

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TOKSİK ADENOM VE TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR NEDENİYLE  
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİPOTİROİDİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Büşra KUYUMCU

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2021

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOKSİK ADENOM VE TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR NEDENİYLE  
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİPOTİROİDİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN  
FAKTÖRLER

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Büşra KUYUMCU

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2021

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkı ve emeklerinden dolayı bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Araştırma görevlisi olduğum süre boyunca ve tez hazırlama süresi boyunca bana destek olan, yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ'a,

Tez hazırlama sürecimde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Coşkun BAKAR'a, Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Emre Serdar SAYGILI'ya, Uzm. Dr. Nilgün ARACI'ya,

Uzmanlık eğitim sürem boyunca iyi ve kötü günlerimde sevgisini ve dostluğunu hissettirmiş olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgi, saygı ve dostluğunu en güzel şekilde hissettiren, hayatıma güzellikler katan müstakbel eşim Dr. Cengiz DEMİR'e,

Hayatımın her anında yanımda olduklarını hissettiğim, her zaman bana destek olan, dua ve iyi dileklerini hiçbir zaman eksik etmeyen çok sevgili aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Büşra KUYUMCU

Çanakkale, 2021

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Radyoaktif iyot tedavisi(RAI) uzun yıllardır toksik nodüller için öncelikli olarak tercih edilen bir tedavidir. Remisyon sağlamada oldukça etkilidir. Ancak RAI tedavisi sonrası hipotiroidizm ortaya çıkabilir. Bu önlenemez komplikasyonu öngören faktörler açıkça ortaya konmamıştır. Bölgemizde son 6 yıl içerisinde toksik adenom ve toksik multinodüler guatr nedeniyle ilk kez RAI tedavisi alan hastaları değerlendirdik ve hipotiroidiyi öngören sebepleri ortaya koyabilmeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr tanıları nedeniyle 2014 ve 2020 yılları arasında ilk kez radyoaktif iyot tedavisi almış olan, 237 vakayı retrospektif olarak inceledik. Takip verilerinin olmaması nedeniyle 104 vaka çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 133 vaka çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** 133 hastanın ortanca yaşı 69'du. Hastaların çoğu kadındı(%64,7'ye karşı %35,3). Toksik multinodüler guatr tanılı hastalar tüm hastaların %57,9'u idi. Tedavi sonrası takiplerde hastaların %61,7(n=82)'si ötiroid oldu, %30,8(n=41)'inde hipotiroidi gelişti, %7,5(n=10)'i hipertiroid kaldı. Hipotiroidilerin %78'i ilk 10 ay içinde gelişti. TMNG tanılı hastaların yaş ortalaması daha büyük(p=0,002) ve serbest T3 düzeyi daha düşüktü(p=0,020). Hastalar tedavi yanıtına göre gruplandırıldığında takip süresi(p=0,011) ve tiroid hacmi(p=0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hipotiroidi grubunda(30 ay) takip süresi, hipertiroid(23 ay) ve ötiroid(19 ay) gruplarına göre daha uzundu. Hipotiroid olanların(17,6 ml) tiroid hacmi ortancası ötiroid(28,3 ml) ve hipertiroid(34,4 ml) olanlardan daha düşüktü. Lojistik regresyon analizinde nodül boyutu (OR 1.074; 95% GA 1,002-1,153; p=0.045), takip süresi (OR 1.118; 95% GA 1.011–1.236; p=0.030) ve tiroid hacmi (OR 1,170; 95% GA 1,044–1,311; p=0.007) hipotiroidiyi öngörebilecek faktörlerdi. Nodül boyutu daha büyük, takip süresi daha uzun ve tiroid hacmi daha küçük olan hastalarda hipotiroidi riski daha yüksekti.

**Sonuç:** RAİ tedavisi sonrası hastaların %61,7'sinde ötiroidi sağlanırken %30.8'inde hipotiroidi gelişmektedir. Hipotiroidizm genellikle ilk 10 ay içinde gelişmektedir. Tiroid hacmi azaldıkça, aktif nodül boyutu arttıkça, RAİ sonrası geçen süre arttıkça hipotiroidi görülme olasılığı artmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Hipertiroidizm, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, radyoaktif iyot tedavisi, hipotiroidizm



## ABSTRACT

**Introduction and Purpose:** Radioactive iodine therapy(RAI) has been a preferred treatment for toxic nodules for many years. It is very effective in providing remission. But hypothyroidism can occur after RAI treatment. The factors predicting this preventable complication have not been clearly established. We evaluated patients who received RAI treatment for the first time in our region in the last 6 years due to toxic adenoma and toxic multinodular goiter, and we aimed to reveal the factors predicting hypothyroidism.

**Materials-Methods:** We retrospectively analyzed 237 cases who received radioactive iodine treatment for the first time between 2014 and 2020 due to toxic adenoma and toxic multinodular goiter. 104 cases were excluded due to lack of follow-up data. And finally 133 cases were included in the study.

**Results:** The median age of 133 cases was 69. The majority of cases were women (64.7% vs %35.3). Patients with a diagnosis of TMNG were 57% of all cases. In post-treatment follow-up, 61.7%(n=82) of the cases has become euthyroid and 30.8%(n=41) has occurred hypothyroidism, 7.5%(n=10) has remained hyperthyroid. 78% of hypothyroidism occurred in the first 10 months.

The mean age of the cases with TMNG was greater( $p=0.002$ ) than TNG cases and free T3 level was lower ( $p=0.020$ ). When the patients were grouped according to treatment response, a statistically significant difference was found in follow-up time( $p=0.011$ ) and thyroid volume( $p=0.001$ ). Follow-up time in the hypothyroidism group(30 months) was longer than patients with hyperthyroidism(23 months) and euthyroidism(19 months). The median thyroid volume of hypothyroid patients(17,6 ml) was lower than euthyroid(28,3 ml) and hyperthyroidism(34,4 ml) patients.

In logistic regression analysis, nodule size(OR 1.074; 95% CI 1.002-1.153;  $p=0.045$ ), follow-up time (OR 1.118; 95% CI 1.011-1.236;  $p=0.030$ ), and thyroid volume (OR 1.170; 95% CI 1.044-1,311;  $p=0.007$ ) were significant factors that

predict hypothyroidism. Risk of hypothyroidism was higher in patients with larger nodule size, longer follow-up period, and smaller thyroid volume.

**Conclusion:** Euthyroidism is achieved in 61.7% of the patients after RAI treatment, while hypothyroidism occurs in 30.8%. Hypothyroidism usually occurs within the first 10 months after RAI treatment. As the thyroid volume decreases, the active nodule size increases, and the time elapsed after RAI increases, the possibility of hypothyroidism increases.

**Keywords:** Hyperthyroidism, toxic adenoma, toxic multinodular goiter, radioactive iodine therapy, hypothyroidism



## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	3
2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	4
2.3. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	4
2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	5
2.5. Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi.....	6
2.6. Tiroid Antikorları.....	7
2.7. Tiroid Bezinin Görüntülemesi.....	8
2.7.1. Ultrasonografi.....	8
2.7.2. Sintigrafi.....	8
2.7.3 Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	9
2.8. Hipertiroidi.....	9
2.8.1. Tanım.....	9

2.8.2. Epidemiyoloji.....	9
2.8.3. Etiyoloji .....	10
2.9. Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr.....	11
2.9.1. Semptomlar .....	12
2.9.2. Tanı .....	15
2.9.3. Tedavi.....	16
2.9.3.1. Radyoaktif İyot Tedavisi .....	18
2.9.3.2. Cerrahi.....	19
2.9.3.3. Semptomatik Tedavi.....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>22</b>
<b>4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>24</b>
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>40</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>

## KISALTMALAR

**<sup>123</sup>I** : İyot 123

**<sup>125</sup>I** : İyot 125

**<sup>131</sup>I** : İyot 131

**<sup>99m</sup>Tc** : Teknesyum 99m

**A.** : Arteria

**Anti Tg** : Tiroglobulin antikorı

**Anti TPO:** Tiroid peroksidaz antikorı

**ATİ** : Antitiroid ilaç

**BT** : Bilgisayarlı tomografi

**cAMP** : Siklik adenosin monofosfat

**HDL** : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**MMI** : Metimazol

**MRI** : Manyetik rezonans görüntüleme

**PEI** : Perkütan etanol enjeksiyonu

**PTU** : Propiltiyourasil

**RAİ** : Radyoaktif iyot

**RAİU** : Radyoaktif iyot uptake

**sT<sub>3</sub>** : Serbest triiyodotironin

**sT<sub>4</sub>** : Serbest tiroksin

**T<sub>3</sub>** : Triiyodotironin

**T<sub>4</sub>** : Tiroksin  
**TA** : Toksik adenom  
**Tg** : Tiroglobulin  
**TMNG** : Toksik multinodüler guatr  
**TPO** : Tiroid peroksidaz  
**TRAb** : TSH reseptör antikoru  
**TRH** : Tirotropin salgılatıcı hormon  
**TSH** : Tiroid uyarıcı hormon  
**V.** : Vena

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1:</b> Tiroid bezinin anatomisi.....	3
<b>Şekil 2.2:</b> Tiroid bezinin histolojik yapısı.....	5
<b>Şekil 2.3:</b> Tiroid hormon sentezinin düzenlenmesi.....	6
<b>Şekil 5.1:</b> İncelenen hastaların remisyona girme durumlarının Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi.....	27
<b>Şekil 5.2:</b> İncelenen hastaların hipotiroidiye girme durumlarının Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi.....	28
<b>Şekil 5.3:</b> Tedavi sonucuna göre tiroid hacmi dağılımı.....	35
<b>Şekil 5.4:</b> Tedavi sonrası hipotiroidiyi öngörmek amaçlı tiroid volümü üzerinden yapılan ROC analizi.....	36

## TABLolar

<b>Tablo 2.1:</b> Tirotoksikoz nedenleri.....	10
<b>Tablo 2.2:</b> Tirotoksikozda semptom ve bulgular .....	14
<b>Tablo 5.1:</b> Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, ATİ öyküsü, tanı, tedavi yanıtı, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliği açısından sayı ve yüzdeleri .....	25
<b>Tablo 5.2:</b> İncelenen hastaların yaş, RAİ tedavi dozu, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi ve tc tutulum dağılımı .....	26
<b>Tablo 5.3:</b> Tanı grupları arasında yaş, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi, tc 99m tutulum dağılımı ve RAİ tedavi dozunun karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 5.4:</b> Tanı grupları arasında cinsiyet, ATİ öyküsü, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliğinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 5.5:</b> Tanı grupları arasında tedavi yanıtının karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 5.6:</b> Tanı grupları arasında ötiroidi ve hipotiroidi durumunun karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 5.7:</b> Ötiroidi-hipotiroidi-hipertiroidi grupları arasında yaş, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi, tc tutulumu ve RAİ tedavi dozunun karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 5.8:</b> Ötiroidi-hipotiroidi-hipertiroidi grupları arasında cinsiyet, ATİ öyküsü, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliğinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 5.9:</b> Hipotiroidiyi öngörmeye tiroid hacminin kesim değerinin ROC curve sonuçları .....	37
<b>Tablo 5.10:</b> Hipotiroidiyi öngörmeye tiroid hacminin 28,45 ml kesim değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri ...	38
<b>Tablo 5.11:</b> Hipotiroidi için tiroid hacmi(28,45ml) değerinin öngörme durumu.....	38
<b>Tablo 5.12:</b> Hipotiroidiye girme durumu ile ilişkili değişkenlerin Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi .....	39

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz tiroid hormon sentez artışı olsun veya olmasın tiroid hormon artışını tanımlar(1). Hipertiroidizm tiroid hormonlarının tiroid tarafından uygunsuz şekilde yüksek düzeyde sentezlenmesi ve salgılanmasıdır (2). Hipertiroidi prevalansı Avrupa'da %0.8, Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.3tür (3,4).

Tirotoksikozun en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Diğer yaygın nedenler toksik multinodüler guatr(TMNG) ve toksik adenom(TA)dur(5). Hipertiroidizmin teşhisi tiroid fonksiyon testlerine dayanır(6). Hipertiroidizm tedavisinde üç seçenek vardır; antitiroid ilaçlar(ATİ), radyoaktif iyot(RAİ) tedavisi ve cerrahi. Her üç tedavi seçeneği Graves hastalığı olan hastaların tedavisinde etkili olurken, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrlı hastalarda radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi gerekir çünkü bu hastalar medikal tedavi ile nadiren remisyona girer(7).

Radyoaktif iyot tedavisi güvenli ve uygun maliyetli olup toksik adenom ve toksik multinodüler guatr için ilk seçenek tedavi olabilir(8). Hasta tercihinin yanı sıra ileri yaş, eşlik eden komorbidite ve tiroid volümünün küçük olması radyoaktif iyot tedavisi için tercih sebebidir(9,10).

Radyoiyot oral olarak solüsyon veya kapsül şeklinde uygulanır ve tiroid dokusunda hızla konsantre olur, 6-18.haftalar içinde adenom ve otonom nodüllerin destrüksiyonuna ve doku hasarına neden olur(10,11).

TMNG ve TA'lu hastalarda, Graves hastalığından farklı olarak radyoaktif iyot tedavisinden sonra çoğu hastanın ötiroid kalması beklenir çünkü radyoaktif iyot sadece hiperfonksiyone nodüllerde birikir(12). Ancak radyoiyot tedavisinden sonra istenmeyen bir etki olarak belli bir oranda hipotiroidi görülebilir. Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan RAİ tedavisinin etkinliğini değerlendiren birçok klinik çalışma bulunmaktadır, ancak hipotiroidiye yol açan faktörler net olarak ortaya konamamıştır. Bu faktörlerin saptanabilmesi ve sonrasında modifiye edilebilmesi hipotiroidi komplikasyonunun azalmasına yardımcı olabilir.

Biz de çalışmamızda Çanakkale bölgesinde TA ve TMNG tanısı ile ilk kez RAİ tedavisi alan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Tedavi etkinliğini ve tedavi sonrası gelişen hipotiroidi durumunu etkileyebilecek faktörleri ortaya koymayı amaçladık.



