



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ:
TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fikret ERTEK

Danışman Öğretim Üyesi:

Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN

İSTANBUL 2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından itibaren yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasının ürünü olmayan bütün bilgi ve yorumlara ait kaynakları belirttiğimi ve bunları kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sürecinde patent ve telif haklarını ihlal edecek tarzda herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

FİKRET ERTEK

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen olmak üzere, değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Seher N. Ünal' a, Sn. Prof. Dr. Işık Adalet' e, Sn. Prof. Dr. Ayşe Mudun' a ve Sn. Doç. Dr. Yasemin Şanlı' ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, vaktini, her konudaki yardımlarını ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen' e ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasına önemli katkıları bulunan ve her ihtiyacımıza içtenlikle yardımcı olan İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Ferihan Aral' a ve Sn Uzm. Dr. Nurdan Gül' e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca değerli bilgileri ile eğitimimize katkıda bulunan ve her türlü sorunumuzun çözümünde samimiyetle çaba sarfeden Uzm. Dr. Serkan Kuyumcu' ya, Uzm. Dr. Ebru Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Z. Gözde Özkan' a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince gerektiğinde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Nilgün Aracı' ya, Uzm. Dr. Betül Vatankulu' na, Uzm. Dr. Duygu Has Şimşek' e, Uzm. Dr. M. Fatih Geçer' e, Uzm. Dr. E. Gökür Işık' a ve Dr. Göksel Alçın' a; ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı' nda görevlerini özveri ile yerine getiren değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Hayatımda her biri ayrı önemde yere sahip olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli anneme, babama ve kardeşlerime bütün kalbimle şükranlarımı sunarım.

Dr. Fikret ERTEK

İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Anatomi.....	7
4.2. Embriyoloji	8
4.3. Histoloji.....	9
4.4. Fizyoloji (Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Regülasyonu)	10
4.5. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	12
4.6. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri	12
4.6.1. Radyolojik Yöntemler	12
4.6.2 Nükleer Tıp Yöntemleri	13
4.7. Tiroid Hormonlarının Metabolizma ve Sistemler Üzerine Etkileri	15
4.8. Hipertiroidi.....	16
4.8.1. Klinik Bulgu ve Semptomlar.....	16
4.8.2. Tanı.....	17
4.8.3. Graves Hastalığı	19
4.8.4. Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
5.1. Hasta Grubu	23
5.2. İstatistiksel Analiz.....	24
6. BULGULAR.....	25
6.1. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastalar, Özellikleri ve Dağılımları.....	25
6.2. Radyoaktif İyot Tedavisinin Etkinliği.....	32
6.3. Radyoaktif İyot Tedavisini Etkileyen Faktörler.....	36
6.3.1. Tedavi Dozu	36

6.3.2. Tiroid Bezi ve Nodül Volümü.....	40
6.3.3. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	41
6.3.4. Antitiroid İlaç Kullanımı.....	47
6.3.5. Diğer Faktörler.....	49
6.4. Nüks/Persistan Hastalık Nedeniyle Yeniden Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastalar.....	50
7. TARTIŞMA.....	53
8. SONUÇ.....	59
9. KAYNAKLAR.....	60
10. ETİK KURUL KARARI.....	72
11. ÖZGEÇMİŞ.....	75

KISALTMALAR

ABT: Amiodarona bağlı tirotoksikoz

Anti-TG: Tiroglobülin antikoru

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

ATİ: Antitiorid ilaç

BT: Bilgisayarlı tomografi

FT3: Serbest triiyodotironin

FT4: Serbest tiroksin

GH: Graves hastalığı

GO: Graves orbitopatisi

HT: Hipertiroidi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

¹²³I: İyod-123

¹³¹I: İyod-131

MMI: Metimazol

MR: Magnetik rezonans

NIS: Sodyum-iyodür simporter

PTU: Propiltiourasil

RAİ: Radyoaktif iyot

RAİU: Radyoakti iyot uptake

SHT: Subklinik hipertiroidi

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TA: Toksik adenom

^{99m}TcO₄: Teknesyum perteknetat

TG: Tiroglobülin

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TNG: Toksik nodüler guatr

TPO: Tiroid peroksidaz

TRAb: Tirotropin reseptör antikoru

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyonüklidler ve özellikleri.	15
Tablo 2. Tirotoksikoz ayırıcı tanısında RAİÜ.....	18
Tablo 3. ≤ 45 ve >45 yaş hastaların tanıya göre karşılaştırılması.	26
Tablo 4. Radyoaktif tedavisi öncesi ölçülen T3, FT3, FT4 ve TSH değerleri.	28
Tablo 5. Graves tanılı hastalarda otoantikör değerleri.	28
Tablo 6. Yüksek ve normal $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake değerleri ile tanı ilişkisi.	30
Tablo 7. Yüksek ve normal RAİÜ değerleri ile tanı ilişkisi.....	30
Tablo 8. Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom alt gruplarında uygulanan radyoaktif iyot tedavi dozları.	31
Tablo 9. Graves ve toksik nodüler guatr tanılı hastaların tedavi dozlarının karşılaştırması. ...	32
Tablo 10. Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tanılı hastalarda tedavi etkinliği.....	32
Tablo 11. Graves ve toksik nodüler guatr hastalarında tedavi etkinliği karşılaştırması.	33
Tablo 12. Tedavi başarısı sağlanan Graves ve toksik nodüler guatr grubunda hipotiroid/ötiroid oranları karşılaştırması.	33
Tablo 13. Hastaların tedavi sonrası hipotiroid/ötiroid olma süresi açısından karşılaştırması..	33
Tablo 14. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılı 3 hastanın özellikleri ve tedavi sonuçları.	34
Tablo 15. Aşık ve subklinik hipertiroidili hastaların tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidi oranlarının karşılaştırması.	34
Tablo 16. ≤ 45 ve >45 yaş hastalarda tedavi etkinliğinin karşılaştırması.	34
Tablo 17. Klinik semptom/bulguları olan hastalar ve tedavi sonrası iyileşme zamanları.....	35
Tablo 18. Dozu ≤ 15 mCi ve >15 mCi olan hastalarda tedavi etkinliği.....	36
Tablo 19. Tedavi başarısı sağlanan dozu ≤ 15 mCi ve >15 mCi olan hastalarda tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.	37
Tablo 20. Toksik nodüler guatrda ≤ 15 ve >15 mCi alan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	37

VIII

Tablo 21. Graves hastalarında ≤ 15 ve > 15 mCi alanların tedavi etkinliği karşılaştırması.	37
Tablo 22. Graves hastalarında ≤ 15 ve > 15 mCi tedavi alanlarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.....	39
Tablo 23. Graves tanılı tedavi dozu ≤ 10 mCi ve > 10 mCi olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	39
Tablo 24. Toksik nodüler guatr tanılı hastalardan dozu ≤ 10 mCi ve > 10 mCi olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.	39
Tablo 25. Toksik nodüler guatr tanılı hastalardan dozu ≤ 10 mCi ve > 10 mCi olanlarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.	40
Tablo 26. Tiroid bezi boyutu ve tedavi etkinliği ilişkisi.	40
Tablo 27. Tiroid bezi volümü ve tedavi etkinliği ilişkisi.	40
Tablo 28. Toksik nodüler guatrda nodül çapı ve tedavi etkinliği ilişkisi.	41
Tablo 29. $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake değeri ve tedavi etkinliği ilişkisi.	41
Tablo 30. 2.saat RAIU değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	42
Tablo 31. 2.saat RAIU değeri normal ve yüksek olan hastalarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.....	42
Tablo 32. 24.saat RAIU değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	42
Tablo 33. 24.saat RAIU değeri normal ve yüksek olanlarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.....	43
Tablo 34. Hastaların ilk radyoaktif iyot tedavisi sonrası 6 aylık takip boyunca tiroid fonksiyon testleri sonuçları.	43
Tablo 35. Tedavi öncesi TSH düzeyleri ve tedavi etkinliği ilişkisi.	44
Tablo 36. TSH değeri düşük ve normal olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.	44
Tablo 37. FT4 değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliğinin karşılaştırması. ..	44
Tablo 38. FT3 değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.	45
Tablo 39. T3 değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.	45

Tablo 40. Tüm hasta grubunda Anti-TG' si normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	45
Tablo 41. Graves ve toksik nodüler guatr hasta gruplarında Anti-TG' si normal ve yüksek olanların tedavi etkinliği karşılaştırması.	46
Tablo 42. Tüm hasta grubunda Anti-TPO' su normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	46
Tablo 43. Graves ve toksik nodüler guatr hasta gruplarında Anti-TPO' su normal ve yüksek olanların tedavi etkinliği karşılaştırması.	46
Tablo 44. Graves hastalarında TRAb değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.....	47
Tablo 45. Antitiroid ilaç ve tedavi etkinliği ilişkisi.	47
Tablo 46. Antitiroid kullanan ve kullanmayan hastalarda ötiroidi/hipotiroidi oranları karşılaştırması.....	48
Tablo 47. Antitiroid ilaç kullanım süresi ve tipi ile hipotiroid/ötiroid olma zamanı arasındaki ilişki.	48
Tablo 48. Antitiroid ilaç kesim süresi ve tedavi etkinliği ilişkisi.....	49
Tablo 49. Tedavi sonrası antitiroid ilaç kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.....	49
Tablo 50. Kortikosteroid kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.	49
Tablo 51. β -bloker kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi	50
Tablo 52. Sigara kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.	50
Tablo 53. Nüks/persistan hastalarda 1. ve 2. tedavi dozları.....	51
Tablo 54. Graves ve toksik nodüler guatr tanılı nüks/persistan hastalarda 1. ve 2. tedavi dozları.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı.	7
Şekil 2. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi.	9
Şekil 3. Tiroid bezinin histolojik yapısı.	10
Şekil 4. Tiroid hormonlarının sentez mekanizması	11
Şekil 5. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve negatif feed-back mekanizması.	12
Şekil 6. Hipertiroidi tanısında ^{99m} TcO ₄ tiroid sintigrafisi	14
Şekil 7. Hastaların tanıya göre dağılımı (GH: Graves hastalığı, TMNG: toksik multinodüler guatr, TA: toksik adenom, ABT: amiodarona bağlı tirotoksikoz).	25
Şekil 8. Graves ve toksik nodüler guatr tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.	26
Şekil 9. Hastalarda eşlik eden hastalık ve antitiroid ilaç yan etkisi öyküsü.	27
Şekil 10. İlk radyoaktif iyot tedavisi öncesi kan hormon değerlerinin dağılımı: a)T ₃ , FT ₃ , FT ₄ değerleri normal ve yüksek olan hastalar. b)TSH değeri düşük ve normal olan hastalar.	28
Şekil 11. Graves tanılı hastalarda otoantikörleri yüksek ve normal olanların dağılımı.	29
Şekil 12. İlk radyoaktif iyot tedavisi öncesi uptake değeri yüksek ve normal olan hastaların dağılımı.....	29
Şekil 13: ^{99m} TcO ₄ uptake ile 2. ve 24.saat RAIU ilişkisi.....	30
Şekil 14. Graves hastalarında tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidiyi öngörmek amaçlı tedavi dozu üzerinden yapılan ROC analizi.....	38

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Hipertiroidi tedavisinde radyoaktif iyot tedavisinin temel amacı hipertiroidiyi elimine ederek ötiroidi ya da hipotiroidiyi sağlamaktır. Çoğu hastada tek doz radyoaktif iyot tedavisi ile başarıya ulaşılabilmektedir. Ancak bazı hastalar nüks ya da persistan hastalık nedeniyle yeniden tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu çalışmada hipertiroidide radyoaktif iyot tedavisinin etkinliğini saptamak ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 1988-2014 yılları arasında kliniğimizde hipertiroidi nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi uygulanan, tedavi sonrası en az 6 ay takip edilen, klinik bulguları ve laboratuvar kayıtları arşivde mevcut olan 190 hasta dahil edildi. Hastaların 57'si (%30) erkek, 133'ü (%70) kadındı ve yaş ortalaması $53,8 \pm 14,6$ idi. Hastalar etiyojiye göre Graves hastalığı (n=118, %62), toksik multinodüler guatr (n=31, %16), toksik adenom (n=38, %20) ve amiodarona bağlı tirotoksikoz (n=3, %2) olarak gruplandırıldı. Tedavi sonrası en az 6 aylık takip boyunca laboratuvar ve klinik bulgular ile yapılan değerlendirmeye göre hipotiroidi ve ötiroidi başarılı tedavi; yeniden tedavi gerektirecek nüks ya da persistan hastalık başarısız tedavi olarak kabul edildi. Tedavi etkinliği, tedavi başarısını etkileyen faktörlerle analiz edildi. İlk tedavi sonrası nüks ya da persistan hastalık nedeniyle yeniden tedavi alan hastaların sonuçları ise ayrıca değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası 162 (%85) hastada başarı elde edilirken 28 (%15) hastada nüks/persistan hastalık nedeniyle tedavi başarısızlıkla sonuçlandı. Tedavi başarısı sağlanan hastalardan 120'sinde (%63) hipotiroidi 42'sinde (%22) ötiroidi olduğu saptandı. Toksik nodüler guatr ile Graves hastalığında tedavi başarısı benzerdi (%90 ve %83). Ancak Graves hastalığı grubunda toksik nodüler guatr grubuna göre hipotiroidi oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı (%76 ve %43, $p < 0,001$). Doz ve tedavi etkinliği açısından değerlendirildiğinde sadece Graves hastalığında 15 mCi ve altında dozda tedavi alanlarda hipotiroidi anlamlı düzeyde yüksek saptandı (%95 ve %76, $p = 0,029$). Bu gruptaki hastaların çoğunun tiroid bezi boyutu normaldi. Normal tiroid bezi boyutu, düşük 2. saat ve 24. saat iyot uptake yüksek tedavi başarısı, yüksek FT4 düzeyi ise yüksek tedavi başarısızlığı ile koreleydi ($p = 0,004$, $p < 0,001$, $p = 0,011$ ve $p = 0,013$). Tedavi sonrası nüks/persistan hastalık nedeniyle 21 hastaya 2. kez radyoaktif iyot tedavisi uygulandı ve ilk tedavi ile benzer tedavi etkinliğine ulaşıldı. İki tedaviye rağmen persistan seyreden 1 hastaya 3. kez radyoaktif iyot tedavisi uygulandı ancak yine de etkin tedavi sağlanamadı.

Sonuç: Radyoaktif iyot tedavisi, hipertiroidide etkin bir tedavidir. Hastanın tanısı, tedavi öncesi görüntüleme, uptake, laboratuvar ve klinik bulguları bir arada değerlendirilerek tedavinin tüm değişkenler göz önünde bulundurularak hasta bazında planlanması ile daha etkin sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: Hiperiroidi, radyoaktif iyot tedavisi, Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, tedavi etkinliği.

2. ABSTRACT

Radioiodine therapy in hyperthyroidism: Effectiveness and factors affecting the outcome

Objective: The essential objective of the radioiodine therapy is to eliminate the hyperthyroidism and provide euthyroidism or hypothyroidism. In most patients it is possible to obtain a firm success by a single dose. On the other hand, some patients need retreatment because of the relapsing or persistent disease. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of radioiodine therapy in hyperthyroidism and to determine factors affecting the outcome.

Materials and Methods: In this retrospective study, 190 patients who were treated by radioactive iodine in our clinic in the years 1988-2014 were analyzed. These patients were observed for at least 6 more months after the treatment, and the clinical findings and laboratory results of these patients are archived and are available. Of the patients 57 (30%) were male, 133 were female (70%) and the mean age was $53,8 \pm 14,6$. The patients were categorized according to the etiology of hyperthyroidism as Graves' disease (n=118, 62%), toxic multinodular goiter (n=31, 16%), toxic adenoma (n=38, 20%) or amiodarone induced thyrotoxicosis (n=3, 2%). During the six months of observation period after the treatment, hypothyroidism and euthyroidism were defined as successful treatments, whereas relapses and persistent diseases were defined as ineffective treatments based on the clinical examinations and the laboratory results. The effectiveness of the treatment was analyzed in light of the factors affecting it. Also the results regarding patients who were retreated due to recurrence or persistent disease, were evaluated separately.

Results: In total 162 (85%) patients were successfully treated while 28 (15%) relapsed or persistent disease patients' treatments have failed. Of the patients whose treatments were a success, 120 (63%) were hypothyroid patients, and 42 (22%) were euthyroid patients. The success of toxic nodular goiter group and Graves' disease group were similar (90% and 83% respectively). However, in Graves' disease the rate of hypothyroidism was higher than in toxic nodular goiter (76% and 43%, $p < 0,001$).

There was no relationship between the treatment dose and the outcome, except for the Graves' disease patients who were received a treatment of 15 mCi or below hypothyroidism was significantly more frequent (95% and 76%, $p = 0,029$). Most of the patients in this group had normal size thyroid glands. The normal thyroid gland size, low uptake of iodine in 2nd

and 24th hours were correlated to high rate of success whereas high FT4 values were correlated to high relapse and persistent disease ($p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,011$ and $p=0,013$). After the treatment, 21 patients were retreated by a second dose and the rate of success was the same. Despite two treatments a patient who persisted was administered a 3rd dose of the radio iodine and yet the treatment failed again.

Conclusion: In conclusion, the radioiodine therapy is an effective treatment modality in hyperthyroidism. In order to achieve a higher rate of effectiveness, patients' diagnosis, imaging prior to the treatment, uptake and laboratory results, clinical findings and other variables must be taken into account.

Keywords: Hyperthyroidism, radioiodine therapy, Graves' disease, toxic nodular goiter, treatment efficacy.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidizm, toplumda özellikle kadınlarda daha sık rastlanan önemli bir sağlık sorunudur. Amerikan toplumunun %1,3'ünde görüldüğü, kadınlarda yıllık sıklığının 1000' de 0,38 olduğu saptanmıştır¹. İngiltere' de hipertiroidizm sıklığı kadınlar için %2, erkekler için %0,2 olarak bildirilmiştir². Yaşlılarda³, beyaz ırkta¹ ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha siktir. Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Yeterli iyot alımı olan bölgelerde hipertiroidinin %80' inden Graves hastalığı sorumluyken iyot eksikliği olan bölgelerde toksik nodüler guatra bağlı hipertiroidi %50 oranında görülür⁴.

Hipertiroidizm tanısı dikkatli bir klinik muayene, uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Hipertiroidi tedavisinde cerrahi, antitiroid ilaç veya radyoaktif iyot tedavi seçeneklerini oluşturur. Tedavi yönteminin belirlenmesinde, hastanın klinik tablosunun yanısıra erişilebilir tedavi yöntemleri, belirleyici olmaktadır. Her üç tedavi yönteminin de avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Antitiroid ilaçlar, hipertiroidide sıklıkla başlangıç tedavisi olarak seçilmekte olup kür elde etme oranı düşüktür ve ilaçların yan etkileri fazladır. Cerrahinin kür oranı yüksek olmakla birlikte persistan hipoparatiroidizm, rekürren laringeal sinir hasarı gibi komplikasyon riskleri mevcuttur. Radyoaktif iyot tedavisi etkin ve hasta tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavidir; ancak gebelerde ve emziren kadınlarda uygulanamaması, radyasyon güvenliği açısından hastanın kooperasyonunu gerektirmesi dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Graves hastalığında ABD' de % 69, Avrupa' da %22 oranında ilk tercih olarak radyoaktif iyot tedavisi uygulanırken Japonya' da bu oran %11 'e düşmektedir⁵. Uygulamadan sonra tiroid folliküler hücrelerinde tutulan İyot-131 (¹³¹I) saçtığı beta (β) ışını ile DNA' da hasara yol açarak hücrel disfonksiyonu tetikler ve böylece hücre ölümüne yol açar^{6,7}. Radyoaktif iyot tedavisi ile hedeflenen, ötiroidiye ulaşmak için yeterli miktardaki tiroid dokusunu tahrip etmektir. Tiroid bezinin volümü, bezin radyoaktif iyot uptake (RAİU) değeri ve uygulanan tedavi dozu gibi bazı faktörlere bağlı olarak hastalar hipotiroidiye girebilirler veya hipertiroidik kalmaya devam edebilirler.

Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği ve etkileyen faktörler ile ilgili bir çok klinik çalışma bulunmaktadır. Ancak merkezlerin hasta seçim kriterleri, hasta popülasyonunun değişkenliği, tedavi protokolü uygulamadaki değişkenlere bağlı farklılıklar bu konudaki çalışmaların bulgularının heterojen olmasına yol açmaktadır. Bu çalışmaların ortak bulgusu hipertiroidizm etyolojisi, tiroid bezi büyüklüğü, uptake değerleri, tiroid fonksiyon testleri,

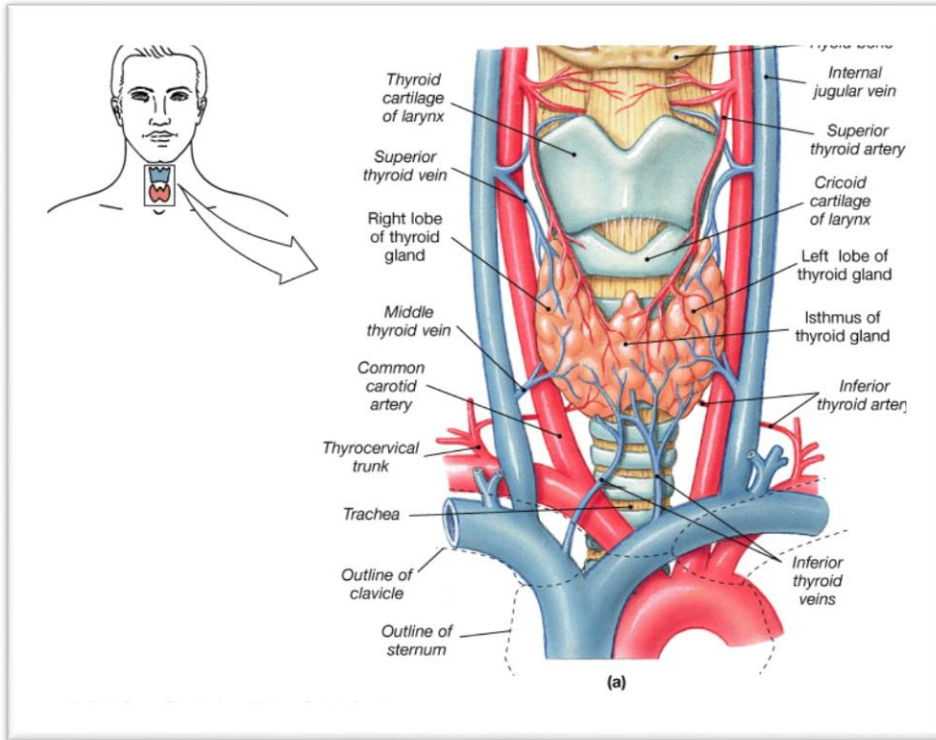
antitiroid ilaç kullanımını ve tedavi öncesi kesim süresi gibi değişkenlerin tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında yer aldığıdır. Ancak bütün bu çalışmalarda, tedavi etkinliğini etkileyebilecek faktörler konusunda tam anlamıyla bir fikir oluşmamıştır.

