plazma kreatinin } (\mu\text{mol/L}) \times$

(kadınlarda 0,85) ya da

$GFR(ml/dk) = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} / (72 \times \text{plazma kreatinin (mg/dl)}) \times$
(kadınlarda 0,85)

7-v MDRD: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 170 \times [\text{serum kreatinin}(\mu\text{mol/L}) \times 0,011312]^{-0,999} \times$
[yaş]^{-0,176} x [bayansa 0,762] x [siyahsa 1.180] x [serum üre (mmol/L)x2,801]^{-0,170} x
[serum
albümin(g/L)x0.1]^{0,318}

4-v MDRD: $GFR(ml/dk/1,73 m^2) = 186 \times [\text{serum kreatinin } (\mu\text{mol/L}) \times 0,011312]^{-1,154} \times$
[yaş]^{-0,203} x [siyahsa 1,212] x [kadınsa 0,742]

Her iki formül en iyi performansı düşük GFR değerlerinde (KBH) göstermiştir. MDRD formülü en iyi performansı $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ değerlerinde göstermiştir(26). Ulusal Böbrek Fonu (NKF=National Kidney Foundation) tarafından hazırlanan kılavuzda MDRD denkleminin daha karmaşık matematiksel hesaplamalar gerektirmesi sebebiyle “www.kdoqi.org” web sitesi de önerilmiştir (27). C&G ve MDRD formülleri ile ilgili literatürde yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Ying-Chun Ma ve ark. yaptıkları bir çalışmada MDRD formüllerini Çin toplumuna göre uyarlayıp, revize etmişler ve formüllerini yayınlamışlardır (24). Yapılan başka bir çalışmada yaşlı hastalarda ilaç dozlarını ayarlamak ve bulunabilecek renal fonksiyon bozukluğunu belirlemek için amacıyla C&G ve MDRD ile GFR değerlerini hesaplamışlar ve GFR değerlerinin yaşla birlikte düştüğünü rapor etmişlerdir (25). Yaşlı popülasyonda kas kitlesindeki azalma ve beslenmeye bağlı olarak GFR’da azalma olduğunu belirtmişlerdir (22).

Endojen maddelere verilebilecek örneklerden biri de sistatin-C'dir. Sistatin-C 122-amino asitli, 13-kDalton ağırlığında nonglikolize sistein proteinaz inhibitörü bir protein olup, tüm çekirdekli hücrelerde sabit hızda üretilir (28). Düşük molekül ağırlığı ve bazik PH'sından dolayı serbestçe glomerülden süzülür. Proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir. Sistatin-C'nin gün içerisinde belirgin bir diüurnal ritmi yoktur. Bu özellikleri nedeniyle GFR ölçümü için ideal endojen belirteç olduğu belirtilmiştir(29, 30). İnflamatuvar olaylardan, diyetten, malignite, kas kitlesi, ateş ve 1 yaşından sonra yaş ya da cinsiyetten etkilenmez (30).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da serum sistatin C GFR belirteci olarak serum kreatininden çocuk(31) ve erişkinlerde(32) üstün olduğunu bulmuşlardır. Örneğin Newman ve ark.'ları yaptıkları çalışmada GFR'deki küçük değişiklikleri saptamada sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğunu göstermişlerdir (34). Roos ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada sistatin C'nin orta derecedeki böbrek bozukluğunun erken bir göstergesi olduğunu kanıtlamışlardır. Hastalarda sistatin C'nin serum kreatinine göre daha doğru sonuç verdiğini bulmuşlar (35). Sistatin C'nin tayininde serum kreatinin düzeyini etkileyen faktörlerden daha az etkileştiği ancak romatoid faktör yüksek olduğu zaman serum sistatin C düzeyinin yüksek ölçülebileceği rapor edilmiştir (33).

Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanıldığı aşağıdaki listede verilen bazı hasta gruplarında;

Pediyatrik popülasyonda; GFR ölçümünden radyasyon maruziyeti nedeniyle kaçınılması, idrar toplanmasında zorluk ve hataların olması nedeniyle, GFR'nin sistatin C'den hesaplanarak kullanılabilmesi önerilmektedir.

Yaşlı popülasyonda; kas kitlesinde azalma olması, yetersiz beslenme gibi nedenlerle GFR düşüklüğü yaşanıyor olmasına rağmen kreatinin seviyesinin normal sınırlarda kalması nedeniyle, her ne kadar C&G ve MDRD formülleri kullanılıyor olsa bile sistatin C'nin hafif renal bozukluklarda kullanılabilmesi önerilmektedir.

Diyabetik hastalarda; böbrek fonksiyon bozukluğunu belirlemede kullanılabilir.

Renal transplant yapılan hastalarda; renal transplantasyon sonrası böbrek fonksiyonlarında meydana gelebilecek bozulmanın erken dönemde gösterilmesinde serum kreatininden daha iyi olduğu belirtilmektedir.

Kanser hastalarında; nefrotoksik kemoterapi ajanlarının renal fonksiyonlara olan etkilerinin araştırılması amacı ile serum sistatin C düzeyinin kullanılması önerilmektedir.

Gebelerde preeklampsi vakalarında; komplikasyonsuz gebelikte normal kadınlara göre kreatinin ve üre düzeyinde artış olmadan GFR'nin arttığı bilinmesine rağmen, preeklampsi kadınlarda oluşabilecek böbrek hasarının optimum zamanının belirlenmesinde Sistatin C düzeyinin serum kreatinin ve üre düzeyinden daha iyi olduğunu bildirilmiştir (33).

Fricker ve ark. yaptıkları çalışmalarında serum sistatin C seviyesine tiroid fonksiyonlarının etkisini araştırmışlar. Hipotiroid olgularda serum sistatin C seviyesi düşük, hipertiroid olgularda ise ötiroid olgulara göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (33)

Bu bilgiler ışığında vücutta yaygın olarak bulunan sistatin C düşük molekül ağırlıklı bir protein olması, sabit endojen yapım hızı, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek dışı bir atılım yolunun olmaması ve kreatinininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'daki değişiklikleri izlemede serum kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilir. Sistatin C'nin kreatinininden bir diğer üstünlüğü ise serum düzeylerinin cinsiyete bağlı olarak değişmemesidir.

Literatürde Sistatin C'den türetilen birçok formüller bulunmakta olup, bunlardan birkaçını biz de çalışmamızda GFR tahmininde kullandık. Kullandığımız formüller şunlardır;

$$\text{GFR} = 74,835 / \text{Sistatin C}^{1/0,75} \quad (\text{Grubb}) \quad (36)$$

$$\text{GFR} = 99,434 \times \text{Sistatin C}(\text{mg/l})^{-1,5837} \quad (\text{Larsson}) \quad (37)$$

$$\text{GFR} = 124 / \text{Sistatin C}(\text{mg/l}) - 22,3 \quad (\text{Sjöström}) \quad (38)$$

2.4.1.b. Eksojen maddelerin ölçümü: Klirens ölçümü GFR tanımından hareketle plazmanın belli bir maddeden birim zaman içinde temizlenen miktarın hesaplanması olarak bilinir. Radyoaktif olmayan maddeler için Moller ve Smith Formülü kullanılmaktadır (2).

$$C_x = U_x \cdot V / P_x$$

$$C_x = \text{Klirens}$$

$$U_x = x \text{ maddesinin idrar konsantrasyonu}$$

$V = \text{idrar akım hızı (ml/dk)}$

$P_x = x \text{ maddesinin plazma konsantrasyonu}$

Klirens hesaplamak için kullanılacak madde GFR ölçümü için gerekli özellikleri taşıyorsa o maddenin klirens sonucu GFR'na eşittir (3).

GFR ölçümü için kullanılacak madde;

1. Fizyolojik olarak inert olmalı
2. Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli
3. Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmeli
4. Tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli
5. Böbreklerde metabolize olmamalı, depo veya sentez edilmemeli
6. Plazma proteinlerine bağlanmamalı (12,2, 21)
7. Hem plazma hemde idrarda analitik ölçüm yöntemleri ile ölçülebilmeli(12).
8. Eğer radyoaktif işaretli ise radyokimyasal olarak stabil olmalıdır(12).

Klirens hesabında farklı endojen ve eksojen (radyoizotopik ve non-radyoizotopik) belirteçler kullanılır.

Bunlardan, inülin, moleküler ağırlığı 5200 daltonluk bir fruktoz polimeridir ve sadece glomerular filtrasyonla temizlenen maddelere bir örnektir. GFR ölçümünde kriterleri en iyi karşılayan ve GFR'nı en doğru hesaplayan klirens maddesidir (3). İnülin klirensinden hesaplanan GFR erkeklerde $130\text{ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$, kadınlarda ise $120\text{ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$ olarak bulunmuştur(2). İnülin klirensi GFR'nin en kesin ölçümü ise de, bu yöntem karmaşık, zaman harcanan, invaziv ve idrar toplamayı gerektiren bir yöntemdir. Tüm bu nedenler ve her merkezde uygulanabilecek bir ölçüm tekniğinin olmaması nedeniyle inülin klirensinin ölçümü rutin klinikte kullanılmaz(2).

Alternatif bir yöntem olarak iotalamat ve ioheksol gibi radyokontrast maddelerle de GFR ölçümü de yapılabilir (8,9,10).

2.4.2. Radyofarmasötikler ile GFR ölçümü

Radyonüklid işaretli maddeler (radyofarmasötik) kantitatif GFR tayini için kullanılan eksojen maddeler olup, bu alanda kullanımı 1970'lerden beri bilinmektedir(2).

Böbreklerin glomerüler ve tubuler işlevini ölçmek için radyofarmasötik kullanarak kantitatif yöntemler uzun zamandır bilinmesine rağmen, teknik ve

hesaplamalar gerektirmesi sebebiyle nükleer tıpta yaygın olarak kullanılmamıştır. Artık günümüzde ise bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ve tek ya da iki serum örnekleme şeklinde basitleştirilmiş radyoizotopik yöntemlerin geliştirilmiş olması global efektif renal plazma akımı (ERPF) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümlerinin nükleer tıp bölümlerinde yaygın olarak yapılabilir hale gelmiştir. Ayrıca aynı zamanda görüntüleme yapılabilmesi sebebiyle her iki böbreğin birbirine göre rölatif ERPF ve GFR'da hesaplanabilmektedir (39).

1971 yılında Tauxe ve ark. tek örnek yöntemi ile İyot-131 ortoiyodohippurat (I-131 OIH)'ın plazma klirensinden efektif böbrek kan akımının (ERPF) hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Daha sonra bazı araştırmacılar da Krom-51 ile bağlı etilendiamintetraasetikasit (Cr-51 EDTA) veya benzeri maddelerle aynı yaklaşımla plazma klirensinden GFR ölçümünün yapılabilceğini göstermişlerdir (40,41).

Plazma örnekleme şekli, idrar toplama gereği, kullanılan maddenin radyoaktif ya da radyoaktif olmaması ve çalışma yöntemlerine göre çok sayıda GFR ölçüm yöntemi tanımlanmıştır(2). GFR ölçümünde kullanılabilecek radyofarmasötikler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: GFR ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler

H-3 inülin	In-113 DTPA
C-14 inülin	La-140 DTPA
I-125 alilinülin	Yb-169 DTPA
C-14 hidroksimetilinülin	Tc-99m DTPA
Co-57 işaretli vitamin B12	I-125 diatrizoat
Cr-51 EDTA	I-125 iotalamat

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır (2)

H-3; tritium(trisyum), C-14; Carbon(karbon) 14, I-125; iodine(iyot) 125, Co-57; cobalt(kobalt) 57, Cr-51; chromium(krom) 51, In-113; İndium(İndiyum) 113, La-140; Lantan 140, Yb-169; ytterbium(yiterbium) 169; Tc-99m; technetium(teknesyum) 99m, DTPA; dietilen triamin penta asetik asit

Klinik uygulamada radyofarmasötiklerden I-125 iotalamat, Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA ve Yb-169 DTPA en çok kullanılanlarıdır. İnülinin bağlı formları, genellikle nükleer tıp laboratuvarlarında bulunmayan sıvı sintilasyon sayacı gerektirmesi ve iyotla işaretli inülin bileşiğinin de inülin renal klerensi ile iyi korelasyon göstermesine karşın stabil olmaması nedeniyle rutin uygulamalarda pek tercih edilmemektedir(2, 46).

I-125 iotalamat:

İotalamattaki stabil iyot atomunun radyoaktif I-125 ile yer değiştirmesi ile I-125 iotalamat elde edilir. GFR ölçümü için 1966'dan bu yana kullanılmaktadır. Plazma proteinlerine %15-25 gibi bir oranda bağlanır. I-125 iotalamat ile ölçülen GFR değerlerinin inülin ve Tc-99m DTPA klirensi ile karşılaştırıldığında iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur(2, 46).

Cr-51 EDTA:

Cr-51 EDTA, GFR ölçüm ajanı olarak üzerinde en çok çalışılan radyofarmasötiktir. Plazma proteinlerine bağlanma oranının düşük düzeyde olması, tübüler reabsorbsiyon ya da sekresyonu olmaması ve böbrek dışı atılımının az miktarda olması nedeniyle GFR ölçümü için mükemmel bir ajan olarak tanımlanabilir. Cr-51 EDTA klirensinin inülin klirensinden %15 kadar düşük çıktığı bulunmuş ve bunun düşük çıkmasının sebebi olarakta 72.saate kadar devam eden vücut aktivitesinin olmasından kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (2, 46).

Yb-169 DTPA:

Yb-169 DTPA plazma proteinlerine bağlanmaz. Plazma klirensi, plazma konsantrasyonunun yüksekliği, idrar akım hızındaki değişikliklerden, tubuler blokajdan etkilenmez. Glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılır. Yapılan bir çalışmada [C-14] inulin klirensi ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği bulunmuştur(2, 46).

Tc-99m DTPA:

Tc-99m ile işaretli DTPA GFR ölçümü için gerekli şartlara uygun bir radyofarmasötiktir. Tc-99m DTPA intravenöz uygulamadan sonra ekstrasellüler sıvıya girer, ancak lipitte çözünmemesi ve negatif yükü nedeniyle hücrelere giremez, verilen miktarın küçük bir kısmı 24 saatte çeşitli dokulara dağılır. Tc-99m DTPA'nın büyük kısmı glomeruler filtrasyonla atılır (12). Böbrek dışında biliyer atılımı olsa da bu miktar GFR ölçümünü etkileyecek kadar değildir (2). DTPA ile doğru GFR ölçümü, DTPA'nın proteine bağlanma oranının bilinmesi ve gerekli düzeltmelerin yapılmasıyla mümkündür. Genel olarak Tc-99m DTPA'nın proteine bağlanma oranının Cr-51 EDTA ve I-125 iotalamat'dan farklı olmadığı öne sürülmektedir (42) DTPA'nın proteinlere bağlanma oranının %10'a kadar olduğu bildirilmişken, literatürde bu oranı % 5-10 veya %10-13 olarak bildiren çalışmalar da vardır (12, 11, 42) Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerinin inülin klirensinin %5'i kadar düşük çıktığı bildirilmiştir (11). Yine benzer bir çalışmada Tc-99m DTPA klirensi ile diğer glomerüler belirteçler (inulin, I-

123 iothalamate ve I-131 diatrizoate) ile ölçülen GFR değerleri arasında korelasyonun iyi olduğu bulunmuştur. DTPA klirensinin idrar akım hızı veya probenesid gibi tübülüs işlevini engelleyen maddelerden etkilenmemesi de olumlu bir özelliğidir. Ayrıca Tc-99m DTPA, GFR ölçmenin yanı sıra renal parankim ve toplayıcı üriner sistemin iyi bir şekilde görüntülenebilmesi için de kullanılabilir (12). Yine Tc-99m DTPA ile tek enjeksiyolu çok serum örneklemeli yöntemle inülin klirensinin benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur (13).

Yapılan bir çalışmada, eşzamanlı Cr-51 EDTA klirensi ile 4 farklı Tc-99m DTPA kitinin klirensi karşılaştırılmış ve Tc-99m DTPA klirensinin Cr-51 EDTA klirensinin %80-100'ü oranında olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada da, tek kompartman plazma klirens tekniği kullanılarak yapılan Tc-99m DTPA klirensi ile inülin klirensi arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yine benzer bir çalışmada Tc-99m DTPA klirensi ile I-125 iotalamat klirensi arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (2).

Nefroüroloji Komitesi'nin radyonüklidlerle ilgili raporunda; GFR ölçmek için Cr-51 EDTA ve Tc-99m DTPA'nın kullanımı tavsiye edilmiştir. Cr-51 EDTA'nın klirensinin inüline yakın olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte Tc-99m DTPA klirensinin de, Cr-51 EDTA klirensi ile iyi korelasyon gösterdiği ve her iki radyofarmasötüğün de GFR değerleri 30 ml/dk/1,73m²'nin üzerinde olduğunda oldukça iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Ancak Tc-99m DTPA'nın Cr-51 EDTA'ya olan avantajlarından dolayı GFR ölçümünde DTPA'nın kullanılması tavsiye edilmiştir(43).

GFR ölçümünde kullandığımız Tc-99m DTPA, ucuz, hazırlanması kolay, düşük radyasyon dozu sağlayan ve her nükleer tıp servisinde kolaylıkla bulunan bir glomerüler filtrasyon ajanıdır. Aynı zamanda görüntü alınmasına da olanak sağlaması DTPA'nın avantajıdır (43, 13, 44).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde kreatininin düzeyleri veya serum kreatinin düzeyine dayalı formüllerden elde edilen GFR değerleri Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR ile karşılaştırıldığında kreatinin düzeyine dayanan ampirik formüllerin böbrek fonksiyonları hakkında kabaca bilgi verdiği belirtilmektedir. Renal fonksiyon değerlendirilmesi ve takibinde ampirik formüller yerine Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü tercih edilmelisi gerektiği bildirilmektedir (44).

2.4.2.a. Tek Enjeksiyonlu Plazma Örnekleme Teknikleri

Radyofarmasötikler ile GFR plazma kaybolu eğrisinden hesaplanır. Radyofarmasötüğün zamana göre değişimi takip edilmektedir. Radyofarmasötüğün tek enjeksiyon ile i.v. olarak verilmesini takiben plazma kaybolu eğrisi iki fazdan oluşmaktadır. Birincisi, radyofarmasötüğün intravasküler ve ekstravasküler kompartman arasında hızla dağılımını yansıtan hızlı düşüş fazı, ikincisi ise plazma aktivitesinin böbrekten atılımı ile yok olmasını yansıtan daha yavaş bir düşüş fazıdır. İkinci fazın ileri döneminde plazma kaybolu monoeksponansiyel forma benzer (2, 46).

Bu plazma kaybolu eğrisinden GFR hesabı için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır.

1. Stewart-Hamilton Yöntemi

Renal klirens veya GFR, verilen dozun aradan geçen zaman içerisinde plazma konsantrasyonunun integraline bölümüne, yani verilen dozun eğrisinin altında kalan toplam alana bölümüne eşittir. İntegral eğrisinin sınırları 0 ile ∞ arasında seçilir ve P(t) ise aktivitenin zamana göre değişimini ifade eder (2, 46).

$$GFR = \text{Doz} / \int_0^{\infty} P(t) \cdot dt$$

2. Kompartman modelleri

a. İki kompartmanlı (bikspansiyel) model:

Bu modele göre kreatinin iki kompartman arasında dağılır ve kompartmanlar arasındaki konsantrasyon farkına göre yeniden dağılım gösterir. Birinci kompartman maddenin enjeksiyondan sonra hemen dağıldığı kısım, ikinci kompartman ise maddenin birdenbire değil ama hızlı geçtiği kapalı ekstravasküler boşluk olarak tanımlanmaktadır. Zaman içerisinde bu kompartmanlar arasında tek bir an dışında hiçbir zaman tam bir denge olmaz. Bu modelde enjeksiyondan hemen sonra ve geç dönemde çok sayıda plazma örneği gereklidir(2, 46).

b. Tek kompartmanlı (monoeksponansiyel) model=Eğim-Kesim modeli: Bu modelde verilen maddenin ilk kompartmandaki dağılımının plazma kaybolu eğrisine etkisinin ihmal edileceği düşünülerek, geç dönemde plazma örneği alınarak hesaplanmasına dayanır (2).

Bu yöntem geç eksponansiyel eğrisinin alanın radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 120 ve 240 dakika sonra en az 2 kan örneklemeyle hesaplanmasına dayanır. Plazma kreatinin düzeyi 124 mikromol/l'nin üzerinde ise iki kan örnekleme

ile GFR hesaplamak daha doğrudur. 10 ml/dk/1,73m² altındaki klirenslerde bu yöntem tavsiye edilmez. Erken eksponansiyel eğrisinin hesaplanmaması hesaplanan değerlerin olduğundan yüksek çıkmasına neden olmakla birlikte çeşitli düzeltme formülleri geliştirilmiştir (45).