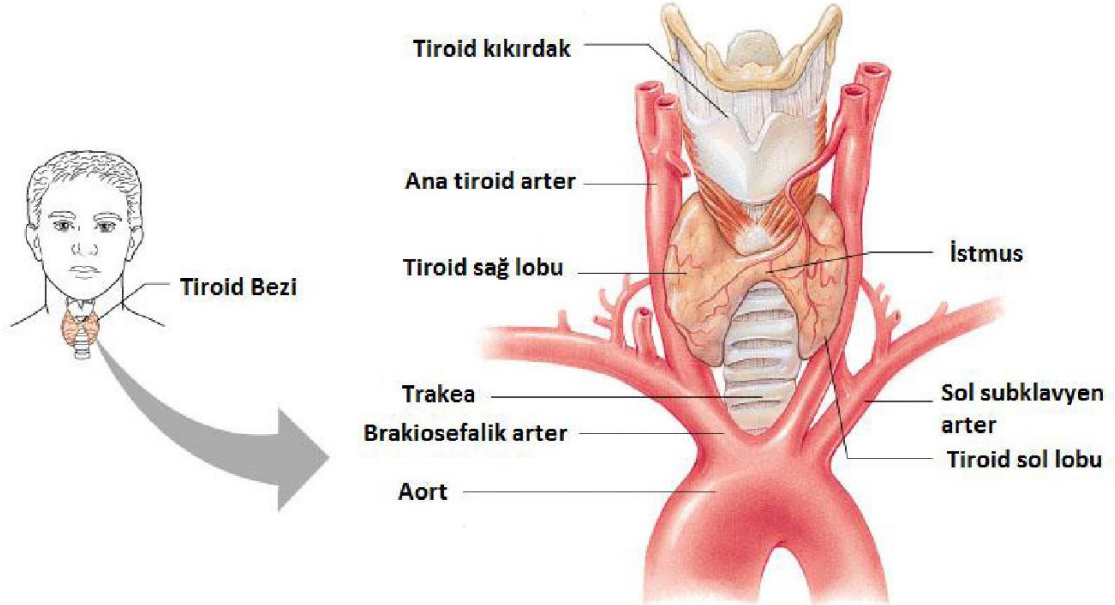
## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tiroid Bezinin Anatomisi

Anatomik pozisyonu itibariyle tiroid bezi krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları sararak, sternohyoid ve sternotiroid kasların arkasında yer alır. Larengeal kıkırdağın altında bulunur ve tipik olarak C5(servikal)-T1(torakal) vertebra seviyelerine karşılık gelir(13).

Tiroid bezi iki lateral lob ve bu lobları birleştiren istmustan oluşur. Yetişkinlerde 15-25 gram ağırlığındadır. Her lob yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2-3 cm kalınlığındadır. İstmus, 2 cm genişliğinde, 2 cm yüksekliğinde ve 2 ila 6 mm kalınlığındadır(14).

Tiroid bezinin anatomisi Şekil 2.1'de verilmiştir(15).



**Şekil 2.1:**Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid bezi süperior ve inferior tiroid arterlerden beslenir. Arteria(a.) thyroidea superior, carotis externa'nın ilk dalıdır(16). A. thyroidea inferior, subklavian arterden kaynaklanan trunkus tiroservikalis'in bir dalıdır(17). A. thyroidea ima

yaklaşık %3 oranında bulunur ve arcus aorta veya a.innominata'den çıkar, istmusun inferioru ve tiroidin alt kutuplarına ilerler(18).

Tiroid bezi vena(v.) thyroidea superior, v. thyroidea media ve v. thyroidea inferior aracılığıyla drene olur. V. thyroidea superior ve v. thyroidea media kıvrımlı bir yol izler ve boynun her iki tarafındaki v. jugularis interna' ya açılır. V.thyroidea inferior ise manubriumun hemen arkasında yer alan subklavian ven veya brakiosefalik venlere açılır. Tiroid bezinin lenfatik drenajı, derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal nodlara gerçekleşir. Paratrakeal ve derin servikal nodlar, özellikle istmus ve inferior lateral loblardan lenfatik drenaj alır. Tiroid bezinin üst kısımlarının drenajı superior pretrakeal ve servikal nodlara olur(19).

Tiroidin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, media ve inferior servikal ganglionlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlara eşlik ederek beze ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar(20–22). Tiroid bezinin içte ve dışta olmak üzere iki adet kapsülü vardır(23).

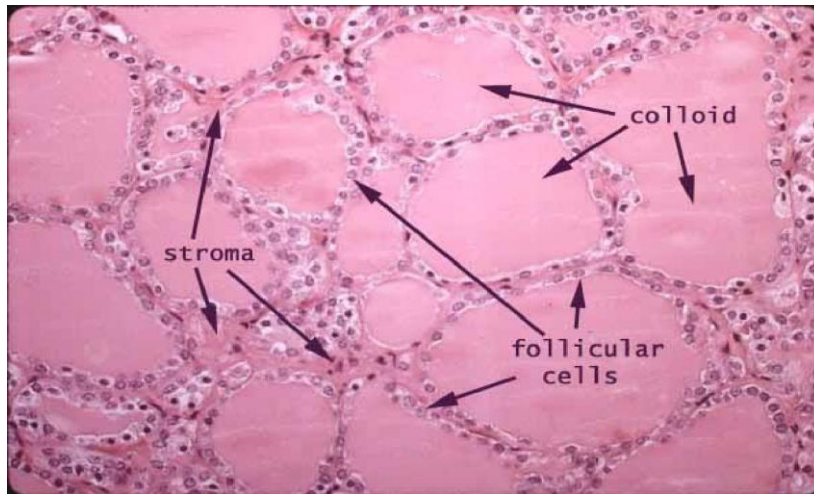
## **2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi**

Tiroid bezi primitif farenksin tabanından gestasyonun üçüncü haftasında gelişir. Boyundaki son yerleşim yerine dil tabanında foramen cecumdan tiroglossal kanal boyunca göç eder. Bu göç nadir görülen bir anomali olarak ektopik tiroid olan lingual tiroid yerleşimini ve tiroglossal kanal kistlerini açıklar. Tiroid hormon sentezi gestasyonun 11.haftasında başlar. Kalsiyum düşürücü hormon olan kalsitonini yapan tiroid medüller C hücreleri ultimobrankiyal yapıdan köken alan nöral krest artıklarından gelişir. C hücreleri tiroid bezinin üçte bir üst ve üçte iki alt bölümünün birleşim yerinde en fazla yoğunlukta olmakla birlikte tiroid bezi boyunca dağılmıştır(24). Fetal tiroksinin ( T<sub>4</sub>) kanda saptanması gestasyonun 11. haftasında başlar ve giderek düzeyi artar. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), plasenta ve pankreas tarafından üretilmeye başlar, midgestasyonel dönemde üretim hipotalamusta gerçekleşir(25). Gestasyonun 18. haftasından itibaren tiroid

uyarıcı hormon (TSH) düzeyi yükselmeye başlar ve termde en yüksek düzeyine ulaşır. T4 salgılanması TSH'a eşlik ederken, triiyodotironin (T<sub>3</sub>) gestasyonun 30. haftasına kadar düşük düzeydedir. Bu dönemden sonra yavaş da olsa T<sub>3</sub> artışı doğuma kadar devam eder(26).

### 2.3. Tiroid Bezinin Histolojisi

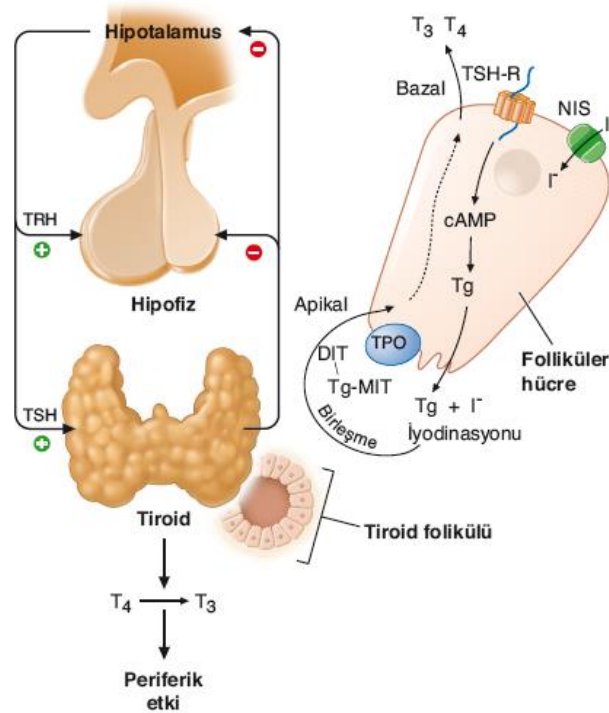
Histolojik olarak tiroid bezi folliküllerden oluşur. Folliküller her biri stroma ve kapillerle çevrili asinulardan oluşur. Her bir follikül tek sıra küboidal epitelyal hücreler ile çevrilidir ve kabaca küre şeklindedir. Folliküller proteinöz bir madde olan tiroglobulinden oluşan kolloid ile doludur. Burada tiroid hormonları depolanır. Her follikülde 3 farklı tipte hücre yer alır bunlar; tiroid hormonlarını üreten follikül hücresi, oksifilik hücreler (hurthle hücresi) ve parafoliküler hücrelerdir. Parafoliküler hücreler kalsitonin salgılar. Bezin aktivite düzeyi ile birlikte hücrelerin şekli değişmektedir. Folliküler hücreler bazal lamina üzerinde bulunur. Çekirdekleri yuvarlak ve santraldedir. Sitoplazmada mitokondri, endoplazmik retikulum ve ribozomlar bulunur. Apekte tiroglobulin içeren granüller, golgi cisimciği, çok miktarda lizozom ve fagozom bulunur. Hücre membranı apekte mikrovilluslara doğru kıvrım yapar(27,28). Tiroid bezinin histolojik yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir(29).



**Şekil 2.2:** Tiroid bezinin histolojik yapısı

## 2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Hipotalamik TRH hipotalamo-hipofizer portal sistem ile ön hipofizdeki tirotrop hücrelere taşınır ve TSH sentez ve salgısını uyarır. Tiroid hormon sentezi için iyot gereklidir. TSH; tiroidal iyot alımını, tiroglobulin iyodinasyonunu artırır ve tiroid bezinde tiroglobulin hidrolizini arttırarak  $T_3$  ve  $T_4$  salgılanmasını sağlar, tiroid bezi hücrelerinin büyümesini uyarır. TSH'ın aşırı salınması sonucu tiroid bezi büyür(guatr). Diyetle alınan iyot gastrointestinal sistemde emilir ve aktif transportla dolaşımdan folliküler hücrelerin bazal membranından geçer. Tiroid peroksidaz iyotu okside eder ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının monoiodotirozin ve diiodotirozine iyodinasyonunu gerçekleştirir.  $T_4$ (3,5,3',5-tetra iyodotironin) ve  $T_3$ (3,5,3'-triiyodotironin) iyodotirozin moleküllerinin birleşmesinden oluşur. Oluşan  $T_4$  ve  $T_3$  tiroglobulin içeren folliküllerde depolanır. TSH etkisiyle serbest  $T_4$ (s $T_4$ ) ve serbest  $T_3$ (s $T_3$ ) dolaşıma salınır. Dolaşımdaki  $T_3$ 'ün büyük bir kısmı dolaşımdaki  $T_4$ 'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Dolaşımdaki  $T_3$ , TRH ve TSH salınımını negatif geri besleme ile etkiler(30). Şekil 2.3'te tiroid hormon sentezi ve düzenlenmesi özetlenmiştir(24).



Şekil 2.3:Tiroid hormon sentezinin düzenlenmesi

## 2.5. Tiroid Hormonlarının Değerlendirilmesi

TSH düzeyleri sT<sub>4</sub> ve sT<sub>3</sub> düzeyine yanıt olarak dinamik olarak değiştiğinden, tiroid testleri değerlendirmede ilk olarak TSH'ın dūřuk, normal veya yūksek olup olmadığına bakmak mantıklı olacaktır. TSH düzeyi anormal saptandığında hipertiroidi(dūřuk TSH) veya hipotiroidi(yūksek TSH) tanısının doğrulanması için dolaşımdaki tiroid hormon düzeyleri olulur. T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> dolaşımda daha çok proteinlere bağlı bulunur ve bazı faktörler(hastalık, ilaç kullanımı, genetik faktörler) proteine bağlanmayı etkiler. Bu nedenle biyolojik olarak aktif olan hormonları gōsteren serbest hormon düzeylerinin olulmesi doğrudur(sT<sub>4</sub> ve sT<sub>3</sub>). Tiroid peroksidaz(TPO) ve tiroglobulin(Tg)e karşı gelişmiş dolaşan antikorların olümü otoimmün tiroid hastalığına işaret eder(24).

## 2.6. Tiroid antikorları

Otoimmün tiroid hastalığı en kolay şekilde tiroid peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişmiş dolaşan antikorların olümü ile saptanabilir(Anti TPO ve Anti Tg). Tek başına Tg'e karşı antikorların gelişimi nadir olduğundan, sadece TPO antikorunun olulmesi akıllıca olacaktır. Ötiroid kadınların yaklaşık %5-15'i ve ötiroid erkeklerin %2'den fazlasında tiroid antikorları mevcuttur; bu bireylerde tiroid disfonksiyonu gelişme riski artmıştır. Anti TPO Graves hastalarının %57-74'ünde, Hashimoto tiroiditi ya da idiopatik miksödem hastalarının %99-100'ünde, diferansiye tiroid kanserli hastaların %19'unda, non otoimmün tiroid hastalığı olanların %11'inde saptanabilir. Anti Tg Hashimoto tiroiditinde %76-100, primer hipotiroidide %72, hipertiroidide %33, tiroid kanserlerinde %23-65, kolloid guatrda %8 oranında gōrölur, prevelansı yaşla birlikte artar(24,31).

TSH reseptör antikorları(TRAb) TSH reseptörlerine bağlanır, tiroidin büyümesini indükleyebilir, tiroid hormon üretim ve salgılanmasını arttırabilir(32). TRAb Graves hastalığının tanısı için %97 duyarlılık ve %99 özgüllüğe sahiptir(33). TRAb ayrıca otoimmün hipotiroidizmli hastaların %15'inde bulunabilir. Otoimmün tiroid hastalıkları için spesifiktir ve normal populyasyonda saptanmaz(34).

## 2.7. Tiroid Bezinin Görüntülenmesi

### 2.7.1. Ultrasonografi

Yüzeysel anatomik yerleşimi sayesinde tiroid bezi sonografi ile kolayca görüntülenebilir. Ultrason tiroid bezinin çeşitli patolojilerini saptamak için güvenilir bir yöntemdir. Değerlendirme çevredeki yumuşak doku ve damarların sonografisi ile birleştirilmelidir. Ultrason tiroid bezinin büyüklüğünün, hacminin ve parankim ekosunun dokümantasyonunun yanı sıra bezin kendisinin ve çevresindeki yapıların çeşitli diffüz ve fokal anormalliklerinin saptanmasını sağlar(35). Ultrason ile 3 mm'den büyük nodül ve kistler görüntülenebilmektedir. Tiroid nodüllerinin saptanmasına ek olarak nodül boyutu takibi, ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması ve kistlerin aspirasyonunda faydalıdır. Ayrıca rekürren tiroid maligniteleri ve olası servikal lenf nodu metastazları saptanabilmektedir(24).

Tiroid hastalıklarının vaskülaritesini belirleyen renkli doppler ultrasonografi tiroid nodülünün malignite taramasında çok faydalıdır. Santral vasküler paternli bir nodül malign olarak karakterize edilirken periferal patern genellikle benignidir. Mikrokalsifikasyonları olan, halo işareti olmayan, hipoekoik görünümde, uzunluğu genişliğinden büyük olan, düzensiz kenarlı solid nodül karsinoma ile ilişkili düşünülür(36).

Ultrason ile tiroid hacmi hesaplanmasında aşağıdaki elipsoid formül kullanılır(37):  
Volüm(ml)=Derinlik(cm) x Genişlik(cm) x Uzunluk(cm) x  $\pi/6$

### 2.7.2. Sintigrafi

Tiroid bezi iyot radyoizotoplarını ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) ve  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (teknesyum) perteknetatı selektif olarak transport eder bu özelliği tiroidin görüntülenmesine ve radyoaktif işaretleyicilerin tutulumunun kantitatif tespitine imkan sağlar(24).

