



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

HİPERTİROİDİDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONRASI
ANTİTİROİD İLAÇ KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm ERDEMİR

ANKARA, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**HİPERTİROİDİDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONRASI
ANTİTİROİD İLAÇ KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm ERDEMİR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cüneyd ANIL

ANKARA, 2016

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış olduğu katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın *Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL*'e ve bilimsel katkı ve emekleri için tüm bölüm hocalarıma,

Araştırma görevlisi olduğum süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin oluşturulmasında bana destek olan, yol gösteren, beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım *Doç. Dr. Cüneyd ANIL*'a ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın *Prof. Dr. Neslihan Barışçıl Tütüncü*'ye,

Çalışma hayatıma bilgisi ve desteğiyle yön veren, her an yanımda olduklarını hissettiğim *Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak SAYIN*'a ve *Prof. Dr. Turan ÇOLAK*'a,

Başkent Üniversitesi'ndeki çalışma sürecimde, iyi ve kötü günlerimde bana arkadaşlık eden araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bütün hayatımda her an yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren sevgili babam *Dt. Yavuz ERDEMİR*'e, sevgili annem *Dt. Gülhan ERDEMİR*'e ve bu hayattaki en değerli varlığım biricik kardeşim *Dt. Beyza ERDEMİR*'e, keşke yanımda olsaydı dediğim canım dedem *İsmail ERDEMİR*'e sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Begüm ERDEMİR

Ankara, 2016

ÖZET

Hipertiroidinin en sık sebepleri Graves Hastalığı (GH), toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenom(TA)'dur. Hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaçlar (ATİ), radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır. RAİ tedavisi sonrasında hastaların ATİ kullanımı ile ilgili American Thyroid Association (ATA) 2011 kılavuzunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmada RAİ tedavisi kullanıldıktan sonraki dönemde ATİ kullanımı ile ilgili merkezimizdeki tedavi yönetimi ile ilgili veri tabanı oluşturmak ve bunun, ötiroidizmin sağlanması üzerindeki etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onay alındıktan sonra, 2011-2016 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ankara Polikliniği'ne başvuran RAİ tedavisi almış 138 hasta alınmıştır. Hastalar GH ve toksik nodüler guatr (TA ve TMNG) olarak 2 gruba ayrılarak; RAİ tedavi dozu, RAİ tedavisi öncesi ve sonrası dönemde ATİ kullanımları ve tiroid fonksiyon test sonuçları incelenmiştir.

Çalışmamızda 41 adet GH hastasının 39'u RAİ öncesi ortalama 12 ay (1-60 ay) ATİ kullanmıştır. RAİ tedavisinden ortalama 5 gün (3-360 gün) önce ATİ kesilmiştir. RAİ tedavisinden ortalama 5 gün (3-90 gün) sonra tekrar ATİ başlanmıştır. Bu gruptaki hastalarda ötiroid olma süresi ortalama 3 ay (1-21 ay) bulunmuştur.

Çalışmamızda 97 adet TA/TMNG hastasının 58'i RAİ tedavisi öncesi ortalama 6 ay (1-48 ay) ATİ kullanmıştır. RAİ tedavisinden ortalama 5 gün (3-360 gün) önce ATİ kesilmiştir. RAİ tedavisinden ortalama 7 gün (3-60 gün) sonra tekrar ATİ başlanmıştır. Bu gruptaki hastalarda ötiroid olma süresi ortalama 3 ay (1-12 ay) bulunmuştur.

Çalışmamızda GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları ve RAİ tedavisi öncesi TSH değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,35$; $r = -0,32$) ilişki saptandı ($p < 0,05$). Ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisi öncesi ilaç dozu arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r = 0,40$) ilişki saptandı ($p < 0,05$). Ötiroid olma süresi ile RAİ

tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi arasında ise pozitif yönde, güçlü düzeyde ($r=0,75$) ilişki saptandı ($p<0,05$).

TA/TMNG hastalarının RAI tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAI tedavisi öncesi TSH değerleri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde ($r= -0,23$) ilişki saptandı ($p<0,05$). Ötiroid olma süresi ile RAI tedavisi öncesi toplam tiroid hacmi ve RAI tedavisinden sonra ATİ alıncaya kadar geçen süre arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r=0,27$, $r=0,34$) ilişki saptandı ($p<0,05$). Ötiroid olma süresi ile RAI tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi arasında ise pozitif yönde, güçlü düzeyde ($r=0,68$) ilişki saptandı ($p<0,05$).

Bu çalışma; RAI tedavisi sonrası erken dönemde verilen ATİ tedavisinin ötiroid olma süresini olumsuz etkileyebileceğini, duruma göre kısaltabileceğini ortaya koymuştur. Bu konuda daha fazla vaka ile uzun süreli prospektif araştırmalar planlanmalıdır; sonuçları klinik pratiği etkileyebilecektir.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, radyoaktif iyot tedavisi, anti-tiroid ilaç, metimazol, propiltiourasil

ABSTRACT

Use of antithyroid drugs after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism

Graves disease (GD), toxic multinodular goiter (TMNG) and toxic adenoma (TA) are frequent causes of hyperthyroidism. Antithyroid drugs (ATD), radioiodine (RAI) therapy and surgery are therapeutic options of hyperthyroidism. There is still no consensus about the use of ATD after RAI treatment in the American Thyroid Association (ATA) 2011 guidelines.

This study aimed to constitute a database about the management attitudes on the use of ATD after RAI treatment of hyperthyroidism, and to investigate its effects on provision of euthyroidism.

The study was approved by the Başkent University Medical and Health Sciences Research Committee. 138 patients, who received RAI treatment for hyperthyroidism in the Department of Endocrinology and Metabolism, Başkent University Faculty of Medicine between 2011 and 2016, constituted the study population. The patients were grouped as two diagnostic categories, namely GD and toxic nodular group (which composed of TMNG and TA). Both groups were separately evaluated in terms of RAI treatment schedules, ATD use, thyroid morphology characteristics and the course of thyroid function tests.

Thirty-nine of 41 GD patients used ATD median 12 (1-60) months before RAI treatment. ATD was stopped median 5 (3-360) days before RAI treatment. For those who used ATD post-RAI, it was restarted median 5 (3-90) days after RAI treatment. Median time to provision of euthyroidism was 3 (1-21) months in this group of patients.

Fifty-eight of 97 TA/TMNG group of patients used ATD median 6 (1-48) months before RAI treatment. ATD was stopped median 5 (3-360) days before RAI treatment. For those who used ATD post-RAI, it was restarted median 7 (3-60) days after RAI treatment. Median time to provision of euthyroidism was 3 (1-12) months in this group of patients.

A negative, moderate degree correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and age and pre-RAI TSH levels in GD patients ($r = -0.35$;

$r = -0.32$, respectively; $p < 0.05$). A positive, moderate degree correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and pre-RAI ATD doses ($r = 0.40$; $p < 0.05$). A positive, strong correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and duration of ATD used post-RAI in GD group ($r = 0.75$; $p < 0.05$).

A negative, weak correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and pre-RAI TSH levels in TA/TMNG patients ($r = -0.23$; $p < 0.05$). A positive, moderate degree correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and pre-RAI total thyroid volume and time to restart of ATD post-RAI ($r = 0.27$; $r = 0.34$, respectively; $p < 0.05$). A positive, strong correlation was determined between time to provision of euthyroidism after RAI treatment and duration of ATD used post-RAI in TA/TMNG group ($r = 0.68$; $p < 0.05$).

This study has exhibited that, ATD given early after RAI treatment may not affect time to euthyroidism negatively, and may even shorten in some circumstances. Prospective, long term research with increased number of cases on the subject should be designed; the results may affect clinical practice.

Key words: Hyperthyroidism, radioactive iodine treatment, antithyroid drug, methimazole, propylthiouracil

İÇİNDEKİLER

ÖZET	<i>iv</i>
ABSTRACT	<i>vi</i>
İÇİNDEKİLER.....	<i>viii</i>
KISALTMALAR	<i>ix</i>
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	<i>xi</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Hormon Sentezi ve Fizyolojisi	3
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Hormonları ve Salgılanma Mekanizmaları	4
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi	4
2.1.4. Tiroid Bezinin Ultrasonografi (USG) ile Görüntülenmesi.....	5
2.1.5. Tiroid Nodülü.....	5
2.2. Hipertiroidi.....	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Hipertiroidi Tanısı	7
2.2.3. Toksik Difüz Guatr (TDG veya GH)	8
2.2.4. Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)	9
2.3. Hipertiroidi Tedavisi	10
2.3.1. Antitiroid İlaç (ATİ) Tedavisi	11
2.3.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi	12
2.3.3. Cerrahi Tedavi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması.....	17
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
Anti-Tg	: Anti Tiroglobülin
Anti-TPO	: Antitiroid Peroksidaz Antikor
ATA	: American Thyroid Association
ATİ	: Antitiroid İlaç
DİT	: Diiyodotirozin
DON	: Distiroid Optik Nöropatisi
EUGOGO	: European Group on Graves' Orbitopathy
GH	: Graves Hastalığı
GO	: Graves Orbitopatisi
hCG	: Human Koryonik Gonodotropin
I-131	: İyot 131
mCi	: Millicurie
µCi:	: Microcurie
MBq	: Megabecquerel
MİT	: Monoiyodotirozin
MMI	: Metimazol
PTU	: Propiltiyourasil
RAİ	: Radyoaktif İyot
RAİU	: Radyoaktif İyot Uptake
SPİ	: Sature Potasyum İyodür
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TA	: Toksik Adenom
TBAb	: TSH Reseptör Antikoru
TDG	: Toksik Difüz Guatr
Tg	: Tiroglobülin
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr

TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSHR	: TSH Reseptörü
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization



ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Tiroid bezinin anatomisi	3
Şekil 2.1.2. Tiroid hormon sentezi	4
Tablo 2.1. Hipertiroidi nedenleri (9).....	7
Tablo 2.2. Hipertiroidi tedavisi (24).	10
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	19
Tablo 4.2. GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası orbitopati durumu, tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri.....	21
Tablo 4.3. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi nodül biyopsi sonucu ve nodül çapları, tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri	22
Tablo 4.4. GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi	24
Tablo 4.5. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi	25
Tablo 4.6. GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki tiroid hormon düzeyleri ve ATİ kullanma durumu.....	27
Tablo 4.7. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki tiroid hormon düzeyleri ve ATİ kullanma durumu.....	28
Tablo 4.8. GH hastalarında bazı demografik ve laboratuvar parametreleri, ATİ kullanımı durumlarına göre ötiroid olma süreleri dağılımı.....	29
Tablo 4.9. TA/TMNG hastalarında bazı demografik ve laboratuvar parametreleri, ATİ kullanımı durumlarına göre ötiroid olma süreleri dağılımı	31
Tablo 4.10. GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki	32
Tablo 4.11. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tirotoksikoz; kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir. Hipertiroidi; tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (1).

Tiroid bezinden kaynaklanan hipertiroidi görülen yaygın 3 grup hastalık tanımlıdır; bunlar toksik difüz guatr (TDG veya Graves Hastalığı), toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrdır (TMNG). Tirotoksikozu olan hastalarda genel tedavi seçenekleri; antitiroid ilaç (ATİ) tedavisi, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi veya cerrahi tedavidir (2).

ATİ olarak metimazol (MMI), özel durumlarda propiltiyourasil (PTU) kullanılmalıdır. PTU gebelikte seçilmesi gereken ilaçtır. Etkisini MMI'ya metabolize olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır (1).

RAİ tedavisi yüksek enerjili beta ışını yayan iyot¹³¹ (I-131) ile yapılır. I-131 ile RAİ tedavisi, 1967 yılından beri hipertiroidi ve tiroid kanserinde kullanılmaktadır. Hipertiroidi tedavisinde RAİ tedavisinin ilk kullanımı 1941 yılında Amerika'da Hertz ve Roberts tarafından yapılmıştır (3).