İki kan örneği eğim-kesim yöntemi hesaplama:

$$\text{Klerens(Kl)} = D/A$$

D = enjekte edilen doz

A = plazma temizlenme eğrisi altındaki alan

Alan geç eksponansiyel eğrisinin eğim ve kesim değerlerinden hesaplanır.

$$\text{Alan} = Y_0 / b$$

Y₀ = Bu geç eksponansiyelin 0 zamandaki y eksenini kesme değeri

b = Bu eksponansiyel eğrinin eğimidir.

Aynı denklem sadece plazma örnek aktivite ve aktivite zamanları kullanılarak farklı şekilde ifade edilebilir.

$$\text{Kl} = D \times \ln(p_1/p_2) / T_2 - T_1 \exp(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1) / T_2 - T_1$$

D = Verilen doz (sayım/dk)

P1 = T1 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml)

P2 = T2 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml) (45).

İlk eksponansiyelin ihmal edildiği eğim-kesim yöntemi için bir düzeltme faktörü uygulanır. Bunun için iki yöntem vardır;

1. Doğrusal düzeltme yapan “Chantler” yöntemi: Bu tür düzeltme normal ve yüksek klirens değerleri için yeterli olup, düşük klirens değerlerini düşük hesaplar.
2. “Bröchner Mortensen” yöntemi: Bu düzeltme yöntemi bir quadretik düzeltme ortaya koyar. Bu yöntemde kuramsal olarak düşük klirens değerlerinde ilk eksponansiyel ihmal edilebilir, ancak yüksek klirens değerlerini olduğundan yüksek gösterir (45, 43).

İngiltere’de yapılan çok merkezli bir çalışmada çift serum örnekleme GFR hesaplamasında merkezler arasında hesaplanan değerler birbirine benzer olmasına rağmen küçük ama önemli farklar olduğunu bulunmuştur. Bunun da sebebinin merkezler arasında farklı analiz yöntemlerinden kaynaklandığı düşünülmüş ve doğru GFR yönteminin standardize edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (47).

3. Tek Plazma Örnekleme Teknikleri

Tek örnekleme nedeniyle tercih edilebilir bir yöntem olsa da örnekleme zamanının iyi seçilmesi gerekir. Bu modeli ikiye ayırmak mümkündür,

1. Enjekte edilen doz ve tek plazma örneğinden elde edilen aktiviteye dayanan yöntem.
2. Kompartman modeli kullanılarak plazma örnek aktivitesine göre hesaplanan yöntem.

Bu yöntemin üstünlüğü tek kan örneğine ihtiyaç duyulmasıdır. $GFR < 30 \text{ ml/dk}$ olanlar için tavsiye edilmez. Eğer kullanmak gerekiyorsa geç örnekleme yapılmalıdır (45).

2.4.3. Eksternal Görüntüleme Teknikleri

Tek enjeksiyon yapılarak görüntü elde edilmesinin yanında her iki böbreğin birbirine göre rölatif fonksiyonları da hesaplanabilir. Bunlardan Piepsz, Jackson, Assailly, Brodkey ve arkadaşlarının önerdiği yöntemlerde plazma örneği gerekmesine rağmen, Nielsen, Gates, Shore ve arkadaşlarının önerdiği yöntemlerde ise plazma örneği gerekmemektedir (2).

2.5. GFR Normalizasyonu

GFR’de hesaplanan değerler yalnız GFR değerleridir. Vücut yüzey alanına göre normalize edilmelidir. GFR ölçümünde çeşitli yöntemlerde olduğu gibi GFR’nin normalizasyonu konusunda da bir fikir birliği yoktur. GFR normalizasyonunda çeşitli formüller geliştirilmiş, bunlarda boy ve kilo gibi parametrelerin nasıl kullanılması gerektiği tartışma konusu olmuştur. Ölçülen GFR değeri erişkin insanda vücut yüzey alanına yani erişkin için $1,73 \text{ m}^2$ ’ye uyarlanır. Normalizasyon için “standart erkek yüzey alanı” kişinin yüzey alanına bölünür ve ölçülen GFR değeri ile çarpılır.

$$GFR = GFR \times (1,73 \text{ m}^2 / BSA \text{ m}^2) \quad (48).$$

Literatürde vücut yüzey alanı hesaplanmasında kullanılan çeşitli formüller bulunmaktadır.

Dubois formülü: $VYA(\text{m}^2) = \text{ağırlık (kg)}^{0,425} \times \text{boy (cm)}^{0,725} \times 0,007184 \quad (49)$

Mosteller formülü: $VYA(\text{m}^2) = (\text{boy (cm)}^{0,5} \times \text{kilo (kg)}^{0,5}) / 60 \quad (50)$

Boyd formülü: $VYA(\text{cm}^2) = 4,668 \times (\text{ağırlık (kg)})^{0,8168 - 0,0154 \cdot \log \text{ağırlık}} \quad (51)$

Haycock Formülü: $VYA(\text{m}^2) = 0,024265 \times \text{boy (cm)}^{0,3964} \times \text{ağırlık (kg)}^{0,5378} \quad (52)$

Livingston ve Lee formülü: $VYA (\text{m}^2) = 0,1173 \times \text{ağırlık (kg)}^{0,6466} \quad (53)$

2.6. TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri A.B.D.'de yaygın olmayıp, tüm kanserlerin %1.5'ünü oluşturur. Tiroid kanserleri erken ve orta yaş kadınlarda daha fazla görülür. Medüller tiroid kanseri haricindeki tiroid kanserleri tiroidin follikül epitel hücrelerinden gelişirler (54).

Papiller Tiroid Kanseri

En sık rastlanılan tiroid malignitesidir. Papiller kanserler tüm yaş gruplarında rastlanılırsa da en sık 25-45 yaş civarında gelişir. Tiroid kanserlerinin %85'ini papiller kanserler oluşturur ve %80'i multifokaldir(54). Hastaların yarısında tanı anında bölgesel lenf nodlarına yayılım saptanır. Papiller karsinomda uzak metastazlar uygulanan tedaviye ve başlangıç yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte %4-25 oranında saptanır. İleri yaş, cinsiyetin erkek olması, ileri histolojik grade, 5 cm'den büyük primer lezyon, başlangıçta bölgesel invazyonun varlığı, lokal rekürrens varlığı kötü prognoz ve artmış mortalite için risk faktörleridir. Bölgesel lenf nodlarında metastazın varlığı prognozu etkilemez. Uzak metastazların varlığında bile yaşam süresi uzundur. Ancak kemik ve beyin metastazlarının varlığı mortalitede artışa neden olmaktadır (55).

Foliküler Tiroid Kanseri

Primer tiroid kanserlerinin %5-15'ini folliküler kanserler oluşturur. En sık 40-60 yaş arasında görülür. Hematojen yayılırlar, kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yaparlar (54). Papiller kanserlerden daha kötü prognoza sahiptirler (55).

Hürthle Hücreli Tiroid Kanseri

Hürthle hücreli kanser genellikle folliküler kanserin alt tipi olarak, nadiren de papiller kanserin alt tipi olarak sınıflandırılırlar. Prognozu folliküler kansere benzer, fakat folliküler kanserden daha fazla lokal lenf nodu metastazı yapar (56).

Anaplastik (undiferansiye) Tiroid Kanseri

Primer tiroid tümörlerinin %5'ten azını oluştururlar. Agressif seyirlidir. Mortalite hızı yaklaşık %100'dür. En çok 65 yaş civarında görülür (54).

Medüller Tiroid Kanseri

Parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Tiroid malignitelerinin %5'ini oluşturur (54).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar diferansiye tiroid kanserli hastalar olduğu için diğer tiroid kanserlerinden bahsetmeyeceğiz. Papiller ve folliküler kanserler tiroidin follikül hücrelerinden gelişen diferansiye tiroid kanserleridir ve I-131 tutma yeteneğine

sahiptirler. İyi diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin %90-95'ini, medüller tiroid kanserleri %5'ini, indiferansiye kanserler ise %1'ini oluşturur. Hürthle hücreli karsinoma da folliküler kabul edilip tedavi olarak papiller ve folliküler karsinomalar gibi davranılır. Medüller ve anaplastik karsinomlar radyoaktif iyotu tutmazlar (55).

Diferansiye tiroid kanserli olgularda mutlaka uygulanması gereken tedavi sırasıyla şöyledir.

1. Total veya totale yakın tiroidektomi
2. Post-operatif I-131 ablasyonu
3. T4 supresyon tedavisi
4. Dikkatli izlem (57).

Mazzaferri ve arkadaşlarının yaptıkları birkaç çalışmada total tiroidektomi + I-131 tedavisi + T4 supresyon tedavi kombinasyonunun tiroid kanser hastalarında yaşam sürelerini uzatan ve nüks oranlarını azaltan en yaygın seçenek olduğu sonucuna varmışlardır (58, 59, 60).

Radyoaktif iyot tedavisinde I-131 kullanılır. Yarı ömrü 8,02 gün olan I-131 tiroid dokusunda inorganik iyot gibi tutulur. Maksimum enerjisi 0,61 Megaelektronvolt (MeV) ve ortalama 0,192 MeV enerjili beta partikülleri dokuda ortalama 0,8 mm ilerleyerek hücre hasarı yapar. Ayrıca 364 kiloelektronvolt (keV) enerjili gama ışınları sintigrafik görüntüleme için kullanılır (61).

I-131 tedavisi ile rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu diferansiye tiroid kanserli olgularda uygulanmalıdır. Total tiroidektomi geçirmiş tüm hastalarda mutlaka tiroid yatağında %1'den fazla uptake vardır ve bu rezidüel dokunun ablasyonu (yok edilmesi) gerekir (57). I-131 ile rezidüel tiroid dokusu ve/veya (muhtemel multisentrisite özellikleri de olması nedeniyle) mikroskopik kanser dokuları ile muhtemel metastaz odakları yok edilmiş olur.

Cerrahi sonrası hastalara T4 supresyon tedavisine hemen başlanır ve TSH düzeyini supresse edecek şekilde ve I-131 tedavi uygulanacak tarihten 4-6 hafta öncesine kadar T4 supresyon tedavisine devam edilir. Böylece hastanın bu dönemde yüksek TSH'ya maruz kalmaması ve rezidü tiroid tümör hücrelerinin büyümemesi sağlanır (57).

I-131 Tedavi Endikasyonları

1. Tam olmayan cerrahi ablasyon yapılmış, ikinci bir cerrahi müdahaleye uygun olmayan hastalar

2. I-131 tutulumu gösteren lokal ve uzak metastazlar
3. Yüksek tiroglobulin seviyesi göstermesine rağmen I-131 tarama sintigrafisi negatif olan hastalar.
4. Cerrahi sonrası rezidüel dokuda % 0,5'den fazla I-131 tutulumu olan hastalar (62).

I-131 Tedavi Kontrendikasyonları:

- 1- Hamilelik veya emzirme

Rölatif kontrendikasyonlar:

- 1- Kemik iliği depresyonu, eğer yüksek doz I-131 tedavisi planlanmışsa
- 2- Pulmoner fonksiyonlarda sınırlama, önemli pulmoner I-131 akümüasyonu bekleniyorsa (Akciğer metastazı gibi)
- 3- Tükrük bezi fonksiyonunda sınırlama, I-131 akümüasyonu (bilinen kuşkulu lezyon)
- 4- Mevcut nörolojik septom veya hasarda inflamasyon ve lokal ödeme sebep olduğunda şiddetli kompresyon etkisi olabilir (63).

Total tiroidektomi yapılsa bile tiroid glandının tamamen çıkartılması nadiren mümkündür. Postoperatif dönemde I-131 tedavisi alan hastalarda tüm vücut taramalarında genellikle tiroid lokalizasyonunda fokal aktivite tutulumu izlenmektedir.

Özellikle tiroidin papiller kanseri multifokal özellik gösterebilir. Rezidüel tiroid dokusu ablate edilirken olası tümör odakları da yok edilir.

Rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu ile postoperatif dönemde kıymetli bir tümör belirteci olan “serum tiroglobulin”in hassasiyeti artar.

Total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış hastaların çoğunluğunda 4-6 hafta sonra serum TSH düzeyleri yükselmeye başlar. Rezidüel tiroid dokusunun fazla olduğu veya malign tiroid dokusunun metastatik odaklarından bir miktar hormon salgısının söz konusu olduğu durumlarda TSH düzeyleri artmayabilir veya yavaş artabilir. Tedaviden hemen önce hastadan kan alınarak serum TSH düzeyleri kontrol edilmeli, 30 mIU/L ve daha fazla ise tedavi verilmelidir. Hasta hipotiroid durumdayken TSH stimülasyonu nedeniyle tiroglobulin ölçümü daha hassastır. Tiroglobülin ve antitiroglobülin ölçümleri içinde kan alınmalıdır.

2.6.1. Hasta Hazırlığı

1- TSH stimülasyonu: I-131 tedavisinin etkili olabilmesi için serum TSH düzeyinin yeterli şekilde yükselmesi gerekmektedir.

- TSH \geq 30 mIU/L olduğunda “Na-I simporter protein” (NIS = İyotun tiroid hücreleri tarafından tutulumunu sağlayan proteindir) ekspresyonunun arttığına ve optimum radyoiyot uptake’inin oluştuğuna inanılır. TSH’nın artması NIS ekspresyonunu artırırken, NIS’te iyot tutulumunu artırır.
- Tiroidektomiden 3 hafta sonra ya da T4 (levothyroxine) preparatı kesildikten 4-5 hafta sonra yükselebilir. Hipotiroidizm süresini azaltmak için I-131 tedavisinden 2 hafta öncesine kadar T3 preparatı (triiodothyroinine) kullanılabilir (63).

Bazı hastalarda tiroidektomi sonrası serum TSH düzeyleri normal değerlerin üzerine çıkmaz. Bu durum büyük olasılıkla tiroid yatağındaki rezidü tiroid dokusu veya fonksiyonel tiroid metastazı olmasına bağlı olabilir. Bu tür durumlar ve hipotiroidiyi tolere edemeyecek hastalar için TSH’yı yükseltmek için başka bir yöntem rekombinant insan TSH (rhTSH) uygulamasıdır. Son yıllarda sıkça uygulanmaktadır. T4 preparatı kesilmeden tedavi veya tarama yapılmasına olanak sağlar. rhTSH, I-131 tedavisinden önce 2 gün ardarda intramüsküler (i.m.) olarak 0,9 mg dozda hastaya uygulanır. Bu uygulamanın maliyeti yüksektir (64). Rekombinant insan TSH hastalar tarafından iyi tolere edilir, kısa yarı ömürlüdür ve genellikle en yaygın yan etki olarak orta derecede mide bulantısı, baş ağrısı ve kronik yorgunluğa neden olur. Ek olarak renal fonksiyonlarda iyileşme oluşturur ki buna bağlı olarak iyotun periferik ekskresyonu daha hızlı olur. Bu durum diğer dokularda radyasyon dozunu azaltarak uzun dönemde gelişen sekonder maligniteleri azaltır. Ayrıca TSH’da hızlı ve öngörülebilir bir artışa neden olur (63, 64, 65).

2- İyot fazlasından sakınılması

Radyoaktif olmayan iyotun radyoaktif iyota göre NIS tarafından daha fazla tutulması nedeniyle tedavi etkinliğinde oluşabilecek azalmayı önlemek için I-131 verilmesinden 4-6 hafta öncesinden itibaren hastaların içeriğinde iyot bulunan ilaçları kullanmaması tavsiye edilir. Bunlardan bazıları şunlardır: Antihistaminikler, iyot solüsyonları (lugol solüsyonu, betadin gibi) T3 ve T4 preparatları, amiodaron, intravenöz kontrast ajanlar, bazı öksürük şurupları ve vitaminler (55,63).

Yine I-131 tedavisi öncesi 2 hafta süreyle hastalara günlük 50 mg’ın altında olacak şekilde düşük iyotlu diyet uygulanır. Hastaların bu dönemde sakınması gereken bazı yiyecekler şunlardır: İyotlu tuz, kaya tuzu, deniz ürünleri, süt, dondurma, peynir, yoğurt, işlenmiş et ürünleri, kahve ve çay. Bu hastalarda üriner iyot atılımının rutin olarak ölçümü de tavsiye edilmekle birlikte eğer her hastada yapılamıyorsa özellikle

kuşkulanan vakalarda rutin olarak yapılabilir. Üriner iyot ekskresyonu 150-200 mikrogram/l'nin üzerinde olduğunda I-131 tedavisi ertelenerek hastaların diyetleri ve ilaç kullanımları tekrar sorgulanmalıdır. Günümüzde nadir kullanılmakla birlikte radyolojik tetkikler için lipofilik iyotlu kontrast madde kullanılmış olması ya da amiodaron gibi ilaçların kullanımı durumunda I-131 tedavisi yaklaşık 3 ay ertelenmelidir (55, 63).

2.6.2. Tedavi dozunun hesaplanması

I-131 tedavi dozları genellikle ampirik olarak saptanır. Bazı merkezler tarafından hastalığın özellikleri veya hastanın yaşına dayanılarak sabit dozlar şekline dönüştürülmüştür. Cerrahi sonrası tiroid rezidülerinin ablasyonu için gereken “optimal” I-131 dozu genellikle 1-5 GBq (30-150 mCi) dir ve tek doz halinde verilir. Bu sınırlar içinde kalmak üzere farklı merkezler tarafından farklı dozların (1,11 – 1,85 - 3,7 GBq) (33 – 50 – 100 mCi) kullanımı da önerilmektedir. Halen elimizdeki veriler 1,11 e karşı 3,7 GBq lik ablasyon dozları ile elde edilen sonuçların benzer olup olmadığını saptamaya yeterli değildir (63).

Tiroidin gram dokusuna 500 Gy'lik maruz kalınan radyasyon dozu verilecek şekilde doz hesabı da kabul edilebilir. Nüks ve metastazlar için 5-7 GBq (150 – 200 mCi) arasında I-131 dozu kullanılmalıdır. Diffüz akciğer metastazlarında uygulanacak doz seçilirken akciğerlerde gelişebilecek fibrozis komplikasyonu göz önüne alınmalıdır. Kemik metastazlarında daha yüksek dozlar kullanılabilir. Tedavi aralıkları hızlı büyüyen tümörler dışında 6 aydan kısa olmamalıdır (66).

Metastaz varlığı veya bölgesel lokalizasyonuna bağlı olarak sabit doz uygulanması ve bu uygulama şekli sıklıkla yapılan en basit yaklaşımdır ve tabloda dozlar verilmiştir.

Tablo 5: Tiroid kanseri ve metastazlarının tedavisinde kullanılan dozlar:

Yer	Doz (mCi)	(GBq)
Tiroid lojunda rezidü doku	≤ 100	(3,7)
Boyun bölgesinde metastaz	100 -150	(3,7 - 5,5)
Akciğer metastazları	150 -200	(5,5-7,4)
Kemik metastazları	≥ 200	(7,4)

Biersack HJ, Grünwald F. Thyroid Cancer. Springer Second Edition 2005 (67)

Tedavi edilen hastanın taburcu edilebilmesi için yaydığı radyasyon dozunun, 1 metreden yapılan ölçümde maruz kalınan doz 20 μ Sv/saat düzeyine (11 mCi = 400MBq ayaktan tedavi dozuna) düşmesi gereklidir. Taburcu edilen hastaya düşük doz T4

preparatı başlanmalı ve uygun sürelerde yavaş yavaş artırılarak hastaya ait sabit bir doz ile T4 preparatına devam edilmelidir. I-131 tedavisi uygulandıktan 1 hafta sonra metastaz odaklarını göstermek amacı ile tüm vücut tarama sintigrafisi uygulanmalıdır (66).

I-131 ile tüm vücut tarama

Yüksek I-131 tedavisi sonrası tiroid kanser hastasına 6.aydan sonra düşük doz (2-5 mCi) I-131 ile tüm vücut tarama yapılır. Amaç I-131 ablasyon tedavisinin etkinliğinin kontrol edilmesi, nüks veya radyoaktif iyot tutan fonksiyonel tümör dokusunun araştırılmasıdır. Taramadan 4-6 hafta önce T4 supresyon tedavisi kesilir ve hastaya düşük iyotlu diyet verilir (57).

