

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALINDA RADYOAKTİF İYOD UYGULANAN 530 TİROTOKSİKOZ VAKASINDA TEDAVİ SONUÇLARI

(Uzmanlık Tezi)

T 79822

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Ebru ALKAN

İstanbul - 1999

TEŐEKKÖR

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitimim için yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. İlhami Uslu'ya,

Tez konumu öneren ve tezimin hazırlanması sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Prof. Dr. Çetin Önsel'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçmiş olan hocalarım Prof. Dr. Haluk Sayman, Doç. Dr. Kerim Sönmezođlu, Yr. Doç. Dr. Bedii Kanmaz, Doç. Dr. Levent Kabasakal ve Uzm. Dr. Gevher Devranođlu'na, değerli bilgilerinden yararlandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hüsrev Hatemi'ye ve birlikte çalıştığım tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebru ALKAN

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
III- MATERYAL ve METOD	39
IV- BULGULAR	41
V- TARTIŞMA VE SONUÇ	46
VI- ÖZET.....	53
VII- KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikozis kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,2 oranında görülen önemli bir endokrin hastalıktır (5). Bu hastalık medikal, radyoaktif iyod (Rİ) veya cerrahi olmak üzere 3 metodla tedavi edilebilir.

Propilthioürasil ve methimazole gibi antitiroid ilaçlar yeterli dozda ve düzenli olarak kullanıldıklarında genellikle tirotoksikozis semptomlarını kontrol altına alabilirler. Bu nedenle bazı doktorlar tarafından ilk seçenek olarak tercih edilirler. Ancak çoğu hastada uzun süreli remisyon sağlayamazlar (22). Kalıcı tedavi için antitiroid ilaçların çok uzun süre uygulanması gerekmektedir. Bazı hastalar, özellikle çocuklar uzun süreli ilaç tedavisine uyum gösteremeyebilirler. Ayrıca tedavi sonrasında büyük olasılıkla nüks olur. Bu nedenle hastaların tedavi bittikten sonra 2-3 yıl daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir (22).

Tiroidektomi yapılan hastaların birçoğu hızlı ve kalıcı bir şekilde tedavi olurlar. Bu açıdan antitiroid ilaçlardan ve Rİ tedavisinden üstün olmasına rağmen cerrahi tedavi günümüzde giderek daha az kullanılmaktadır. Cerrahi komplikasyonlar ve anesteziye bağlı ölümler olabileceği için daha çok diğer tedavi yöntemleri tercih edilmektedir (22). Tiroidektomi artık sadece radyoaktif iyod tedavisini kabul etmeyen ve çok büyük guatrı olan hipertiroidi hastalarında uygulanmaktadır (5).

1940'lı yılların başından beri milyonlarca insan Rİ ile tedavi edilmiştir. Kolayca uygulanabilmesine, önemli bir yan etkisinin bulunmamasına ve ucuz olmasına rağmen birçok doktor hala Rİ tedavisinden çekinmektedir. Bunun sebeplerinden biri "radyasyon" korkusudur. Bu korku kısmen eksternal radyasyon sonrasında, özellikle tiroid kanseri insidansının artmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber Rİ tedavisi sırasında

tiroide verilen radyasyon miktarı yüksek olduğu için mutasyondan çok hücre ölümü meydana gelir (7). Yapılan birçok çalışmada tiroid kanseri, lösemi ve diğer kanserlerin insidansında artış olmadığı saptanmıştır (46,47,48). Gerçekten de Rİ tedavisi hücrelerin tiroidi uyaran hormona (TSH) cevap verme yeteneğini bozar ve hücre sayısını azaltır. Bu nedenle Rİ tedavisinin tiroid kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (22).

Tirotoksikoz tedavisinde amaç, hastayı ötiroid hale getirmek ve uzun süreli remisyon sağlamaktır. Ancak Rİ tedavisi sonrasında hastalarda kaçınılmaz olarak hipotiroidizm gelişmektedir. Bununla beraber birçok araştırmacı hipotiroidizmi komplikasyon yerine yan etki olarak değerlendirmektedir.

Rİ tedavisinde asıl problem verilecek optimal dozu belirlemektir. Bunun için kullanılacak olan en uygun metodun hangisi olduğu hala tartışmalıdır (8). Yüksek dozlarda hipotiroidizm gelişirken, yetersiz dozlarda inatçı ve tekrarlayan hipertiroidizm meydana gelmektedir. Ayrıca doz hesaplanması sırasında kullanılan parametrelerin kontrol edilmesi oldukça zordur. Özellikle nodüler veya multinodüler guatrı olan hastalarda tiroid volümü tam olarak saptanamayabilir. Ayrıca, tiroid glandının ¹³¹I'e karşı duyarlılığı hastadan hastaya değişmektedir (8). Bütün bu problemlere rağmen günümüzde Rİ tedavisi güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte, giderek artan sıklıkla birinci tercih olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 1979-1998 yılları arasında Anabilim Dalımızda ¹³¹I tedavisi uygulanan hipertiroidizm hastalarında, tedavinin etkinliği, hipotiroidizm insidansı ve tirotoksikozise yol açan sebebe göre tedavi sonuçlarının nasıl değiştiği retrospektif olarak araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Embriyoner yaşamın birinci ayının sonunda tiroid bezi gelişimine başlar. Tiroid glandı foregut'tan gelişir ve normal servikal pozisyonuna dolambaçlı bir yolla iner. Tiroid bezinin orjinal pozisyonu dilin posterior 1/3 ve anterior 2/3 birleşim yerinde olan foremen caecum ile belirlenmiştir. İlk olarak, yaklaşık 4. haftada 1. ve 2. faringial keselerin evaginasyonu olur. Bu evaginasyon bir tüp oluşturacak şekilde uzanır, öne ve aşağı inerek hyoid kemiğin önüne gelir. Boyundaki inişine devam etmeden önce hyoid kemiğin etrafında bir "loop" yapar. İki tane lateral tomurcuk oluşur. Bu tomurcuklardan lateral loblar meydana gelir. Her iki lobun arasında tiroid istmusu vardır. Ayrıca tiroid bezi içinde üçüncü brankial keseden kökenini alan parafolüküler hücreler vardır. Bu nedenle foliküler ve parafolüküler hücrelerin orjinleri farklıdır. Farinks ile boynun anterioru arasındaki yol tiroglossal duktus olarak belirlenmiştir. Tiroglossal duktus tübüler yapısını kaybeder ve 6. haftada atrofiye uğrar. Bu göç sırasında herhangi bir yerde aberran tiroid dokusu olabilir. Ancak en sık foramen caecum'un arkasında bulunur (1,2).

ANATOMİ

Tiroid boyunda ve trakeanın önünde yer almaktadır. Pretrakeal fasya tiroidi larinks, trakea ve özafagusa sıkıca bağlayacak şekilde sarar. Tiroid glandı istmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşmuştur. Ayrıca bazı insanlarda tiroglossal duktus artığı olan ve istmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunabilir. Tiroid, insanlarda bulunan en büyük endokrin glanddır. Ağırlığı erişkinde yaklaşık 20 gramdır. Loblar ortalama 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğindedir. İstmusun yüksekliği ise 1,5 cm'dir.

Tiroid en kanlı vasküler organlardan biridir. Dört ana arteri vardır. Üst tiroid arterleri karotis eksterna arterinin, alt tiroid arterleri ise subklavian arterinin dallarıdır. Tiroid glandının orta ve üst venlerinin drenajı internal jugular vene, alt venlerinin drenajı ise innominate venlere olur. Lenf damarları internal jugular vene, pretrakeal, anterosuperior mediastinal ve retrofaringeal lenf nodlarına direne olur (1).

MİKROSKOPİK YAPISI

Tiroid hormonlarını sentezleyen ve sekrete eden epitel hücrelerine *folikül* adı verilir. Folikül hücreleri, tiroglobüline bağlı depo hormonlarını içeren kolloidin etrafında tek bir tabaka halinde sıralanmıştır. Foliküllerin 20-50'si biraraya gelerek *lobülleri* oluştururlar. Lobüller bağ doku ve kapsülle çevrilidir. Tiroid folikülleri arasında kalsitonin sentezi yapan parafoliküler hücreler (-C-hücreleri) bulunur (1).

TİROİD HORMONLARININ YAPIMI VE SALGILANMASI

I. Tiroglobulin Sentezi

Tiroid hormon sentezinin birinci basamağını tiroglobulin (TG) sentezi oluşturmaktadır. TG büyük bir glikoproteindir, molekül ağırlığı 660000 kadardır. En az 4 subünitten oluşmaktadır. TG sentezi diğer proteinlerin sentezine oldukça benzerlik göstermektedir. TG molekülü ribosomlardan oluşuktan sonra Golgi aparatusunda glikozillenir ve tersiyer yapısını kazanır. TG Golgi aparatusundan itibaren bir vezikül içine alınır ve bu vezikül hücrenin içinden apikal yüzeyine doğru hareket eder. TG içeren vezikül hücrenin apikal membranına geldiği zaman bu iki membran birbirleriyle kaynaşır, insülinin kana salınması gibi bir tür emiositoz meydana gelir ve TG molekülü kolloid içerisine salınır.

Tiroid hücresi tirotropin (TSH) ile uyarılırsa apikal membranda mikrovillüs içeren membran parçaları kolloid içine çıkıntılar yapar. Bu çıkıntıların aralarındaki membran parçalarının eriyerek birleşmesi sonucu ortalarında kalan bir miktar kolloid parçasının çevrildiği görülür. Bu şekilde meydana gelmiş ve içinde kolloid olan vezikül daha sonra hücre içine alınır (3).

II. İyodürlerin Yakalanması

Diyetle alınan iyod barsakta iyodürler haline çevrilerek emilir. Kanda dolaşan iyodür tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid bezi içindeki iyodür plazmadakinin en 25 misli kadardır. İyod eksikliği durumlarında bu oran 500 misli kadar olabilir (3). İyod enerjiye bağımlı iyod transport mekanizması (iyod pompası) ile tiroid hücresi içine alınır. Bu olay TSH tarafından stimüle edilir. Bromür, tiyosiyanat, perklorat, nitrit ve perteknetat gibi anyonlar iyod pompasını inhibe ederler. Normalde tiroid glandı tarafından tutulan iyodür hızla folikül hücresine girer ve *organifiye* olur. Konjenital olarak peroksidaz enziminde bir defekt olduğunda, Hashimoto tiroiditinde, antitiroid ilaç kullanıldığında ve aşırı miktarda iyod alındığında iyod tirozin molekülleriyle birleşemez. Perklorat iyodla yarışır. Bunu anlamak için perklorat kovma testi yapılabilir (1). Önce hastada iyod uptake'i ölçülür. Hastaya oral olarak potasyum perklorat verilir. Bundan sonra tekrar uptake ölçümü yapılır. Eğer iyod uptake'inde % 15'den fazla bir düşme olursa organifikasyon defekti var demektir.

İyod, ayrıca gastrik mukozanın parietal hücreleri, meme glandlarının glandüler epiteli, tükrük bezleri ve koroid pleksus tarafından tutulur. Bu dokularda hormon sentezi yapılamaz (1).

III. İyodürlerin İyod Haline Oksidasyonu ve Organifikasyonu:

Hücre içine giren iyodür, *peroksidaz enzimi* tarafından ve *hidrojen peroksid* aracılığıyla iyoda dönüştürülür. Peroksidaz enzimi mikrozomlarda bulunur. İyodun oksidasyonu kolloid içinde ve apikal membranda olmaktadır. Daha sonra iyod, tiroglobüline bağlı olan tirozin molekülleri ile birleşir (iyodinasyon, organifikasyon). Böylece moniodotirosin (MIT) ve diiodotirosin (DIT) oluşur. Organifikasyon folikül lümeni içinde olur (1). Bu basamak TSH ile stimüle olurken, *propiltiyoürasil*, *methimazole* ve *lityum* tarafından inhibe edilir. Peroksidaz enziminin konjenital eksikliğinde tiroid glandının iyod uptake'i artar. Ancak iyod organifiye olamaz. Bu defektle beraber sağırılık ve hipotiroidizm varsa "*Pendred sendromu*" adı verilir.

Aşırı miktarda alınan iyod geçici olarak organifikasyonu inhibe edebilir. Buna "*Wolf-Chaikoff*" etkisi denir. Ama kısa bir süre sonra tiroid bu etkiden kurtulur. Buna *kaçış (escape)* fenomeni adı verilir (3).

IV. Eşleşme (coupling):

İodotirozinler eşleşerek iyodotironinleri yaparlar. Peroksidaz enzimi yardımıyla iki DIT molekülü birleşerek tetraiodotironini (T_4), bir MIT ve bir DIT birleşerek triiodotironini (T_3) oluşturur (1). Antitiroid ilaçlar bu basamağı da inhibe ederler (3).

V. Tiroid hormonlarının salınımı:

İçinde tiroid hormonlarını tutan tiroglobülin, folikül lümenindeki kolloid içinde ihtiyaç duyuluncaya dek muhafaza edilir. Tiroid hücrelerinin lümene bakan apikal bölgelerinde *mikrovilluslar* vardır. Bu mikrovilluslar kolloidi *pinositoz* yoluyla tiroid hücresi içine alır. Proteolitik enzimlerin aracılığıyla tiroglobülin parçalanır. İyodotirozinler ve iyodotironinler tiroglobülinden ayrılır. İyodotironinler dolaşıma katılır. Buna karşılık iyodotirozinler deiyodinaz enzimi tarafından deiyodine edilirler ve iyodürler

açığa çıkar. Bu şekilde açığa çıkan iyodürler tekrar hormon sentezinde kullanılırlar. Konjenital olarak *deiyodinaz enziminde* bir kusur varsa MIT ve DIT kana salınırlar. Bunlar metabolik olarak inaktif oldukları için iyod kaybına sebep olurlar (1).

Tiroid hormonlarının kanda taşınması:

Periferik kanda bulunan tiroid hormonları bazı proteinlere bağlanarak taşınırlar. Bunlar tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan peralbümin (TBPA) ve albümindir. T_4 'ün yaklaşık %0,03'ü, T_3 'ün %0,3'ü serbest halde dolaşır. TBG afinitesi en yüksek olan proteindir; T_4 'ün %60'ını, T_3 'ün %73'ünü bağlamaktadır. Asıl etkili olan hormonlar serbest hormonlardır.

Hedef Hücreye Bağlanma:

Normal tiroid bezi tiroid dışı T_3 havuzunun sadece %20'sinden sorumludur. T_3 'ün geri kalan kısmı periferik dokularda T_4 'ün, T_3 'e çevrilmesi ile oluşur. Bu olaya *monodeiyodinasyon* adı verilir. T_4 'ün dış tirozil halkasının bir iyod kaybetmesi ile olmaktadır. Bu işlemde 5'-deiyodinaz enzimi rol oynamaktadır. T_3 , T_4 'ün en az on katı kadar etkili olmaktadır. Her iki hormon da hedef dokuların hücreleri içine girerek *sitozolda* bulunan reseptörlerine bağlanırlar. Sonra nükleusa taşınarak burada protein sentezi üzerine etkilerini gösterirler.

