

T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ
TİROİD BOYUTU VE TRAKEAL ÇAPI
ETKİLER Mİ?**

Dr. Kadriye YAZICI DEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ:08.08.2019 tarih ve 1900231102 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Kadriye YAZICI DEMİR' in "Radyoaktif iyot tedavisi tiroid boyutu ve trakeal çapı etkiler mi?" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 10.09.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

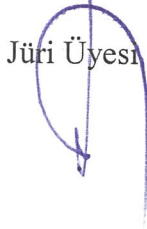
Bilgilerinize arz ederiz.10.09.2019



Prof. Dr. Bülent AKTAN
Atatürk Üniversitesi KBB Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

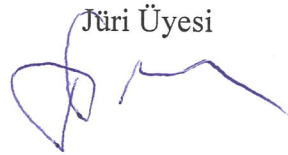
Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA
Atatürk Üniversitesi KBB Anabilim Dalı

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul ERHAN
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
KBB Anabilim Dalı

Jüri Üyesi



İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Histoloji	3
2.3. Anatomi	4
2.3.1. Normal Anatomi	4
2.3.2. Tiroid Bezinin Damarları, Sinirleri ve Lenfatik Sistemi	5
2.3.2.1. Tiroid Bezinin Arterleri.....	5
2.3.2.2. Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı	6
2.3.2.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı.....	7
2.3.2.4. Laringeal Sinirler	7
2.4. Fizyoloji.....	8
2.4.1. İyot Metabolizması	8
2.4.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	8
2.4.3. Tiroid Bezi Fonksiyonlarının Kontrolü	9
2.4.4. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	10
2.5. Tanı Yöntemleri	11
2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	11
2.5.2. Radyolojik Yöntemler	12
2.6. Hipertiroidi	13
2.6.1. Hipertiroidi Klinik Bulgu ve Semptomları	14
2.6.2. Hipertiroidi Tanısı	15
2.6.3. Graves Hastalığı.....	16
2.6.4. Toksik Nodüler Guatr	17

2.6.5. Hipertiroidi Tedavisi.....	18
2.6.5.1. Antitiroid İlaç Tedavisi	18
2.6.5.2. Cerrahi.....	20
2.6.5.3. RAI.....	21
3. MATERİYAL VE METOD.....	24
3.1. Cavalieri Metodu	24
İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid ve Trakea Hacim ve Yüzde Değerleri	32
4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacmi ve Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacimleri Arasındaki Farkın Korelasyon Analiz Bulguları	33
4.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid/Trakea Hacim Değerleri Oranının Korelasyon Analiz Bulguları	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Hastalıklarında Tiroid Fonksiyon Testleri	12
Tablo 2. Tirotoksikoz Etyolojisi.....	14
Tablo 3. Tirotoksikoz Belirti ve Bulguları	14
Tablo 4. Tirotoksikozda Radyoaktif İyot Tutulumu	16
Tablo 5. Antitiroid ilaç mekanizmaları.	19
Tablo 6. Hastaların Yaş Dağılımı.....	31
Tablo 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	31
Tablo 8. Hastaların RAI öncesi ve sonrası tiroid ve trakea hacim değerleri.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin mikroskopik yapısı.....	4
Şekil 2. Tiroid bezinin anatomik yapısı ve normal yerleşim yeri	5
Şekil 3. Noktalı alan ölçüm cetveli	26
Şekil 4. Stereo-Investigator (sürüm 7.0, Microbrightfield, Colchester, VT).....	27
Şekil 5. MRG kesitlerinde tiroid ve trakea dış hatlarının işaretlenmiş görüntüsü	28
Şekil 6. Noktalı alan cetvelinin bilgisayarda kesit üzerine bırakılmış hali.....	28
Şekil 7. Tiroid ve trakea üzerine gelen noktaların ayrı ayrı renkli işaretleyiciler ile işaretlenmiş hali	29
Şekil 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacim Ortalamaları	32
Şekil 9. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trakea Hacim Ortalamaları	33
Şekil 9. Tedavi öncesi tiroid hacmi ve tedavi öncesi ve sonrası tiroid hacimleri arasındaki farkın korelasyonu.	34
Şekil 10. Tedavi öncesinde tiroid/trakea hacim oranı ile tedavi sonrası tiroid/trakea hacim oranı arasındaki korelasyon.....	35

KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIT	: Diiyodotirozin
FT3	: Free T3
FT4	: Free T4
I-123	: İyot-123
I-131	: İyot-131
MIT	: Monoiyodotirozin
MMI	: Metimazol
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif iyot
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake'i
RLS	: Rekürren laringeal sinir
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TA	: Toksik adenom
Tc-99m	: Teknesyum-99m
Tg	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
TNG	: Toksik nodüler guatr
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimülan hormon
TSHR-Ab	: TSH reseptör antikorları
USG	: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Bülent AKTAN olmak üzere, değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Özgür YÖRÜK, Sn. Doç. Dr. Arzu TATAR, Sn. Doç. Dr. Muhammed Sedat SAKAT, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Vahit MUTLU, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sıtkı GÖZELER, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Korhan KILIÇ ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA ‘ya,

Tez çalışmamın seçilmesinde yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Özgür YÖRÜK ve tezimin hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, vaktini, her konudaki yardımlarını ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen değerli tez hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA ‘ya,

Tez çalışmasına önemli katkıları bulunan ve her ihtiyacıma içtenlikle yardımcı olan Atatürk Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı’nda çalışan Uzm. Dr. Ramazan DAYANAN’ a,

Tezimin istatistiksel analizleri için yardımcı olan, zamanını ve bilgisini esirgemeyen Sn. Dr. Öğr. Üyesi Osman Nuri KELEŞ hocama ve eşim Mehmet DEMİR’e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarım, teknisyen, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara,

Koşulsuz maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim, varlık sebeplerim anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisi ve anlayışıyla desteğini her zaman yanımda hissettiğim, en büyük yardımcım olan sevgili eşim Mehmet DEMİR’e ve oğlum Süleyman Eymen’e çok teşekkür ederim.