RAİ; Graves Hastalığı (GH), TA ve TMNG nedeniyle hipertiroidisi olan hastalarda tedavi amacı ile uygulanmaktadır. Tedavinin amacı; GH hastalarında tiroid hücrelerini, toksik nodül veya nodüllere sahip hastalarda nodülü veya nodülleri harap ederek aşırı hormon salgılanmasını önlemektir. Mümkünse bu amaca tek uygulamada ulaşılması istenir. Bu şekilde hem hastanın hipertiroidiye hem de radyasyona daha az süre maruz kalması amaçlanır. Bu nedenle hastalara değişik yöntemlerle I-131 verilir. RAİ dozu, "sabit doz" uygulaması ile belirlenebildiği gibi tiroid dokusunun I-131 tutulum düzeyi, gram doku başına verilecek radyasyon ve doku miktarını esas alan farklı formüllerle de hesaplanabilir. Tedavi sonrasında hastalar ötiroid veya hipotiroidi olabileceği gibi, yeterli dozda I-131 uygulanmayan nadir olgularda hipertiroidi tablosu devam etmekte veya kısa süreli bir iyileşme süreci sonrasında tekrar ortaya çıkmaktadır (4).

ATİ tedavisi, I-131 tedavisinden en az 5 gün önce, ilacın kesilmesinin riskli olduğu vakalarda ise 48 saat önce kesilmelidir. Riski düşük kişilerde ATİ tedavisine RAİ tedavisi

verilmesinden 5 gün sonra başlanabileceği gibi, tekrar ATİ başlanmayarak hasta takibe de alınabilir (1). Yapılan klinik araştırmalarda daha çok kullanılan RAİ tedavisi öncesinde kullanılan ATİ tedavisinin I-131 etkisini azalttığına dair sonuçlar bulunmuştur (5-8). RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanımı açısından tam görüş birliği bulunmamaktadır; randomize-kontrollü çalışmalar ve kanıtlar kısıtlıdır (1, 2).

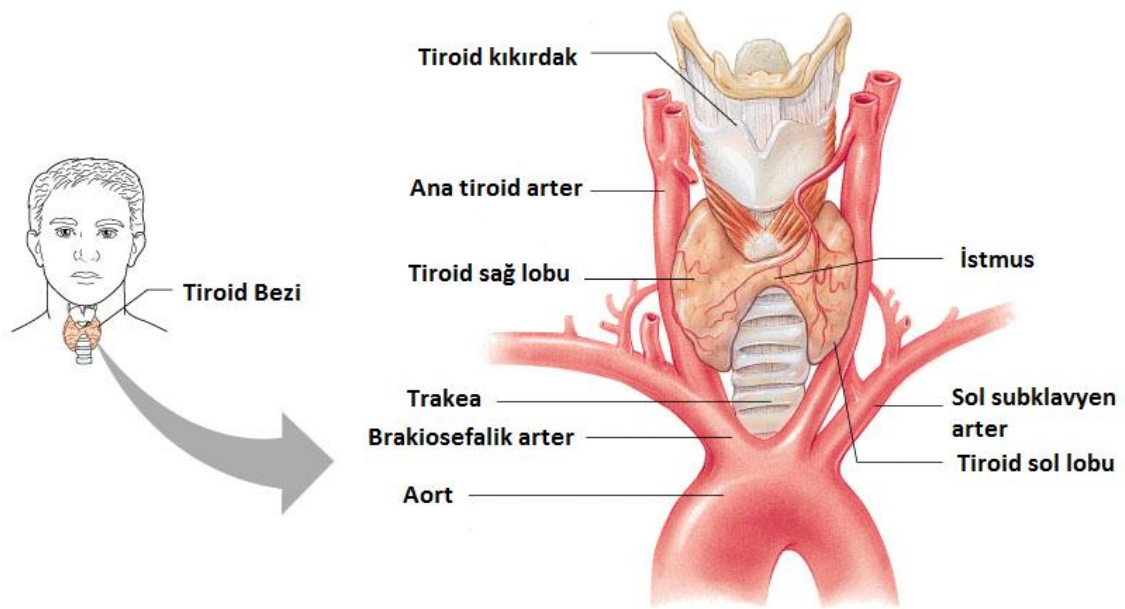
Hipertiroidi hastalarının RAİ verilmesinden önceki ve sonraki laboratuvar verileri ve ATİ kullanımı hakkında merkezimizin deneyimi hakkında bir veri tabanı oluşturulmuştur. Bu alışmada RAİ tedavisi sonrası erken dönem başlanan ATİ tedavisinin RAİ etkinliğine olası etkilerini araştırmak, polikliniklerimizde izlenen hastaları laboratuvar ve klinik bilgileriyle sunmak ve ileriye dönük yapılacak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Hormon Sentezi ve Fizyolojisi

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boyunda, trakeanın önünde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. İstmus ile birbirine bağlı iki lobu vardır. Yetişkinde ortalama 15-20g ağırlığında, yaklaşık 4cm uzunlukta, 2cm genişlikte ve 1cm kalınlıkta yumuşak kıvamlı, kelebek şeklinde bir organdır (Şekil 1). Tiroid bezinin hacmi yaş, cinsiyet ve yaşanan bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Embriyolojik gelişim sırasında dil kökünde oluşur ve orta hat boyunca aşağıya inerek yerine yerleşir. İstmusdan yukarı doğru uzanan piramidal lob bir anatomik varyasyon olarak bazı kişilerde görülebilir (9).



Şekil 2.1.1. Tiroid bezinin anatomisi

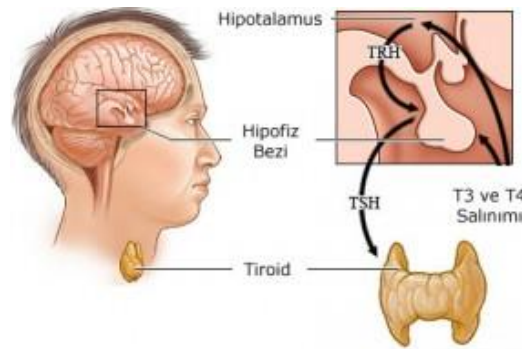
Tiroid bezinin etyolojik nedene bakılmaksızın büyümesine 'guatr' denilir. Genellikle posterior ve inferiora doğru, hatta bazen retrosternal olarak uzanabilir. Büyümeye beze yönelik stimülasyon, infiltrasyon veya inflamasyon neden olur. Guatr, başlangıç yaşına göre konjenital veya edinsel, yaygınlık derecesine göre sporadik veya endemik, parankim tutulumuna göre difüz veya nodüler, salgı durumuna göre ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olarak sınıflandırılır. Patogeneizde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Endemik bölgelerde guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. Endemik olmayan bölgelerde guatrın en sık sebepleri ise en sık kronik lenfositik tiroidit, ikinci sıklıkta ise kolloid veya basit (nontoksik) difüz guatrdır (9).

2.1.2. Tiroid Hormonları ve Salgılanma Mekanizmaları

Tiroid aksı, tiroidin çalışmasını düzenler ve dokulara yeterli hormonun ulaşmasını sağlar. Tiroid stimüle edici hormon (TSH, tiotropin) ön hipofizden salgılanır ve tiroid hormon sentezi sırasındaki önemli basamakları uyarmaktadır. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasından sorumludur. Tiroid hormonlarının ana yapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi yeterli miktarda iyodun tiroid içine girmesi, tiroid içinde normal çalışan iyot metabolizması ve normal tiroglobulin (Tg) sentezine bağlıdır (10).

Tg içerisinde monoiyodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT) denilen tirozin rezidülerinin birleşmesi sonucu triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) ismi verilen tiroid hormonları sentezlenir. Tiroid bezi başlıca T4, az miktarda da T3 sentezler, aktif form olan T3'ün önemli bir kısmı T4'ün periferik deiyodinizasyonundan kaynaklanır. Dolaşan tiroid hormonlarının hipofizer tiotrop hücreler üzerinde, onları hipotalamik "tiotropin releasing" hormon (TRH) etkilerine karşı desensitize edici, negatif feed-back etkileri vardır (Şekil 2).

Vücutta dolaşan tiroid hormonlarının %99'undan fazlası, proteinlere (en çok tiroksin bağlayıcı globuline) bağlı olarak bulunur. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer. Daha aktif olan form T3'tür. Nükleer reseptörler aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol ederler. Tüm metabolik hızı ayarlayan önemli hormonlardır (10).



Şekil 1.1.2. Tiroid hormon sentezi

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle tiroid bezinin primer bozukluğundan kaynaklandığı için, serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak için en sık

kullanılan birinci basamak testtir (11). Tiroid hormon düzeyindeki en küçük değişiklik, TSH düzeyini ters logaritmik olarak değiştirmekte ve tiroid hormonları normal aralıkta kalsa bile hipofiz bezinde TSH salgısında belirgin değişikliğe yol açmaktadır. Bu durum TSH'ı tiroid fonksiyon değişikliklerinin değerlendirilmesinde en değerli test yapar. Serumda serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) ölçümleri klinik veya subklinik hipertiodi ayırımında kullanılmaktadır (12).

Tiroid dokusunun değişik komponentlerine karşı gelişen antikorların ölçümü tiroid hastalığının otoimmün yapısı hakkında bilgi verir. Otoimmün tiroid hastalığı en kolay tiroid peroksidaz (TPO) ve Tg'ye karşı gelişmiş, dolaşan antikorların ölçümü ile saptanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların hemen tamamında, GH hastalarının ise yaklaşık %80'inde antitiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) pozitifdir. Bu antikorlar, yaşla artan bir sıklıkta ötiroid kadınların %5-15'inde, ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında pozitif olarak bulunabilir (13). TSH reseptör antikorları (TRAb), GH'de TSH reseptörüne bağlanarak TSH salgılanmasını arttıran ve tiroid bezinin büyümesine sebep olan otoantikordur (4).

2.1.4. Tiroid Bezinin Ultrasonografi (USG) ile Görüntülenmesi

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede oldukça hassas bir yöntemdir. USG, hem tanısal amaçlı (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) hem tedavi amaçlı (kist aspirasyonu, etanol enjeksiyonu, lazer terapi vb.) kullanılır. Ayrıca verilen tedavinin etkinliğini izleme, tiroid nodüllerinin boyutunu takip etme, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etme amacı ile kullanılır (14).

Hasta supin pozisyonda yatırılır. Boyun ekstansiyonda olmalıdır. Küçük bir yastıkla boynun desteklenmesi ile alt poller daha görünür hale gelir. USG ile transvers ve longitudinal görüntüler alınır, ölçümler yapılır. WHO tarafından önerilen formüle göre tiroid volümleri hesaplanır (15).

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

2.1.5. Tiroid Nodülü

Nodüller guatrda, tiroid bezinde bir veya daha fazla alanda büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon mevcuttur. Nodüller tek (uni) veya çok (multiple) sayıda

olabilirler. Tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroidit yokluğunda nodül varlığı “basit nodüler guatr” olarak tanımlanır. Basit nodüler guatrlı hastalarda nodüllerin nasıl geliştiği bilinmemekte, ancak iyot eksikliği ve TSH uyarılması arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. İyot eksikliği TSH salgılanmasını artırmakta ve TSH uyarısı devam ederse nodül gelişmektedir. Follikülde yer alan her hücrenin TSH’ın uyarıcı etkisine farklı cevap vermesi nodül oluşumunda temel mekanizmadır. Nodül oluşumunda diğer bir etken, büyüyen tiroid dokusunu beslemek için hızla gelişen kapillerlerin frajil olması nedeniyle kolay kanaması; bunun sonucunda doku içerisinde hemorajik nekroz ve fibrozis gelişimi, bu dokuların skar ve kalsifikasyonla iyileşmesidir. Bazı folliküllerin kolloid ile dolması ise, kolloid kistlerin oluşumuna yol açmaktadır (10).

Tiroid nodülleri oldukça sıktır. Özellikle yaşlılar, kadınlar ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaygındır. Otopsi serilerinde nodül prevalansı %49,5 olarak bulunmuştur. Kadın-erkek oranı 4:1’dir. Çocuklarda prevalans az iken, yaşla birlikte artmaktadır (16).

2.2. Hipertiroidi

2.2.1. Tanım

Tirotoksikoz: Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir (1).

Hipertiroidi: Tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (1).

Subklinik hipertiroidi: Baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal değerde T3, T4 bulunmasını ifade eder (1).

Aşık (klinik) hipertiroidi: Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek değerde T3, T4 bulunmasını ifade eder (1).

Hipertiroidi sebepleri Tablo 2.1.’de özetlenmiştir .

Tablo 2.1. Hipertiroidi nedenleri (9).