Tiroid Hormonlarının Yıkılması:

Tiroid hormonlarının yıkılması iki şekilde olmaktadır: *Deiyodinasyon ve deaminasyon*. Deiyodinasyon yolunda T_4 , 5 veya 5'-deiyodinaz enzimi ile parçalanmaktadır. 5'-deiyodinaz enzimi T_4 'ün dış tirozil halkasındaki ve 5'pozisyonundaki iyodu uzaklaştırarak onu T_3 'e çevirir (3,5,3'-triiyodotironin) (3). Bu enzimin iki tipi vardır. *Tip I 5'-deiyodinaz* enzimi tiroid, karaciğer, böbrek ve kas hücrelerinde bulunur. Aktivitesi hipertiroidide artar ve hipotiroidide azalır. *Tip II 5'-deiyodinaz enzimi* hipofiz bezinde ve beyinde bulunmaktadır (1,3).

Tiroksin başka bir yolla da yıkılır: 5-deiyodinaz enzimi T_4 'ün iç tirozil halkasındaki ve 5 pozisyonundaki iyodu uzaklaştırarak onu inaktif bir metabolit olan «reverse T_3 » e (rT_3) çeviririr (3,3',5'-triiodotironin). Bu enzim hemen her dokuda bulunur.

Tip I 5'-deiyodinaz enzimi bazı faktörler tarafından inhibe edilmektedir. Bunlar arasında *açlık, karaciğer hastalıkları, propiltiyöürasil, glikokortikoid* ve *amiodaron kullanılması* sayılabilir (3). Antitiroid ilaçlardan metimazolün böyle bir etkisi yoktur. Tip II 5'-deiyodinaz enzimi ise tiyöürasiller tarafından inhibe edilemez. Oral kolesistografik madde olan iyopanoik asit bu enzimin inhibitörüdür (1,3).

T_3 , 5-deiyodinaz enzimi, rT_3 ise 5'-deiyodinaz enzimi ile 3,3'-deiyodotironin (DIT) haline dönüşür. Bunlardan monoiodotironinler ve en sonunda iyodsuz tironin oluşur. Tiroid hormonu ayrıca yan zincirlerinden parçalanır. Burada önce *iyodopürivik aside* dönerler. Bu ya *iyodotiropropiyonik asit'e* indirgenir ya da *iyodotiroasetik asit* haline dönüşür. Bunlardan da sonunda iyodsuz tiroasetik asit oluşmaktadır (3).

TIROTOKSİKOZİS

Kanda dolaşan serbest tiroksin (FT_4) ve/veya serbest triiodotironin (FT_3) hormonlarının fazlalığı ve bu hormonların hücresel düzeydeki toksik etkileri sonucu ortaya çıkan klinik ve biyokimyasal tabloya *tirotoksikoz* adı verilir. Bu tablo tiroid bezinin aşırı hormon yapımı ve sekresyonu nedeniyle gelişmişse hipertiroidizm terimi kullanılır. Yani tirotoksikozis ve *hipertiroidizm* eşanlamlı kelimeler değildir. Tirotoksikozun başlıca sebebi hipertiroidizmdir (4).

LABORATUAR BULGULARI

Tirotoksikozisde serum total veya serbest T_4 seviyesi yüksek, TSH konsantrasyonu düşüktür. TSH düzeyinin düşük olmasına rağmen T_4 seviyesi normalse T_3 *tirotoksikozisi* olabilir (5). Serum tiroid hormon

düzeylerini değerlendirirken tiroid hormonlarını bağlayan proteinlere dikkat edilmelidir. Serumda bu proteinlerin, özellikle TBG'in artması, total T_4 ve T_3 konsantrasyonunun artmasına yol açar. Gebelik, konjenital TBG fazlalığı, hepatit, hepatoma, HIV enfeksiyonu, östrojen, eroin, klofibrat, 5-Floraurasil kullanımı serum TBG seviyesini artırır. Nadir bir durum olan *familyal disalbüminemik hipertiroksinemi* de ise albüminin tiroksine afinitesi ve dolayısıyla total serum T_4 'ü artmıştır (5,6). Ayrıca akut psikiyatrik ve tıbbi hastalıklarda, hipofiz glandında tiroid hormonuna karşı direnç olduğunda, propranolol, amiodaron, radyokontrast madde kullanımında ve tiroid hormonlarına karşı antikor geliştiğinde serum T_4 seviyesi yükselir (1,6).

Doğuştan TBG eksikliği, androjen, steroid kullanımı ve kronik karaciğer hastalığı varsa serumda TBG seviyesi azalır (3). Yukarıda belirtilen durumların hepsinde hastalar klinik olarak ötiroid durumdadır ve genellikle serum TSH konsantrasyonları normaldir (5,6).

T_3 RESIN UPTAKE TESTİ (T_3 RU)

Bu metod serumdaki T_4 seviyesi ve TBG'in bağlanma kapasitesi hakkında indirek olarak ölçüm yapmamızı sağlar. Hastadan alınan seruma resin ve $^{125}\text{I}-T_3$ katılır. $^{125}\text{I}-T_3$, resin ve TBG'in serumda bağlanmamış bölgeleri arasında dengeye ulaşır. Daha sonra resin uzaklaştırılır ve aktivitesi sayılır. Seruma katılmış olan aktivite miktarının, resinde bulunan aktiviteye oranı T_3 RU'ini verir. Normal değeri %25-35'dir. TBG'in bağlanmamış bölgeleri fazla olduğunda $^{125}\text{I}-T_3$ bu bölgelere bağlanır ve T_3 RU'i düşük olur. Ayrıca plazma protein konsantrasyonu arttığında T_3 RU'i azalır. Serum T_4 ve T_3 RU seviyeleri hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır (1).

SERBEST TİROİD HORMON İNDEKSİ (FT₄I)

• Serum FT₄'ü ve FT₄I'i tirotoksikozis ve TBG artışına bağlı hipertiroksineminin ayırıcı tanısında kullanılır (6).

- $FT_4 = \text{Total } T_4 \times T_3RU$
- $FT_4I = (T_4 \times T_3RU) / 100$
- FT₄I değeri hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır
- TBG artışına bağlı hipertiroksinemilerde FT₄I'i normaldir (1).

TİROİD OTOANTİKORLARI

Tiroid hastalıklarının araştırılmasında immünolojik araştırmaların da önemli yeri vardır. Antitiroid otoantikorları Basedow-Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, primer hipotiroidizm ve basit toksik olmayan guatr gibi önemli ve sık görülen hastalıklarda tespit edilebilirler. Bu antikorlar antitiroglobülin (ATA), antimikrozomal (AMA), tiroid reseptör otoantikorları (TRab) ve tiroid "growth" immünglobülinleridir (TGI). ATA Basedow-Graves hastalarının %90'ından fazlasında ve primer hipotiroidizm hastalarının çoğunda bulunur. AMA tiroid peroksidazına karşı gelişen ve Basedow-Graves hastalarının %90'ından fazlasında saptanan antikorlardır. Ancak bu antikorlar normal popülasyonun %15-20'sinde bulunabildiği için spesifik değildirler (1). TRAb otoantikorları ise Basedow-Graves hastalığının patofizyolojisinde rol oynayan ve folikül hücrelerinde bulunan TSH reseptörlerine karşı gelişen antikorlardır (1).

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

TRH Testi:

Günümüzde oldukça duyarlı yöntemlerle TSH tayini yapılabildiği için artık TRH testine gerek duyulmamaktadır. Ama TSH'nin hafifçe baskılanmış, T₃ ve T₄ seviyelerinin ise hafifçe artmış olduğu "borderline

hipertiroidizm” tanısında hala değerlidir. Hastaya 200-500 mg TRH damardan verilir. Enjeksiyondan önce, 20 ve 60 dakika sonra kan alınır. Bu örneklerde TSH tayini yapılır (1). Normalde TSH enjeksiyondan sonra bazal düzeyin en az 1 katına yükselir veya en az 5 mU/ml’yi bulan bir fark olur (3). Ayrıca 20-30. dakikalarda maksimum seviyeye ulaşan TSH, 60-90. dakikalarda normal düzeye iner. Hipertiroidizmde hipofiz bezi tiroid hormonları tarafından süprese edildiği için TRH enjeksiyonundan sonra TSH artmaz. Yaşlı ve depresyonda olan hastalar ile kortikosteroid veya dopamin kullanan vakalarda hatalı pozitif sonuçlar elde edilebilir (10).

TİROİD UPTAKE TESTİ

Hastaya belli bir miktar Rİ verilir ve tiroid bezinin bu miktarın yüzde kaçını tuttuğu eksternal olarak bir araçla sayılarak hesaplanır. Bu amaçla geçmişte ^{125}I , ^{130}I kullanılmış olmakla beraber günümüzde ^{123}I ve ^{131}I tercih edilir. Rİ kapsül veya sıvı formunda ağızdan verilir. En çok 24 saatlik uptake kullanılır. Bununla beraber 3-6. saatlerde de ölçüm yapılabilir.

Bu test tirotoksikoz nedeni araştırılırken kullanılır. Tirotoksikozun sebebi aktivitesi artmış olan tiroid glandı ise uptake fazla olur. İnflamasyon nedeniyle tiroid glandından aşırı hormon salınması, ekzojen hormon veya iyod alımı uptake’in azalmasına yol açar. Bu test ayrıca Rİ tedavisinde verilecek olan dozun hesaplanmasında kullanılır. Tiroid glandının uptake miktarı glandın büyüklüğünü ve aktivitesini yansıtır.

TSH STİMÜLASYON TESTİ

Bu test parenteral TSH ile tiroid bezinin iyod yakalama kapasitesinin artması esasına dayanır. Önce 24 saatlik RAIU ölçümü yapılır. Daha sonra hastaya 3 gün boyunca 10 ünite sığır TSH’ı intramüsküler olarak enjekte edilir. Dördüncü günde Rİ uptake testi tekrarlanır. Normal tiroid dokusunda uptake bazal seviyeye göre en az %50 artar. Basedow-Graves ve

otonom çalışan sıcak nodülü olan hastalarda gland TSH'dan bağımsız çalışır. Bu nedenle TSH stimülasyonu ile uptake artışı normalden az olur. Bununla beraber otonom nodülü olanlarda sadece uptake sonuçlarını karşılaştırmak yetmez. TSH stimülasyonu sırasında yapılan tiroid sintigrafisinde otonom nodül paranodüler dokunun uptake miktarına göre ılık veya soğuk olarak görülecektir (45).

T₃ SUPRESYON TESTİ

Bu test tiroid otonomisini araştırmak için kullanılır. Önce 24 saatlik uptake saptanır, sonra 75-100 µg T₃ ağızdan verilir. Tekrar 24 saatlik uptake ölçümü yapılır. R_İ tutulumunun bazal seviyeye göre en az %50 azalması tiroidin süprese olabildiğini, otonom çalışmadığını gösterir (45).

TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroid sintigrafisi tiroid dokusunun fonksiyonu ve yapısı hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. Sintigrafi tiroid bezinin büyüklüğünü, soliter veya multiple nodülleri ve bunların fonksiyonel olup olmadıklarını, ektopik tiroid ve substernal guatr varlığını araştırmak için kullanılır. Bu amaçla kullanılan başlıca radyofarmasötikler şunlardır: Teknezyum-99m Perteknetat, İyod-131, İyod-123, Talyum-201, Tc-99m SESTAMİBİ (12).

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Ultrasonografi tiroid guddesinin yapısını belirlemek için kullanılan basit ve hızlı bir metoddur. Çok yüksek frekanslı ses dalgalarının vücutta yansımaları esasına dayanır. Ultrasonografi birçok klinik durumda kullanılır: palpe edilmesi güç veya şüpheli olan nodüllerin varlığını göstermede; kanser riski yüksek olan (daha önce radyasyon tedavisi görmüş olanlar gibi) okkült hastalıkların gösterilmesinde; nodülün kistik, solid veya kalsifiye olup olmadığını belirlemede; İİAB'ye yol göstermede; malignensiye bağlı tiroidektomiden sonra tiroid lojunun ve servikal lenf nodlarının

incelenmesinde ve ektopik tiroid dokusunun değerlendirilmesinde ultrasonografi önemli bilgiler sağlar. Ayrıca Basedow-Graves veya sıcak nodülü olan hastalarda tedavi amacıyla verilecek olan radyoiyod miktarını belirlemek için tiroid volümünün hesaplanmasında ultrasonografiden yararlanılabilir (26).

TIROTOKSİKOZ SEBEBLERİ

SIK GÖRÜLEN SEBEBLER

Hipertiroidizm Nedeniyle Gelişen Tirotoksikozis:

Basedow-Graves hastalığı

İntrinsik tiroid otonomisi:

Toksik adenoma

Toksik multinodüler guatr

Hipertiroidizm Dışı Nedenlerle Gelişen Tirotoksikozis:

İnflamatuar hastalık:

Sessiz tiroidit

Subakut tiroidit

Ekzojen hormon alınması

NADİR GÖRÜLEN SEBEPLER

Hipertiroidizm Nedeniyle Gelişen Tirotoksikozis:

Tiroidi uyaran faktörlerin üretilmesi:

TSH hipersekresyonu (hipofiz adenomu, hipofiz glandında T_4 'e direnç gelişmesi).

Trofoblastik tümör (koryonik gonadotropin üretimi).

Hiperemesis gravidarum (koryonik gonadotropin üretimi).

İntrinsik tiroid otonomisi

Tiroid Karsinomu

Otoimmün olmayan otozomal dominant hipertiroidizm

Struma ovarii (yumurtalıklardaki dermoid tümörde toksik adenonomin gelişmesi)

Hipertiroidizm Dışı Nedenlerle Gelişen Tirotoksikozis:

İnflamatuar hastalık (depo hormonlarının salınımına bağlı olarak tirotoksikoz gelişir)

İlaçların indüklediği tirotoksikoz (amiodarone ve interferon)

Tiroid adenomunun infarktüsü

Radyasyon tiroiditi (4)

BASEDOW- GRAVES HASTALIĞI

Basedow-Graves hastalığı hipertiroidizmin en sık görülen sebebidir. Bu hastalığı oluşturan öğeler şunlardır: Tiroid bezinin diffüz hipertirofisi, tirotoksikoz, bu hastalığa özgü göz bulguları, pretibial miksödem ve akropaki. Basedow-Graves hastalığı tanısı konulması için bu öğelerin hepsinin birlikte bulunması zorunlu değildir. Hipertiroidi ile birlikte diffüz bir guatrın bulunması tanıyı akla getirmek için yeterlidir (11). Bu hastalık kadınlarda, erkeklere göre 4-8 kat daha fazla meydana gelir (1,11). Her yaşta ortaya çıkabilir ama en sık 40-60 yaşları arasında görülür (1).

PATOGENEZ

Basedow-Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın klinik bulguları tiroid otoantikorlarının etkileri sonucu oluşmakta ve hipertiroidizm TSH reseptör antikorlarının (TRAb) etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bu antikorların birkaç etkisi vardır. Bunlardan en önemlisi tiroid hormon biyosentezini uyarmalarıdır. Reseptör antikorları hücre proliferasyonunu uyarak tiroid hiperplazisine neden olurlar. Aynı

zamanda tiroid hormon sentezini baskılar ve tiroid hücre büyümesini önlerler. Bu antikorlar sıklıkla tiroidi uyaran antikorlar (TSAb), tiroidin büyümesini inhibe eden immunoglobulinler (TGSI) veya TSH'ı bloke eden antikorlar (TBAb) olarak da anılmıştır. Basedow-Graves hastalarında TSAb'ler %90-95, TBAb'ler ise %85 oranında saptanabilirler.