Dr. Kadriye YAZICI DEMİR

ÖZET

Radyoaktif İyot Tedavisi Tiroid Boyutu ve Trakeal Çapı Etkiler mi?

Giriş ve Amaç: Hipertiroidi, dokuların aşırı derecede artmış miktarda tiroid hormonlarına maruz kaldığı patolojik bir durumdur. Hipertiroidide üç tedavi yöntemi kullanılmaktadır: antitiroid ajanlar, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi. Genelde çok büyük ve trakeal basısı olan tiroidlerde cerrahi tedavi önerilmektedir. Biz bu çalışmada RAI nin tiroid boyutu ve trakeal çapı etkileyip etkilemediğini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya Mart 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında hipertiroidi nedeniyle 20 mci radyoaktif iyot tedavisi alan 30 hasta dahil edildi. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra boyun MRG çekildi. Cavalieri metodu ile MRG kesitlerinden tiroid ve trakeal hacimler ölçülerek tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldı. Değerlerin karşılaştırılması bağımlı örneklem T testiyle yapıldı.

Bulgular: 30 hastanın RAI sonrası tiroid hacminin ortalama %36.06 azaldığını saptadık. RAI tedavisi sonrası tiroid hacim azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Trakea hacminin tedavi sonrasında ortalama %12.76 arttığını saptadık. RAI tedavisi sonrası trakea hacim artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$).

Sonuç: RAI tedavisi tiroid boyutunu küçültürken, trakeal çaplar tedavi sonrası artmaktadır. Trakeal basısı olan büyük tiroidlerin cerrahiye yönlendirilmesini öneren görüşlere karşı bizim çalışmamızda objektif bir metod olan Cavalieri metodu ile trakeal basının ortadan kalktığı ve trakeanın genişlediği bulundu. Erken dönemde de hiçbir hastamız solunum sıkıntısı yaşamadı. Cerrahi komplikasyonlar ve riskler göz önüne alındığında büyük tiroidler cerrahi yerine RAI tedavisine yönlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: radyoaktif iyot, hipertiroidi, trakeal çap, tiroid boyutu, cavalieri metodu

ABSTRACT

Does Radioactive Iodine Therapy Affect Thyroid Size and Tracheal Diameter?

Introduction and Purpose: Hyperthyroidism is a pathological condition in which tissues are exposed to excessively increased amounts of thyroid hormones. Three methods of treatment are used in hyperthyroidism: antithyroid agents, surgery and radioactive iodine (RAI) therapy. In general, surgical treatment is recommended for very large thyroids with tracheal compression. In this study, we aimed to determine whether RAI affects thyroid size and tracheal diameter.

Materials and Methods: Thirty patients receiving 20 mci radioactive iodine for hyperthyroidism at Atatürk University Medical Faculty Department of Nuclear Medicine between March 2018 and February 2019 were included in this study. Neck MRI was performed before and 6 months after treatment. Thyroid and tracheal volumes of MRI were measured by Cavalieri method before and after treatment. The comparison of the values was made by dependent sample T test.

Results: We found that 30 patients' thyroid volume decreased 36.06% after RAI. Thyroid volume reduction after RAI was found to be statistically significant ($p < 0.0001$). We found that the trachea volume increased by 12.76% after RAI. Tracheal volume increase after RAI was found to be statistically significant ($p \leq 0.05$).

Conclusion: While RAI treatment reduces thyroid size, tracheal diameters increase after treatment. In our study, we used the Cavalieri method, which is an objective method and we found that the tracheal pressure disappeared and the trachea expanded. None of our patients experienced respiratory distress in the early period. Considering surgical complications and risks, large thyroids can be directed to RAI treatment instead of surgery.

Keywords: radioactive iodine, hyperthyroidism, tracheal diameter, thyroid size, cavalieri method

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidizm genelde 20-40 yaş arasında görülen, toplumdaki kadınların %2 ila 5'ini etkileyen sık görülen endokrin bir bozukluktur. Kadınlarda daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı yaklaşık 5/1 dir (1).

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve otoimmün bir süreçten kaynaklanmaktadır (2). İyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlı popülasyonda ise toksik nodüler guatr daha fazla görülmektedir (3).

Graves hastalığı için ilaç tedavisi, cerrahi ve RAI olmak üzere üç tedavi seçeneği varken, toksik nodüler guatrda ilaç tedavisi işe yaramaz, RAI tedavisi veya cerrahi tedavi kullanılır (4).

Hipertiroidi tedavisi için tiroid hormon tedavileri uzun yıllar kullanılmış ancak birçok yan etkilerinin olduğu görülmüştür (5).

Cerrahi hem tirotoksikozu çözmede hem de bazı semptomlarında daha etkili bir çözümdür. Ancak ömür boyu hormon replasmanı gerekir ve hipoparatiroidizm ve kalıcı rekürren sinir paralizi gibi komplikasyon riskleri vardır (6).

I131 tedavisi etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak primer tedavide ve ilaçlara cevap alınamadığında sekonder tedavide kullanılmaktadır (7-9).

Bazı Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde hipertiroidi yönetiminde RAI tedavisi cerrahinin yerini almıştır (10). Ve kullanımı güncel klavuzlarca da desteklenmektedir (11,12).