Aşırı TSH Reseptör Uyarılması Graves Hastalığı (TRAb ile) Gebelik ilişkili geçici hipertiroidi (hCG ile) Trofoblastik hastalıklar (hCG ile) Ailesel gestasyonal hipertiroidi (mutant TSH reseptörü ile) TSH salgılayan hipofiz adenomu
Otonom Tiroid Hormon Üretimi Multinodüler toksik guatr (somatik mutasyonlar ile) Tek toksik tiroid adenomu (somatik mutasyonlar ile) Konjenital aktive TSH reseptör mutasyonu (genomik mutasyonlar ile)
Folikül Harabiyeti ile Hormon Salgılanma Fazlalığı Subakut de Quervain tiroiditi (virüs enfeksiyonları ile) Ağrısız tiroidit/postpartum tiroidit (haşıtoksikoz-otoimmün yolla) Akut tiroiditler (bakteriyel enfeksiyon ile) İlaç ilişkili tiroiditler (amiodaron, interferon gama ile)
Ekstratiroidal Kaynaklı Tiroid Hormon Fazlalığı İyatrojenik tiroid hormonu alım fazlalığı Kişinin kendisinin tiroid hormonunu fazla kullanması Tiroid hormonunu fazla içeren yiyecek ve gıda takviyelerinin fazla tüketimi Fonksiyonel tiroid kanseri metastazları Struma ovarii

2.2.2. Hipertiroidi Tanısı

Bütün hastalarda bilinen veya şüphelenilen hipertiroidi durumlarında ayrıntılı anamnez alınmalı ve nabız, kan basıncı, solunum sayısı, kilo ölçümünün de yapıldığı ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır.

Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri vb.) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğu T3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal T3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya T3/sT3 (total T3 tercih edilmelidir) bulunması aşikar (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH salgılayan adenom veya tiroid hormon direncini gösterir (4).

Fizik muayenede tiroid boyutu, hassasiyeti, simetrisi ve nodül varlığına bakılmalı; solunum sistemi, kardiyak ve nöromusküler fonksiyonlar dikkatle incelenmelidir. Ayrıca periferel ödem, göz bulguları ve periferel miksödem değerlendirilmelidir (17).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında radyoaktif iyot uptake (RAIU) gelmelidir. Böylece düşük uptake olan hipertiroidiyi (tiroditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal veya yüksek uptake olan hipertiroididen (GH, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir. TRAb, GH tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tirodit ve GH ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tg, eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanısında faydalıdır. Tiroid sintigrafisi, TMNG ve TA tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir (1).

2.2.3. Toksik Difüz Guatr (TDG veya GH)

GH; hipertiroidi, guatr, göz bulgusu (orbitopati) ve bazen pretibial veya lokalize miksödem ile seyreden dermopatinin eşlik ettiği otoimmün hastalıktır. TRAb, TSH reseptörünü (TSHR) aktive ederek tiroid hormon sentezini ve tiroid bezi boyutlarını artırır; böylece difüz guatr oluşur (18).

GH'de ana otoantijen TSHR primer olarak tiroid dokusundan, ayrıca adipositlerden, fibroblastlardan, kemik hücrelerinden de sentezlenmektedir (19). TSH, TSHR yoluyla tiroid bezinin büyümesini, tiroid hormon üretimini ve sentezlenmesini düzenler. TSHR kompleks posttranslasyonel yollar ile dimerizasyon ve intramoleküler parçalanmaya uğrar ve 2 subüniteli reseptör yapısını alır. Posttranslasyonel olaylar reseptör antijenitesini etkileyebilmektedir. İmmün sisteme TSHR sunumunu sağlayan faktörler çok iyi anlaşılmamakta, ancak genetik etkilenme üzerine yoğunlaşmaktadır. Genetik etkilenme ile timik hücrelerden birçok çeşit TSHR salgılanması nedeniyle tiroid dokusu kendisine karşı direnç oluşturmaktadır (20).

GH seyri sırasında sıklıkla saptanan diğer tiroid otoantikörleri arasında anti-TPO, antitiroglobulin antikörler (anti-Tg) ve TSH'nin bağlanmasını bloke eden TRAb sayılabilir (20).

GH'de temel patoloji halen bilinmemektedir. Hasta insanlarda, monozigotik ikizler ve birinci dereceden akrabalarda daha yüksek insidansın saptanması genetik yatkınlığa işaret

etmektedir. GH başlangıcını tetikleme olasılığı olan çevresel faktörler arasında sigara kullanımı, diyetle yüksek miktarda iyot alımı, stresli yaşam ve bazı enfeksiyonlar vardır (4).

Graves Orbitopatisi (GO)

GO; ekstraoküler kasların, retroorbital bağ dokusunun ve yağ dokusunun hücrel proliferasyonu, enflamasyonu ve bu dokularda hidrofilik glikozaminoglikanların (özellikle hyalüronik asit) birikmesi ile görülen durumdur (21).

European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) tarafından 2016'da yayınlanan rapora göre GO şiddetine göre üç gruba ayrılmaktadır (hafif, orta-ciddi, görmeyi tehdit eden GO) ve tedavi seçimi bu gruplamaya göre verilmektedir (22).

Sigaranın bırakılması, hipertiroidinin tedavisi (ATİ, RAİ veya cerrahi tedavi) ve semptomatik tedaviler GO'da tedavinin ana prensipleridir. Hafif GO vakalarının çoğunda uygun yaklaşım; lokal tedavi uygulanması ve risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Orta-ciddi ve aktif GO vakalarında birinci basamak tedavi olarak yüksek doz intravenöz steroid tedavisi önerilmekte; tedaviye cevapsızlık durumunda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Görmeyi tehdit eden GO vakalarında korneal etkilenim varsa acil cerrahi tedavi düşünülmelidir. Distiroid optik nöropatisi (DON) varlığında acil olarak yüksek doz intravenöz steroid tedavisi verilmelidir. DON vakalarında 2 hafta içinde intravenöz steroid tedavisine yetersiz yanıt durumunda acil cerrahi dekompresyon önerilmektedir (22).

2.2.4. Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)

GH'den sonra TA ve TMNG hipertiroidinin en sık nedenleridir (2). TA, TSH uyarımından bağımsız olarak aşırı miktarda tiroid hormonu sentez eden ve salgılayan tek otonom fonksiyon gösteren tiroid neoplazmıdır. Bu neoplazmlar neredeyse her zaman benignedir. TA olan bir hasta alt grubunda TSHR ve guanin nükleotidinin stimülatuar alt ünitesinin aktivasyonuna neden olan somatik gen mutasyonları belirlenmiştir. TA'nın neden olduğu hipertiroidi, neoplazmın hemorajik enfarktüsü ile komplike olmuş nadir vakalar haricinde gerilemez (4).

TMNG; kolektif olarak yüksek miktarlarda tiroid hormonu sentez eden ve salgılayan, otonom fonksiyon gösteren birden çok tiroid nodüllerinden oluşur. Toksik olmayan multinodüler guatrı olan bazı hastalarda aşırı miktarda iyot alımı hipertiroidiyi tetikleyebilir.

Nodüler doku substernal ilerlediğinde progresif büyüme tespit edilmeden kalabilir. TMNG ileri yaşlarda daha çok görülmektedir (4).

2.3. Hipertiroidi Tedavisi

Hipertiroidi tedavisinde semptomatik hastalarda beta bloker tedavi kullanılabileceği gibi hormon sentezini azaltan yöntemler de (ATİ, RAİ veya cerrahi tedavi) kullanılabilmektedir (23). Hastanın yaşı, gebelik durumu, tedavi faydaları, potansiyel yan etkiler, maliyet göz önünde bulundurularak doktor ve hastanın birlikte ortak karar vermesiyle tedavi seçimi yapılmalıdır (24). Tedavi seçiminde yol gösterecek durumlar Tablo 2.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Hipertiroidi tedavisi (24).

Tedavi	Avantajlar	Dezavantajlar
ATİ Tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Kalıcı iyileşme şansı sağlanması• Kalıcı hipotiroidi oluşumunun engellenmesi• Düşük maliyet	<ul style="list-style-type: none">• Hafif yan etkiler (ciltte kızarıklık, döküntü, artralji, granülositopeni, gastrointestinal semptomlar)• Ciddi yan etkiler (agranülositoz, vaskülit, hepatit)• Fetal guatr riski, hipotiroidi, gebelikte doğumsal defekt oluşum riski• Daha sık takip gerektirmesi
RAİ Tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Hipertiroidinin kalıcı tedavisinin sağlanması	<ul style="list-style-type: none">• Kalıcı hipotiroidi oluşumu• RAİ tedavisi sonrası önlem amaçlı çocuklar ve gebelerden uzak durmayı gerektirmesi• GO gelişimi veya GO varlığında kötüleşme• Radyasyon tiroiditi oluşumu• Hastalarda radyasyonun uzun dönemde onkojenik etkisi hakkında kaygı oluşturması
Cerrahi Tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Hipertiroidinin hızlı ve kalıcı tedavisinin sağlanması	<ul style="list-style-type: none">• Kalıcı hipotiroidi oluşumu• Hipoparatiroidi, rekürren laringeal sinir hasarı riski• Genel anestezi alımının riski• Yüksek maliyet

ATİ: Antitiroid ilaç; RAİ: Radyoaktif iyot; GO: Graves orbitopatisi

2.3.1. Antitiroid İlaç (ATİ) Tedavisi

Bu ilaçlar 1940'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Seçilmiş hastalarda tirotoksikoz tedavisine sıklıkla bu ilaçlarla başlanır. Başlıca ATİ'ler thionamidler olup PTU, MMI ve karbimazol (MMI metaboliti) bu grupta yer alır. ATİ, tiroid peroksidaz enzimini inhibe eder. Böylece iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltırlar (18).

ATİ olarak MMI, özel durumlarda PTU kullanılmalıdır. PTU gebelikte seçilmesi gereken ilaçtır. Etkisini MMI'ya metabolize (10 mg/6 mg) olarak gösteren karbimazol ise ülkemizde bulunmamaktadır. ATİ, primer tedavi olarak uzun süreli (1-1,5 yıl) kullanılabilirdiği gibi; ablatif tedaviye hazırlık döneminde, geçici olarak da kullanılabilir. MMI ve PTU tedavisi immün sistem üzerine doğrudan etki ile uzun süreli remisyon ihtimaline katkıda bulunur. Böylece hastalar 1-2 yıl ATİ tedavisi altında ötiroid hale gelir ve otoimmün olayların azalması beklenir (1).

MMI ortalama 10-40 mg/gün, PTU ortalama 100-300 mg/gün dozlarda kullanılır. Seyrek olarak daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Uzun süreli ATİ ile tedavi kararı verilen hastalarda başlangıçta 3-6 hafta aralıklarla kontrol edilerek doz azaltılması yapılır. En düşük ve etkin doz bulunmaya çalışılır ve 1,5-2 aylık aralıklarla takibe devam edilir (1).

ATİ kullanımı sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Minör yan etkiler; önemsiz deri bulguları, artralji, gastrointestinal bulgular, tat alma bozukluklarıdır ve genellikle tedaviyi engellemez. ATİ kullanımı sırasında %1-2 oranda ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler olarak; agranülositoz, poliartrit, ANCA pozitifliği olan küçük damar vaskülit, hepatit ve kolestaz görülebilir. En korkulan yan etki olan agranülositoz (mutlak granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) %0,1-0,5 oranında görülür ve genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkar. Hastalara ATİ reçetesi verilirken, boğaz ağrısı ve ateş görüldüğünde ilacın kesilmesi ve hekimin aranması önerilmelidir. Bu tavsiye, sık kan sayımı takibinden daha etkilidir. Hipertiroidi seyrinde lenfopeniye ve karaciğer enzim artışlarına rastlanabileceği için tedavi öncesi kan sayımı ve karaciğer enzimlerinin bilinmesi yan etkilerin değerlendirilmesinde önemlidir. Mutlak nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$ olduğunda ATİ kesilmelidir. ATİ ile tedavi sırasında granülositopeni, agranülositoz habercisi olabilir. Böyle durumlarda sık kan sayımı yapılması, hipertiroidiye bağlı granülositopeni ile ayırmda faydalı olabilir. Yan etki nedeni ile ATİ kesilmesi, hipertiroidi tedavisinin daha çabuk ve köklü yöntemlerle yapılmasını gerektirir. Bu durumda hasta ötiroid ise, hastanın özelliklerine göre RAİ tedavisi veya

cerrahi tedavi uygulanabilir. Hasta hipertiroidi durumunda ise, amaç ablatif tedaviye kadar ötiroidinin sağlanmasıdır. Hipertiroidi hafif ise RAİ tedavisi verilebilir. Beraberinde beta bloker verilmesi semptom ve bulguları hafifletmede önemli bir yardımcı tedavidir. RAİ tedavisini takiben 5-7. günde başlanarak stabil iyot (sature potasyum iyodur (SPİ): 1-3 damla/gün veya lugol: 3-5 damla/gün; yaklaşık 1 ay sureyle) kullanılması, tirotoksik bulguların daha hızlı düzelmesini sağlar (1).