Tiroid sintigrafisi intravenöz  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  perteknetat enjeksiyonundan 15-30 dakika sonra veya oral radyoaktif iyot alımından 3-24 saat sonra elde edilen bir veya daha fazla düzlemsel görüntüden oluşur. Sintigrafi tiroid bezinin genel yapısı ve işlevi hakkında bilgi edinmek (nodüler veya diffüz büyüme), Graves hastalığını

toksik nodüler guatrden ayırt etmek, tiroid nodülünün fonksiyonunu belirlemek, ektopik tiroid dokusunu saptamak, tiroglossal kist varlığını saptamak, faktisyöz hipertiroidiyi Graves ve diğer hipertiroidi formlarından ayırmak konusunda faydalıdır(38).

Tiroid sintigrafisi genellikle radyoaktif iyot uptake(RAIU) ile birlikte kullanılır. Fonksiyon gösteren tiroid nodülleri ılık veya sıcak nodül diye adlandırılırken, fonksiyon göstermeyen nodüller soğuk nodüllerdir. Malignite genellikle soğuk nodül ile ilişkilidir(30).

### **2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRI) tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde yardımcı bir role sahiptir. BT ve MRI intratiroid lezyonların benign ve malign ayrımlarının yapılmasında ultrasonografiye göre daha az duyarlıdır. Bölgesel lenfadenopatinin değerlendirilmesinde, tümörlerin lokal genişlemesinin, mediastene veya retrotrakeal bölgeye yayılmasının saptanmasında, pulmoner ve hepatik metastazların tespit edilmesinde faydalı olduklarından tiroid kanseri evrelemesinde kullanılmaktadır(36).

## **2.8. Hipertiroidi**

### **2.8.1. Tanım**

Tirotoksikoz tiroid hormon sentez artışı olsun veya olmasın tiroid hormon artışını tanımlar(1). Hipertiroidizm ise tiroid hormonlarının tiroid tarafından uygunsuz şekilde yüksek düzeyde sentezlenmesi ve salgılanmasıdır(2).

### **2.8.2. Epidemiyoloji**

Hipertiroidizm prevalansı Avrupa'da %0,8 ABD'de %1,3tür. Hipertiroidizm yaşla birlikte artar ve kadınlarda daha sık görülür. Aşikar hipertiroidizm prevalansı

Avrupa'da %0,5-0,8, ABD'de %0.5tir. Etnik farklılıklara ilişkin veriler azdır ancak hipertiroidizm beyaz ırklarda diğer ırklara göre daha fazla görülür(3,4).

### 2.8.3. Etiyoloji

Tirotoksikozun en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Diğer yaygın nedenler toksik multinodüler guatr, toksik adenomdur(5). Tirotoksikoz nedenleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1:** Tirotoksikoz nedenleri(34)

<b>Aşırı TSH reseptör stimülasyonu</b>
Graves hastalığı
Gebelikle ilişkili geçici hipertiroidizm
Trofoblastik hastalıklar
Ailesel gestasyonel hipertiroidizm
TSH üreten pitüiter adenom
<b>Otonom tiroid hormon sekresyonu</b>
Multinodüler toksik guatr
Soliter toksik tiroid adenomu
Konjenital aktive edici TSH reseptör mutasyonu
<b>Foliküllerin destrüksiyonu ile hormon salınımı</b>
Subakut De Quervain tiroiditi
Ağrısız tiroidit/postpartum tiroidit
Akut tiroidit
İlaça bağlı tiroidit
<b>Ekstratiroidal tiroid hormon kaynakları</b>
Tiroid hormonu ile iyatrojenik fazla yer değiştirme
Aşırı tiroid ilacı alımı
Aşırı tiroid hormonu içeren gıda ve takviyeler
Fonksiyonel tiroid kanser metastazları
Struma ovarii

## 2.9. Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr

Toksik adenom(TA), yüksek miktarda tiroid hormonu sentezleyerek serum sT<sub>4</sub> ve/veya sT<sub>3</sub> düzeylerinde artış ve TSH düzeyinde baskılanmaya sebep olan otonom fonksiyonlu tiroid nodülüdür. Toksik adenom Plummer Hastalığı olarak da anılır. Guatr tiroid bezinin diffüz ve/veya nodüler büyümesidir. Toksik multinodüler guatr(TMNG) ise genellikle uzun süreli multinodüler guatrda hipertiroidinin geliştiği bir hastalıktır. Guatr gelişim safhalarının son basamağıdır(31,39).

TA ve TMNG, Graves hastalığından sonra gelen hipertiroidizmin en yaygın nedenleridir. Toksik nodüler guatr prevalansı yaşla birlikte ve iyot eksikliği varlığında artar. Bu nedenle iyot eksikliği görülen bölgelerde yaşlı popülasyonda Graves hastalığından daha yaygın görülebilir(40,41).

TA ve TMNG fonksiyonel kapasitesi TSH'dan bağımsız olan tiroid folliküler hücrelerinin fokal veya diffüz hiperplazisinin sonucudur. Hem TA'da hem de TMNG'de TSH reseptör genlerinin aktive edici mutasyonları saptanmıştır(42–44). Benzer şekilde toksik adenomlarda Gs-alfa(guanilat siklaz alfa) proteinin aktive edici mutasyonu tanımlanmıştır(42,44). Bu mutasyonun toksik multinodüler guatrda meydana gelip gelmediği belirsizdir(44). Yapılan bir çalışmada 15 toksik adenomlu hastada bu genlerin hiçbirinin saptanmamış olması başka mutasyonların rol oynayabileceğini düşündürmüştür(45).

Siklik adenozin monofosfat(cAMP) kaskadının kronik uyarımı tiroisitlerin proliferasyon ve fonksiyonlarının artmasına neden olur. Bu nedenle tiroid foliküler hücrelerinde cAMP yolağının aktivasyonuna yol açan herhangi bir moleküler değişiklik toksik adenomla sonuçlanan klonal otonom büyüme ve fonksiyona yol açar(46).

Toksik adenomlarda ilk keşfedilen somatik mutasyonlar uyarıcı Gs(guanilat siklaz)alfa alt birimini kodlayan GNAS1(guanin nükleotid bağlayıcı protein, alfa uyarıcı aktivite polipeptid 1) genindedir(47–49).

TSH reseptöründeki somatik mutasyonlar ilk olarak toksik adenomlarda keşfedilmiştir(50). Toksik adenomlarda TSH reseptör mutasyonlarının raporlanan prevalansı değişmekle beraber %80'e kadar çıkmaktadır(51,52).

Somatik aktive edici TSH reseptör mutasyonlarının otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinin patogenezinde baskın rol oynadığı, Gs alfa mutasyonlarının ise daha az yaygın olduğu bilinmektedir(53).

Hiperfonksiyonel multinodüler guatr veya otonom fonksiyonel alanlar içeren ötiroid guatlarda somatik TSH reseptör mutasyonları olabileceği ortaya çıkmıştır(41,42,44). TSH reseptörü ve Gs alfa mutasyonlarının negatif olduğu monoklonal toksik adenomların patogenezinde başka somatik mutasyonların rol oynaması muhtemeldir(54).

Aynı multinodüler guatrdaki adenomlar arasında farklı mutasyonlar görülebilmesi dikkat çekicidir(42). Ayrıca aynı multinodüler guatrdaki farklı adenomların farklı klonal kökenlerinin olduğu gösterilmiştir(55).

Ayrıca iyot eksikliğinin otonom fonksiyonel tiroid nodülü gelişiminde predispozan bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür(56).

### **2.9.1. Semptomlar**

Tiroid hormonlarının artışı birden çok organı etkiler. Yaygın olarak bildirilen semptomlar çarpıntı, yorgunluk, titreme, anksiyete, uyku bozukluğu, kilo kaybı, ısıya tahammülsüzlük, terleme ve polidipsidir. Sık görülen fiziksel bulgular ise taşikardi, ekstremitelerde titreme ve kilo kaybıdır(57)(Tablo 2.2).

Hipertiroidinin klinik bulguları hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, hastalığın süresi ve nedeni gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Yaşlı hastalar genç hastalara göre daha az ve daha hafif semptomlarla başvurur ancak kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. Altmış yaşından büyük hipertiroidi tanılı hastalarda sağlıklı olanlara göre atriyal fibrilasyon gelişme

riski üç kat daha fazladır. Hipertiroidizme sekonder gelişen atriyal fibrilasyona bağlı embolik inme riski tiroid dışı nedenlere bağlı gelişen atriyal fibrilasyona bağlı gelişen inmeden anlamlı derecede daha fazladır(57).

Hipertiroidizimli hastalarda periferik oksijen ihtiyacının artması ve kardiyak kontraktilitenin artması nedeniyle kalp debisinde artış olur. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişler, periferik vasküler direnç azalır(58). Sistolik hipertansiyon yaygın olarak görülür(59). Tirotoksik kardiyomiyopati aşırı tiroid hormonunun toksik etkilerinin neden olduğu miyokardiyal hasar olarak tanımlanır. Miyozit enerji üretimi, hücre içi metabolizma ve miyofibril kasılma fonksiyonları etkilenir. Başlıca belirtiler sol ventrikül hipertrofisi, ritim bozuklukları, kalp odacıklarının genişlemesi, kalp yetmezliği, pulmoner arter hipertansiyonu ve diastolik disfonksiyondur(60).

Hipertiroidizmde artan kan akımı nedeniyle cilt sıcaktır, keratin tabakasındaki azalma nedeniyle pürüzsüzdür(61).

Saç dökülmesi, onikoliz, hiperpigmentasyon, vitiligo, pretibial miksödem, kaşıntı ve ürtiker görülebilir(62).

**Tablo 2.2:** Tirotoksikozda semptom ve bulgular(57)

	semptom	bulgular
Konstitüsyonel	İştah artışı olmasına rağmen kilo kaybı; sıcağa bağlı semptomlar ( sıcak intoleransı, terleme ve polidipsi)	Kilo kaybı
Nöromuskuler	Tremor, sinirlilik, anksiyete, yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu	Ekstremitte tremoru, hiperaktivite, hiperrefleksi, pelvik kas zayıflığı
Kardiyovasküler	Çarpıntı	Taşikardi, sistolik hipertansiyon, düzensiz kalp atımı (atriyal fibrilasyon)
Pulmoner	Nefes darlığı	Dispne, Takipne
Gastrointestinal	Hiperdefekasyon, bulantı, kusma	Abdominal hassasiyet
Deri	Terlemede artış	Sıcak ve nemli cilt
Reproduktif	..	Menstrual düzensizlikler

Hipertiroidizmin sinir sistemi üzerine ciddi etkileri olabilir. Değişen zihinsel durum ve bilişsel bozukluk ortaya çıkabilir. Hipertiroidizimli yaşlı hastaların bir incelemesinde hastaların %33'ünde demans ve %18'inde konfüzyon saptanmıştır. Daha genç hastalarda yapılan araştırmalar da benzer yaştaki sağlıklı bireylere göre hipertiroidizm tanılı bireylerin daha düşük bilişsel puanlara sahip olduğunu göstermiştir. Nöbet, anksiyete, tremor duygusal labilite diğer nörolojik belirtilerdir. Hastaların %50'sinden fazlası kas zayıflığı ve çabuk yorulmadan şikayet eder. Omuzlar ve pelvik kuşak en çok etkilenen bölgelerdir.

Tirotoksikozun neden olduğu kardiyak bozukluklar sonrasında akciğerleri etkileyebilir. Yüksek debili kalp yetmezliği pulmoner arter hipertansiyonunu presipite edebilir. Tirotoksikozlu hastalarda istirahatte pulmoner arter basıncında hafif artışlar yaygındır ve basınç egzersiz sırasında önemli ölçüde artar. Aşırı

tiroid hormonu solunum kaslarını zayıflatır, havayolu direncini artırır ve akciğer kompliyansını azaltır(63).

Hipertiroidide hiperdefekasyon, kusma, iştah artma, susama hissi görülür(64). Yaşı hipertiroidi hastalarında anoreksiya görülebilir(65).

Hipertiroidizm kemik rezorbsiyonunu uyararak kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunun azalmasına neden olur(66). Hipertiroidizmde osteoporoz ve kırık riski artmıştır(67).

Hipertiroidizm kadınlarda oligomenore ve anovulatuvar infertilite, erkeklerde jinekomasti, libido azalması ve erektil disfonksiyona sebep olabilir(68-70).

Hipertiroidizmde kırmızı kan hücresi artar ancak plazma hacmi daha fazla artış gösterdiğinden normositik normokromik anemi meydana gelir(71).

Hipertiroidizimli hastalar düşük total kolesterol ve düşük HDL(yüksek yoğunluklu lipoprotein) konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir(72). Ayrıca hipertiroidizm tedavi edilmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransına neden olur(73).

### **2.9.2. Tanı**

Hipertiroidizmde tanı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, terleme, sıcağa tahammülsüzlük, nefes darlığı, iştah artışı, oligomenore, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare gibi hipertiroidizm düşündürülen belirti ve bulgular ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk bakılacak tetkikler TSH ve sT<sub>4</sub>'tür. sT<sub>4</sub> normal bulunursa sT<sub>3</sub> bakılmalıdır(74).

Hipertiroidizm aşikar veya subklinik olabilir. Aşikar hipertiroidizm düşük serum TSH ve yüksek serum T<sub>4</sub> ve/veya T<sub>3</sub> ile karakterizedir. Subklinik hipertiroidizmde ise serum TSH düşük ancak T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> normaldir(57).

Tirotoksikozlu hastaların %95'inde T<sub>4</sub> artışı vardır. %5'lik bir grupta ise T<sub>3</sub> toksikozu olarak bilinen normal T<sub>4</sub> ve artmış T<sub>3</sub> görülür. Çoğu hipertiroidizm vakasında negatif geri besleme nedeniyle TSH baskılı görülür(63). Yüksek sT<sub>4</sub> ve normal TSH bulunması, hipofiz kaynaklı TSH salgılayan adenomu veya tiroid hormon direncini akla getirir(74).

Biyokimyasal ve klinik özellikler belirlendikten sonra ultrason ve radyoaktif iyot uptake taraması tanı ve tedavi planlamasında önemli rol oynar(75). Teknesyum-99m(99mTc) tutulum veya RAI tutulumu düşük tutulumlu tirotoksikozu (tiroidit, ekzojen tiroid hormonu kullanımı gibi), normal-yüksek tutulumlu hipertiroididen (Graves hastalığı, TMNG, TA gibi) ayırmayı sağlar(74). Fizik muayene ve tiroid ultrasonografisinde nodüler tiroid saptandıysa sintigrafi ve radyoaktif iyot alımı hangi nodüllerin hiperfonksiyone olduğunu gösterir. Toksik adenom ultrasonda genellikle hipoekojenik tek bir nodül olarak görülür(34).

Toksik multinodüler guatrda nodüller çoğunlukla belirgin bir kapsülü olmayan ve normal tiroid dokusu ile sınır geçişi belirsiz, parankimden güçlükle ayırt edilebilen izoekoik ya da hiperekojen, homojen iç yapıda ya da gelişmiş olan dejenerasyon türüne bağlı olarak heterojen özelliktedir. Çoğunlukla bilateral ve çok sayıda izlenirler(76).

Ultrasonun avantajları iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalınmaması, tiroid nodüllerinin tespitinde daha yüksek doğruluk ve radyoaktif iyot alımına göre daha düşük maliyetli olmasıdır(77).