Bu çalışmada anabilim dalımızda yaklaşık otuz yıldır uygulanan radyoaktif iyot tedavisinin hipertiroidi tedavisindeki etkinliğini ve tedavi protokolümüzün başarısını etkileyen faktörleri ortaya koymak amacıyla 1988-2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi (İÜ) İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda hipertiroidi nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış ve en az 6 ay süre ile takip edilmiş 190 hasta retrospektif olarak klinik bulgular, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirildi.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Anatomi

Tiroid bezi, tiroid kıkırdağı ve suprasternal çentik arasında trakeanın sağ ve sol anterolateralinde yerleşimli elipsoid şekilli iki lob ve bu lobları birleştiren isthmus olarak adlandırılan bölümden oluşur (şekil 1). %30-50 oranında bunlara piramidal lob eşlik eder. Erişkindeki boyutları yaklaşık olarak her lob için 2 cm kalınlık, 2 cm genişlik ve 4-4,5 cm uzunluğunda olup ağırlığı 20 g kadardır⁸. Arterleri, carotis arterden çıkan a. thyroidea superior ve subklavian arterden köken alan trunkus tiroservikalis' in dalı olan a. thyroidea inferiorudur. Bazen arkus aortadan köken alan a. thyroide ima (%10 oranında) bunlara eşlik eder. Vena jugularis interna'ya açılan v. jugularis superior ve v. jugularis media ile v. brakiosefalika' ya açılan v. thyroidea inferior tiroid bezinin venlerini oluşturur. Lenf damarları çoğunlukla arterlere eşlik eder. Lenf drenajı prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal ve bazen derin servikal lenf nodlarına gerçekleşir. Sinirleri nervus vagus' un dalları olan nervus laringeus inferior (nervus rekürrens) ve superiorudur. Tiroid bezinin biri içte, biri dışta olmak üzere iki adet kapsülü vardır.



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yapısı⁹.

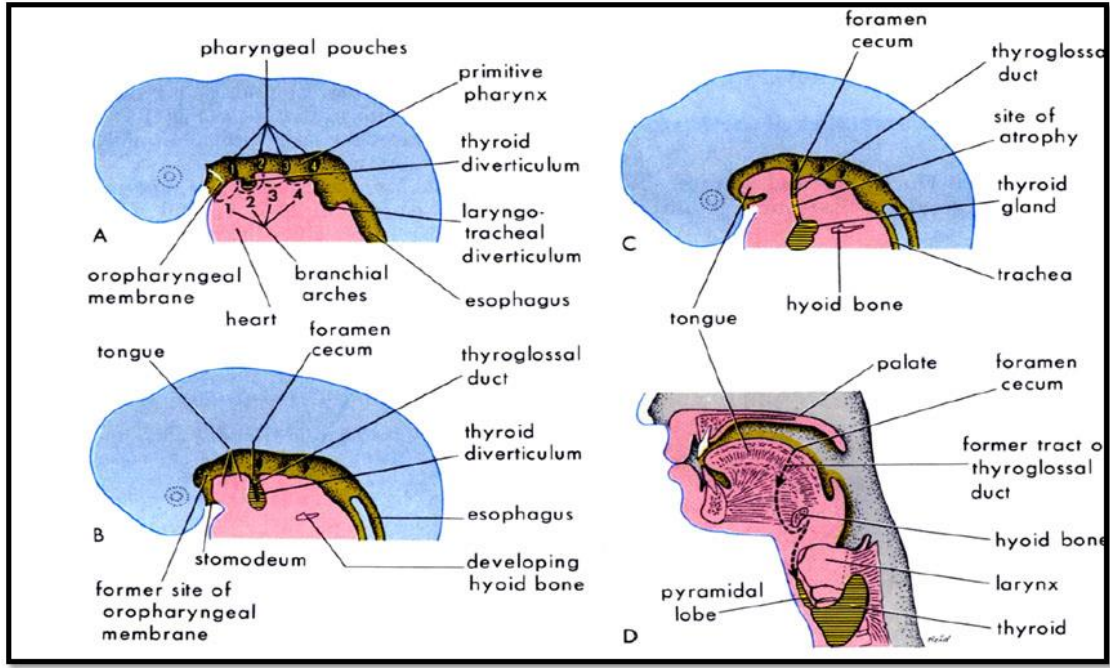
4.2. Embriyoloji

Fetüste ilk gelişen endokrin organ olan tiroid bezi, gestasyonun 24. gününde oluşmaya başlar ve matürasyonu iki safhaya ayrılabilir¹⁰. İlki tiroid bezi ve hipotalamohipofizer-tiroid (HPT) aksının embriyogenezisi iken ikinci safha bu aksın hormon üretimi ve regülasyonu da dahil olmak üzere gelişimini içerir¹¹.

Tiroid bezi 1. ve 2. brankial arklar arasındaki primitif farenks tabanından, dil kökündeki foramen cecum düzeyinde tuber impar ve copula arasından asıl olarak median bir endoderm kalınlaşmasından köken alır. Bu median kalınlaşma, hormon sekresyonu görevini üstlenen folliküler hücrelerin tamamına yakını oluşturur (şekil 2). Boynun her iki tarafında, 4. brankial poşun posteriorundan birer tane olmak üzere meydana gelen iki adet lateral kalınlaşma ise çok az sayıda follikül hücresi oluştururken asıl olarak kalsitonin salgılayan parafolliküler (veya C) hücrelerinin kaynağıdır. Parafolliküler hücreler ektoderm, folliküler hücreler ise endodermden köken alır.

Oluştuktan sonra boyundan aşağı doğru inmeye başlayan tiroid bezi, foramen cecum ile tiroglossal kanal aracılığıyla bağlantısını sürdürür. Tiroglossal kanal gestasyonun 7-10. haftalarında oblitere olur.

Fetal tiroksin (T4), gestasyonun 11. haftasında kanda saptanmaya başlar ve giderek düzeyi yükselir. Tirotropin salgılatan hormon (TRH), erken gestasyonal dönemde plasenta ve pankreas tarafından üretilirken midgestasyonal dönemden itibaren hipotalamik TRH salgılanmaya başlar¹¹. Ayrıca iyot, annenin kullandığı tiroid ilaçları, tiroid antikörleri ve tiroid hormonları gibi maternal TRH da plasentayı geçer¹². Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi, gestasyonun 18. haftasından itibaren yükselmeye başlar ve termde en yüksek değeri olan 10 mU/L' ye ulaşır. T4 salgılanmasındaki artış buna eşlik ederken, triiodotironin (T3) 30. gestasyon haftasına kadar düşük düzeyde seyrederek. Bu dönemden sonra başlayan T3 artışı doğuma kadar yavaş da olsa devam eder. Bütün bu süreç boyunca TSH benzeri etki gösteren insan koryonik gonadotropin' in (HCG) ise HPT aks gelişimine etkisi minimaldir.

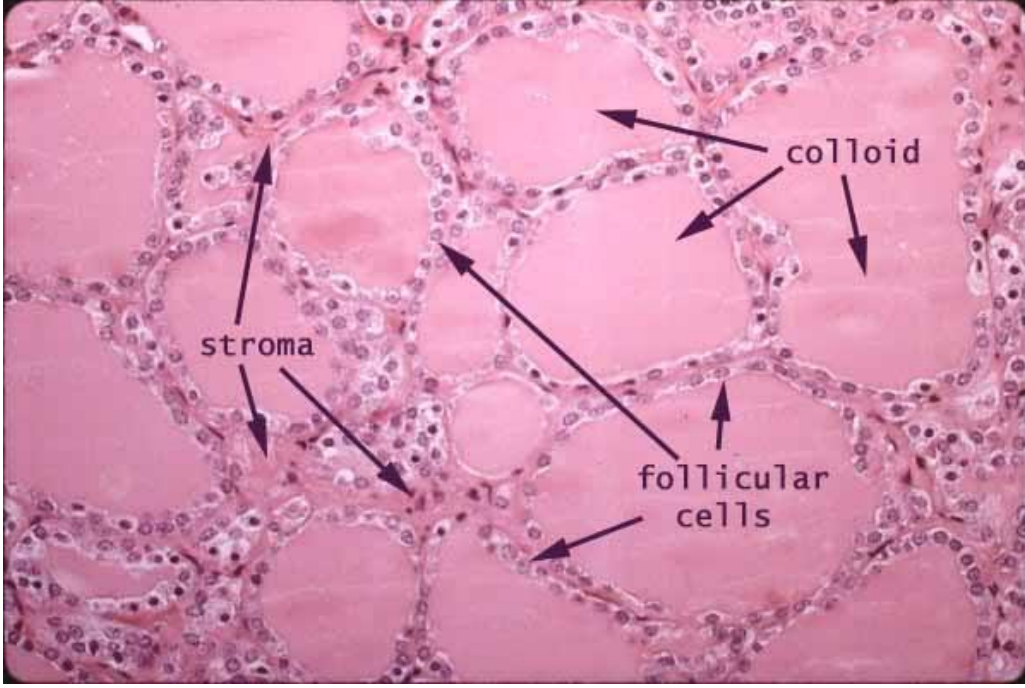


Şekil 2. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi¹³.

4.3. Histoloji

Tiroid bezinde iki tip hücre bulunur: folliküler hücreler ve parafolliküler (C) hücreler. Parafolliküler hücreler, tiroid hormonlarının üretimine katılmaz ve kalsitonin salgılamakla görevlidir. Tiroid bezinin fonksiyonel ünitesi folliküldür. Duvarları tek katlı yassı ve kübik epitel hücreleri ile döşeli olan folliküller 0,2-0,9 mm çapında olup lümenleri jel kıvamında olan proteinöz yapıdaki kolloid ile doludur (şekil 3). Hormonlarını parenkimal hücrelerde depolayan diğer endokrin bezlerden farklı olarak tiroid bezinde hormonlar, follikül lümeninde hücreler tarafından üretilen glikoprotein yapıdaki tiroglobüline (TG) bağlı olarak depolanır.

Tiroid bezinde kapsülle devamlılık gösteren ince bir bağ dokusu, 20-50 arasında değişen sayıdaki follikülü çevreleyerek lobülleri meydana getirir. Kapiller kan damarları, lenf damarları, sempatik ve parasempatik sinir lifleri interfolliküler boşlukta yer alır¹⁴.



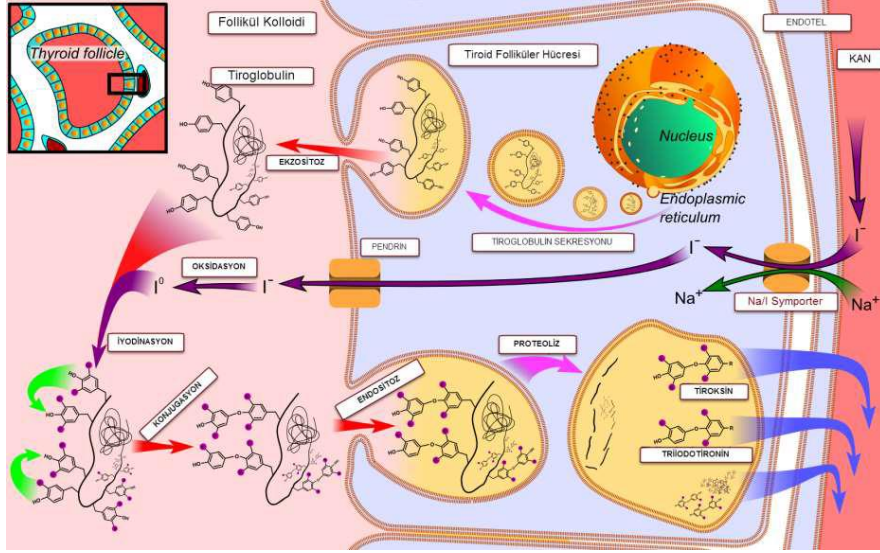
Şekil 3. Tiroid bezinin histolojik yapısı¹⁵.

4.4. Fizyoloji (Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Regülasyonu)

Tiroid bezinin fizyolojisinin anlaşılması, tiroid bozukluklarının tanısı ve tedavi yönetiminde optimal yaklaşım için esastır. Tiroid bezi inorganik iyotu konsantre eder, bir takım aşamalar sonucunda hormonları sentezler, bu hormonları tiroglobuline bağlayarak kolloid içerisinde depolar ve kana salgılar. Tiroidde hem L-tiroksin (T4), hem de L-triiodotironin (T3) sentezlenirken ağırlıklı olarak salgılanan hormon T4 dür. Kan dolaşımındaki tiroid hormonları, %99 oranında başta tiroksin bağlayıcı globülin (TGB) olmak üzere plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur⁸. Tiroid reseptörlerine (TR) affinitesi daha yüksek olan T3 asıl aktif formdur. T4, 5'-deiyonidaz olarak adlandırılan ve 3 tipi bulunan enzim tarafından T3' e dönüştürülür¹⁶. Tiroid hormonlarının sentez ve dolaşıma salınması aşamalarının tümü HPT aksı tarafından kontrol edilir ve düzenlenir¹⁶.

Tiroid hormon sentezinin ilk basamağı, inorganik iyotun follikül hücresine alınmasıdır. Diyetle alınan ve absorbe edilebilen iyotun 1/3' ü tiroid bezi tarafından tutulur⁸. Bu, bir intrinsik membran proteini olan sodyum-iyodid simporter (NIS) tarafından gerçekleşir. NIS, bir iyot iyonunu (I⁻) ve bunu takip eden 2 tane sodyum (Na⁺) iyonunu aktif transport ile hücre içine alır¹⁷. Hücre içine alınan iyot, tiroid peroksidaz (TPO) ile oksitlenerek organifiye edilir. Tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla okside iyot TG molekülü üzerindeki tirozin aminoasitine bağlanır ve böylece monoiyodotirozinler (MIT) ve diiyodotirozinler

(DIT) meydana gelir. İyodotirozinler, TG molekülü üzerinde yine TPO' nun katalizlediği reaksiyonla çiftler halinde bağlanarak T3 ve T4 iyodotironinlerini oluşturur ve kolloid içinde depolanır (şekil 4). Gerekliğinde TG proteolize uğrar, mikrotubul ve mikrofilamanlar yardımıyla serbest kalan iyodotironinler kan dolaşımına salınır. Tiroksin ayrıca tiroid içinde 5'-deiyodinasyon ile T3' e dönüşür.



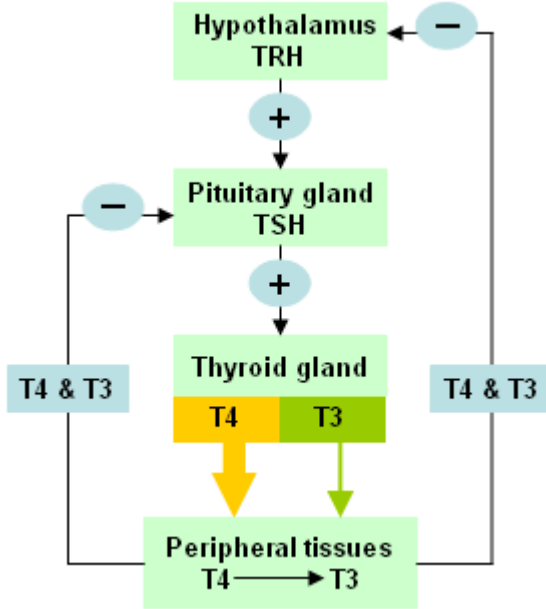
Şekil 4. Tiroid hormonlarının sentez mekanizması ¹⁸.

Dolaşımda T4, T3 ve reverse T3 (rT3) olmak üzere 3 tip tiroid hormonu bulunur. Aktif olan tiroid hormonları serbest haldeki T4 (FT4) ve T3 (FT3) dür. Periferik dokularda etkili olan tiroid hormonu FT3 dür. Yarılanma zamanları FT4, FT3 için sırasıyla 7 ve 1 gün iken rT3' ün yarılanma zamanı 4-5 saat kadardır. Günlük üretilen T4' ün %80' i deiyodinasyon ile T3 ve inaktif form olan rT3' e dönüşür. Geri kalanı karaciğerde glukronidasyon ve biliyer sekresyon, az bir oranda ise karaciğer ve böbrekte sulfasyon ile inaktive edilir¹⁹. Ayrıca tip 3 deiyodinaz T4' ü, rT3' e ve T3' ü ise diiyodotironine (T2) dönüştürerek inaktive eder²⁰.

Tiroid hormonlarının regülasyonu, ancak intakt bir HPT aksı ile mümkün olmaktadır. Hormon sentezi ve sekresyonu ön hipofizden salınan TSH ile stimüle olmaktadır. Hipotalamustan salgılanan TRH ise TSH salınımını uyarmakta olup her ikisinin de salınımı dolaşımda artan T4 ve T3' ün negatif feedback etkisi ile inhibe olmaktadır (şekil 5). TSH' ın tiroid bezi üzerindeki etkileri özetle şöyledir:

- Follikül hücrelerine iyotun alınması ve organifikasyonunu uyandır.
- İyodinizasyonu hızlandırır.

- TG' nin proteolizinin stimüle edilerek T3 ve T4' ün dolaşıma verilmesi sağlar.
- Tirositlerin sayısının artması, gelişimi ve farklılaşması üzerine etkilidir.



Şekil 5. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve negatif feed-back mekanizması²¹.

4.5. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezi hastalıklarında kullanılan başlıca testler şunlardır: TSH, FT3, FT4, T3, T4, TG, kalsitonin, Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO), Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG), TSH Reseptör Antikorları (TRAb) ve çok nadiren kullanılan T3-T4 antikorlarıdır. Ayrıca sıkça kullanılan RAİU testi, çok nadir olarak başvuru TRH testi ve T3 baskılama testi tiroid bezini değerlendirmek için kullanılan in vivo testlerdir.

4.6. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri

4.6.1. Radyolojik Yöntemler

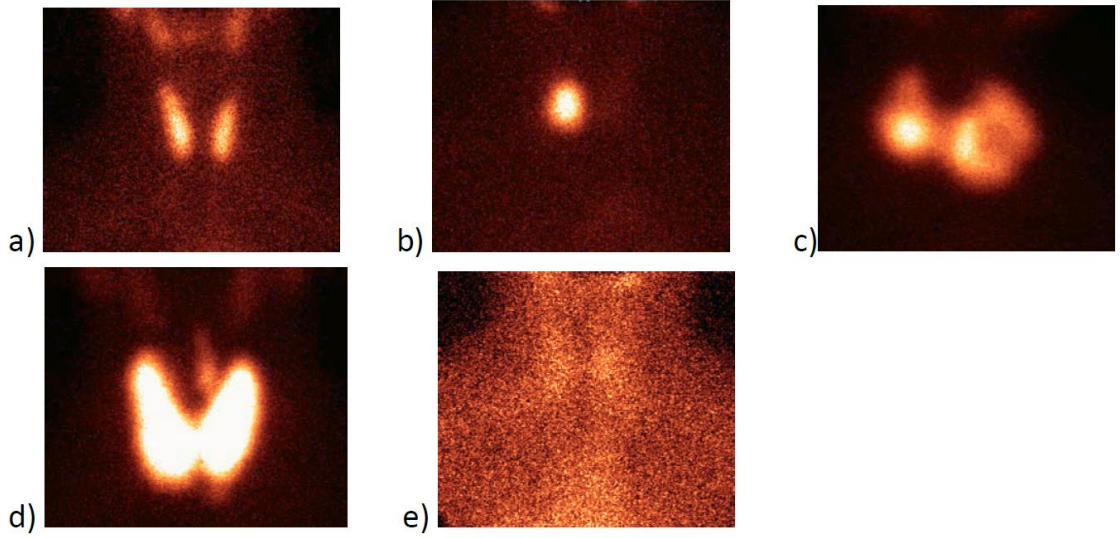
Ultrasonografi (USG); tiroid bezinin değerlendirilmesinde ucuz, invaziv olmayan kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Tiroid bezinin ve nodüllerinin boyutları kolaylıkla ölçülebilir. Tiroid nodüllerinin tanısında en duyarlı ve özgül görüntüleme yöntemi USG' dir. Birtakım özelliklere göre nodülün malignite potansiyelinin değerlendirilmesi, ince iğne biyopsisini (İİAB) yönlendirme ve nodüllerin takibi açısından ayrıca kritik role sahiptir. USG' nin kullanımının yaygınlaşması palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında artışa yol

açmıştır^{22,23}. Graves hastalığı'nda USG' de tipik olarak gland parankimi heterojendir. Diğer tiroiditlerden ayrımında, dopplerde vaskülaritenin artmış olması önemlidir. Özellikle gebelerde nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin kontrendike olması nedeniyle biyokimyasal olarak hipertiroidi saptanması durumunda USG' nin önemi daha da artmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR); retrosternal uzanım gösteren tiroid bezinin değerlendirilmesi gibi nadir durumlarda başvuru alan diğer radyolojik görüntüleme yöntemleridir.