ATİ ile uzun süreli tedavi yapılan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 1-2 yıldır. Bazı hastalarda (aktif orbitopatisi olanlar, genç hastalar (<20 yaş), yaşlı hastalar, ablatif tedaviyi kabul etmeyenler gibi) bu süre uzatılabilir. ATİ kesildikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonra 3-6 ayda tiroid hormonları (sT4 ve TSH, hipertiroidinin nüks kuşkusu olanlarda T3) takip edilmelidir. ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks olasılığının yüksek (%30-70) oluşudur. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya ciddi yan etki çıktığında, beklemeden RAİ veya cerrahi tedavi gibi daha kesin bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir (1).

Yüksek dozda ATİ ile beraber levotiroksin tedavisi birlikte verilebilir, buna “block and replace” tedavisi denir. ATİ tedavisinde yüksek oranda yan etki görülmesine neden olması nedeniyle bu yaklaşım çoğunlukla önerilmemektedir (25).

2.3.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi

RAİ tedavisi I-131 solüsyonu ya da kapsülü yoluyla oral olarak verilmektedir. RAİ, tiroid dokusunun içine hızlıca alınır ve oluşan beta ışını DNA’da hasara yol açarak hücrel disfonksiyona yol açar; böylece yaygın lokal doku hasarı oluşur. Tedavi sonrası ablatif etkinin oluşması için 6 ile 18 hafta arasında süre geçmelidir (24).

RAİ tedavisi, ABD’de hipertiroidi tedavisinde kullanılan en popüler yöntemdir. Avrupa ve Japonya’da daha çok ATİ tedavisi ve/veya cerrahi tedavi tercih edilmektedir (26). Tedavi endikasyonları olarak GH, TA ve TMNG sayılmaktadır. Tedavi mutlak kontrendikasyonları olarak gebelik ve emzirme, tiroid malignitesi sayılmaktadır. Göreceli kontrendikasyon olarak ciddi orbitopati sayılabilir (24). Gebelik planlanması durumunda RAİ tedavisinden en erken 6 ay sonrasında gebelik önerilmektedir (2, 27).

Fetal tiroid dokusu 10-12. haftalar arasında oluşur ve RAİ tedavisinden etkilenir, sonuç olarak kretinizm oluşur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda RAİ tedavisi öncesi gebelik testi yapılmalıdır. Gebe olduğu bilinmeden RAİ tedavisi almış olan kişilerde infant ötiroid, hipertiroidi ya da hipotiroidi olabilir (28). Her olasılık düşünülmeli ve doğum sonrasında acilen müdahale edilmelidir. Bazı özel merkezlerde gebeliğin 20. haftasında perkütan umbilikal ven örneklemesi ile fetal tiroid fonksiyonu ölçülebilmektedir, ancak bu girişim fetal kayıp riskini arttırmaktadır (29).

GH'de RAİ tedavisi; cerrahi ve ATİ tedavilerinden daha sık orbitopati gelişimine veya var olan orbitopatinin kötüleşmesine yol açmaktadır. EUGOGO kriterlerine göre hafif orbitopatili olgularda RAİ tedavisi oral kortikosteroid uygulaması ile birlikte yapılabilir (22).

Verilecek RAİ dozu belirlenmesinde bir yöntem tiroid bezi büyüklüğü ve 24 saatlik RAİU sonucuyla hesaplanan “doz hesaplaması” yöntemidir (23). Doz, her gram tiroid dokusuna düşen milicurie (mCi) veya megabecquerel (MBq) olarak hesaplanmaktadır. GH hastalarında başarılı bir tedavi için daha yüksek dozlar (0.15-0.2mCi/g) tercih edilmektedir. Bazı TA veya TMNG hastalarının tedavisinde GH hastalarından daha yüksek dozlarda RAİ dozu (yaklaşık 200 µCi/g) tercih edilmektedir (30). Doz hesaplaması aşağıdaki formüle göre yapılmaktadır (2).

$$\text{Doz (mCi)} = \frac{\text{tiroid bezi ağırlığı (g)} \times 0,150 \text{ mCi/g}}{24. \text{ saat iyot uptake yüzdesi}}$$

RAİ dozu belirlenmesi için diğer yöntem “sabit doz” kullanımınıdır. Doz, bezin palpasyonla veya USG/sintigrafi ile boyutlarının saptanması esasına göre belirlenir. Kullanılan doz 185-555 MBq (5-15 mCi) arasında değişir (31).

American Thyroid Association (ATA) ve American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) kılavuzlarına göre hipertiroidi tedavisinde sabit doz uygulamasının doz hesaplama yöntemine göre tedavi etkinliği ve hipotiroidi geliştirme insidansı arasında fark yoktur (2). Bu nedenle yaygın olarak aynı zamanda daha düşük maliyetli olan sabit doz metodu kullanılmaktadır.

Geçmişte verilen RAİ dozunun hipotiroidi oluşturacak kadar verilmesi veya ötiroid olacak kadar düşük dozda verilmesi tartışmalı bir konuydu (32). Hastalara ötiroid olması için planlanan düşük dozlarda verilen ATİ tedavisinin, tedavi başarısızlığını arttırdığı saptanmıştır. ATA'nın son tedavi kılavuzuna göre hipotiroidi oluşturacak dozlarda tedavi verilmesi önerilmektedir (2).

TA ve TMNG tedavisinde verilen RAİ dozu daha az tartışmalıdır çünkü RAİ tedavisi sonrasında hipotiroidi bu hastalıklarda daha az görülmektedir. Fokal otonomi gösteren bölgelerde I-131 tutulumu daha fazla iken, komşu dokuda ve tiroid bezinin diğer lobunda hipertiroidi durum nedeniyle RAİ tutulumu sınırlıdır. Sonuç olarak I-131'in RAİ sadece otonomi gösteren alanlara etki etmesi nedeniyle, çoğu hasta RAİ tedavisi sonrası ötiroid seyretmektedir (33). Hipotiroidi görülen hastalarda ya nodül dışındaki bölgelerin baskılanmaması nedeniyle tutulum olmaktadır (34) ya da aynı zamanda kronik lenfositik tirodit bulunmaktadır (35). RAİ tedavisi, TMNG hastalarının %4'lük kısmında TSHR stimüle edici antikör salgılanmasını provoke ederek tedaviden aylar sonra tekrarlayan hipertiroidiye yol açmaktadır (36).

RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanımı, tiroid hormon stoklarını azaltır; bundan dolayı RAİ tedavisine bağlı olarak folikül hasarıyla kana geçebilecek hormon düzeyi azalır. Bu da tedavinin güvenle yapılmasını sağlar. Ancak RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanımı, RAİ dozunun tiroid bezine alımını azaltması ve muhtemelen hücreleri radyasyondan koruyucu etkileri nedeni ile tedavinin etkinliğini de azaltabilir (2).

ATİ tedavisi, RAİ tedavisinden yaklaşık 1 hafta önce kesilmelidir (9). RAİ tedavisi sonrasında MMI ve PTU kullanımıyla ilgili ATA 2011 kılavuzunda kesin bilgi yoktur. MMI tedavisinin RAİ tedavisinden 3-5 gün öncesinde kesilebileceği, 3-7 gün sonrasında başlanabileceği önerilmektedir (2). RAİ tedavisinden önce MMI ve karbimazol ile tedavinin RAİ tedavisinin etkisini azalttığını, ötiroid olma süresinin uzadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5-8, 37-39). RAİ tedavisinden önce kullanılan PTU tedavisinin de I-131'e karşı tiroid dokusunda direnci arttırabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır, bu çalışmalarda MMI'nin etkisi belli değildir (40, 41). Çalışmalar genellikle RAİ tedavisi öncesi dönemdeki ATİ kullanımının, RAİ sonrasındaki etkilerini ortaya koymaktadır. Ancak RAİ tedavisi öncesi ve sonrası verilen ATİ tedavisi ile ilgili tam görüş birliği bulunmamakla birlikte; bu konuda randomize-kontrollü çalışmalar kısıtlıdır (1, 2, 9).

2.3.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, hipertiroidi tedavisinde hem semptomatik tedavi yapar hem de tiroid hormon üretiminde azalmaya sebep olur. Kardiyopulmoner hastalık varlığı cerrahi tedavi için rölatif kontrendikasyon sayılabilir. Cerrahi tedavi komplikasyonları arasında insizyon yerinde keloid oluşumu, kalıcı hipoparatiroidi, rekürren veya süperior laringeal sinir hasarı sayılabilir (42).

Gebelikte cerrahi tedavi, spontan abortus ve prematür doğum riskini arttırabileceği için dikkatli olunmalıdır (43). Birinci trimesterde anestezi ilaçlarının fetal kayıp ve teratojenik etkileri nedeniyle, 3. trimesterde preterm doğum riskini arttırması nedeniyle cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır (2).

GH Tedavisinde Cerrahi Tedavinin Yeri

GH'de ATİ, RAİ ve cerrahi tedaviden herhangi birinin uygulanması durumunda her 3 yöntem de 6 hafta içinde serum tiroid hormon düzeyi üzerinde eşit etki göstermektedir (43). Cerrahi tedavi, hastalar ve klinisyenin birlikte karar vererek seçilecek bir yöntemdir. RAİ tedavisi almak istemeyen hastalarda, antitroid ilaçların yan etkilerinin olduğu durumda, hipertiroidinin hızlı düzeltilmesi planlandığında cerrahi tedavi düşünülebilir. Aşağıda belirtilen durumlarda cerrahi tedavi seçeneğinin daha iyi olacağı belirtilmektedir (2).

- Birçok kez RAİ tedavisi alan, asimetrik küçülme veya sınırlı küçülme sağlanan büyük guatr varlığında (≥ 80 g),
- Üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan veya ciddi disfaji yaratan guatr varlığında,
- Nonfonksiyone tiroid nodülü varlığında, malignite şüphesi olan vakalarda,
- Hiperparatiroidi eşlik eden ve paratiroidektomi endikasyonu olan hastalarda,
- Orta ya da şiddetli GO olan hastalarda,
- Gebelerde ATİ tedavisine alerjisi olan ya da tedaviye yanıtı az olan durumlarda,
- ATİ tedavisine veya RAİ tedavisine rağmen dirençli hipertiroidi vakalarında cerrahi tedavi daha iyi bir seçim olarak düşünülebilir.

TA ve TMNG Tedavisinde Cerrahi Tedavinin Yeri

Cerrahi tedavi, TA ve TMNG hastalarında GH'ye göre daha fazla kullanılmaktadır. Bu hastalarda obstrüksiyon yaratan guatr varlığında, büyük guatr varlığında, malignite veya

hiperparatiroidi varlığında, hızlı ve kesin tedavi düşünöldüğünde cerrahi tedavi düşünölmelidir (2).

TMNG hastalarında totale yakın ya da total tiroidektomi tercih edilmelidir. TA varlığında diğler lobda nodöl yoksa ipsilateral lobektomi yeterlidir. Toksik adenomda diğler lobda fonksiyone olmayan nodöl var ise total tiroidektomi daha güvenilir bir tedavi seçimi olabilir. Bu durumda fonksiyone olmayan nodölden yapılacak olan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu ile cerrahi tedavi seçimi yapılmalıdır (2).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada 2011-2016 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ankara Polikliniği'nde hipertiroidi nedeniyle RAİ tedavisi alan ve tedavi sonrasında en az 3 ay süre ile takip edilen 138 hasta yer aldı. Toplam 210 hastanın verileri değerlendirildi. Üç aydan daha kısa süre takip edilen, tiroidite bağlı ve tiroid bezi dışı kaynaklı tirotoksikozlar, ikinci kez RAİ tedavisi alan hastalar ve differansiye tiroid kansinomu nedeniyle RAİ tedavisi alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

RAİ tedavisi alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların RAİ tedavisi uygulandığı zamandaki yaşı, tanısı, cinsiyeti, sigara kullanımı, RAİ tedavisinden önce ATİ alıp almadığı, ATİ kullanmışsa RAİ tedavisinden önce ne kadar süre kullandığı, hangi ilacı kullandığı ve ne kadar süre önce kesildiği, ATİ tedavisi alan hastalarda tedavi kesilmeden önce kullanılan günlük ilaç dozu, RAİ tedavisi öncesi ötiroid veya hipertiroidi durumu, I-131 dozu kaydedildi. Hastaların verileri incelendiğinde bütün hastalara “sabit doz” uygulaması yapıldığı görüldü.