Çok büyük tiroidler genelde cerrahiye yönlendirilmektedir. Bunun sebebi olarak da RAI' nin yeterince boyut küçülmesi sağlayamaması ve olası trakeal darlık gösterilmektedir. Bu çalışmamızda objektif bir ölçüm yöntemi olan Cavalieri metodu ile RAI tedavisinin tiroid boyutuna ve trakeal çapa etkisi olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Fetüste ilk gelişen endokrin organ olan tiroid bezi, gestasyonun 24. gününde oluşmaya başlar. Tiroid bezi, farinks tabanının median yüzünden endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Tiroid ve dilin gelişim süreci aynı zamana denk gelir. Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki önemli yapının arasındadır. Burası dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasına denk gelir ve foramen çekum olarak adlandırılır. Tiroid divertikülü başlangıçta myokardiyal hücrelere bitişiktir ve bu hücrelerle birlikte kaudale doğru yer değiştirmeye başlar. Önce hyoid kemiğin, daha sonra laringeal kartilajların ventralinden faringeal boşluk boyunca aşağıya doğru inerek gelişimini tamamlarlar. Gelişiminin erken evresinde, tiroid bezi foramen cecum ile tiroglossal kanal aracılığıyla bağlantısını sürdürür. Tiroglossal kanalın proksimal ucu, gestasyonun 7-10. haftalarında tamamen oblitere olurken, distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olur ve tiroid bezinin piramidal lobunu oluşturur. Foramen çekum ise orta hatta ufak bir girinti şeklinde kalır. Tiroid primodium başlangıçta boş bir tüp şeklinde oluşur, daha sonra içi dolar ve organ tamamen büyüdüğünde isthmus olarak adlandırılan bir doku ile bir araya getirilmiş iki loblu halini alır. 7. haftada tiroglossal kanalın oblitere olmasıyla, tiroid bezi 2.-3. trakeal kartilaj seviyesinde son lokalizasyonunu almış olur (13-15).

Tiroid primordiumu, başlangıçta katı bir endodermal hücre kütesinden oluşur. Bu hücresel toplanma daha sonra, çevredeki vasküler mezenkim tarafından istila edilerek epitel kordonları ağına bölünür. 10. haftada, kordonlar küçük hücreli gruplara ayrılmıştır. Zamanla her hücre kümesinde bir lümen oluşur ve hücreler, tiroid foliküllerinin etrafında tek bir tabaka halinde düzenlenir. 11. hafta boyunca kolloid (foliküllerde semifluid madde) ortaya çıkmaya başlar; daha sonra, iyot konsantrasyonu ve tiroid hormonlarının sentezi başlar. Tiroid foliküler hücrelerinin farklılaşması, ön hipofiz bezindeki tirotropların farklılaşması ile aynı zamana denk gelmektedir. Bu noktadan sonra, hipofiz ve tiroid arasında fonksiyonel bir ilişki başlar ve intrauterin dönemin geri kalanında korunur. Fetal tiroid bezi çalışmadan önce, ilk trimestera

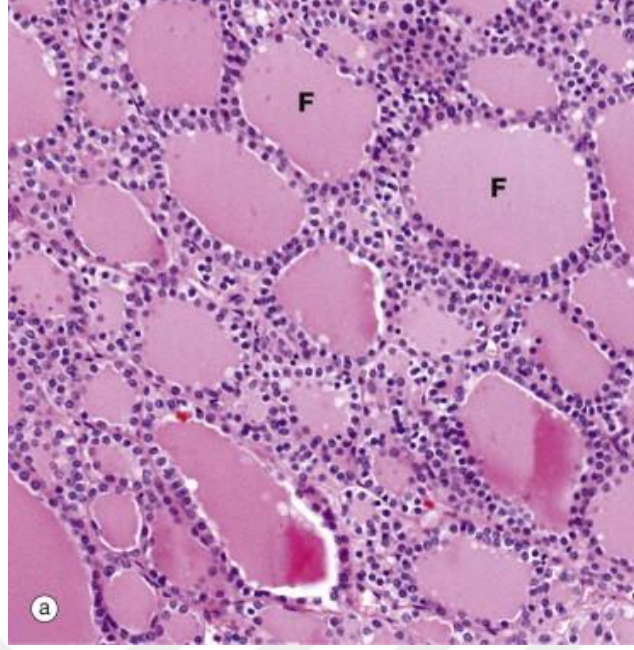
kadar, fetal beyin tarafından ihtiyaç duyulan tiroid hormonu anneden sağlanır. 20 hafta civarı, fetal tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroksin seviyeleri yükselmeye başlar ve 35. haftada yetişkin seviyelerine ulaşır (14,16).

2.2. Histoloji

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın devamı olan kapsül ile çevrilidir. Kapsülün devamı olan septalar bezi lobüllere böler. Kapsül içine gömülü bezin arka tarafında paratiroid bezleri bulunur.

Tiroid bezinin fonksiyonel birimi, tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ile çevrili küresel bir yapı olan tiroid folikülüdür. Epitel, zengin bir kapiller ağ ile çevrili bazal lamina üzerine oturur. Foliküler epitelin apikal tarafı folikülün lümenine bakar. Lümen, tiroid epitel hücreleri tarafından salgılanan ve iyotlanan tiroglobülinden oluşan kolloidle doldurulur. Epitel hücrelerinin büyüklüğü ve kolloid miktarı, bezin aktivitesine göre değişir. Tiroid bezi foliküler hücrelere ek olarak başka bir hücre tipi daha içerir. Bu hücreler, bezin içine dağılmış, kalsitonin üreten parafoliküler hücreler veya C hücreleridir (17).

Tiroid bezi, ön hipofiz bezinin salgıladığı TSH'ın (tiroid uyarıcı hormon) kontrolü altında olan tiroksin ve triiyodotironini (T4 ve T3) üretir. Hem T4, hem de T3 metabolizma hızını artırır. Tiroid bezinin bir başka hormonu kalsitonin, kandaki kalsiyum seviyelerini düşürmeye yardımcı olur ve kalsiyumun kemiklerde depolanmasını kolaylaştırır (18).