I-131 tedavi etkinliği için dikkat edilmesi gerekenler:

Tiroide “Stunning Etkisi”nden kaçınma: “Stunning”= sersemleme oluşumu, I-131 uygulaması sonrası I-131’in yaydığı radyasyonun bakiye doku veya tiroid kanser metastazlarında absorbe edilmesi ile daha sonra uygulanan I-131’in tutulumunun bu dokularda düşmesini ifade eder. Stunning hem tanı hem de tedavi dozlarında görülebilen bir durumdur (55). Başka bir deyişle, stunning, ablasyon tedavisi öncesi tanısal amaçla verilen I-131 dozunun tiroid bakiyesi ve fonksiyonel metastazlarda yakalanması ve daha sonra tedavi esnasında ise I-131 tedavi etkinliğinin optimumun altına düşmesi veya geçici fonksiyon kaybıdır. Bu durum hastaların %18,7’sinde görülmektedir (68). Stunning olayının önemi tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemesinden kaynaklanmaktadır (65).

Bu hastalarda tedavi öncesi I-131 tüm vücut tarama ya da tiroid uptake ölçümü yapılarak sonuçlara göre I-131 tedavi endikasyonu belirlenmelidir. Ancak bu uygulamalarda stunning’e neden olabileceği için düşük aktiviteler kullanılmalıdır. Önerilen miktarlar uptake için 3-10 MBq, tüm vücut tarama için 37-74 MBq (1-2 mCi)’dir (67). Buna alternatif olarak tanısal görüntüleme için I-123 kullanmak stunning riskini azaltır. Bununla beraber I-131’e göre I-123’ün düşük görüntü kalitesi ve fiyatının yüksek olması dezavantajıdır.

Yine I-124 PET/CT, I-131 tedavisi öncesinde görüntüleme ve doz hesaplama işlemlerinde tecrübeli kişilerce yapıldığında tercih edilebilecek bir yöntem olarak tavsiye edilmektedir. I-124 ile stunning etkisinin ne olacağı henüz bilinmiyor, ancak bir önlem olarak aktivite miktarının düşük tutulması önerilmektedir (63).

2.6.3. I-131 tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler

I-131 tedavisi verilmesini takiben bol sıvı alımı, limon suyu ya da ekşi yiyecekler ya da sakız çiğnenmesi radyoaktivitenin tükürük bezlerinden atılmasını sağlar. Yardımcı tedavide laksatifler kolon boşalmasını artırırken, hem radyoaktivitenin intestinal atılımını sağlar hem de taramada yorumu kolaylaştırır. Bu uygulama özellikle konstipasyonu olan hastalarda önemlidir.

Mideyi de oral hidrasyon ve ilaçlarla korumak gerekir. (H₂ reseptör blokerleri gibi). Hastanın iyi oral hidrasyonu ve fazla idrar çıkarımı mesane ve gonadları radyasyondan korur (63).

Hastalar 1 hafta süreyle çocuklar ve hamilelerle temas etmemelidir.

Erişkinler ile uzun süreli temastan kaçınılmalıdır.

Toplu taşıma araçlarını kullanmamalıdır (62).

I-131 tedavisi sonrası 6 ay süresince fetal anomali riski açısından gebelikten kaçınılmalıdır. Düşük riski açısından ise 12 ay gebe kalınmaması tavsiye edilmektedir (63).

2.6.4. I-131 Tedavisinin Komplikasyonları

Erken / kısa dönem

- Radyasyon tiroiditi (Kinik olarak anlaşılır şişlik, ağrı ve rahatsızlık hissi)
- Tümöral ödem
- Sialoadenit
- Gastrit
- Kemik iliği depresyonu (trombositopeni/ lökopeni)
- Kserostomi / Anormal tat ve koku
- Bulantı / kusma
- Hipospermi

Geç / uzun dönem

- Pulmoner radyasyon fibrozisi
- Sekonder / primer malignite
- Sürekli Kİ depresyonu
- Kronik Hipospermi / azospermi
- Erken menapoz başlaması
- Kronik Sialoadenit
- Kserostomi / anormal tat ve koku

- Kronik Göz kuruluđu gibi yan etkileri olabilir (63, 67).

Tiroid hormon kesilmesinin fiziksel ve psikolojik kötüleşme, yorgunluk, depresyon, konsantrasyon yeteneğinde azalma, huzursuzluk, uyku hali, kilo alma, konstipasyon, kuru deri, ses kısıklığı, puffy yüz ve el, kardiyovasküler sisteme ait düzensizlikler, renal fonksiyon bozukluğu ve dislipidemi gibi dezavantajları olabilir (63).

Hipotiroidi; primer tiroid patolojisine bağlı olarak (Primer hipotiroidi) veya hipofiz hastalığı nedeniyle (sekonder hipotiroidi) veya hipotalamustaki bozukluktan (tersiyer hipotiroidi) ileri gelebileceği gibi nadiren de, tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir veya tiroid hormonlarının periferde aşırı tüketilmesi sonucu da gelişebilir (69).

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliği gelişme hızına ve şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinde hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Hipotiroidinin ilk semptomları pek belirgin olmayıp, yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık, letarji ve menoraji gibi non-spesifik belirtilerle seyreder ve oldukça iyi tolere edilirler. Buna rağmen, tiroidektomi geçirmiş ve tiroid hormon replasmanı uygulanan hastalara egzojen verilen tiroid hormonunun tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi için ani kesilmesi durumlarında gelişen “akut hipotiroidi”de bu şikayetler fazladır ve daha az tolere edilir (69).

Uzun süren hipotiroidide entelektüel ve motor aktivitede yavaşlama başlar, iştah azalır, ağırlıkta hafif bir artma olur. Hastalar deri kuruluğundan, adelerin sertleşmesinden ve kramplardan, saçların dökülmeye başlamasından ve kuru oluşundan yakınırılar. Ses kalın ve çatlak bir karakter alır, işitmede keskinlik azalır, yüz ifadelerinde küntlük, deride solukluk ve soğukluk, periorbital yumuşak ödem, seyrek saç, geniş ve büyük bir dil, peltek ve ağır konuşma ile miks ödem koması gelişir (69).

Üriner sistemde hipotiroidide renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Üre, kreatinin ve elektrolitler genellikle normaldir. Ekskresyonun azalmasına bağlı olarak hiperürisemi ve orta derecede proteinüri bulunabilir. Hastaların bir kısmında dengesiz antidiüretik hormon sekresyonu ile ilişkili olarak hiponatremi oluşmaktadır. Su ekskresyonunda da geçikme vardır. Hidrofilik mukopolisakkaritlerin birikimi nedeniyle total beden suyu artmıştır ve bu da hiponatremide rol oynar (70).

Literatürde, hipotiroidizmin renal fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar olmasına ve kronik hipotiroidili olgularda glomerül filtrasyon hızında reversible azalma olduğu bildirilmesine rağmen, özellikle tiroid kanserli, I-131 tedavisi planlanan ya da tarama yapılacak olan hastalarda T4 preparatı kesilmesi döneminde meydana gelen “akut hipotiroidizmin” böbrek fonksiyonları üzerine olası etkisini “GFR ölçümü” yaparak değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu konuda Hammami ve ark.(71) tarafından serum kreatinin seviyeleri değerlendirilerek yapılan bir çalışmada tiroid kanserli hastalarda oluşan hipotiroidide serum kreatinin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiş olmakla birlikte bu olgularda akut hipotiroidinin GFR üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, total tiroidektomi yapılmış ve tedavinin devamı niteliğinde İyot-131 uygulanarak ablasyon tedavisi uygulanmak üzere başvuran veya takipleri yapılan hastalarda rezidü tiroid dokusu ya da metastaz araştırılması için düşük doz (tanısal doz) I-131 ile tüm vücut tarama yapılmak üzere başvuran hastalarda tedavi uygulanması ya da tarama öncesi oluşturulan akut hipotiroidinin böbrekler üzerine etkisinin Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ölçümü yapılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Haziran 2009 – Mart 2010 tarihleri arasında diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş ve total tiroidektomi yapılmış olan 53 hasta dahil edildi (Tablo 6). Çalışma öncesi, yapılacak işlemler ve ilgili detaylar tüm hastalara açıklanarak, yazılı ve sözlü onamları alındı. Ayrıca bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.06.2009 tarih, 2009-06/16 - 09/99 nolu kararı ile onay alınmıştır (Ek 1).

Çalışmaya hamilelik olasılığı olan ve süt emziren hastalar ile diabetes mellitus ve bilinen böbrek hastalığı olanlar dahil edilmemiştir.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların bazı demografik verileri:

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Tanı/ Met	T4 kesilen süre (gün)	Kreatinin Hipotiroid (mg/dl)	Kreatinin T4 preparat (mg/dl)	SistatinC Hipotiroid (ng/ml)	Sistatin C T4 preparat (ng/ml)
1-NU	45/K	Pap/-	33	0,90	0,80	1156	977
2-AK	30/K	Pap/-	33	0,70	0,60	896	1017
3-SA	28/K	Pap/-	30	1,10	0,90	1091	1015
4-SÇ	29/K	Pap/-	46	0,70	0,70	962	1108
5-KD	39/K	Pap/-	30	1,00	0,70	940	973
6-NK	42/K	Pap/-	30	1,00	0,80	934	1426
7-ZT	60/K	Fol/-	33	1,20	1,00	1235	1667
8-IH	40/K	Pap/-	30	1,00	0,80	753	1031
9-GD	32/K	Pap/-	35	0,70	0,60	-	-
10-TA	25/K	Pap/+	35	1,00	0,80	1015	1315
11-BY	42/K	Pap/-	30	0,90	0,60	-	-
12-GC	25/K	Pap/-	30	1,00	0,80	912	1234
13-HG	42/K	Pap/-	30	0,80	0,70	905	1045
14-İK	43/E	Pap/-	30	1,00	1,00	1055	1409
15-AB	48/K	Pap/-	30	1,00	0,70	858	1354
16-HK	30/K	Pap/+	30	1,00	0,60	-	-
17-BY	45/K	Pap/-	30	0,80	0,80	956	1744
18-ET	33/K	Pap/-	30	1,10	0,70	1117	1069
19-GS	52/K	Pap/-	30	0,90	0,70	-	-
20-TD	50/K	Pap/-	30	0,70	0,60	-	-
21-SY	43/K	Pap/-	31	0,80	0,70	1052	1054
22-SY	41/K	Pap/-	30	0,80	0,80	-	-
23-AK	42/K	Pap/-	30	0,90	0,60	-	-
24-AA	30/K	MPB/-	30	0,80	0,50	1200	1383
25-ED	48/K	Pap/-	30	0,90	0,70	1196	1591
26-MY	69/K	Pap/-	35	1,10	0,80	1802	2006
27-AT	38/K	Pap/-	30	-	0,70	1043	1140
28-FK	35/K	Pap/-	35	1,00	0,70	1108	1268
29-NK	48/K	Pap/-	40	0,90	0,80	1115	1425
30-AA	35/E	Pap/-	40	1,10	1,00	-	-
31-YB	43/K	Pap/-	30	0,90	0,80	1080	1242
32-NK	41/K	Pap/-	34	1,20	1,10	1268	1531
33-GA	53/K	Pap/-	35	0,90	0,70	830	1021
34-NK	49/K	Pap/-	30	0,80	0,70	1274	1136
35-NB	43/K	Pap/-	30	0,70	0,50	-	-
36-FG	63/K	Pap/-	35	0,70	0,60	970	926
37-DK	65/K	Pap/-	34	0,80	0,70	-	-
38-HY	52/K	Pap/-	34	1,10	0,90	-	-
39-SK	40/K	Pap/-	30	0,80	0,80	889	1170
40-UA	73/K	Pap/-	34	1,10	1,00	1811	1933
41-KS	55/K	Pap/-	34	0,80	0,80	1221	1385
42-GG	52/K	Pap/-	52	0,80	0,70	-	-
43-FK	38/K	Pap/-	35	0,90	0,70	1037	1085
44-SK	38/K	Pap/-	38	0,90	0,70	1045	1139
45-NY	64/K	Pap/-	22	0,60	0,60	-	-
46-GT	23/K	Pap/-	30	0,70	0,60	942	1391
47-SY	52/K	Pap/-	36	1,00	0,80	1266	1611
48-SI	49/K	Pap/-	34	0,80	0,60	1245	1441
49-SD	41/K	Pap/-	30	1,00	0,80	1156	1519

50-GE	39/K	Pap/-	35	0,90	0,80	-	-
51-ÜB	38/K	Pap/-	38	0,70	0,70	-	-
52-AH	73/E	Fol/+	-	1,00	0,90	1388	1423
53-MÖ	60/E	Fol/+	-	0,70	0,50	1206	1266
	49 K, 4 E Yaş Ort: 44,4±12,0 4 yıl	49 Papiller, 3 Foliküler, 1 MPB	2 hastada rhTSH uygulandı	Ort. 0,89± 0,14	Ort. 0,73± 0,13	Ort. 1103± 222	Ort. 1301± 267

MPB; Maling potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye ca, Pap; Papiller, Fol; Folliküler, rhTSH; rekombinant TSH.

Çalışmaya yaş aralığı 23-73 yıl olan 49 kadın ve 4 erkekten oluşan toplam 53 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 44,40±12,04 yıl idi. Hastaların hipotiroid dönemde T4 preparatı kesilme süresi 32,86±4,6 gündü. Sigara kullanan 1 hasta vardı. Hipertansiyonu olan 4 hasta vardı ve bu hastalardan 3'ü düzenli olarak antihipertansif ilaç kullanıyordu. Bu 4 hasta haricinde çalışmaya dahil edilen diğer hastaların bilinen başka sistemik bir hastalığı yoktu ve T4 preparatı haricinde başka ilaç kullanmıyorlardı.

Tablo 7: Hastaların demografik verileri:

	N	Ortalama±Standart sapma	Aralık
Yaş (yıl)	53	44,40± 12,04	23-73
Boy (cm)	53	159,98± 5,74	147-175
Kilo (kg)	53	76,34± 13,42	50-115
T4 preparatı kesilme (gün)	51	32,86± 4,63	22-52

Hastaların 49'unun (%92,5) tanısı papiller tip tiroid kanseri, 3'ünün (%5,7) tanısı folliküler tip tiroid kanseri, 1'inin (%1,9) tanısı ise malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tiroid kanseri idi. 49 hastanın (%92,5) metastazı yoktu. 1 hastada (%1,9) tiroid kapsül invazyonu, 1 hastada (%1,9) boyun lenf nodu metastazı, 2 hastada (%3,8) ise diğer organ metastazı (akciğer, kemik) vardı. Çalışma grubumuzda metastazı bulunan hastaların sayısının az olması nedeniyle serum kreatinin düzeylerinin normal sınırlarda olmasını bekliyoruz.

Bölümümüzde ablasyon tedavisi uygulayacağımız veya tanısız amaçlı tarama yapacağımız tiroid kanseri tanısı konulmuş hastalarda serum TSH düzeyinin yükselmesi ve rezidü tiroid dokusunda ya da nüks-rekürrens veya metastaz dokusunda yüksek

düzye I-131 tutulumunun sağlanabilmesi için hastanın kullandığı tetraiyodotironin (T4=levotiron, tefor gibi) preparatlarının en az 4-6 hafta süre ile kesilmesi gerekmektedir. Rutinde ilacı kestirilen hastalarda kısa süreli akut hipotiroidi gelişmektedir. Yine, hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi operasyonunu takiben 4-6 hafta sonra serum TSH düzeyleri yükselir. Rezidüel tiroid dokusunun fazla olduğu veya malign tiroid dokusunun metastatik odaklarından bir miktar hormon salgısının söz konusu olduğu durumlarda TSH düzeyleri artmayabilir veya yavaş artabilir. Tedaviden hemen önce hastadan kan alınarak serum TSH düzeyleri kontrol edilmeli, 30 mIU/L ve daha fazla ise I-131 tedavisi verilmelidir. Hasta hipotiroid durumdayken TSH stimülasyonu nedeniyle tiroglobulin ölçümü daha hassastır. Çalışmamızda, Anabilim Dalımıza başvuran hastalarda yapılacak olan I-131 tedavi veya tüm vücut tarama işlemi hakkında hastanın bilgilendirilmesi sonrası tüm hastalardan T4 preparat kullanılan ve hipotiroid dönemde olmak üzere iki kez kan örnekleri alınarak serumda serbest T3, serbest T4, TSH, Tiroglobülin, Antitiroglobülin, Kreatinin, kan üre azotu (BUN), albumin ve sistatin-C ölçümleri yapıldı.

Serum sT3, sT4, TSH, Antitiroglobulin Ölçümü: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda "Architect-İ 2000SR" otoanalizörü ve kitleri (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, U.S.A) kullanılarak, kemilüminesans mikropartikül immunoassay yöntemi ile tayin edildi. Normal değer aralıkları; sT3 için 1,71-3,71 pg/ml, sT4 için 0,70-1,48 ng/dl, TSH için 0,35-4,94 µIU/ml, antitiroglobulin için < 4,11 IU/ml'dir.

Serum Tiroglobulin Ölçümü: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda "Cobas 6000, e-601 Roche-Hitachi" otoanalizatörü ve kiti kullanılarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Germany) kemilüminesans mikropartikül immunoassay yöntemi ile tayin edildi. Normal değer aralığı; tiroglobulin için 1,4-78 ng/ml'dir.

Serum Kreatinin, Kan Üre Azotu (BUN) ve Albumin Ölçümü: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Beckman Coulter, Synchron Lx20, USA otoanalizatörü ile Synchron Lx20 kiti kullanılarak tayin edildi. Albumin, "kolorimetrik", kreatinin "conductivitiy/ürez", BUN ise "kolorometrik/alkaline picrat" yöntemleri kullanılarak çalışıldı. Normal değer aralıkları; Albumin için 3,5-4,8 g/dl, kreatinin için 0.4-1,0 mg/dl ve BUN için 8-20 mg/dl'dir. Serum kreatinin değeri için 6

ay aralıklı ölçüm için hesaplanan varyasyon katsayısı düşük ve yüksek kontrol değerleri için sırasıyla %6,2 ve %4,3 olarak hesaplanmıştır.

Serum Sistatin C Ölçümü: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda serum Sistatin-C düzeyi tam otomatik "Triturus (Italy)" cihazında "Human Cystatin-C ELISA" (BioVendor GmbH, Heidelberg, Germany) kiti kullanılarak "ELISA" yöntemi ile çalışıldı. Kit prospektüsünde varyasyon katsayısı düşük ve yüksek kontrol değerleri için sırasıyla %14 ve %6 olarak verilmiştir.

Tiroid kanserli hastaların takibi sırasında TSH supresyonu için uygun dozda tiroid hormon replasmanı önemlidir. Başarılı bir ablasyon sonrası boyunda I-131 tutulumu olmayacak ve serum tiroglobulin seviyelerinde belirgin bir düşüş yaşanacaktır (67). İyot-131 tedavisi sonrası tiroid kanser hastasına 6 ay - 1 yıl sonra düşük doz (2-5 mCi) radyoaktif iyot ile tüm vücut tarama yapılır. Amaç I-131 ablasyon tedavisinin etkinliğinin kontrol edilmesi, nüks veya radyoaktif iyot tutan fonksiyonel tümör dokusunun araştırılmasıdır. Bu işlem için taramadan 4-6 hafta önce T4 supresyon tedavisi kesilerek ve 2 hafta öncesinden hastaya düşük iyot içeren diyet uygulaması önerilir (67).

Çalışmamızda da I-131 tedavi ya da taraması planlanan hastalarda 4-6 hafta öncesinde kullandığı T4 preparatı kesmesi ve uygun süre düşük iyotlu diyet kullanması önerildi. Hastalarımızın T4 preparatı kestiği süre ortalaması $32,86 \pm 4,63$ gündü (aralık: 22-52 gün).

Hastaların T4 preparatı kullandığı dönemde Tc-99m DTPA ile iki serum örneklemeli GFR ölçümü yapıldı. Ardından I-131 tedavisi ya da tüm vücut taraması uygulaması öncesi 4-6 hafta arasında T4 preparatları kesildi. Oluşan akut hipotiroidi döneminde tekrar GFR ölçümü yine aynı yöntemle yapıldı.

Hastalardan 2'sinde I-131 ablasyonu rekombinant TSH (rhTSH=Thyrogen) uygulaması sonrasında yapıldığı için bu hastalarda T4 preparatları kesilmeden GFR ölçümü yapıldı. Bu hastalarda rhTSH uygulanacağı gün 1. GFR ölçümü için kan örnekleri alındı ve aynı yöntemle GFR ölçümü yapıldı. Sonrasında hemen ve 2. gün tekrar olmak üzere 2 kez rhTSH uygulandı. Son rhTSH uygulanmasından 24 saat sonra yani hastalara I-131 verilmeden hemen önce 2. GFR ölçümü için kan örnekleri alındı ve GFR ölçümü yapıldı. Sonrasında bu hastalara I-131 ablasyon tedavisi verildi.