Basedow-Graves hastalığının otoimmün bir mekanizma ile geliştiğine dair başka kanıtlar da vardır:

1) Basedow-Graves'li hastaların lenfositlerinin tiroide karşı duyarlılık kazandığı gösterilmiştir.

2) Tiroid dokusu antijenlerine özgü süpressör T-lenfositlerinin sayısında bir azalma olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Süpressör T-lenfositlerinin sayısındaki bu azalma tiroid antijenlerine karşı antikor yapımını sağlayan yardımcı T-lenfositlerinin baskıdan kurtulmasına yol açabilir.

3) Bu hastalıkta tiroide belirgin lenfosit enfiltrasyonu bulunur.

4) Hastaların önemli bir kısmında HLA-B8 ve DR₃ doku antijenleri bulunur. Bu doku tipleri bir çok otoimmün hastalıkta saptanmıştır. Basedow-Graves hastalığı pernisiyöz anemi, vitiligo, myasteniya gravis, insüline bağımlı diabetes mellitus ve Addison gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir (1,11).

Basedow-Graves hastalığında otoimmün mekanizmayı başlatan sebebin ne olduğu kesinlik kazanmamıştır. Mevcut genetik hassasiyet dışında heredite o kadar önemli değildir. Hassas kişilerde tetiği çeken mekanizma bir mikroorganizmayla gelişen enfeksiyon olabilir. Stress, seks hormonları ve tiroid iyodürleri gibi diğer faktörler immün cevabın başlatılmasında rol oynarlar (1,10,11).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Klinik tablonun önemli kısmını tirotoksikoz ile ilgili belirtiler oluşturur. Ancak bunlar Basedow-Graves hastalığına özgü değildir ve nedeni ne olursa olsun tüm hipertiroidizmde benzer belirti ve bulgular görülebilir (11).

Klinik muayenede guatr, taşikardi, tremor ve oftalmopati bulguları saptanır. Tiroid hormonlarının aşırı miktarda salınması metabolizmanın artmasına yol açar. Hastalar güçsüzlük, kilo kaybı, sıcak intoleransı, aşırı terleme ve uykusuzluktan şikayet ederler (44).

Taşikardi hemen her hastada olur. Sistolik basınç yükselme, diyastolik basınç düşme eğilimindedir (nabız basıncı artar). Sinüzal taşikardi, ektopik atım, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyona bağlı olarak hastalarda çarpıntı olabilir. Hastalarda kalp yetmezliği, angina, miyokard infarktüsü gelişebilir (1, 11, 44).

Hastaların %50'sinde proksimal kaslarda güçsüzlük olur (1). Nadiren hipokalemik periyodik paralizi görülebilir. Bazı hastalarda, özellikle yaşlılarda somnolans ve depresyon klinik tabloya hakim olabilir (apatetik tirotoksikoz).

Tiroid hormonlarının etkisiyle bazı hastalarda hiperkalsemi, hiperkalsiüri, osteoporoz ve periost reaksiyonu meydana gelir

Hipertiroidizmde gonad fonksiyonları da bozulur: Erkeklerde impotans, jinekomasti, kadınlarda amenore ve infertilite görülebilir.

Hastaların cildi nemli, yumuşak ve sıcaktır. Parmak uçlarında kan akımının artması tırnakların yataklarından kolayca ayrılmasına (onikolizis) ve akropaki (clubbing) gelişimine neden olur (1,11,44).

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞININ SPESİFİK BULGULARI

İnfiltratif oftalmopati: Oftalmopati sadece Basedow-Graves nedeniyle gelişen hipertiroidizm tablosu içinde yer almakla beraber Hashimoto tiroiditinde ve primer hipotiroidizmde de görülebilir.

Otoimmün tiroid hastalıklarında orbita içeriğinin neden tutulduğu hala bilinmemektedir. İlk başlarda orbitada yağ miktarının arttığı düşünülmüş ama daha sonraları otopsi, cerrahi, ultrasonografi, CT ve MR bulguları orbita kaslarında kütlenin arttığını göstermiştir. Tiroglobulin, antitiroglobulin ve tiroglobulin/antitiroglobulin komplekslerinin göz kaslarının membranlarına bağlandığı saptanmıştır. Tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar ya göz kaslarının membranlarında ya da fibröz dokuda bulunan antijenlere bağlanırlar. Antijen-antikor kompleksleri immün sistemi uyarırlar. Lenfositlerle makrofajlar orbita kaslarını infiltre ederler. Gelişen ödem ve inflamasyon nedeniyle göz küresi öne doğru itilir. Anatomideki bu değişiklik venöz ve lenfatik akımda obstrüksiyona ve ödeme yol açar (1).

Hastaların %40-50'sinde egzoftalmi, periorbital ve konjonktival ödem gelişir. Klinik muayenede hemen hemen bütün Basedow-Graves hastalarında hafif derecede propitozis ve göz kaslarında fonksiyon bozukluğu saptanabilir. Hastaların %10'unda oftalmopati olmasına rağmen tirod fonksiyonları normal olarak çalışabilir (oftalmik Graves hastalığı) (44).

Oftalmopati genellikle bilateral olur. Ama hastalık iki göz arasında farklı şiddette seyredebilir (1). Canlı bakış, palpebra aralığının artışı, göz kapaklarının seyrek kırılması, üst göz kapağının kasılı durması gibi belirtiler genellikle sempatik uyarı artışına bağlı olarak gelişirler ve Basedow-Graves hastalığına bağlı olmayan diğer hipertiroidilerde de

görülebirlirler. Basedow-Graves hastalığına özgü olan infiltratif oftalmopatidir (11). Bunun başlıca bulguları ise propitozis, kas tutulumuna bağılı olarak çift görme ve kapak retraksiyonudur. Propitozis ve retraksiyon kornea hasarına yol açar. Kas kütlesinin artışı sonucunda optik sinire bası ve görme kaybı meydana gelir. Basedow-Graves hastalarının %3-5'inde şiddetli oftalmopati olur (11).

Dermopati (pretibial miksödem): Pretibial miksödemde tibia üzerinde pembe-kahverengi renkte, düzgün sınırlı, oval veya yuvarlak cilt lezyonları meydana gelir. Dermopati Basedow-Graves hastalarının %1-4'ünde görülür. Hastaların %15-20'sinde dermopati ile birlikte oftalmopati de olur.

Dermopati ile tiroidin fonksiyonel durumu arasında bir ilişki yoktur ve hipotiroidizm, hipertiroidizm veya ötiroidizm sırasında pretibial miksödem olabilir

Akropaki: Tiroid akropakisi el ve ayakda bulunan distal falanksların çomaklaşması (clubbing), osteoartropati ve yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Basedow-Graves hastalarında nadiren (%1'den az) meydana gelir. Herzaman oftalmopati ve dermopati ile beraber bulunur. Akropaki genellikle hipertiroidi tedavisinden sonra ortaya çıkar (1).

LABORATUAR BULGULARI

Serumda T_3 ve T_4 seviyeleri yüksektir. Serum TBG seviyesini etkileyebilecek bir durum söz konusu ise serum FT_4 seviyesini de ölçmek gerekli olabilir. Basedow-Graves hastalarında TSH normal seviyesinin altına düşer.

Subklinik hipertiroidizm vakalarında TRH stimölasyon testi yapılabilir. Ayrıca kanda TRAb seviyesine bakılabilir. Ancak TRAb'ın bulunmaması Basedow-Graves hastalığının tanı ve tedavisini değıştirmez.

Bazı vakaları “düşük uptake’li hipertiroidi” lerden ayırt edebilmek için iyod uptake’i yapılması gerekebilir. Basedow-Graves hastalarında Rİ uptake’i yüksektir.

Tiroid sintigrafisinde radyonüklidin gland içinde homojen olarak dağıldığı izlenir. “Marine-Lenhart” sendromunda ise tiroid sintigrafisinde soğuk nodül saptanır. Bu nodül selim bir adenomdur. Tirotoksik durumdaki Basedow-Graves hastalarında fonksiyon göstermeyen nodül TSH uyarısı ile fonksiyonel hale geçer. Yani Basedow-Graves hastalarında saptanan soğuk nodül Rİ tedavisi sonrasında sıcak nodüle dönüşür (45). Ancak palpasyonla tiroid glandının diffüz olarak büyüdüğü saptanırsa tiroid sintigrafisinin yapılması gerekmez (1,11).

Ultrasonografide, damarlanmanın artması nedeniyle glandın eko yapısı heterojen olarak izlenir. Özellikle genç hastalarda, aşırı lenfositik infiltrasyona bağlı olarak parankim hipoeoik bir görünüm alır(49).

OTONOM FONKSİYON YAPAN TİROİD NODÜLLERİ

TOKSİK ADENOM

Fonksiyone eden ve otonom çalışan bir tiroid adenomu söz konusudur. Toksik nodüller tiroid sintigrafisindeki görünümleri nedeniyle sıcak nodül olarak da adlandırılırlar. Bu nodül hipofiz bezinin normal fizyolojik kontrolü altında çalışmaz ve radyonüklidi ektranodüler dokudan daha fazla konsantre eder. Hastalar ötiroid durumda olabilirler. Ancak nodül tiroid hormonlarını aşırı şekilde sentezler ve sekrete ederse hipertiroidizm gelişir (1,11).

Patoloji:

Bu lezyonlar patologlar tarafından *adenoma ve adenomatöz nodül* olarak sınıflandırılırlar. Dünya sağlık organizasyonu tarafından adenom “selim, foliküler hücre diferansiyasyonu gösteren enkapsüle tümör” olarak

tanımlanmıştır. Bu tümörün fibröz bir kapsülü vardır (1,87). Tümör dokusu içinde kanama, ödem, fibrozis, kalsifikasyon olabilir veya kist gelişebilir. Adenomatöz nodüller ise sınırları belirgin olan ama kapsülü bulunmayan, normal folikül yapısı ve belirgin stromal komponent içeren lezyonlardır (87).

Klinik Özellikler:

Hastalar ötiroid veya hipertiroid durumdadırlar. Hipertiroidizm tablosu Basedow-Graves hastalığına göre daha hafif seyreder. İnfiltratif oftalmopati, dermopati ve akropaki gibi Basedow-Graves hastalığına spesifik bulgular toksik nodülü olan hastalarda bulunmaz. Hipertiroidizm gizli olarak başlar ve yıllarca farkedilmeyebilir. Otonom nodüller her yaşta görülebilirler ama toksisite daha çok yaşlılarda ortaya çıkar. Bu yaş grubunda hipertiroidizm nedeniyle atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Genellikle nodül toksik değildir (1). Otonom fonksiyon gösteren nodülü olan hastaların çoğu ötiroid durumdadır (78). Ayrıca 2,5 cm'den küçük nodülleri olan hastalarda hipertiroidizm çok nadir görülür (70).

Nodül dejenerasyona uğrarsa toksik hale gelemmez veya gelişmiş olan hipertiroidizm ortadan kalkar. Nadiren hemorajik infarkta bağlı olarak depo hormonları salınır ve geçici olarak hipertiroidizm gelişir (1).

TANI

Anamnez, klinik bulgular, laboratuvar testleri, ultrasonografi ve sintigrafi tanı için yol gösterir. Tiroid sintigrafisinde sıcak nodül saptanır. Otonom çalışan nodül aşırı hormon sekresyonu yaparsa TSH baskılanır ve ekstranodüler doku çeşitli derecelerde süpresyona uğrar. Sintigrafik ajan olarak ^{131}I , ^{123}I veya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kullanılabilir (1,70,87).

Hastaların laboratuvar bulguları değişiklik gösterir. Serum T_3 , T_4 ve TSH seviyeleri normal olabilir (1). Toksik nodüllerin çoğu öncelikle T_3 sekrete eder. Bu nedenle toksisitenin hafif olduğu vakalarda muhtemelen serumda sadece T_3 artışı saptanır. Eğer nodül ileri derecede toksik ise FT_4 seviyesi de yükselir. AFTN açısından en erken laboratuvar bulgu TSH konsantrasyonunun düşük olmasıdır. Bu sırada tiroid hormonları normal sınırlar içinde olabilir (70). T_3 supresyon ve TSH stimölasyon testleri ise günümüzde artık kullanılmamaktadır (1).

AFTN'nin tanı koydurucu sitolojik bulgusu yoktur. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) hastaların %40'ında lenfositik tiroidit bulguları saptanır. Ayrıca bazen tiroid karsinomundaki gibi atipik hücreler görülebilir. Tiroid nodülü olan bir hastada kanser araştırması için (İİAB) yapılabilir. Ama kanser ile adenomun ayırıcı tanısı tam olarak yapılamaz (1,87). Ultrasonografik kontrolde solid bir nodül saptanır. Ancak bunun tanıda önemli bir yeri yoktur (87).

TEDAVİ

Hastaların birçoğu klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid durumdadır. Genel olarak bu hastaların tedavi edilmesine gerek yoktur (1). Hastalar bir semptom gelişene kadar takip edilir. Hipertiroidizmi veya lokal semptomları olan hastalarda ablasyon endikasyonu vardır (87). Yaşlı ve nodül çapı 3 cm'den büyük olan hastalarda tirotoksikoz gelişme riski fazla olduğu için ablasyon gerekebilir (78). Ablasyon cerrahi yöntemle, Rİ tedavisiyle veya perkutan etanol enjeksiyonu ile yapılabilir (87). Bu hastalarda nodüller giderek büyüdüğü için uzun süreli antitiroid tedavisi önerilmez. Medikal tedavi operasyona veya Rİ tedavisine hazırlık safhasında verilebilir (1).

TOKSİK MULTINODÜLER GUATR

Toksik multinodüler guatrda birden fazla otonom çalışan nodül vardır. Multinodüler guatrlarda çeşitli derecelerde otonom fonksiyon gösteren yeni foliküller oluşur. Bu foliküllerin gelişimi çok yavaş olduğu için tirotoksikoz yıllar sonra ortaya çıkar. Tirotoksikoz aşikar olarak ortaya çıkmadan önce hastalarda genellikle subklinik hipertiroidizm olur (87). Hastalar çoğunlukla yaşlıdırlar. Toksik multinodüler guatrın tanısı klinik muayeneye ve TSH'nin düşük, T_3 ve/veya FT_4 'ün yüksek olmasına dayanır. Tiroid sintigrafisinde iki veya daha fazla sayıda hiperaktif nodül saptanır (1).

TEDAVİ

Toksik multinodüler guatr, otonom çalışan birçok folikülün aşırı miktarda çoğalması ile oluşur. Bu nedenle foliküllerin parsiyel tiroidektomiyle uzaklaştırılması veya ^{131}I tedavisi ile harap edilmesi en uygun tedavi yöntemidir. Genç, sağlıklı ve büyük guatrı olan hastalara tiroidektomi önerilir. Yaşlı ve sağlık problemi olan hastalarda ise Rİ tedavisi uygulanmalıdır. Antitiroid ilaçlar daha çok cerrahi girişim veya Rİ tedavisi öncesinde verilir (87).