Radyoaktif iyot alımı toksik multinodüler guatrda asimetric ve irregüler patern gösterirken toksik adenomda lokalize fokal bir alanda artmış ve kalan tiroid dokusu baskılanmıştır(75).

### **2.9.3. Tedavi**

Tirotoksikoz tedavisi altta yatan nedene bağlıdır. Tedavi seçenekleri antitiroid ilaçlar(ATİ), radyoaktif iyot(RAI), cerrahi ve semptom kontrolü için kullanılan ilaçlardan oluşur(8).

En sık kullanılan antitiroid ilaçlar tiyonamidler; propiltiourasil(PTU) ve metimazol(MMI)dür(78). Tiyonamidler tiroid hormon sentezini bloke eder. Ek olarak PTU T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e periferik dönüşümünü inhibe eder. Başlangıç tedavisinde 4 haftada bir tiroid fonksiyon testleri tekrarlanır ve dozaj ayarlanır. Tiyonamidlerin yan etkileri anormal tat, kaşıntı, ürtiker, ateş, artralji, kolestatik sarılık, trombositopeni, lupus benzeri sendrom, hepatit ve agranülositozdur(63).

PTU'in hepatotoksisiteye neden olabilmesi, metimazol ile ötiroidizme daha hızlı ulaşılması, günde bir doz alınması ve bu nedenle daha iyi hasta uyumunun sağlanması, daha az toksik olması nedeniyle ilk tercih edilecek ilaç metimazoldür. PTU'in tercih edildiği üç durum vardır bunlar; gebeliğin ilk trimesterindeki hastalar, hayatı tehdit eden tirotoksikozu veya tiroid fırtınası olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak, metimazole karşı minör yan etki gelişen ve kalıcı tedaviyi(cerrahi, RAİ) kabul etmeyen hastalardır(2).

TA ve TMNG tanılı hastalarda antitiroid ilaçlar genellikle cerrahi veya RAİ ile kalıcı tedavi öncesi ötiroidizmi sağlamak için ve cerrahi/RAİ tedavisi kontrendike ise veya hastanın yaşam beklentisi kısa ise uzun süreli tedavi olarak kullanılabilir(57).

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda uzun süreli tiyonamid tedavisi yerine cerrahi veya radyoiyot tedavisi önerilir. Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında, eşlik eden nodüllerin benign olduğu biliniyorsa tedavide RAİ seçilebilir(76). Hipotiroidizm riski ve eksojen tiroid hormon tedavisi gereksinimi cerrahi sonrası %100'dür(2). Radyoiyot ve cerrahi arasındaki seçim deneyimli tiroid cerrahlarının bölgesel varlığına ve bireysel hasta faktörlerine dayanmaktadır:

-Çok büyük guatr (>80 gr), bası/obstrüksiyon semptom veya belirtileri, ötiroidizme hızlı dönüş ihtiyacı, tiroid kanseri, primer hiperparatiroidizm olan hastalarda cerrahi tercih edilir.

-Bazı ülkelerde radyasyon güvenlik yönetmeliği nedeniyle radyoiyot alan annelerin bebeklerinden beş güne kadar uzak kalması tavsiye edilmektedir, bu

durumda eğer uygun bebek bakımı sağlanamayacaksa hastalar birkaç yıl antitiroid ilaç almayı veya cerrahi tercih edebilir.

-Hastanın radyasyon maruziyeti, genel anestezi veya cerrahi komplikasyonlarla ilgili korkuları genellikle kararı etkiler ve bazı hastalar hem radyoyotu hem cerrahi reddedebilir. Bu durumda antitiroid ilaç tedavisi tolere edilebildiği ve hipertiroidizm kontrol altına alınabildiği sürece kullanılabilir. Perkütan etanol enjeksiyonu veya lazer tedavisi uzun süreli antitiroid ilaç tedavisine alternatiftir.

TMNG veya TA tedavisi için radyoyot ve cerrahi karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Her iki tedavi de çoğu hastada biyokimyasal hipertiroidizmi giderir(2).

Cerrahi öncesinde hastalara mutlaka beta bloker başlanır ve ATİ ile ötiroidizm sağlanır(74).

Hiperfonksiyonel nodüllerin ablasyonu için farklı alternatif tedaviler kullanılmıştır. Bunlar ultrasonografi eşliğinde perkütan etanol enjeksiyonu(PEI), termal ve radyofrekans ablasyondur. Komplikasyonları sinir hasarı, abse ve hematomdur. PEI ve diğer alternatif tedaviler yalnızca standart tedavilerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu veya hasta tarafından reddedildiği durumlarda kullanılmalıdır(2).

### **2.9.3.1. Radyoaktif İyot Tedavisi**

Radyoaktif iyot tedavisi güvenli ve uygun maliyetlidir. Mutlak kontrendikasyonları arasında gebelik, emzirme, gebeliğin planlanması ve radyasyon güvenliği tavsiyelerine uyulamaması yer alır. Ayrıca tiroid kanseri veya şüphesi olan hastalarda, aktif orta-şiddetli Graves orbitopatisi olan hastalarda kontrendikedir(57).

Radyoyot genellikle ayaktan tedavi şeklinde oral yoldan kapsül olarak verilir ve ağırlıklı olarak tiroid tarafından alınır(79). Radyoyot konsantrasyonu

hiperfonksiyonel nodüllerde yoğunlaşır paranodüler tiroid dokusu çok daha az radyasyon alır(80). Radyoiodot tiroid dokusunda hızla konsantre olur, 6-18. haftalar içerisinde adenom ve otonom nodüllerin destrüksiyonuna ve doku hasarına neden olur(10,11).

Hipertiroidizmde RAİ tedavisinin başarısı hastayı ötiroid veya hipotiroid duruma getirmek demektir ve uygulanan radyoiodot aktivitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. RAİ tedavisinin sonucunu öngörmek zordur. Hem hipotiroidi gelişme riskini ortadan kaldıracak hem de hipertiroidizmi tedavi edecek optimal doz bireyseldir ve belirlenmesi zordur(81).

Doz sabit bir dozda verilebilir veya radyoaktif iyot alımına göre tiroid bezinin boyutuna göre hesaplanabilir(82).

Sabit doz kullanıldığında toksik nodüler guatr tedavisi için önerilen doz 10-20 mCi'dir(8,83).

RAİ tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri 1-2 ay içinde kontrol edilmelidir ve en az 6 ay boyunca 4-6 haftada bir veya hipotiroidi gelişmiş ise sabit dozda tiroid hormon replasmanı sağlanana kadar kontroller sürdürülmelidir. Çoğu hasta tedaviye 4-8 hafta içinde yanıt verir, klinik semptomlar düzelir ve tiroid fonksiyon testleri normalleşir veya hipotiroidizm gelişir(75).

RAİ tedavisi sonrası ötiroid veya hipotiroid durumunun başarılı olarak kabul edildiği bir çalışmada TA'da %93.7, TMNG'de %81.1 tedavi başarısı saptanmıştır(84).

RAİ sadece hipertiroidizmi iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda adenomların boyutunu da azaltır(10,11).

### **2.9.3.2. Cerrahi**

Hipertiroidizm cerrahisinin avantajları %100'e yakın iyileşme oranları, rastlantısal kanserlerin tanımlanması, ötiroid veya hipotiroid durumun hızlı bir şekilde elde

edilmesidir(2). Dezavantajları ise kanama, hipokalsemi, rekürren laringeal sinir felci, ömür boyu tiroid hormon replasmanı ihtiyacı gibi tiroid cerrahisinin perioperatif ve postoperatif riskleridir(75).

Yılda 100'den fazla tiroid ameliyatı yapan cerrahlarda riskler çok düşük olmaktadır(85-88). Rekürren laringeal sinir yaralanması riski %1'in altında, geçici hipokalsemi riski %10'un altındadır(89).

Genç ve orta yaşlı hastalarda, MNG'de, Evre II-III guatr varlığında, kanser kuşkusu varlığında, intratorasik uzanımı olan tiroide ve gebelik planlayan hastada tirotoksikozun hızlı düzeltilmesi gerekiyorsa cerrahi tedavi tercih edilmesi daha uygundur(74).

Cerrahi seçilecekse TMNG için total tiroidektomi öncelikli önerilmektedir. TA'da ultrasonografi değerlendirilmesiyle birlikte mümkünse lobektomi yapılabilir(2).

Preoperatif ötiroidiyi sağlamak için antitiroid ilaç başlanmalıdır. Ciddi tirotoksikozu olanlar, mevcut kardiyovasküler hastalığı olanlar ve yaşlı hastalar dahil yüksek riskli hastalarda beta blokaj başlatılmalıdır(57). Ameliyat sonrası antitiroid ilaçlar ve beta blokerler kesilir(75).

Postoperatif TMNG'de tiroid hormon replasmanı hastanın kilosuna ve yaşına uygun dozda başlanmalıdır. TSH stabilize olana kadar 1-2 ayda bir, stabilize sağlanınca yıllık olarak ölçülmelidir. TA'da operasyondan 4-6 hafta sonra TSH ve serbest T<sub>4</sub> ölçülmeli ve TSH kalıcı olarak yüksekse tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır(6).

### **2.9.3.3. Semptomatik tedavi**

Hipertiroidizm birçok dokuda artan sayıda beta adrenerjik reseptör ile ilişkilidir(90). Beta adrenerjik aktivitede ortaya çıkan artış hipertiroidizmle ilgili semptomların çoğundan sorumludur. Bu durum beta blokerlerin çarpıntı,

taşikardi, titreme, anksiyete ve ısı intoleransı dahil semptomların çoğunu hızla iyileştirmesini açıklar(91).

Beta blokerler semptomatik tirotoksikozlu tüm hastalarda, yaşlı hastalarda, taşikardi veya kardiyovasküler hastalığı olanlarda önerilmektedir(2).

Propranolol en sık kullanılan beta blokerdir ve günde 4 kez 10-40 mg dozunda verilir(87). Ayrıca atenolol günde 1-2 kez 25-100 mg dozunda, metoprolol günde 2-3 kez 25-50 mg dozunda ve nadolol günde 1 kez 40-160 mg dozunda kullanılabilir(2).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği ve Çanakkale Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde toksik adenom ve toksik multinodüler guatr tanısı ile takip edilen ve Ocak 2014-Şubat 2020 tarihleri arasında ilk kez radyoaktif iyot tedavisi alan 237 hasta tarandı, 18 yaş üstü, tedavi sonrası en az 1 ay takip edilen, klinik ve laboratuvar kayıtları arşivde mevcut olan 133 hasta dahil edildi. Tedavi sonrası kontrole gelmeyen, klinik ve laboratuvar kayıtlarına ulaşılamayan 104 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastalar tedaviye yanıt durumuna göre gruplandırıldığında 82(%61,7) ötiroid, 41(%30,8) hipotiroid ve 10(%7,5) hipertroid hasta mevcuttu. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ötiroidi ve hipotiroidinin sağlanması remisyon olarak değerlendirildi. Hipertiroidinin devam etmesi başarısız tedavi olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, tanısı, cinsiyeti, RAİ tedavisinden önce ATİ alıp almadığı, RAİ tedavisi öncesi TSH, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, Anti TPO, Anti Tg değerleri, tiroid volümü, nodül boyutu, aktif nodül sayısı, teknesyum tutulumu, uygulanan I-131 dozu, RAİ tedavi sonrası tedavi yanıtı, RAİ tedavi sonrası takip süresi, ötiroid olma süresi, hipotiroid olma süresi kaydedildi. Hastaların verileri incelendiğinde hastalara oral kapsül olarak 15 ve 20 mCi olarak sabit tedavi dozu uygulaması yapıldığı görüldü.

Takip esnasında ilk defa ötiroidi saptanan ay ötiroidiye girme ayı olarak kabul edildi, takip esnasında ilk defa hipotiroidi saptanan ay hipotiroidiye girme ayı olarak kabul edildi. Takip süresi ay olarak belirtildi.

Tc 99m perteknetat tutulumu için 20.dakikada ölçülen değerler alındı normal uptake aralığı %0,3-3 idi.

Hastalarda aktif nodüllerin USG ile ölçülen en geniş çapları toplamı nodül boyutu olarak kabul edildi. Tiroid bezi hacmi USG ile ölçülen üç boyutun (derinlik, genişlik, uzunluk)  $\pi/6$  (0,52) ile çarpılması sonucunda hesaplandı.

Tiroid fonksiyon testleri için Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nın referans aralıklarındaki değerler normal olarak kabul edildi, Çanakkale Devlet Hastanesi'nden alınan değerler birimlerin aynı olması için dönüştürüldü. Referans aralıkları sT3 için 2-4,4 pg/mL, sT4 için 0,93-1,7 ng/dL, TSH için 0,27-4,2 uIU/mL, Anti tg için 0-115 IU/mL, Anti TPO için 0-34 IU/mL idi. Anti tg ve Anti TPO referans aralığının üzerinde olan değerler pozitif kabul edildi.



## 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu araştırmanın verileri SPSS 23.0 istatistik paket programına aktarılmıştır. Veri kontrolü ve analizleri bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı değişkenlerin gösteriminde yüzde, ortanca, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde öncelikle normal dağılıma uygunluk testi yapılmış, değişkenlerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Kruskal Wallis varyans analizi testinin post hoc değerlendirmesinde Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanılmıştır.

Hipotiroidiye girme durumu ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Bağımlı değişken olarak hipotiroidiye girmiş olmak ve ötiroidi durumu ya da hipertiroidide kalmış olmak alınmıştır (Hipotiroidi:1, Ötiroidi veya hipertiroidi:0). Bağımsız değişkenler yaş, teknesyum tutulumu (%), nodül hacmi (mm), TSH (uIU/mL), ATİ kullanma durumu (ATİ kullanan:1, ATİ kullanmayan:0), takip süresi (ay), st4(ng/dL,), st3 (pg/mL), tiroid hacmi (ml) alınmıştır. Lojistik regresyon analizinde Backward Conditional yöntemi kullanılmıştır. Analiz 5 basamakta tamamlanmıştır. Nagelkerke R Square değeri birinci basamakta 0,624 iken beşinci basamakta 0,581 olarak hesaplanmıştır.

İncelenen hastaların remisyona ve hipotiroidiye girme durumları Kaplan Meier Analizi ile incelenmiş olup ortanca ve ortalama remisyona girme süreleri hesaplanmıştır.