Rekombinant İnsan TSH Uygulama Protokolü

1. Gün 0,9 mg rhTSH / kas içine enjeksiyon

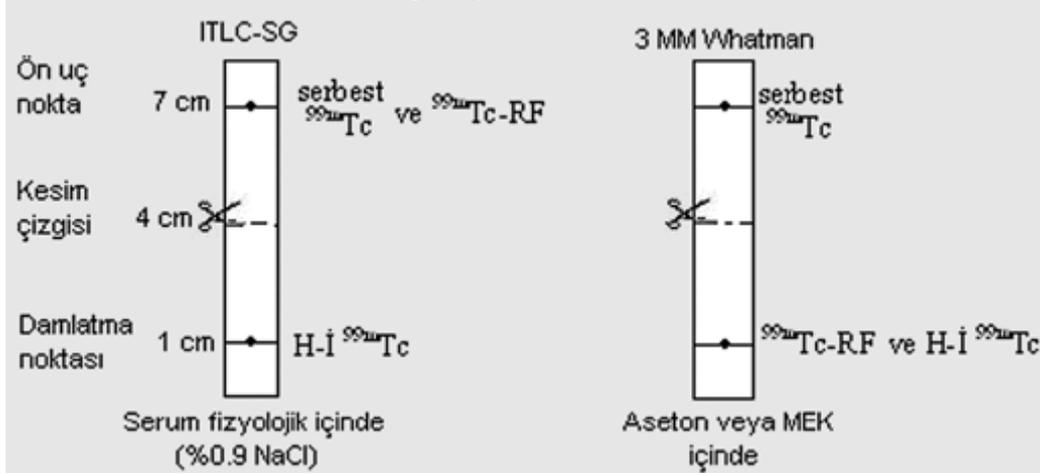
2. Gün 0,9 mg rhTSH / kas içine enjeksiyon
3. Gün Radyoaktif İyot Tedavisi

Tc-99m DTPA ile Çift Serum Örnekleme GFR Ölçümü Radyofarmasötüğün Hazırlanması ve Kalite Kontrolü

GFR ölçümü için Tc-99m ile işaretlenmiş DTPA (Dietilentriaminpentaasetik asit) kiti (Mon.DTPA.kit, Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler, TÜBİTAK-MAM Teknopark, Türkiye), steril, non-pirojen, taze sağılmış sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu ile (5 ml içerisinde 30 mCi olacak şekilde) hazırlandı. Flakon, işaretlemeden sonra 2'dk süreyle hafifçe çalkalandı. Kullanıma hazır hale gelen kit, kurşun muhafazası içerisinde ve 2-8°C'de kullanım süresince saklandı. Kit içerisinde yaklaşık 1 mCi'lik dozlar çekilerek doz kalibratöründe ölçüldükten sonra hastalara bolus enjeksiyon şeklinde antekübital venden enjekte edildi.

İşaretlenmiş ve kullanıma hazır Tc-99m DTPA kitinin radyokimyasal saflığının kontrolü, "Radiochromatographic Quality Control Test" kitinin (Biodex Medical, Brookhaven Technology Center, NewYork, USA) prosedürüne uygun olarak yapıldı. Bu işlem için iki ayrı flakonun birine 1 ml distile su ve diğerine 1 ml aseton konuldu. ITLC-SG siyah ve 3 MM Whatman kırmızı renkli kromatografi striplerinin işaretli uç kısımlarına enjektör ucu ile birer damla Tc-99m DTPA damlatıldı. Kırmızı strip aseton içerisine, siyah strip ise distile suyun içerisine daldırıldı. 30-60 sn beklendi. Asetonlu flakonda serbest Tc-99m hareket etmiş olup, Tc-99m DTPA ve hidrolize-indirgenmiş Tc-99m sabit kaldı. Distile su flakonunda ise serbest Tc-99m ve Tc-99m DTPA hareket ederken hidrolize indirgenmiş Tc-99m sabit kaldı. Stripler işaretli yerlerinden kesildi ve gama sayıcıda okutuldu. Serbest Tc-99m ve hidrolize-indirgenmiş Tc-99m miktarları 100'den çıkarılarak bağlı radyofarmasötik miktarı bulundu. Bağlanma oranı %90'ın altında olan kitler çalışmada kullanılmadı (72).

Şekil 1: DTPA ile hazırlanan radyofarmasötüğün radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemi (72).



Serbest Tc-99m = 2. parça sayımı / (1. + 2.) parça sayımı

Hidrolize indirgenmiş Tc-99m = 3. parça sayımı / (3. + 4.) parça sayımı

Radyofarmasötüğün Bağlanma %'si = 100 – (serbest + hidrolize-indirgenmiş Tc-99m)

3.2. Kliniğimizde Rutin Uygulanan Çift Serum Örnekli GFR Ölçüm Prosedürü

- Hastanın boyu (cm), kilosu (kg) ve yaşı kaydedilir.
- Sabah kahvaltı yapmaması istenir, tetkik süresince aç kalması istenir.
- Tc-99m DTPA solüsyonu hazırlanır.
- Standart örnekleme için 500 cc. serum fizyolojik kullanılır.
- İki enjektöre 1 mCi'lik Tc-99m DTPA solüsyonu çekilir.
- 1 mCi Tc-99m DTPA hastaya venöz yoldan, tercihen ön kol brakial venden enjekte edilir, aynı anda diğer doz standart serum fizyolojik içine eklenir. Enjeksiyon saati not edilir. Dolu enjektör sayımı, boş enjektör sayımı hesaplanarak hem hastaya enjekte edilen hem de standart için net doz bulunur.
- Hastaya yapılan enjeksiyondan sonra, enjeksiyon yapılmayan diğer koldan 120. ve 240. dakikalarda iki kez heparinle yıkanmış enjektör ile kan alınır, biyokimya tüpüne konulur.
- Alınan kanlar dakikada 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırılır.

- Her hasta için üzerinde “2. saat”, “4. saat” ve “standart” yazılı 3 tane laboratuvar tüpü hazırlanır. “2. saat” yazılı tüpe 120. dakikada alınan serumdan, “4. saat” yazılı tüpe ise 240. dakikada alınan serumdan 1'er cc. ve standart yazılı tüpe de standart serum fizyolojik mayiden 1 cc. konulur. Tüpler içerisindeki miktarların eşit olması önemlidir.
- 1 cc.lik eşit miktarda hazırlanan tüplere, tercihen gamma counter (Berthold, Germany) veya uptake cihazında (Epsilon uptake S/N:2003-07) sırayla 1'er dakikalık sayım yaptırılır. (Bizim kliniğimizde sayım istatistiğini artırmak için 2'şer dakikalık sayım yaptırılmaktadır).

GFR çalışılan hastalara yukarıdaki işlemler sırasıyla uygulandı ve hastalarda iki ayrı dönemde eğim-kesim yöntemi kullanılarak çift serum örnekleme ile GFR hesaplandı

İki serum örneği eğim-kesim yöntemi ile GFR hesaplama:

$$\text{Klirens(Kl)} = D/A$$

D = enjekte edilen doz

A = plazma temizlenme eğrisi altındaki alan

Alan geç eksponansiyel eğrisinin eğim ve kesim değerlerinden hesaplanır.

$$\text{Alan} = Y_0 / b$$

Y_0 = geç eksponansiyelin “0” zamandaki “y” eksenini kesme değeri

b = eksponansiyel eğrinin eğimidir.

Aynı denklem sadece plazma örnek aktivite ve aktivite zamanları kullanılarak farklı şekilde ifade edilebilir.

$$\text{Kl} = D \times \ln(p_1/p_2) / T_2 - T_1 \times \exp(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1) / T_2 - T_1$$

D = Verilen doz (sayım/dk)

P_1 = T_1 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml)

P_2 = T_2 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml) (21, 66).

Bu çalışmada GFR ölçümü için hastalara yaklaşık 1 mCi Tc-99m DTPA verilmiştir.

Piepsz ve ark.'nın hazırladığı GFR ölçüm kılavuzuna göre bu tetkik için hasta yaklaşık 0,1 mSv efektif total radyasyon dozuna maruz kalmaktadır (21). Bu doz bir servikal yan grafi dozuna eşittir (73)

Bizim bölümümüzde 48 saat ara ile sağlıklı 3 gönüllüde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerlerinden elde edilen varyasyon katsayısı %3.4 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kullandığımız serum kreatinin ve sistatin C'den türetilen GFR hesaplama formülleri:

C&G: $GFR(ml/dk)=(140-yaş)x vücut ağırlığı (kg) / (0.814xplazma kreatinin (\mu mol/L)x (kadınlarda 0,85) ya da$

$GFR(ml/dk)=(140 - yaş)x vücut ağırlığı (kg) / (72xplazma kreatinin (mg/dl)) x (kadınlarda 0,85)$

7-v MDRD: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 170x[serum kreatinin(\mu mol/L)x0,011312]^{-0,999} x [yaş]^{-0,176} x [bayansa 0,762] x [siyahsa 1.180] x [serum üre (mmol/L)x2,801]^{-0,170} x [serum albümin(g/L)x0.1]^{0,318}$

4-v MDRD: $GFR(ml/dk/1,73 m^2) = 186x[serum kreatinin (\mu mol/L) x0,011312]^{-1,154} x [yaş]^{-0,203} x[siyahsa1,212]x[kadınsa0,742]$

$$\text{Sistatin C (Grubb)}GFR = 74,835 / \text{Sistatin C}^{1/0,75} \quad (36)$$

$$\text{Sistatin C (Larsson)} GFR = 99,434 x \text{Sistatin C}(mg/l)^{-1,5837} \quad (37)$$

$$\text{Sistatin C (Sjöström)}GFR = 124 / \text{Sistatin C}(mg/l) - 22,3 \quad (38)$$

3.3. İstatiksel Analiz

Hastaların tüm demografik verileri ile serum sT3, sT4, TSH, tiroglobulin, antirooglobulin, kreatinin, BUN, albumin ve sistatin C düzeyleri ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Hastaların hipotiroid dönem ve T4 preparat kullanılan dönemde ölçülen serum değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Paired-Sample t testi kullanılarak; bu değerler arasındaki ilişki olup olmadığı da korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hipotiroid dönem ve T4 preparat kullanılan dönemlerinde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı da yine Paired-Sample t testi kullanılarak analiz edildi. Formülle elde edilen GFR değerleri ile Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri arasındaki uyum için ise Bland ve Altman uyum analizi yöntemi ile test edildi. Hasta verileri ve istatistiksel analizler “SPSS 15.0 for Windows” istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 53 tiroid kanserli hastanın hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki serum sT3, sT4, TSH, tiroglobülin, antitiroglobülin, BUN, kreatinin, albumin, sistatin C düzeyleri ile Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri, korelasyon ve farklılıkları tablolar halinde verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum değerleri Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemdeki hastaların serum değerlerinin ortalamaları

	T4 Preparat Kullanılan D.	Hipotiroid D.	N	Korelasyon	
				r	p
sT3 (pg/ml)	2,99± 0,64	1,41± 0,63	53	-0,149	0,293
sT4 (ng/dl)	1,38± 0,32	0,47± 0,15	53	-0,267	0,056
TSH (µIU/ml)	0,73± 1,07	64,40± 30,70	53	-0,268	0,053
Tiroglobülin(ng/ml)	1,61± 4,38	12,41± 20,78	51	0,679	0,0001
Antitiroglobülin(IU/ml)	5,67± 11,95	6,06± 13,10	51	0,904	0,0001
BUN (mg/dl)	10,67± 3,86	9,85± 3,49	53	0,279	0,43
Kreatinin (mg/dl)	0,73± 0,13	0,89± 0,14	52	0,732	0,0001
Albumin (g/dl)	3,81± 0,39	3,90± 0,44	53	0,389	0,004
Sistatin C (ng/ml)	1301± 267	1103± 222	38	0,691	0,0001

ft3; serbest T3, ft4; serbest T4, TSH; Tiroid stimulan hormon, BUN; kan üre azotu

Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemlerdeki hastaların serum değerleri arasındaki korelasyon, korelasyon katsayısı (r) kullanılarak değerlendirildi. Serum sT3, sT4, TSH, BUN düzeyleri arasında hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki korelasyon anlamsızdı ($p>0.05$). Serum tiroglobülin, antitiroglobülin, kreatinin, albumin ve sistatin C düzeyleri arasında hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki korelasyon anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 9: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki ortalamaların karşılaştırılması

	Ortalama Fark (d)	t	p
sT3 (pg/ml)	-1,59	-11,81	0,0001
sT4 (ng/dl)	-0,92	-17,61	0,0001
TSH (μ IU/ml)	63,66	31	0,0001
Tiroglobülin(ng/ml)	10,79	18,09	0,0001
Antitiroglobülin(IU/ml)	0,38	5,60	0,625
BUN (mg/dl)	-0,83	4,43	0,179
Kreatinin (mg/dl)	0,15	0,10	0,0001
Albumin (g/dl)	0,09	0,46	0,155
Sistatin C (ng/ml)	-198,44	196,92	0,0001

Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasında serum değerlerinde anlamlı farklılık olup olmadığı Paired (eşleştirilmiş) samples t testi uygulanarak incelendiğinde; sT3, sT4, TSH, tiroglobulin, kreatinin ve sistatin C serum düzeyleri arasında her iki dönem arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Serum antitiroglobülin, BUN ve albumin düzeyleri arasında hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki fark anlamsızdı ($p > 0,05$).

Tablo 10: Hastaların T4 preparat kullanılan ve hipotiroid dönemdeki GFR değerlerinin ortalamaları

(ml/dk/1,73m ²)	T4 Preparat	Hipotiroid	N	r	p
DTPA GFR	111,22 \pm 31,94	89,27 \pm 28,61	53	0,489	0,0001
C&G	119,22 \pm 24,57	98,67 \pm 20,45	52	0,773	0,0001
MDRD ₍₇₎	99,00 \pm 21,52	83,23 \pm 16,50	52	0,655	0,0001
MDRD ₍₄₎	97,24 \pm 22,39	77,45 \pm 16,09	52	0,729	0,0001
Sistatin C (Grubb)	55,82 \pm 14,04	69,07 \pm 15,83	38	0,570	0,0001
Sistatin C (Larson)	70,69 \pm 20,95	90,93 \pm 24,55	38	0,559	0,0001
Sistatin C (Sjöström)	76,64 \pm 18,89	93,88 \pm 20,24	38	0,587	0,0001

DTPA GFR; Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR
C&G; Cockcroft and Gault formülünden hesaplanan GFR, MDRD; (Modification of Diet in Renal Disease) 7 ve 4 değişkenli formüllerden hesaplanan GFR değerleri.

Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasında Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR

değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasında korelasyonların anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 11: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasındaki GFR ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama fark (d)	Std. Hata	t	p
DTPA GFR	-21,15	4,22	-5,19	0,0001
C&G	-21,02	2,17	-9,68	0,0001
MDRD ₍₇₎	-15,88	2,29	-6,91	0,0001
MDRD ₍₄₎	-19,74	2,14	-9,19	0,0001
Sistatin C (Grubb)	13,24	2,26	5,85	0,0001
Sistatin C (Larsson)	20,24	3,50	5,77	0,0001
Sistatin C(Sjöström)	17,24	2,89	5,96	0,0001

Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasında Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı incelendiğinde; hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemler arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). GFR değerleri incelendiğinde, Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen ve diğer formüllerden C&G, MDRD₍₇₎ ve MDRD₍₄₎ ile hesaplanan hipotiroid dönem GFR değerlerinin T4 preparat kullanılan dönem değerlerinden düşük olduğu bulundu. Buna karşın serum Sistatin C değerlerinden Grubb, Larsson ve Sjöström Formülleri kullanılarak türetilen GFR değerleri incelendiğinde hipotiroid dönem GFR değerleri T4 preparat kullanılan dönem GFR değerlerinden yüksekti (Tablo 10).

Tablo 12: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon.

	N	r	p
DTPAGFR - C&G	52	0,409	0,003
DTPAGFR - MDRD ₍₇₎	52	0,267	0,055
DTPAGFR - MDRD ₍₄₎	52	0,269	0,054
DTPAGFR - Sistatin C (Grubb)	38	0,453	0,004
DTPAGFR - Sistatin C (Larsson)	38	0,442	0,005
DTPAGFR - Sistatin C (Sjöström)	38	0,468	0,003

Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon değerlendirildi. Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden C&G, sistatin C (Grubb), sistatin C (Larsson) ve sistatin C (Sjöström)'den elde edilen GFR değerleri arasındaki korelasyon anlamlıydı ($p < 0,05$). Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden MDRD₍₇₎ ve MDRD₍₄₎'den elde edilen GFR değerleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 13: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ortalamaların karşılaştırması

	Ortalama fark (ml/dk/1,73m ²)	Std. Hata	t	p
DTPA GFR - C&G	9,2	3,84	-2,39	0,020
DTPA GFR - MDRD ₍₇₎	6,2	4,04	1,54	0,129
DTPA GFR - MDRD ₍₄₎	12,01	4,02	2,98	0,004
DTPA GFR - Sistatin C (Grubb)	17,48	3,96	4,40	0,0001
DTPA GFR - Sistatin C (Larsson)	-4,3	4,44	0,98	0,332
DTPA GFR - Sistatin C (Sjöström)	-7,3	4,08	1,79	0,081

Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki fark t-testi ile değerlendirilmiş ve farkların ortalaması ve standart hataları Tablo 13'de verilmiştir. Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR

ile formüllerden C&G, MDRD₍₄₎ ve sistatin C(Grubb)'dan elde edilen GFR değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ile formüllerden MDRD₍₇₎, Sistatin C(Larsson) ve sistatin C(Sjöström)'den elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo13).

Tablo 14: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon.

	N	r	p
DTPAGFR - C&G	52	0,412	0,002
DTPAGFR - MDRD ₍₇₎	52	0,448	0,001
DTPAGFR - MDRD ₍₄₎	52	0,352	0,01
DTPAGFR – Sistatin C (Grubb)	38	0,653	0,0001
DTPAGFR – Sistatin C (Larsson)	38	0,644	0,0001
DTPAGFR – Sistatin C (Sjöström)	38	0,664	0,0001

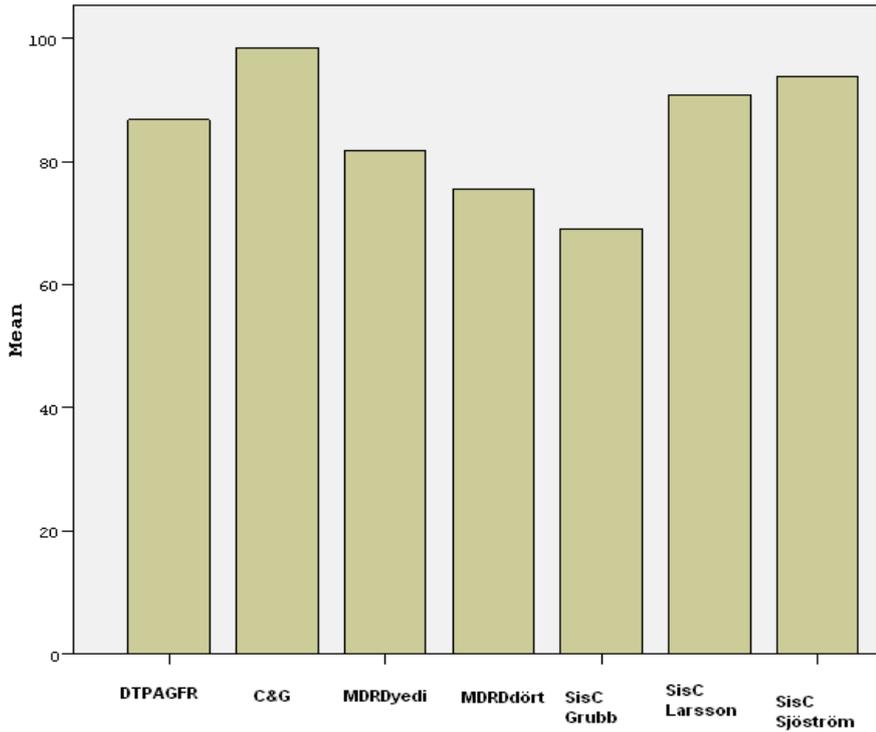
T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri ve aralarındaki korelasyon değerlendirildi. Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri aralarındaki korelasyon anlamlıydı ($p<0,05$)(Tablo14).