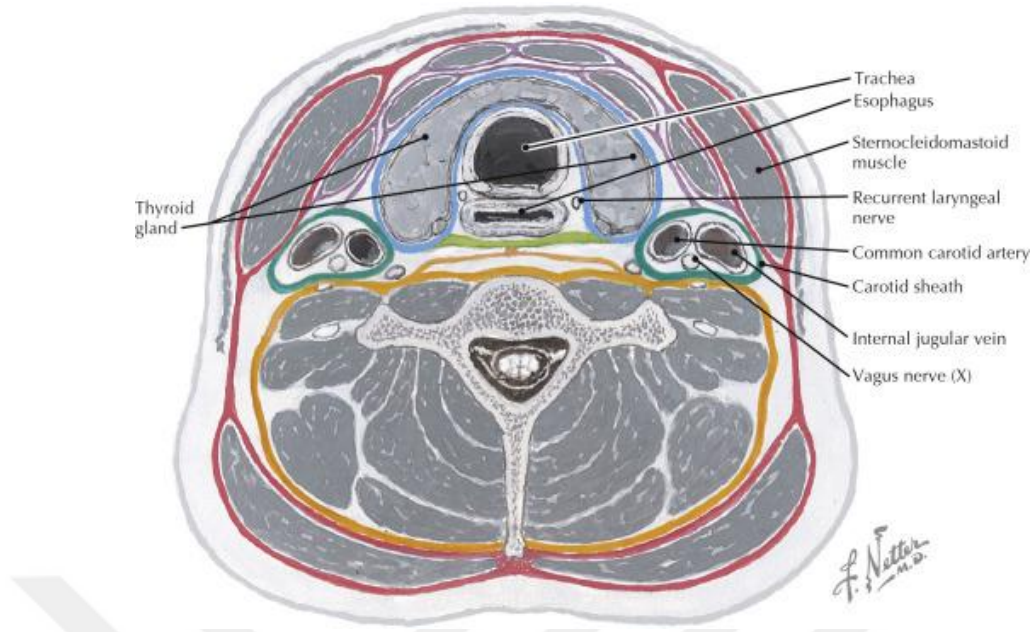
Şekil 1. Tiroid bezinin mikroskopik yapısı (18)

2.3. Anatomi

2.3.1. Normal Anatomi

Tiroid bezi C5-T1 vertebra düzeyinde, trakeanın ikinci ila üçüncü halkaları etrafında boynun alt kısmında yerleşmiş, yaklaşık 20 gram ağırlığında endokrin bir bezdir. Tiroid bezi H veya U şeklindedir ve iki adet lateral lob ile bunları bağlayan median bir istmustan oluşmuştur. Vakaların yaklaşık %50'sinde, isthmustan yukarıya doğru uzanan ve genelde sol tarafta olan piramidal lob bulunur. Piramidal lobun ucu, fibromüsküler bir banda dönüşür ve hyoid kemiğe yapışır (15).

Her bir tiroid lobu trakeanın lateralinde yer alır. Lobların süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid), arka medialinde özefagus ve trakea bulunur (16).



Şekil 2. Tiroid bezinin anatomik yapısı ve normal yerleşim yeri (16)

Tiroid bezi derin servikal fasyanın orta tabakası olan visseral fasya ile sarılmıştır. Anterior süspansuar ligaman, tiroidin süperior ve medial yüzünden başlayıp, krikoid ve tiroid kıkırdığına ulaşır. Posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile de krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Bu bağlantılar sayesinde yutkunma hareketi ile tiroid dokusu yukarı aşağı hareket eder. Bu bölgenin rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır (19,20).

2.3.2. Tiroid Bezinin Damarları, Sinirleri ve Lenfatik Sistemi

2.3.2.1. Tiroid Bezinin Arterleri

Tiroid bezinin kanlanmasını arterya karotis eksternanın dalı olan süperior tiroid arter ve arterya subklavyadan ayrılan trunkus tiroservikalisin dalı olan inferior tiroid arterler sağlar. Olguların yaklaşık olarak %10'unda brakiosefalik arterden çıkan arteria tiroidea ima da bezin kanlanmasına katkıda bulunur (19). Tiroid bezinin kan akımı dakikada gr başına 5,5 mililitre (ml)'dir (21).

Süperior tiroid arter tiroid kartilajın hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroid lobunun üst kutbuna doğru uzanır. Süperior tiroid arter tiroid bezinin üst polünde anterior ve posterior dallarına ayrılır. Bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal diğer taraftaki karşılığı ile, posterior dal ise inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Posterior daldan ayrılan paratiroid arter, üst paratiroid bezlerini besler. Süperior polün sefalik kısmında superior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kasa ulaşmadan önce süperior tiroid arterle birlikte yol alır. Bu sinir, krikotiroid kasın motor siniridir. Vokal kordun gerginliğini ayarlayarak yüksek tiz seslerin oluşmasını sağlar. Tiroidektomi sırasında superior tiroid arter yüksekte bağlanırsa superior laringeal sinirin hasar görme riski vardır (22-24).

İnferior tiroid arter vertikal olarak yukarı doğru uzanırken, trakeoözefagial oluğa girmek üzere karotis kılıfının arkasında mediale kıvrılır ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. İnferior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılarak; orta kısımlarından tiroid loblarına girerler. Rekürren laringeal sinir de inferior tiroid arter gibi trakeoözefagial olukta ilerler ve larinkse tiroid kıkırdak inferior boynuzu ve krikoid kıkırdak arkusu arasından girer. İnferior tiroid arter ve dalları, rekürren laringeal sinir (RLS) ile hemen her zaman çaprazlaşma yapar. RLS, inferior tiroid arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir (21,25).

Tiroidea İma Arteri: İnsanların %0.4-12.2'sinde bulunur. Genellikle trakeanın önünde ve sağ taraftadır. İsthmusu besler. Brakiosefalik trunkustan, arkus aortadan ve sol common karotis arterden çıkabilir. Bazı boyun cerrahilerinde, özellikle trakeotomi açılması sırasında kanama riski olduğundan dikkat edilmelidir (26).

2.3.2.2. Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı

Tiroid bezi, kapsülünün hemen altında zengin bir venöz ağa sahiptir. Süperior tiroid ven ve orta tiroid venler direk internal juguler vene dökülürken, inferior tiroid venler lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik venlere dökülür (27).

2.3.2.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve birden fazla seviyeye dökülür. Tiroid bezinin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengeal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek, inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid kanserlerinde rejyonel metastaz, internal juguler ven boyunca daha yüksek ve lateral lenf nodlarına da olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup normal lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir (16).