Tiroid hacminin hipotiroidiyi öngörme durumu ROC Curve analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analizde hipotiroidi için tiroid hacmi değerinin öngörme durumu hesaplanmıştır. Yapılan analizde eğri altında kalan alan değeri 0,733 (Standart hatası:0,053; %95 GA:0,629-0,837) olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidi tanısı için kesim değeri 28,45 alındığında sensitivitesi %79,3, spesifitesi %52,2 olarak tespit edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 133 hasta alındı. Hastaların 86'sı (%64,7) kadın, 47'si (%35,3) erkek olup yaş ortalamaları  $67,2 \pm 10,2$  (min.:33, maks.:84, medyan:69) idi. Hastaların 82'si (%61,7) RAİ tedavisi öncesi ATİ kullanmış, 51'i (%38,3) kullanmamış idi. Hastaların 77'si (%57,9) toksik multinodüler guatr, 56'sı (%42,1) toksik adenom tanılı idi. 58 hastada (%43,6) RAİ tedavisi öncesi anti TPO negatif, 8 hastada (%6) pozitif idi, 69 hastanın anti TPO testine ulaşılamadı. 39 hastada (%29,3) RAİ tedavisi öncesi anti TG negatif, 4 hastada (%3) pozitif idi, 90 hastanın anti TG testine ulaşılamadı. Radyoaktif iyot tedavi sonrası hastaların 82'si (%61,7) ötiroid olmuş, 41'inde (%30,8) hipotiroidi gelişmiş, 10 hasta (%7,5) hipertiroid kalmıştır (Tablo 5.1). Kadın hastaların yaş ortalaması  $66,4 \pm 11,0$  (min.:33, maks.:84, medyan:67), erkek hastaların ise  $68,7 \pm 8,3$  (min.:47, maks.:83, medyan:70) idi. Toksik multinodüler guatr tanılı hastalarda yaş ortalaması  $69,7 \pm 8,7$  (min.:46, maks.:84 median:71), toksik adenom tanılı hastalarda ise  $63,8 \pm 11,0$  (min.:33, maks.:83 median:65) idi.

**Tablo 5.1:** Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, ATİ öyküsü, tanı, tedavi yanıtı, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliği açısından sayı ve yüzdeleri

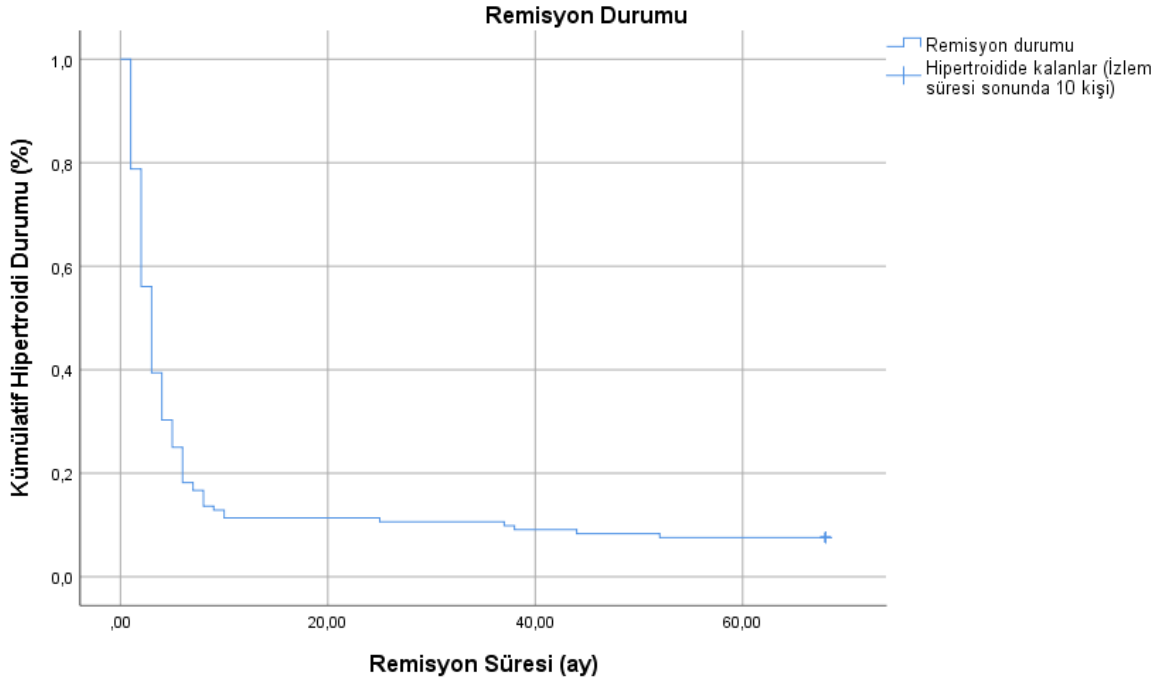
Cinsiyet	n (%*)
Erkek	47 (35,3)
Kadın	86 (64,7)
<b>ATİ öyküsü</b>	
Yok	51 (38,3)
Var	82 (61,7)
<b>Tanı</b>	
TA	56(42,1)
TMNG	77(57,9)
<b>Tedavi yanıtı</b>	
Ötiroid	82(61,7)
Hipotiroid	41(30,8)
Hipertiroidi	10(7,5)
<b>Anti TPO pozitifliği</b>	
Negatif	58(43,6)
Pozitif	8(6,01)
<b>Anti TG pozitifliği</b>	
Negatif	39(29,3)
Pozitif	4(3,0)

/\*: Çalışmaya alınan 133 kişi üzerinden alınan yüzdelerdir.

Hastaların yaş ortancası 69 (min:33, max:84), verilen radyoaktif iyot tedavi dozu ortancası 15 mCi (min:15, max:20), takip süresi ortancası 24 ay (min:1, max:68), sT4 ortancası 1 ng/dL (min:0,08, max:4,26), sT3 ortancası 0,47 pg/mL (min:0,07, max:7,84), nodül boyut ortancası 29,9 mm (min:7, max:100), tiroid hacim ortancası 25,9 ml (min:6,5, max:118) ve tc tutulum ortancası %17,9 (min:1,9, max:96,5) idi(Tablo 5.2).

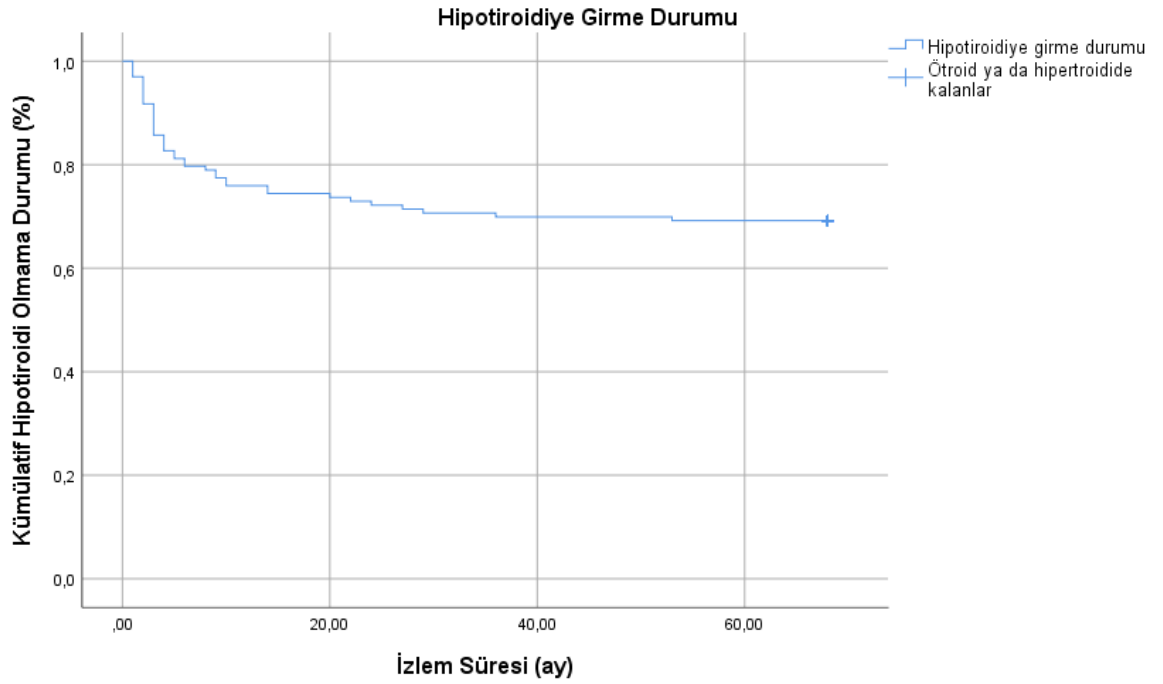
**Tablo 5.2:** Çalışmaya alınan hastaların yaş, RAİ tedavi dozu, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi ve tc tutulum dağılımı

	<b>Ortanca(min-max)</b>
Yaş(yıl)	69,0(33,0-84,0)
RAİ tedavi dozu (mCi)	15 (15-20)
Tsh(uIU/mL)	0,04 (0,001-4,48)
Takip süresi(ay)	24(1-68)
sT4(ng/dL)	1,0(0,08-4,26)
sT3(pg/mL)	0,47(0,07-7,84)
Nodül boyutu(mm)	29,9(7-100)
Tiroid hacmi(ml)	25,9(6,5-118)
Tc Tutulumu(%)	17,9(1,9-96,5)



**Şekil 5.1:** İncelenen hastaların remisyon girme durumlarının Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi

Bu araştırmada 133 hipertiroid hasta remisyon (ötiroidi ve hipotiroidi durumu) girme durumu ve süresi açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirmede Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. RAİ tedavisi sonrası ilk 10 ay içerisinde hızlı bir şekilde remisyon girildiği ve 10. aya kadar olan kontrol vizitleri değerlendirildiğinde 117 hastanın remisyon girmiş olduğu görüldü (%88). En uzun takip süresi olan 68. aya kadar olan kontrol vizitleri değerlendirildiğinde ise remisyon girmeyen hasta sayısının sadece 10 olduğu görüldü(%7,5)(Şekil 5.1).



**Şekil 5.2:** İncelenen hastaların hipotiroidiye girme durumlarının Kaplan Meier Analizi ile değerlendirilmesi

RAİ tedavisi sonrası toplamda 41 hastada hipotiroidi geliştiği görüldü (%30,8). Hipotiroidiye girme durumu Kaplan-Meier analizi ile incelenmiştir. RAİ tedavisi sonrası ilk 10 ay içerisinde hızlı bir şekilde hipotiroidi geliştiği ve 10. Aya kadar olan kontrol vizitleri değerlendirildiğinde 32 hastanın hipotiroidiye girmiş olduğu görüldü (%24). Hipotiroidiye girme ay ortancası 4 ay olup (Min-Maks:1-53) ortalaması  $8,9 \pm 11,2$  aydır (Şekil 5.2).

Hastaları toksik adenom ve toksik multinodüler guatr olarak tanıya göre sınıflandırdığımızda TSH, takip süresi, sT4, nodül boyutu, tiroid hacmi, Tc tutulumu ve RAİ tedavi dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TA ve TMNG grupları arasında yaş ve RAİ tedavisi öncesi sT3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. TMNG tanılı hastaların yaş ortalaması daha büyük idi( $p=0,002$ ). TA grubunda sT3 düzeyi daha yüksek idi( $p=0,020$ ) (Tablo 5.3).



**Tablo 5.3:** Tanı grupları arasında yaş, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi, tc tutulum dağılımı ve RAİ tedavi dozunun karşılaştırılması

	TA		TMNG		
	ort±ss	ortanca (min-maks)	ort±ss	ortanca (min-maks)	p
Yaş(yıl)	63,96(±10,87)	65(33-83)	69,48(±8,98)	71 (46-84)	<b>0,002</b>
TSH (uIU/m/ L)	0,24(±0,67)	0,03(0,001- 4,48)	0,31(±0,66)	0,07 (0,001-3,48)	0,373
Takip süresi(a y)	26(±18,53)	20(1-68)	25,58(±15,7)	25 (1-61)	0,773
sT4(ng/ dL)	1,12(±0,62)	1,01(0,08- 4,26)	0,99(±0,32)	0,97 (0,09-1,8)	0,402
sT3(pg/ mL)	1,89(±1,81)	0,69(0,3- 7,84)	1,0(±1,26)	0,44 (0,07-4,49)	<b>0,020</b>
Nodül boyutu( mm)	26,21(±10,84)	28(7-45)	32,47(±18,6)	30 (8-100)	0,154
Tiroid hacmi( ml)	25,23(±14,66)	25,48(6,5- 68,52)	31,46(±21,0)	27 (8,8-118)	0,060
Tc tutulum u(%)	20,0(18,1)	13,3(1,9- 58,9)	24,24(19,2)	18,4 (2,8-96,5)	0,151
RAİ tedavi dozu(m Ci)	15,8(1,93)	15(15-20)	15,5(1,53)	15 (15-20)	0,216

ort±ss: ortalama±standart sapma p: Mann-Whitney U testi

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr grupları arasında kategorik değişkenlerden cinsiyet, ati kullanımı, anti tpo pozitifliği, anti tg pozitifliği açısından fark yoktu(Tablo 5.4).

**Tablo 5.4:** Tanı grupları arasında cinsiyet, ATİ öyküsü, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliğinin karşılaştırılması

	TA	TMNG	p
<b>Cinsiyet</b>			0,238
Erkek	23	24	
Kadın	33	53	
<b>ATİ öyküsü</b>			0,864
Yok	21	30	
Var	35	47	
<b>Anti TPO pozitifliği</b>			0,237
Negatif	27	31	
Pozitif	2	6	
<b>Anti TG pozitifliği</b>			0,140*
Negatif	17	22	
Pozitif	0	4	

p=Ki-Kare testi

\*:Fisher's Exact testi

Tedavi sonrasında TA tanılı hastaların %57,1'i (n=32) ötiroid, %41,1'i (n=23) hipotiroid olmuş, %1,8'i (n=1) hipertiroid kalmıştır. TMNG tanılı hastaların %64,9'u (n=50) ötiroid, %23,4'ü (n=18) hipotiroid olmuş, %11,7'si (n=9) hipertiroid kalmıştır. Tanıya göre tedavi sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,013). TMNG tanılı hastalarda hipertiroid kalma durumu TA tanılı hastalardan daha yüksek idi(Tablo 5.5).

**Tablo 5.5:** Tanı grupları arasında tedavi yanıtının karşılaştırılması

Tedavi yanıtı	TA		TMNG	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Ötiroid	32	57,1	50	64,9
Hipotiroid	23	41,1	18	23,4
Hipertiroid	1	1,8	9	11,7
P	<b>0,013</b>			

p= Ki-Kare testi

TA ve TMNG gruplarında ötiroid-hipotiroid durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,07)(Tablo 5.6).

**Tablo 5.6:** Tanı grupları arasında ötiroidi-hipotiroidi durumunun karşılaştırılması

Tedavi yanıtı	TA		TMNG	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
ötiroidi	32	58,2	50	73,5
hipotiroidi	23	41,8	18	26,5
p	0,07			

p=Ki-Kare testi

Hastalar tedavi yanıtına göre gruplandırıldığında; gruplar arasında yaş ortancaları açısından ( $p=0,363$ ), TSH ortancaları açısından ( $p=0,390$ ), sT4 ortancaları açısından ( $p=0,498$ ), sT3 ortancaları açısından ( $p=0,992$ ) ve nodül boyutu ortancaları açısından ( $p=0,882$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,011$ ). Hipotiroid hastalarının takip süresi ortancası ötiroid hastaların ortancasından daha yüksekti ve bu fark Dunn Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlıydı ( $p=0,010$ ).