Tablo 15: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ortalamaların karşılaştırması.

	ortalama fark (ml/dk/1,73m ²)	Std. Hata	t	p
DTPA GFR - C&G	-7,99	4,29	-1,86	0,068
DTPA GFR - MDRD ₍₇₎	12,22	4,04	3,02	0,004
DTPA GFR - MDRD ₍₄₎	13,98	4,38	3,18	0,002
DTPA GFR – Sistatin C (Grubb)	55,60	4,19	13,24	0,0001
DTPA GFR – Sistatin C (Larsson)	40,73	4,06	10,02	0,0001
DTPA GFR – Sistatin C (Sjöström)	34,78	3,99	8,69	0,0001

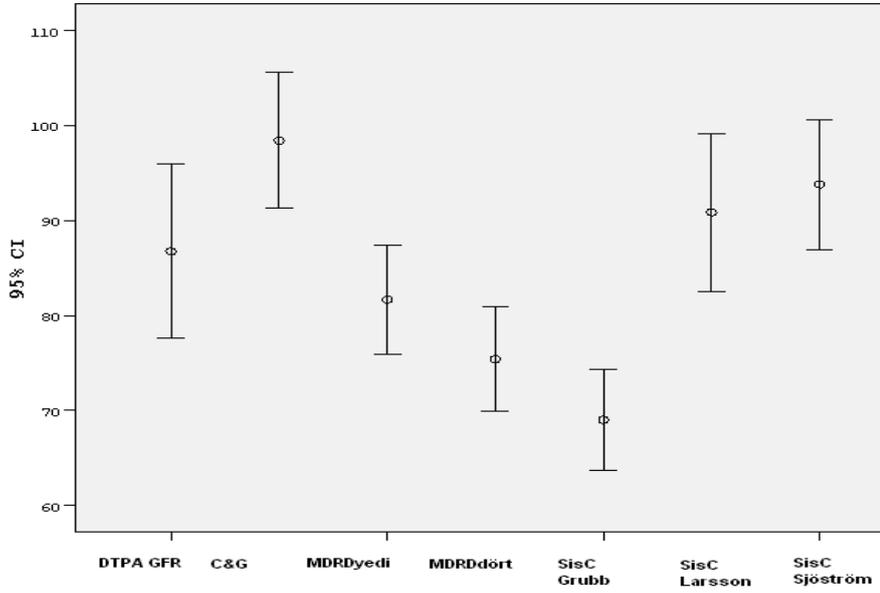
T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki fark t-testi ile değerlendirilmiş ve farkların ortalaması ve standart hataları Tablo 15’de verilmiştir. T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ile formüllerden C&G ile elde edilen GFR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ile formüllerden MDRD₍₇₎, MDRD₍₄₎, sistatin C (Grubb), sistatin C (Larson) ve sistatin C (Sjöström)’den elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

Şekil 2: Hipotiroid dönemde elde edilen GFR değerlerinin ortalaması

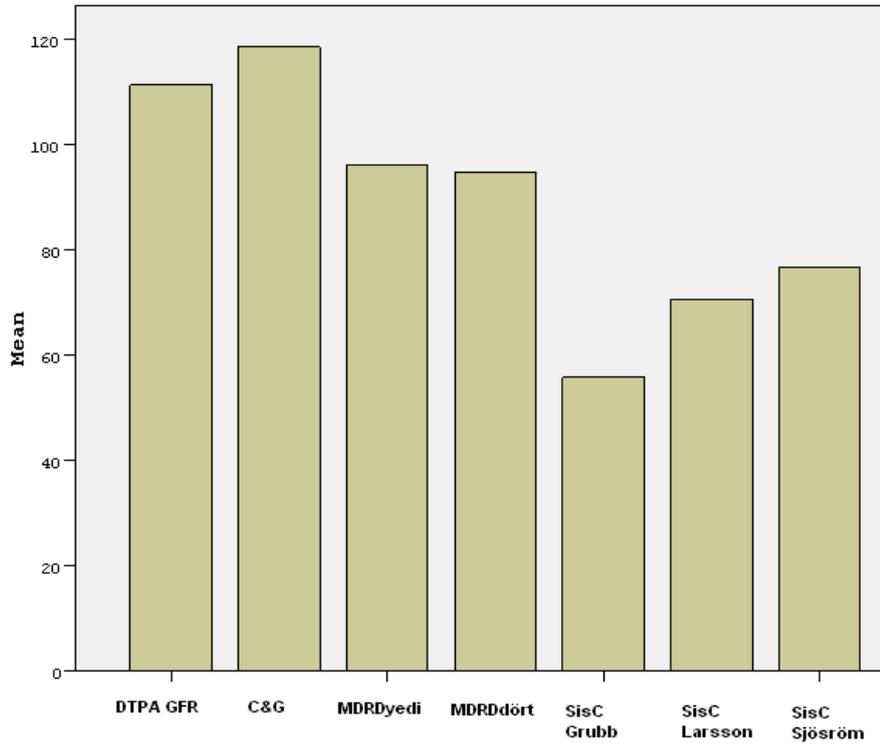


Yukarıdaki şekilde hipotiroid dönemde GFR değerlerinin ortalamaları verilmiştir. Cockcroft-Gault formülü kullanılarak elde edilen GFR ortalamasının en yüksek değer ($98,67\pm 20,45$ ml/dk/1,73m²), Sistatin C (Grubb) formülünden türetilen GFR ortalamasının en düşük değer olduğu görülmektedir.

Şekil 3: Hipotiroid dönemdeki GFR değerlerinin %95 güven aralığı verilmiştir.

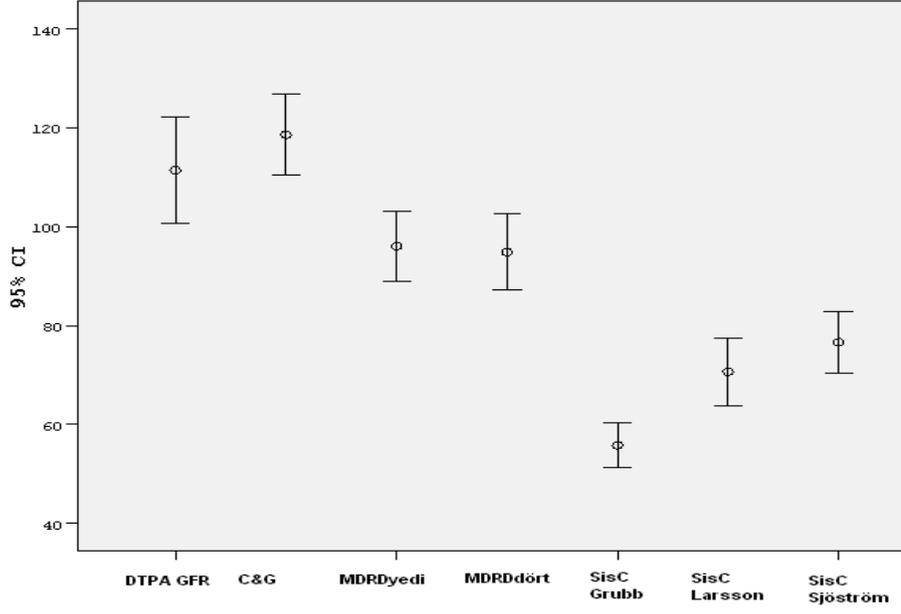


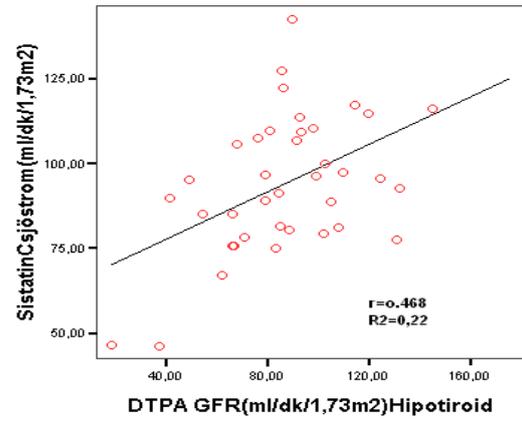
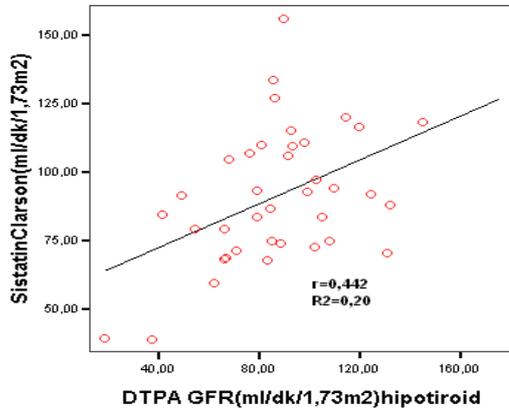
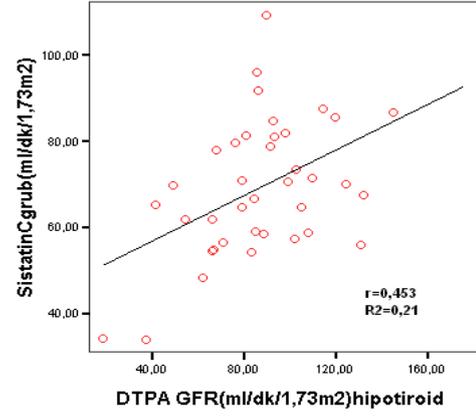
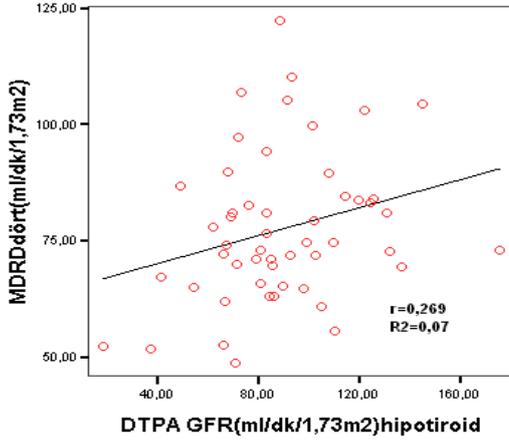
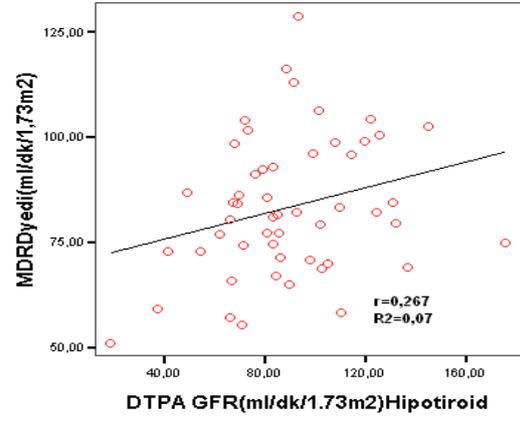
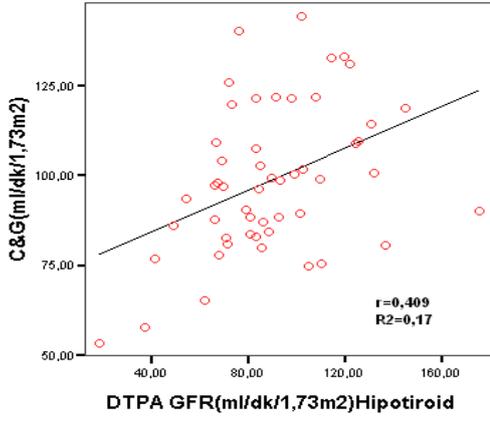
Şekil 4: T4 preparat kullanılan dönemde elde edilen GFR değerlerinin ortalaması



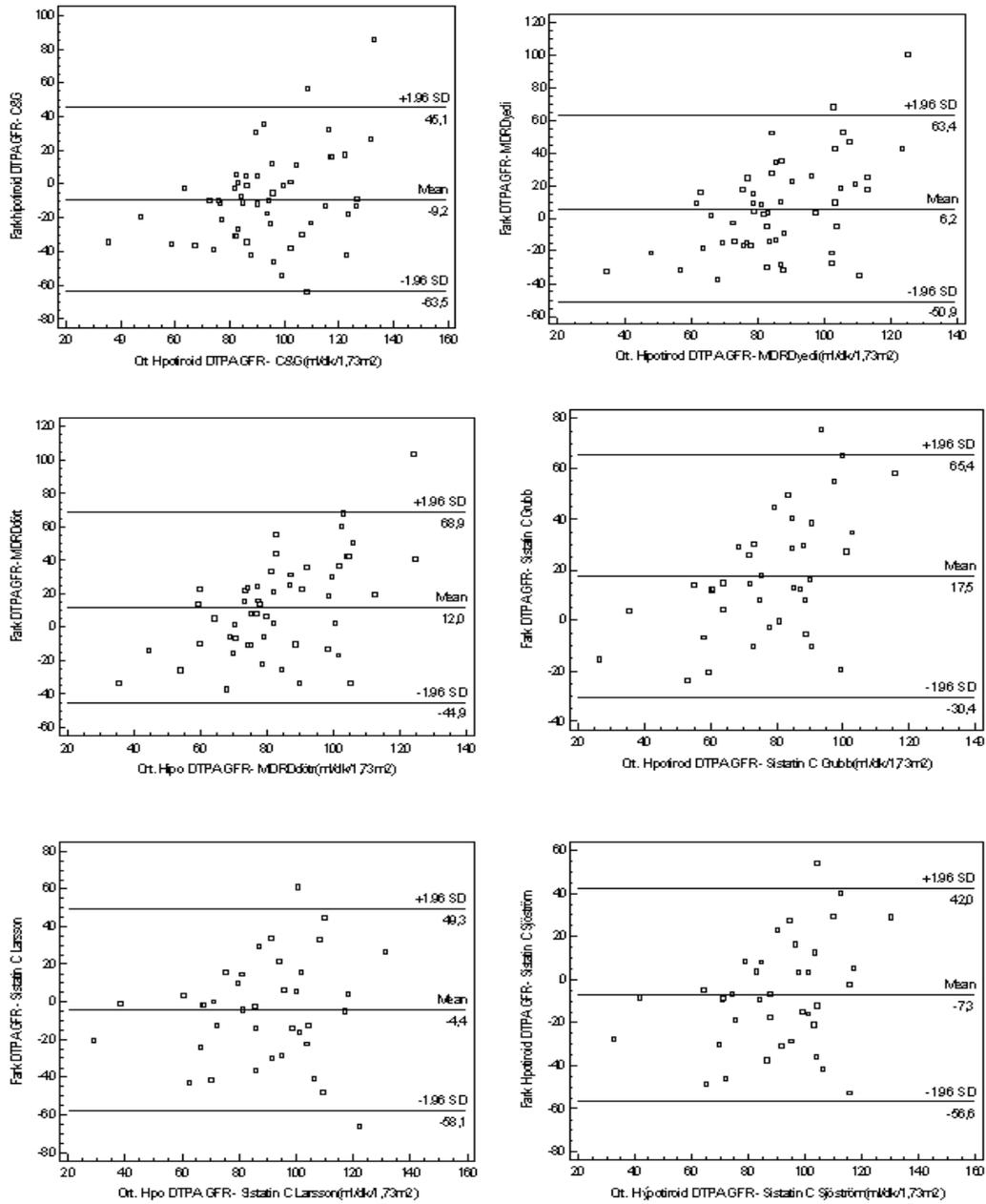
Yukarıdaki şekilde T4 preparat kullanılan dönemde GFR değerlerinin ortalamaları verilmiştir. Cockcroft-Gault formülü kullanılarak elde edilen GFR ortalamasının en yüksek değer ($119,27 \pm 24,57$ ml/dk/1,73m²), Sistatin C (Grubb) formülünden türetilen GFR ortalamasının en düşük değer olduğu görülmektedir.

Şekil 5: T4 preparat kullanılan dönemdeki GFR değerlerinin %95 güven aralığı verilmiştir





Şekil 6: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ilişki yukarıdaki şekillerde gösterilmiştir.



Şekil 7: Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki uyum Bland ve Altman yöntemi ile değerlendirildi.

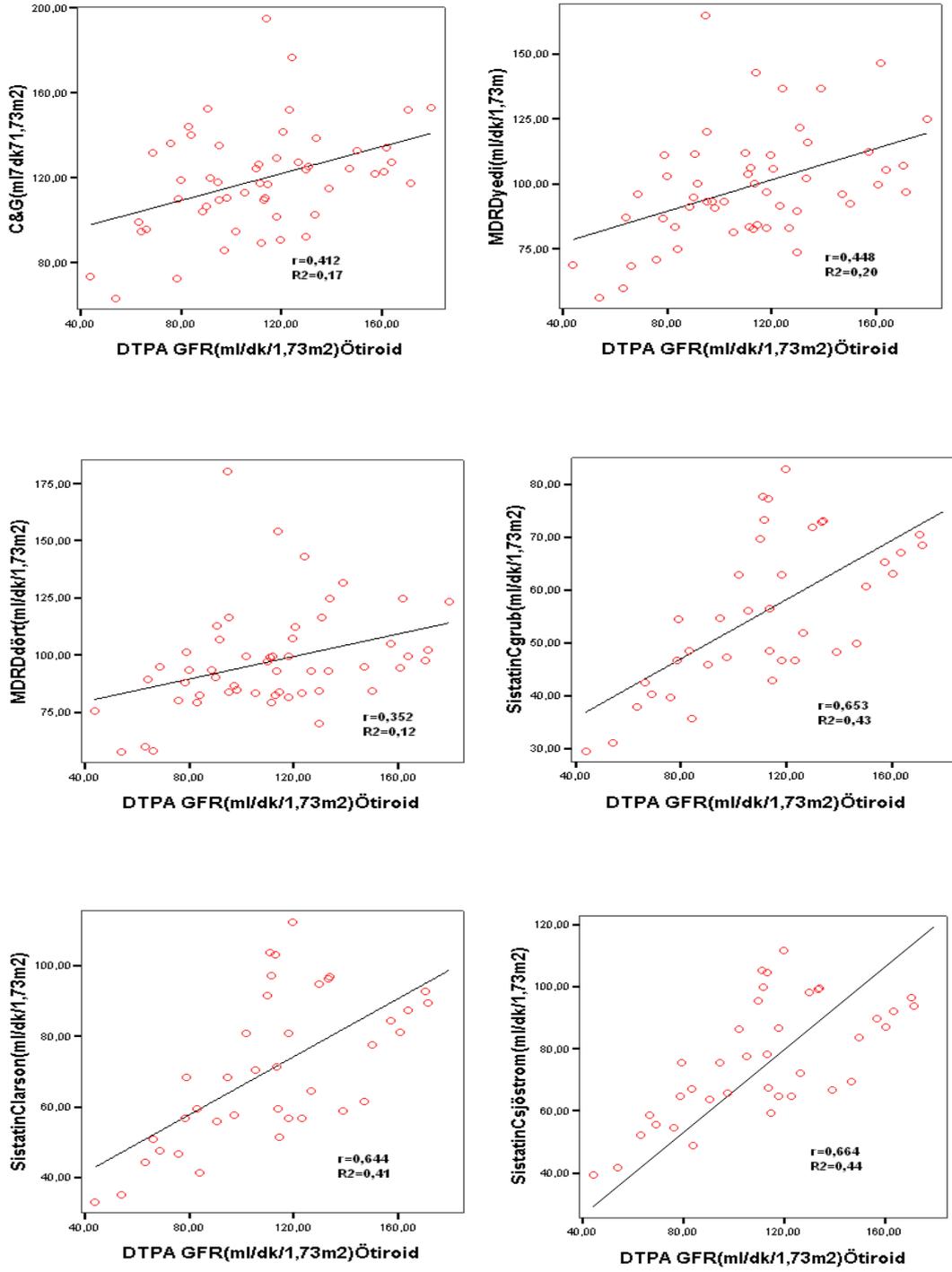
Bland-Altman analizi ile hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ile formüllerden elde edilen GFR değerlerinin uyumuna bakıldığında hiçbirinin DTPA ile GFR ölçümü yerine kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Hipotiroid dönem için Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile

formüllerden MDRD₍₇₎, sistatin C(Larsson) ve sistatin C(Sjöström) kullanılarak elde edilen GFR değerlerinin uyum düzeyi diğer formüllere göre daha yüksekti.