2.3.2.4. Laringeal Sinirler

Rekurren Laringeal Sinir (RLS): Sağ RLS subklavyen arter hizasında n. vagustan ayrılırken, sol RLS arkus aorta düzeyinde n. vagustan ayrılır ve yukarıya doğru ilerler. Krikotiroid ekleme yaklaşıncı trakeoözefageal aralığa girerler. Sağ RLS toplam uzunluğu 5-6 cm civarındadır, sol RLS yaklaşık 12 cm uzunluğundadır. RLS inferior faringeal konstriktör kasın derininden seyrederek krikotiroid eklemin posteriorundan girer. Sol taraftaki RLS, trakeoözefageal olukta yukarı doğru ilerlerken, sağ RLS genelde oluğun bir miktar lateralinde seyreder ve bu yüzden iatrojenik hasarlanma riski sağ tarafta bir miktar daha fazladır. RLS, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer sinir herhangi bir sebeple hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizi meydana gelir. RLS nin çeşitli varyasyonları olabilir (28).

RLS genelde larinks içinde anterior ve posterior dallara ayrılır. Posterior dalı larinksin abduktör kaslarına (posterior krikaritenoid kas) giderken, anterior dal tiroaritenoid, interaritenoid, lateral krikaritenoid ve tiroepiglottik kaslara gider. Anterior dalın tiroaritenoid ve interaritenoid kaslara giden terminal dalları endoskopik lazer cerrahisi esnasında endolarengeal lazerin termal hasarına bağlı yaralanabilmeleri açısından önemlidir. %35-80 olguda rekurren laringeal sinirin larinkse girmeden önce de dallanabileceği bildirilmiştir (29).

RLS inferior tiroid arterden beslenir, besleyici dallar genelde sinirin ön kısmında yer alıp trakea ve özefagusu besleyen dallarla aynıdır. Sinirin uç dallarını ise inferior laringeal arter besler (30).

Süperior laringeal sinir: Kafa tabanına yakın bir yerde, juguler foramenden çıkarken vagustan ayrılır. Daha sonra aşağıya iner ve başlangıcından internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal larinksin supraglottik kısmının duyuşal inervasyonunu sağlar. Eksternal dalın ise sadece motor inervasyonu vardır ve krikotiroid kası innerve eder. Krikotiroid kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. Bu sinirin tek taraflı yaralanması durumunda seste hafif bir boğukluk oluşurken, bilateral yaralanması durumunda sesin kalitesi önemli ölçüde bozulur. Yaralanmayı önlemek için, üst pol damarları tek tek tiroid bezi üzerinde bağlanmalı ve krikotiroid kasın latereline doğru diseke edilmelidir (22).

2.4. Fizyoloji

2.4.1. İyot Metabolizması

İyot, tiroid hormonlarının yapısında yer alan ve tiroid hormon sentezi için kullanılan esansiyel bir eser elementtir. İyot gıdalar ve içme suyu ile vücuda alınır. Diyetle alınan iyodürün çoğu böbrekten hızla atılır ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından dolaşım kanından alınıp, tiroid hormonlarının yapımında kullanılır (31).

2.4.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroidin foliküler hücrelerinden T3(tiroksin) ve T4(triiodotironin) hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını önemli ölçüde etkilemektedir. Tiroid salgısının tam yokluğu bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı artması ise metabolizma hızının yüzde 60-100'ü

kadar artmasına sebep olur. Tiroid salgısı, temel olarak ön hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını süprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH)'nın kontrolü altındadır (31).

Tiroid hormonlarının oluşumu dışarıdan iyot alımına bağlıdır. Folikül hücresinde iyotun tirozine bağlanması sonucu monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. İyotlu tirozin kalıntıları olan MIT ve DIT daha sonra T3 ve T4 oluşturmak üzere birleştirilir.

Tiroid hormonları folikül içerisinde tiroglobuline (Tg) bağlanarak kolloidde depolanır. T4 ve T3'ün salınımı, tiroid foliküler hücrelerinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumu yoluyla TSH tarafından uyarılır ve bu hormonların tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlar, hedef organlara tiroksin bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin ile taşınır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0.02'si serbest halde bulunur ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonların %80'i T4, %20'si ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e dönüştürülür (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu yüzden T3 plazmada daha az miktarda bulunmasına rağmen T4'ten dört kat daha aktiftir.

T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken, T4'ün ise yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya adenozin trifosfat (ATP) bağımlı aktif transport yoluyla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanır ve etkilerini başlatırlar (31,32).

2.4.3. Tiroid Bezi Fonksiyonlarının Kontrolü

Vücutta metabolik aktiviteyi normal düzeyde sürdürmek için tiroid hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz bezi yoluyla işleyen özel geri bildirim mekanizmaları tiroid salgı hızını kontrol eder (31).

Tiroid hormon sentezini esas kontrol eden hipotalamus-hipofiz-tiroid aksıdır. Hipotalamusta yapılan tiroid releasing hormon (TRH) hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır ve TSH salınımını, ardından sentezini uyarır. TSH, foliküler hücre membranında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla adenilat siklaz ve tirozin kinazı aktive edip, siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapım ve depolanmasını arttırarak etki gösterir. TSH' nın başlıca etkileri; iyodür tutulumu, tiroglobulin sentezi, iyodotironin sentezi, glukoz oksidasyonu, pinositoz, hormon salgılama ile tiroid bezinin hacim ve vasküleritesinde artıştır. TRH' nın plazma yarıömrü yaklaşık bir saattir. Tiroid hormonları, TSH salınım ve sentezini inhibe ederler. Tiroid hormonları feedback mekanizması ile TRH' yı da baskırlar ve hipofizin TRH'ya olan duyarlılığını da azaltırlar. Vücuda alınan iyot miktarı intrinsik otoregülasyonu sağlar ve tiroid bezi buna da duyarlıdır. Fazla miktarda iyot alındığında, tiroid membranından iyot tutulumu ve organifikasyonu baskılanarak tiroid bezinde hormon salınması azalır (Wolff-Chaikoff etkisi). Noradrenalin ve diğer adrenerjik ajanlar da tiroid hücre membranına bağlanarak cAMP yapımını arttırırlar. TRH sentezi çevre ısısından etkilenir. Çevre ve vücut ısısının düşmesi TRH salınımını uyararak TSH salgısını arttırır. Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını inhibe ederler. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir (1,31,33,34).