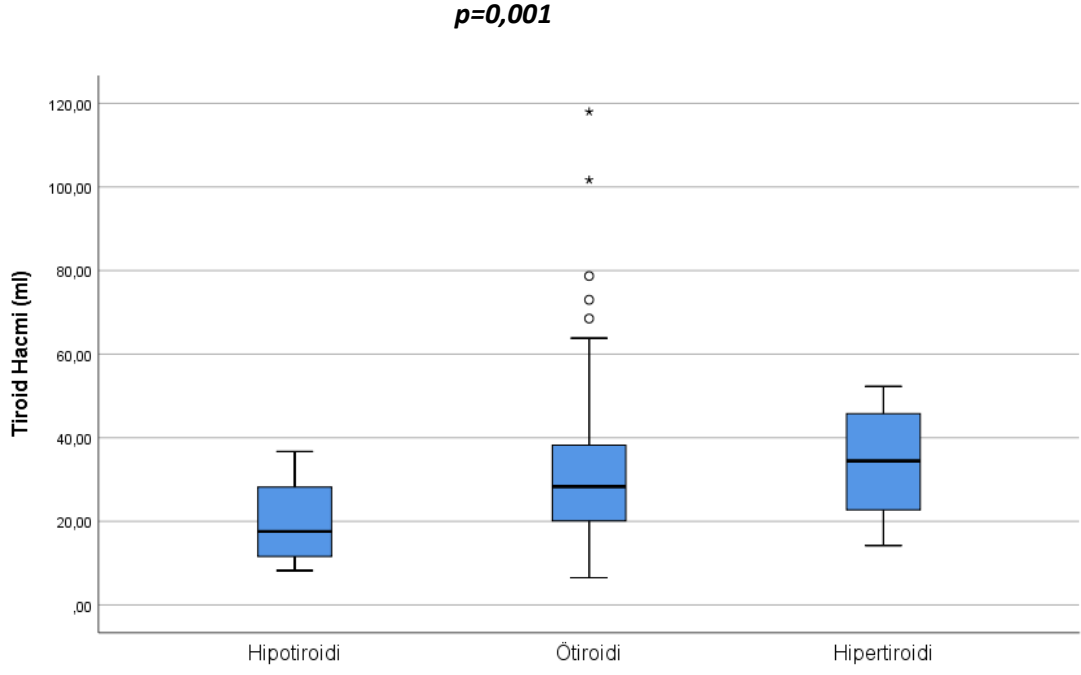
İncelenen hastalarda tiroid hacmi açısından ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Hipotiroid olanların tiroid hacmi ortancası ötiroid ve hipertiroid olanlardan daha düşüktür. Bu farklılık ötiroid ve hipotiroid olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,016$ ), hipertiroid olanlarla anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,016$ ). Hipertiroid olanlar ile hipotiroid olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,016$ ) (Tablo 5.7) (Şekil 5.3).

İncelenen hastalarda takip süresi açısından ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,011$ ). Yapılan değerlendirmede hipotiroid olan hastaların takip süresi, hipertiroid ve ötiroid olan hastalara göre daha uzun saptanmıştır (Tablo 5.7).

**Tablo 5.7:** Ötiroidi-hipotiroidi-hipertiroidi grupları arasında yaş, TSH, takip süresi, sT4, sT3, nodül boyutu, tiroid hacmi, tc tutulumu ve RAİ tedavi dozunun karşılaştırılması

	Ötiroidi		Hipotiroidi		Hipertiroidi		p
	ort±ss	ortanca (min-maks)	ort±ss	ortanca (min-maks)	ort±ss	ortanca (min-maks)	
Yaş(yıl)	67,3 ±10,3	69,0 (33,0-84,0)	66,0 ±10,6	67,0 (45,0-84,0)	71,3 ±5,5	73,0 (61,0-78,0)	0,363
TSH (uIU/mL)	0,20 ±0,48	0,03(0,01-3,16)	0,47 ±0,96	0,11 (0,001-4,48)	0,22 ±0,31	0,1(0,002-0,82)	0,390
Takip süresi(ay)	22,9 ±15,9	19,0(1-63)	32,7 ±16,5	30 (2-68)	22,6 ±16,6	23(1-51)	<b>0,011</b>
sT4 (ng/dL)	1,03 ±0,35	1,04(0,08-1,8)	1,08 ±0,67	0,93 (0,45-4,26)	0,97 ±0,35	1,02(0,51-1,49)	0,498
sT3 (pg/mL)	1,35 ±1,52	0,45(0,07-4,49)	1,59 ±1,75	0,5 (0,26-7,84)	0,87 ±1,24	0,47(0,41-4,19)	0,992
Nodül boyutu (mm)	30,6 ±17	29,8(7-100)	27,8 ±12,9	29 (7,8-71,5)	32,5 ±22,8	30(9,5-88)	0,882
Tiroid hacmi (ml)	33 ±21,6	28,3(6,5-118)	19,4 ±8,9	17,6 (8,2-36,7)	34,0 ±14,0	34,4(14,2-52,3)	<b>0,001</b>
Tc Tutulumu(%)	23,2 ±18,9	18,4(1,9-96,5)	22,5 ±20,9	15,7 (5,1-75,2)	24,4 ±17,1	17,9(9,1-58,1)	0,780
RAİ tedavi dozu (mCi)	15,67 ±1,71	15(15-20)	15,73 ±1,78	15 (15-20)	15,5 ±1,58	15(15-20)	0,928

ort±ss: ortalama±standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi



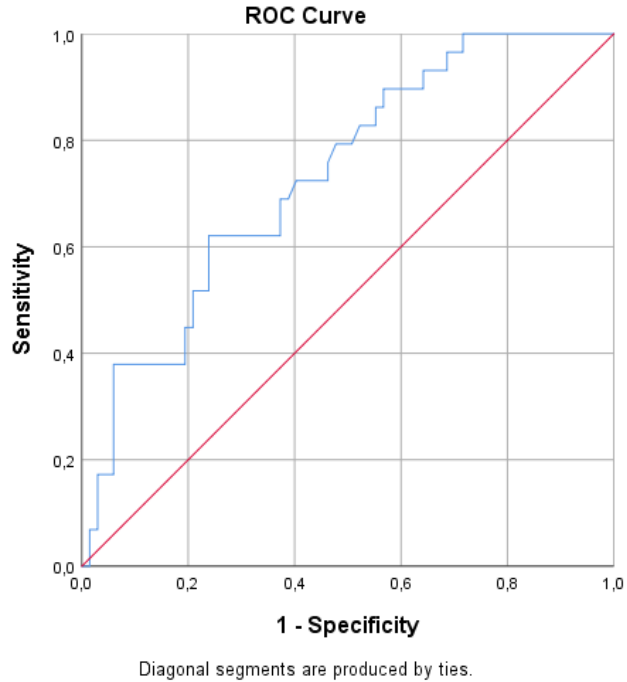
**Şekil 5.3:** Tedavi sonucuna göre tiroid hacmi dağılımı

Tedavi sonuç grupları arasında cinsiyet açısından( $p=0,273$ ), ATİ kullanımı açısından( $p=0,052$ ), anti tpo pozitifliği açısından ( $p=0,323$ ) ve anti tg pozitifliği açısından( $p=0,519$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 5.8).

**Tablo 5.8:** Ötiroidi-hipotiroidi-hipertiroidi grupları arasında cinsiyet, ATİ öyküsü, anti tpo pozitifliği ve anti tg pozitifliğinin karşılaştırılması

	Ötiroid	Hipotiroid	Hipertiroid	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Cinsiyet</b>				0,273
Erkek	27 (32,9)	14 (34,1)	6 (60,0)	
Kadın	55 (67,1)	27 (65,9)	4 (40,0)	
<b>ATİ öyküsü</b>				0,052
Yok	38 (46,3)	11 (26,8)	2 (20,0)	
Var	44 (53,7)	30 (73,2)	8 (80,0)	
<b>Anti TPO pozitifliği</b>				0,323
Negatif	33(91,7)	20(80)	5(100)	
Pozitif	3(8,3)	5(20)	0(0)	
<b>Anti TG pozitifliği</b>				0,519
Negatif	22(91,7)	14(93,3)	3(75)	
Pozitif	2(8,3)	1(6,7)	1(25)	

$p=$  Ki-kare testi



**Şekil 5.4:** Tedavi sonrası hipotiroidiyi öngörmek amaçlı tiroid volümü üzerinden yapılan ROC analizi

Tiroid hacminin hipotiroidiyi ön görme durumu ROC Curve analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analizde hipotiroidi için tiroid hacmi değerinin öngörme durumu hesaplanmıştır. Yapılan analizde eğri altında kalan alan değeri 0,733 (Standart hatası:0,053; %95 GA:0,629-0,837) olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidi tanısı için kesim değeri 28,45 ml alındığında sensitivitesi %79,3, spesifitesi %52,2 olarak tespit edilmiştir. Bu değer pozitif prediktif değeri %41,8 ve negatif prediktif değeri %85,4 olarak tespit edilmiştir(Şekil 5.4)(Tablo 5.9, 5.10 ve 5.11).

**Tablo 5.9:** Hipotiroidiyi öngörmeye tiroid hacminin kesim değerinin ROC curve sonuçları

Eşik değeri	Sensitivity	1 -Specificity
5,5000	,000	,000
7,3500	,000	,015
25,4420	,655	,373
25,4885	,690	,373
25,5965	,690	,388
<b>25,9690</b>	<b>,724</b>	<b>,403</b>
<b>26,4190</b>	<b>,724</b>	<b>,418</b>
<b>26,7500</b>	<b>,724</b>	<b>,433</b>
<b>26,9500</b>	<b>,724</b>	<b>,448</b>
<b>27,6055</b>	<b>,724</b>	<b>,463</b>
<b>28,2555</b>	<b>,759</b>	<b>,463</b>
<b>28,4500</b>	<b>,793</b>	<b>,478</b>
<b>28,7500</b>	<b>,793</b>	<b>,493</b>
29,0000	,793	,507
29,2500	,828	,522
75,8500	1,000	,955
90,1965	1,000	,970
109,8465	1,000	,985
119,0000	1,000	1,000

**Tablo 5.10:** Hipotiroidiyi öngörmede tiroid hacminin 28,45 ml kesim değerine göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

	Tedavi Yanıtı					
	Hipotiroidi		Ötiroidi+Hipertiroidi		Toplam	
Tiroid hacmi	Sayı	Sensitivite	Sayı	Spesifite	Sayı	%
Hipotiroidi*	23	79,3	32	47,8	55	
Pozitif Prediktif değer		41,8		58,2		100,0
Diğerleri**	6	20,7	35	52,2	41	
Negatif Prediktif değer		14,6		85,4		100,0
<b>Toplam</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>96</b>	

\*: Tiroid hacmi 28,45 ml ve altı olan hastalar

\*\* : Tiroid hacmi 28,45 ml üzeri olan hastalar

**Tablo 5.11:** Hipotiroidi için tiroid hacmi(28,45 ml) değerinin öngörme durumu

Prediktör	Cut off değeri	Eğri altındaki alan	%95 GA	sensitivite	spesifite	p
Tiroid hacmi	28,45	0,733	0,629-0,837	%79,3	%52,2	0,006

p: fisher exact

Çalışmamızda hipotiroidiyi öngörme üzerine yapılan lojistik regresyon analizine göre nodül boyutu(p=0,045), takip süresi(p=0,030) ve tiroid hacmi(p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo 5.12).

Analize göre hipotiroidiyi öngörebilecek üç faktör saptanmıştır; nodül boyutu (OR 1.074; 95% GA1,002-1,153; p = 0.045), takip süresi (OR 1.118; 95% GA 1.011–1.236; p = 0.030) ve tiroid hacmi (OR 1,170; 95% GA1,044–1,311; p = 0.007). Nodül boyutu daha büyük, takip süresi daha uzun ve tiroid hacmi daha küçük olan hastalarda hipotiroidi riski daha yüksek saptanmıştır.

**Tablo 5.12:** Hipotiroidiye girme durumu ile ilişkili değişkenlerin Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Model 1	B	OR (%95 GA)	p
<b>Constant</b>	<b>-1,669</b>	<b>0,717</b>	<b>0,188</b>
<b>ATİ</b>			
0:Kullanmayan		1,0	
1:Kullanan	1,153	3,156(0,341-29,436)	0,311
<b>Yaş</b>	0,031	1,031(0,922-1,154)	0,591
<b>Total tutulum</b>	0,001	1,001(0,959-1,046)	0,953
<b>Nodül boyutu</b>	0,079	1,083(0,996-1,176)	0,061
<b>TSH</b>	1,319	3,739(0,879-15,909)	0,074
<b>Takip süresi</b>	<b>0,133</b>	<b>1,142(1,012-1,289)</b>	<b>0,031</b>
<b>st4</b>	-4,255	0,014(0,0001-1,836)	0,086
<b>Tiroid hacmi</b>	<b>-0,169</b>	<b>1,184(1,016-1,381)</b>	<b>0,030</b>
<b>Tanı</b>	-1,069	0,344(0,048-2,456)	0,287
<b>Model 5</b>			
<b>Constant</b>	1,377	3,963	0,530
<b>Nodül boyutu</b>	<b>0,072</b>	<b>1,074(1,002-1,153)</b>	<b>0,045</b>
<b>TSH</b>	1,100	3,004(0,868-10,402)	0,083
<b>Takip süresi</b>	<b>0,112</b>	<b>1,118(1,011-1,236)</b>	<b>0,030</b>
<b>st4</b>	-4,574	0,010(0,0001-1,114)	0,056
<b>Tiroid hacmi</b>	<b>-0,157</b>	<b>1,170(1,044-1,311)</b>	<b>0,007</b>

B: Beta katsayısı, OR: Odds Ratio, (%95 GA: Güven aralığı)

Lojistik regresyon analizi (Backward Conditional yöntemi)

**Bağımlı değişken:** Hipotiroidi:1, Ötiroidi veya hipertiroidi:0

**Bağımsız değişkenler:** Yaş, teknesyum tutulumu (%), nodül boyutu(mm), TSH (uIU/mL), ATİ kullanma durumu (ATİ kullanan:1, ATİ kullanmayan:0), takip süresi (ay), st4(ng/dL), st3 (pg/mL), tiroid hacmi (ml)

## 6.TARTIŞMA

Radyoaktif iyot tedavisi 70 yılı aşkındır hipertiroidizm tedavisinde kullanılmaktadır(83).

RAİ tedavisi hipertiroidizm için oldukça etkili bir tedavidir ancak tedavi sonrasında hastayı tiroid hormon replasmanına bağımlı hale getiren hipotiroidi gibi kronik bir hastalığa da neden olabilmektedir. Graves hastalığında birçok klinisyen rekürrens ve ikinci doz uygulamadan kaçınmak için hipotiroidiyi hedefler(81). Bu durum istenen bir sonuçtur ve ötiroidiyi yakalamak zordur. Graves tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda RAİ tedavisinden 6 ay sonrasında hipotiroidi oranları %70-75 civarındadır(88,92,93).

Toksik nodüllerde ise RAİ tedavisi sonrası bir yan etki olarak hipotiroidi önlenebilir bir sorundur. Tedavi sırasında kısmen etkilenen aktif nodül dışı tiroid doku fonksiyonunun normal sınırlarda kalması, tedavi sonrasında istenilen bir durumdur(94).

Biz çalışmamızda RAİ tedavisi alan toksik nodüllü hastalarda hipotiroidi sıklığını belirlemeyi ve bu durumu öngörebilecek faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Toksik adenom ve TMNG tanılı hastalarla yaptığımız çalışmada hastaların %88'inin ilk 10 ay içerisinde remisyona girdiğini(ötiroidi ve hipotiroidi) saptadık. Tedavi sonrasında hastaların %30.8'inde hipotiroidi geliştiğini gördük. Hipotiroidiye giren hastalarımızın büyük bir kısmı ilk 1 yıl içerisinde hipotiroidiye girmişti. Yakın tarihte hipertiroidili hastalarla yapılan bir çalışmada da RAİ tedavisinden 1 yıl sonrasında bizim çalışmamıza benzer şekilde %34,5 hipotiroidi görülmüştür(95).