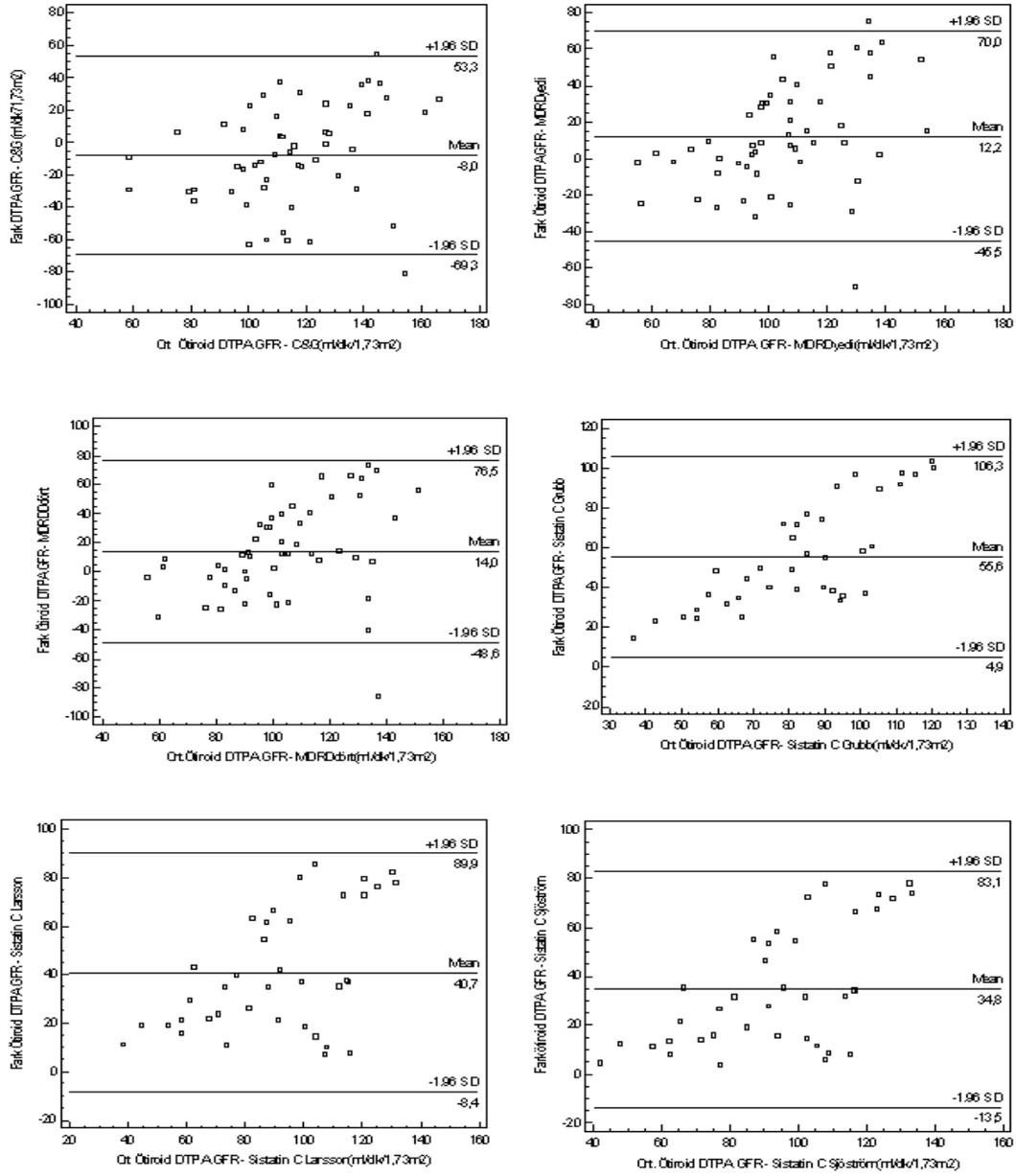
Bland-Altman uyum analizinde hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden hesaplanan GFR sonuçları karşılaştırıldığında; Tablo 16'daki ortalama değerden %95 uyum limitleri göz önüne alındığında herhangi bir GFR değerinin ölçülene göre üst limitten fazla (ml/dk) ya da alt limitten az (ml/dk) çıkma ihtimali Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: Hipotiroid dönemde Bland-Altman Analizine göre ortalama ve uyum sınırları

	Ortalama	Uyum sınırları ($d \pm 1,96$ std.sapma)	
		Üst limit	Alt limit
DTPA GFR – C&G	-9,2	45,1	-63,5
DTPA GFR – MDRD ₍₇₎	6,2	63,4	-50,9
DTPA GFR – MDRD ₍₄₎	12,0	68,9	-44,9
DTPA GFR - Sistatin C (Grubb)	17,48	65,4	-30,4
DTPA GFR - Sistatin C (Larsson)	-4,3	49,3	-58,1
DTPA GFR - Sistatin C (Sjöström)	-7,3	42,0	-56,6



Şekil 8: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki ilişki yukarıdaki şekillerde gösterilmiştir.



Şekil 9: T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden hesaplanan GFR değerleri arasındaki uyum Bland ve Altman yöntemi ile değerlendirildi.

Bland-Altman analizi ile T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR ile formüllerden elde edilen GFR değerlerinin uyumuna bakıldığında hiçbirinin DTPA ile GFR ölçümü yerine kullanılmayacağını düşünmekteyiz. T4 preparat kullanılan dönem için Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile formüllerden yalnızca C&G ile uyumun diğer formüllere göre daha iyi olduğunu belirledik.

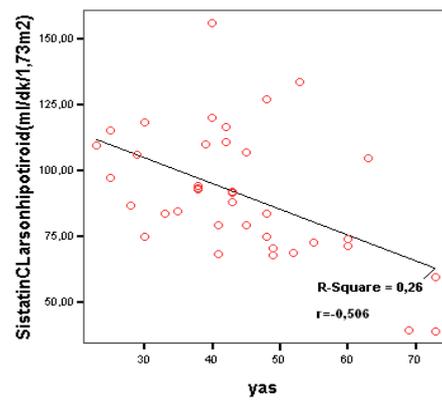
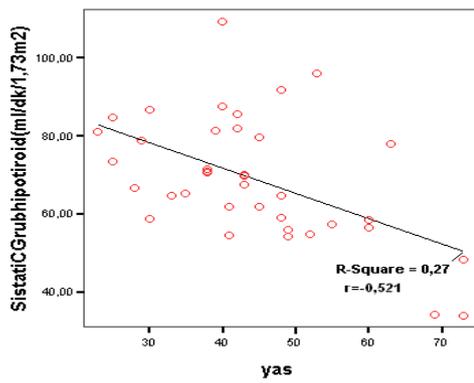
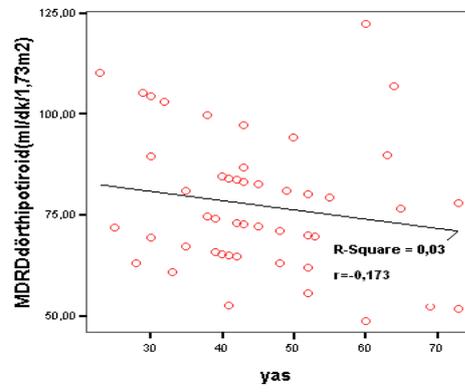
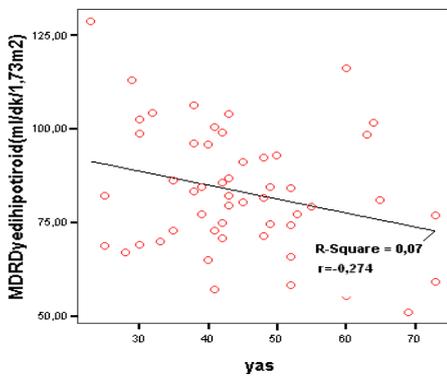
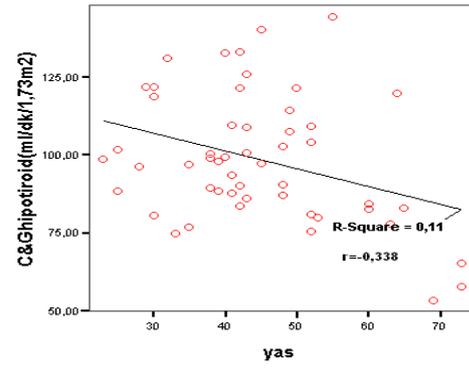
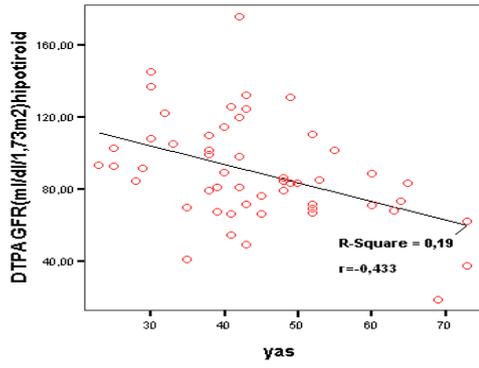
Bland-Altman uyum analizinde T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile diğer formüllerden hesaplanan sonuçlar karşılaştırıldığında; Tablo 17'deki ortalamadan %95 uyum limitleri göz önüne alındığında herhangi bir GFR değerinin ölçülene göre üst limitten fazla (ml/dk) ya da alt limitten az (ml/dk) çıkma ihtimali Tablo 17'de gösterilmektedir.

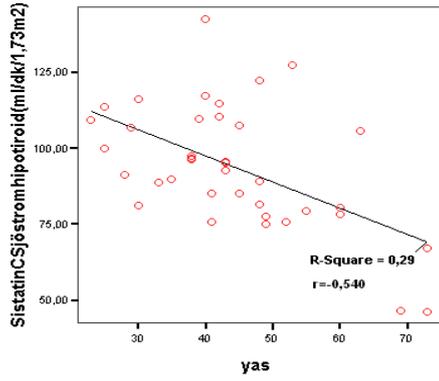
Tablo 17: T4 preparat kullanılan dönemde Bland-Altman Analizine göre ortalama ve uyum sınırları

	Ortalama	Uyum sınırları ($d \pm 1,96$ std. sapma)	
		Üst limit	Alt limit
DTPA GFR – C&G	-8,0	53,3	-69,3
DTPA GFR – MDRD ₍₇₎	12,2	70,0	-45,5
DTPA GFR – MDRD ₍₄₎	14,0	76,5	-48,6
DTPA GFR - Sistatin C (Grubb)	55,6	106,3	-4,9
DTPA GFR - Sistatin C (Larsson)	40,7	89,9	-8,4
DTPA GFR - Sistatin C (Sjöström)	34,8	83,1	-13,5

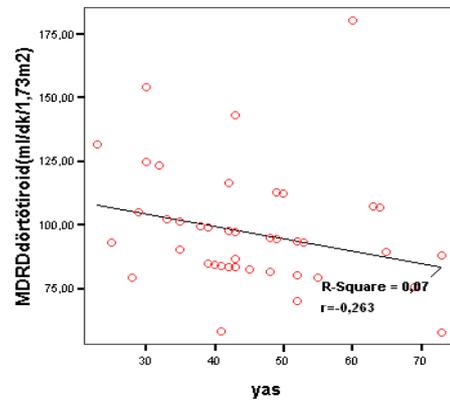
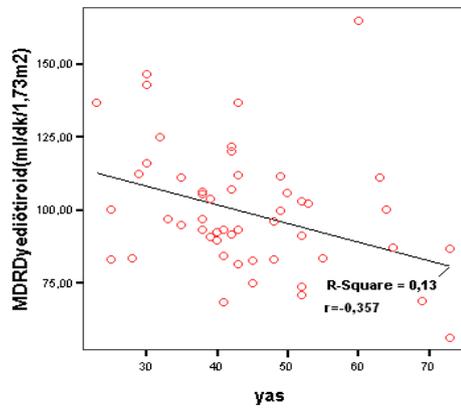
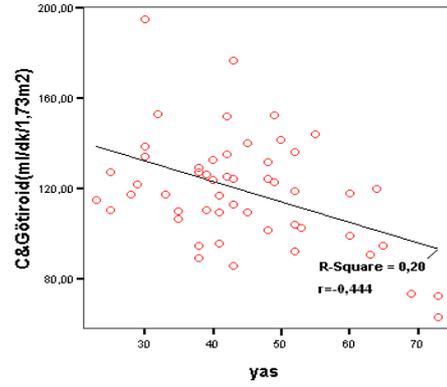
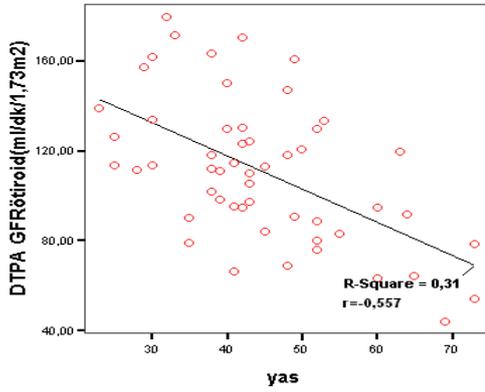
Bland-Altman yönteminde farklar normal dağılıma sahipse farkların sıfırın etrafında rastgele dağılması ve %95'inin " $d - 1,96$ SD ile $d + 1,96$ SD arasında olması beklenir (d =farkların ortalaması, SD=standart sapma) (74).

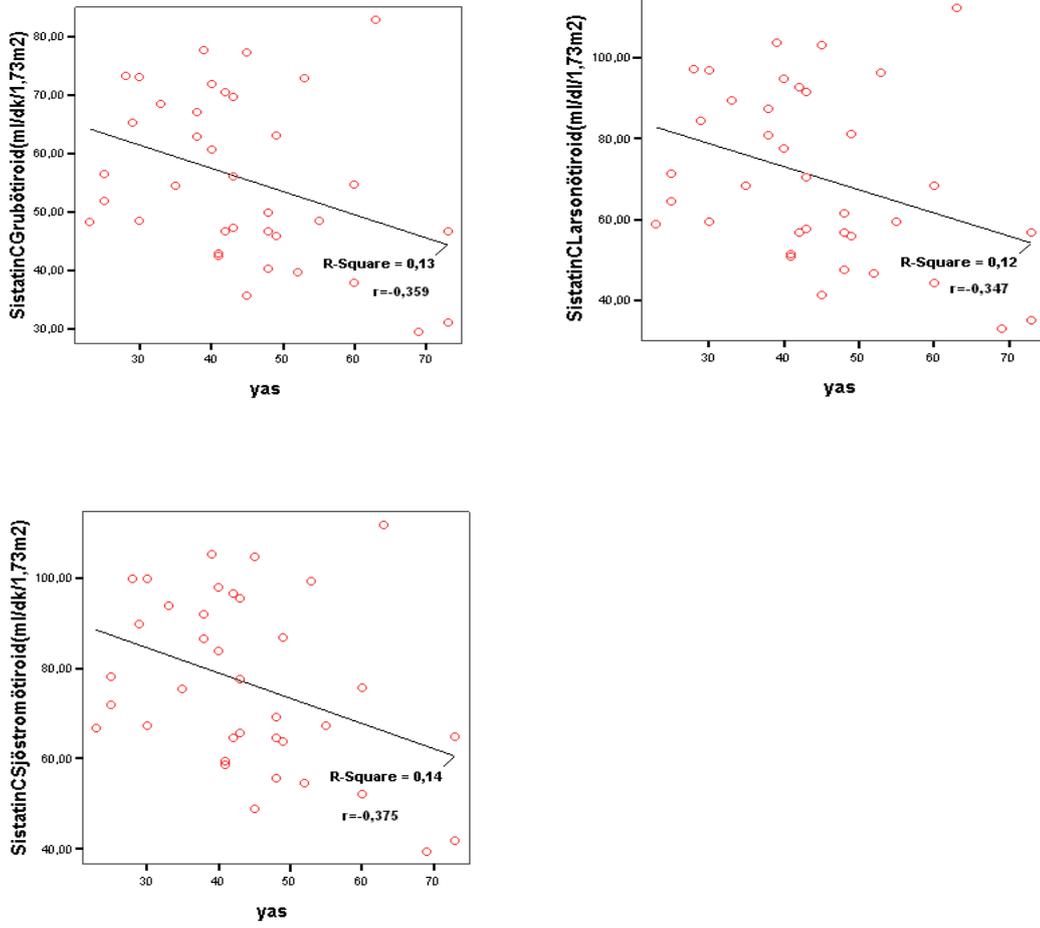
Tiroid kanserli hastalarda hem hipotiroid hem de T4 preparat kullanılan dönemde ölçülen Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR değerleri hastaların yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde; GFR değerlerinin yaşla birlikte azaldığı görülmektedir. Aşağıda Tablo 16 ve Şekil 10'de hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri düzeylerinin yaşla ilişkisi görülmektedir.





Şekil 10: Hipotiroid dönemdeki hastaların yaşla birlikte çift serum örnekleme DTPA-GFR ölçülen ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri.





Şekil 11: T4 preparatı kullanılan dönemdeki hastaların yaşla birlikte çift serum örneklemeli DTPA-GFR ölçülen ve diğer formüllerden hesaplanan GFR değerleri.

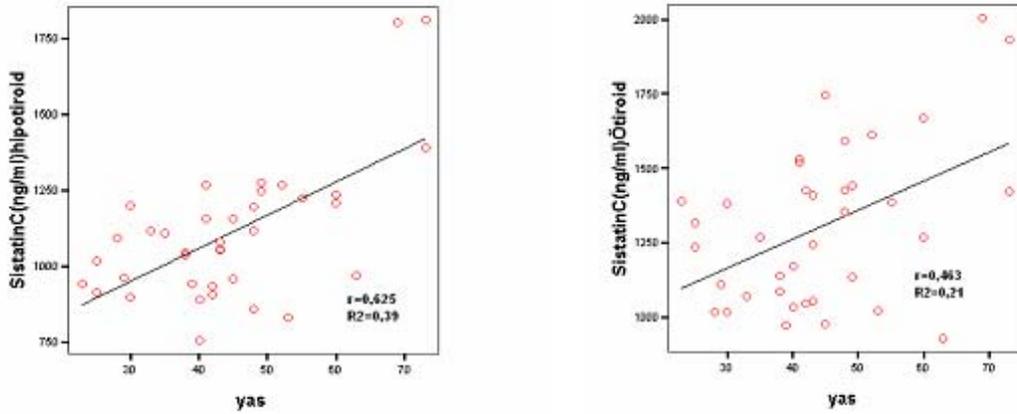
Tablo 18: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ve hesaplanan değerlerin yaşla ilişkisi görülmektedir

Yaş	Hipotiroid		T4 preparat kullanılan	
	r	p	r	p
DTPA GFR	-0,433	0,001	-0,557	0,0001
C&G	-0,338	0,014	-0,444	0,001
MDRD ₍₇₎	-0,274	0,049	-0,357	0,009
MDRD ₍₄₎	-0,173	0,220	-0,263	0,057
Sistatin C (Grubb)	-0,521	0,001	-0,359	0,027
Sistatin C (Larsson)	-0,506	0,001	-0,347	0,033
Sistatin C (Sjöström)	-0,540	0,0001	-0,375	0,020

Tiroid kanserli hastalarda hem hipotiroid hem de T4 preparat kullanılan dönemde alınan serum örneklerinden elde edilen sistatin C düzeyleri hastaların yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde sistatin C düzeylerinin yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Aşağıda Tablo 17 ve Şekil 11’de hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde serum sistatin C düzeylerinin yaşla ilişkisi görülmektedir.

Tablo 19: Hipotiroid ve T4 preparat kullanılan dönemde serum sistatin C düzeylerinin yaşla ilişkisi görülmektedir.

	Sistatin C (Hipotiroid)	Sistatin C (T4 Preparat)
Yaş	$r = 0,625$ $p = <0,0001$	$r = 0,463$ $p = <0,003$



Şekil 12: Hipotiroid (sol) ve T4 preparat kullanılan (sağ) dönemdeki hastaların yaşla birlikte sistatin C düzeyleri

TARTIŞMA

GFR böbrek hastalıklarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan en değerli ve pratik parametrelerden biridir. GFR belli ölçülerde değişen böbrek kan akımı değerlerinde göreceli olarak sabit kalır ve idrar akımından etkilenmez. Bu nedenle böbrek fonksiyonunu efektif renal plazma akımı'na (ERPF) göre daha iyi göstermektedir. GFR ölçümünde böbreklerden atılan endojen maddelerin kan düzeyi ölçümünden, plazma örnekleme, idrar toplama gereksinimi, kullanılan maddenin radyoaktif olması ya da olmaması ve çalışma yöntemlerine göre çok sayıda GFR tahmin veya ölçüm yöntemi tanımlanmıştır (2). Ancak doğru ve güvenilir bir GFR ölçüm yöntemi önemlidir. Klinik rutinde kullanılacak, fikir birliğine varılmış ve standardize edilmiş bir GFR ölçüm yöntemi yoktur. GFR ölçüm yöntemlerinde her yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları olduğu bilinmektedir. Klirens ölçümü GFR tanımından hareketle plazmanın belli bir maddeden birim zaman içinde temizlenen miktarının hesaplanması olarak bilinir. Klirens hesabında farklı endojen ve eksojen (radyoizotopik ve non-radyoizotopik) belirteçler kullanılır.