4.6.2 Nükleer Tıp Yöntemleri

Tiroid bezinin görüntülenmesinde kullanılan yegane nükleer tıp görüntüleme yöntemi, tiroid sintigrafisidir. Tiroid bezinin fonksiyonu, yerleşim yeri, büyüklüğü ve retrosternal uzanımı olup olmadığı konusunda bilgi verir. Hormon testleri sonucunda hipertiroidi saptanan bir hasta için yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemi, tiroid sintigrafisidir. Graves hastalığı ile diğer tiroidit nedenlerinin ya da egzojen iyot alımına bağlı hipertiroidinin ayrımını sağlar. İlk test olarak seçildiğinde otonom çalışan nodülleri de tespit edebilir. Bazen de bilinen nodülün fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Otonom nodüller, sintigrafide yüksek aktivite tutulumu gösterir ve 'hiperaktif', az tutulum gösteren nodüller 'hipoaktif'; nodüler olmayan normal tiroid dokusuyla eş tutulum gösterenler 'normoaktif' olarak tanımlanır. Hiperaktif nodüllerin malignite potansiyeli çok düşüktür^{24,25,26}. Hipoaktif nodüllerin ise malignite potansiyeli yüksek olup USG bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi ve bu nodüllere İİAB yapılması gerekebilmektedir. Tiroid sintigrafisi teknesyum perteknetat (^{99m}TcO₄) (şekil 6), ¹³¹I veya ¹²³I ile yapılabilir (tablo 1). Her üçü de NIS aracılığı ile tiroid hücrelerinde tutulur²⁷. ^{99m} TcO₄, iyot ajanlarının aksine organifiye olmaz ve elde edilen görüntünün çözünürlüğü daha yüksektir. Sintigrafi çekimi -her üç ajan içinde geçerli- uptake ölçümü ile kombine edilebilir.



Şekil 6. Hipertiroidi tanısında $^{99m}\text{TcO}_4$ tiroid sintigrafisi

a)Normal tiroid bezi, b)Toksik adenom, c)Toksik multinodüler guatr, d)Diffüz hiperplazi (Graves' hastalığı), e)Tiroid bezinde düşük uptake (tiroidit veya egzogen iyot alımına bağlı)

Kliniğimizde radyoaktif iyot uptake ölçümü için 20-100 μCi ^{131}I en az 4-6 saatlik açlık süresinden sonra hastalara oral yolla uygulanmakta ve uygulama sonrası 1, 2 ve 24. saat ölçümleri kaydedilmektedir. Uptake ölçümü için hastaya oral yolla uygulanan ^{131}I dozu sayımı, boyun bölgesinden 20-25 cm mesafeden proba ölçülen tiroid bezi sayımı, uyluk bölgesinden alınan sayım ve uygulamanın yapıldığı odadan alınan background sayımları kullanılarak şu formüle göre hesaplanmaktadır:

$$\text{RAIU} = \frac{\text{TBS (cpm)} - \text{US (cpm)}}{\text{UAS(cpm)} - \text{BS (cpm)}} \times 100\%$$

Tablo 1. Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyonüklidler ve özellikleri²⁸.

Radyonüklid	^{99m}Tc	¹²³I	¹³¹I
Uptake Mekanizması	NIS, sonra washout	NIS+organifikasyon	NIS+organifikasyon
Yarılanma süresi (T_{1/2})	6 saat	13,6 saat	8,1 gün
Background Aktivite	Nadiren yüksek	Düşük	Düşük
Foton Enerjisi (γ)	140 keV	159 keV	364 keV
Yetişkin Dozu	20-74 MBq (0,6-2 mCi)	7,4-25 MBq (0,2-0,6 mCi)	1,85-7,4 MBq (0,05-,2 mCi)
Çocuk Dozu	1-5 MBq/kg (0,015-007 mCi/kg)	0,1-0,3 MBq/kg (0,003-0,01 mCi/kg)	0,025-0,1 MBq/kg (0,0004-0,0016 mCi/kg)
Uygulama Şekli	i.v.	p.o. veya i.v.	p.o. veya i.v.
Görüntüleme Zamanı	1-30 dakika	6-8 saat	24 saat
Kolimatör Tipi	Düşük enerji- pinhol	Düşük enerji-pinhol	Yüksek enerji-pinhol
Hastanın Maruz Kalacağı Ortalama Radyasyon Dozu	0,013 mSv	1,9 mSv	6,6 mSv

(TBS: Tiroid bezi sayımı, US: Uyluk sayımı, UAS: Uygulanan aktivite sayımı, BS: Background sayımı)

4.7. Tiroid Hormonlarının Metabolizma ve Sistemler Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları, etkilerini nükleer reseptör grubundan olan tiroid reseptörlerine (TR) bağlanarak gerçekleştirir^{29,30}. Dokuların büyümesi, gelişmesi ve metabolizmanın düzenlenmesini sağlarlar^{31,32}. Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine olan etkileri kısaca şöyledir:

- 1- DNA yakınından bulunan reseptöre bağlanması sonucu, değişik tipteki mesajı RNA' ların (mRNA) sentezlenmesi ve ribozomlar üzerinde yeni protein, transporter protein ve enzimlerin sentezlenmesini sağlar.
- 2- Karaciğerde glukoneojenez ve glukojen yımını artırır³³.
- 3- Kolesterol sentezini ve degradasyonunu, karaciğerdeki ' low density lipoprotein' (LDL) reseptörlerinin sayısını ve lipoliz yoluyla serbest yağ asitleri ve gliserol oluşumu artırır³³.

Tiroid hormonlarının sistemler ve organlar üzerine olan etkilerini şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar
- 2- Respiratuar merkez üzerinden hipoksi ve hiperkapniye yanıtın düzenlenmesini sağlar³³.
- 3- Eritropoezi artırır. Hemoglobin' in (Hgb), oksijenden daha kolay ayrılmasını sağlar³³.
- 4- Nöron gelişimini sağlar ve düzenler.
- 5- Büyüme hormonu üretimini artırır. Kortizol metabolizması ve androjenlerin östrojenlere dönüşümünü hızlandırır. ‘‘ Sex hormone binding globüline ‘‘ (SHBG) üretimi uyarır.
- 6- İntestinal motiliteyi düzenler.
- 7- Kemik yapımından çok rezorpsiyonunu uyarır⁵. Kas kontraksiyonunu düzenler.

4.8. Hipertiroidi

Tirotoksikoz herhangi bir nedenle dolaşımda fazla tiroid hormonu bulunmasını ifade eder. Hipertiroidizm ise tiroid bezinde fazla hormon sentezine bağlı tirotoksikozu tanımlar. Aşıkâr hipertiroidide (HT) TSH baskılanmış (<0,5 mIU/L) olup FT3 ve FT4 değerleri yüksektir. Subklinik hipertiroidide (SHT) ise TSH baskılandığı halde FT3 ve FT4 değerleri normal referans aralığındadır. Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom hipertiroidinin en sık nedenleridir.

4.8.1. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Genel: Teleme, sinirlilik, titreme, sıcağa tahammülsüzlük, uykusuzluk, kilo kaybı, anksiyete.

Kardiyovasküler: Taşikardi, çarpıntı, atriyal fibrilasyon (AF), anjina ektoris, kalp bloğu.

Nöropsikiyatrik: Dikkat dağınıklığı, manik-depressif reaksiyonlar, psikoz, hiperkinezi, anksiyete.

Metabolik: Hiperkalsemi, hiperkalsüri, alkalen fosfataz düzeyinde artış.

Kemik: Osteopeni ve ilerleyen zamanlarda osteoporoz.

Nöromuskuler: Kaslarda güçsüzlük, periyodik paralizi, kas atrofisi

Gastrointestinal: İştahın artması, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme.

Hematopoetik sistem: Eritropoezde artış, nötrofil sayısında hafif düşüş ve hafif lenfositoz, splenomegali.

Deri ve Ekleri: Nemli cilt, pretibial miksödem, saç dökülmesi, onikoliz.

Reprodüktif: Kadınlarda menste düzensizlik, amenore, infertilite; erkeklerde jinekomasti, erektil disfonksiyon.

Göz: Egzoftalmi, kemozis, diplopi.

4.8.2. Tanı

Hipertiroididen şüphelenilen hastaların değerlendirmesi öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Nabız dakika sayısı (NDS), tansiyon, dakikada solunum sayısı, vücut ağırlığı; tiroid bezinin boyutu, simetrisi ve nodüleritesi; pulmoner, kardiyak ve nöromusküler fonksiyon; periferik ödem var mı yok mu, göz bulguları veya pretibial miksödem olup olmadığı saptanmalıdır^{34,35,36}. Bundan sonra ilk yapılacak olan TSH ölçümü olmalıdır. TSH ölçümü, hipertirodi tanısı koymada tek başına yapıldığında en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip kan tetkikidir³⁷. Hipertirodi şüphesi yüksekse TSH ve FT4' ün birlikte ölçülmesi tanısal doğruluğu artırmaktadır. Hipofiz-tiroid aksı intakt ise FT4' deki küçük değişiklikler, serum TSH düzeylerinde büyük miktarda değişikliklere yol açar. Şayet FT4 değeri normal ise T3 düzeyi ölçülmelidir. Aşırı hipertirodide FT4 ve T3 değerleri yüksek olup TSH ölçülemeyecek düzeyde baskılanmıştır. Hafif derecedeki hipertirodide serum T4 ve FT4 normal olabilir. Bu durumda T3 yüksek olup TSH<0.01 mU/L' dir (veya ölçülemeyecek düzeyde) ve bu durum 'T3 tirotoksikozu' olarak adlandırılır. FT4 ve T3 normal, TSH baskılanmış ise subklinik hipertirodi tanısı konur. TSH üreten hipofiz adenomu ya da tiroid hormon direnci yoksa ve TSH değeri normal ise hasta çok yüksek ihtimalle hipertirodi değildir.

Hipertiroidizmin olmadığı ancak yüksek serum FT4 (ve sıklıkla yüksek FT3 eşlik eder) değerinin saptandığı durum 'ötiroid hipertiroksinemi' olarak adlandırılır ve sıklıkla T4 bağlayıcı globulin (TBG) ile transtiretrin (TTR) gibi tiroid hormonlarını bağlayan protein düzeylerindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkar³⁸. Amiodaron³⁹, yüksek doz propranolol³⁵ gibi

T4-T3 dönüşümünü engelleyen ilaçlar da bu tablonun ortaya çıkmasına yol açabilir. Ötiroid hipertiroksinemi dışlandıktan sonra TSH' a bağımlı hipertiroidi akla gelmelidir. MR' da hipofizde lezyon saptanması ve yüksek serum alfa –subunit hipofizer glikoprotein hormon düzeyleri TSH salgılayan adenom tanısını destekler⁴⁰. Aile öyküsü ve T3-reseptör mutasyonu açısından pozitif genetik test tiroid hormon direncine işaret eder⁴¹. Nadir olarak heterofilik antikolar yanlılıkla yüksek TSH değerlerinin ölçülmesine neden olabilir.

Tiroid hormonları ölçüldükten sonra, tirotoksikozun etyolojisi araştırılırken ilk önce eksojen tiroid hormon alımı sorgulanmalıdır. Bu aşamadan sonra ise etiyolojiyi belirlemeye yönelik yapılacak en önemli test RAİU dir (tablo 2). Hipertiroidizmde (GH, TMNG, TA) RAİU değeri normal veya yüksek, diğer tirotoksikoz nedenlerinde (egzojen iyot alımı, tiroid hormonu kullanımı, destrüktif tiroidit gibi) ise uptake değeri %0,5' in altındadır^{42,43}. Teknesyum uptake değeri de bu konuda yol gösterici olabilir. Tiroid sintigrafisi toksik adenom, toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığı ayrımını sağlayabilir. Toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığı ayrımı bazen sintigrafi ile yapılamayabilir⁴⁴. Graves hastalığını kesinleştirmek için TRAb ölçümü kullanılabilir. USG' nin tirotoksikoz etyolojisi araştırılmasında pek yeri yoktur. RAİU ve sintigrafinin kontrendike olduğu gebelik ya da emzirme döneminde doppler USG, glandın hiperaktivasyonunu gösterebilir⁴⁵. Ayrıca doppler USG, amiodorona bağlı tirotoksikoz alt tipleri ve Graves hastalığı ile destrüktif tiroidit ayrımında da faydalı olabilir⁴⁶.

Tablo 2. Tirotoksikoz ayırıcı tanısında RAİU⁴⁷.

Normal veya artmış RAİU ölçülen tirotoksikoz	Sık nedenler	Graves hastalığı Toksik multinodüler guatr Toksik adenom (toksik soliter nodül)
	Nadir nedenler	Trofoblastik hastalık TSH salgılayan hipofiz adenomu Tiroid hormon direnci (T3 reseptör mutasyonu)
Düşük RAİU ölçülen tirotoksikoz	Ağrısız (sessiz) tiroidit Amiodorona bağlı tiroidit Subakut (granülomatöz, de Quervain) tiroidit İyatrojenik tiroidit Akut tiroidit Faktitiyöz tiroid hormonu alımı Struma ovarii Tiroid karsinomu metastazı	

4.8.3. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tirotoksikozun en sık nedeni olup etiyolojide %60-80' lik paya sahiptir. Türkiye' de sıklığı tüm nüfus için bakıldığında %1-2 iken bu oran ileri yaş grubunda %1-4' dür⁴⁸. Kadınlarda, erkeklere oranla daha sık görülür. Otoimmün bir hastalıktır ve TRAb klasik olarak yüksek saptanır. TRAb' ın stimulan etkisi ile Graves hastalığında major patogenetik rol oynayan faktör olduğu, kabul edilen genel görüştür. Ayrıca, Graves hastalığında Anti-TG ve Anti-TPO da yüksek saptanabilir. Diğer tirotoksikoz muayene bulgularına ek olarak dermatopati ve orbitopati saptanabilir. Graves hastalığı tanısı konan %25-50 hastada klinik olarak Graves orbitopatisi (GO), kronik tiroiditte ise %2 hastada orbitopati görülebilir^{49,50}. Orbitopatide ekstraoküler kaslar, lakrimal bezler, periorbital adipoz doku tutulur ve bu alanlarda yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur⁵. Sigara, değiştirilebilen en önemli risk faktörüdür. Orbitopatili hastaların %80-90' ı hipertiroidik iken geri kalanında ötiroidi ve hipotiroidi mevcuttur⁵¹. Graves dermatopatisi pretibial alanda ve ayak sırtında görülür. Dermis kalınlaşmıştır, lenfosit infiltrasyonu ve mukopolisakkarit birikimi mevcuttur. Pretibial miksödem adıyla anılan dermatopati, genellikle orbitopatiye eşlik eder ve %5-10 hastada görülür⁵².

Graves hastalığında tiroid bezi, diffüz olarak büyümüştür. Dokusu yumuşaktır. RAIU testinde yüksek değerler ölçülür. Sintigrafide bezde homojen artmış aktivite tutulumu izlenir ve background aktivite baskılanmıştır. Piramidal lob görülebilir. USG' de bez boyutları büyüktür. Parankim hiperekoik olabilir. Deoppler' de hipervaskülarite saptanır.

Graves hastalığı %30 oranında herhangi bir tedavi olmadan remisyona girebilir⁵. Tedavi seçenekleri; antitiroid ilaç, radyoaktif iyot ile ablasyon ya da cerrahidir. Antitiroid ilaç tedavisinde propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMI) sıklıkla kullanılır. Ayrıca vücutta metimazole metabolize olan karbimazol da kullanılabilir. Antitiroid ilaçlar, tiroid hormon sentezini azaltır ve birkaç hafta içinde %90 hastada hipertiroidizmi kontrol altına alır⁵³. PTU, yüksek dozlarda T4' ün aktif form olan T3' e dönüşümünü de inhibe eder⁵⁴. MMI' ün PTU' e göre avantajları günlük total dozun tek seferde verilebilmesi, ötiroidiyi daha çabuk sağlaması ve yan etkilerin nispeten daha düşük olmasıdır. Antitiroid ilaçlar yan etki oluşturabilir. Hastaların %5 kadarında ateş, raş, ürtiker ve artralji gibi minör yan etkiler görülebilir. Nadir olarak artrit ve agranülositoz oluşabilir. Metimazol ve karbimazole bağlı yan etkiler doz bağımlı olabilir⁵⁵. PTU tedavisi alanların %30' unda hafif düzeyde transaminaz yükselmesi olabilir; ancak ağır hepatotoksisite nadirdir. Metimazol ve karbimazole bağlı reversible

kolestazis ya da daha nadir olarak akut inflamatuvar hepatit görülebilir⁵⁶. Ayrıca PTU' e bağlı antinötrofilik sitoplazmik antikor pozitif vaskülit rapor edilmiş ender karşılaşılan bir yan etkidir⁵⁷. Antitiroid ilaçlar dışında, orta düzeyde klinik bulgu veren orbitopatili hastalarda glukokortikoidler; taşikardi, çarpıntı, tremor ve anksiyete gibi tirotoksikozsemptomlarını kontrol altına almak için beta-blokerler; tiroid fırtınası tedavisi ve cerrahiye hazırlık amaçlı inorganik iyot (satüre KI solüsyonu, Lugol solüsyonu) medikal tedavide kullanılan diğer ilaçlardır.

Tirotoksikozlu hasta, cerrahi öncesi antitiroid ilaçlar ile ötiroidik hale getirilmelidir. İnorganik iyot (KI veya Lügol solüsyonu), tiroid bezi kan akımı ve vaskülaritesini azaltmak amacıyla operasyondan 10 gün önce günde 3 kez kullanılacak şekilde başlanmalıdır^{58,59}. Graves hastalığı' nda subtotal tiroidektomi, uygulanan en eski cerrahi yöntem iken günümüzde primer cerrahi tedavi prosedürü total veya totale yakın tiroidektomidir. Total tiroidektomi sonrası 5 yıllık takip sonucu %0' a yakın nüks, subtotal tiroidektomi sonrası ise %8 kadar hastada hipertiroidi persistan seyredebilir veya nüks edebilir⁶⁰. Hipoparatiroidizm, operasyon sonrası kanama, rekürren laringeal sinir hasarı ve yara yerinde enfeksiyon oluşması karşılaşılabilecek komplikasyonlardır. Cerrahın deneyimi arttıkça nüks/persistan hastalık ve komplikasyon oranı anlamlı olarak düşmektedir^{61,62}.

Hipertiroidizm tedavisinde radyoaktif iyot tedavisi ilk olarak Saul Hertz ve Arthur Roberts tarafından 1941 yılında uygulanmıştır⁶³. Hem γ , hem β ışını yayan ^{131}I ' in toplam radyasyon dozunun %73-96' sını partiküler β ışını oluşturur⁶⁴. Radyoaktif iyot tedavisinin amacı, hipertiroidizmin elimine edilmesidir (ötiroidi veya hipotiroidi sağlanması). Bunun için verilecek doz, ampirik yöntem veya doz hesaplama yöntemi ile belirlendiğinde sonuçta anlamlı fark saptanmamıştır⁶⁵. Yüksek kür elde etmek için en az 10-15 mCi (555 MBq) dozda tedavi verilmelidir. Bu doz tiroid bezinde tutulan total dozun 8 mCi (296 mBq), gram başına 150-200 μCi (5,5-7,4 MBq) veya tiroid bezinin absorbe ettiği total radyasyon dozunun 250 Gray (Gy) olmasına karşılık gelir^{66,67}. Tiroid bezinin ağırlığı ve RAIU değeri kullanılarak verilecek tedavi dozu şu şekilde hesaplanır^{68,69}:

$$\text{Tedavi dozu} = \frac{\text{Tiroid bezinin ağırlığı} \times 80 - 200 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I/g}}{24. \text{ saat RAIU oranı (\%)} \times 10}$$

Kliniğimizde hastaların bazılarında sabit doz tedavi protokolü uygulanmakla birlikte, doz hesaplaması yapılan hastalara tedavi dozu hastanın klinik durumu, yaşı, kooperasyonu gibi faktörler göz önünde bulundurularak uygulanmaktadır. Hastalara tedaviden 1-2 hafta öncesinden iyotsuz diyet uygulamaları söylenmekte, antitiroid ilaç kullanılıyorsa hastanın klinik durumu, yaşı ve komorbiditesi olup olmadığı göz önünde bulundurularak tedavi öncesi uygun zamanda kesilmektedir. Tedavi günü hastalardan radyoaktif iyotun gastrointestinal absorpsiyonunu artırmak için aç gelmeleri istenmekte, tüm hastalara Nükleer Tıp doktoru tarafından tedavi ile ilgili bilgi verildikten ve hastalardan tedaviyi kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onam alındıktan sonra radyoaktif iyot sıvı olarak oral yolla uygulanmaktadır. Ciddi komorbiditesi veya tiroid hormon düzeyleri çok yüksek olan hastalar, tedavi sonrası gerektiği kadar süre yatırılarak takip edilmektedir. Bazı hastalara tedaviden en erken 2 gün sonra olacak şekilde antitiroid ilaç başlanmakta, bazıları ise antitiroid başlanmadan takip edilebilmektedir. Graves tanılı olan klinik değerlendirme ile aktif orbitopati saptanan hastalara, radyoaktif iyot tedavisi ile eş zamanlı olarak kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Tedavi sonrası tiroidit gelişen hastalara da ayrıca nonsteroid antiinflamatuar ilaç veya gerektiğinde kortikosteroid tedavisi verilmektedir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada 185 MBq sabit doz radyoaktif iyot tedavisi, uygulamadan 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede Graves tanılı hastaların %73'ünde efektif bulunmuştur⁷⁰. Radyoaktif iyodun tedavi etkinliği ile ilgili 1965-2010 yılları arasında yayınlanmış yaklaşık 2000 yayın incelendiğinde özetle Graves hastalığında hipertiroidizmin elimine edilmesinin tedaviden 3-12 ay sonra %50-90 oranında gerçekleşmekte olduğu bildirilmiştir^{71,72,73}. Ötiroidiyi hedefleyen doz koseptinde başarı %70'in altındadır⁷⁴. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası yapılan uzun süreli çalışmalarda, ilk bir yıl içinde hipotiroidiye girme sıklığı %5-50 iken takip eden yıllarda bu oran yıllık %3-5 olarak saptanmıştır⁷⁵.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası bazı yan etkiler görülebilir. Tedavi sonrası hipertiroidide artış ve tiroid fırtınası, transient hipotiroidizm, tiroid glandında tiroidite bağlı şişme ve ağrı, siyaladenit başlıca görülen yan etkilerdir. Ayrıca, orta dereceli orbitopati tedavi sonrası kötüleşebilir ve bu nedenle böyle hastalarda glukokortikoid profilaksisi gerekebilmektedir^{76,77,78}.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid kanseri oluşma riski ile ilgili İngiltere ve İsveçte yapılan 2 çalışmada anlamlı ilişki saptanmamıştır^{79,80}. Amerika Birleşik Devletleri'nde Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış çocuklar ile ilgili yapılan

çalışmalarda uzun takipler sonucunda tiroid kanseri veya lösemi gelişen vaka saptanmamıştır⁸¹. Ancak; düşük doz radyasyonun tiroid kanseri riskini artırma potansiyeli nedeniyle hipertiroidi tanılı çocuklarda ablatif dozların uygulanması savunulmaktadır⁸².