Hastalar toksik nodüler guatr (TA ve TMNG) ve GH olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların hipertiroidi tanılarını konulurken aşağıdaki veriler de göz önünde bulunduruldu:

- Tiroid bezinin RAİU değeri (4. ve 24. saat % değerleri),
- Anti-TPO düzeyi (IU/mL),
- TRAb düzeyi (U/L),
- Tanı anı ve RAİ tedavisinden önce ölçülen TSH (0,35-4,94 µIU/mL), sT3 (1,71-3,71 pg/mL), sT4 düzeyi (0,7-1,48 ng/dL),
- GH hastalarında RAİ tedavisi öncesi GO varlığı,
- USG bulgusu olarak tiroid hacmi ve nodüler grupta toksik nodül çapı,
- Toksik nodüler guatr olan hastalarda nodül biyopsi sonucu göz önünde bulundurulmuştur.

RAİ tedavisinden sonra ATİ alıp almadığı, ATİ aldıysa hangi ilaç olduğu ve ne kadar süre sonra başladığı, GH'de RAİ tedavi sonrasında orbitopati varlığı, hastaların RAİ tedavi sonrası 4 yıla kadar mevcut olan TSH değerleri ve ötiroid olma süreleri kaydedildi. Klinik sonuçlar TSH değerine göre hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid olarak sınıflandırıldı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 01/03/2016 tarihinde KA16/91 proje numarasıyla onaylanmıştır.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 138 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $64,58 \pm 15,03$ (min:27-maks:92) yıl olup %71,7'si (n=99) kadın, %28,3'ü (n=39) erkekti. Hastaların %37,0'ı (n=51) sigara kullandığını belirtti. Sigara kullanan hastaların %47,1'i (n=24) sigara kullanmayı bıraktığını ifade etti.

Araştırmaya dahil edilen hastaların %70,3'ünde (n=97) TA ya da TMNG tanısı mevcutken %29,7'sinde (n=41) GH tanısı mevcuttu ve bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi.

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	GH (n=41)	TA/TMNG (n=97)	P
Yaş (yıl)	55,00±15,86	68,63±12,73	<0,001*
Cinsiyet			
Kadın	29 (70,7)	70 (72,2)	0,864**
Erkek	12 (29,3)	27 (27,8)	
Sigara Kullanma Durumu			
Kullanmıyor	21 (51,2)	66 (68,0)	0,061**
Kullanıyor	20 (48,8)	31 (32,0)	
Sigarayı Bırakma Durumu (n=51)			
Halen kullanıyor	5 (25,0)	22 (71,0)	0,001**
Bırakmış	15 (75,0)	9 (29,0)	

Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma", kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur

GH: Graves Hastalığı; TA/TMNG: Toksik adenom/Toksik multinodüler guatr

*Mann-Whitney U Testi; **Ki-kare testi

Araştırma kapsamında incelenen GH hastalarının yaş ortalaması $55,00 \pm 15,86$ (min:27-maks:91) yıl olup %70,7'si (n=29) kadın, %29,3'ü (n=12) erkekti. GH hastalarının %48,8'i (n=20) sigara kullanırken bunların %75,0'ı (n=15) sigara kullanmayı bırakmıştı. TA/TMNG hastalarının ise yaş ortalaması $68,63 \pm 12,73$ (min:29-maks:92) yıl olup %72,2'si (n=70)

kadıncı. Bu hastaların %32,0'ı (n=31) sigara kullanırken, sigara kullananların %29,0'ı (n=9) bırakmıştı.

Çalışma grupları arasında hastaların yaşları ve sigara kullananların sigarayı bırakma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). TA/TMNG hastalarının yaşı GH hastalarından anlamlı olarak yüksek olup, sigarayı bırakanların yüzdesi GH hastalarından anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan GH ve TA/TMNG hastalarının sigara kullanma durumları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.1.).

Araştırmaya dahil edilen GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası orbitopati durumu, tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

GH hastalarının %2,4'ünde (n=1) RAİ tedavisi öncesi orbitopati mevcutken, RAİ tedavisi sonrası %4,9'unda (n=2) orbitopati mevcut olup; bu hastalardan birisi RAİ tedavisi öncesi orbitopatisi bulunan hastaydı. Araştırma kapsamında incelenen hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerine bakılacak olursa; GH tanılı 41 hastanın TSH değeri ortancası 0,006 (0-0,180) μ IU/mL değerindeydi. Hastaların RAİ tedavisi öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında ise; 41 GH hastalarının TSH değeri ortancası 0,04 (0-4,69) μ IU/mL değerindeydi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası orbitopati durumu, tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri

<i>GH (n=41)</i>	Sayı (%*)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
RAİ Tedavisi Öncesi Orbitopati Durumu	41 (100)		
Yok	40 (97,6)		
Var	1 (2,4)		
RAİ Tedavisi Sonrası Orbitopati Durumu	41 (100)		
Yok	39 (95,1)		
Var	2 (4,9)		
Tanı Anındaki TSH (μIU/mL)	41 (100)	0,022 \pm 0,043	0,006 (0-0,180)
Tanı Anındaki TRAb (U/L)	7 (17,1)	55,70 \pm 60,90	26 (8,3-186,0)
Tanı Anındaki TRAb Düzeyi	7 (17,1)		
Normal	1 (14,3)		
Yüksek	6 (85,7)		
RAİ Tedavisi Öncesi TSH (μIU/mL)	41 (100)	0,43 \pm 1,11	0,04 (0-4,69)
RAİ Tedavisi Öncesi TRAb (U/L)	33 (80,5)	49,47 \pm 84,66	16 (0,2-346,0)
RAİ Tedavisi Öncesi TRAb Düzeyi	33 (80,5)		
Normal	14 (42,4)		
Yüksek	19 (57,6)		
RAİ Tedavisi Öncesi sT3 (pg/mL)	39 (95,1)	3,33 \pm 1,08	2,98 (1,69-6,09)
RAİ Tedavisi Öncesi sT4 (ng/dL)	40 (97,6)	1,26 \pm 0,46	1,14 (0,53-2,90)
RAİ Tedavisi Öncesi Anti-TPO (IU/mL)	15 (36,6)	216,47 \pm 343,52	37,5 (0,78-1000)
RAİ Tedavisi Öncesi Toplam Tiroid Hacmi (ml)	41 (100)	21,69 \pm 9,75	19,9 (5,4-43,8)
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 4. Saat Değeri (%)	16 (39,0)	18,01 \pm 11,34	17,25 (1,4-41,0)
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 24. Saat Değeri (%)	16 (39,0)	30,19 \pm 14,47	29,3 (1,8-53,0)

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; *Sütun yüzdesi; GH: Graves Hastalığı; RAİ: Radyoaktif iyot; TSH: Tiroid stimulan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; TRAb: TSH reseptör antikor; Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz antikor; RAİU: Radyoaktif iyot uptake

Tablo 4.3. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi nodül biyopsi sonucu ve nodül çapları, tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri

<i>TA/TMNG (n=97)</i>	Sayı (%*)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
Nodül Biyopsi Sonucu	83 (85,6)		
Tanısal olmayan	2 (2,4)		
Benign	81 (97,6)		
Tanı Anındaki TSH (μIU/mL)	97 (100)	0,064 \pm 0,074	0,033 (0-0,360)
Tanı Anındaki TRAb (U/L)	2 (2,1)	4,68 \pm 1,45	4,68 (3,65-5,70)
Tanı Anındaki TRAb Düzeyi	2 (2,1)		
Normal	2 (100)		
Yüksek	0		
RAİ Tedavisi Öncesi TSH (μIU/mL)	97 (100)	0,30 \pm 0,58	0,07 (0-2,98)
RAİ Tedavisi Öncesi TRAb (U/L)	25 (25,8)	4,08 \pm 3,74	3,19 (0,27-13,88)
RAİ Tedavisi Öncesi TRAb Düzeyi	25 (25,8)		
Normal	25 (100)		
Yüksek	0		
RAİ Tedavisi Öncesi sT3 (pg/mL)	70 (72,2)	3,28 \pm 0,88	3,12 (1,39-6,23)
RAİ Tedavisi Öncesi sT4 (ng/dL)	85 (87,6)	1,24 \pm 0,33	1,18 (0,08-2,24)
RAİ Tedavisi Öncesi Anti-TPO (IU/mL)	29 (29,9)	94,55 \pm 296,18	10 (0,19-1300)
RAİ Tedavisi Öncesi Toplam Tiroid Hacmi (ml)	97 (100)	34,85 \pm 22,86	27,3 (9,3-125,8)
RAİ Tedavisi Öncesi En Büyük Nodül Çapı (mm)	97 (100)	23,99 \pm 10,86	25 (7-78)
RAİ Tedavisi Öncesi İkinci Büyük Nodül Çapı (mm)	55 (56,7)	15,36 \pm 7,71	13 (5-35)
RAİ Tedavisi Öncesi Üçüncü Büyük Nodül Çapı (mm)	15 (15,5)	13,47 \pm 7,47	11 (7-33)
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 4. Saat Değeri (%)	29 (29,9)	12,70 \pm 10,66	8,9 (1,7-46)
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 24. Saat Değeri (%)	29 (29,9)	24,61 \pm 11,90	20,7 (8,7-54,0)

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; *Sütun yüzdesi; TA/TMNG: Toksik adenom/Toksik multinodüler guatr; RAİ: Radyoaktif iyot; TSH: Tiroid stimulan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; TRAb: TSH reseptör antikoru; Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz antikor; RAİU: Radyoaktif iyot uptake

Araştırma kapsamında incelenen TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi nodül biyopsi sonucu ve nodül çapları ile tanı anındaki ve RAİ tedavisi öncesi bazı laboratuvar değerleri Tablo 4.3.'te sunulmuştur.

TA/TMNG hastalarından biyopsi yapılan 83'ünün (%85,6) %97,6'sının (n=81) biyopsi sonucu benign gelirken, %2,4'ünün (n=2) sonucu tanısız olmayandı. TA/TMNG hastalarının tanı anındaki laboratuvar değerlerine bakılacak olursa; incelenen 97 hastanın TSH değerleri ortancası 0,033 (0-0,360) μ IU/mL değerindeydi (tablo 4.3.).

Hastaların RAİ tedavisi öncesi laboratuvar değerlerine bakılacak olursa; incelenen 97 hastanın TSH ortanca değeri 0,07 (0-2,98) μ IU/mL değerindeydi. RAİ tedavisi öncesi 97 hastanın toplam tiroid hacmi ortancası 27,3 (9,3-125,8)'tü, en büyük nodül çapı ortancası 25 (7-78) mm idi (Tablo 4.3.).

GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi Tablo 4.4.'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen 41 GH tanılı hastanın 39'u (%95,1) RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanıyordu. Bunların %59,0'ı (n=23) PTU, %41,0'ı (n=16) MMI idi; bu ilaçları RAİ tedavisi öncesi ortanca 12 (1-60) aydır kullanıyorlardı. ATİ kullanan 39 GH hastasının RAİ tedavisinden ortanca 5 (3-360) gün önce ilaçları kesilmişti. GH hastalarının %53,7'sine (n=22) RAİ tedavisinden ortanca 5 (3-90) gün sonra tekrar ATİ başlandı ve RAİ tedavisinden sonra ortanca 2 (1-21) ay ATİ kullandı. Bunların %68,2'si (n=15) PTU, %41,8'i (n=7) MMI idi. GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ortancası 3 (1-21) aydı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. GH hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi

<i>GH (n=41)</i>	Sayı (%*)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Durumu	41 (100)		
Almamış	2 (4,9)		
Almış	39 (95,1)		
RAİ Tedavisi Öncesi Kullanılan ATİ	39 (95,1)		
PTU	23 (59,0)		
MMI	16 (41,0)		
Kullanılan ATİ Dozu (mg/gün)	39 (95,1)	70,00±77,22	50 (2,5-300)
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Süresi (ay)	39 (95,1)	17,10±14,26	12 (1-60)
RAİ Tedavisinden Önce ATİ Bırakma Süresi (gün)	39 (95,1)	37,21±76,03	5 (3-360)
RAİ Tedavisi Dozu (mCi)	41 (100)	13,78±3,67	15 (10-25)
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Durumu	41 (100)		
Kullanmamış	19 (46,3)		
Kullanmış	22 (53,7)		
Kullanılan ATİ	22 (53,7)		
PTU	15 (68,2)		
MMI	7 (31,8)		
RAİ Tedavisinden Sonra ATİ Alıncaya Kadar Geçen Süre (gün)	22 (53,7)	13,23±21,23	5 (3-90)
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Süresi (ay)	22 (53,7)	4,18±4,99	2 (1-21)
RAİ Tedavisi Sonrası Ötiroid Olma Süresi (ay)	41 (100)	3,46±3,74	3 (1-21)

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; *Sütun yüzdesi; GH: Graves Hastalığı; RAİ: Radyoaktif iyot; ATİ: Antitiroid ilaç; PTU: Propiltiyourasil; MMI: Metimazol; mCi: Milicurie

Araştırmaya dahil edilen TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi Tablo 4.5.'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım özellikleri ile RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi

<i>TA/TMNG (n=97)</i>	Sayı (%*)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Durumu	97 (100)		
Almamış	39 (40,2)		
Almış	58 (59,8)		
RAİ Tedavisi Öncesi Kullanılan ATİ	58 (59,8)		
PTU	28 (48,3)		
MMI	30 (51,7)		
Kullanılan ATİ Dozu (mg/gün)	58 (59,8)	68,66±80,02	22,5 (2,5-400)
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Süresi (ay)	58 (59,8)	7,47±7,54	6 (1-48)
RAİ Tedavisinden Önce ATİ Bırakma Süresi (gün)	58 (59,8)	29,47±66,72	5 (3-360)
RAİ Tedavisi Dozu (mCi)	97 (100)	17,06±3,44	15 (10-30)
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Durumu	97 (100)		
Kullanmamış	59 (60,8)		
Kullanmış	38 (39,2)		
Kullanılan ATİ	38 (39,2)		
PTU	16 (42,1)		
MMI	22 (57,9)		
RAİ Tedavisinden Sonra ATİ Alıncaya Kadar Geçen Süre (gün)	38 (39,2)	13,97±14,69	7 (3-60)
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Süresi (ay)	38 (39,2)	3,58±2,68	3 (1-12)
RAİ Tedavisi Sonrası Ötiroid Olma Süresi (ay)	97 (100)	3,37±2,37	3 (1-12)

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; *Sütun yüzdesi; TA/TMNG: Toksik adenom/Toksik multinodüler guatr; RAİ: Radyoaktif iyot; ATİ: Antitiroid ilaç; PTU: Propiltiyourasil; MMI: Metimazol; mCi: milicurie

Araştırma kapsamında incelenen 97 TA/TMNG hastasının 58'i (%59,8) RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanıyordu. Bunların %48,3'ü (n=28) PTU, %51,7'si (n=30) MMI idi; bu ilaçları RAİ Tedavisi öncesi ortalanca 6 (1-48) aydır kullanıyorlardı. TA/TMNG hastalarından ATİ kullanan 58 TA/TMNG hastasının RAİ tedavisinden ortalanca 5 (3-360) gün önce ilaçları kesilmişti. TA/TMNG hastalarının %39,2'sine (n=38) RAİ tedavisinden ortalanca 7 (3-60)

gün sonra tekrar ATİ başlandı ve RAİ tedavisinden sonra ortalama 3 (1-12) ay ATİ kullandı. Bunların %42,1'i (n=16) PTU, %57,9'u (n=22) MMI idi. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ortancası 3 (1-12) aydı (Tablo 4.5.).

GH ve TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile tiroid fonksiyon durumu, ATİ kullanma durumu ve türünün dağılımı Tablo 4.6. ve 4.7.'de sunulmuştur.



Tablo 4.6. GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki tiroid hormon düzeyleri ve ATİ kullanma durumu

GH	TSH (µIU/mL)		sT3		sT4		Tiroid Fonksiyon Durumu		ATİ Kullanma Durumu		Kullanılan ATİ	
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	Ötiroid Sayı (%*)	Hipertiroidi Sayı (%*)	Kullanmıyor Sayı (%*)	Kullanıyor Sayı (%*)	PTU Sayı (%*)	MMI Sayı (%*)
RAİ Tedavisi Sonrası												
1.ay	29	0,21 (0-60)	20	2,58 (1,69-3,35)	26	1,04 (0,6-1,8)	9 (31,0)	20 (69,0)	11 (39,3)	17 (60,7)	8 (80,0)	2 (20,0)
2.ay	18	2,02 (0,002-67)	14	2,37 (1,0-6,98)	13	0,95 (0,4-1,74)	4 (22,2)	14 (77,8)	9 (60,0)	6 (40,0)	3 (100)	0
3.ay	28	4,46 (0,001-93,7)	14	2,56 (1,49-7,73)	22	0,96 (0,4-4,49)	11 (39,3)	17 (60,7)	18 (72,0)	7 (28,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
6.ay	33	2,96 (0,043-48)	15	2,44 (1,04-3,46)	22	1,1 (0,4-1,54)	16 (48,5)	17 (51,5)	23 (79,3)	6 (20,7)	2 (66,7)	1 (33,3)
9.ay	19	3,36 (0,004-29,0)	9	2,6 (1,80-5,87)	10	1,26 (0,88-1,64)	10 (52,6)	9 (47,4)	14 (87,5)	2 (12,5)	1 (50,0)	1 (50,0)
12.ay	25	1,17 (0,001-45,6)	5	2,74 (2,37-4,97)	10	1,14 (0,88-1,98)	18 (72,0)	7 (28,0)	19 (86,4)	3 (13,6)	0	1 (100)
15.ay	7	0,60 (0,033-2,6)	1	3,29	2	1,09 (1,08-1,10)	5 (71,4)	2 (28,6)	6 (85,7)	1 (14,3)	0	1 (100)
18.ay	17	3,27 (0,001-16)	4	2,92 (2,80-3,31)	4	1,1 (0,93-1,17)	10 (58,8)	7 (41,2)	16 (94,1)	1 (5,9)	0	1 (100)
21.ay	7	2,1 (0,658-4,1)	1	2,15	1	0,83	7 (100)	0	6 (85,7)	1 (14,3)	-----	-----
24.ay	11	1,67 (0,51-4,17)	2	2,53 (2,47-2,59)	2	1,01 (0,92-1,10)	11 (100)	0	9 (90,0)	1 (10,0)	-----	-----
27.ay	2	5,08 (0,35-9,80)	1	2,43	1	0,95	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)	0	-----	-----
30.ay	5	1,4 (0,60-8,29)	0	-----	0	-----	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)	0	-----	-----
33.ay	2	1,70 (1,16-2,25)	1	2,45	1	1,14	2 (100)	0	2 (100)	0	-----	-----
36.ay	8	2,58 (0,48-4,40)	0	-----	0	-----	8 (100)	0	7 (100)	0	-----	-----
39.ay	2	1,28 (1,15-1,40)	0	-----	0	-----	2 (100)	0	2 (100)	0	-----	-----
42.ay	3	0,96 (0,48-2,92)	0	-----	0	-----	3 (100)	0	3 (100)	0	-----	-----
48.ay	3	0,66 (0,53-4,52)	0	-----	0	-----	3 (100)	0	2 (100)	0	-----	-----

*Satır yüzdesi; GH: Graves Hastalığı; RAİ: Radyoaktif iyot; TSH: Tiroid stimulan hormon; ATİ: Antitiroid ilaç; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; PTU: Propiltiourasil; MMI: Metimazol

Tablo 4.7. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki tiroid hormon düzeyleri ve ATİ kullanma durumu

TA/TMNG	TSH (µIU/mL)		sT3		sT4		Tiroid Fonksiyon Durumu		ATİ Kullanma Durumu		Kullanılan ATİ	
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	Ötiroid Sayı (%*)	Hipertiroidi Sayı (%*)	Kullanmıyor Sayı (%*)	Kullanıyor Sayı (%*)	PTU Sayı (%*)	MMI Sayı (%*)
1.ay	68	0,08 (0-10)	42	3,20 (2,13-8,70)	56	1,19 (0,41-2,92)	23 (33,8)	45 (66,2)	37 (56,9)	28 (43,1)	10 (37,0)	17 (63,0)
2.ay	35	1,05 (0,002-50)	20	2,70 (1,52-4,29)	27	1,02 (0,62-1,4)	20 (57,1)	15 (42,9)	26 (76,5)	8 (23,5)	1 (25,0)	3 (75,0)
3.ay	56	1,3 (0,002-95,2)	21	2,75 (1,33-4,19)	39	1,04 (0,4-1,4)	39 (69,6)	17 (30,4)	39 (70,9)	16 (29,1)	1 (33,3)	2 (66,7)
6.ay	66	1,64 (0,056-107)	18	2,72 (1,91-3,72)	36	1,05 (0,56-1,39)	54 (81,8)	12 (18,2)	51 (81,0)	12 (19,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
9.ay	26	1,28 (0,019-17,9)	4	2,86 (2,48-3,39)	12	1,07 (0,8-1,39)	20 (76,9)	6 (23,1)	23 (95,8)	1 (4,2)	1 (100)	0
12.ay	39	1,53 (0,35-19,21)	8	2,42 (0,86-3,53)	11	1,05 (0,55-1,44)	37 (94,9)	2 (5,1)	35 (94,6)	2 (5,4)	-----	-----
15.ay	7	1,4 (0,36-3,9)	1	2,46	2	1,20 (1,05-1,34)	7 (100)	0	7 (100)	0	-----	-----
18.ay	22	1,45 (0,52-6,8)	1	3,03	1	1,16	21 (95,5)	1 (4,5)	22 (100)	0	-----	-----
21.ay	4	2,01 (0,8-4,1)	0	-----	0	-----	4 (100)	0	4 (100)	0	-----	-----
24.ay	18	1,60 (0,7-4,4)	0	-----	2	1,08	18 (100)	0	18 (100)	0	-----	-----
27.ay	1	2,8	0	-----	0	-----	1 (100)	0	1 (100)	0	-----	-----
30.ay	9	2,2 (1,08-3,10)	0	-----	0	-----	9 (100)	0	9 (100)	0	-----	-----
33.ay	0	-----	0	-----	0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
36.ay	9	2,7 (0,97-6,7)	0	-----	1	0,98	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100)	0	-----	-----
39.ay	0	-----	0	-----	0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
42.ay	0	-----	0	-----	0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
48.ay	3	2,1 (1,3-4,8)	0	-----	0	-----	3 (100)	0	3 (100)	0	-----	-----

*Satır yüzdesi; TA: Toksik adenom; TMNG: Toksik multinodüler guatr; RAİ: Radyoaktif iyot; TSH: Tiroid stimulan hormon; ATİ: Antitiroid ilaç; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; PTU: Propiltiyourasil; MMI: Metimazol

Araştırmaya dahil edilen GH hastalarında; cinsiyete, sigara kullanma durumuna, RAİ tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon durumuna, TRAb düzeyine, ATİ kullanma durumu ile kullanılan ATİ türüne göre RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresinin dağılımı Tablo 4.8.'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. GH hastalarında bazı demografik ve laboratuvar parametreleri, ATİ kullanımı durumlarına göre ötiroid olma süreleri dağılımı

GH (n=41)		n	RAİ Tedavisi Sonrası Ötiroid		p*
			Olma Süresi (ay)		
			$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)	
Cinsiyet	Kadın	29	4,07±4,29	3 (1-21)	0,078
	Erkek	12	2,00±0,85	2 (1-3)	
Sigara	Kullanmıyor	21	3,90±4,62	3 (1-21)	0,685
	Kullanıyor	20	3,00±2,56	2,5 (1-12)	
RAİ Tedavisi Öncesi	Ötiroid	8	1,630,74	1,5 (1-3)	0,011
Tiroid Fonksiyon Durumu	Hipertiroidi	33	3,91±4,04	3 (1-21)	
RAİ Tedavisi Öncesi	Normal	14	2,50±1,29	2,5 (1-6)	0,733
TRAb Düzeyi	Yüksek	19	3,53±3,32	3 (1-12)	
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ	Kullanmamış	2	2,0±0	2 (2-2)	-----
Kullanma Durumu	Kullanmış	39	3,54±3,82	3 (1-21)	
RAİ Tedavisi Öncesi	PPU	23	3,87±2,99	3 (1-12)	0,024
Kullanılan ATİ	MMI	16	3,06±4,85	2 (1-21)	
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ	Kullanmamış	19	2,26±0,73	2 (1-3)	0,233
Kullanma Durumu	Kullanmış	22	4,50±4,88	3 (1-21)	
RAİ Tedavisi Sonrası	PPU	15	4,47±3,58	3 (1-12)	0,298
Kullanılan ATİ	MMI	7	4,57±7,30	2 (1-21)	

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; GH: Graves Hastalığı; RAİ: Radyoaktif iyot; ATİ: Antitiroid ilaç; PTU: Propiltiyourasil; MMI: Metimazol; TRAb: TSH reseptör antikoru
*Mann-Whitney U Testi

İncelenen GH hastalarından RAİ tedavisi öncesi ötiroid olanlarla hipertiroidi olanlar arasında ve RAİ tedavisi öncesi PTU kullananlar ile MMI kullananlar arasında RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). RAİ tedavisi öncesi ötiroid olan GH hastaları, hipertiroidi olan GH hastalarından RAİ tedavisi sonrası anlamlı olarak daha kısa sürede ötiroid olmuşlardı (Tablo 4.8.).