TİROTOKSİKOZ TEDAVİSİ

ANTİTİROİD İLAÇ TEDAVİSİ

Tiyöüre, ürenin oksijen atomu yerine kükürt atomunun girmesi ile elde edilen bir bileşiktir. Antitiroid ilaçların önemli bir grubu tiyöüre grubu ilaçlardır; bunlar moleküllerinde bir kısmını tiyöürenin oluşturduğu beş üyeli (imidazol) ve altı üyeli (tiyöürasil) heterosiklik halka içerirler. Metimazol, karbimazol ve propiltiöürasil günümüzde kullanılan antitiroid ilaçlardır. Metimazol, karbimazolün aktif metabolitidir.

Tiyöüre türevi ilaçların tiroid salgısını azaltmaları, uzunca bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar. Bunun nedeni ilaçların etkisi altında sentezin inhibe edilmesine rağmen, daha önce foliküllerde depo edilmiş olan

hormonların salıverilmesinin bir süre daha devam etmesidir. Yeterli dozda ilaçla tedaviye başladıktan 2 hafta sonra sinirlilik, taşikardi ve halsizlik azalmaya ve vücut ağırlığı artmaya başlar. Bazal metabolizmanın normale dönmesi tedaviye başladıktan 1,5-2 ay sonra olur (13).

Bu ilaçlar tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederler (14). İyodun oksidasyonunu, organifikasyonunu ve iodo tirozinlerin eşleşmesini, kısacası tiroid hormonlarının sentezini önlerler (5). Ayrıca propiltioürasil tip-I 5'-deiyodinaz enzimini baskıladığından T_4 'ün, T_3 'e dönüşümünü inhibe eder (14). Bu ilaçlar TSH reseptör antikörlerini azaltıp, süpresör T-hücrelerinin aktivitesini artırarak immunosüpresif etki gösterirler (5). Thionamidler tiroid bezinde iyodür pompasını engelleyemediklerinden tiroid hücrelerinde iyodür yoğunluğunu önleyemezler. Tiroid foliküllerinde önceden yapıp depo edilmiş olan hormonların salınım hızını direkt olarak azaltamazlar.

Gerek propiltioürasil (PTU), gerekse metimazol ağız yoluyla alındıktan sonra barsaklardan süratle emilir. Alındıktan bir saat sonra en yüksek kan seviyesine ulaşırlar. Daha sonra tiroid bezinde hızla gerekli intrasellüler yoğunluğa ulaşırlar (14). Metimazolün yarı ömrü 3-5 saat, PTU'nun yarı ömrü ise 1-2 saattir. Metimazol ve PTU tiroid bezinde birikirler. Bu nedenle 5 saatten fazla etki gösterirler (5). PTU'nun organifikasyon blokaj evresi metimazolden çok daha kısadır. Metimazolün organifikasyon blokaj evresi 24 saatin üstündedir. Bu nedenle PTU 6-8 saat aralarla günde 3-4 kez verilirken MMI günde tek doz verilebilir (14). Tiyoüre türevleri tiroid bezinde ve karaciğerde kükürt yerine oksijen gelmesi (transsülfürasyon) suretiyle metabolize edilirler (13).

Ortalama standart dozlar: PTU için 150-600 mg/gün, metimazol içinse 15-60 mg/gündür. Genelde birçok tedavi merkezinde tedaviye yüksek doz ilaçlarla başlanması önerildiği halde, bazı merkezlerde düşük dozların da etkin olabileceği ileri sürülmektedir (14).

ENDİKASYONLARI

Basedow-Graves hastalığında thionamid grubu ilaçların endikasyonları şöyle sıralanabilir; ilk kez hipertiroidi atağı geçiren genç erişkinler, jüvenil yaştaki hastalar, yeni doğanlar, gebeler, hafif hipertiroidizmi ve şiddetli oftalmopatisi olanlar. Bu ilaçlar hastaları Rİ tedavisine veya operasyona hazırlamak ve tedavi sonrasında remisyonu devam ettirmek amacıyla da kullanılırlar.

YAN ETKİLERİ

Metimazol ve PTU kullanan hastalarda %1-%5 oranında kaşıntı, döküntü, artralji, geçici lökopeni ve ilaç ateşi olur (73). Nadiren tat duyusunda azalma, artrit ve diyare gelişebilir (5). Yüksek doz ilaç alan hastalarda bu etkiler daha fazla görülür (73). PTU hafif ve geçici olmak üzere serum alanin aminotransferaz konsantrasyonunu artırabilir (17).

Agranülositoz, sarılık, hepatit, vaskülit, trombositopeni, aplastik anemi, vaskülit ve lupus benzeri sendrom nadir görülen ama ilacın kesilmesini gerektiren ciddi komplikasyonlardır (17). Agranülositoz dışında diğer yan etkiler daha çok PTU kullanan hastalarda olur. Metimazol veya PTU kullanan hastaların %0,2-%0,5'inde agranülositoz meydana gelir (73). Agranülositoz kırk yaşın üstündeki hastalarda daha sık görülür (5). Günde 30 mg. dan daha az metimazol alan hastalarda nadir olmasına rağmen (15), doza, yaşa, tedavinin süresine bakmaksızın agranülositoz gelişebilir (16). Agranülositoz hızlı geliştiği için rutin lökosit ölçümünün yararı olmaz. İlaç kesildikten 2-3 hafta sonra kanda granülosit seviyesi normal düzeyine ulaşır. Ancak izolasyona ve profilaktik antibiyotik tedavisine rağmen hastalar ölebilirler (5).

İlaçların yan etkileri genellikle tedaviden 1-3 ay sonra ortaya çıkar. Ancak 1 yıl sonra bile toksisiteye bağlı ciddi yan etkilerin geliştiği vakalar vardır.

TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Antitiroid ilaç tedavisinin en büyük dezavantajı nüks oranının fazla olmasıdır. Yapılan çalışmalarda saptanan nüks oranı %20-75 arasında değişmektedir (18). Tedavinin süresi remisyon hızını belirleyen faktörlerden biridir. Bir çalışmada 6 ay tedavi edilen hastaların %32'sinin, 2 yıl tedavi edilen hastaların ise %81'inin tedavi sonlandıktan 1 yıl sonra remisyonda oldukları saptanmıştır (19). Ayrıca yüksek doz antitiroid ilaç tedavisinin Graves hastalığında kalıcı remisyon sağladığı gösterilmiştir. Romaldini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek doz metimazol (ortalama 60mg) kullanıldığında düşük doz (ortalama 14 mg) metimazol tedavisine oranla nüks hızının azaldığını göstermiştir (20). Ayrıca bu hastalara antitiroid ilaç yanında T_4 replasmanında yapılmıştır. Tiroksin kullanımı yatrojenik hipotiroidizm gelişmesini önler. Böylece yüksek doz antitiroid ilaç tedavisinin yapılabilmesini sağlar (18). Nüks genellikle tedavi sonlandırıldıktan sonra ilk 6 ay içinde olmakla beraber yıllar sonra bile görülebilir (5). Standart dozda PTU ve metimazol verilen hastaların %10'unda erken dönemde hipotirodizm gelişebilir (14).

Toksik nodüler guatr hastalarında uzun süreli antitiroid ilaç kullanımının bir önemi yoktur. Çünkü ilaç kesilir kesilmez hastaların hemen hepsinde nüks olur (32). Irvine ve ark., antitiroid ilaç kesildikten 8 yıl sonra hastaların ancak %60'ının ötiroid olduğunu saptamıştır (37).

β -ADRENERJİK ANTAGONİST İLAÇLAR

β -adrenerjik antogonist ilaçların hipertiroidizm tedavisinde çok önemli yerleri vardır. Propranolol, atenolol, metoprolol ve nadolol günümüzde bu amaçla kullanılan β -blokerlerdir (5). Bu ilaçlar hipertiroidinin tremor, anksiyete, çarpıntı, terleme, ısıya tahammülsüzlük ve anksiyete gibi birçok bulgu ve semptomlarını hafifletirler. Ayrıca hipertiroidi krizinde, hastayı

cerrahiye hazırlama aşamasında ve Rİ tedavisi uygulanan hastalarda semptomları kontrol altına almak için kullanılırlar (82). Ancak tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonunu önleyemedikleri için uzun süre kullanılmamalıdır (5). Propranolün başlangıç dozu sıklıkla 80-160 mg/gün'dür (73).

İYODÜR

Farmakolojik dozlarda verilen iyodürün antitiroid etkisi şu mekanizmalarla olur:

a) İyodürler tiroglobulinin parçalanmasını ve böylece tiroglobulinden T_3 ve T_4 salıverilmesini hızlı bir şekilde inhibe ederler.

b) Fazla iyodür alınması iyodun organikleşmesini inhibe eder. Böylece tiroglobulinin iyodlanması ve tiroid hormon sentezi bozulur (Wolf-Chaikoff bloku).

İyodür tedavisinin avantajı, hormon salınımını tiyoüre türevlerine göre daha hızlı bir şekilde inhibe etmesidir. Bu nedenle kısa süreli iyodür tedavisi tirotoksikoz krizinde kullanılır. Ayrıca hastayı ameliyata hazırlamak için ve Rİ tedavisinden sonra uygulanır (13). İyodür tedavisi için günde 3 kez 60 mg doymuş potasyum iyodür solüsyonu veya 0,1-0,3 ml Lugol solüsyonu (%5 iyod ve %10 potasyum iyodür içeren bir solüsyon) kullanılır (5).

İyodür tedavisinin bazı dezavantajları vardır. Birkaç hafta sonra tedavinin sürmesine rağmen etkisi ortadan kalkabilir (iyod "escape" fenomeni). Olgularda tek başına iyodür verilirse tiroide tiroglobülin aşırı miktarda birikir. Bu nedenle ilaç kesildikten sonra, bol miktarda hormon salınımı olabilir. Ayrıca iyodürden sonra tiyoüre türevi ilaçla tedaviye başlanırsa tedavinin latent periyodu uzar. Nadiren yüksek dozdaki iyodürler iyodla indüklenen hipertiroidizme yol açabilirler.

İyodürler hipersensitivite reaksiyonuna yol açabilirler (73). Ayrıca iyodürlerin uzun süre kullanılması “iyodizm” denilen kronik zehirlenme haline neden olur. Ciltte döküntüler, konjonktivit, rinit, tükürük bezlerinde şişme meydana gelir (13).

İYODÜR GİRİŞİNİ İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Tiroid hücresi membranında iyodür uptake'ini yapan aktif transport sistemine karşı bu iyonla yarışan tiyosiyanat, perklorat ve nitrat gibi anyonlar uptake'i inhibe ederek tiroide hormon sentezini bloke ederler ve hipofonksiyon oluştururlar. Bu anyonlardan en güçlüsü perklorat iyonudur. Özellikle iyodun indüklediği tirotoksikoz vakalarında antitiroid ilaçlarla kombine olarak kullanılabilirler (73). Günde 1 gr'dan düşük dozlarda yan tesir insidansı düşüktür. Ancak aplastik anemi ve mide ülseri gibi komplikasyonları olabilir. Bu nedenle tercih edilmezler (13,73).

LİTYUM

Lityum hücre içine aktif transportla girer. Tiroid hormonlarının sentez ve salınımını inhibe eder. Şiddetli tirotoksikozu olan hastada iyod allerjisi varsa Lityum kullanılabilir. Bunun haricinde yan etkileri nedeniyle kullanım alanı oldukça sınırlıdır (73).

CERRAHİ TEDAVİ

Subtotal tiroidektomi tirotoksikoz tedavisinde kullanılan en eski yöntemdir (73). Hipertiroidi hastaları yıllarca sadece ameliyatla tedavi edilmişlerdir. Günümüzde ise sadece antitiroid droglara uyum sağlayamayan çocuklar, adolesanlar ve gebelerde, guatrı büyük olan hastalarda ve ablatif tedavi gereken ama Rİ'u kabul etmeyen vakalarda uygulanır (88).

HAZIRLIK AŞAMASI ve YAN ETKİLERİ

Hastalar ameliyata antitiroid ilaç ve potasyum iyodür verilerek hazırlanırlar. Bir diğer yöntem β -adrenerjik antagonistler ile potasyum iyodür kullanılmasıdır. Hazırlık aşaması sayesinde postoperatif tirotoksikoz krizi riski sıfır olur.

Subtotal tiroidektomi sonrasında mortalite gelişme riski sıfıra yakın olmakla beraber %1-2 vakada reküren sinir hasarı ve hipoparatiroidizm görülebilir. Ayrıca geçici hipokalsemi, postoperatif kanama ve yara enfeksiyonu meydana gelebilir (5,32).

AMELİYAT SONRASI TİROİD FONKSİYONLARI

Operasyondan sonra ilk beş sene içinde hastaların en az %10'unda, beş seneden sonra ise en az % 40'ında hipertiroidizm nüks eder. Bunun yanında hastaların en az üçte birinde operasyondan 3 ay sonra TSH yükselir. Tiroidektomiden sonraki bir yıl içinde gelişen subklinik hipotiroidi tablosu kalıcı hipotiroidizm olarak değerlendirilmemelidir. Eğer hastaya tiroksin tedavisi başlanmış ise 1 yıl sonra ilaç kesilmeli ve hasta tekrar değerlendirilmelidir. İlk yıl içinde %5 daha sonra ise yılda %1-2 oranında kalıcı hipotiroidizm görülür ve 25 yıl içinde hastaların %50'sinde hipotiroidizm meydana gelir (5).

RADYOAKTİF İYOD TEDAVİSİ

Rİ tedavisi için ^{131}I kullanılmaktadır. Geçmişte iyodun diğer izotopları (^{125}I ve ^{130}I) bu amaçla denenmiş ama ^{131}I 'e üstünlükleri saptanmamıştır. Rİ kapsül veya sıvı formunda oral olarak uygulanır. Gastrointestinal sistemden tamamen emilir (73). Tiroid glandı Rİ'u inorganik, radyoaktif olmayan iyoddan ayırt edemez (1). Bu nedenle plazmadaki iyodun çoğu tiroid glandı tarafından hızla yakalanır ve böbrekler yoluyla atılır. Küçük bir kısmı ise tükürük bezi ve barsak gibi anyon konsantre eden dokularda

tutulur (71). Tiroid dokusunda Rİ organifiye olur ve tiroglobülin içinde depolanır. İyod-131'in 364 keV'lik yüksek gamma enerjisi yanında orta enerjili beta emisyonu vardır ($E_{max}=0.61$ Mev). Rİ tiroid guddesinde β partikülleri aracılığı ile destriksüyon yapar. β partikülü 0.5 -1 mm yol alabildiği için toksik etkisi sadece tiroid guddesi içinde sınırlı kalır. Böylece komşu dokular korunmuş olur (1,72).

^{131}I tedavisi nekroz, atrofi, fibrozis, kronik inflamasyon gelişmesine ve hasar görmeyen foliküllerin replikasyonunun bozulmasına yol açar (24,73). Histolojik olarak hücre nekrozu ve lökosit infiltrasyonu görülür. Karsinomayı andıran ve yıllarca sürebilen nükleus değişiklikleri olur (25). Zamanla kaçınılmaz olarak hipotiroidizm gelişir. Bazı hastalarda nadir de olsa yıllar sonra tiroid fonksiyonları normal kalabilir (73).