4.8.4. Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom

Toksik nodüler guatr (TNG), tüm popülasyon için Graves hastalığından sonra hipertiroidinin en sık nedeni iken yaşlı popülasyonda Graves hastalığından daha sık olarak görülmektedir. Otonom çalışan nodüllerin prevalansı iyot eksikliği olan bölgelerde daha yüksek olarak saptanmıştır^{83,84}. Hipofizin kontrolü dışında çalışan nodüllerin patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamakla birlikte vakaların %20-80' inden TSH reseptöründeki yapısal aktivasyon ve G proteini ile siklik adenozin monofosfat kaskatında gerçekleşen somatik mutasyonlar sorumlu tutulmuştur⁸⁵. Toksik adenomda sintigrafide tek sıcak nodül görülür ve nodülün aktifliğine göre bezin diğer kısımları kısmi ya da tam supresedir. Toksik multinodüler guatrda ise birden fazla sayıda sıcak nodül izlenir. Bazen bu nodüllere soğuk nodüller de eşlik edebilir. 24. saat RAİU değeri toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda Graves hastalığının aksine normal veya hafif düzeyde yükselmiş olabilir⁶⁵.

Toksik nodüler guatr antitiroid ilaç tedavisi ile remisyona girmez. Antitiroid ilaç, cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisine hazırlık aşamasında bir ara tedavi olarak uygulanmaktadır. Toksik adenomda radyoaktif iyot tedavisi genellikle remisyonu sağlamaktadır. Toksik adenomda genellikle 15-30 mCi (555-1110 MBq) veya gram başına ≥ 200 μ Ci doz etkin tedavi oluştururken toksik multinodüler guatrda genellikle bezin boyutu büyük ve radyoaktif iyot tutulumu heterojen olduğu için daha yüksek tedavi dozları gerekmektedir^{86,87}. Hastaların %75-95' i 3-12 ay içinde ötiroidik olmakta, %10' dan az hasta uzun süreli takipte kalıcı hipotiroidiye girmektedir^{88,89}. Benzer sonuçlar toksik multinodüler guatrda da elde edilmekte ancak uygulanan doza göre 8 yıllık takipte hipotiroidi oranı %25-75 olarak değişmektedir^{90,91}. Cerrahi tedavinin radyoaktif iyot tedavisine göre avantajı, hipertiroidinin kısa sürede elimine edilmesidir. Cerrahi tedavi, bez boyutu ileri derecede büyük veya bası semptomları olan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca nodüllerde karsinom şüphesi olması durumunda da cerrahi tercih edilmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi düşünülüyorsa mutlaka -özellikle soğuk nodüller de eşlik ediyorsa- tedaviden önce biyopsi yapılarak malignite ekarte edilmelidir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Hipertiroidide radyoaktif iyot tedavisi: Tedavi etkinliği ve etkileyen faktörler’ başlıklı çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ nun 14/08/2015 gün ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulundu ve 17/08/2015 tarihli 1544 sayılı etik kurul tutanak karar formu ile bildirildi (Etik kurul dosya numarası 2015/1261).

5.1.Hasta Grubu

Kliniğimizde 1988-2014 yılları arasında hipertiroidi nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış olan 376 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası kliniğimizde ya da Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği’ nde en az 6 ay takip edilen, klinik ve laboratuvar kayıtları arşivde mevcut olan ve ilk kez radyoaktif iyot tedavisi uygulanan 190 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar tanılarına göre gruplandırıldığında 118 (%62) Graves hastalığı, 31 (%16), toksik multinodüler guatr, 38 (%20) toksik adenom ve 3 (%2) amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) tanılı hasta mevcuttu. Hastaların 57’ si (%30) erkek, 133’ ü (%70) kadın olup yaş ortalamaları $53,8 \pm 14,6$ (min. :19, maks. :82, medyan: 54) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 13,2$ (min. :19, maks. :81, medyan: 56), kadın hastaların ise $53,9 \pm 15,2$ (min. :19, maks. :82, medyan: 54) idi. Graves tanılı hastalarında yaş ortalaması $47,1 \pm 1,8$ (min. :19, maks. :79), toksik multinodüler guatrda $66,8 \pm 8,8$ (min. :45, maks. :82) ve toksik adenomda $64,2 \pm 9,9$ (min. :45, maks. :81) idi. Amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) nedeniyle tedavi uygulanan 3 hastanın (2E ve 1K) yaşları 39, 52 ve 65 idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde radyoaktif iyot tedavisi uygulanan tarihten ortalama $53 \pm 64,7$ ay (min:1, maks. :360, medyan: 26) önce tirotoksikoz tanısı konmuştu.

Tiroid USG’ si çekilmiş olan hastalar bezleri normal ve hiperplazik olanlar şeklinde gruplandırıldı. Kayıtları mevcut olan hastalarda tiroid bezi volümü, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr tanılı hastalarda dominant nodül volümleri Brunn ve arkadaşları⁹² tarafından tarif edilen formüle göre USG’ de raporlanan üç boyutun çarpımının 0,479 ile çarpılması sonucunda ml olarak hesaplandı. Tiroid bezi volümü hesaplananlarda kadınlar için 18 ml, erkekler için ise 25 ml normalin üst sınırı olarak kabul edildi⁹³. Ayrıca toksik nodüler guatr (toksik multinodüler guatr ve toksik adenom) tanılı hastalarda dominant nodül çapı kaydedildi.

Maisey ve arkadaşları⁹⁴ tarafından tarif edilen formüle göre hesaplanan uptake değerlerinde ^{99m}TcO₄ uptake için % 0.3-3 aralığı^{95,96}; 2. saat RAIU için %5-25 ve 24. saat için %20-50 aralığı normal referans değerler olarak kabul edildi⁹⁷.

Tiroid fonksiyon testleri için İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nın referans aralıklarındaki değerler normal olarak kabul edildi. Bu referans aralıkları T3 için 0,8-2,0 ng/ml, FT3 için 3,1-6,8 pmol/L, FT4 için 12-22 pmol/L, TSH için 0,27-4,2 mIU/L; Anti-TG için 0-115 IU/ml, Anti-TPO için 0-34 IU/ml idi. TRAb için <1 U/I normal, 1-1,5 U/I aralığı sınırdan pozitif ve >1,5 U/I olan değerler pozitif olarak kabul edildi.

Hastalar T3, FT3, FT4, TSH tetkikleri ve klinik muayene ile en az 6 ay takip edilmişti. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ötiroidi ve hipotiroidinin sağlanması başarılı tedavi olarak değerlendirildi. Nüks ve persistan hastalık, başarısız tedavi olarak kabul edildi. Hastalardan 21 'ine ikinci, bir hastaya da üçüncü kez radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştı.

Tüm hastalar laboratuvar, görüntüleme, klinik bulgular ve tedavi sonrası takip sonuçları karşılaştırılarak değerlendirildi. Tanıya göre yapılan analizlere amiodarona bağlı tirotoksikoz grubu (n=3) olgu sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeniyle dahil edilmedi. Bu hastaların bulgu ve sonuçları ayrıca değerlendirildi. Geriye kalan 187 hasta Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom olarak gruplandı. Analizlerin bazılarında toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tek gruba indirgenerek, hastalar Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr olarak tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldı.

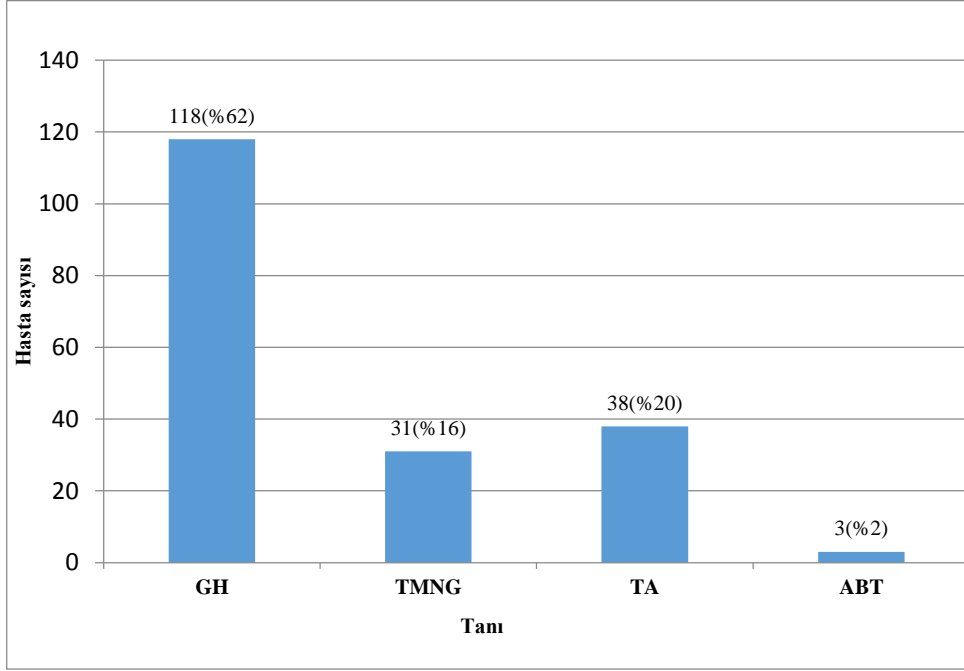
5.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 21,0 programı kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile sayı ve yüzde oran olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İki'den fazla grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığında ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher' s Exact test ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanı testi olarak kullanılıp kullanılmayacağına ROC analizi ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

6. BULGULAR

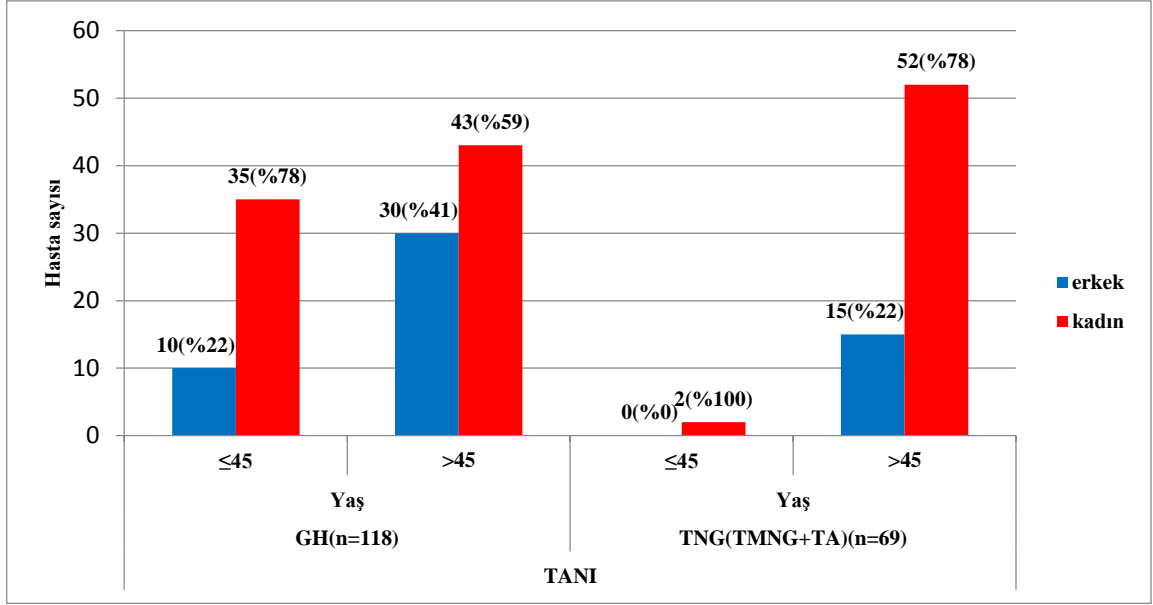
6.1. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastalar, Özellikleri ve Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen toplam 190 hastanın tanıya göre dağılımı şekil 7’ de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 7. Hastaların tanıya göre dağılımı (GH: Graves hastalığı, TMNG: toksik multinodüler guatr, TA: toksik adenom, ABT: amiodarona bağlı tirotoksikoz).

İlk tanı konduğu zaman aşikar hipertiroidi saptanmış olan hasta sayısı 171 (%90) iken subklinik hipertiroidi tanılı hasta sayısı 19 (%10) idi. Subklinik hipertiroidili hastalardan 16’sı toksik nodüler guatr, 2’si Graves hastalığı ve 1’i ise amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılıydı. Yaşı ≤ 45 olan hasta sayısı 48 (%25) iken >45 olanlar ise 142 (%75) kişiydi. Yaşı ≤ 45 olan hastalarda kadınların oranı (%29) erkeklere göre (%17) daha yüksek olmasına rağmen ≤ 45 ve > 45 yaş hastalar arasında erkek ve kadınların oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,109$). Hastaların tanı yaş ve cinsiyete göre dağılımları şekil 8’ de verilmiştir.



Şekil 8. Graves ve toksik nodüler guatr tanılı hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Graves tanılı hastaların oranı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tanılı hastalara göre ≤45 yaş altında daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (tablo 3).

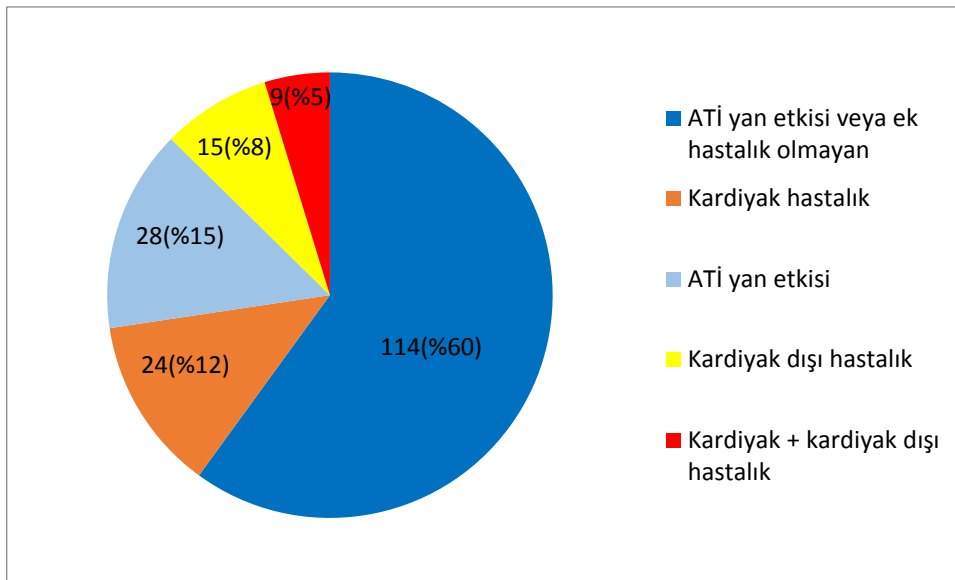
Tablo 3. ≤45 ve >45 yaş hastaların tanıya göre karşılaştırılması.

Yaş	Tanı			Toplam(n/%)	p
	GH(n/%)	TMNG(n/%)	TA(n/%)		
≤45	45(%96)	1 (%2)	1 (%2)	47(%100)	<0,001
>45	73 (%52)	30 (%21)	37 (%27)	140(%100)	

Hastaların semptom ve bulguları değerlendirildiğinde; 6 (%3) tanesinde taşikardi (NDS>100), 40' ında (%21) çarpıntı, 30' unda (%16) terleme, 15' inde (%8) tremor mevcutken 130 (%68) hastada bu semptom ya da bulgulardan hiçbiri yoktu. Graves tanılı hastalardan 111 tanesi klinik muayene ile değerlendirilmiş ve 11 (%9) hastada orbitopati bulguları saptanmışken 100 (%85) hastada herhangi bir bulgu mevcut değildi. Hastaların 7' sine (%6) MR çekilmiş ve bunların 4' ünde (%3) orbitopati bulguları izlenmiş, 3' ünde (%3) ise orbitopati düşündürcek herhangi bir bulgu saptanmamıştı. Graves tanılı hastalardan 84' ünün sigara kullanım öyküsü bilgisine ulaşıldı. Bunlardan 33' ü (%39) sigara içiyorken, 51' i (%61) içmiyordu.

Tüm hasta grubunda antitiorid ilaç kullanım öyküsü olan 181 (%95) hasta mevcut iken 9 (%5) hastaya ise antitiroid başlanmadan radyoaktif iyot ilk basamak tedavi olarak uygulanmıştı. Hastaların 52 (%29) tanesinde metimazol (MMI), 85' inde (%47) propiltiourasil (PTU) ve 44 (%24) tanesinde ise hem MMI hem de PTU kullanım öyküsü mevcuttu. Antitiroid kullanım süresi ortalama $32,6 \pm 37,1$ aydı (min.: 1, maks. :240, medyan: 22). Hastalardan 93' ü (%49) radyoaktif iyot tedavisi öncesi beta bloker kullanmaktaydı. Kortikosteroid kullanımı 186 hastadan 27' sinde (%15) mevcuttu. Hastalardan 136' sına (%72) radyoaktif iyot tedavisi sonrası antitiroid ilaç tedavisi başlanmışken 54 (%28) hasta antitiroid ilaç başlanmadan takip edilmişti. Graves tanılı hastalardan 30' unda (%25) daha önce antitiroid ilaç ile remisyon sonrası nüks öyküsü mevcuttu. Ayrıca tüm hastalardan 13' ü (%7) daha önce hipertiroidi nedeniyle opere edilmişti.

Hastalardan 28' inde (%15) antitiroid ilaç yan etkisi öyküsü (nötropeni, allerjik reaksiyon, vaskülit vs.) olması nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi öncelikli olarak tercih edilmişti. Çalışmamızda 190 hastanın 24' ünde (%12) sadece kardiyak hastalık, 15' inde (%8) kardiyak dışı hastalık, 9' unda (%5) ise kardiyak ve kardiyak dışı hastalık birlikte bulunmaktaydı. Hastaların 114' ünde (%60) ise antitiroid yan etkisi öyküsü ya da eşlik eden kayda değer hastalık mevcut değildi (şekil 9).

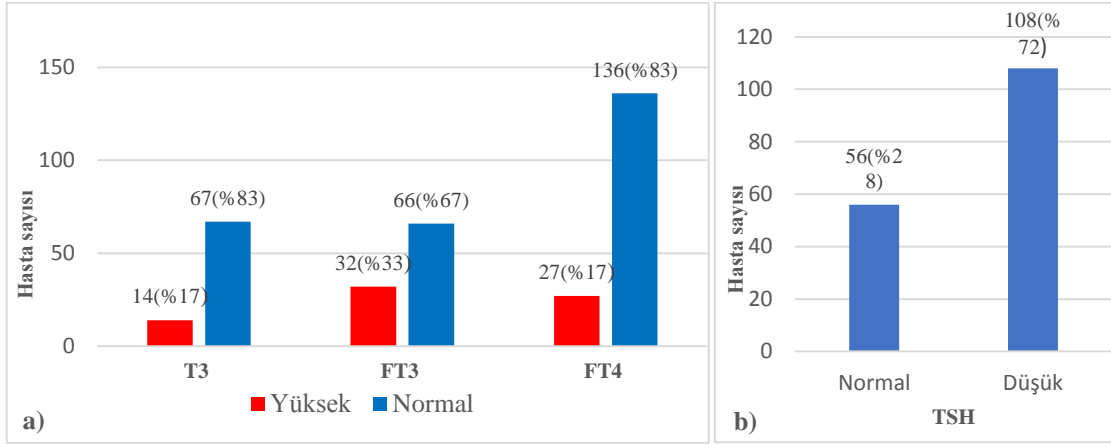


Şekil 9. Hastalarda eşlik eden hastalık ve antitiroid ilaç yan etkisi öyküsü.

Hastaların radyoaktif iyot tedavisi öncesi ölçülen kan hormon değerleri ayrıntılı olarak tablo 4' te dağılımları ise şekil 10' da verilmiştir.

Tablo 4. Radyoaktif tedavisi öncesi ölçülen T3, FT3, FT4 ve TSH değerleri.

Hormon	n	Ort.	Medyan	S.sapma	Min.	Maks.
T3 (ng/ml)	81	1,6	1,4	0,9	0,3	6,5
FT3 (pmol/L)	98	6,7	5,7	3,4	1,6	22,4
FT4 (pmol/L)	163	17,6	15,5	8,9	1,3	85,5
TSH (mIU/L)	164	0,489	0,044	0,833	0,001	4,200

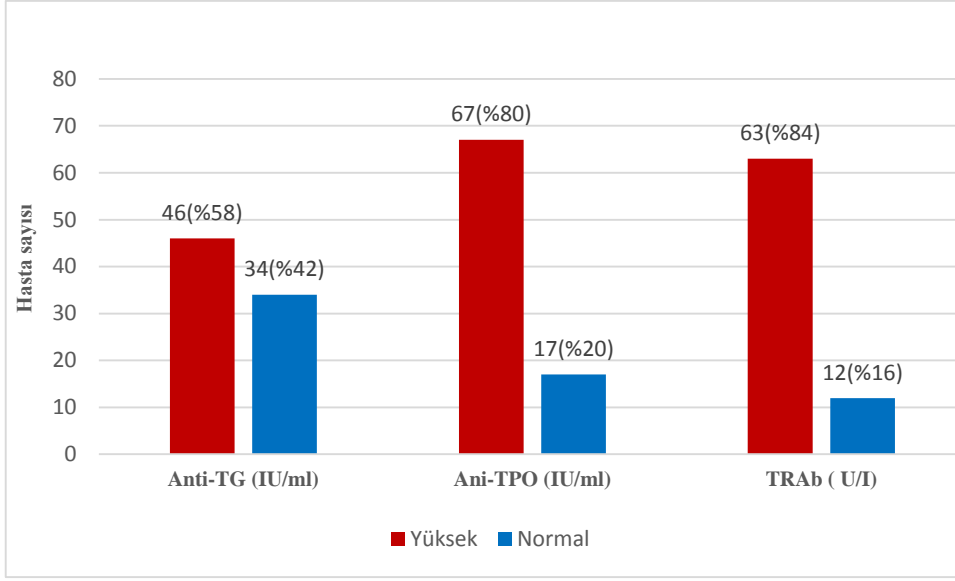


Şekil 10. İlk radyoaktif iyot tedavisi öncesi kan hormon değerlerinin dağılımı: a) T3, FT3, FT4 değerleri normal ve yüksek olan hastalar. b) TSH değeri düşük ve normal olan hastalar.