2.4.4. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu yüzden vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır.

Tiroid hormonları mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırır. Hücre zarından iyonların aktif transportunu artırır. Böylece hücresel metabolik aktiviteler artmış olur.

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını hemen her yönüyle uyarır. Yağ metabolizmasını artırır. Vitamin gereksinimini artırır. Bazal metabolik hızı artırır. Tiroid hormon düzeyinin çok artması, genelde vücut ağırlığını azaltmasına rağmen her zaman böyle olmaz çünkü tiroid hormonu aynı zamanda iştahı da artırır ve bu da metabolik hızdaki değişiklikleri karşılar.

Tiroid hormonları kan akımı ve kalp debisini artırır. Kalp hızını ve atım gücünü artırır. Solunum derinliği ve hızını artırır. Mide bağırsak hareketlerini artırır. Merkezi sinir sistemine uyarıcı etki yapar. Tiroid hormonundaki hafif artış genelde kas cevabını güçlendirmesine karşın, aşırı artış protein katabolizmasına neden olarak kas güçsüzlüğüne yol açabilir.

Tiroid hormonları kas ve merkezi sinir sisteminde yoğun uyarıya neden olduğundan, sürekli yorgunluk hissine neden olurken; sinapslardaki uyarıcı etkisi nedeniyle uykuya dalmakta güçlük oluşturabilir.

Tiroid hormonunun artması diğer endokrin bezlerde de salgı artışına neden olur (1,31).

2.5. Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarında tanı koyabilmek için noninvazif yöntem olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi (USG), tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye; minimal invazif yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'ye başvurulabilir.

2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid disfonksiyonu ve tiroid nodüllerinin yüksek prevalansı nedeniyle tiroid fonksiyon testleri oldukça sık kullanılmaktadır.

Tiroid bezi hastalıklarında kullanılan başlıca testler şunlardır: TSH, FT3, FT4, T3, T4, TG(tiroglobulin), kalsitonin, Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO),

Tiroglobulin Antikoru (Anti-TG), TSH Reseptör Antikorları (TRAb) ve çok nadiren kullanılan T3-T4 antikorlarıdır. Ayrıca sıkça kullanılan RAIU testi, çok nadir olarak başvuru TRH testi ve T3 baskılama testi tiroid bezini değerlendirmek için kullanılan in vivo testlerdir.

Bu testlerden yaygın olarak kullanılanlar ve sık görülen hastalıklardaki tipik bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tiroid Hastalıklarında Tiroid Fonksiyon Testleri (1)

	TSH	FT4	FT3
Tirotoksikoz	Suprese	Artmış	Artmış
Primer hipotiroidizm	Artmış	Düşük/normal	Düşük/normal
TSH eksikliği	Düşük/normal/alt sınırdan	Düşük/normal	Düşük/normal
T3 toksikozu	Suprese	Normal	Artmış
Kompanse ötiroidizm	Hafif artmış	Normal	Normal

2.5.2. Radyolojik Yöntemler

USG: Ultrasonografi, tiroid bezinin büyüklüğünü, simetrisini, parenkim özelliklerini, vaskülaritesini karakterize eden görüntüler sunar. Diffüz heterojenite otoimmün tiroiditi göstermektedir. Nodüllerin bazı özelliklerine göre malignite olasılığını da tahmin ettirmektedir. Ayrıca fizik muayenede saptanamayan servikal lenfadenopatileri de tanımlayabilir.

Nodüllerin malign-benign ayrımında: halo işaretinin kaybolması, solid lezyon ve hipoekojenite (etrafındaki parenkime göre), heterojen eko yapısı, irregüler kenarlar, mikrokalsifikasyonlar (nonspesiftir %10-15; benign veya malign hastalıkta görülebilir), bez dışına yayılım, şekil olarak boyun enden daha uzun olması maligniteyi düşündürür (34).

Tiroid Sintigrafisi: Tiroid bezi tarafından tutulan radyoaktif maddenin (I131, TC99, I123, TL201) görüntülenmesi işlemidir. Tiroid hakkında anatomik değil fonksiyonel bilgi verir. Nonfonksiyone nodüller, hipofonksiyone (soğuk) olarak görülürler ve nodüllerin %90'ını oluştururlar. Soğuk nodüllerde malignite riski %15-20 olarak bilinmesine rağmen cerrahi serilerde %40 olduğu bildirilmiştir. Otonom nodüller ise hiperfonksiyone (sıcak) görülürler. Bu nodüllerde karsinom oran %1'den daha az olarak rapor edilmiştir. Sintigrafi ile ayrıca retrosternal uzanım ve ektopik tiroid dokusu olup olmadığı da görülebilir (35).

Diğer Radyolojik Yöntemler

Akciğer grafileri (ön-arka, yan), Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Pozitron emisyon tomografisi (PET)

BT ve MRG tiroid boyutunu, retrosternal uzanım olup olmadığını ve servikal lenfadenopatileri gösterdiği için tercih edilirler.

BT ve MRG için malignite kriterleri: Belirsiz sınırlar, bez dışına yayılım, lenf nodu tutulumu, çevre dokuların invazyonu olarak sayılabilir.

PET ise metastatik tiroid kanserinin lokalizasyonunu belirlemede rol oynamaktadır (34).

2.6. Hipertiroidi

Tirotoksikoz herhangi bir nedenle dolaşımda fazla tiroid hormonu bulunmasını ifade eder. Hipertiroidizm ise tiroid bezinde fazla hormon sentezine bağlı tirotoksikozu tanımlar. Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenom (TA) hipertiroidinin en sık nedenleridir. Kadınlarda 5 kat daha fazla görülür ve en sık 20-40 yaşları arasında görülür. Neredeyse tüm vakalara (>%99) intrinsik tiroid hastalığı neden olur; hipofiz kaynaklı hipertiroidi oldukça nadirdir (1,31).