ENDİKASYONLARI

Rİ tedavisinin hemen bütün hipertiroidizm hastalıklarında yeri vardır (21). Basedow-Graves hastalığında genellikle birinci tercih olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber medikal tedaviye cevap vermeyen veya tiroidektomi sonrasında nüks eden hipertiroidizm vakalarında da uygulanabilir. Basedow-Graves hastalığında Avrupada daha çok medikal veya cerrahi tedavi ilk seçenektir. Buna rağmen, Amerika Birleşik Devletlerinde bazı doktorlar kalp hastalığı veya osteoporoz riski olan subklinik hipertiroidi hastalarına bile Rİ uygulanmaktadırlar. Ayrıca toksik multinodüler guatr ve toksik adenoma tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında ötiroid durumdaki multinodüler guatrı ve semptomatik substernal ekstansiyonu olan hastalarda giderek artan sıklıkla uygulanmaktadır (64). Rİ her yaştaki hastaya güvenle verilebilebilir. Ama 10 yaşın altındaki çocuklarda nadir olarak kullanılmaktadır (21).

KONTRENDİKASYONLARI

Rİ gebelikte, laktasyon sırasında ve subakut tiroidit, postpartum tiroidit, struma ovarii, pitüiter hipertiroidizm, ötiroid hipertiroksinemi, tiroid hormon rezistansı varsa kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında yanlışlıkla verilirse fetusun tiroidi hasar görür ve hipotiroidizm meydana gelir. Ayrıca anne sütünde Rİ 8-10 hafta kalabilir. Bu nedenle emziren annelere verilmemelidir (21).

RADYOİYOD TEDAVİSİ İLE BERABER ANTİTİROİD İLAÇ KULLANIMI

Rİ tedavisi ile beraber gerekirse β -adrenerjik antagonist ve/veya antitiroid ilaçlar (ATİ) kullanılabilir. ^{131}I verildikten 4-10 gün sonra tiroid hormonları hasar görmüş folikül hücrelerinden kana salınırlar. Bu dönemde özellikle yaşlılarda tiroksin salınımına bağlı atriyal fibrilasyon gelişebilir. Bunu önlemek amacıyla yaşlı hastalara ve şiddetli hipertiroidizm vakalarına Rİ vermeden birkaç hafta önce karbimazol veya propiltiourasil başlanmalıdır. Böylece tiroid bezinde depolanmış tiroid hormonları tüketilmiş olur. Ancak antitiroid ilaçlar iyodun organifikasyonunu bloke ederler ve iyod kaçagını artırır (1). Bu nedenle tionamidler ^{131}I vermeden 3-4 gün önce kesilmeli ve Rİ tedavisinden 3-4 gün sonra tekrar başlanmalıdır. Genç ve hipertiroidizmi hafif olan hastalarda ^{131}I tek başına verilebilir (5). Rİ öncesi veya sonrasında kullanılan antitiroid ilaçlar radyasyon tiroiditi riskini azaltırlar ve kalıcı hipotiroidizmin gelişmesini önlerler. Bununla beraber, tiroid glandının radyasyona karşı direncini artırır. Bir çalışmada Rİ tedavisinden 8 gün sonra antitiroid ilaç başlanan hastalarda nüksün daha fazla olduğu, hipotiroidizm ve ötiroidizm insidansının ise azaldığı saptanmıştır (23).

¹³¹I DOZUNUN SAPTANMASI

Hastalara verilecek optimal dozu belirlemek için araştırmacılar birçok metod önermişlerdir. Ancak uygun metodun hangisi olduğu hala tartışmalıdır (8). Tedavinin etkinliğini belirleyen birtakım faktörler vardır: Glandın büyüklüğü, iyod uptake'i, iyodun gland içindeki turnover'ı (73), izotopun efektif yarılanma zamanı, radyoaktivitenin doku içindeki dağılımı ve tiroid hücrelerinin radyosensitivitesi (74). Bu faktörlerin hepsini doğru olarak saptamak ve kontrol etmek kolay olmayabilir. Bu nedenle ideal olan metodu saptamak güçtür (8). Genel olarak uygulanan metodlar şunlardır:

1. *Küçük sabit doz (2-3 mCi) uygulaması (8):* Glandın büyüklüğü, uptake ve hastalığın şiddeti dikkate alınmadan bütün hastalara aynı miktarda doz verilir (74). Bu metodla hastalara verilen total radyasyon dozu ve hipotiroidizm insidansı çok azalır. Ancak hastaları ötiroid hale getirmek için birden çok doz gerekebilir ve hipertiroidizmin kontrol altına alınması aylar sürebilir (8).

2. *Hastanın hastanede yatırılması gerekmeden alabileceği en yüksek dozun verilmesi:* Bu doz Amerika Birleşik Devletlerinde 30 mCi'dir. Bu metodla hipertiroidizm çok çabuk kontrol altına alınabilir. Ancak hipotiroidizm insidansı çok yüksek olur (8).

3. *"Değişken skala" metodu:* Tiroid glandı küçük ve hafif tirotoksikozi olan hastalar için 3-5 mCi; gland büyüklüğü ve tirotoksikozi orta şiddette olan hastalar için 7-12 mCi; glandı büyük ve tehlikeli tirotoksik bulguları olan hastalara ise 20-30 mCi verilir. Burada amaç tek bir dozla hipertiroidizmi tedavi etmek ve hipotiroidizm insidansını en az seviyeye indirmektir (8).

4. *Mikrocurie/gram metodu:* Tiroid ağırlığı tahmin edilerek gram başına öngörülen sabit bir aktivite yoğunluğunun verilir. Tiroid volümü palpasyon, ultrasonografi veya sintigrafi ile belirlenir. Uygulanacak olan doz şu formül yardımıyla hesaplanır:

$$\text{DOZ } (\mu\text{Ci}) = \frac{\text{İstenen } \mu\text{Ci/gr} \times \text{glandın ağırlığı} \times 100}{24 \text{ saatlik uptake}}$$

Tiroid glandının gramı başına verilecek olan doz 40-200 μCi arasında değişebilir (75). Bu metodlarda vakaların çoğunda tek bir dozla hipertiroidizmi kontrol altına almak ve hipotiroidizm insidansını azaltmak amaçlanmıştır.

Üçüncü ve dördüncü yöntemler kullanılırken hastanın yaşı, kardiyak probleminin olup olmaması, antitiroid kullanımı, tiroid patolojisi (toksik multinodüler guatr veya toksik nodül) gibi etmenlerde dikkate alınır (8).

Genel olarak Basedow-Graves hastalığında tiroide ortalama 5000-15000 rad (50-150 Gy) verilmesi yeterlidir. Toksik nodüler guatrı, şiddetli tirotoksikoz semptomları, büyük glandı, kalp hastalığı bulunan, antitiroid kullanan ve yaşlı olan hastalarda daha yüksek doz verilmelidir. Ayrıca 24 saatlik iyod uptake'i %50'nin altında olan hastalarda verilecek doz miktarı artırılmalıdır (73).

5. *Tiroide verilecek olan radyasyon dozunun önceden belirlenmesi:* Buna göre uygulanacak ^{131}I miktarı şu formüle göre hesaplanır:

$$\text{DOZ } (\mu\text{Ci}) = \frac{\text{İstenen rad miktarı} \times \text{glandın ağırlığı} \times 100}{24 \text{ saatlik uptake} \times 90}$$

Bazı araştırmacılar hastaların çoğuna yüksek doz ^{131}I verilebileceğini ve hipotiroidizmden kaçınılamayacağını ileri sürerler (43,28). Hipotiroidi insidansını azaltmak için düşük doz uygulanması tirotoksikoz tedavisinin yetersiz olmasına yol açar (29). Sonuçta sadece hipotiroidizmin ortaya çıkması gecikecektir (30).

KOMPLİKASYONLARI

Hücre Fonksiyon Bozuklukları:

Hipotiroidizm Rİ tedavisinin kaçınılmaz bir sonucudur (33). Tedaviden 6-8 hafta sonra tiroid glandı küçülür ve genellikle biyokimyasal hipotiroidizm gelişir (76). Muhtemelen tiroid hasarı veya TSH'ın sürekli süprese olmasına bağlı olarak vakaların 1/3'ünden fazlasında geçici hipotiroidizm olur. Eğer hipotiroidizm ilk 6 ay içinde ortaya çıkmışsa T_4 preparatı kesilmeli ve tiroid hormon seviyeleri kontrol edilmelidir (41).

Bazı hastalarda Rİ tedavisi sonrasında subklinik hipotiroidizm meydana gelir: serum TSH seviyesi yükselir, FT_4 konsantrasyonu düşer. Hastalarda TSH seviyesiyle orantılı olarak kas krampları, cilt kuruluğu, konstipasyon, halsizlik ve hiperlipidemi gelişebilir. TSH seviyesi 6-9 mU/L ise belirtilen komplikasyonların gelişme olasılığı düşüktür. Ancak subklinik hipotiroidizm, hipotiroidizme dönüşebileceği için bu vakaların uzun süre takip edilmeleri gerekmektedir. Ayrıca TSH seviyesi 10 mU/L'den yüksek olan hastalarda komplikasyonların gelişme olasılığı yüksek olduğu için hormon replasmanı yapılmalıdır (5,59).

Rİ tedavisinden sonra tedaviye cevap vermeyen veya nüks eden hastalara 3-12 ay ara ile tekrar doz verilebilir (21).

Son 30 yılda hipotiroidizm insidansı artış göstermiştir. Bunun sebebi muhtemelen daha yüksek doz Rİ kullanılması ve TSH ölçümleri ile kolayca hipotiroidizmin saptanabilmesidir (34,35). Basedow-Graves hastalarında tedavinin birinci yılında hastaların %90'ında hipotiroidizm gelişebilir (34).

Hipotiroidizm gelişimi doz miktarının yanısıra bazı immünolojik faktörlerle ilişkilidir. Chiovato ve arkadaşları tedavi öncesinde tiroidi uyaran antikorları (TSAb) yüksek olan Basedow-Graves hastalarında kalıcı hipertiroidizmin daha fazla görüldüğünü saptamıştır. Aynı çalışmada tedaviden sonra hipotiroidizm gelişen hastalarda TSAb ve tiroid peroksidaz otoantikör seviyelerinin arttığı bulunmuştur (24).

Bunların haricinde Rİ tedavisi ile beraber antitiroid ilaç kullanımı da hipotiroidizm insidansını etkiler. Rİ tedavisine hazırlık sırasında veya tedaviden sonra antitiroid ilaç alan hastalarda radyasyon tiroiditi ve hipotiroidizm daha az görülürken, kalıcı hipertiroidizm sıklığı artar (23,38).

KARSİNOGENEZİS

Biri 36000 hastanın prospektif takibiyle (40), diğeri 60000 kişinin retrospektif incelenmesiyle yapılmış (42) iki büyük çalışmada Rİ tedavisinin lösemi insidansını arttırmadığı saptanmıştır.

Eksternal baş ve boyun ışınlaması tiroid kanseri riskini artırmaktadır (33). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda Rİ'un karsinojenik olduğu saptanmıştır (83). Goldberg ve Chaikoff kobaylara 400 μCi ^{131}I enjekte etmiş ve 18 ay sonra otopsiler üzerinde yaptığı incelemelerde tiroid neoplazmlarının ortaya çıktığını saptamışlardır (83). Lindsey ve arkadaşları ise düşük doz ^{131}I tedavisi ile benin ve malin neoplazmların oluşabileceğini ama yüksek dozlarda hücre ölümü nedeniyle karsinojenik potansiyelin azaldığını öne sürmüştür (81,80). Ayrıca tanı amacıyla ortalama 60 μCi ^{131}I alan 10000 hasta takip edilmiş ve tiroid kanserinde artış olmadığı saptanmıştır (79).

Çocuklarda tiroid glandı radyasyona daha duyarlıdır ve düşük doz X-ışını ile bile tiroid kanseri riskinde artış olabilir (50). Ancak Basedow-Graves hastası olan çocuklarla ilgili yapılan en kapsamlı 3

çalışmada ^{131}I tedavisi sonrasında tiroid kanseri, lösemi ve diğer kanserlerin insidansında artış olmadığı saptanmıştır (46,47,48). Bu çalışmaların takip süresi en fazla 14 yıldır (48). Safa ve arkadaşları 18 yaşından küçük olan ve ortalama 9,75 mCi Rİ alan 87 Graves hastasını ortalama 12,3 yıl takip etmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde kanser veya lösemi saptanmamıştır. Sadece bir hastada tedaviye sekonder olduğu düşünülen bir tiroid nodülü gelişmiştir (47). Dobyns ve arkadaşları hipertiroidizm nedeniyle Rİ'la tedavi edilmiş 21714 hasta, tiroidektomi olmuş 11732 hasta ve antitiroid ilaç kullanmış 1238 hasta arasında karşılaştırma yapmıştır. Rİ alan hastalarda tiroid kanserinde artış olmadığı, ama çocuklarda ve genç erişkinlerde benin adenoma sıklığının arttığı saptanmıştır (79). Hipertiroidizm nedeniyle çok sayıda hastaya Rİ tedavisi yapılmasına rağmen, sadece birkaç vakada tiroid kanseri saptanmıştır. Sheline 20 yaşından küçük 18 hastayı takip etmiş ve sadece 3 hastada tiroid nodülü geliştiğini belirtmiştir. Yapılan incelemede hastaların ikisinin foliküler adenom, bir tanesinin ise düşük grade'li foliküler karsinom olduğu gösterilmiştir (69).

Eksternal radyasyon alımından ortalama 12 yıl sonra tiroid kanseri ortaya çıkmaktadır. Erişkin hastalarda Rİ tedavisi sonrasında uzun süreli takipler yapılmış ve tiroid kanserinin artmadığı saptanmıştır (50,51). Bunun sebebi yüksek doz Rİ'un fonksiyon bozukluğu ve hücre ölümüne yol açması veya TSH'nin tiroid hormonlarıyla baskılanması olabilir (33).

Çocuklar ve genç erişkin hastalarla ilgili uzun süreli takibe dayanan yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle bu yaş grubundaki hastalar çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (33).

TERATOGENEZİS

Gebe bir hastaya, gebeliğinin 10. haftasından önce yanlışlıkla ^{131}I verilirse muhtemelen fetus zarar görmeyecektir. Ancak, gebeliğin 10. haftasından sonra fetus glandı tarafından tutulan ^{131}I tiroid bezine hasar verebilir ve hipotiroidizm gelişebilir (33).

GENETİK HASAR

Tedavi amacıyla Rİ alan hastaların lökositlerinde kromozomal hasar olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (68,66). Ancak bunların klinik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir (73). Çünkü doğal mutasyonlarla, Rİ'un oluşturduğu mutasyonların yol açtığı hasarı ayırt etmek oldukça zordur (33).