GFR ölçümünde kriterleri en iyi karşılayan ve GFR'ni en doğru hesaplayan klirens sahip madde inülin (3). Ancak inülin klirensi ölçümü karmaşık, zaman harcanan, invaziv ve idrar toplamayı gerektiren bir yöntem olup, her merkezde uygulanabilecek bir ölçüm tekniğinin olmaması nedeniyle rutin klinikte kullanılmaz (2). Serum kreatinin, üre düzeyi ve kreatinin klirensi ölçümleri böbrek hastalıklarının takibinde rutin ve en sık kullanılan yöntemlerdendir. GFR; serum kreatinin değeri temel alınarak dolaylı olarak hesaplanabilir. Bu yöntem kolay olmakla birlikte, GFR'deki küçük değişiklikleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir. Serum kreatinin ve üre değerleri, orta derecede fonksiyon kayıplarını göstermek için sensitif olmayıp, ancak önemli miktarda böbrek parankim hasarı oluştuktan sonra normal değerlerin üzerine çıkabilir, hatta GFR'deki azalma %50'lere ulaşana kadar artmayabilir (4, 17). 24 saatlik idrar toplamayı gerektiren ve hasta uyumu ile yakından ilgili olan kreatinin klirensi ölçümünün, genel kabul gören bir yöntem olmakla birlikte inülin klirensi ile ilişkisi zayıftır ve alınan gıdalara göre idrar miktarının değişmesi gibi bazı kısıtlayıcı özellikleri nedeniyle hataya açık ve zahmetli bir tetkiktir (13). Kreatinin klirensi, azalmış renal fonksiyonlarda kreatinin tübülüslerden sekrete edildiği için yanlış sonuçlar verebilir (45).

Muhtelif moleküllerle renal klirens yöntemlerinin klinik rutindeki kullanım zorluğu nedeniyle GFR'nin regresyon formülleri ile takibi son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. "Cockroft ve Gault" (C&G) ve "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleri serum kreatinin değerine yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığının hepsi ya da bir kısmının eklenmesi ile türetilen formüller olup, kronik böbrek hastalığı olmayanlarda hassas olmadığı bilinmesine rağmen klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. (5, 6, 7, 75)

Sistatin C vücutta yaygın olarak bulunan, sabit endojen yapım hızına sahip bir protein olup, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, proksimal renal tubullerden tamamen emilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek dışı bir atılım yolunun olmaması ve kreatinininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi gibi olumlu özellikleri olması nedeniyle GFR'daki değişiklikleri izlemede serum kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilir.

İotalamat ve ioheksol gibi radyokontrast maddeler de GFR ölçümünde kullanılmaktadır (8, 9, 10)

GFR ölçümü için üzerinde en çok çalışılan radyofarmasötikler Tc-99m DTPA ve Cr-51 EDTA'dır. Tc-99m ile işaretli DTPA, GFR ölçümü için gerekli şartlara uygun ve en çok tercih edilen radyofarmasötiktir. Tc-99m-DTPA ile tek enjeksiyonlu-çok serum örnekleme yöntemi kullanılarak yapılan GFR ölçümünün inülin klirensine benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur. (13). GFR ölçümünde kullandığımız Tc-99m DTPA, ucuz, hazırlanması kolay, düşük radyasyon dozu sağlayan ve her nükleer tıp servisinde kolaylıkla bulunan bir glomerüler filtrasyon ajanıdır. Aynı zamanda görüntü alınmasına da olanak sağlaması DTPA'nın avantajıdır (44, 13, 43). Buna rağmen günümüzde Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü her nükleer tıp bölümünde bile hala rutin olarak uygulanamamaktadır.

Bu çalışmada; Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, total tiroidektomi yapılmış ve tedavinin devamı niteliğinde I-131 uygulanarak ablasyon tedavisi uygulanmak üzere veya takipte olup rezidüe tiroid dokusu ya da metastaz araştırılması için düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılmak üzere başvuran hastalarda tedavi ya da tarama öncesi oluşturulan akut hipotiroidinin böbrekler üzerine etkisi, kliniğimizde rutin uygulanan Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR ölçümü yapılarak değerlendirildi. Yine hastalarda serum kreatinin, BUN, albumin düzeylerinden elde edilen C&G ve 4 ve 7 değişkenli MDRD formülleri

ile sistatin C düzeyinden türetilen formüller kullanılarak GFR değerleri hesaplandı ve ölçülen GFR değerleriyle karşılaştırıldı.

Serum kreatinininden türetilen MDRD'nin GFR'nin özellikle 60 ml/dk/1.73m² nin altına indiği durumlarda daha doğru bilgi verdiği (26) ve C&G formülleri ile GFR hesaplanmasının böbrek hastalığı olmayan bireylerde hassasiyetinin düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların hiçbirinde bilinen bir böbrek ve sistemik bir hastalığı yoktu, buna rağmen çalışmamızda karşılaştırma yapmak amacıyla bu formüllerden türetilen GFR değerlerini de kullandık.

Kronik hipotiroidinin reversibl belirgin GFR azalmasına sebep olduğu bilinmektedir. Hammami ve ark.'ı tiroid kanserli hastaların I-131 ile tedavi veya taramaya hazırlandıkları dönemde 4 hafta süreyle T4 tedavisini kesmeleri sırasında oluşan akut hipotiroidinin GFR üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, 116 hastada 191 hipotiroidi fazında serum kreatinin değerlerini ölçmüşlerdir. Tiroksin tedavisinin geçici kesilmesine bağlı serum kreatinin seviyesinde artış olduğunu ve TSH seviyesi çok yükselen (>150 mU/L) genç erkek hastalarda serum kreatininin seviyesindeki artışın daha belirgin olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca iyot klirensi ile GFR arasındaki doğrusal ilişki nedeniyle verilen radyoaktif iyot dozunun etkinliğinin kişisel farklılıklar gösterebileceğini de öne sürmüşlerdir (71). Bizim çalışmamızda hastaların T4 preparatı kullanmadığı süre 32,86±4,6 gündü. T4 preparatı kullanırken alınan serum örneklerinden çalışılan kreatinin değerleri 0,73±0,13 mg/dl iken, akut hipotiroid dönemde kreatinin değerlerini yüksek, 0,89±0,14 mg/dl olarak bulduk, her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve korelasyon izlenmekteydi (r=0,732, p=0,0001). Hastalardan aynı serum örneklerinden T4 preparatı kullanırken çalışılan BUN ve albumin değerlerini sırasıyla; 10,67± 3,86 mg/dl ve 3,81± 0,39 g/dl; hipotiroid dönemdeki BUN ve albumin değerlerini ise sırasıyla; 9,85± 3,49 mg/dl ve 3,90± 0,44 g/dl olarak bulduk. Her iki dönem arasında korelasyon zayıftı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Bir diğer çalışmada da, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında, subklinik hipertiroidili hastalarda serum kreatinin seviyelerinde azalma olduğu, subklinik hipotiroidili hastalarda ise serum kreatinin seviyelerinde artış olduğu bildirilmektedir (76)

Benzer olarak, den Hollander ve ark.nın 37 hipotiroidi ve 14 hipertiroidili hastada renal fonksiyonu ölçmek için serum kreatinin ve GFR tahmini için MDRD

formülünü kullanarak yaptıkları ve renal fonksiyonları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirdikleri bir çalışmada; hipotiroidili hastalarda yüksek olan serum kreatinin seviyesinde tedavi sonucu azalma, düşük olan GFR değerinde ise artış olduğunu; hipertiroidili hastalarda ise düşük olan serum kreatinin seviyesinde tedavi sonucu artış, yüksek olan GFR değerinde ise azalma olduğu bulunmuştur. Tiroidin durumu (tedavi öncesi/tedavi sonrası) ve böbrek fonksiyonlarını gösteren serum kreatinin ve tahmin edilen GFR arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu öne sürmüştür ve böbreğin tiroid hormonlarının önemli bir hedefi olduğunu vurgulamışlardır (77).

Bizim çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavisi için T4 preparatlarını kestiğimiz ve hastalarda akut hipotiroidi olarak tanımladığımız kısa süreli hipotiroidinin geliştiği dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemi ile GFR ölçümü yaptık. Akut hipotiroidi döneminde ölçülen Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR değerinin düşük ($89,27 \pm 28,61$), T4 supresyon tedavisi alırken yüksek olduğunu bulduk ($111,22 \pm 31,94$ ml/dk/1,73m²). Her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,0001$) ve korelasyon izlendi ($r=0,489$). Bu durum, kısa süreli hipotiroidide bile böbreğin tiroid hormonlarının önemli bir hedefi olduğunu desteklemektedir.

Sun X ve ark. tarafından renal fonksiyonları sağlıklı 201 bireyde yapılan ve yaşlanma ile GFR değişiminin araştırıldığı bir çalışmada, Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü, Cockcroft-Gault ve MDRD formülleriyle elde edilen GFR değerleri, kreatinin klirensi ve serum sistatin C düzeyi sonuçlarına göre, GFR değerlerinin yaşla birlikte azaldığı, sistatin C düzeyinin ise yaşla birlikte artış gösterdiği sonucuna varılmıştır. Literatürde GFR değerinin 40 yaşından sonra azalmaya başladığı ve bu azalmanın 65 yaşından sonra hızlandığı bildirilmektedir (75). Yine bu çalışmada sağlıklı kişilerde kreatinin klirensinin, MDRD ve C&G formüllerinden türetilen GFR'den daha iyi sonuçlar verdiği öne sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda da tiroid kanserli hastalardan iki farklı dönemde alınan serum örneklerinden ölçülen sistatin C düzeyleri hasta yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde yaşla artış göstermekteydi (hipotiroid dönemde $r=0,625$, $p<0,0001$ iken, ötiroid dönemde $r=0,463$ $p<0,003$ olarak bulundu).

Yine çalışmamızda tiroid kanserli hastalarda hem hipotiroid hem de ötiroid dönemde ölçülen Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme GFR değerleri hastaların yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde; GFR değerlerinin yaşla birlikte azaldığı

görülmektedir (hipotiroid dönemde $r = -0,433$, $p < 0,001$ iken, ötiroid dönemde $r = -0,557$ $p < 0,0001$). Benzer olarak her iki dönemde C&G, MDRD₍₇₎, MDRD₍₄₎, sistatin C (Grubb), sistatin C (Larson) ve sistatin C (Sjöström) formüllerinden hesaplanarak elde edilen GFR değerleri hastaların yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde, GFR değerlerinin yaşla birlikte azaldığı dikkati çekmektedir.

Hipotiroidide yaygın olarak renal kan akımında azalma, GFR de azalma, böbreğin normal konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinde bozulma olduğu rapor edilmiştir (70). Elgadi ve ark. tarafından yapılan, GFR ve efektif renal kan akımının (ERPF) hesaplandığı 31 hipotiroidili ve 50 sağlıklı çocukta primer hipotiroidizmin renal fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tiroksin ile hipotiroidi tedavisine başlandıktan 1-5 yıl sonra bile kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipotiroidizmlilerde çocuklarda GFR değerlerinde hala belirgin düşüklük olduğu rapor edilmiştir. Buna göre akiz hipotiroidizmin çocuklarda renal fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkileri olabileceği sonucuna varılmış (78). Bizim çalışmamızda hasta grubunda hiç çocuk hasta bulunmamaktaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması $44,40 \pm 12,04$ yıl, yaş aralığı 23-73 yıl olan 49 kadın ve 4 erkekten oluşan toplam 53 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hipotiroid dönemde T4 preparatı kesilme süresi $32,86 \pm 4,6$ gündü. Hastalarda akut hipotiroidi olarak tanımladığımız dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemi ile ölçülen GFR değerinin düşük ($89,27 \pm 28,61$), T4 supresyon tedavisi alırken yüksek olduğunu bulduk ($111,22 \pm 31,94$ ml/dk/1,73m²). Akut hipotiroidi döneminde oluşan GFR değişikliğinin reversibl olduğu sonucuna vardık.

Tiroid hormon düzeylerinin renal hemodinamikler, su ve tuz dengesi ile iyonların aktif tubuler transport işlemleri üzerine belirgin etkileri vardır. Hipotiroidizmde tübüler kreatinin sekresyonunda oluşan değişiklik serum kreatinin konsantrasyonunda artışa yol açar. Lippi ve ark. tarafından genel popülasyonda rastgele seçilen hastalarda yaptıkları ve GFR düzeyini değerlendirdikleri bir çalışmada ötiroid hastalarla karşılaştırdıklarında hipertroidili hastalarda GFR'nin genel olarak yüksek olduğunu, hipotiroidili hastalarda ise düşük olduğunu bulmuşlardır. Tiroid fonksiyonları ile böbrek fonksiyonları arasında karşılıklı etkileşim olduğunu vurgulamışlardır. Yine çalışmalarında sistatin C düzeyinden GFR hesaplayarak hastaların tiroid durumu ile ilişkiyi araştırmak için yeterince veri toplayamadıklarını da ifade etmişlerdir (79).

Manetti ve ark. tarafından yapılan ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum kreatinin ve sistatin C düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada; 26 tedavi edilmemiş non-toksik guatrli, 58 hipertiroidi, 31 L4 supresyon tedavisi alan non-toksik noduler guatr, 35 kısa dönem hipotiroidi (tiroid kanseri olup tarama yapılmak üzere L4 supresyon tedavisi kesilen), 11 uzun dönem hipotiroidisi (otoimmün tiroidit nedeniyle) ve 20 hafif derecede hipotiroidisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ayrıca yaş ve cinsiyet ayırımı yapılmadan 57 normal kişiden kontrol grubu oluşturmuşlardır. Serum kreatinin konsantrasyonlarının belirgin ve hafif hipotiroidi durumunda artış gösterdiği, belirgin ve hafif hipertiroidi durumunda ise azalma olduğunu bulmuşlardır. Serum sistatin C seviyesinde ise durumun tam tersi olduğunu, tiroid fonksiyon bozukluğunun muhtemelen protein üretim hızını etkileyerek serum sistatin C düzeyinde değişikliğe sebep olduğunu savunmuşlar ve bu grup hastalarda serum sistatin C düzeyinin GFR markırı olarak kullanılmasının kısıtlayıcı bir durum olduğunu belirtmişlerdir (80).

Bizim çalışmamızda hastaların T4 preparatı kullanırken alınan serum örneklerinden çalışılan kreatinin değerleriyle karşılaştırıldığında, akut hipotiroid dönemde elde edilen serum kreatinin değerlerinin yüksek olduğunu bulduk, her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve korelasyon izlenmekteydi ($r=0,732$, $p=0,0001$). Çalışmamızda ayrıca her iki dönemde alınan serum örneklerinden sistatin C düzeyleri çalışılmış olup, akut hipotiroidi döneminde ölçülen sistatin C değerlerinin, T4 preparatı kullanılan döneme göre düşük olduğunu bulduk (hipotiroid dönemde 1103 ± 222 ng/ml, T4 preparatı kullanılan dönemde 1301 ± 267 ng/ml, $r=0,691$ $p=0,0001$). Hipotiroid dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme yöntemiyle ölçülen GFR değerleri ile serum sistatin C düzeyinden “Grubb”, “Larsson” ve “Sjöström”e ait formüller kullanılarak türetilen GFR değerleri arasındaki korelasyon anlamlıyken ($p>0,005$), bu formüllerden yalnızca sistatin C (Grubb) formülü ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$), “Larsson” ve “Sjöström” formüllerinden elde edilen GFR değerleri ile DTPA ile ölçülen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,005$). T4 preparatı kullanılan dönem incelendiğinde ise, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değeri ile formüllerden “Grubb”, “Larsson” ve “Sjöström”den elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Ayrıca her iki dönemde sistatin C düzeylerinden “Grubb”, “Larsson” ve “Sjöström” formülleri kullanılarak elde edilen GFR değerlerinin, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerlerinden düşük olduğu izlendi. Serum Sistatin C

değerlerinden her üç formül kullanılarak türetilen GFR değerleri incelendiğinde; hipotiroid dönem GFR değerleri, T4 preparat kullanılan dönem GFR değerlerinden yüksekti. Manetti ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, tiroid fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda serum sistatin C düzeyinin GFR tahmininde kullanılmasının doğru olmayacağını düşünüyoruz.

Adrees ve ark. subklinik hipotiroidili kadınlarda tedavi öncesi ve 18 ay süreli T4 preparatı kullanımının kardiyovasküler ve renal etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, GFR'yi standart eşitliklerle hesaplamışlar ve ilaveten serum sistatin C düzeylerinin ölçerek sonuçları normal kadınlarla karşılaştırmışlardır. Buna göre, hipotiroid dönemde bulunan GFR değerlerinin, tedavi uygulanan dönemden düşük olduğunu; sistatin C düzeyinin ise tam tersi olarak hipotiroid dönemde, tedavi uygulanan döneme göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (81). Adrees ve ark.'nın çalışmasının aksine, bizim çalışmamızda 38 hastada ölçümü yapılabilen serum sistatin C düzeylerinin hipotiroid dönemde, T4 preparatı kullanılan dönemde elde edilen değerlerden düşük olduğunu bulduk. Serum sistatin C düzeyi dışında Adrees ve ark.'nın bulguları (serum BUN, kreatinin, GFR gibi) bizim çalışmamızda elde edilen bulgulara benzerdi.

Literatürde, hipertiroidili, primer ve santral hipotiroidili hastalarda ve hatta subklinik düzeyde tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan ve serum kreatinin ve sistatin C düzeylerinin böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisinin araştırıldığı diğer birkaç çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar olduğu görülmüştür (82, 83) Bu çalışmalardan birisinde ötiroid dönemle karşılaştırıldığında hipertiroidide serum sistatin C düzeyinde artış varken sistatin C'den elde edilen GFR değerinin düşük olduğu görülmüş; sistatin C seviyesindeki hipertiroidiye bağlı değişikliğin GFR'deki değişikliklerin bir sonucu olmadığı, tiroid hormonlarının hem sistatin C, hem de kreatinin seviyeleri üzerine olan etkilerinden dolayı olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak, sistatin C ve kreatinin, böbrek fonksiyon markırı olarak kullanılacağı zaman tiroid fonksiyonlarının mutlaka dikkate alınmasını önermişlerdir. (82). Yine benzer bir çalışmada Goede ve ark. tiroid fonksiyonları bozulduğunda GFR ile serum sistatin C arasındaki korelasyonun ortadan kalktığını, serum sistatin C düzeyinin primer ve santral hipotiroidide böbrek fonksiyonunu doğru olarak yansıtmadığını ve bu nedenle sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını belirlemek için markır olarak kullanılması durumunda tiroid fonksiyonlarının mutlaka gözden geçirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (83). Wiesli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da serum sistatin C seviyelerinin tiroid

fonksiyonlarında oluşabilecek en küçük değişikliklerde bile etkilendiğini, subklinik hipo- ve hipertiroidizmde sistatin C seviyelerinde belirgin değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir (84, 85, 86).

Aydın ve ark. tarafından, allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan, kemoterapi tedavisi alan 31 çocuk hastada çift serum örnekleme Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü ve serum sistatin C, sistatin C den elde edilen GFR sonuçlarının, 21 kemoterapi almayan grup ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; kemoterapi alan pediatrik hastalarda serum sistatin C ve sistatin C düzeyinden elde edilen GFR değerlerinin GFR'yi tam olarak yansıtmıyor olabileceği; bunun sebebinin kemoterapinin tübüler hücre hasarına sebep olması, tübüler absorpsiyon ve sistatin C metabolizmasında bozulma nedeniyle olabileceğini öne sürmüşlerdir (87).

Şanlı ve ark. renal transplant verici adaylarında Tc-99mDTPA ile tek serum örnekleme ile ölçtükleri GFR değerleri, 24 saatlik kreatinin klirensi, C&G denklemi ve serum sistatin C düzeyleri arasındaki korelasyonu incelemişler ve sistatin C düzeyi ve Tc-99m DTPA ile tek serum örnekleme ile ölçtükleri GFR ile iyi korelasyona dikkat çekmişlerdir. Renal hasarın rutin tetkiklere henüz yansımadağı erken dönemde veya renal transplant verici adayı olması planlanan sağlıklı kişilerde GFR değerlerindeki çok küçük farklılıklar bile önem kazanmaktadır. Rutinde sıklıkla kullanılmakta olan kreatinin klirensi, özellikle idrar biriktirmedeki zorluklar nedeni ile yanlış sonuçlara neden olabilmektedir. Yazarlar sonuç olarak Tc-99m DTPA ile tek kan örneği alınarak hesaplanan GFR ölçümünün renal fonksiyonlardaki küçük değişiklikleri yansıtabilen, uygulaması basit ve güvenilir bir test olduğunu belirtmişlerdir (88).