Çalışmamızda tiroid hacmi azaldıkça hipotiroidi riskinin arttığını saptadık. Bu durum regresyon analizinde hipotiroidiyi öngörebilecek en önemli belirteçti. Hastanın tek aktif nodülü olması ya da çoklu aktif nodülleri olması hipotiroidi gelişimi açısından fark yaratmamıştır. Ancak aktif nodül boyutu ve takip süresi arttıkça hipotiroidi riskinin arttığını saptadık.

Machado ve arkadaşlarının yapmış olduğu Graves ve toksik nodülleri içeren 217 hastalık bir çalışmada daha düşük tiroid hacminin hipotiroidi ile ilişkili olduğu görülmüştür(96). Benzer şekilde Bakker ve arkadaşlarının graves hastalığı ve TMNG tanılı 159 hasta ile RAİ tedavisi sonrası 1 yıllık takip çalışmasında düşük tiroid hacminin hipotiroidizm ihtimalini arttırdığı görülmüştür(97). Aslında literatürdeki çalışmaların birçoğunda tiroid hacminin RAİ tedavisinin başarısını etkileyip etkilemediği değerlendirilmiş ve hipotiroidi gelişimi ile ilgili veriler değerlendirilmemiştir. Çalışmalarda genellikle tiroid hacmi arttıkça RAİ tedavisinin başarısının düştüğü görülmektedir. Vija Racaru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMNGli hastalarda tiroid volümü 40 ml ve üzerinde olanların persistan hipertiroidi ilişkili olduğu ve ötiroid hastaların tiroid hacimlerinin hipotiroidlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür(95). Bu da tiroid hacmi küçüldükçe RAİ tedavisinin tiroid dokusu üzerindeki etkisinin arttığını düşündürmektedir ve bu durum bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Yaş ve RAİ tedavisinin etkinliği ile ilgili veriler çelişkilidir. Bizim çalışmamızda yaş hipotiroidi gelişimini etkileyen bir faktör değildir. Literatürde de birçok çalışmada RAİ tedavisi sonrası hipotiroidi gelişimini yaştan etkilemediği belirtilmiştir(95,98-102). Knapska-Kucharska ve arkadaşlarının yaptığı tüm hipertiroidizm etiyolojilerini içeren ve demografik özelliklerin RAİ tedavisine etkisini değerlendiren 500 vakalık çalışmada yaş faktörünün etkisinin olmadığı gösterilmiştir(103).

Özellikle Graves hastalığında gençlerde hastalık daha şiddetli olabilir ve RAİ tedavisinin etkinliği daha düşük olabilir. Tamatea ve arkadaşlarının yaptığı çoğu Graves hastalarından oluşan bir çalışmada yaş azaldıkça RAİ tedavisinin etkinliği azalmaktadır(104). Ancak bunun tersini gösteren çalışmalar da vardır. Graves ve toksik adenom tanılı hastaları içeren iki ayrı çalışmada RAİ tedavisi sonrasında daha genç yaşlarda hipotiroidi ihtimalinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(83,105).

Çalışmamızda cinsiyet ile hipotiroidi gelişimi arasında ilişki saptamadık. Yapılan çalışmaların çoğunda bizim sonucumuza benzer şekilde cinsiyet RAİ tedavi sonucunu etkilemiyordu. Ahmad ve arkadaşlarının toksik nodülleri içeren yine

Bakos ve arkadaşlarının hem Graves hem toksik nodülleri içeren çalışmalarında ve yine Kahraman ve arkadaşlarının toksik nodüllerle yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada da cinsiyet ile RAİ tedavisi sonrası hipotiroidi gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır(99-101). Ancak cinsiyetin RAİ tedavisine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır bazı çalışmalarda kadınlarda hipotiroidinin daha fazla olacağı belirtilmiştir. Boelaert ve arkadaşlarının çalışmasında kadın cinsiyet hipotiroidi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır(83). Ancak başka bir çalışmada Graves tanılı 312 hastada RAİ tedavisi sonrası %69 oranında hipotiroidi görülmüştür ve erkek cinsiyet erken hipotiroidizm ile ilişkili bulunmuştur(88). Tüm hipertiroidizm etiyolojilerini içeren 137 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da erkeklerde RAİ tedavisi sonrası hipotiroidizm gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur(106). Çalışmalarda cinsiyet açısından çelişkili sonuçların olması çalışma dizaynlarının oldukça farklı olmasından, Graves hastalarının cinsiyetler arasında farklı seyir göstermesinden ve farklı çalışmalarda farklı miktarda RAİ dozu kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

Radyoaktif iyot dozunun yüksek verilmesi tedavi başarısını arttıracaktır ancak hipotiroidi riskini arttırmaktadır(107). Çalışmamızda hastalara ampirik doz RAİ uygulanmıştı ve hastaların %87 kadarı 15 mCi %13'ü 20 mCi almıştı. Çalışmamızdaki RAİ dozlarının benzer olması diğer faktörlerin hipotiroidi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Çoklu regresyon sonuçlarında verilen RAİ tedavi dozu hipotiroidi oranlarımızı etkilememişti. 15 ve 20 mCi arasındaki farkın hipotiroidi gelişimi üzerine etkili olabilecek kadar büyük olmadığı söylenebilir. Yapılan bir meta-analizde hesaplanmış ve sabit doz RAİ tedavisi alan toksik nodüler guatrli hastalar arasında hipotiroidizm gelişiminde önemli bir farklılık yoktur. Hesaplanmış doz uygulandığında %0.3 daha yüksek hipotiroidizm insidansı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir(108). Hesaplanan doz kullanımının sabit doz kullanımına daha üstün olduğuna dair yeterli veri yoktur(82). Ülkemiz de dahil olmak üzere birçok merkez pratik ve ekonomik nedenlerden dolayı ampirik doz uygulamaktadır(109,110).

Çalışmamızda RAİ tedavisi sonrası hipotiroidi gelişiminde nodül boyutunun da etkili olduğunu, nodül boyutu arttıkça hipotiroidi riskinin arttığını saptadık. Ancak literatürde nodül hacminin hipotiroidi sonucuna etkisini ortaya koyan veriler yeterli değildir. Genellikle nodül hacmiyle tedavi başarısı arasındaki ilişki veya RAİ tedavisinin nodül hacmine olan etkisi araştırılmıştır. Bu değerlendirmelerde RAİ tedavi sonrası nodül boyutlarının küçüldüğü görülmüştür(111-113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada nodül çapı 2 cm ve altında olan hastalarda kür oranı %100 iken, nodülü 2 cm'den büyük olan hastalarda kür oranı %92 olup anlamlı olarak daha düşüktür(114). Başka bir çalışmada küçük nodüller radyoyodin tedavisine daha iyi yanıt verirken, daha büyük olanlarda hipertiroidin devam etme olasılığı daha yüksektir(94). Yine benzer şekilde Schiavo ve arkadaşları, nodül volümü ile tedavi etkinliğinin ters korele olduğunu bildirmişlerdir(115). Bizim çalışmamızda büyük nodüllerde hipotiroidi oranını daha yüksek bulmamızın sebebi RAİ tedavisine maruz kalan tiroid dokusunun daha büyük olması olabilir.

Çalışmamızda RAİ tedavi sonrası takip süresi arttıkça hipotiroidi insidansının arttığını saptadık ki bu durum literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Literatürde RAİ tedavisinden sonra takip sonuçlarını değerlendiren çalışmalar tedaviden sonra ötiroididen hipotiroidiye geçişin devam eden aylar içerisinde olabileceğini ortaya koymaktadır. Graves, TA ve TMNG tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada RAİ tedavisini takiben toplam kümülatif hipotiroidizm insidansı 6 ay sonra %38,2 iken; 1 yıl sonra %55,8'e yükselmiş ve 3, 5 ve 10 yıl sonunda sırasıyla %66, %69,1 ve %86,1 olmuştur(116). Graves ve toksik nodüllü hastalarla yapılan başka bir çalışmada RAİ tedavisinden 3 ay sonra %31, 6 ay sonra %51, 12 ay sonra %70 hasta hipotiroidiye girmiştir(117). Yine TA, TMNG ve Graves tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada RAİ tedavisinden 6 ay sonra %55.8 1 yıl sonra %67.9 oranında hipotiroidi görülmüştür(118). Yine başka bir 109 soliter toksik nodül ile yapılan çalışmada kümülatif hipotiroidizm insidansı 1 yılda %11, 5 yılda %33 ve 10 yılda %49 bulunmuştur(102). Soliter toksik nodüllü 346 hasta ile yapılan bir çalışmada kümülatif hipotiroidizm insidansı 1 yılda% 7.6, 5 yılda %28, 10 yılda %46 ve 20 yılda %60 idi(107). Vija Racaru ve arkadaşlarının yaptığı Graves ve TMNG tanılı 86 hastanın bulunduğu çalışmada takip süresi ile tedavi yanıtı arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak bu çalışmanın takip süresi 1 yıldır(95).

Çalışmamızda hipotiroidiye giriş büyük oranda ilk aylarda olmaktadır hipotiroidiye giren hastaların %78'i ilk 10 ayda hipotiroidiye girmiştir. Takip süremiz dikkate alındığında ilk yıldan sonra hipotiroidiye girme insidansının yıllık %5 civarında olduğu görülmüştür.

Biz çalışmamızda tedavi öncesi ATİ kullanımı ile hipotiroidi gelişmesi arasında ilişki saptamadık. Bu konuda literatürdeki bilgiler çelişkilidir. Çoğunlukla Graves hastalarını içeren 14 çalışmalık bir meta-analizde antitiroid ilaç tedavisi RAİ sonrasında tedavi başarısızlığında artış ancak hipotiroidizm riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(119). Büyük kısmı Graves hastalarından oluşan 325 hasta ile yapılan daha yeni bir çalışmada da metimazol kullanımı tedavi başarısızlığı ile ilişkiliydi(120). Ancak sadece toksik nodülleri içeren çalışmalarda durum daha farklıdır. Altmış yaş üstü 59 toksik nodüler guatr tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada RAİ tedavi öncesi PTU alan ve almayan grup arasında hipotiroidi gelişimi açısından fark saptanmamıştır(121). Soliter toksik nodüller ile yapılan bir çalışmada, radyoiod tedavisinden önce tiyonamidlerin kullanımı, hipotiroidizme doğru daha hızlı bir ilerleme ile ilişkilendirilmiştir(102). Ayrıca başka bir çalışmada tedaviden önce veya sonra 2 haftalık süreçte antitiroid ilaç kullanımının hipotiroidizm riskini anlamlı düzeyde arttırdığını belirtmişlerdir bu çalışmada karbimazol ve PTU kullanılmıştır(83). Merkezlerimizdeki RAİ tedavi protokollerinde tedavisi öncesindeki hafta ATİ'lar kesilmektedir ve 1 hafta sonrasına kadar kullanılmamaktadır. ATİ kullanımının hipotiroidi gelişimi üzerine etkisinin olmaması bu durumdan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda RAİ tedavi öncesindeki sT3, sT4 ve TSH düzeyleri ile hipotiroidi gelişimi arasında ilişki yoktu ve literatürdeki çalışmaların çoğu bu veriyi desteklemektedir(95,122-124). Ancak Raheem ve arkadaşlarının yapmış olduğu yakın tarihli bir çalışmada tedavi öncesi sT4 düzeyi yüksek olan hastalarda RAİ tedavi başarısının daha düşük olduğu bulunmuştur ancak bu çalışmada sadece 57 hasta değerlendirilmiştir ve bunların yarısından azı toksik nodüllü hastalardan oluşuyordu(125).

Çalışmamızda Anti-TG ve Anti-TPO düzeyi ile hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tabuenca ve arkadaşlarının toksik nodüllerle

yapmış olduğu 108 hastalık bir çalışmada da otoimmünite ile hipotiroidi gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır(126). Ayrıca ülkemizde yapılan 190 hastalık %36'sı toksik nodüllü hastalardan oluşan bir çalışmada da Anti-TG ve Anti-TPO ile hipotiroidi gelişimi arasında ilişki yoktur(29).

Çalışmamızda tiroid sintigrafisi sırasında raporlanan teknesyum tutulumu ile hipotiroidi gelişimi arasındaki ilişkiyi de araştırdık. Daha önce yapılan araştırmalarda toksik nodülün aktivitesi genellikle RAİ uptake ile değerlendirilmiş ve RAİ uptakeinin hipotiroidi gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bolusani ve arkadaşlarının toksik nodüllerle yapmış olduğu 105 hastalık çalışmada RAİ uptakei ve hipotiroidi ilişkisi araştırılmış ancak anlamlı fark bulunmamıştır(102). Ayrıca Regalbuto ve arkadaşlarının Graves ve toksik adenom tanılı 84 hastalık çalışmasında da tutulum ile tedavi sonucu arasında ilişki bulunmamıştır(113). Biz de teknesyum uptake yüzdesinin hipotiroidiyi öngörmeye etkili olmadığını saptadık.

Çalışmamız gerçek yaşam verilerini değerlendiren bir çalışma olsa da analizin retrospektif olarak yapılması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

RAİ tedavisi sonrası sonuçları değerlendiren çalışmaların çoğu tedavinin başarısına katkıda bulunan faktörleri incelemeye odaklanmıştır. RAİ tedavi sonrası gelişen hipotiroidi daha az incelenen komplikasyondur. Çalışmamız bu komplikasyonu oluşturan faktörlere odaklanmaktadır. Bu durum literatür taramasını daraltıp tartışmamızı kısıtlamaktadır. Ayrıca literatürde birçok araştırmacı toksik nodüler guatr ve graves hastalığını birlikte değerlendirmiştir ancak patofizyolojileri farklı ve RAİ tedavisine yanıtları oldukça farklı olan bu hastalıkların ayrı olarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Çalışmamızın toksik nodüllere odaklanması hasta sayısının yüksekliği ve uzun takip süresi bu açıdan bir avantajdır. Ancak RAİ tedavisi sonrası hipotiroidizmin öngörücülerini belirlemek için prospektif çok merkezli çalışmalar aydınlatılamamış noktalara ışık tutabilir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

RAİ tedavisi sonrası hastaların %61,7'si ötiroid olurken, %30,8'inde hipotiroidi gelişmektedir. Hipotiroidinin %78 kadarı ilk 10 ay içinde gelişmektedir. Tiroid hacmi azaldıkça, aktif nodül boyutu arttıkça, RAİ sonrası geçen zaman arttıkça hipotiroidi görülme olasılığı artmaktadır. Literatürde RAİ tedavi sonrası gelişen hipotiroidiyi öngören faktörler net olarak aydınlatılamamıştır, bu konuda daha fazla vaka ile uzun süreli prospektif araştırmaların yapılmasıyla klinik kullanımda daha güvenilir veriler sağlanacaktır.