Hastalardan 117 tanesinde (GH için n=80, TNG için n=35, ABT için n=2) Anti-TG sonucu, 124 hastada (GH için n=84, TNG için n=38, ABT için n=2) ise Anti-TPO sonucuna ulaşıldı. Graves tanılı hastalardan sonuçları mevcut olanların otoantikor değerleri tablo 5’te; yüksek ve normal olanların dağılımı şekil 11’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

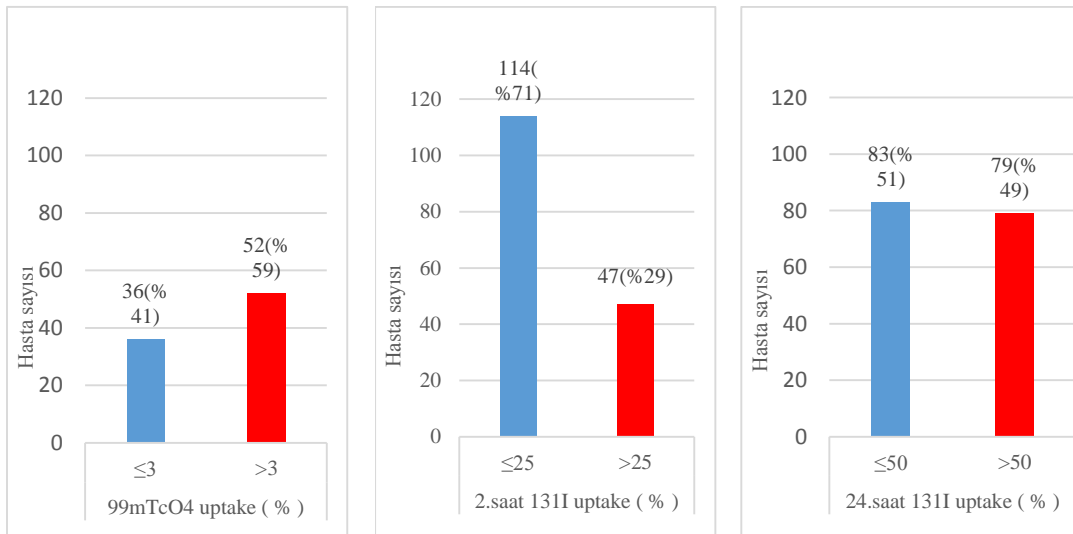
Tablo 5. Graves tanılı hastalarda otoantikor değerleri.

Antikor	n	Ort.	Medyan	S.sapma	Min.	Maks.
Anti-TG (IU/ml)	80	462,4	108,3	1001,8	1,1	6000
Ani-TPO (IU/ml)	84	387,3	147	922,9	1,0	8000
TRAb (U/I)	75	32,1	7,5	58,1	0,01	344



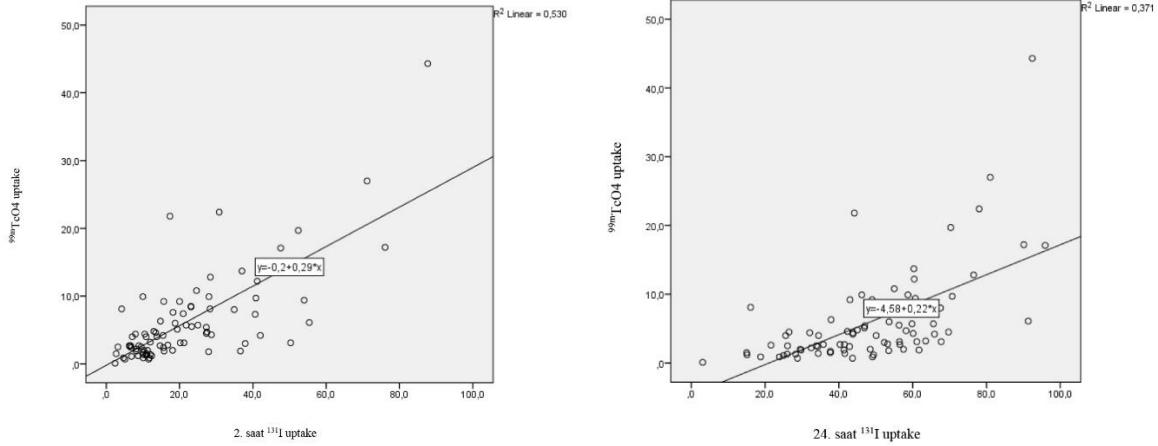
Şekil 11. Graves tanılı hastalarda otoantikorları yüksek ve normal olanların dağılımı.

Hastalardan 88' ine teknesyum perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4$) uptake ölçümü yapılmıştı ve uptake değeri ortalama $\%6,1 \pm 6,7$ idi (min. : $\%0,1$, maks. : $\%44,3$). İkinci saat RAİU ölçümü yapılmış olan 161 hastanın ortalama uptake değeri $\%21,7 \pm 16,6$ idi (min. : $\%2,1$, maks. : $\%87,7$). Hastalardan 162' sine ise 24. saat RAİU ölçümü yapılmıştı ve ortalama değer $\%48,2 \pm 17,9$ idi (min. : $\%3,1$, maks. : $\%95,9$). Uptake değeri yüksek ve normal olan hastaların dağılımı şekil 12' de verilmiştir.



Şekil 12. İlk radyoaktif iyot tedavisi öncesi uptake değeri yüksek ve normal olan hastaların dağılımı.

Hastaların $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake ölçüm sonuçları hem 2. saat hem de 24. saat RAİÜ sonuçları ile yüksek düzeyde koreleydi (her ikisi için de $p < 0,001$) (şekil 13).



Şekil 13: $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake ile 2. ve 24. saat RAİÜ ilişkisi.

$^{99m}\text{TcO}_4$ uptake değeri ≤ 3 olan grupta toksik nodüler guatr tanılı hastaların oranı Graves tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,007$) (tablo 6).

Tablo 6. Yüksek ve normal $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake değerleri ile tanı ilişkisi.

$^{99m}\text{TcO}_4$ uptake(%)	GH (n/%)	TNG (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤ 3	14(%40)	21(%60)	35(%100)	0,007
> 3	36(%69)	16(%31)	52(%100)	
Toplam	50(%57)	37(%43)	87(%100)	

Aynı durum 2. ve 24. saat RAİÜ ölçüm sonuçları için de geçerliydi (her ikisi için de $p < 0,001$) (tablo 7).

Tablo 7. Yüksek ve normal RAİÜ değerleri ile tanı ilişkisi.

^{131}I uptake(%)	GH (n/%)	TNG (n/%)	Toplam (n/%)	p	
2. saat	≤ 25	49(%44)	62(%56)	111(%100)	<0,001
	> 25	43(%92)	4(%8)		
	Toplam	92(%58)	66(%42)		
24. saat	≤ 50	33(%41)	47(%59)	80(%100)	<0,001
	> 50	59(%75)	20(%25)		
	Toplam	92(%58)	67(%42)		

Hastaların 173' ünün (%91) USG verileri mevcut olup 93' ünün (%54) tiroid bezi boyutu büyük, 80' inin (%46) ise normal olarak raporlanmıştı. Bunlardan bezin her üç boyutunun ölçüm sonuçları mevcut olan 121 hastanın tiroid bezi volümü hesaplandığında ortalama değer $23,4 \pm 16,7$ ml (min: 3,4 maks. :103, medyan:19,5) olarak saptandı. Toksik nodüler guatr grubunda dominant nodül boyutu 69 hastada ölçülmüştü ve ortalama değer $30,1 \pm 9,8$ mm idi (min. :10, maks. :53). Dominant nodül volümü hesaplanan 25 hasta için sonuç ortalama $9,3 \pm 6,1$ ml idi (min. : 0,6, maks. :24).

Tedavi dozu ≤ 15 mCi olan hasta grubundan 101' inin tiroid bezi boyut ölçümleri mevcuttu ve bunlardan 59' unun (%58) boyutları normal 42' sinin (%42) ise hiperplazikti. Tedavi dozu > 15 mCi olan grupta ise boyut ölçümlerine ulaşılan 46 hastanın 16' sı (%35) normal 30' u (%65) hiperplazikti. Graves tanılı grupta ≤ 15 mCi tedavi alan hasta grubundan 26' sının tiroid bezi boyut ölçümlerinin mevcut olduğu ve bunlardan 21' inin (%81) normal, 5' inin (%19) ise hiperplazik olduğu saptandı. Yüksek doz alan grupta ise 52 hastanın boyut ölçümü mevcuttu ve 30 (%58) hasta normal boyutta, 22 (%42) hasta hiperplazik glanda sahipti.

Tüm hasta grubunda uygulanan radyoaktif iyot tedavi dozu ortalama $15,6 \pm 4,7$ mCi idi (medyan: 15, min. :5, maks. :30). Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom alt gruplarına uygulanan radyoaktif iyot tedavi dozları tablo 8' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8. Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom alt gruplarında uygulanan radyoaktif iyot tedavi dozları.

Tanı	Sayı	Orta. (mCi)	Median	S. sapma	Min.	Maks.
GH	118	13,9	15	4	5	30
TMNG	31	18,1	18	5,1	7	30
TA	38	18,0	20	3,1	10	25

Toksik nodüler guatr grubunda Graves hastalığı grubuna oranla uygulanan tedavi dozu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$) (tablo 9).

Tablo 9. Graves ve toksik nodüler guatr tanılı hastaların tedavi dozlarının karşılaştırması.

Tanı	Ort. (mCi)	S.sapma	Medyan	Min.	Maks.	p
TNG	18	4,1	20	7	30	<0,001
GH	13,9	4,0	15	5	30	

Aşkar hipertiroidisi olan hastaların ortalama tedavi dozu $15,3\pm 4,5$ (min. : 5, maks. : 30) iken subklinik hipertiroidi olanların $17,7\pm 6$ mCi (min. : 7, maks. : 30) idi. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılı hastalardan 1' ine 15 mCi, diğer 2' sine 30' ar mCi tedavi uygulanmıştı.

6.2. Radyoaktif İyot Tedavisinin Etkinliği

Hastaların radyoaktif iyot tedavisi sonrası ortalama takip zamanı 44 ± 38 aydı (min:6, maks. :264,medyan:36). Takip boyunca 162 (%85) hastanın tedavisi başarı ile sonuçlanmıştı. Tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan 28 (%15) hastadan 7' sinde (%4) nüks, 21' inde (%11) yetersiz tedavi nedeniyle persistan hipertiroidi (biri subklinik) mevcuttu. Başarılı bir şekilde tedavi edilen 162 hastadan 120' si (%63) hipotiroidiye girmiş ve bu hastalara LT4 replasmanı başlanmıştı. Hastalardan 42' si (%22) ise ötiroid durumda ilaçsız takip edilmişti. Ortalama hipotiroidi/ötiroidiye girme zamanı $5\pm 8,4$ aydı (min: 1, maks. :56, medyan :3). Nüks grubunda ortalama nüks zamanı $13\pm 7,3$ ay (min: 6, maks: 25, medyan: 14) olarak saptandı.

Graves tanılı 118 hastadan 98' inde (%83) tedavi başarı ile sonuçlanmışken 4' ünde (%3) nüks, 16' sında (%14) ise persistan hastalık nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Toksik multinodüler guatr tanılı 31 hastadan 27' sinde (%87) tedavi başarılı sonuçlanmış, 3' ünde (%10) nüks ve 1' inde (%3) ise persistan hastalık nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Toksik adenom grubundaki 38 hastadan ise 35' inde (%92) tedavi başarısı sağlanmışken 3' ünde ise (%8) persistan hastalık mevcuttu. Bu grupta nüks hastalık saptanmadı (tablo 10).

Tablo 10. Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tanılı hastalarda tedavi etkinliği.

Tanı	Başarılı tedavi (hipotiroidi+ötiroidi) (n/%)	Başarısız tedavi		Toplam
		Nüks (n/%)	Persistan (n/%)	
GH	98(%83)	4(%3)	16(%14)	118(%100)
TMNG	27(%87)	3(%10)	1(%3)	31(%100)
TA	35(%92)	0(%0)	3(%8)	38(%100)
Toplam	160(%85)	7(%4)	20(%11)	187(%100)

Toksik nodüler guatr tanılı hastalarda, Graves tanılı hastalara oranla tedavi başarısı daha yüksek oranda ise de fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,247$) (tablo 11).

Tablo 11. Graves ve toksik nodüler guatr hastalarında tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Başarılı tedavi (n/%) (hipotiroid+ötiroid)	Nüks(n/%)	Persistan (n/%)	Toplam (n/%)	p
GH	98(%83)	4(%3)	16(%14)	118(%100)	0,247
TNG	62(%90)	3(%4)	4(%6)	69(%100)	
Toplam	160(%85)	7(%4)	20(%11)	187(%100)	

Aynı hasta grupları hipotiroidi ve ötiroidiye girme oranları açısından karşılaştırıldığında, Graves tanılı hastalarda hipotiroidi oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p<0,001$) (tablo 12).

Tablo 12. Tedavi başarısı sağlanan Graves ve toksik nodüler guatr grubunda hipotiroid/ötiroid oranları karşılaştırması.

Tanı	Hipotiroidi(n/%)	Ötiroidi(n/%)	Toplam(n/%)	P
GH	90(%92)	8(%8)	98(%100)	<0,001
TNG	30(%48)	32(%52)	62(%100)	
Toplam	120(%75)	40(%25)	160(%100)	

Her iki grup arasında radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroid/ötiroid olma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,469$) (tablo 13). Ayrıca tedavi sonrası antitiroid ilaç gereksinimi süresi arasında da istatistiksel olarak fark yoktu. ($2,8\pm 2$ ve $2,8\pm 3,6$, $p=0,364$)

Tablo 13. Hastaların tedavi sonrası hipotiroid/ötiroid olma süresi açısından karşılaştırması.

Tanı	Hipotiroid/ötiroid olma zamanı (ay)					p
	Ort.	Medyan	S.sapma	Min.	Maks.	
GH	4	3	5,2	1	48	0,469
TNG	7,8	2	11,6	1	56	

Amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılı 3 hastadan bazal TSH' sı 0,024 mIU/L olan 1 hastaya 0,03 mg rTSH sonrası tedavi uygulandı. Hastalarda tedavi aldıkları dönemde hipertiroidi kliniği olduğu saptandı (1' i subklinik). Tedavi sonrası 2 hasta ötiroid olurken 1 hastada persistan hastalık mevcuttu (tablo 14).

Tablo 14. Amiodarona bağılı tirotoksikoz tanılı 3 hastanın özellikleri ve tedavi sonuçları.

Hasta	Tanı zamanı	Tedavi dozu	USG	ATİ kullanımı	RAIU (%)	TSH	FT4	Tedavi sonucu	Ötiroid olduysa zamanı
1.	7	15	kaba eko	+	23	0,496	18,6	Ötiroid	5
2.	8	30	nodüler	+	29	2,160	14,4	Ötiroid	3
3.	12	30	nodüler	+	3	2,160	26,1	persistan	

Subklinik hipertiroidili hastalarda, aşikar hipertiroidili hastalara göre tedavi başarısı daha yüksek olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%95 ve %84, $p=0,219$). Aşikar hipertiroidi grubunda subklinik hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroidi oranı daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı ($p=0,057$) (tablo 15).

Tablo 15. Aşikar ve subklinik hipertiroidili hastaların tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidi oranlarının karşılaştırması.

Tanı	Hipotiroidi (n/%)	Ötiroidi (n/%)	Toplam(n/%)	P
HT	110(%76)	34(%24)	144(%100)	p=0,057
SHT	10(%55)	8(%45)	18(%100)	
Toplam	120(%74)	42(%26)	162(%100)	

Yaşı >45 olan hastalarda tedavi başarısı (hipotiroidi + ötiroidi), ≤45 yaş olanlara göre daha yüksek saptanmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,124$) (tablo 16).

Tablo 16. ≤45 ve >45 yaş hastalarda tedavi etkinliğinin karşılaştırması.

Yaş	Tedavi sonucu				P
	Başarılı(hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Nüks (n/%)	Persistan (n/%)	Toplam (n/%)	
≤45	38(%79)	1(%2)	9(%19)	48 (%100)	0,124
>45	124(%87)	6(%4)	12(%9)	142(%100)	
Toplam	162(%85)	7(%4)	21(%11)	190(%100)	

Aynı hasta gruplarının hipotiroid ya da ötiroid olma oranları karşılaştırıldığında ≤45 yaş hasta grubundan 37' si (%97) hipotiroid, 1' i (%3) ötiroid olurken >45 yaş hasta grubunda bu oranlar sırasıyla 83 (%67) ve 41 (%33) idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Daha önce hipertiroidi nedeniyle cerrahi uygulanmış ve nüks etmiş olan 13 hastadan 11'i (%85) başarılı olarak tedavi edilmişken 2' sinde (%15) persistan hastalık mevcuttu. Graves tanılı hastalardan daha önce antitiroid ile remisyona giren ve nüks eden 30 hastadan 27' sinin (%90) radyoaktif iyot tedavisi sonucu başarılı sonuçlanmış, 3' ü (%10) ise persistan hastalık olarak seyretmişti.

Radyoaktif iyot tedavisi öncesi taşikardi bulgusu (NDS>100) olan 6 hastanın tamamında (%100), çarpıntısı olan 40 hastanın 37' sinde (%93), terleme yakınması olan 30 hastanın 28' inde (%93), tremoru olan 15 hastanın 13' ünde (%85) tedavi sonrası semptomlarda iyileşme gerçekleşmişti. Semptom/bulgular ve tedavi iyileşme zamanları ile ilgili ayrıntılı bilgi tablo 17' de verilmiştir.

Tablo 17. Klinik semptom/bulguları olan hastalar ve tedavi sonrası iyileşme zamanları.

Semptom/bulgu	Tedavi sonucu	Hasta sayısı	İyileşme zamanı (ay)
Taşikardi	İyileşen	3	1
		1	3
		1	6
		1	10
	İyileşmeyen	0	
	Toplam	6	
Çarpıntı	İyileşen	18	1
		6	2
		4	3
		3	4
		4	6
		2	10
	İyileşmeyen	3	
	Toplam	40	
Terleme	İyileşen	12	1
		8	2
		3	4
		3	6
		1	15
		1	24
	İyileşmeyen	2	
	Toplam	30	
Tremor	İyileşen	7	1
		2	3
		3	6
		1	15
	İyileşmeyen	2	
	Toplam	15	

Graves hastalığı tanı 118 hastadan 15' inde MR ya da klinik muayene ile saptanan orbitopati mevcuttu. Klinik muayene ile değerlendirilen ve orbitopati saptanan 11 hastanın 2' sinde (%18) tedavi sonrası kötüleşme, 1' inde (%9) iyileşme saptanırken 8' i (%73) takip boyunca stabil olarak seyretti. MR ile değerlendirilen 7 hastanın 4' ünde orbitopati mevcuttu ve bunlar da stabil seyretti. Klinik muayenede orbitopati saptanmayan 100 hasta ile MR' da orbitopati bulgusu izlenmeyen 3 hastada takip boyunca orbitopati gelişmedi. Sonuçta Graves tanı 118 hastalar değerlendirildiğinde orbitopatisi olan 15 (%13) hastadan radyoaktif iyot tedavisi sonrası 2 (%13) tanesinde kötüleşme olurken geri kalan hastalar ya düzeldi ya da stabil seyretmişti. Tedavi sonrası orbitopatisi kötüleşen 2 hastadan 1'i hipotiroidiye girmiş, 1 tanesinde ise nüks saptanmıştı. Kötüleşme olan 2 hastadan 1'i sigara kullanıyorken 1 tanesi kullanmamıştı. Orbitopatisi kötüleşen iki hastanın da TRAb verileri mevcut değildi. Ayrıca 1 hastanın Anti-TG ve Anti-TPO verileri de mevcut değildi. Diğer hastada hem Anti-TG hem de Anti-TPO düzeyi yüksekti. İyileşme olan hasta ise hipotiroidiye girmişti; TRAb, Anti-TG ile Anti-TPO değerleri normaldi ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Hem orbitopatisi kötüleşen 2 hasta hem de iyileşme gösteren hasta radyoaktif iyot tedavisi uygulandığı zamanda kortikosteroid tedavisi almamıştı.

6.3. Radyoaktif İyot Tedavisini Etkileyen Faktörler

6.3.1. Tedavi Dozu

Tedavi dozu ≤ 15 mCi ve >15 mCi olan gruplar karşılaştırıldığında her iki grubun tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,706$) (tablo 18).

Tablo 18. Dozu ≤ 15 mCi ve >15 mCi olan hastalarda tedavi etkinliği.

Tedavi dozu(mCi)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi(nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤ 15	110(%86)	18(%14)	128(%100)	0,706
>15	52(%84)	10(%16)	62(%100)	
Toplam	162(%85)	28(%15)	162(%100)	

Tedavi dozu ≤ 15 mCi olan hastalarda >15 mCi olanlarla karşılaştırıldığında hipotiroidi oranı anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,004$) (tablo 19). Her iki grup arasında tedavi sonrası hipotiroid/ötiroid olma zamanı açısından yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla ort. $4,5\pm 7$ ve $7,3\pm 10,7$ ay, $p=0,1$).