Rİ tedavisi sırasında tiroid glandından sonra en fazla dozu gastrointestinal sistem ve mesane alır (33). Bir mCi iyod gonadlara 0.2 rad (0.054/Bq) verir. Hastaya 10 mCi ^{131}I verildiğinde gonadlar 1-3 rad doza maruz kalırlar (73). Bu baryumlu kolan grafisi veya intravenöz pyelografi sonucu gonadların aldığı radyasyon miktarına yakındır (73,33). Gonadlar üç rada maruz kalırlarsa %0.005 oranında genetik hasar gelişir. Spontan olarak genetik anormalliklerin ortaya çıkma oranı ise %0.8'dir (33). Ayrıca Safa ve arkadaşları çocukluğunda Rİ tedavisi almış 43 kadın hastayı takip etmiştir. Bu hastaların çocuklarında konjenital anormalliklerin ortaya çıkma oranının genel popülasyonla aynı olduğu saptanmıştır (47).

NADİR GÖRÜLEN YAN ETKİLERİ

İyodun kütlesi 1 μg olduğu için iyodlu kontrast maddelere karşı duyarlı olan insanlarda bile allerjik reaksiyon meydana gelmez.

Tedavinin psikolojik stresine bağlı olarak (33) veya radyasyon gastriti (73) nedeniyle bulantı ve kusma görülebilir.

Tedaviden 4-10 gün sonra radyasyona bağılı olarak geçici tiroidit gelişebilir. Tiroid glandında hassasiyet ve tiroid hormonlarının salınımına bağılı olarak tirotoksikoz semptomlarında artış olur. Tiroid hormonlarının geçici olarak yükselmesi genellikle klinik olarak sessiz geçer. Antitiroid ilaçlar hormon sentezini bloke ederler. Bu nedenle Rİ tedavisi öncesinde antitiroid ilaç kullanılırsa tiroid glandı içinde hormon deposu azalır. Böylece kalp hastalığı olan ve yaşlı hastalarda komplikasyon gelişmesi önlenmiş olur (73,33).

Çok büyük glandı olan hastalarda ^{131}I tedavisi sonrasında nadiren tiroid bezinde şişme ve trakea basısı olabilir. Bu durum kortikosteroid kullanımı ile kontrol altına alınabilir (67).

Oftalmopati Graves hastalığının karakteristik özelliklerinden biridir. Rİ tedavisinin göz bulguları üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır (60). İki büyük retrospektif çalışmada tedavi yöntemleri (medikal, Rİ ve cerrahi) ile göz bulgularındaki değişiklikler arasında ilişki kurmayı sağlayacak yeterli döküman elde edilememiştir (61,62). Manzo ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada ^{131}I alan hastalarda oftalmopatinin artmadığını, hatta semptomların düzeldiğini saptamışlardır (43). Bazı çalışmalarda ise Rİ tedavisi sonrasında oftalmopatinin ortaya çıktığı veya ilerlediği gösterilmiştir (58,63,57). Bartalena ve arkadaşları sadece ^{131}I verilen hastalarla, ^{131}I sonrasında 3 ay kortikosteroid veya 18 ay metimazol alan hastaları karşılaştırmıştır. Bir yıl sonra, kortikosteroid alan hastaların %36'sı ve metimazol alan hastaların %2'si düzelmiştir. Sadece ^{131}I alan hastaların %16'sında, ^{131}I ve metimazol alan hastaların ise %2'sinde oftalmopati bulguları kötüleşmiştir. Ama oftalmopati hastaların çoğunda hafif derecede ve geçici olarak artmıştır (58). Tallstedt ve arkadaşları antitiroid ilaç alan hastaların %10'unda, tiroidektomi olan hastaların %16'sında, Rİ tedavisi gören hastaların %33'ünde oftalmopatinin ortaya çıktığını veya kötüleştiğini göstermiştir (57).

Sigara kullanan, ^{131}I öncesinde serum T_3 seviyesi veya tedavi sonrasında TSH konsantrasyonu yüksek olan hastalarda göz bulgularının ilerleme olasılığı daha fazladır. Rİ alan hastalarda erken dönemde levotirona başlanırsa oftalmopati riski azalır. Ayrıca ^{131}I tedavisi ile birlikte antitiroid ilaçların veya kortikosteroidlerin kullanılması oftalmopatinin ilerlemesini önleyebilir (61).

Rİ tedavisi sonrasında nadiren hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm ve vokal kord paralizi gelişebilir (33,65).



MATERYAL VE METOD

En az 6 ay, en çok 12 yıl boyunca (5 ± 3 yıl) takip edilen 530 hipertiroidi hastası çalışmaya alındı. Hastaların 426'sı kadın, 107'si erkekti. Yaş ortalaması 50 ± 12 yıldır. Klinik bulgularına ve serum tiroid hormon seviyelerine göre hipertiroidi tanısı konmuş olan hastaların hepsine tiroid sintigrafisi, 2/24 saatlik uptake ölçümü ve bazı hastalara ultrasonografi yapıldı.

Hastalara 1-3 mCi (37-111 MBq) Tc-99m perteknetat intravenöz olarak verildikten 15-30 dakika sonra pinhole kolimatör kullanılarak tiroid sintigrafisi çekildi. Tiroid uptake testi için hastalara 10 mCi (370 kBq) ^{131}I sıvı formunda iştirildi. İki ve 24 saat sonra uptake ölçümleri yapıldı.

Atriyal fibrilasyon gelişimini önlemek amacıyla Rİ vermeden birkaç hafta önce yaşlı ve kalp hastalığı olan vakalara antitiroid ilaç başlandı. Bu ilaçlar hastaların büyük bir kısmında Rİ tedavisinden 4-7 gün önce kesildi.

Hastalar hipertiroidizm sebebine göre dört gruba ayrıldı: Basedow-Graves (BG), Toksik nodüler guatr (TNG), Toksik multinodüler guatr (TMNG), Post-operatif nüks hipertiroidi (PONH).

Her bir gruptaki olgu sayısı saptandı. Değişken skala metodu kullanılarak hastalara verilecek Rİ miktarı semptomların şiddetine, tiroid hormon seviyelerine, gland büyüklüğüne, tiroid sintigrafisi ve 2/24 saatlik uptake sonuçlarına göre belirlendi (8).

^{131}I uygulandıktan 48 saat sonra şiddetli hipertiroidizmi olan hastalara antitiroid ilaç ve/veya beta-bloker başlandı. Hastalar bir hafta süresince küçük çocuklardan ve hamilelerden uzak tutuldu.

Rİ tedavisi sonrasında hastaların klinik semptomlarına, bulgularına, serum T_4 ve TSH seviyelerine göre tiroid fonksiyonları değerlendirildi. Serum TSH düzeyi yüksek, FT_4 veya total T_4 konsantrasyonu düşük hastalar hipotiroid olarak değerlendirildi. TSH'ı yüksek, tiroid hormonları normal sınırlarda olan vakalar subklinik hipotiroid olarak kabul edildi. Bu hastalar yakından takip edildi ve gerektiğinde tiroksin replasmanı yapıldı. Geçici hipotiroidizmi dışlamak için, ilk 6 ay içinde hipotiroidiye giren hastalar çalışmaya alınmadı.

Rİ tedavisiyle iyileşmeyen veya nüks eden vakalara, iki doz arasında en az 3 ay olmak şartıyla tekrar ^{131}I verildi.

İstatistiksel Analiz

Ki-kare testi kullanılarak; bir dozla tedavi olmuş hastaların hipertiroidizm sebebine göre ötiroidizm, hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oranları karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grupları arasında aldıkları doz sayısı (1, 2 veya daha fazla) açısından anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Logistik regression analizi ile hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oranlarının hipertiroidizm sebeplerine ve alınan doz sayısına (1 veya 2 doz) göre değişip değişmediğine bakıldı

Bir veya 2 doz alan hastaların yıllara göre hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm insidansı Kaplan-Meier testi ile hesaplandı.

BULGULAR

Rİ tedavisi gören 530 hastanın verilerinden elde edilen bulgular Tablo 1, 2, 3, 4, 5 ve Şekil 1, 2'de özetlenmiştir. Çalışmaya 251 Basedow-Graves (BG), 116 toksik nodüler guatr (TNG), 139 toksik multinodüler guatr (TMNG) ve 24 post-operatif nüks hipertiroidi (PONH) hastası dahil edilmiştir.

Takip süresi boyunca, toplam 530 hastanın 369'unda (% 70) bir doz ile hipertiroidizm tedavisi yapılabılmıştır. Seksenaltı hastaya (%16) iki ve 75 hastaya (%14) ikiden fazla sayıda doz verilmiştir.

Birinci doz sonrasında 530 hastanın 265'inin (%50) ötiroid, 32'sinin (%6) hipotiroid, 74'ünün (%14) subklinik hipotiroid olduğu saptanmıştır. Hastaların 159'unda (%30) ilk dozdan sonra hipertiroidizm devam etmiştir (Şekil 1).

Birinci dozdan sonra hipertiroidide olan 159 hastaya tekrar doz verilmiştir. İkinci doz sonrasında 159 hastanın 56'sının (%35) ötiroid, 13'ünün (%8) hipotiroid, 16'sının (%10) subklinik hipotiroid olduğu belirlenmiştir. Hipertiroidi eliminasyonu yapılamayan veya nüks olan 75 (%47) hastaya ise 3 veya daha fazla sayıda ¹³¹I tedavisi uygulanmıştır (Şekil 2).

Yapılan incelemede hastalarda hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm haricinde önemli bir yan etki saptanmamıştır.

Bir dozla tedavi olabilen 166 BG, 94 TNG, 93 TMNG, 16 PONH hastasının ötiroidi, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu hastaların ötiroidi, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sonuçları arasında genel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). MNGH hastalarının bulguları anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Buna

göre; en fazla ötiroidi insidansı TNG vakalarında, en yüksek hipotiroidi insidansı ise PONH vakalarında saptanmıştır. BG hastaları en çok subklinik hipotiroid ve en az ötiroid olan vakaları oluşturmaktadır.

Hasta grupları hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sonuçları açısından karşılaştırıldığında; genel olarak 4 hasta grubu arasında hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sonuçları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0004$). Sadece MNGH hastalarının bulguları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm hasta grupları içinde BG hastaları 2,28 kat fazla subklinik hipotiroid ($p=0,0007$), PONH hastaları 4 kat fazla hipotiroid ($p<0.05$), TNG hastaları ise 0,3 kat daha az hipotiroid ($p<0.05$) olmuştur. Ayrıca yapılan incelemede alınan doz sayısının (1 veya 2) hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansını etkilemediği saptanmıştır.

Hasta gruplarına göre alınan doz sayıları (1,2 veya daha fazla) Tablo 4'de özetlenmiştir. Sadece TNG ve BG hastalarına uygulanan doz sayıları (1,2 veya 2'den fazla) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-Kare= 19,35668, $p=0,00360$). Yüzonaltı TNG hastasının 94'ü (%81) tek doz Rİ ile tedavi olurken, 251 BG vakasının 85'ine (%34) tekrar doz verilmesi gerekmiştir.

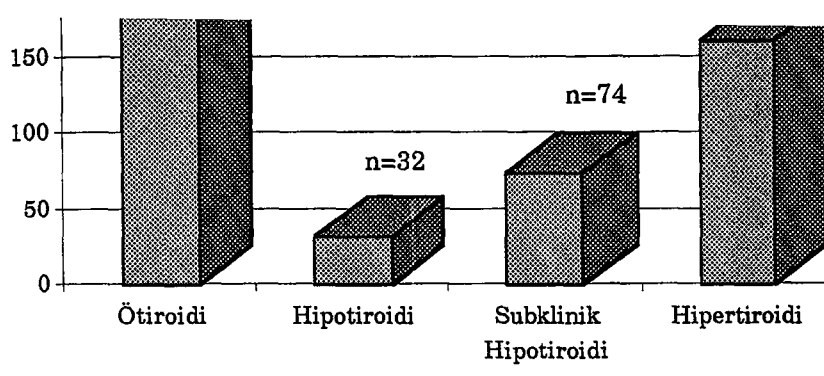
Bir ve iki doz alan hasta gruplarının 6, 12, 24 ve 36. aylardaki hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansları hesaplanmıştır. İlk 36 aydan sonra takibe gelen hasta sayısı giderek azalmıştır. Bu nedenle ilk 36 aydaki insidanslar belirlenmiştir. Erken dönemde (ilk 6 ayda) hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansının en yüksek oranda PONH (%12), en düşük oranda ise TNG (%3) hastalarında olduğu saptanmıştır. Geç dönemde ise BG hastalarının % 62'sinin, TNG hastalarının %54'ünün, TMNG hastalarının % 59'unun ve PONH hastalarının %44'ünün hipotiroidi ve subklinik hipotiroidide olduğu bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 1: Hasta Gruplarına Göre Olgu Sayıları

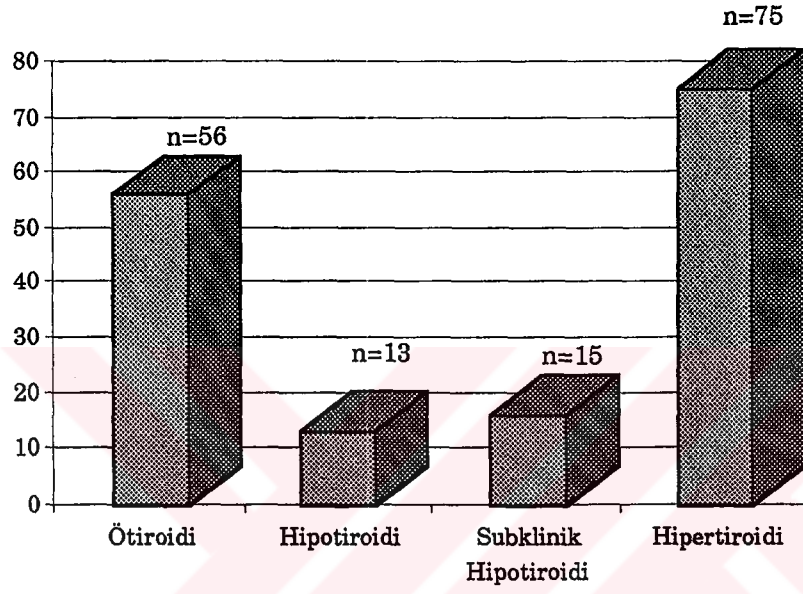
	Olgu Sayısı
Basedow-Graves	n= 251 (%47)
Toksik nodüler guatr	n=116 (%22)
Toksik multinodüler guatr	n=139 (%26)
Post-operatif nüks hipertiroidi	n= 24 (%5)

Tablo 2: Hastalara Verilen ¹³¹I Miktarı.

	Ortalama ± SD	Minumum-maksimum doz
Basedow-Graves	8,75±1,77 mCi	5-20 mCi
Toksik nodüler guatr	9,73±1,90 mCi	6-15 mCi
Toksik multinodüler guatr	9,98±2,24 mCi	5-20 mCi
Post-operatif nüks hipertiroidi	9,17±2,84 mCi	6-20 mCi



Şekil 1: 530 hastada 1. doz sonrasında saptanan bulgular



Şekil 2: İki doz alan 159 hastada saptanan bulgular

Tablo 3: Bir Dozla Tedavi Edilen 369 Hastanın Ötiroidi, Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi Oranları.