Tablo 2. Tirotoksikoz Etiyolojisi

Tiroit hiperfonksiyonu ile	Tiroit hiperfonksiyonu olmaksızın
a. Basedow-Graves hastalığı b. Trofoblastik hastalıklar c. Toksik multinodüler guatr (MNG) d. Toksik adenom / soliter nodül e. Hashitoksikoz f. Jodbasedow g. Uygunsuz TSH salınımı	a. Tirotoksikozis faktisya b. Subakut tiroidit c. Ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, foliküler karsinom metastazı)

2.6.1. Hipertiroidi Klinik Bulgu ve Semptomları

Hipertiroidizm veya tirotoksikozun belirtileri arasında sinirlilik, duygusal değişkenlik, iştahsızlık, kilo intoleransı, çarpıntı, proksimal kas güçsüzlüğü, artan bağırsak hareket sıklığı ve düzensiz adet sayılabilir (32).

Tablo 3. Tirotoksikoz Belirti ve Bulguları

Genel: Terleme, 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.
Reproduktif: Kadınlarda mensrül düzensizlik, amenore, infertilite; erkeklerde jinekomasti, erektil disfonksiyon.
Göz: Egzoftalmi, kemozis, diplopi.

2.6.2. Hipertiroidi Tanısı

Hipertiroididen şüphelenilen hastaların değerlendirmesinde öncelikle iyi bir anamnez alınıp fizik muayene yapılmalı, daha sonra laboratuvar testleri ve radyolojik tetkikler ile tanı doğrulanmalıdır.

Laboratuvar testlerinden ilk yapılması gereken TSH ölçümüdür. TSH ölçümü, hipertiroidi tanısı koymada tek başına yapıldığında en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip kan tetkikidir.

TSH ölçümü sonrası hipertiroididen şüpheleniliyorsa, serbest T4(FT4) ölçümü tanısal doğruluğu artırmaktadır. Hipofiz-tiroid aksında sıkıntı yoksa FT4’deki değişiklikler, serum TSH düzeylerinde değişikliklere yol açar. Hipertiroidi tanısı almış hastaların çoğunda FT4 ve T3 değerleri yüksek olup TSH ölçülemeyecek düzeyde baskılanmıştır. FT4 ve T3 normal, TSH baskılanmış ise subklinik hipertiroidi tanısı konur. FT4 ve TSH yüksekliği varsa hipofiz adenomu açısından hastaya MR istenmelidir.

Tiroid hormonları ölçüldükten sonra, tirotoksikoz saptandığında ilk sorulması gereken şeylerden birisi de eksojen tiroid hormon alımıdır. Bu aşamadan sonra ise etyolojiyi belirlemeye yönelik yapılacak en önemli test radyoaktif iyot uptake testi (RAIU) dir (Tablo 4).

Tablo 4. Tirotoksikozda Radyoaktif İyot Tutulumu (36)

Yüksek tutulum	Hipertiroidizm (yaygın veya nodüler guatr) Hashimoto tiroiditi erken safhası Subakut tiroiditten iyileşme dönemi Antitroid tedavisinin aniden kesilmesinden sonra toparlanma döneminde Enzim bozuklukları İyot eksikliği veya açlık Hipoalbuminemi Tiroid uyarıcı hormon salgılayan tümörler (gonadal ve koryon orijinli) Gebelik
Düşük tutulum	Hipotiroidizm (primer veya sekonder) Aşırı iyot yüklenmesi (özellikle radyografik kontrast) Bazı ilaçlar Subakut veya otoimmün tiroidit Tiroid hormon tedavisi Tümörlerden tiroid hormonunun ektopik salgılanması Böbrek yetmezliği

2.6.3. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve otoimmün bir süreçten kaynaklanmaktadır. Serum IgG antikorları, TSH reseptörlerine bağlanır; yani, TSH gibi davranırlar. TSH reseptörlere 1 saatten biraz fazla bir süre bağlanırken, TSH reseptör antikorları (TSHR-Ab) tiroid bezinde 12 saat kadar uzun süreli uyarıcı etkiye sahiptir (31). Bu TSH reseptör antikorları Graves hastalığı için spesifiktir.

Yersinia enterocolitica, *Escherichia coli* ve diğer gram negatif organizmalar TSH bağlayıcı bölgeler içerir. Bu, patogenezdaki başlangıç olayının, genetik olarak duyarlı bir bireyde muhtemel moleküler taklitle neden olan bir enfeksiyon olabileceği olasılığını artırır, ancak kesin başlangıç mekanizmaları kanıtlanmamıştır (1).

Graves hastalığı diffüz guatr ve hipertiroidi, oftalmolojik bulgular ve dermatolojik (pretibial miksödem) bulgular veren 3 ana semptom grubundan

oluşmaktadır. Oftalmopati birçok vakada hipertiroidiye eşlik edebilir, ancak hastalar aynı zamanda ötiroidik veya hipotiroidik de olabilir. Eksoftalmus, tiroid antikorları tarafından orbital kasların uyarılması ve üst göz kapağının geri çekilmesinden kaynaklanır (32). Sigara oftalmopati için en güçlü risk faktörüdür, sigara içenlerde içmeyenlere göre 7,7 kat artmıştır (37).

Graves hastalığının diğer bileşenleri çok nadir görülür. Dermatopati, nadiren lenfadenopati ve splenomegali oluşabilir. Graves hastalığının ayrıca pernisiyöz anemi, vitiligo ve myastenia gravis gibi diğer otoimmün bozukluklarla da ilişkili olabileceği görülmüştür.

Hastalar genelde nüks ve remisyonlarla seyreden fluktuant bir klinik patern gösterir. Çoğu hasta sonunda hipotiroidik hale gelir (1). Burada stimulan antikorların blokan hale dönüşümü ve sonucunda kronik fibrozisi izleyen hücre harabiyeti önemli rol oynar (37).