Tablo 19. Tedavi başarısı sağlanan dozu ≤ 15 mCi ve >15 mCi olan hastalarda tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.

Tedavi dozu(mCi)	Hipotiroidi (n/%)	Ötiroidi (n/%)	Toplam (n/%)	P
≤ 15	89(%81)	21(%9)	110(%100)	0,004
>15	31(%60)	21(%40)	52(%100)	
Toplam	120(%74)	42(%16)	162(%100)	

Toksik nodüler guatr grubunda radyoaktif iyot tedavi dozu ≤ 15 mCi olan hastalar ile >15 mCi olan hastalar arasında tedavi başarısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,69$) (tablo 20).

Tablo 20. Toksik nodüler guatrda ≤ 15 ve >15 mCi alan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

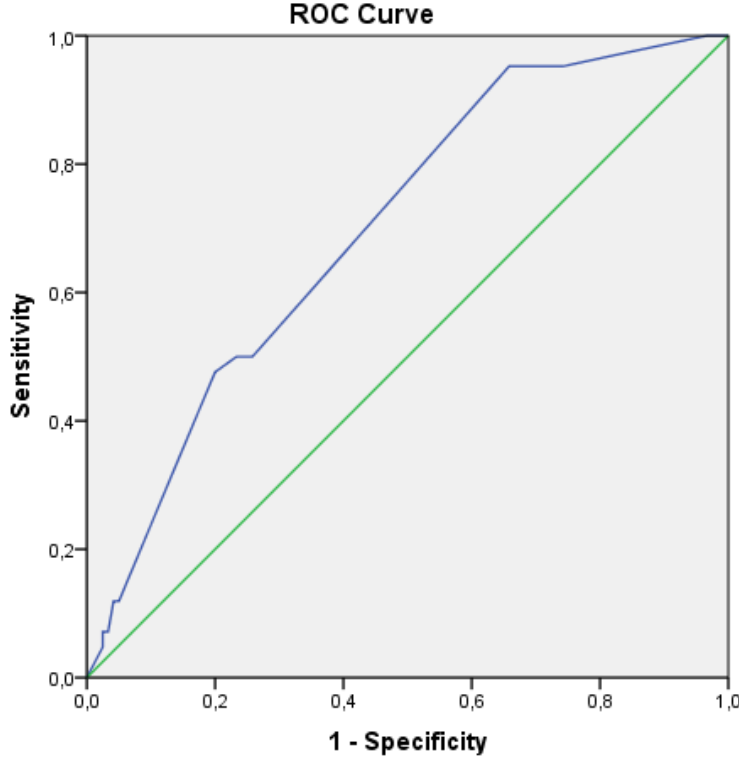
Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
TNG	≤ 15	28(%93)	2(%7)	30(%100)	0,69
	>15	34(%87)	5(%13)	39(%100)	
Toplam		62(%90)	7(%10)	69(%100)	

Graves hastalığı tanılı grupta da tedavi dozu ≤ 15 mCi olan hastalar ile >15 mCi olan hastaların tedavi başarısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,754$) (tablo 21).

Tablo 21. Graves hastalarında ≤ 15 ve >15 mCi alanların tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
GH	≤ 15	81(%84)	16(%16)	97(%100)	0,754
	>15	17(%81)	4(%19)	21(%100)	
Toplam		98(%83)	20(%17)	118(%100)	

Graves hastalığında tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidiyi öngörmek amaçlı tedavi dozu üzerinden yapılan ROC analizinde AUC (area under curve) değeri 0,728 (GA:0,543-0,913) olarak hesaplandı (şekil 14).



Şekil 14. Graves hastalarında tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidiyi öngörmek amaçlı tedavi dozu üzerinden yapılan ROC analizi.

Analiz sonucunda tedavi dozu için en yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarını veren eşik değeri seçildi. Buna göre tedavi sonrası hipotiroidi/ötiroidiyi öngörmeye en uygun tedavi dozları %87 duyarlılık ve % 44 özgüllük oranına karşılık gelen 14,5 mCi ile % 50 duyarlılık ve %86 özgüllük oranına karşılık gelen 15,5 mCi idi. Bu duyarlılık ve özgüllük oranları göz önünde bulundurularak her iki dozun ortalaması analiz için cut-off olarak belirlendi. Yapılan analiz sonucunda ≤ 15 mCi tedavi dozu uygulanan ve hipotiroidiyeye giren Graves tanılı hastaların oranının >15 mCi doz alanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,029$) (tablo 22).

Tablo 22. Graves hastalarında ≤ 15 ve >15 mCi tedavi alanlarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.

Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Hipotiroid (n/%)	Ötiroid (n/%)	Toplam (n/%)	P
GH	≤ 15	77(%95)	4(%5)	81(%100)	0,029
	>15	13(%76)	4(%24)	19(%100)	
Toplam		90(%92)	8(%8)	98(%100)	

Graves tanıli hastalarda tedavi dozu ≤ 10 mCi olan grup ile >10 mCi olan grup arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,886$) (tablo 23).

Tablo 23. Graves tanıli tedavi dozu ≤ 10 mCi ve >10 mCi olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
GH	≤ 10	31(%84)	6(%16)	37(%100)	0,886
	>10	67(%83)	14(%17)	81(%100)	
Toplam		98(%83)	20(%17)	118(%100)	

Toksik nodüler guatr tanıli hastalar değerlendirildiğinde dozu >10 mCi olan grupta tedavi başarısı ≤ 10 mCi olan gruba göre biraz daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,268$) (tablo 24).

Tablo 24. Toksik nodüler guatr tanıli hastalardan dozu ≤ 10 mCi ve >10 mCi olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
TNG	≤ 10	2(%67)	1(%33)	3(%100)	0,278
	>10	60(%91)	6(%9)	66(%100)	
Toplam		62(%90)	7(%10)	69(%100)	

Tedavi sonucunda her iki grubun hipotiroid/ötiroid olma oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1$) (tablo 25).

Tablo 25. Toksik nodüler guatr tanılı hastalardan dozu ≤ 10 mCi ve >10 mCi olanlarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.

Tanı	Tedavi dozu (mCi)	Hipotiroid (n/%)	Ötiroid (n/%)	Toplam (n/%)	P
TNG	≤ 10	1(%50)	1(%50)	2(%100)	1
	>10	29(%48)	31(%52)	60(%100)	
Toplam		30(%48)	32(%52)	62(%10)	

6.3.2. Tiroid Bezi ve Nodül Volümü

Tiroid bezi boyutu normal olan hastalarda hiperplazik olanlara göre tedavi başarısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p=0,004$) (tablo 26).

Tablo 26. Tiroid bezi boyutu ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Bez boyutu	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal	75(%94)	5(%6)	80(%100)	0,004
Büyük	73(%78)	20(%22)	93(%100)	
Toplam	148(%86)	25(%14)	173(%100)	

Tiroid bezi volümü normal, normal-normalin iki katı kadar büyük ve normalin iki katından büyük olan gruplar karşılaştırıldığında volüm ile tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,144$) (tablo 27).

Tablo 27. Tiroid bezi volümü ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Bez volümü	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal	56(%93)	4(%7)	60(%100)	0,144
Normal-normalin 2 katı	42(%86)	7(%14)	49(%100)	
$>$ Normalin 2 katı	9(%75)	3(%25)	12(%100)	
Toplam	107(%88)	14(%12)	121(%100)	

Toksik nodüler guatr tanılı hastalar değerlendirildiğinde nodül çapı >20 mm olan grupta, ≤20 mm olan gruba göre tedavi başarısı biraz daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,745) (tablo 28).

Tablo 28. Toksik nodüler guatrda nodül çapı ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Nodül boyutu	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
≤20 mm	12(%92)	1(%8)	13(%100)	0,745
>20 mm	50(%89)	6(%11)	56(%100)	
Toplam	62(%90)	7(%10)	69(%100)	

Benzer şekilde nodül volümü >10 ml ve <10 ml olan gruplar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (%87 ve %94, p=1)

6.3.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tedavi başarısı ^{99m}TcO4 uptake değeri ≤%3 olan grupta >%3 olan gruba göre daha yüksekti; ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,066) (tablo 29).

Tablo 29. ^{99m}TcO4 uptake değeri ve tedavi etkinliği ilişkisi.

^{99m} TcO4 uptake (%)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
≤3	34(%94)	2(%6)	36(%100)	0,066
>3	42(%81)	10(%19)	52(%100)	
Toplam	76(%86)	12(%14)	88(%100)	

İkinci saat RAIU değeri ≤%25 olan hasta grubunda tedavi başarısı >%25 olan grup ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (tablo 30).

Tablo 30. 2.saat RAİU değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

2. saat ¹³¹ I uptake(%)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi(nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤25	106(%93)	8(%7)	114(%100)	<0,001
>25	30(%64)	17(%36)	47(%100)	
Toplam	136(%84)	25(%16)	161(%100)	

Ayrıca uptake değeri >%25 olan grupta hipotiroidi oranı uptake değeri ≤%25 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,002) (tablo 31).

Tablo 31. 2.saat RAİU değeri normal ve yüksek olan hastalarda hipotiroidi/ötiroidi oranları karşılaştırması.

2. saat ¹³¹ I uptake(%)	Hipotiroid (n/%)	Ötiroid (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤25	68(%64)	38(%36)	106(%100)	0,002
>25	28(%93)	2(%7)	30(%100)	
Toplam	96(%71)	40(%129)	136(%100)	

Hastalar 24. saat RAİU değerlerine göre karşılaştırıldığında tedavi başarısı uptake değeri ≤%50 olan grupta >%50 olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,011) (tablo 32).

Tablo 32. 24.saat RAİU değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

24. saat ¹³¹ I uptake(%)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi(nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤50	76(%92)	7(%8)	83(%100)	0,011
>50	61(%77)	18(%23)	79(%100)	
Toplam	137(%85)	25(%15)	162(%100)	

Hipotiroid olma oranı ise uptake sonucu >%50 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,019) (tablo 33).

Tablo 33. 24.saat RAİU değeri normal ve yüksek olanlarda hipotirodi/ötiroidi oranları karşılaştırması.

24. saat ¹³¹ I uptake(%)	Hipotiroid (n/%)	Ötiroid (n/%)	Toplam (n/%)	p
≤50	47(%62)	29(%38)	76(%100)	0,019
>50	49(%80)	12(%20)	61(%100)	
Toplam	96(%70)	41(%30)	137(%100)	

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası sonrası 6. ayda T3 bakılan 82 hastadan 5' inde (%6), FT3 bakılan 116 hastadan 8' inde (%7) ve FT4 bakılan 186 hastadan 11' inde (%6) hormon değerleri normal referans aralığına göre yüksekti. Hastaların tedavi sonrası ilk 6 aylık takip boyunca ölçülen kan hormon düzeyleri ayrıntılı olarak tablo 34' de verilmiştir.

Tablo 34. Hastaların ilk radyoaktif iyot tedavisi sonrası 6 aylık takip boyunca tiroid fonksiyon testleri sonuçları.

Parametre	n	Ort.	Medyan	S. sapma	Min.	Maks.
1.ay TSH (mIU/L)	166	4,206	0,188	10,587	0,001	64,000
2. ay TSH (mIU/L)	142	15,459	3,055	28,278	0,001	180,300
3. ay TSH (mIU/L)	136	21,224	3,800	32,748	0,001	163,000
4. ay TSH (mIU/L)	110	16,892	2,160	42,679	0,001	367,000
5. ay TSH (mIU/L)	62	14,927	2,920	20,842	0,005	75,000
6. ay TSH (mIU/L)	187	9,875	1,860	36,432	0,002	463,500
6. ayT3 (ng/ml)	82	1,2	1,1	0,7	0,2	5,9
6. ay FT3 (pmol/L)	116	4,9	4,2	3,1	0,9	22,2
6. ay FT4 (pmol/L)	186	14,8	14,9	7,3	0,5	50,9

Tedavi öncesi TSH değerleri mevcut olan 164 hasta değerlendirildiğinde, başarılı bir şekilde tedavi edilen grup ile nüks ve persistan hastalık grupları arasında tedavi öncesi TSH düzeyi en yüksek olan başarılı tedavi edilen grup olmakla birlikte her üç grubun TSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,085) (tablo 35). Ayrıca

hipotiroid olan hasta grubu ile ötiroid olan grubun tedavi öncesi TSH düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($0,482\pm 0,819$ ve $0,384\pm 0,384$ mIU/L, $p=0,314$).

Tablo 35. Tedavi öncesi TSH düzeyleri ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Tedavi sonucu	TSH(mIU/L)					P
	Ort.	S.sapma	Medyan	Min.	Maks.	
Başarılı tedavi(hipo.+ötiroid)	0,472	0,786	0,038	0,002	4,100	0,085
Nüks	0,009	0,006	0,006	0,005	0,018	
Persistan	0,095	0,204	0,006	0,005	0,693	

TSH düzeyi düşük ve normal olan gruplar karşılaştırıldığında ise tedavi başarısı TSH düzeyi normal olan grupta daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,09$) (tablo 36).

Tablo 36. TSH değeri düşük ve normal olan hastalarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

TSH düzeyi(mIU/L)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid (n/%))	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Düşük(<0,27)	90(%83)	18(%17)	108(%100)	0,09
Normal(0,27-4,2)	52(%93)	4(%7)	56(%100)	
Toplam	142(%87)	22(%13)	164(%100)	

Tedavi öncesi FT4 düzeyi normal olan hastalarda başarı oranı yüksek olan hastalara göre daha yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$) (tablo 37).

Tablo 37. FT4 değeri normal ve yüksek olan hastalarda tedavi etkinliğinin karşılaştırması.

FT4 düzeyi(pmol/L)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid (n/%))	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(12-22)	122(%90)	14(%10)	136(%100)	0,013
Yüksek(>22)	19(%70)	8(%30)	27(%100)	
Toplam	141(%87)	22(%13)	162(%100)	

Tedavi öncesi FT3 düzeyi normal olan grupta yüksek olan grupla karşılaştırıldığında tedavi başarısı oranı biraz daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,169$) (tablo 38).

Tablo 38. FT3 değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

FT3 düzeyi(pmol/L)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid (n/%))	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(3,1-6,8)	61(%92)	5(%8)	66(%100)	0,169
Yüksek(>6,8)	26(%81)	6(%19)	32(%100)	
Toplam	87(%89)	11(%11)	98(%100)	

T3 düzeyi normal olan grupta yüksek olan gruba göre tedavi başarısı biraz daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,249) (tablo 39).

Tablo 39. T3 değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması

T3 düzeyi(ng/ml)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid (n/%))	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(0,8-2)	57(%85)	10(%15)	67(%100)	0,249
Yüksek(>2)	10(%71)	4(%29)	14(%100)	
Toplam	67(%83)	14(%17)	81(%100)	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde Anti-TG düzeyi normal olan grupta yüksek olan gruba göre tedavi başarısı daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,197) (tablo 40).

Tablo 40. Tüm hasta grubunda Anti-TG' si normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

Anti-TG düzeyi(IU/ml)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(0-115)	57(%88)	8(%12)	65(%100)	0,197
Yüksek(>115)	41(%79)	11(%21)	52(%100)	
Toplam	98(%84)	19(%16)	117(%100)	

Graves ve toksik nodüler guatr grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de Anti-TG düzeyi ile tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,246 ve 1) (tablo 41).

Tablo 41. Graves ve toksik nodüler guatr hasta gruplarında Anti-TG' si normal ve yüksek olanların tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Anti-TG düzeyi(IU/ml)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
GH	Normal(0-115)	30(%88)	4(%12)	34(%100)	0,246
	Yüksek(>115)	36(%78)	10(%22)	46(%100)	
	Toplam	66(%82)	14(%8)	80(%100)	
TNG	Normal(0-115)	25(%86)	4(%14)	29(%100)	1
	Yüksek(>115)	5(%83)	1(%17)	6(%100)	
	Toplam	30(%86)	5(%14)	35(%100)	

Anti-TPO sonucu normal olan hasta grubunda yüksek olan gruba göre tedavi başarısı daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,269) (tablo 42).

Tablo 42. Tüm hasta grubunda Anti-TPO' su normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

Anti-TPO düzeyi(IU/ml)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(0-34)	45(%88)	6(%12)	51(%100)	0,269
Yüksek(>34)	59(%81)	14(%19)	73(%100)	
Toplam	104(%84)	20(%16)	124(%100)	

Hem Graves hastalığı, hem de toksik nodüler guatr tanılı hasta grupları değerlendirildiğinde Anti-TPO düzeyi normal ve yüksek olanlar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,725 ve 0,527) (tablo 43).

Tablo 43. Graves ve toksik nodüler guatr hasta gruplarında Anti-TPO' su normal ve yüksek olanların tedavi etkinliği karşılaştırması.

Tanı	Anti-TPO düzeyi(IU/ml)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
GH	Normal(0-34)	15(%88)	2(%12)	17(%100)	0,725
	Yüksek(>34)	54(%81)	13(%19)	67(%100)	
	Toplam	69(%82)	15(%18)	84(%100)	
TNG	Normal(0-34)	29(%88)	4(%12)	33(%100)	0,527
	Yüksek(>34)	4(%80)	1(%20)	5(%100)	
	Toplam	33(%87)	5(%13)	38(%100)	

Graves tanılı hastalardan TRAb sonuçları olan 75 hasta değerlendirildiğinde antikor düzeyi normal olan grupta tedavi başarısı yüksek olan gruba göre biraz daha düşük saptanmakla birlikte iki grubun tedavi başarısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,394$) (tablo 44).

Tablo 44. Graves hastalarında TRAb değeri normal ve yüksek olanlarda tedavi etkinliği karşılaştırması.

TRAb(U/I)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid (n/%))	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Normal(0-1)	9(%75)	3(%25)	12(%100)	0,394
Yüksek(>1,5)	54(%86)	9(%14)	63(%100)	
Toplam	63(%84)	12(%16)	75(%100)	

6.3.4. Antitiroid İlaç Kullanımı

Tüm hastalar değerlendirildiğinde daha önce antitiroid ilaç kullanım öyküsü olan 181 hastadan 153' ünde (%85) başarılı tedavi, 28' inde (%15)başarısız tedavi; antitiroid kullanmayan 9 hastanın ise tamamında başarılı tedavi sağlanmıştı.

Antitiroid ilaç kullanım süresine göre hastalar gruplandırılıp karşılaştırıldığında aralarında tedavi başarısı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,717$). Sadece MMI, sadece PTU ve MMI+PTU kullanım öyküsü olan hasta grupları arasında da tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,350$).Antitiroid ilaç kullanım süresi, tipi ve tedavi etkinliğiarasındaki ilişki ayrıntılı olarak tablo 45' te verilmiştir.

Tablo 45. Antitiroid ilaç ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Antitiroid ilaç		Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
Kullanım süresi (ay)	≤6	43(%81)	10(%19)	53(%100)	0,717
	7-12	19(%86)	3(%14)	22(%100)	
	>12	91(%86)	15(%14)	106(%100)	
	Toplam	153(%85)	28(%15)	181(%100)	
Tipi	mmi	44(%85)	8%15)	52(%100)	0,350
	ptu	69(%81)	16(%19)	85(%100)	
	mmi+ptu	40(%91)	4(%9)	44(100)	
	Toplam	153(%85)	28(%15)	181(%100)	

Tedavi başarısı sağlanan hastalardan antitiroid ilaç kullananlarda kullanmayanlara oranla hipotiroidi oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,037$) (tablo 46).

Tablo 46. Antitiroid kullanan ve kullanmayan hastalarda ötiroidi/hipotiroidi oranları karşılaştırması.

Antitiroid kullanımı	Hipotiroidi (n/%)	Ötiroidi (n/%)	Toplam (n/%)	p
Yok	4(%44)	5(%56)	9(%100)	0,037
Var	116(%76)	37(%24)	153(%100)	
Toplam	120(%74)	42(%26)	162(%100)	

Antitiroid ilaç kullanım süresi ≤ 6 , 7-12 ve >12 ayolan gruplar arasında ötiroidi veya hipotiroidiye girme zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,673$). Sadece MMI ya da PTU ile MMI+PTU kullanan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada hipotiroidi veya ötiroidiye girme zamanı en uzun olan sadece PTU kullanan gruptaydı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). Hipotiroidi veya ötiroidiye girme zamanı ve antitiroid kullanımı arasındaki ilişki ayrıntılı olarak tablo 47' de verilmiştir.

Tablo 47. Antitiroid ilaç kullanım süresi ve tipi ile hipotiroid/ötiroid olma zamanı arasındaki ilişki.

Antitiroid ilaç		Ort.(ay)	Medyan	S. sapma	Min.	Maks.	p
Süresi (ay)	≤ 6	5,6	3,0	7,5	1,0	30,0	0,673
	6-12	9,3	3,0	14,5	1,0	56,0	
	>12	4,3	3,0	6,1	1,0	48,0	
Tipi	mmi	4,1	2,5	5,0	1,0	30,0	0,024
	ptu	6,8	3,0	10,5	1,0	56,0	
	mmi+ptu	3,9	2,0	5,1	1,0	24,0	

Radyoaktif iyot tedavisi öncesi antitiroid ilaç kesim süresi ≤ 3 , 4-7 ve >7 gün olan hasta grupları karşılaştırıldığında tedavi başarısı ilaç kesim süresi uzadıkça artmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,32$) (tablo 48).

Tablo 48. Antitiroid ilaç kesim süresi ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Antitiroid kesim süresi (gün)	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid)	Başarısız tedavi (nüks+persistan)	Toplam	p
≤3	13(%72)	5(%28)	18(%100)	0,32
4-7	44(%80)	11(%20)	55(%100)	
>7	42(%87)	6(%13)	48(%100)	
Toplam	99(%82)	22(%18)	121(%100)	

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası antitiroid ilaç başlanmayan 54 hastada tedavi başarısı başlanan 136 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,024$) (tablo 49). Ancak antitiroid başlama zamanı ≤ 3 ve > 3 gün olan gruplar arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%84 ve %64 $p=0,077$).