	Ötiroidi	Hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi	Toplam
Basedow-Graves	n=97 (% 58)	n=21 (%13)	n=48 (% 29)	166
Toksik nodüler guatr	n=83 (% 88)	n=2 (% 2)	n=9 (%10)	94
Toksik multinodüler guatr	n=74 (% 81)	n=4 (% 4)	n=15 (%16)	93
Post-operatif nüks hipertiroidi	n=10 (%63)	n=4 (%25)	n=2 (% 12)	16

Tablo 4: Bir, İki veya İkiden Fazla Doz Alan Hasta Sayısı.

	1 Doz	2 Doz	>2 Doz	Toplam
Basedow-Graves	n=166 (% 66)	n=55 (%22)	n=30 (% 12)	251
Toksik nodüler guatr	n=94 (%81)	n=9 (%8)	n=13 (% 11)	116
Toksik multinodüler guatr	n=94 (% 68)	n=19 (%14)	n=26 (%18)	139
Post-operatif nüks hipertiroidi	n=15 (% 63)	n=3 (%12)	n=6 (%25)	24

Tablo 5: Bir ve İki Dozdan Sonra Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi Oranları

	6 ay	12 ay	18 ay	24 ay	36 ay
Basedow-Graves	% 8	% 26	% 36	% 43	% 62
Toksik nodüler guatr	% 3	% 5	% 26	% 34	% 54
Toksik multinodüler guatr	% 7	% 14	% 22	% 36	% 59
Post-operatif nüks hipertiroidi	% 12	% 34	%44	% 44	% 44

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rİ tedavisi ucuz, güvenli ve etkili bir yöntem olduğu için 50 yıla yakın bir süredir kullanılmaktadır. Nadiren tiroidit, tirotoksikoz alevlenmesi, bulantı, kusma gibi yan etkileri olabilir (8). Ama Rİ tedavisiyle tiroid kanseri, lösemi veya solid tümör insidansının artmadığı (21) ve gonadlara yüksek miktarda doz verilmediği gösterilmiştir (32).

Yaptığımız incelemede Rİ tedavisinin önemli bir yan etkisi saptanmamıştır. Ancak birinci doz sonrasında 530 hastanın 32'si (%6) hipotiroid, 74'ü (%14) subklinik hipotiroid olmuştur. İkinci dozu alan 159 hastanın ise 13'ünde (%8) hipotiroidi, 16'sında (%10) subklinik hipotiroidi meydana gelmiştir. Tavintharan ve ark. tiroid glandının büyüklüğüne ve nodüleritesine göre 4-18 (ort: 8 ± 2) mCi doz verilen 382 vakayı değerlendirmişlerdir (9). On yıllık takip boyunca 382 hastanın 431'inde (%70,9) hipotiroidizm, 6'sında (%1,6) subklinik hipotiroidizm gelişmiştir. Tavintharan ve arkadaşları T_3 ve T_4 'ü normal, TSH'ı 5-10 mU/L olan hastaları subklinik hipotiroid olarak kabul etmişlerdir (9). Bizim yaptığımız çalışmada ise tiroid hormonları normal, TSH'ı yüksek olan tüm vakalar bu gruba dahil edilmiştir. Muhtemelen buna bağlı olarak çalışmamızda subklinik hipotiroidizm insidansı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada Kendall ve arkadaşları hipertiroidizm tedavisi için tüm hastalara standart 15 mCi doz uygulamışlardır. Birinci yılın sonunda hastaların %64'ü hipotiroid olmuştur (85). Rİ tedavisinin etkinliği açısından sonuçlarımız Tavintharan ve ark.'nın bulgularıyla (9) uyumludur. Her iki çalışmada da hastaların %70'inde hipertiroidizm tedavisi için tek doz yeterli olmuştur. Bununla beraber 15 mCi sabit doz veren Kendall-Taylor ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların sadece %4,4'ünde 1'den fazla doz verilmesi gerekmiştir (85). Bu bulgular hipotiroidizm insidansını azaltmak

amacıyla, verilecek doz “değişken skala” metoduna göre belirlendiğinde veya glandın büyüklüğüne göre hesaplandığında nüks insidansının arttığını ve tirotoksikozun kontrol altına alınmasının zorlaştığını göstermektedir. Hipertiroidizmin birçok komplikasyonu ve riski olduğunu düşünürsek, tek bir dozla hipertiroidinin tedavi edilebilmesi için sabit bir ablasyon dozunun uygulanması belki de daha uygun olacaktır.

Sridama ve arkadaşları tiroid dokusunun gramı başına verilecek doz miktarını hesaplayarak, 187 BG hastasına $4,9 \pm 3$ (1-12) mCi Rİ tedavisi yapmıştır. Hastaların %33,7’sine Rİ tedavisinin tekrarlanması gerekmiştir. (75). Bölümümüzde $8,75 \pm 1,77$ (5-20) mCi verilen 166 BG hastasının 85’ine (%34) birden fazla Rİ tedavisi yapılmıştır. Bu sonuçlar ‘değişken skala’ ve ‘hesaplanmış doz’ metodlarının hipertiroidi tedavisinde benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir.

Hipotiroidizm insidansı hastalığın tipine göre- BG, PONH, TNG ve MNG- değişmektedir. Yaptığımız çalışmada 1 dozla hipertiroidizm tedavisi yapılabilmiş olan BG, TNG, TMNG, PONH hastalarının ötiroidi, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları arasında genel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sadece MNGH hastalarında bulguların anlamlı olmadığı saptanmıştır. Buna göre; en fazla ötiroidi insidansının TNG, en düşük hipotiroidi insidansının ise BG vakalarında olduğu bulunmuştur. Bulgularımız Franklyn ve ark.’nın bulgularıyla uyumludur. Bu çalışmada 44 toksik TNG, 59 BG hastasına 5 mCi Rİ verilmiştir. Altı ay sonra yapılan kontrollerde hipotiroidizm insidansının TNG hastalarında, BG vakalarına oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (%34’e, %56, $p < 0,05$) (84). BG hastalarında Rİ tiroid glandında diffüz olarak tutulur. Buna rağmen otonom çalışan tiroid nodülleri, genellikle nodül dışındaki tiroid dokusunu süprese eder ve aktivitenin tutulmasını önler. Böylece hipotiroidizm riski azalır (87,84). Bununla beraber paranodüler dokuda Hashimoto varsa ve serumda antitiroid antikor seviyesi yüksekse hipotiroidi insidansı artar (87).

Günümüzde Rİ tedavisi, PONH hastalarında birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Çünkü; subtotal tiroidektomiden sonra nüks olan hipertiroidi vakalarında antitiroid ilaçlarla uzun süreli remisyon elde etme şansı düşüktür. Ayrıca ikinci kez operasyon yapılırsa hipoparatiroidizm ve rekürren sinir hasarı gelişebilir (31).Yapılan çalışmalar PONH hastalarının Rİ tedavisine çok duyarlı olduğunu göstermiştir. Danimarkada yapılan bir çalışmada daha önce hipertiroidi nedeniyle opere olmuş ama nüks etmiş 20 BG hastası ile operasyon geçirmemiş 25 BG hastasına Rİ tedavisi yapılmıştır. Post-op nüks hipertiroidi vakalarının Rİ'a daha duyarlı oldukları ve bu hastalarda hipotiroidi insidansının daha fazla olduğu saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda da tek dozla ötiroid olan hastalar arasında, en çok PONH hastalarının hipotiroidiye girdiği bulunmuştur. PONH hastalarının Rİ'a daha çok duyarlı olmasının sebebi bilinmemektedir. Bir teoriye göre tiroidektomi olan hastalarda tiroisitlerin replikasyonunun hızlanması, bakiye dokunun Rİ'a duyarlılığını artırmaktadır (31).

Özellikle cerrahi riski yüksek olan MNG hastaları günümüzde giderek artan sıklıkta Rİ ile tedavi edilmektedir. Ancak MNG hastalarında tiroid glandının heterojen bir yapısı olduğu için volüm tayini oldukça zordur. Ayrıca Rİ gland içinde heterojen olarak tutulacağı için uptake'i belirlemek kolay değildir. Bu nedenle optimum dozu saptamak mümkün olmamaktadır. Buna rağmen Rİ tedavisi yaşlı, sistemik hastalığı olan TMNG hastalarında ve büyük, toksik olmayan MNG hastalarında uygulanmaktadır (52,53).

Douglas ve ark. büyük MNG'ı olan 38 hastanın herbirine ayda 15 mCi olacak şekilde 4 ay Rİ vermiştir (toplam 60 mCi). Tedavi öncesinde hastaların 20'sinin hipertiroid, 18'inin ötiroid olduğu saptanmıştır. Hastalar 6-45 (ortalama 18) ay takip edilmiştir. Hastaların %84'ünde

basıya bağı olan semptomlarında azalma, %84'sinde glandda küçölme olmuştur. Üçüncü ayda %31, 18. ayda %66 oranında hipotiroidizm gelişmiştir. Tedavi öncesinde ötiroid ve hipertiroid olan hastalar arasında tedavi sonuçları açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada fraksiyone yüksek doz Rİ verilmiştir. Bu nedenle hipotiroidi insidansı yüksektir. Bununla beraber Rİ büyük ve bası semptomlarına yol açan MNG tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (53).

Çalışmamızda tek dozla ötiroid olmuş 93 TMNG hastasının 74'ünün (%81) ötiroid, 19'unun (%19'u) hipotiroid ve subklinik hipotiroid olduğu saptanmıştır. Teorik olarak, TMNG hastalarında ¹³¹I hiperaktif nodüllerde tutulacağı için, hipotiroidizm insidansı düşüktür (87).

Hipotiroidizm insidansını etkileyen birtakım faktörler ileri sürölmüştür:

- 1) Tiroidin sitoplazmik antijenine karşı antikorların olması,
- 2) Hastanın yaşı (55 yaşı üstünde insidans artar),
- 3) Rİ öncesi ve sonrasında antitiroid ilaçların kullanılması (eğer antitiroid ilaç verilmişse hipotiroidizm insidansı azalır),
- 4) Uygulanan Rİ miktarı.

Çalışmamızda hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranlarının gland patolojisi ve alınan doz sayısına (1 ve 2 doz) göre değişip değişmediğine bakılmıştır. Bir ve 2 doz alan hastalar arasında hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç Tavintharan ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumludur (9). Tavintharan ve ark 262 hastaya 4-18 mCi Rİ vermişlerdir. Yaptıkları incelemede tek bir dozla tedavi olan ve birden fazla doz alan hastalar arasında hipotiroidizm insidansları açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır ($p>0,5$). Ayrıca Tavintharan ve ark. hastalara verilen kümülatif Rİ dozlarını ve hipotiroidi insidanslarını karşılaştırmışlar ve önemli istatistiksel fark olmadığını saptamışlardır ($p>0,1$).

Çalışmamızda BG, TNG, TMNG ve PONH hastaları arasında, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansları açısından genel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sadece MNGH hastalarının bulguları istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna göre; BG hastaları 2,28 kat fazla subklinik hipotiroid, PONH hastaları 4 kat fazla hipotiroid, TNG hastaları ise 0,3 kat daha az hipotiroid olmuştur. Bu veriler hastalara verdiğimiz kümülatif doz miktarı ne olursa olsun, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidanslarını belirleyen asıl etkenin glandda ki patolojinin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda BG , TNG, TMNG ve PONH hastaları aldıkları doz sayısı açısından karşılaştırıldığında sadece TNG ve BG hastalarına uygulanan doz miktarı arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur Buna göre: 251 TNG hastasının 94'ü (%81), 166 BG hastasının ise 166'sı (%66) tek dozla tedavi edilebilmiştir. Bu sonuçlar BG hastalarının, TNG hastalarına oranla tedaviye çok daha fazla dirençli olduklarını göstermektedir. Bulgularımız diğer çalışmalarla da uyumludur (9,54,55). Franklyn ve ark. yapmış oldukları çalışmada 44 BG ve 59 TNG hastasına 5 mCi R_I verilmişlerdir. Altıncı ayda sebat eden hipertiroidizm insidansının TNG hastalarında, BG hastalarına oranla daha düşük olduğu bulunmuştur (%34'e, %55, $p<0.05$) (9). Ross ve ark. 10 mCi R_I verdikleri TNG hastalarının %91'ninin (54), Ng Tang Fui SC ve ark. ise 15 mCi R_I uygulanan TMNG hastalarının hemen hepsinin (55) 6. ayda ötiroid olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda TNG hastalarının %81'i tek doz ile tedavi edilebilmiştir. Bölümümüzde TNG hastalarına 6-15 (9,73±1,90) mCi R_I uygulanmıştır. Bu nedenle TNG hastalarında kür oranı Ross ve Ng Tang Fui'nin belirttiği değerlerden düşüktür. Yine de bölümümüzde TNG hastalarında hipertiroidi tedavisi etkin biçimde yapılabilmektedir.

Tedavinin etkinliğini belirleyen en önemli faktörlerden biri Rİ öncesinde ve sonrasında antitiroid ilaç kullanılmasıdır. Hofe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 BG hastasına 10 mCi verilmiştir. Rİ öncesinde antitiroid ilaç kullanan hastaların %46'sında, ilaç verilmemiş hastaların ise %11'inde Rİ tedavisi tekrarlanmıştır (56). Bilindiği gibi bu ilaçlar tiroid glandının Rİ'a karşı dirençli olmalarına yol açar. Bölümümüzde hastaların büyük bir kısmında antitiroid ilaçlar 4-7 gün önceden kesilmiştir. Ancak çalışmamızda antitiroid kullanımı açısından istatistiksel bir inceleme yapılmamıştır.

Hastalığın şiddeti Rİ tedavisinin sonuçlarını etkiler. Serum serbest T_4 seviyesi yüksek olan hastalarda tedavi şansı daha azdır. TNG'da hipertiroidizm hafiftir. Ayrıca BG hastalarında Rİ öncesinde serum tiroid hormonları yüksek olduğu için genellikle antitiroid ilaç verilir. Bu nedenlerle BG hastaları tedaviye daha dirençlidirler (9).

Çalışmamızda 6. ayda (bir veya iki doz alan) saptanan hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansları şöyledir: TNG hastalarının %3'ü, TMNG hastalarının ise %7'si, BG hastalarının %8'i ve PONH vakalarının ise %12'si hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye girmişlerdir. Erken dönemde ortaya çıkan hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiyi "artmış radyosensitivite" kriteri olarak kabul edersek, PONH hastaları en sensitif hasta grubunu oluşturur. Vestergaard ve ark. yaptığı bir çalışmada PONH vakalarında erken dönemde hipotiroidi gelişme riskinin ve Rİ'a duyarlılığının, opere olmamış BG hastalarından daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (31). Ancak geç dönemde BG ve PONH hastalarında hipotiroidizm insidansının aynı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da geç dönemde BG hastalarında hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranı daha fazla bulunmuştur.