## 8. KAYNAKLAR

1. Gilbert J. Thyrotoxicosis – investigation and management. *Clin Med.* 2017 Jun;17(3):274–7.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(10):1343–421.
3. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar 1;99(3):923–31.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489–99.
5. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep 1;36(3):617–56.
6. Davey RX, Clarke MI, Webster AR. Thyroid function testing based on assay of thyroid-stimulating hormone: assessing an algorithm's reliability. *Med J Aust.* 1996 Mar 18;164(6):329–32.
7. van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1992 Dec;15(11):797–800.
8. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2011 Jun;21(6):593–646.
9. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998 Apr;8(4):277–82.
10. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine Therapy for Multinodular Toxic Goiter. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1364.
11. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb;50(2):197–202.
12. 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.* 1984 Oct;101(4):488–90.
13. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537203/>
  14. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):221–7, vii.
  15. Erdemir B. Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Antitiroid İlaç Kullanımı [Uzmanlık tezi]. [Ankara]: Başkent Üniversitesi; 2016.
  16. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):125–41.
  17. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat N Y N.* 2012 Jan;25(1):19–31.
  18. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* 2000 Aug;24(8):891–7.
  19. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
  20. Moore KL, Agur AMR, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1134 p.
  21. İşgör A. Tiroid Hastalıkları Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 515–540 p.
  22. Skandalakis JE. Surgical Anatomy 2 Vol Set: The Embryologic & Anatomic Basis of Modern Surgery (Skandalakis, Surgical Anatomy 2 vol set) | John E. Skandalakis | download [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://it.1lib.eu/book/1193109/9c6cc8?dsource=recommend>
  23. Ellis H. Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal (adrenal) glands. *Surg Oxf.* 2003 Dec 1;21(12):289–91.
  24. Fauci A. S., Kasper D. L., Longo D. L., Braunwald E., Hauser S. L., Jameson J. L., et al. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 17th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2013.
  25. Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar 1;28(2):161–73.
  26. Hansen JT, Embriyology and surgical anatomy of lower neck and superior

- mediastinum, Lippincott 2 ed 15.
27. McPhee S. J., Hammer G. D., Lange Pathophysiology. 6.baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2012.
  28. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, editors. Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual [Internet]. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 2014 [cited 2021 Jan 23]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9781461485629>
  29. Ertek F. Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavisi: Tedavi Etkinliği ve Etkileyen Faktörler, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2015.
  30. Griggs R. C., Wing E. J., Fitz J. G. (çeviri: Ünal S.). Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9.baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. 633 p.
  31. İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G. Ünal S.,özet editörü: Sönmez H. M. İç Hastalıkları Özet Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. 826 p.
  32. Aardal S, Helle KB, Elsayed S, Reed RK, Serck-Hanssen G. Vasostatsins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments. *J Neuroendocrinol.* 1993 Aug;5(4):405–12.
  33. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2247–55.
  34. Vargatu I I. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Vol. 12, Acta Endocrinologica (Bucharest). Philadelphia: Saunders/Elsevier, Section III-thyroid, 2016; 334-488. Philadelphia; 2016. 334–488 p.
  35. Wiesner, Engel, Steinbrich, Oertli. Sonographische Diagnostik der Schilddrüse. *Praxis.* 2006 Apr 1;95(15):575–80.
  36. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(3):371–6.
  37. Malago R, D'Onofrio M, Ferdeghini M, Mantovani W, Colato C, Brazzarola P, et al. Thyroid volumetric quantification: comparative evaluation between conventional and volumetric ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2008 Dec;27(12):1727–33.
  38. Becker D, Charles ND, Dworkin H, Hurley J, McDougall IR, Price D, et al. Procedure guideline for thyroid scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996 Jul;37(7):1264–6.
  39. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic Manifestations of Thyrotoxicosis. *RadioGraphics.* 2003 Jul;23(4):857–69.
  40. Russo D, Arturi F, Suarez HG, Schlumberger M, Du Villard JA, Crocetti U, et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 1996 Apr;81(4):1548–51.
41. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, et al. Hyperfunctioning Thyroid Nodules in Toxic Multinodular Goiter Share Activating Thyrotropin Receptor Mutations with Solitary Toxic Adenoma . J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb;83(2):492–8.
  42. Duprez L, Hermans J, Van Sande J, Dumont JE, Vassart G, Parma J. Two Autonomous Nodules of a Patient with Multinodular Goiter Harbor Different Activating Mutations of the Thyrotropin Receptor Gene <sup>1</sup>. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):306–8.
  43. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans P, Van Vliet G, et al. Diversity and Prevalence of Somatic Mutations in the Thyrotropin Receptor and G<sub>s</sub> α Genes as a Cause of Toxic Thyroid Adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Aug;82(8):2695–701.
  44. Holzapfel HP, Führer D, Wonerow P, Weinland G, Scherbaum WA, Paschke R. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Dec;82(12):4229–33.
  45. Pinducciu C, Borgonovo G, Arezzo A, Torre G, Giordano G, Cordera R. Toxic thyroid adenoma: absence of DNA mutations of the TSH receptor and G<sub>s</sub> alpha. Eur J Endocrinol. 1998 Jan 1;37–40.
  46. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. Physiol Rev. 1992 Jul;72(3):667–97.
  47. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünewald K, Feichtinger H, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. Science. 1990 Aug 10;249(4969):655–9.
  48. O’Sullivan C, Barton CM, Staddon SL, Brown CL, Lemoine NR. Activating point mutations of the gsp oncogene in human thyroid adenomas. Mol Carcinog. 1991;4(5):345–9.
  49. Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Parmentier C, Monier R. gsp mutations in human thyroid tumours. Oncogene. 1991 Apr;6(4):677–9.
  50. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. Nature. 1993 Oct 14;365(6447):649–51.
  51. Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J, Vassart G. Somatic

- mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca<sup>2+</sup> cascades. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 1995 Jun;9(6):725–33.
52. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T, et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Sep;80(9):2607–11.
  53. Holzapfel H-P, Bergner B, Wonerow P, Paschke R. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jul;147(1):109–16.
  54. Trülsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsalpha mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med Berl Ger.* 2001;78(12):684–91.
  55. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jul;79(1):134–9.
  56. Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab.* 2002 Mar;75(3):202–8.
  57. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet.* 2016 Aug;388(10047):906–18.
  58. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 May;78(5):1026–7.
  59. Iglesias P, Acosta M, Sanchez R, Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Diez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):66–72.
  60. Osuna PM, Udovcic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Apr;13(2):60–3.
  61. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jun;26(6):885–902.
  62. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med.* 1989 Nov;87(5):558–61.
  63. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May;32(2):277–92.

64. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis in Thyrotoxicosis\*. J Clin Endocrinol Metab. 1979 May;48(5):798–802.
65. Davis PJ, Davis FB. HYPERTHYROIDISM IN PATIENTS OVER THE AGE OF 60 YEARS: CLINICAL FEATURES IN 85 PATIENTS. Medicine (Baltimore). 1974 May;53(3):161–82.
66. Ross DS. Hyperthyroidism, Thyroid Hormone Therapy, and Bone. Thyroid. 1994 Jan;4(3):319–26.
67. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):99–109.
68. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. J Endocrinol. 1982 Oct;95(1):105–15.
69. Koutras DA. Disturbances of Menstruation in Thyroid Disease. Ann N Y Acad Sci. 1997 Jun;816(1 Adolescent Gy):280–4.
70. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter Study on the Prevalence of Sexual Symptoms in Male Hypo- and Hyperthyroid Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6472–9.
71. Nightingale S, Vitek PJ, Himsworth RL. The haematology of hyperthyroidism. Q J Med. 1978 Jan;47(185):35–47.
72. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Jan;46(1):17–20.
73. Andersen OO, Friis Th, Ottesen B. GLUCOSE TOLERANCE AND INSULIN SECRETION IN HYPERTHYROIDISM. Acta Endocrinol (Copenh). 1977 Mar;84(3):576–87.
74. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 5.baskı, Ankara; 2019. 54–67.
75. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg. 2020 Feb;9(1):124–35.
76. Coskun ZU, Secil M, Karagoz E. Radiologic Approach to Thyroid Gland Pathologies. Med J Okmeydani Train Res Hosp. 2012 Aug 15;28(Supplement 1):56–70.
77. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: A European Perspective. Thyroid. 2011 Jun;21(6):585–91.
78. Cooper DS. Antithyroid Drugs. N Engl J Med. 2005 Mar 3;352(9):905–17.
79. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. Drug Ther Bull. 2006 Jun 1;44(6):44–8.

80. Bonnema SJ, Fast S, Hegedüs L. The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;28(4):619–31.
81. Stachura A, Gryn T, Kałuża B, Budlewski T, Franek E. Predictors of euthyrosis in hyperthyroid patients treated with radioiodine 131I–: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2020 Dec;20(1):77.
82. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, Stokkel MPM, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161(5):771–7.
83. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving <sup>131</sup>I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Jan;70(1):129–38.
84. Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul;29(7):594–8.
85. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov;21(12):3844–52.
86. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1346–53.
87. Sippel RS, Chen H. *The Handbook of Endocrine Surgery Hyperthyroidism* Hackensack, NY: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2010.
88. Hu R-T, Liu D-S, Li B. Predictive factors for early hypothyroidism following the radioactive iodine therapy in Graves' disease patients. *BMC Endocr Disord.* 2020 May 29;20(1):76.
89. Porterfield JR, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based Management of Toxic Multinodular Goiter (Plummer's Disease). *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1278–84.
90. Bilezikian JP, Loeb JN. The Influence of Hyperthyroidism and Hypothyroidism on  $\alpha$  and  $\beta$ -Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness\*. *Endocr Rev.* 1983 Oct;4(4):378–88.
91. Geffner DL, Hershman JM.  $\beta$ -Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):61–8.
92. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a

- prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 1995 Mar;25(3):186–93.
93. Giovanella L, De Palma D, Ceriani L, Vanoli P, Garancini S, Tordiglione M, et al. [Radioiodine treatment of hyperthyroidism using a simplified dosimetric approach. Clinical results]. *Radiol Med (Torino)*. 2000 Dec;100(6):480–3.
94. Ronga G, Filesi M, D’Apollo R, Toteda M, Di Nicola AD, Colandrea M, et al. Autonomous functioning thyroid nodules and 131I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: what is still open to debate? *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):349–53.
95. Vija Racaru L, Fontan C, Bauriaud-Mallet M, Brillouet S, Caselles O, Zerdoud S, et al. Clinical outcomes 1 year after empiric 131I therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl Med Commun*. 2017 Sep;38(9):756–63.
96. Machado C, Tavares P, Monteiro S, Rocha G, Silva F, Oliveira JM, et al. Outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. In: *Endocrine Abstracts* [Internet]. Bioscientifica; 2017 [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/ea0049ep1351>
97. Bakker SC, Zanin DEA, Zweers EJK. [Treatment of hyperthyroidism caused by Graves’ disease or toxic multinodular goitre by radioiodine: over 80% cure retrospectively after one calculated dose]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002 Sep 28;146(39):1837–41.
98. Goldstein R, Hart IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with 131I. *N Engl J Med*. 1983 Dec 15;309(24):1473–6.
99. Ahmad T, Khoja A, Rashid NH, Ashfaq MA. Outcome of radioactive iodine therapy in Toxic Nodular Goiter in Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2018;34(5):1146–51.
100. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb;76(2):297–303.
101. Bakos B, Takács I, Nagy Z, Kósa JP, Balla B, Tóbiás B, et al. Long Term Efficacy of Radioiodine Treatment in Hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Aug;121(8):494–7.
102. Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH. Determinants of Long-Term Outcome after Radioiodine Therapy for Solitary Autonomous Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2008 Jul;14(5):543–9.

103. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci.* 2010;4:611–22.
104. Tamatea JAU, Conaglen JV, Elston MS. Response to Radioiodine Therapy for Thyrotoxicosis: Disparate Outcomes for an Indigenous Population. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7863867.
105. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Nov;61(5):641–8.
106. Wan Mohamed WMI, Sayuti SC, Draman N. Hypothyroidism and its associated factors after radioactive iodine therapy among patients with hyperthyroidism in the Northeast Coast State of Malaysia. *J Taibah Univ Med Sci.* 2018 Oct;13(5):432–7.
107. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):331–5.
108. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of Different Protocols of Radioiodine Therapy for Treatment of Toxic Nodular Goiter: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Int J Endocrinol Metab [Internet].* 2014 Apr 1 [cited 2021 Jan 22];12(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005974/>
109. Beslic N, Licina S, Sadija A, Milardovic R. Incidence of Hypothyroidism after Radioactive Iodine-131 Treatment in Dependence of Hyperthyroidism Etiology and Therapy Dose. *Med Arch.* 2017;71(4):270.
110. Franklyn JA. The Management of Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1994 Jun 16;330(24):1731–8.
111. Erdogan MF, Küçük NÖ, Anl C, Aras S, Özer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun.* 2004 Nov;25(11):1083–7.
112. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, Frusciante V, Varraso A, Liuzzi A, et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2000 Nov;10(11):985–9.
113. Regalbuto C, Marturano I, Condorelli A, Latina A, Pezzino V. Radiometabolic treatment of hyperthyroidism with a calculated dose of 131-iodine: Results of one-year follow-up. *J Endocrinol Invest.* 2009 Feb 1;32(2):134–8.

114. Şakı H, Cengiz A, Yürekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. *Molecular Imaging Radionucl Ther.* 2015 Oct 5;24(3):100–4.
115. Schiavo M, Bagnara MC, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, et al. Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. *Endocrine.* 2015 Apr;48(3):902–8.
116. Ahmad A, Ahmad M, Young E. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jun 1;767–75.
117. Khalid Y, Barton DM, Baskar V, Jones HKP, West TET, Buch HN. Efficacy of Fixed High Dose Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism – a 14 year Experience: A focus on Influence of Pre-treatment Factors on Outcomes. 2011;4(3):4.
118. Ghadban WK, Zirie MA, Al-Khateeb DA, Jayyousi AA, Mobayedh HM, El-Aloosy AS. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication. *Saudi Med J.* 2003 Apr;24(4):347–51.
119. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007 Mar 10;334(7592):514.
120. Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, Ojomo KA, Chen H, Jaume JC, et al. Failure of Radioactive Iodine in the Treatment of Hyperthyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2014 Dec;21(13):4174–80.
121. Melih Engin Erkan, Hilmi Demirin, Muhammed Aşık, Gökhan Celbek, Mustafa Yıldırım, Yusuf Aydın, et al. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clin Exp Res [Internet].* 2012 Dec [cited 2021 Feb 14];24(6). Available from: <https://doi.org/10.3275/8759>
122. Sanyal D, Mukhhopadhyay P, Pandit K, Chatterjee J, Raychaudhuri M, Mukherjee S, et al. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc.* 2008 Jun;106(6):360–1, 372.
123. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2004 Jul;14(7):525–30.
124. FRANKLYN JA, DAYKIN J, HOLDER R, SHEPPARD MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM Int J Med.* 1995 Mar 1;88(3):175–80.
125. Raheem S, Nanayakkara D. Correlation of free T4 level at diagnosis and 03, 06

months after fixed dose radioiodine therapy among the hyperthyroid patients. Sri Lanka J Diabetes Endocrinol Metab. 2020 Aug 25;10:28.

126. Tabuenca-Dopico O, Boente-Varela R, Lamas-Ferreiro JL. Study of factors that influence the outcome of <sup>131</sup>I treatment in hyperthyroidism secondary to nodular goitre. Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol. 2017 Dec;36(6):356–61.