Tablo 49. Tedavi sonrası antitiroid ilaç kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Tedavi sonrası antitiroid kullanımı	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	p
Yok	51(%94)	3(%6)	54(%100)	0,024
Var	111(%82)	25(%18)	136(%100)	
Toplam	162(%85)	28(%15)	190(%100)	

6.3.5. Diğer Faktörler

Kortikosteroid kullanmayanlarda kullananlara oranla tedavi başarısı oranı bir miktar yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,26$) (tablo 50).

Tablo 50. Kortikosteroid kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Kortikosteroid kullanımı	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Yok	137(%86)	22(%14)	159(%100)	0,26
Var	21(%78)	6(%22)	27(%100)	
Toplam	158(%85)	28(%15)	186(%100)	

Radyoaktif iyot tedavisi uygulandığı tarihte β -bloker kullanmayan hasta grubunda tedavi başarısı oranı kullanan hasta grubuna göre biraz daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,347$) (tablo 51).

Tablo 51. β -bloker kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi

β-bloker kullanımı	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
Yok	85(%88)	12(%12)	97(%100)	0,347
Var	77(%83)	16(%17)	93(%100)	
Toplam	162(%85)	28(%15)	190(%100)	

Graves hastalığı tanılı 118 hastadan 84' ünün sigara kullanımı verisi mevcuttu. Sigara içen ve içmeyen hasta gruplarının tedavi başarıları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,684$) (tablo 52).

Tablo 52. Sigara kullanımı ve tedavi etkinliği ilişkisi.

Sigara	Başarılı tedavi (hipotiroid+ötiroid) (n/%)	Başarısız tedavi (nüks+persistan) (n/%)	Toplam (n/%)	P
İçmeyen	42(%82)	9(%18)	51(%100)	0,684
İçen	26(%79)	7(%21)	33(%100)	
Toplam	68(%81)	16(%19)	84(%100)	

6.4. Nüks/Persistan Hastalık Nedeniyle Yeniden Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hastalar

İlk radyoaktif iyot tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan 28 (7' si nüks ve 21' i persistan) hasta mevcuttu. Nüks eden hastalardan 4 tanesi Graves, 3' ü ise toksik multinodüler guatr tanılıydı. Ortalama nüks zamanı $12,8 \pm 7,3$ aydı (min. :6, maks. :25, medyan:14).

Persistan hastalık grubundaki 21 hastadan 16' sı (1' i persistan subklinik) Graves hastalığı, 1' i toksik multinodüler guatr, 3' ü toksik adenom ve 1' i ise amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılıydı.

Nüks/persistan seyreden toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tanılı hastalardan 6 sının tiroid bezi boyutu ölçülmüştü. Bunlardan 5'inin tiroid bezi büyük iken 1' inin normaldi. Persistan seyreden 3 toksik adenom tanılı hastanın da bez boyutu büyüktü ve nodül boyutları 30, 38 ile 45 mm idi. Nüks eden 3 toksik multinodüler guatr tanılı hastadan 2' sinin dominant nodül boyutu 25mm, 1'inin ise 19 mm; persistan seyreden toksik multinodüler guatr tanılı

hastanın dominant nodül boyutu ise 48 mm idi. Persistan seyreden 3 toksik adenom tanıli hastanın ilk tedavi öncesi TSH değerleri 0,002, 0,005 ve 0,05 mIU/L idi.

Nüks/persistan hastalık saptanan Graves tanıli hastaların 18 inin bez boyutu verisi mevcuttu ve bunlardan 14 tanesinin bezi büyük iken 4 tanesinin normal boyutlardaydı. Hastalardan 17 tanesinin RAİU verisi mevcuttu ve bunlardan 15 tanesinin hem 2. saat hem de 24. saat uptake değeri yüksekti. Otoantikör sonuçlarına baktığımızda ise Anti-TPO sonucu olan 15 hastadan 14'ünde, Anti-TG sonucu olan 14 hastadan 10'unda ve TRAb sonucu olan 12 hastadan 9'unda değer yüksekti. Nüks/persistan seyreden Graves tanıli hastaların tamamı tedavi öncesi antitiroid ilaç kullanmıştı.

Nüks/persistan hastalık nedeniyle 28 hastadan 21'ine ilk radyoaktif iyot tedavisinden ortalama $16,8 \pm 20,9$ ay (min. :3, maks. :103, medyan: 11) sonra ikinci kez radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştı. Bu hastalardan 15'i Graves, 2'si toksik multinodüler guatr, 3'ü toksik adenom ve 1'i de amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılıydı. Ortalama tedavi dozu $16,4 \pm 5,3$ mCi idi. Nüks hastalık grubuna ortalama $15,8 \pm 3,7$ mCi, persistan hastalık grubuna ise ortalama $16,6 \pm 5,9$ mCi radyoaktif iyot tedavisi uygulanmıştı. Hastaların ilk ve ikinci radyoaktif iyot tedavi dozları tablo 53' te verilmiştir.

Tablo 53. Nüks/persistan hastalarda 1. ve 2. tedavi dozları.

Hasta grubu	1.RAİ Dozu (ort±ss) (mCi)	2.RAİ Dozu (ort±ss) (mCi)
Nüks+persistan(n=21)	14,1±5,6	16,4±5,3
Nüks(n=6)	14,3±3,4	15,8±3,7
Persistan(n=15)	14,1±6,3	16,6±5,9

Hastalar Graves ve toksik nodüler guatr olarak gruplandırıldığında uygulanan ortalama tedavi dozları sırasıyla $15,7 \pm 4,2$ ve $16 \pm 5,5$ mCi idi. Her iki hasta grubuna uygulanan ilk ve 2. Radyoaktif iyot tedavi dozları tablo 54' te verilmiştir.

Tablo 54. Graves ve toksik nodüler guatr tanıli nüks/persistan hastalarda 1. ve 2. tedavi dozları.

Tanı	1.RAİ Dozu(ort±ss) (mCi)	2.RAİ Dozu(ort±ss) (mCi)
GH(n=15)	12,1±3,7	15,7±4,4
TNG(n=5)	17±4,5	16±5,5

Persistan hastalık nedeniyle amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılı hastaya 30 mCi tedavi uygulanmıştı (TSH' ı 7,5, FT4' ü 15,7 ve RAIU değeri % 32 idi).

İkinci radyoaktif iyot tedavisi sonucunda hastalardan 15' i (%72) hipotiroid, 3' ü (%14) ötiroid olurken 3 (%14) hasta ise persistan olarak seyretti. Persistan olarak seyreden hastalardan 2' si toksik adenom, 1' i ise Graves tanılıydı. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tanılı hasta tedaviden 4 ay sonra hipotiroidiye girmişti.

Persistan olarak seyreden 3 hastadan toksik adenom tanılı 1 hastaya ikinci radyoaktif iyot tedavisinden 40 ay sonra 3. kez radyoaktif iyot tedavisi 20 mCi olarak uygulanmıştı. Hasta 71 yaşında ve kadındı. İlk radyoaktif iyot tedavisi öncesi ultrasonografi ile ölçülen nodülün en büyük boyutu 45 mm, volümü ise 18,8 ml idi. Antikor düzeyleri yüksek olan hastanın Anti-TG' si 548, Anti-TPO' su ise 509' du. Toksik nodüler guatr tanılı olup nüks/persistan seyreden grup içinde ilk radyoaktif iyot tedavisi öncesi TSH düzeyi en düşük (0,002 mIU/L), FT4 düzeyi ise en yüksek (40 pmol/L) olan bu hastaydı. Ancak 1. radyoaktif iyot dozu 20 mCi, 2. doz 10 mCi ve 3. doz 20mCi olacak şekilde, toplamda 50 mCi tedavi uygulanmasına karşın persistan seyreden hasta ancak tiroidektomi sonrasında hipotiroidiye girebilmişti.

7. TARTIŞMA

Radyoaktif iyot tedavisinin hipertiroidi tedavisindeki etkinliği yirminci yüzyılın başından beri bilinmesine ve uzun süreli bir klinik tecrübe birikimine rağmen tedavi endikasyonundan uygulama protokolüne kadar birçok alanda günümüze kadar fikir birliği oluşmamıştır. Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği ve etkileyen faktörler ile ilgili birçok klinik çalışma bulunmaktadır. Ancak merkezlerin hasta seçim kriterleri, hasta popülasyonunun değişkenliği, tedavi protokolü uygulamadaki değişkenlere bağlı farklılıklar bu konudaki çalışmaların bulgularının heterojen olmasına yol açmaktadır. Bu çalışmaların ortak bulgusu radyoaktif iyot tedavisinin hipertiroidi tedavisinde etkinliği yüksek bir tedavi yöntemi olduğu, hipertiroidizm etyolojisi, tiroid bezi büyüklüğü, uptake değerleri, tiroid fonksiyon testleri, antitiroid ilaç kullanımı ve tedavi öncesi kesim süresi gibi değişkenlerin tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında yer aldığıdır.

Graves tanılı hastaların ağırlıklı olduğu çalışmamızda ortalama $15,6 \pm 4,7$ mCi tedavi dozu ve 44 ± 38 ay (min. :6, maks. :264) takip süresi sonunda hastaların %85' i etkin bir şekilde tedavi edilmişken %15 hastada nüks ya da persistan hastalık saptanmıştır. Çalışmamızda alt gruplara göre tedavi etkinliğini değerlen dirdiğimizde Graves hastalığı grubunda başarı oranımız %83, toksik nodüler guatrda ise %90 olarak görölmektedir. Graves hastalığı grubunda hipotiroidi oranı %76, ötiroidi oranı %7; toksik nodüler guatrda hipotiroidi oranı %44, ötiroidi oranı ise %46 dır. Literatürde geniş hasta serilerinde yapılmış retrospektif çalışmalar, aralarındaki doz ve değerlendirme süresi başta olmak üzere değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirildiğinde hipertiroidide radyoaktif iyot tedavisinin etkinliğinin %73-%93 arasında değiştii görölmektedir^{98,99,100,101,102,103,66}. Aynı çalışmalarda Graves hastalığı için başarı oranının %67,5-%89,1; hipotiroidi oranının %40-%83 ve ötiroidi oranının %3-%27; toksik nodüler guatr için başarı oranının %70-%92; hipotiroidi oranının %9-60, ötiroidi oranının ise %34-%73 arasında değiştii dikkati çekmektedir. Literatürle karşılaştırdığımızda tedavi etkinliği oranlarımızın hem tüm hasta grubunda, hem de Graves ve toksik nodüler guatr alt gruplarında literatür ile uyumlu olduğu görölmektedir. Hipotiroidi oranlarını karşılaştırdığımızda da literatürdeki çalışmalarda elde edilen sonuçların geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği ancak bizim sonuçlarımızın özellikle benzer takip süresinde yapılmış çalışmalar ile uyumlu olduğu dikkati çekmektedir¹⁰³. Düşük doz tedavi protokolleri ile yapılan tedavileri değerlendiren çalışmalarda ise tedavi başarısının dolayısı ile hipotiroidi oranlarının düşüklüğü dikkat çekicidir¹⁰². Radyoaktif iyot tedavisinden sonra uzun süreli takip sonuçlarını değerlendiren çalışmalar tedaviden sonra ötiroididen hipotiroidiye yıllık olarak

%2-3 oranında geçişin uzun yıllar devam ettiğini ortaya koymaktadır^{104,105}. Bu nedenle günümüzde çoğu klinisyenin radyoaktif iyot tedavisinde tercihi tek seferde yüksek doz ile hipertiroidizmi elimine ederek hastayı erken dönemde hipotiroid yapmak ve hormon replasmanı ile düzenli olarak takip etmektir¹⁰⁶. Ablasyon için Graves hastalığı tedavisinde sabit doz olarak çoğunlukla 10-15 mCi, toksik adenom için 15-30 mCi radyoaktif iyot tedavi dozu gerekmektedir. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya^{98,99,101} benzer şekilde Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı fark saptanmadı (%83 ve %90, p=0,247). Ancak toksik nodüler guatrda tedavi başarısını genel olarak Graves hastalığına göre daha düşük bulan çalışmalar da mevcuttur.¹⁰⁷

Yüksek ve düşük doz tedavilerin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda yüksek tedavi dozunun yüksek hipotiroidizm oranı ile korele olduğu vurgulanmaktadır⁹⁹. Çalışmamızda tüm hasta grubunda ve Graves grubunda 15 mCi ve altında doz alanlarda 15 mCi' den yüksek doz alanlara oranla hipotiroidi oranı literatürle uyumsuz olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ancak bu farklılığın nedenleri incelendiğinde ≤ 15 mCi tedavi alan gruptaki hastaların çoğunun tiroid bezinin normal boyutta >15 mCi alanlarda ise hiperplazik olduğu görülmektedir. Çalışmamızda tüm hasta grubu ve subgruplarda (Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrda) 15 mCi ya da 10 mCi dozlarının altında ve üzerinde tedavi alan hastalar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı fark saptanmamış olması tedavi dozunun tek başına tedavi etkinliğinde belirleyici olmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ≤ 45 ve >45 yaş grupları ile tedavi etkinliği arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte ≤ 45 yaş hastalarda hipotiroidi anlamlı düzeyde yüksekti (%97 ve % 67, p<0,001). Literatürde benzer ve farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalar mevcut olmakla birlikte^{98,99}, çalışmamızda hipotiroidi oranının ≤ 45 yaş hastalarda yüksek olması bu hastaların çoğunun Graves tanılı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tiroid bezi boyutu ve tedavi etkinliği arasında ters korelasyon saptanmış (normal olan grupta etkinlik %94, büyük olanlarda:%78, p=0,004) ancak volümetrik hesaplama yapabildiğimiz grupta ise bez volümü ile tedavi etkinliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,144). Literatüre baktığımızda çoğu araştırmacı radyoaktif iyot tedavisi öncesi tiroid volümü ile tedavi etkinliği arasında ters korelasyon olduğunu bildirmiştir^{108,109,110}. Bazı araştırmacılar ise tiroid volümü ile etkinlik arasında böyle bir ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir^{111,112,113}. Graves hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada tedavi sonrası hipertiroid olan grupta ötiroid olan hasta grubuna göre; ötiroid olan

grupta ise hipotiroid olan gruba göre tedavi öncesi tiroid volümünün daha büyük olduğu bildirilmiştir¹¹⁴. Çalışmamızda hem nodül boyutu ≤ 20 mm ve >20 mm; hem de volümü ≤ 10 ml ve >10 ml olan hasta grupları arasında tedavi etkinliği benzer bulunmuştur. Schiavo ve arkadaşları¹⁰², dominant nodül volümü ile tedavi etkinliğinin ters korele olduğunu bildirmişlerdir (relaps grubunda medyan: 10,4 ml, kür grubunda: 5,5 ml).

Çalışmamızda $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake değeri ile iyot uptake (2. ve 24. saat) değerleri arasında korelasyon saptandı ($p < 0,001$) . $^{99m}\text{TcO}_4$ değeri düşük ($\leq \%3$) olan grup ile yüksek olan ($> \%3$) grup arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamakla birlikte düşük olan hastalarda başarımız daha yüksekti (%94 ve %81, $p=0,066$). Literatürde $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake' in RAIU ile korele olduğu ve düşük olan hastalarda yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında tedavi etkinliğinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir^{115,116}. Buna karşın $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake ile tedavi etkinliği arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur¹¹⁷. Çalışmamızda hem 2. saat hem de 24. saat RAIU değeri yüksek olan hasta gruplarında tedavi etkinliği normal olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla 2. saat için %64-%93, $p < 0,001$ ve 24. saat için: %77-%92, $p=0,011$). Aynı şekilde hipotiroidi oranı uptake değeri yüksek olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksekti (2. saat için: %93, 24. saat için: %80). Literatüre baktığımızda genel kanı yüksek 24. saat RAIU değerinin tedavi etkinliğini olumlu yönde etkilediğidir^{118,119,120}. Ancak yüksek 24. saat uptake değerinin yüksek iyot turnover' i anlamına geldiğini ve dolayısıyla tedavi başarısı üzerine olumsuz etkisi olduğunu, bu nedenle doz hesaplama yöntemi kullanılıyorsa tedavi dozunun yüksek tutulması gerektiğini savunan yayınlar da mevcuttur^{121,66}. Erken ölçülen uptake değeri $> \%70$ -80 olduğunda yüksek iyot turnover' ine bağlı tedavi etkinliğinde azalma literatürde bildirilmiştir⁶⁶. Yapılan bir çalışmada yüksek 4. saat RAIU değerlerinde tedavi başarısızlığının arttığı belirtilmiştir¹²². Damle ve arkadaşları¹²³ 24. saat RAIU değerlerine göre hastalardaki tedavi etkinliğini karşılaştırmış ve $\leq \%50$ olan grupta $> \%50$ olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek tedavi başarısı bildirmişlerdir (%82 ve %67). Literatürle karşılaştırdığımızda düşük uptake ve yüksek tedavi etkinliği ilişkisini savunan araştırmacılarla sonuçlarımızın paralel olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda hem 2. saat hem de 24. saat uptake değeri düşük olan hastaların çoğunluğunun toksik nodüler guatr tanılı olması, yüksek uptake değeri olanlarda Graves tanısının çoğunlukta olması bu sonucu tüm hasta grubu için objektif olarak yorumlamayı güçleştirmektedir.

Tiroid hormon değerleri ile tedavi etkinliği ilişkisine baktığımızda çalışmamızda sadece tedavi öncesi yüksek FT4 düzeyi, düşük tedavi etkinliği ile anlamlı düzeyde koreleydi

($p=0,013$). Ayrıca tanı zamanında subklinik hipertiroidi saptanan hastalarda ötiroidi oranı aşikar hipertiroidi saptananlara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılığı sınırdaydı ($p=0,057$). Subklinik hipertiroidili hastalarımızın tamamına yakınının toksik nodüler guatr tanılı olması bu grupta yüksek ötiroidi oranını artırmış olabilir. Pedersen ve arkadaşları¹²⁴ yüksek TSH düzeyinin yüksek tedavi etkinliği ile korele olduğunu ileri sürmüşlerdir. Rekombinant TSH ile radyoaktif iyot tedavisi uygulanan non-toksik multinodüler guatr tanılı hastalar ile ilgili çalışmalar da bu görüşü destekler niteliktedir^{125,126}. Ayrıca birçok çalışmada yüksek T4 ve T3 düzeyinin yüksek tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{127,128,131}. Boelaert ve arkadaşları⁹⁹ ise ilk tanı anında ölçülen yüksek FT4 düzeyinin tedavi etkinliğini azalttığını belirtmişlerdir. Diğer yandan TSH, T3 ve T4 düzeyi ile tedavi etkinliği arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunanlar da vardır^{129,70}. Toksik multinodüler guatr ile ilgili bir çalışmada tanı anında saptanan subklinik ve aşikar hipertiroidi ile radyoaktif iyot tedavisi başarısı ve hipotiroidizm arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir¹³⁰. Literatürde bazı çalışmalarda ilk tanı anındaki bazılarında ise radyoaktif iyot tedavisi öncesi değerlerin dikkate alınması çelişkili sonuçların bir nedenidir.

Çalışmamızda hem toksik nodüler guatr hem Graves tanılı hastalarda Anti-TG ve Anti-TPO düzeyi ile tedavi etkinliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca TRAb düzeyi yüksek ve normal olan Graves tanılı hastalarda da tedavi etkinliği benzer bulunmuştur. Literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda düşük TRAb düzeyi yüksek kür oranı ile ilişkili bulunmuştur^{131,108}. Graves hastaları ile ilgili bir çalışmada tedavi sonrası hipotiroid olan hastalarda anlamlı düzeyde olmasa da Anti-TPO düzeyinin yüksek saptandığı bildirilmiştir¹³². Gomez-Arnaiz ve arkadaşları¹¹⁴ da Graves tanılı hastalar ile ilgili yaptıkları çalışmada tedavi öncesi TRAb ve Anti-TPO düzeyi ile tedavi etkinliği arasında ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda tedavi öncesi antitiroid kullanım öyküsü olmayan hasta sayısı sınırlı ($n=9$) olmakla birlikte bu hasta grubunda tedavi etkinliği %100 iken antitiroid kullanan grupta %85 ti. Ancak tedavi öncesi antitiroid kullanan grupta hipotiroidizm sıklığı kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (%76 ve %44, $p=0,037$). Bu durum hipertiroidinin etyolojisi ve şiddeti ile ilişkili olabileceği gibi antitiroid ilaç kullanımının radyoaktif iyot tedavisi üzerine negatif etki yaptığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur^{133,134,135,136}. Çalışmalarda tedavi etkinliği üzerine negatif etki konusunda propiltiyourasil daha çok suçlanmaktadır^{137,138}. Boelaert ve arkadaşları¹⁰⁰ çalışmalarında tedaviden önce veya sonra 2 haftalık süreçte antitiroid ilaç kullanımının nüks/persistan hastalık riskini arttırmadığını ancak hipotiroidizm

riskini anlamlı düzeyde arttırdığını belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada radyoaktif iyot tedavisi öncesi en az 2 gün antitiroid ilaç kesiminin radyoaktif iyodun efektif yarıömrünü uzattığı, bu gruptaki hastalarda tedavi etkinliğinin %50 kadar arttığı bildirilmiştir¹³⁹. Alexander ve Larsen' in⁶⁶ çalışmasında ise radyoaktif iyot tedavisi öncesi antitiroid ilaç kullanmayan hasta grubunda tedavi etkinliği %100, kullanan grupta %79 olarak bildirilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası erken dönemde antitiroid kullanılmasının radyoprotektif etki ile tedavi etkinliğini azaltması olasıdır. Çalışmamızda antitiroid ilaç kullanım süresi, tipi, tedavi öncesi kesim süresi ve tedaviden sonra başlama zamanı ile tedavi etkinliği arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda amiodarona bağlı tirotoksikoz nedeniyle tedavi uyguladığımız 3 hastadan 2 tanesi ötiroid olurken 1' inde persistan hastalık mevcuttu. Bu hasta ancak 30 mCi' lik 2. Bir radyoaktif iyot tedavisi sonrası (toplam 60 mCi) hipotiroidiye girmiş ve hormon replasmanı almaya başlamıştı. Literatüre baktığımızda tip 2 tirotoksikozu olan 4 hastalık bir çalışmada¹⁴⁰ düşük uptake' e (<%4) rağmen yüksek dozlarda (29-80 mCi) uygulanan radyoaktif iyot tedavisi ile başarılı olduğu bildirilmiştir. Rekombinant TSH ile yapılan çalışmalarda Tip 1 hastalıkta RAİU' in arttırılabildiği gösterilmiştir¹⁴¹. Hermida ve arkadaşları¹⁴² amiodarona bağlı rekürrens tirotoksikoz öyküsü olan ötiroid durumdaki 10 ve 20 mCi sabit doz tedavi uyguladıkları 15 hastalık çalışmalarında 5-147 ay arasında değişen takip sonrası 14 hastanın hipotiroid olduğunu, 1 hastanın ise ötiroid olarak kaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki amiodaron kullanımına bağlı hipertiroidi nedeniyle tedavi verilen hasta grubu retrospektif olarak değerlendirildiğinde gerek tiroid parankiminin ultrasonografik görünümü, gerek RAİU sonuçları göz önünde bulundurulduğunda persistan seyreden hastanın tip 2, ilk tedavi sonrası ötiroid olan hastaların ise tip 1 tirotoksikoz olması daha muhtemel gibi görünmektedir. Persistan seyreden hastaya ilk tedavisini rTSH altında vermemize rağmen tedavinin başarılı olamadığı görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %15 inde orbitopati mevcuttu ve bunlardan %13' ü tedavi sonrası kötüleşmişti. Literatürde orbitopatinin Graves tanılı hastaların %25-50 sinde klinik olarak bulunduğu^{143,50}; MR ve BT ile saptanabilen subklinik formunun sıklığının ise %70 oranında olduğu bildirilmektedir¹⁴⁴. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası orbitopatinin ortaya çıkması ya da mevcut orbitopatinin progrese olması ise çalışmalarda %15-39 oranında bildirilmiş olup radyoaktif iyot tedavisinin komplikasyonları arasında en tartışmalı konudur^{145,146,77}. Literatürle karşılaştığımızda çalışmamızda hem orbitopatisi olan hasta oranının hem de tedavi sonrası kötüleşen hasta oranının daha düşük olduğu görülmektedir.