TNG'da kümülatif hipotiroidi oranı %0-44 arasında değişir (87). Çalışmamızda TNG hastalarında erken dönemde hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansı düşük olarak bulunmuştur. Ancak 36. ayda hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansı %54'dür. Muhtemelen takibe gelen hastaların giderek azalması böyle bir sonucun çıkmasına sebep olmuştur. Bununla beraber hastalarımızın ekstrapodüler doku süpresyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda hipotiroidizm insidansı Rİ miktarına göre değişmektedir. Eriksson ve ark. 60 BG hastasına 10-25 mCi Rİ vermiştir. Bir yıl sonra hastaların 38'i (%63) hipotiroidiye girmiştir (27). Sridama ve ark. ise 187 Graves hastasına düşük doz (4 ± 2 mCi) ^{131}I tedavisi uygulamıştır. Birinci yılda düşük oranda hipotiroidi (%12) gelişmiştir. Ancak 12. yılda ki kümülatif hipotiroidi (%76) insidansı yüksektir. Çalışmamızda BG hastalarında (1 ve 2 dozdan sonra), 1. yılda %26, 36. ayda %62 oranında hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi geliştiği saptanmıştır (75).

Sonuç olarak ^{131}I tedavisi tirotoksikoz hastalarında güvenle kullanılabilir. Tedavinin etkinliğini belirleyen en önemli faktör hipertiroidinin sebebidir. Rİ tedavisi sonrasında gelişebilecek en önemli komplikasyon hipotiroidizmdir. Ama hastalarımızı düzenli aralarla takip etmemiz ve sensitif TSH ölçümlerinin yapılabilmesi sayesinde hipotiroidizm zamanında tespit edilebilmekte ve tiroksin replasmanı ile kolayca kontrol altına alınabilmektedir.

ÖZET

Çalışmamızda 1979-1998 yılları arasında Anabilim Dalımızda ¹³¹I tedavisi uygulanan tirotoksikoz hastalarında, tedavinin etkinliği, hipotiroidizm insidansı ve hipertiroidizm sebebine göre tedavi sonuçlarının nasıl değiştiği retrospektif olarak araştırıldı. *Materyal ve metod:* En az 6 ay, en çok 12 yıl boyunca (5±3 yıl) takip edilen 530 hipertiroidi hastası çalışmaya alındı. Hastaların 426'sı kadın, 107'si erkekti. Yaş ortalaması 50±12 yıldır. Hastaların 251'i (%47) Basedow-Graves (BG), 116'sı (%22) toksik nodüler guatr (TNG), 139'sı (%26) toksik multinodüler guatr (TMNG), 24'ü (%5) post-operatif nüks hipertiroidi (PONH) vakasıydı. Hastalara verilen radyoiod (RI) miktarının ortalaması, SD'u, minimum ve maksimum değerleri şöyleydi: BG: 8,75±1,77 mCi (5-20 mCi), TNG 9,73±1,90 mCi (6-15mCi), TMNG 9,98±2,24 mCi (5-20 mCi), PONH 9,17±2,84 mCi (6-20 mCi). *Bulgular:* Takip süresi boyunca 530 hastanın 369'unda (% 70) bir doz ile hipertiroidizmin tedavi edilebildiği saptandı. Seksenaltı hastaya (%16) iki ve 75 hastaya (%14) ikiden fazla sayıda doz verildi. Birinci doz sonrasında 530 hastanın 265'i (%50) ötiroid, 32'si (%6) hipotiroid, 74'ü (%14) subklinik hipotiroid oldu. Hastaların 159'u (%30) tek dozla tedavi edilebildi. Bir dozla hipertiroidizm tedavisi yapılabilen hastalar içinde en yüksek ötiroidi oranı TNG, en düşük ötiroidi oranı BG, en yüksek hipotiroidi oranı ise PONH vakalarında saptandı. Alınan doz sayısının (1 veya 2) hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranlarını etkilemediği ama BG hastalarının 2,28 kat fazla subklinik hipotiroid, PONH olgularının 4 kat fazla hipotiroid, TNG vakalarının ise 0,3 kat daha az hipotiroid olduğu belirlendi. TMNG hastalarında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı. Hastaların aldıkları doz sayısına bakıldığında BG hastalarının TNG hastalarına göre tedaviye daha dirençli olduğu saptandı.

Yüzonaltı TNG hastasının 94'ü (%81) tek doz Rİ ile tedavi olurken, 251 BG vakasının 85'ine (%34) tekrar doz verildi. Bir veya 2 dozdan sonra, ilk 6 ayda hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi insidansının en yüksek oranda PONH (%12), en düşük oranda ise TNG (%3) hastalarında olduğu saptandı. Geç dönemde ise tüm hasta gruplarında % 44-62 oranında hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi meydana geldi. Yapılan incelemede hipotiroidi haricinde hastalarda önemli bir yan etki saptanmadı. *Sonuç:* ¹³¹I tedavisi tirotoksikoz hastalarında güvenle kullanılabilir. Tedavinin etkinliğini belirleyen en önemli faktör hipertiroidinin sebebidir. Rİ tedavisi sonrasında gelişebilecek en önemli komplikasyon hipotiroidizmdir. Ama hastalarımızı düzenli aralarla takip etmemiz ve sensitif TSH ölçümlerinin yapılabilmesi sayesinde hipotiroidizm zamanında tespit edilebilmekte ve tiroksin replasmanı ile kolayca kontrol altına alınabilmektedir

KAYNAKLAR

1. Mc Dougall IR: Thyroid disease in clinical practice. Chapman & Hall Medical, 1992, pp 4.
2. Hansen JT. Surgical Anatomy and Embryology of the Lower Neck and Superior Mediastinum, In: Falk SA. Thyroid Disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. New York, Raven Press, 1990, pp 15.
3. Orhan Y, Alp H. Tiroid hastalıkları (tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler). İ. Ü. Tıp Fakültesi Yayın No: 172, İstanbul, 1988, sayfa 1.
4. Braverman LE, Utiger RD. Introduction to thyrotoxicosis, In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, pp 522.
5. Franklyn JA. The Management of Hyperthyroidism. N Engl J Med 1994 Jun 16; 330: 1731.
6. Ladenson PW. Introduction to Thyrotoxicosis, In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, pp 708.
7. Cooper SD. Radioiodine for hyperthyroidism. Where do we stand after 50 years? JAMA 1998; 280: 375.
8. Shapiro Brahm. Optimization of Radioiodine Therapy of Thyrotoxicosis: What Have We Learned After 50 Years ? J Nucl Med 1993; 34: 1638.
9. Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. Ann Acad Med Singapore 1997; 26: 128.

10. Singer AP, Clinical approach to thyroid function testing, In: Falk SA. Thyroid Disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. New York, Raven Press, 1990, pp 35.
11. Molvalılar S. Tiroid hastalıkları. İç hastalıkları, cilt 1, Nobel tıp kitabevi, İstanbul, 1992, sayfa 254.
12. Mettler FA, Guiberteau MJ: Essentials of Nuclear Medicine Imaging, 1998, pp 105.
13. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, cilt 3, Feryal matbaacılık, İstanbul, 1989, sayfa 2491.
14. Gündoğan MA. Endokrinoloji, Temel ve klinik, Medikal Network, İstanbul, 1996, sayfa 247.
15. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs; effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 1983; 98: 26.
16. Tamai H, Takaichi Y, Morilat M, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves'disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30: 525.
17. Liaw Y-F, Huang M-J, Fan KD, Li KL, Wu S-S, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism; a cohort study, Ann Intern Med 1983; 118, 424.
18. Orgiazzi J. Management of Graves hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin Nort Am 1987; 16: 365.
19. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD. Antithyroid drugs in treatment of hyperthroidism of Graves disease; long term follow-up of 274 patients. Clin Endocrinol (Oxf)1989; 31: 209.

20. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 563.

21. Lazarus JH, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: development of guidelines. *Thyroid* 1997; 7: 229.

22. Becker DV. Choice of therapy for Graves' hyperthyroidism. *N Eng J Med*, 1984; 311: 464.

23. Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 1988; 1: 1127.

24. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 40.

25. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953; 13: 548.

26. Noyek AM, Finkelstein DM, et al. Diagnostic imaging of the thyroid gland, In: Falk SA. *Thyroid Disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy.* New York, Raven Press, 1990, pp 79.

27. Eriksson E, Eriksson K, Wahlberg P. Treatment of hyperthyroidism with standard dose of radioiodine aiming at ablation. *Acta Med Scand* 1985; 217 (1): 55.

28. Safa AM, Skillern PG. Treatment of hyperthyroidism with large dose of sodium iodide I-131. *Arch Intern Med* 1975; 135: 673.

29. Nordyke RA, Gilbert FI. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med* 1991; 32: 411.
30. Cevallos JL, Hagen GA, Maloof F, Chapman EM. Low dose I-131 therapy of thyrotoxicosis (diffuse guatr). *N Eng J Med* 1974; 290: 41.
31. Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine treatment of recurrent hyperthyroidism in patients previously treated for Graves' disease by subtotal thyroidectomy. *J Intern Med* 1992; 231: 13.
32. Hennemann G, Krenning EP, Sankaranarayanan K. Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 1986; 1: 1369.
33. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900.
34. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, et al. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982; 23: 978.
35. Holm LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after I-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975. *J Nucl Med* 1982; 23: 108.
36. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970-1974. *J Intern Med* 1991 May; 229 (5): 275.
37. Smith RN, Wilson GM. Clinical trial of different doses of I-131 treatment of thyrotoxicosis. *Br Med J* 1967; 129: 1.
38. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 513.

39. Hoffman DA, McConahey WM. Breast cancer following iodine-131 therapy for hyperthyroidism. JNCI 1983; 70: 63.
40. Saenger EL, Thoka GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism: preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. JAMA 1968; 205: 147.
41. Sawers JSA, Toft AD, Irvine WJ, Brown NS, Seth J. Transient hypothyroidism after Iodine-131 treatment of thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50: 226.
42. Pochin EE. Leukemia following radioactive treatment of thyrotoxicosis. Lancet 1978; 2: 1177.
43. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AMB, et al. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Thyroid; 1998; 8: 49.
44. Bender JM, Dworkin HJ. Therapy of hyperthyroidism, In: Henkin RE, Boles MA, Dillehay JR, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM. Nuclear Medicine Volume II, St. Louis, Missouri, 1996, pp 1549.
45. Park HM. The thyroid gland, In: Henkin RE, Boles MA, Dillehay JR, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM. Nuclear Medicine Volume I, St. Louis, Missouri, 1996, pp 830.
46. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. N Engl J Med 1970; 283: 949.
47. Safa AM, Schumacher Op, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (I-131) for hyperthyroidism. N Engl J Med 1975; 292: 167.

48. Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? J Nucl Med 1979; 20: 847.

49. Caspak None D, Rivolta R, Rescalli S et al. Color doppler sonography in Graves' disease: value in assesing activity of disease and predicting outcome. AJR 1996; 166: 203.

50. Holm LE, Dahlqvist I, Engs M, Israelsson A, Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy (A retrospective cohort study). N Eng J Med 1980; 303: 188.

51. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998; 280: 347.

52. Huymans DA, Hermus A, Edelbroek, et al. Radioiodine for nontoxic multinodüler goiter. Thyroid 1997; 7: 235.

53. Howarth DM, Epstein MT, Thomas Pa. Outpatient management of patients with large multinodüler goitres treated with fractionated radioiodine. Eur J Nucl Med 1997; 24: 1465.

54. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Succesful treatment of solitary toxic thyroid nodüles with relatively low-dose iodine-131, with low prevalance of hypothyroidism. Ann Intern Med 1984; 66: 488.

55. Ng Tang Fui SC, Maisey MN. Standart dose I-131 therapy for hyperthyroidism caused by outonomously functioning thyroid nodüles. Clin Endocrinol 1979; 10: 69.

56. Hofe SEV, Dorfman SG, Carretta RF, Young RL. The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuze goiter. J Nucl Med 1978; 19: 180.

57. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1992; 326: 173.

58. Bartelana L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1989; 321: 1349.

59. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 144.

60. Marcocci C, Bartalana L, Bogazzi F, et al. Relation between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: 171.

61. Gwinup G, Elias AN, Ascher MS. Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. *JAMA* 1982; 247: 2135.

62. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989; 87: 70.

63. Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine and aggravation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1989; 1: 47.

64. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: Case selection and restrictions recommended to patients in North America. *Thyroid* 1997; 7: 213.

65. Burch WM, Posillico JT. Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 398.

66. Nofal MM, Beierwaltes WH. Persistent chromosomal aberrations following radioiodine therapy. *J nucl Med* 1964; 5: 840.

67. Becker DV, Hurley JR. Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Semin Nucl Med.* 1971; 1: 442.

68. Cantolina SJ, Schmickel RD, Ba UM, Cisar CF. Persistent chromosomal aberrations following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. N Eng J Med 1966; 275: 739.

69. Sheline GE, Lindsay S, Bell HG. Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1959; 19: 127.

70. Meier DA, Dworkin HJ. The autonomously functioning thyroid nodule. JNM 1991; 32: 32.

71. Zanzonico PB. Radiation dose to patients and relatives incident to I-131 therapy. Thyroid 1997; 7: 199-204.

72. Clarke SE. Radioiodine therapy of the thyroid, In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 1994. pp 832.

73. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, pp 713.

74. Harbert J. The thyroid. In: Harbert J, Rocha AFGD. Textbook of nuclear medicine volume II: Clinical applications. Lea &Febiger, 1984, pp 31.

75. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ. Long-term follow-up study of compensated low-dose I-131 therapy for Graves' Disease. N Eng J Med 1984; 311: 426.

76. Rivkees SA, Charles S, Freemark M. Clinical Review 99. The management of Graves' Disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3767.

77. Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule; Goetsch's disease. *Endocr Rev.* 1987; 8: 279.

78. Huymans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. *JNM* 1991; 32: 27.

79. Holm LE, Lundell G, Walinder G. Incidence of malignant thyroid tumors in humans after exposure to diagnostic doses of Iodine-131; retrospective cohort study. *JNCL* 1980; 64: 1055.

80. Lindsay S, Potter GD, Chaikoff IL. Thyroid neoplasms in the rat; a comparison of naturally occurring and I-131 induced tumors. *Cancer Res.* 1957; 17: 183.

81. Lindsay S, Chaikoff IL. The effect of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms. *Cancer Res.* 1964; 24: 1099.

82. Sandalcı Ö. Tiroid hastalıkları (tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler). İ. Ü. Tıp Fakültesi Yayın No: 172, İstanbul, 1988, sayfa 89.

83. Golberg RC, Chaikoff IL. Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine. *Arch pathol Lab. Med* 1952; 53: 22.

84. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodüler guatr or Graves' hyperthyroidism. *QJM* 1995 Mar; 88(3): 174.

85. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *BMJ* 1984; 289: 361.

86. Goolden AW, Stewart JS. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986 Feb; 24 (2): 217.

87. Hay ID, Morris JC. Toxik adenoma and toxic multinodüler guatr.
In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid.
Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, pp 566.

88. Parwardhan NA, Moront M, Rao S, et al. Surgery still has a rol in
Graves' hyperthyroidism. Surgery 1983; 114: 1108.

89. Taher Ma, Loken MK, Bantle JP. Radioiodine therapy in
thyrotoxicosis. J Indian Assoc 1991 Apr; 89 (4): 86.



**UZ. YÜREKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**