Aydın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da renal transplant verici adaylarında Tc-99m DTPA ile tek ve çift serum örnekleme GFR ölçümü yapılmış, kreatinin klirensi, C&G, MDRD formülleri ile ve gama kamera kullanılarak Gates metodu ile GFR hesaplanmıştır. Çift serum örnekleme yöntemi referans yöntem olarak kabul ettiklerinde ve tek serum örnekleme yöntem ile karşılaştırdıklarında aralarındaki korelasyonun iyi düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Diğer yöntemlerle hesaplanan GFR'nin ise olduğundan yüksek çıktığını bulmuşlardır (89).

Erselcan ve ark.nın sağlıklı bireylerde yaptıkları bir çalışmada, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR ile karşılaştırıldığında kreatininin böbrek fonksiyonları hakkında çok kaba bilgi verdiği ve C&G formülünden hesaplanan GFR'nin ciddi hatalara yol açabileceği, klinik rutinde kullanılan serum kreatinin düzeyine dayanan ampirik

formüllerin kullanılmasının önemli hatalara neden olabileceğini belirtmişlerdir. GFR ölçümünde kullandığımız Tc-99m DTPA'nın ucuz, hazırlanması kolay, her nükleer tıp servisinde bulunan bir glomeruler filtrasyon ajanı olduğu, renal fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde ampirik formüller yerine Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR'nin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (44). Biz de çalışmamızda tiroid kanserli ve I-131 tedavi veya tarama yapılacak hastaların böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerlerinin diğer formüllerden elde edilen GFR sonuçlarından daha doğru sonuçlar verdiğini düşünüyoruz. Doğru GFR ölçümünün önemli olduğu hastalar için Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ölçümünün kullanılmasını tavsiye ediyoruz.

Bizim çalışmamızda akut hipotiroidi döneminde T4 preparatı kullanılan dönemle karşılaştırıldığında; hem Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri, hem de kreatininden elde edilen MDRD ve C&G denklemleri ile elde edilen GFR değerlerinin düşük olduğu bulundu. Serum sistatin C düzeyleri ise akut hipotiroidi döneminde düşük, T4 preparatı kullanılan dönemde ise yüksekti. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda sistatin C düzeyinden hesaplanan GFR değerleri hipotiroid dönemde T4 preparatı kullanılan döneme göre yüksek olarak bulundu. Sistatin C düzeyinden elde edilen GFR sonuçlarının bu hasta grubu için doğru sonuçları yansıtmayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda MDRD ve C&G formüllerinden elde edilen GFR değerleri Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile karşılaştırıldığında hipotiroid dönem için MDRD₍₇₎ ile uyumun daha iyi, T4 preparatı kullanılan dönemde C&G formülünden elde edilen GFR değeri ile uyumun daha iyi olduğunu bulduk. Bu sonuca göre, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri ile karşılaştırıldığında MDRD ve C&G gibi formüllerden hesaplanan GFR değerlerinin tiroid fonksiyon bozukluğu olanlarda böbrek fonksiyonları hakkında kaba fikir verdiğini, GFR'daki küçük değişikliklerin önemli olduğu hastalarda küçük değişiklikleri tam olarak yansıtamayacaklarını ve mümkünse kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Tiroid kanserli hastalarda T4 preparatının kesilmesiyle oluşan akut hipotiroidide GFR'nin düştüğünü bulduk Ancak bu çalışma planlanırken bir grup hastada T4 supresyon tedavisini kesmeden rhTSH kullanarak böbrek fonksiyonlarının belirlenmesini de düşünmekteydik. Ne yazık ki bütçe kısıtlılıkları ve temin güçlüğü nedenleriyle rhTSH'yı ancak 2 hastada kullanarak I-131 tedavisi uygulanmış ve bu hastalarda GFR ölçümü yapılabilmektedir. Daha çok hastada rhTSH uygulaması yapılarak

GFR ölçümüne ve rhTSH uygulanması sırasında ölçülen GFR sonuçlarının, T4 supresyon tedavisi kesilerek ölçülen GFR sonuçları ile karşılaştırılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu iki hastada da GFR’da istatistiksel olarak iki ölçüm arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bundan sonraki aşamada I-131 tedavisi ya da taraması uygulanacak tiroid kanserli hastalarda rekombinant TSH’nın böbrek fonksiyonlarına etkisinin araştırılması, tedavi etkinliği konusuna da açıklık getirilmesi planlanmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda iyi diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, total tiroidektomi yapılmış ve tedavinin devamı niteliğinde İyot-131 uygulanarak ablasyon tedavisi uygulanmak üzere başvuran veya takipleri yapılan hastalarda rezidü tiroid dokusu ya da metastaz araştırılması için tanısal doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılmak üzere başvuran hastalarda tedavi uygulanması ya da tarama öncesi oluşturulan akut hipotiroidinin böbrekler üzerine etkisini Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR ölçümü yaparak değerlendirdik.

Bizim çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavisi için T4 preparatlarını kestiğimiz ve hastalarda akut hipotiroidi olarak tanımladığımız kısa süreli hipotiroidinin geliştiği dönemde Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli yöntem ile GFR ölçümü yaptık. Akut hipotiroidi döneminde ölçülen Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli GFR değerinin düşük, T4 supresyon tedavisi alırken yüksek olduğunu bulduk.

Hipotiroid ve T4 preparatı kullanılan dönemlerdeki Bland-Altman analizi sonuçları birbiri ile kıyaslandığında; Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri dışında diğer formüllerden elde edilen GFR değerleri içerisinde her iki dönemde de kullanılabilir ve uyumu yüksek ortak bir formül olmadığını, bu nedenle bizim hasta grubumuzda bu formüllerden elde edilen GFR değerlerinin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmasının doğru olmayacağını düşünüyoruz.

Hastaların böbrek fonksiyonlarını ölçmek gerektiğinde Tc-99m DTPA ile çift serum örneklemeli ile yapılan GFR değerleri değerlerin daha doğru sonuç verdiğini ve GFR ölçmek için her nükleer tıp servisinde bulunan DTPA kiti ile yapılan çift serum örnekli GFR'yi tavsiye ediyoruz. Ayrıca serum sistatin C düzeyinden elde edilen GFR değerlerinin hipotiroid dönemde T4 preparatı kullanılan döneme göre yüksek olarak bulduk. Serum sistatin C düzeyinden elde edilen GFR değerine bakılacaksa hastanın tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığı göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Yine bu çalışmada her iki dönemdeki hastalarımızda Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerlerini yaşla kıyasladığımızda GFR değerlerinin yaşla birlikte azaldığını ve serum sistatin C düzeyinin ise yaşla birlikte arttığını bulduk.

Çalışmamızda rhTSH uyguladığımız hasta sayımızın az olması sebebiyle rhTSH kullanarak TSH'nı yükselttiğimiz olgularda GFR değerleri için istatistiksel olarak yorum

yapılamadı, çalışmamızın eksik kalan bu yönünün daha geniş hasta grubu ile yapılmasını öneririz.

KAYNAKLAR

- 1 - Guyton AC, Hall JE. Tıbbı Fizyoloji. Çeviri: Öner G. 9. baskı Nobel Tıp Kitabevleri 1996; 315-329.
- 2 - Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: A review. In: Freeman LM ed. Nuclear Medicine Annual. New York: Raven Press; 1990:191-221.
- 3 - Blumenfeld JD, Vaughan ED Jr.. Renal Physiology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campell's Urology. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company. Çeviri: M. K. Anafarta, M. Ö. Yaman Güneş Kitabevi 2005.
- 4 - Guyton AC, Hall JE. Tıbbı Fizyoloji. Çeviri: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2006; 307-347.
- 5 - Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16:31-41.
- 6 - Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, ark.. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130:461-470.
- 7 - Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. Ann Clin Biochem, 2005;42:321-345.
- 8 - T J James, A V Lewis, G D Tan, P Altmann, R P Taylor and J C Levy Validity of simplified protocols to estimate glomerular filtration rate using iohexol clearance Ann Clin Biochem, 2007;44:369-376.
- 9 - George J. Schwartz, Alison G. Abraham, Susan L. Furth, Bradley A. Warady, Alvaro Munoz Optimizing iohexol plasma disappearance curves to measure the glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. Kidney International 2010; 77, 65–71.
- 10 - Gaspari F, Guerini E, Perico N, ark. Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: is it reliable? J Am Soc Nephrol. 1996; 7: 2689-2693.
- 11 - Campell M G, Powers T A. Renal radionuclides and n vitro quantitation Sandler M P, Coleman R E, Patton A J, Wackers F J, Gottschalk. Diagnostic Nuclear Medicine 4. Baskı 2003. 857

- 12** - Müller-Suur R. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. Murray IPC, Ell PJ, eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994. s.195.
- 13** - Ying-Chun Ma, Li Zuo, Chun-Li Zhang ark. Comparison of ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimating in Chinese Patients with in differents stages of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2007.22:417-423.
- 14** - Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıklar 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211 1228.
- 15** - Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, Solez K, Halloran PF. Telomere shortening in kidneys with age. J Am Soc Nephrol. 2000;11:444-53.
- 16** - Alex T. Elliott and Thomas E. Hilditch Non-Imaging Radionuclide Investigations Practical Nuclear Medicine Peter F. Sharp, Howard G. Gemmell and Alison D. Murray 3.Baskı 2005:62.
- 17** - Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's Fیزیopatoloji. Cilt 1, 2. baskı. Çeviri Editörü: Çağlar Ş, Sungur İC. Türkiye Klinikleri Yayınevi 1991, 446.
- 18** - Irshad A. Sirwal, Khurshid A. Banday, A. Rashid Reshi, M. Ashraf Bhat, Muzaffar M.Wani Estimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) Vol. 6 No. 3, July-September 2004.
- 19** - Kampmann J.P, Molholmansen J. Glomerular filtration rateand creatine clearance. Br J Clin Pharmac 1981.12;7-14.
- 20** - Lubran MM. Renal function in the elderly. Ann Clin Lab Sci. 1995; 25(2): 122-33.
- 21** - Amy Piepsz, Paula Colarinha, Isky Gordon, Klaus Hahn, Pierre Olivier, R une Sixt, Jeannette van Velzen Guidelines for glomerular filtration rate determination in Children EANM
- 22** - Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. Kidney Int. 2000; 57(4):1688-703.
- 23** - Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, ark. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Metab. 2006; 32:56-62.

- 24** - Ying-Chun Ma, Li Zuo, Jiang-Hua Chen, Qiong Luo, Xue-Qing Yu, Ying Li, Jin-Sheng Xu, Song-Min Huang, Li-Ning Wang, Wen Huang, Mei Wang, Guo-Bin Xu, and Hai-Yan Wang;. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease 2006
- 25** - Hanife Kurtal, Vedat Schwenger, Marino Azzaro, Nadja Abdollahnia, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Rolf Nieczaj, Ralf-Joachim Schulz. Clinical value of automatic of estimated glomerular filtration rate in geriatrics. *Gerontology* 2009;55:288-295.
- 26** - Stevens L.A, Coresh J, Feldman H.I. et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a large Diverse Population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 2749-2757.
- 27** - Leveys AS, Josef Coresh MD et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147
- 28** - Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci*, 1982: 3024-3027.
- 29** - Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48:699-707.
- 30** - Massey D. Commentary: clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal.* 2004;18:55-60.
- 31** - Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol*, 1998;49: 221-225.
- 32** - Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay for cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993; 39: 1885-1890.
- 33** - Janice SC, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C-A Paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem. Rev.* 2008; 29:47-62.
- 34** - Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
- 35** - Roos JF, Doust J, Tett SE, Kilpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
- 36** – Grubb A.O. *Adv. Clin Chem* 2001; 35 : 53 – 59

- 37** - Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25-30
- 38** - Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:111-24
- 39** - Dubovsky EV, Russell CD. Quantitation of renal function with glomerular and tubular agents. *Semin Nucl Med.* 1982;12(4):308-29.
- 40** - Russell CD, Bischoff PG, Kontzen FN. Measurement of glomerular filtration rate: single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med.* 1985;26:1243-1247
- 41** - Martensson J, Chromium-51-EDTA Clearance in Adults with a Single-Plasma Sample. *J Nuc Med* 1998; 39:2131-2137
- 42** - Rehling M, Nielsen LE, Marqversen J. Protein binding of ⁹⁹Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun.* 2001; 22:617-623.
- 43** - Blafox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, Taylor A, Thomsen HS and Volterrani D. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance *J Nuc Med* 1996; 37:1883-1890.
- 44** – Erselcan T, Doğan D, Turgut B, Özdemir S. Glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde Cockcroft ve Gault formülünün geçerliliği; Tc-99m DTPA ile ölçülen değerler ile karşılaştırma. *Turk J Nucl Med* 2003; 12:90-95.
- 45** – Özmen Ö , Alan N , Kabasakal L, Dirlik A, Erbas B , Ergün E, Güngör F, Kıratlı, Özcan Z , Sayman H, Türkmen C. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Ölçüm Kılavuzu. *Turk J Nucl Med*, 2001, Vol. 10
- 46** - Orbay Doğan D. Kadın popülasyonunda glomerüler filtrasyon hızı normalizasyon metodlarının karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, 2003,
- 47** - Cosgriff PS, Fleming JS, Jarritt PH, Skrypniuk J, Bailey D, Whalley D, Houston A, Burniston M, Blake GM. UK audit of glomerular filtration rate measurement in 2001. *Nucl Med Commun.* 2008;29(6):511-20.
- 48** – Fleming J S, Zivanovic M.A, Blake G. M, Burniston M and Cosgrif P.S. Guidelines for the Measurement of Glomerular Filtration Rate using Plasma Sampling.

- 49** - DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17:863-71
- 50** - Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med, 1987; 317:1098.
- 51** - Sharkey I, Boddy AV, Wallace H, ark. Body surface area estimation in children using weight alone: application in paediatric oncology. Br J Cancer. 2001; 85:23-28
- 52** - Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height weight formula validated in infants, children and adults. J Pediatr, 1978; 93:1:62-66.
- 53** - Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281:586-591.
- 54** - Kumar V, Abbas K.A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of Disease. 8. basım. Saunders 2010.
- 55** - Doğangün Yüksel, Suna Kıraç. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoiyot Tedavisi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir.2003.
- 56** - NCCN Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma, 2009, www.nccn.org
- 57** - Metin Özata. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. Epsilon Yayıncılık, İstanbul. 2005.
- 58** - Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med.1981;70(3):511-8.
- 59** - Mazzaferri EL. Papillary and follicular thyroid cancer: selective therapy. Compr Ther. 1981;7(5):6-14.
- 60** - Mazzaferri EL. What is the optimal initial treatment of low-risk papillary thyroid cancer and why is it controversial Oncology (Williston Park) 2009;23(7):579-88.
- 61** - Parthasarathy K.L, and Crawford E.S, Treatment of Thyroid Carcinoma: Emphasis on High-Dose ¹³¹I Outpatient Therapy J Nucl Med Technol 2002; 30:165–171
- 62** - Tamgaç F, Erselcan T. Klinik Uygulamada Nükleer Tıp Ünal Ofset 2001
- 63** – Luster M, Clarke S.E, Dietlein M, Lassmann M., Lind P. , Oyen W. J. G., Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. EANM 2008
- 64** - Furio Pacini and Martin J. Schlumberger. Recombinant Human TSH (rhTSH): Use in Papillary and Follicular Thyroid Cancer. Practical management of thyroid cancer: a

multidisciplinary approach Mazzaferri L, Harmer C, Mallick K, Kendall-Taylor P. Springer 2006

65 - Incerti C. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): clinical development. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(11 Suppl):8-16.

66 - Yüksel D, Argon M, Atasever T, Çelen Z, Kabasakal L, Karayalçın B, Kır M, Özdoğan Ö, Özkılıç H, Sarı O, Türkmen C, Varoplu E, Yapar F, Yüksel M. Diferansiyel tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot(I-131) ablasyonu ve tedavisi uygulama kılavuzu *Turk J Nucl Med.* 2001, 10.

67 - Biersack H-J., Grünwald F. *Thyroid Cancer.* Springer Second Edition 2005

68 – Dam H.Q, Kim S.M., Lin HC, Intenzo CM. 131I Therapeutic Efficacy Is Not Influenced by Stunning after Diagnostic Whole-Body Scanning *Radiology* 2004; 232:527–533

69 - Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, 4-D bölüm (Uzunlimalıoğlu A. Hipotiroidi) MN Medikal ve Nobel 2. baskı 2005

70 - Davis GR, Madsen MK, Fregly MJ, Tisher C. Kidney structure in hypotiroidism *Am J Pathol* 1983,113:41-49

71 - Hammami MM, Alsaihati B, Alahmari S, Alnuaim AA, Khan BA; Elevated serum kreatinin level in thyroid cancer patients undergoing withdrawal of thyroxine therapy for radioiodine scan/treatment. *Ann Saudi Med.* 1995;15(4):358-62

72 - Taşçı C, Ülker Ö, Ertay T, Taner S, Soylu A, Berk F, Erdoğan S, Yürekli Y, Aday S, Ünak P. Radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu; *Turk J Nucl* 2003;12:137-148.

73 - Perkins AC. *Nuclear Medicine: Science and Safety* 1995, London, Libbey. Bölüm 4, sayfa 83.

74 - Genç Y, Sertkaya D, Demirtaş S. Klinik araştırmalarda iki ölçüm ekniğinin uyumunu incelemede kullanılan istatistiksel yöntemler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* Cilt 56, Sayı 1, 2003

75 - Sun X, Chen Y, Chen X, Wang J, XI C, Lin S and Liu X Change of glomerular filtration rate in healthy adults with aging. *Nephrol* 2009; 14, 506–513

76 - Verhelst J, Berwaerts J, Marescau B ve ark. Serun creatine, creatinine and other guanidine compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism*, 1997; 46, 1063-1067

- 77** - den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A; Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol(oxf)* 2005; 62(4):423-7
- 78** - Elgadi A, Verbovszki P, Marcus C, Berg UB; Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):860-4. *Equib* 2007 Dec 26
- 79** - Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno LG, Guidi GC Relationship between thyroid status and renal function in a general population of unselected outpatients. *Clin Biochem.* 2008; 41: 625-627
- 80** - Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):346-9.
- 81** - Adres M, Gibney J, El- Saeity N, Boran G Effect of 18 month of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism *Clin Endocrinol* 2009:71,298-303.
- 82** - Malgorzata Karawajczyk, Mia Ramklint and Anders Larsson. Reduced cystatin C-estimated GFR and increased creatinine-estimated GFR in comparison with iohexol-estimated GFR in a hyperthyroid patient: A case report. *J Med Case Reports* 2008, 2:66.
- 83** - Diane L. Goede, Peter Wiesli, Michael Brändle, Lukas Bestmann, René L. Bernays, Cornelia Zwimpfer, Christoph Schmid. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism. *SWISS Med Wkly* 2009; 139 (23–24):339–344.
- 84** - Peter Wiesli, Beat Schwegler, Giatgen A. Spinas, Christoph Schmid Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta.*2003;338: 87–90
- 85** - Manuel Fricker, Peter Wiesli, Michael Brändle, Beat Schwegler ve Christoph Schmid. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int;* 2003;63: 1944–7
- 86** - Justin Westhuyzen. Review: Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):387-94.
- 87** - Aydın F, Tezcan G, Güngör O, Cengiz AK, Hazar V, Akman S, Güven AG, Yeşilipek A, Akbaş H, Güngör F.Can serum cystatin C reflect the glomerular filtration rate accurately in pediatric patients under chemotherapeutic treatment? A comparative study with Tc-99m DTPA two-plasma sample method. *Nucl Med Commun.* 2010 Jan 15.

88 – Şanlı Y, Türkmen D, Türkmen A, Dađlar A, Aday S, Cantez S, Mudun A Renal Transplant Verici Adaylarında Tc-99m DTPA ile Hesaplanan Glomerüler Filtrasyon Hızının Renal Fonksiyon Testleri ile İliksisi. Turk J Nucl Med 2006, 15:85-93

89 – Aydın F, Gungor F, Cengiz AK, Tuncer M, Mahsereci E, zdem S, Cenki M, Karayalcın B. Comparison of glomerular filtration rate measurements with the two plasma sample and single plasma sample, gamma camera Gates, creatinine clearance, and prediction equation methods in potential kidney donors with normal renal function. Nucl Med Commun 2008, 29:157–165.