Bunda, eskiden orbitopatisi olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisine daha temkinli yaklaşılması ve bu nedenle hasta seçimi etkili olmuş olabilir. Bir diğer dikkat çekici durum çalışmamızda radyoaktif iyot tedavisi sonrası 1 hastanın orbitopatisinin iyileştiğidir.

Çalışmamızda nüks/persistan seyreden hastaları retrospektif olarak değerlendirdiğimizde çoğunun ilk tedavi öncesi tiroid bezi boyutlarının ve nodül boyutlarının büyük olduğunu saptadık. Üçüncü kez radyoaktif iyot tedavisi ile 50 mCi kümülatif doza rağmen tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı toksik adenom tanılı hastada nodül çapı 45 mm idi. Nodül boyutu nedeniyle cerrahi tedavi endikasyonu olan bu hastaya ileri yaşta olması ve kardiyak problemleri nedeniyle radyoaktif tedavisi uygulanmasına rağmen ancak tiroidektomi sonrası hipotiroidi sağlanmıştı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde retrospektif bir çalışma olması hasta verilerinin standardize edilmesini ve tüm hasta grubunda homojenize edilmesini olanaksız kıldığından tedavi etkinliğini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Uzun dönemdeki hasta verilerini içermesi zaman içerisinde değişen protokoller nedeniyle mevcut datanın yorumlanmasını da güçleştirmektedir. Ancak tek merkezdeki klinik tecrübenin ortaya konması açısından literatüre ve kliniğimizdeki tedavi protokollerinin güncellenmesine katkı sağlayacak nitelikte sonuçlar ortaya koymaktadır.

8. SONUÇ

Tüm hastaların %85' i, Graves tanılı hastaların %83' ü, toksik nodüler guatr tanılı hastaların %90' ının tek doz radyoaktif iyot tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın verileri radyoaktif iyot tedavisinin hipertiroidi tedavisinde oldukça etkili, ciddi bir yan etkisi olmayan güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu, tedavi endikasyonu ve dozu belirlenirken hastaya özgü klinik özelliklerin göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tiroid bezinin boyutu, radyoaktif iyot uptake değeri ve tedavi öncesi FT4 düzeyi radyoaktif iyot tedavisinin etkinliğini belirleyen en önemli faktörlerdir.

9. KAYNAKLAR

¹ Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853–78.

² Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–93.

³ Flynn RW, Macdonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3879–84.

⁴ Laurberg P, Bulow PI, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457–69.

⁵ Gürsoy A, Erdoğan MF. Tirotoksikoz tanı ve tedavi. In: Gürsoy A, Erdoğan MF (eds). *A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji* (1. baskı). İstanbul, Ömür Matbaacılık A.Ş. 2012: 121165.

⁶ Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 1489-1495.

⁷ Sgouros G, Kolbert K, Sheikh A. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1366-1372.

⁸ Martin WH, Sandler MP, Gross MD. Thyroid, parathyroid and adrenal gland imaging. In: Sharp PF, Gemmell HG, Murray AD (eds). *Practical Nuclear Medicine*. (3rd ed). London, Springer 2005; 247-272.

⁹ www.thyroid.com.au : Pearson Education, Inc. , publishing as Benjamin Cummings; 2004.

¹⁰ Van Vliet G. Hypothyroidism in infants and children. In Braverman LE & Utiger RD (eds.). *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp.1029–1047.

¹¹ Michel P, Diminique L. Fetal Thyroidology. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28: 161–173.

¹² Vulsma T, Gons MH & de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321: 13–16.

¹³ <http://www.aarathyroidclinic.com>

¹⁴ McDougall IR. Thyroid structure, development and developmental abnormalities. *Thyroid disease in clinical practice*. London: Chapman-Hall, 1992: 1-11.

¹⁵<http://anatomyforme.blogspot.com.tr>

¹⁶Köhrle J. The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 49-58.

¹⁷ Elizabeth D, Sabine L, Didier M, Jean Luc P, Thierry P. The Sodium/Iodide symporter: State of the art of its molecular characterization. *Biochimica et Biophysica Acta* 1838, 2014: 244–253.

¹⁸Häggsström M. Medical gallery of Mikael Häggsström 2014. *Wikiversity Journal of Medicine* 1 (2). DOI10.15347wjm2014.008. ISSN 20018762.

¹⁹ Gardner GD, Dolores S. (çeviri: M. Arslan) Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009: 209-48.

²⁰ Goldman L, Ausiello D. (çeviri: S. Ünal) Cecil Medicine (Türkçe) 23. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. s.1698-703.

²¹ bestpractice.bmj.com.

²² Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-1840.

²³ Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683-687.

²⁴ Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. 2006 american association of Clinical Endocrinologists and associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12: 63-102.

²⁵ Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. 2009 Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *thyroid* 19: 1167-214.

²⁶ Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al, European thyroid Cancer taskforce, 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803.

²⁷ Dai G, Levy O, Carrasco N, 1996 Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. *Nature* 379: 458-460.

²⁸ Czepczyński R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *Nuclear Medicine Review*. 2012; 15: 113-119

²⁹Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 184-193.

³⁰Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097-1142.

-
- ³¹Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A, Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid* 2008; 18: 239-253.
- ³²Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 193-208.
- ³³ Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the Thyroid Gland. In: Skandalakis JE (ed). *Surgical Anatomy and Technique* (1th ed). New York, Springer-Verlag, 1995; 11-97.
- ³⁴ Trzepacz PT, McCue M, Klein I, Levey GS, Greenhouse J. A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1988; 10: 49-55.
- ³⁵ Ventrella S, Klein I 1994 Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *The Endocrinologist* 4: 391-399.
- ³⁶ Brennan MD, Coenen-Schimke JM, Bigelow ML, Nair KS. Changes in skeletal muscle protein metabolism and myosin heavy chain isoform messenger ribonucleic acid abundance after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4650-4656.
- ³⁷ De los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1986; 149:526-532.
- ³⁸ Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453-460.
- ³⁹ Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I 2010 Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinology* 6: 34-41.
- ⁴⁰ Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 433-442.
- ⁴¹ Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 572-583.
- ⁴² Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, et al. High diagnostic value of a radioiodine uptake test with and without iodine restriction in Graves' disease and silent thyroiditis. *Thyroid*. 2004; 14: 531-535

-
- ⁴³ Sarkar SD, Becker DV. Thyroid uptake and imaging. In: Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (3rd ed). Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 336-342.
- ⁴⁴ Summaria V, Salvatori M, Rufini V, Mirk P, Garganese MC, Romani M. Diagnostic imaging in thyrotoxicosis. *Rays* 1999; 24: 273–300.
- ⁴⁵ Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 70-71.
- ⁴⁶ Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, Urabe K, Tanaka T, Yoshida A, Mashiba H. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:359–363.
- ⁴⁷ Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologist. *Thyroid*. 2011; 21: 593-646.
- ⁴⁸ Hatemi HH. Hipertiroidizm Tirotoksikoz. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H (editörler). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012: 1349.*
- ⁴⁹ Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 994-1001.
- ⁵⁰ Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26: 273-279, 2012.
- ⁵¹ Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Intern Med* 2014; 53: 353-360.
- ⁵² Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Erdoğan G (editör). *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005. s.159, 230-8.*
- ⁵³ Streetman DD, Khanderia U: Diagnosis and treatment of Graves' disease. *Ann Pharmacother*, 2003; 37: 1100–9.
- ⁵⁴ Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 2005; 352: 905–17.
- ⁵⁵ He CT, Hsieh AT, Pei D et al: Comparison of single daily dose methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 676–81.

-
- ⁵⁶ Woeber KA: Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002; 8: 222–24.
- ⁵⁷ Noh JY, Asari T, Hamada N et al: Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 651–54.
- ⁵⁸ Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmag'an S, Tezelman S. Effect of Lugol solution on thyroid gland, blood flow and microvessel density in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2182–2189.
- ⁵⁹ Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, Derchi LE, Torre GC. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. *J Am Coll Surg* 2000; 191:607–612.
- ⁶⁰ Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res* 200; 90: 161–165.
- ⁶¹ Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA 2008 A population based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 206:1097–1105.
- ⁶² Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228:320–330.
- ⁶³ Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997; 7: 163-176.
- ⁶⁴ Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83 (11): 3767-3776
- ⁶⁵ Sarkar SD. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2006; 36: 185-193.
- ⁶⁶ Alexander EK, Larsen PR. High dose of ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1073-1077.
- ⁶⁷ Rivkees S. Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the I-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4227-4228.
- ⁶⁸ Stokkel MPM, Junak DH, Lassman M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 2218-2228.

-
- ⁶⁹Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *Semin Nucl Med.* 2000; 30 (2): 88-97.
- ⁷⁰Sanyal D, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chatterjee J, Raychaudhuri M, Mukherjee S, et al. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106:360–361, 372.
- ⁷¹Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 355–371.
- ⁷²Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 757–764.
- ⁷³Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364: 542–550.
- ⁷⁴Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Kuenstner H, Schuemichen C. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklear medizin.* 2005; 44: 238–42.
- ⁷⁵Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Sørensen P, Hansen JM 1995 Influence of compensated radio iodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 238: 491–497.
- ⁷⁶Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 1993; 14: 747-785.
- ⁷⁷Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998; 338: 73-78.
- ⁷⁸Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects on radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5321-5323.
- ⁷⁹Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA* 2005; 294: 71–80.
- ⁸⁰Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice Jr JD, Ericsson UB, Hallquist A, Lidberg M, Lundell G, Tennvall J, Wiklund K. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992; 50: 886–890.
- ⁸¹Read Jr CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229–4233.
- ⁸²Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797–800.

-
- ⁸³ Belfiore A, Sara L, Runello L, Tomaselli F, Vigneri R. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 283–287.
- ⁸⁴ Reinwein D, Benker G, König PM, Pinchera A, Schatz H, Schleusener H. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol.* 1988; 11: 193–200.
- ⁸⁵ Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3336–3345.
- ⁸⁶ Huysmans DAKC, Hermus ARMM, Corstens FHM, et al. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 757-762
- ⁸⁷ Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, et al. The feasibility of high dose iodine-131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect of thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3636-3641.
- ⁸⁸ Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively lowdose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:488–490.
- ⁸⁹ Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 197–202.
- ⁹⁰ Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999; 159:1364–1368.
- ⁹¹ Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 201; 76: 297–303.
- ⁹² Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by realtime ultrasound (author's translation) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106:1338–1340.
- ⁹³ R. Gutekunst, W. Becker, R. Hehrmann, T. Olbricht, P. Pfannenstiel, [Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 1988; 113(27): 1109–1112.
- ⁹⁴ Maisey MN, Natarajan TK, Hurley PJ, Wagner HN Jr. Validation of a rapid computerized method of measuring ^{99m}Tc pertechnetate uptake for routine assessment of thyroid structure and function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 36: 317-322.
- ⁹⁵ Schneider PB. Simple, rapid thyroid function testing with ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake ratio and neck/thigh ratio. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 249-353.

⁹⁶Selby JB, Buse MG, Gooneratne NS, Moore DO. The Anger camera and the pertechnetate ion in the routine evaluation of thyroid uptake and imaging. *Clin Nucl Med* 1979;4: 233-7.

⁹⁷ Rafał Czepczyński. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid disease. *Nuclear Med Rev* 2012; 15, 2: 113–119.

⁹⁸ Lewis A, Rea T, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCane D, Mullan K, Hunter S. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550 MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J* 2013; 82(2): 85-88.

⁹⁹ Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 3611-7.

¹⁰⁰ Boelaert K, Syed A. A, Manji N, Sheppard C. M, Holdert L. R, Gough C. S, Franklyn J.A. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ¹³¹I for hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 2009; 70: 129-138.

¹⁰¹ Kucharska KM, Oszukowska L, Lewinski A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patient with hyperthyroidism. *Arc Med Sci* 2010; 6(4): 611-616.

¹⁰² Schiavo M, Bagnara CM, Camerieri L, Pompeselli E, Giusti M, Pesc G, Reitano C, Caputo M, Bagnasco M. Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. *Endocrine* 2015; 48: 902-908.

¹⁰³ Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L and Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 331-335.

¹⁰⁴ Bhatia SK, Hadden DR, Montgomery DA, Weaver JA. The management of thyrotoxicosis with therapeutic radioiodine. *Ir J Med Sci.* 1968; 7(10): 449-57.

¹⁰⁵ Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69(1): 49-53.

¹⁰⁶ Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731–1738.

¹⁰⁷ Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 207–212.

¹⁰⁸ Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A. 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: 40–46.

¹⁰⁹ Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L, Leovey A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid* 1998; 9: 865–869.

¹¹⁰ Pfeilschifter J, Elser H, Haufe S, Ziegler R, Georgi P. Impact of pretreatment variables on the outcome of standardized ¹³¹I therapy with 150 Gray in Graves' disease. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 81–86.

¹¹¹ Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedüs L. Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4439–4444.

¹¹² Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997; 7: 247–251.

¹¹³ Dora MJ, Machad EW, Andrade AV, Scheffel SR and Maia LA. Increasing the Radioiodine Dose Does Not Improve Cure Rates in Severe Graves' Hyperthyroidism: A Clinical Trial with Historical Control. *Journal of Thyroid Research* 2013; Article ID: 958276.

¹¹⁴ Gomez-Arnaiz N, Andia E, Guma A, Abos R, Soler J, Gomez MJ. Ultrasonographic Thyroid Volume as a Reliable Prognostic Index of Radioiodine-131 Treatment Outcome in Graves' Disease Hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2003; 35: 492-497.

¹¹⁵ Dige-Petersen H, Kroon S, Vadstrup S, et al. A comparison of ⁹⁹Tc and ¹²³I scintigraphy in nodular thyroid disorders. *Eur J Nucl Med*. 1978; 3: 1-4.

¹¹⁶ Hou H, Hu S, Fan R, Sun W, Zhang X and Tian M. Prognostic Value of ^{99m}Tc-^{99m}Tc-Pertechnetate Thyroid Scintigraphy in Radioiodine Therapy in a Cohort of Chinese Graves' Disease Patients: a Pilot Clinical Study. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. Volume 2015, Article ID 974689.

¹¹⁷ Moura-Neto, A, Mosci, C, Santos, AO, Amorim, BJ, de Lima, MC, Etchebehere, EC, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi ¹³¹I-iodide therapy for Graves' disease. *Clinical nuclear medicine* 2012; 37: 550-554.

¹¹⁸ Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 486-491.

¹¹⁹Nordyke Ra, Gilbert Jr FI. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med* 1991; 32: 411-416.

¹²⁰Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, et al. Characterization of radioiodine therapy failures in Graves' disease without simultaneous carbimazole. *Nucl Med* 2001; 40: 1-6.

-
- ¹²¹ El Refaei SM, Shawkat W. Long-term carbimazole intake does not affect success rate of radioactive ¹³¹Iodine in treatment of Graves' hyperthyroidism. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 642–648.
- ¹²² Kung, AW, Choi, P, Lam, KS, Pun, KK, Wang, C and Yeung, RT. Discriminant factors affecting early outcome of radioiodine treatment for Graves' disease. *Clinical radiology* 1990; 42: 52-54.
- ¹²³ Damle N, Bal C, Kumar P, Reddy R, Virkar D. The predictive role of 24h RAIU with respect to the outcome of low fixed dose radioiodine therapy in patients with diffuse toxic goiter. *Hormones* 2012; 11(4): 451-457.
- ¹²⁴ Pedersen-Bjergaard U, Kirkegaard C. Serum TSH and the response to radioiodine treatment of toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:365–369.
- ¹²⁵ Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hegedü's L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3424–3428.
- ¹²⁶ Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Hegedü's L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine ¹³¹I therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476–1482.
- ¹²⁷ De Groot LJ, Manglabruks A, McCormick M. Comparison of RA ¹³¹I treatment protocols for Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 111–118.
- ¹²⁸ Go'mez Arnaiz N, Go'mez Saez JM, Orti Llavería A, Gavalda' Mestre L, Mairal Pairo' L, Soler Ramo'n J. Results of treatment of Graves-Basedow disease with ¹³¹I at low calculated doses. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 57–60.
- ¹²⁹ Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14: 525– 530
- ¹³⁰ Carceller BD, Segundo LP, Beltran NP, Paris SA, Hernandez CP, Villanueva MM, Olivares AD. Short- term results of treatment with ¹³¹I in patients with multinodular goiter: effect of the associated degree of hyperthyroidism and other variables. *Rev Esp Med Nucl*. 2011; 30 (3): 156-161.
- ¹³¹ Kaise K, Kaise N, Yoshida K, Fukazawa H, Mori K, Yamamoto M, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (¹³¹I) therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Endocrinol Jpn* 1991; 38: 429– 433.
- ¹³² Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D and Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *European Journal of Endocrinology* 1999; 141: 117-121.

-
- ¹³³ Clerc J, Izembart M, Dagousset F, Jaïs JP, Heshmati HM, Chevalier A, Le'ger AF, Barritault L. Influence of dose selection on absorbed dose profiles in radioiodine treatment of diffuse toxic goiters in patients receiving or not receiving carbimazole. *J Nucl Med* 1993; 34: 387–393.
- ¹³⁴ Nakazato N, Yoshida K, Mori K, Kiso Y, Sayama N, Tani JI, Nakagawa Y, Ito S. Antithyroid drugs inhibit radioiodine-induced increases in thyroid autoantibodies in hyperthyroid Graves' disease. *Thyroid* 1999; 9: 775–779.
- ¹³⁵ Hancock LD, Tuttle RM, Le Mar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 425–430.
- ¹³⁶ Walter MA, Schindler C, Christ-Crain M, Müller-Brand J, Müller B. Different strategies to overcome the effect of carbimazole on high and low dose radioiodine therapy: results from continuous dose-effect models. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 51–57.
- ¹³⁷ Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NRN. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 685–687.
- ¹³⁸ Tuttle RM, Patience T, Budd SN. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5: 243–247.
- ¹³⁹ Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy of Graves' disease – a dosimetric comparison of various therapy regimens of antithyroid agents [in German]. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 111–115.
- ¹⁴⁰ Gursoy A, Tutunacu NB, Gencoglu A et al. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc* 2008; 100: 716–719.
- ¹⁴¹ Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 810–811.
- ¹⁴² Hermida SJ, Tchong E, Jarry G, Moullart V, Arlot S, Rey LJ, Delonca J, Schwartz C. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace* 2004; 6: 169–174.
- ¹⁴³ Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726–738.
- ¹⁴⁴ Hirumatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Intern Med* (2014) 53: 353–360.

¹⁴⁵ Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733-1738.

¹⁴⁶ Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroidassociated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3700-3707.

10. ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1544

Tarih : 17.08.2015

Konu : Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN

Sayın Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

İlgi :Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın 06.07.2015 tarihli 213141 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Fikret ERTEK' in yürüteceği 2015/1261 dosya numaralı "Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavisi: Tedavi Etkinliği ve Etkileyen Faktörler" başlıklı çalışma kurumumuzun 14/08/2015 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavisi: Tedavi Etkinliği ve Etkileyen Faktörler"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08/06/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>		Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13	Tarih: 14/08/2015			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Cüneyt TÜRKMEN'in sorumluluğunda ve Dr. Fikret ERTEK'in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

- * :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavisi: Tedavi Etkinliği ve Etkileyen Faktörler"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cüneyt Türkmen		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nükleer Tıp		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	---		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>		
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad	Fikret
Soyad	ERTEK
Doğum Yeri	Diyarbakır
Doğum Tarihi	10.10.1984
Görev Yeri	Nükleer Tıp ABD
Yabancı Dil	İngilizce

Eğitim	Tarih
Keklik Köyü İlkokulu - Han Köyü İlköğretim Okulu/DİYARBAKIR	1990-1996
Fevzi Çakmak İlk Öğretim Okulu/DİYARBAKIR	1996-1999
R.K. Cumhuriyet Fen Lisesi/ DİYARBAKIR	1999-2003
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi/ İSTANBUL	2003-2010
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD/İSTANBUL	2011-2015

Akademik Ünvanlar	Tarih
Pratisyen Hekim	Kasım 2010-Mart 2015
Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	Nisan 2010-Ekim 2015

İş Tecrübesi	Tarih
Gaziosmanpaşa Toplum Sağlığı Merkezi/İSTANBUL	Kasım 2010-Mart 2015
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD/İSTANBUL	Nisan 2010-Ekim 2015