GH hastalarından RAİ tedavisi öncesi PTU kullananlar ile MMI kullananlar arasında, RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RAİ tedavisi öncesi MMI kullanan GH hastaları, PTU kullananlardan RAİ tedavisi sonrası anlamlı olarak daha kısa sürede ötiroid olmuşlardı (Tablo 4.8.).

Diğer taraftan GH tanılı kadın ve erkeklerin, sigara kullanan ve kullanmayanların, RAİ tedavisi öncesi TRAb düzeyi normal ve yüksek olanların, RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanan ve kullanmayanların ve de RAİ tedavisi sonrası PTU ve MMI kullananların RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süreleri benzerdi ($p>0,05$). Ayrıca RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanan 39 GH hastanın RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ortancası 3 (1-21) ay iken ATİ kullanmayan 2 hastanın ortancası 2 (2-2) aydı. RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanmayan sadece 2 GH hastası olduğu için karşılaştırma yapılamadı (Tablo 4.8.).

Araştırma kapsamında incelenen TA/TMNG hastalarında; cinsiyete, sigara kullanma durumuna, RAİ tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon durumuna, TRAb düzeyine, ATİ kullanma durumu ile kullanılan ATİ türüne göre RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresinin dağılımı Tablo 4.9.'da sunulmuştur.

TA/TMNG hastalarından RAİ tedavisi öncesi ötiroid olanlarla hipertiroidi olanlar arasında RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RAİ tedavisi öncesi ötiroid olan TA/TMNG hastaları hipertiroidi olanlardan RAİ tedavisi sonrası anlamlı olarak daha kısa sürede ötiroid olmuşlardı (Tablo 4.9.).

TA/TMNG hastalarından RAİ tedavisi öncesi ATİ kullananlarla kullanmayanlar arasında RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanan TA/TMNG hastaları kullanmayanlardan RAİ tedavisi sonrası anlamlı olarak daha kısa sürede ötiroid olmuşlardı (Tablo 4.9.).

Diğer taraftan TA/TMNG hastalarından kadın ve erkeklerin, sigara kullanan ve kullanmayanların, RAİ tedavisi öncesi PTU ve MMI kullananların, RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanan ve kullanmayanların; RAİ tedavisi sonrası PTU ve MMI kullananların RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süreleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. TA/TMNG hastalarında bazı demografik ve laboratuvar parametreleri, ATİ kullanımını durumlarına göre ötiroid olma süreleri dağılımı

TA/TMNG (n=97)		n	RAİ Tedavisi Sonrası Ötiroid Olma Süresi (ay)		p*
			$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)	
Cinsiyet	Kadın	70	3,30±2,39	3 (1-12)	0,417
	Erkek	27	3,56±2,36	3 (1-12)	
Sigara	Kullanmıyor	66	3,50±2,61	3 (1-12)	0,854
	Kullanıyor	31	3,10±1,76	3 (1-6)	
RAİ Tedavisi Öncesi Tiroid Fonksiyon Durumu	Ötiroid	21	2,48±1,66	2 (1-6)	0,028
	Hipertiroidi	76	3,62±2,48	3 (1-12)	
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Durumu	Kullanmamış	39	4,08±2,22	3 (1-12)	0,001
	Kullanmış	58	2,90±2,37	2,5 (1-129)	
RAİ Tedavisi Öncesi Kullanılan ATİ	PPU	28	3,14±2,43	3 (1-12)	0,315
	MMI	30	2,67±2,32	2 (1-12)	
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Durumu	Kullanmamış	59	3,22±2,15	3 (1-12)	0,595
	Kullanmış	38	3,61±2,69	3 (1-12)	
RAİ Tedavisi Sonrası Kullanılan ATİ	PPU	16	3,75±2,86	3 (1-12)	0,849
	MMI	22	3,50±2,61	3 (1-12)	

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; TA/TMNG: Toksik adenom/Toksik multinodüler guatr; RAİ: Radyoaktif iyot; TRAb: TSH reseptör antikor; ATİ: Antitiroid ilaç; PTU: Propiltiyourasil; MMI: Metimazol
*Mann-Whitney U Testi

GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 4.10.'da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen GH hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları ve RAİ tedavisi öncesi TSH değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r = -0,35$, $r = -0,32$), RAİ tedavisi öncesi ilaç dozu arasında pozitif yönde, orta düzeyde ($r = 0,40$), RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi arasında ise pozitif yönde, güçlü düzeyde ($r = 0,75$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. GH hastalarının RAI tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

GH	n	RAI Tedavisi Sonrası Ötiroid Olma Süresi (ay)	
		r	P
Yaş (yıl)	41	-0,351	0,024
Tanı Anındaki TSH (μ IU/mL)	41	-0,006	0,971
RAI Tedavisi Öncesi TSH (μ IU/mL)	41	-0,316	0,044
RAI Tedavisi Öncesi TRAb (U/L)	33	0,098	0,586
RAI Tedavisi Öncesi sT3 (pg/mL)	39	-0,045	0,787
RAI Tedavisi Öncesi sT4 (ng/dL)	40	0,076	0,640
RAI Tedavisi Öncesi Anti-TPO (IU/mL)	15	-0,200	0,476
RAI Tedavisi Öncesi Toplam Tiroid Hacmi (ml)	41	0,074	0,647
RAI Tedavisi Öncesi RAIU 4. Saat Değeri (%)	16	-0,161	0,551
RAI Tedavisi Öncesi RAIU 24. Saat Değeri (%)	16	-0,063	0,817
RAI Tedavisi Öncesi İlaç Dozu (mg/gün)	39	0,405	0,011
RAI Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Süresi (ay)	39	-0,126	0,443
RAI Tedavisinden Önce ATİ Bırakma Süresi (gün)	39	-0,029	0,860
RAI Tedavisi Dozu (mCi)	41	-0,117	0,468
RAI Tedavisinden Sonra ATİ Alıncaya Kadar Geçen Süre (gün)	22	0,204	0,363
RAI Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Süresi (ay)	22	0,753	<0,001

r: Korelasyon katsayısı; GH: Graves Hastalığı; RAI: Radyoaktif iyot; ATİ: Antitiroid ilaç; Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz antikor; TSH: Tiroid stimulan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; RAIU: Radyoaktif iyot uptake; mCi: Milicurie

GH hastalarında RAI tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAI tedavisinden sonra ATİ başlanıncaya kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 4.11.'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisi öncesi TSH değerleri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = -0,23$, $p < 0,05$) (Tablo 4.11.).

TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisi öncesi toplam tiroid hacmi arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = 0,27$, $p < 0,05$) (Tablo 4.11.).

TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisinden sonra ATİ alıncaya kadar geçen süre arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = 0,34$, $p < 0,05$) (Tablo 4.11.).

TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = 0,68$, $p < 0,05$) (Tablo 4.11.).

Diğer taraftan TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile RAİ tedavisinden önce ATİ bırakma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. TA/TMNG hastalarının RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi ile yaşları, bazı laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

TA/TMNG	n	RAİ Tedavisi Sonrası Ötiroid Olma Süresi (ay)	
		r	p
Yaş (yıl)	97	-0,004	0,968
Tanı Anındaki TSH (μ IU/mL)	97	-0,056	0,588
RAİ Tedavisi Öncesi TSH (μ IU/mL)	97	-0,229	0,024
RAİ Tedavisi Öncesi sT3 (pg/mL)	70	0,111	0,359
RAİ Tedavisi Öncesi sT4 (ng/dL)	85	0,034	0,755
RAİ Tedavisi Öncesi Anti-TPO (IU/mL)	29	0,027	0,890
RAİ Tedavisi Öncesi Toplam Tiroid Hacmi (ml)	97	0,271	0,007
RAİ Tedavisi Öncesi En Büyük Nodül Çapı (mm)	97	0,194	0,057
RAİ Tedavisi Öncesi İkinci Büyük Nodül Çapı (mm)	55	0,040	0,773
RAİ Tedavisi Öncesi Üçüncü Büyük Nodül Çapı (mm)	15	0,058	0,838
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 4. Saat Değeri (%)	29	-0,317	0,094
RAİ Tedavisi Öncesi RAİU 24. Saat Değeri (%)	29	-0,330	0,081
RAİ Tedavisi Öncesi İlaç Dozu (mg/gün)	58	0,093	0,486
RAİ Tedavisi Öncesi ATİ Kullanma Süresi (ay)	58	0,042	0,753
RAİ Tedavisinden Önce ATİ Bırakma Süresi (gün)	58	0,020	0,883
RAİ Tedavisi Dozu (mCi)	97	-0,009	0,928
RAİ Tedavisinden Sonra ATİ Alıncaya Kadar Geçen Süre (gün)	38	0,339	0,037
RAİ Tedavisi Sonrası ATİ Kullanma Süresi (ay)	38	0,684	<0,001

r: Korelasyon katsayısı; TA/TMNG: Toksik adenom/Toksik multinodüler guatr; RAİ: Radyoaktif iyot; ATİ: Antitiroid ilaç; Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz antikor; TSH: Tiroid stimulan hormon; sT3:Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tiroksin; RAİU: Radyoaktif iyot uptake; mCi: Millicurie

5. TARTIŞMA

Hipertiroidinin en sık sebepleri arasında ilk sırada %80 oranla GH, ikinci olarak TMNG, üçüncü olarak TA gelmektedir. GH, kadınlarda erkeklere göre 4-5 kat daha fazla görülmektedir (9). Bu çalışmada incelenen 138 hastanın tanı olarak %30'unda GH, %70'inde TA ve TMNG; cinsiyet olarak %71 kadın (n=99), %29 erkek (n=39) saptanmıştır.

Hipertiroidi tanısıyla izlem yapılan hastalarda tedavi yönetiminde ATİ, RAİ ve cerrahi tedaviler arasındaki seçim; hastanın yaşı, tanısı, ek hastalıkları, tedavi yarar/zarar ve maliyeti göz önünde bulundurularak hekim ile hastanın ortak kararı ile yapılmalıdır.

RAİ tedavisi GH tedavisinde ABD gibi ülkelerde ilk tedavi seçeneği iken, GH vakalarının çoğunun RAİ tedavisi öncesi ATİ aldığı saptanmıştır. Bu çalışmada GH tedavisinde RAİ tedavisinin ilk tedavi seçeneği olmadığı görülmüştür.

2011-2016 yılları arasında hipertiroidi tanısıyla RAİ tedavisi alan 210 hastanın taramasının yapıldığı bu çalışmada, RAİ tedavisi alan hipertiroidi hastalarının çoğunluğunu TA/TMNG hastaları oluşturmaktadır. İkinci kez RAİ tedavisi alan hastaların çoğunluğunu GH hastaları oluşturmaktadır. GH hastalarının sayısının çalışmamızda daha az saptanmış olmasının nedenleri olarak; hastaların seçim kriterleri, RAİ tedavisi açısından bilgi yetersizliği, cerrahi tedavi uygulanması, yüksek riskli hasta grubunda ATİ tedavisi verilmesi düşünülebilir.

RAİ tedavisinin kontrendikasyonları arasında orta-ciddi GO sayılmaktadır. Çalışmamızdaki 41 GH hastasının 1 tanesinde RAİ tedavisi öncesinde orta-ciddi GO saptanmış, RAİ tedavisinden önce steroid tedavisi almış ve takip bulgularında gerileme görüldüğünde RAİ tedavisi verilmiş olup RAİ tedavisi sonrasında GO aktivitesinde artış görülmemiştir. Ayrıca 1 GH hastasında RAİ tedavisi öncesinde GO saptanmamış iken, RAİ tedavisinden 6 ay sonra hafif GO saptanmış olup takip edilmektedir.

RAİ tedavi kararı alınan hastalarda tedavi öncesinde ATİ tedavisi verilebilmektedir. RAİ tedavisinden önce ATİ tedavisini kesme süreci ile ilgili görüş birliği vardır (9). RAİ tedavisinden önce kullanılan ATİ tedavisinin, RAİ tedavisinin başarısızlığını arttırabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5, 7, 8, 40, 41). Bunun sebebi olarak ATİ'lerin, I-131'in tiroid bezinde kalış süresini kısalttıkları düşünülmektedir (44). Ancak

RAİ tedavisi sonrasında ATİ kullanımının, RAİ tedavisinden ne kadar süre sonra başlanabileceği konusu tartışmalıdır (1, 2, 9). Bu konuda yapılan bir meta-analizde ATİ tedavisinin RAİ tedavisinden bir hafta önce ve sonrasında kullanımının tedavi başarısızlığını attırmakta olduğu ve hipotiroidi oranlarını düşürdüğü saptanmıştır (6). Hollanda'da 16 merkezli yapılan retrospektif bir araştırmada RAİ tedavisinden sonra 13 merkezin standart bir tedavi protokolü uyguladığı, 2 merkezin ATİ tedavisine sadece endikasyon durumunda başladığı, 1 merkezin hiç ATİ tedavisi başlamadığı saptanmıştır (45). Çalışmamızın ana hedefi, bu noktadan yola çıkarak hastanemiz verilerinden RAİ tedavisi sonrası dönem ile ilgili veri tabanı oluşturmak ve bulgularımızı güncel araştırmalarla karşılaştırmak olmuştur.

Çalışmamızda 41 GH hastasının 39'u (%95,1), 97 TA/TMNG hastasının 58'i (%59,8) RAİ tedavisi öncesi ATİ tedavisi kullanmıştır. RAİ tedavisi sonrası dönemde 41 GH hastasının 22'sinde, 97 TA/TMNG hastasının 38'inde ATİ tedavisi kullanılmıştır. Her iki grupta da RAİ tedavisi sonrası ATİ ihtiyacının azaldığı gözlenmiştir. RAİ öncesindeki ATİ tedavisi için GH hastalarında daha çok PTU, TA/TMNG hastalarında daha çok MMI tedavisinin seçildiği gözlenmiştir.

RAİ tedavisinden önce ATİ tedavisinin yaklaşık 1 hafta önce kesilmesi önerilmektedir (9). Çalışmamızda GH ve TA/TMNG hastalarında ortalama 5 gün önce tedavinin kesildiği görülmüştür. RAİ tedavisi sonrasında ATİ başlama süresinin GH hastalarında ortalama 5 gün, TA/TMNG hastalarında ortalama 7 gün olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da ortalama 3 ay sonra ötiroidinin sağlandığı görülmüştür.

Ötiroid olma süresi üzerinde etki edebilecek faktörler incelendiğinde çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı elde ettiğimiz sonuçlar:

- GH hastalarında yaş arttıkça ve RAİ tedavisi öncesi TSH değeri normal seviyelere yaklaştıkça, RAİ tedavisi sonrasında ötiroid olma süresi kısalmaktadır ($p<0,05$).
- GH hastalarında RAİ tedavisi öncesi ilaç dozu ve RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi arttıkça, RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi uzamaktadır ($p<0,05$).
- TA/TMNG hastalarında RAİ tedavisi öncesi TSH değeri normal seviyelere yaklaştıkça, RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi kısalmaktadır ($p<0,05$).
- TA/TMNG hastalarında RAİ tedavisi öncesi toplam tiroid hacmi ne kadar yüksek ise, RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi uzamaktadır ($p<0,05$).

- RAİ tedavisi sonrası ATİ başlama süresi ve RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanma süresi artıkça, RAİ tedavisi sonrası ötiroid olma süresi uzamaktadır ($p<0,05$).

Çalışmamızda her iki grupta da RAİ tedavisi öncesi ötiroid olmaya yakın TSH değerlerine sahip hastaların RAİ tedavisi sonrasında daha kısa sürede ötiroid olduğu saptanmıştır. RAİ sonrası geç başlanan ATİ tedavisinin çalışmamızda sayıca fazla olan nodüler grupta ötiroid olma süresi üzerine etkisi olumsuzdur. Bu çalışmaya göre hem RAİ tedavisi öncesi hem de tedavisi sonrası erken dönemde verilen ATİ tedavisinin ötiroidizme yardımcı olması, klinik pratiği ve tedavi protokollerini etkileyebilecek bir bulgudur.

RAİ tedavisi sonrası erken dönemde ATİ başlanmasının tedavi etkinliğini olumsuz etkilememesi prospektif araştırmalarla doğrulanırsa; tirotoksikozda kötüleşme yönünden riskli hasta gruplarında erken ATİ başlanması konusundaki tereddütleri kaldıracaktır.

Başka merkezlerde tanı almış ve tedavi edilmiş, sadece RAİ tedavisi hizmetinden yararlanmak için merkezimize başvurmuş 35 hastanın tanı ve tedavi bilgilerine ulaşılamamıştır. Ayrıca RAİ tedavisinden önce hastanemize tanı konulup tedavi edilen 27 hastanın, RAİ tedavisi sonrası verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışmamıza alınmamıştır. Bu 27 hastanın 17'sinde TA/TMNG, 10'unda GH saptanmıştır. Dışlanma nedenleri göz önünde bulundurulduğunda 2. kez RAİ tedavisi almış 10 hastanın 8'inin GH hastası olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda hastalara korelasyon analizi uygulanmış olup; regresyon analizi, veri dağılımının ve değişkenlerin homojenitesinin uygun olmaması nedeniyle yapılamamıştır. Retrospektif tasarım ve takip süresinin kısa olması araştırmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir, kısıtlılık olarak dikkate alınabilir. Bu konuda prospektif, çok sayıda vaka ile uzun süreli araştırmalar yapmak daha anlamlı sonuçlar verebilecektir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hastanemize 2011-2016 yılları arasında hipertiroidi ile başvuran RAİ tedavisi almış 138 hastanın RAİ sonrası ATİ kullanımı ve ötiroid olma süreleri retrospektif olarak incelendi. GH grubunda 41 hasta, TA/TMNG grubunda 97 hasta vardı. Hastaların %71'i kadın (n=99), %29'u erkekti (n=39).
2. Her iki grupta da RAİ tedavisi sonrası ATİ ihtiyacının azaldığı gözlemlendi. RAİ öncesinde seçilen ATİ tedavisi olarak GH hastalarında daha çok PTU, TA/TMNG hastalarında daha çok MMI tedavisinin seçildiği görüldü.
3. Her iki grupta da ortalama 5 gün önce ATİ tedavisinin kesildiği saptandı. RAİ tedavisi sonrasında ATİ başlama süresi; GH hastalarında ortalama 5 gün, TA/TMNG hastalarında ortalama 7 gün olarak saptandı.
4. Her iki grupta da ortalama 3 ay sonra ötiroidinin sağlandığı görüldü.
5. RAİ tedavisi sonrası geç başlanan ATİ tedavisinin sayıca fazla olan TA/TMNG grubunda ötiroid olma süresi üzerine etkisinin olumsuz olduğu saptandı.
6. Literatürde RAİ tedavisi sonrası ATİ kullanımı ile ilgili görüş birliği bulunmaması nedeniyle yaptığımız bu çalışmada; RAİ tedavisi sonrası erken dönemde verilen ATİ tedavisinin ötiroid olma süresini olumsuz etkileyebileceğini, duruma göre kısaltabileceğini ortaya koymuştur.
7. Bu konuda daha fazla vaka ile uzun süreli prospektif araştırmalar planlanmalıdır; sonuçları klinik pratiği etkileyebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Boztepe H, Çakır N, Çetinarslan B, Çolak N, Erdoğan G, Erdoğan M, Yavuz DG, Güllü S, Gürlek A, Gürsoy A, Tanakol R. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu, 2016. Erişim: (http://www.turkendokrin.org/files/TIROID_web.pdf). Erişim tarihi: 10/06/2016.
2. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21: 593-646, 2011.
3. Sarkar SD. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? *Semin Nucl Med* 36: 185-193, 2006.
4. Goldman L, Schafer AI. Endokrin Hastalıklar. Goldman's Cecil Medicine (Barışçıl Tütüncü N). 24'üncü baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2'nci cilt, 1420-1546, 2015.
5. Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, Blocklet D, Goldman S, Corvilain B, Moreno-Reyes R. Thiamazole pretreatment lowers the (131)I activity needed to cure hyperthyroidism in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 2261-2267, 2015.
6. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, Bucher HC, Müller-Brand J, Müller B. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 334:514-521, 2007.
7. Shivaprasad C, Prasanna Kumar KM. Long-term carbimazole pretreatment reduces the efficacy of radioiodine therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 19: 84-88, 2015.
8. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2946-2951, 2006.
9. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th edition, Canada, Elsevier, 2016.
10. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Barışçıl Tütüncü N). 9'uncu baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013.
11. de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 149: 526-532, 1989.
12. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 453-460, 1990.
13. Erdoğan MF. Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 13: 132-151, 2006.
14. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 17: 487-496, 1996.
15. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)] *Dtsch Med Wochenschr* 106: 1338-1340, 1981.
16. Özata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011.
17. Ventrella S, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *The Endocrinologist* 4: 391-399, 1994.
18. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 362: 459-468, 2003.

19. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 115: 1972-1983, 2005.
20. Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38: 319-341, 2009.
21. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362: 726-738, 2010.
22. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 5: 9-26, 2016.
23. Abraham P, Achayra S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag* 6: 29-40, 2010.
24. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4549-4558, 2012.
25. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352: 905-917, 2005.
26. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1: 129-135, 1991.
27. American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ, Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M, Greenlee C. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 21:335-46, 2011.
28. Berg GE, Nyström EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattson S, Niklasson CA, Noren AH, Wesphal OG. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 39: 357-361, 1998.
29. Welch CR, Hocking M, Franklyn JA, Whittle MJ. Fetal thyrotrophin: the best indicator of long term thyroid function after in utero exposure to iodine-131? *Fetal Diagn Ther* 13: 176-178, 1998.
30. Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35: 207-212, 1991.
31. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Mol Imaging* 37: 2218-2228, 2010.
32. Franklyn JA. The Management of Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 330: 1731-1740, 1994.
33. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 101: 488-490, 1984.
34. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with 131I. *N Engl J Med* 309: 1473-1476, 1983.
35. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113: 500-507, 1986.
36. Nygaard B, Faber J, Veje A. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy. *Thyroid* 9: 477-481, 1999.
37. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice

guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 666-673, 2008.

38. Delit C, Silver S, Yohalem SB, Segal RL. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine I-131. *JAMA* 176: 262–267, 1961.

39. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 338: 712-718, 1998.

40. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 14: 525-530, 2004.

41. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 685-687, 1998.

42. Wega-Kjellman P, Zedenus J, Tallsted L. Surgical treatment of Hyperthyroidism: a ten-year experience. *Thyroid* 11: 187-192, 2001.

43. Törring O, Tallsted L, Wallin G. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2986-2993, 1996.

44. Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, Reinartz P, Ostwald E, Buell U. Radioiodine therapy in Graves' disease patients with large diffuse goiters treated with or without carbimazole at the time of radioiodine therapy. *Thyroid* 9: 1181-1188, 1999.

45. Mijnhout GS, Franken AA. Antithyroid drug regimens before and after 131I-therapy for hyperthyroidism: evidence-based? *Neth J Med* 66: 238-241, 2008.