Graves hastalığı, klinik olarak diffüz guatr ve oftalmopatiye eşlik eden yüksek T4 veya T3 seviyesi ile teşhis edilir. Çoğu durumda, tiroid iyot veya perteknetat tutulumu artmıştır. Serum TSH seviyeleri düşüktür, çünkü hipotalamus ve hipofiz bezi yüksek T4 ve T3 seviyeleri tarafından inhibe edilir. Dolaşımda TSHR-Ab 'nin varlığının saptanması da Graves hastalığını destekler (38).

2.6.4. Toksik Nodüler Guatr

Toksik nodüler guatr (TNG), tüm popülasyon için Graves hastalığından sonra hipertiroidinin en sık nedeni iken, yaşlı popülasyonda Graves hastalığından daha sık olarak görülmektedir. 40 yaş üstü ve özellikle iyot eksikliği prevalansının yüksek olduğu bölgelerde toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) hipertiroidi etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Nodüllerin patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır ancak tiroidin hipofizin kontrolü dışında çalıştığı, serum tiroid hormonları ve TSH düzeylerinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Araştırmalar devam etmekle birlikte, otonom

foliküler hücrelerde bir somatik mutasyon olduğu ve bunun cAMP kaskatını aktive ederek hücrelerin büyüme ve fonksiyonunda artışa neden olduğu düşünülmektedir (34).

Toksik adenomda sintigrafide tek sıcak nodül görülür ve nodülün aktifliğine göre salgılanan hormonların TSH'ı baskılaması sonucu 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. Radyoaktif iyot tedavisi düşünülüyorsa mutlaka -özellikle soğuk nodüller de eşlik ediyorsa- tedaviden önce biyopsi yapılarak malignite ekarte edilmelidir (39).

2.6.5. Hipertiroidi Tedavisi

Hipertiroidide üç tedavi yöntemi kullanılmaktadır: antitiroid ajanlar, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi. Tedavinin amacı, aşırı tiroid hormon üretimini ortadan kaldırmak ve hipertiroidi belirtilerini kontrol etmektir. Tedavi yöntemi, hipertiroidizmin türüne ve hastanın kişisel özelliklerine göre seçilir. Antitiroid ajanlar, öncelikle Graves hastalığının remisyonunu indüklemek veya tiroid ameliyatı ve RAİ tedavisi öncesi hipertiroidi semptomlarını kontrol etmek için hipertiroidizmin kısa süreli tedavisi için kullanılır. Cerrahi veya RAİ tedavisi kalıcı hipertiroidizm tedavisine neden olabilir, ancak bu tedavilerin her ikisi de genellikle ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi gerektiren kronik hipotiroidizm ile sonuçlanır (32).

2.6.5.1. Antitiroid İlaç Tedavisi

Antitiroid ilaçlar iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltarak, iyot salınımı ve metabolizmasını inhibe ederek etki gösterirler. Bu adımların her biri hormon üretimini inhibe etmek için bir hedef sağlar.

Tablo 5. Antitiroid ilaç mekanizmaları (33).

Antitiroid ilaç	Mekanizması
Perklorat	İyot transport inhibisyonu
Tioamid	Organifikasyon ve bağlanma inhibisyonu
İodin, lityum	T3 ve T4 deiyodinasyonu, hormon salınımının inhibisyonu
Beta blokerler	Dolaşımdaki katekolaminlerin aşırı duyarlılığını antagonize eder.
Radyografik kontrast maddeler	Serum T4 ve T3'te hızlı düşüşe neden olur.

Propiltiourasil (PTU) ve metimazol (MMI) tioamid grubunda yer alırlar ve antitiroid ilaç olarak kullanılırlar. Antitiroid ilaçlar, tiroid peroksidaz enzimini inhibe ederek, iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltarak tiroid hormon sentezini azaltırlar ve birkaç hafta içinde %90 hastada hipertiroidizmi kontrol altına alır. PTU, periferde T4'ten T3'e deiyodinasyonu da inhibe eder, bu da tiroid fırtınalı hastalarda T3 seviyelerinde daha hızlı bir düşüşe neden olur. Metimazol günde bir kez verilebilir, PTU ise her 6 ila 8 saatte bir verilmelidir. Klinik yanıt genellikle, tioamidlerle tedaviden 6-8 hafta sonra görülür. Terapi süresi genellikle 12 ila 18 aydır (40).

FDA tarafından yapılan son bir analize göre, metimazolün doğum kusurlarına neden olma olasılığı PTU'dan yaklaşık 3 kat daha fazladır. Bu nedenle, PTU hamileliğin ilk üç ayında ve hemen öncesinde tercih edilmektedir (32).

Diğer sistemik semptomları olmayan pruritik makülopapüler döküntü, tioamidlerin en sık görülen yan etkisidir. Hafif vakalarda, döküntü kendiliğinden düzelebilir. Ateş, artralji gibi sistemik semptomlar ortaya çıkarsa, tioamid tedavisi durdurulmalıdır. PTU ile hepatoselüler hasar ve MMI ile obstrüktif sarılık gelişebilir. Bir karaciğer hastalığı veya hepatit riski varsa, karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir. Agranülositoz en ciddi yan etkidir. Semptomların başlangıcı (ateş, halsizlik, boğaz ağrısı) oldukça anidir ve yüksek metimazol dozlarında ortaya çıkma riski daha fazladır. Bu durumda, tioamid uygulaması durdurulmalı ve hasta enfeksiyon açısından izlenmelidir. Diğer ciddi yan etkiler arasında periferik nevrit, nöropati, tat bozuklukları, nefrotoksisite, miyopati, artrit ve sistemik lupus eritematozus bulunur ancak bunlar çok nadir görülen yan etkilerdir (40).

Tioamidler dışında beta blokerler de tedaviye eklenebilir. Bu ilaçlar β -adrenerjik reseptörleri bloke ederek taşikardi ve diğer semptomimetik etkileri azaltmak için kullanılabilir ve yardımcı tedavi olarak kullanılır.

Tiroid fırtınası durumunda farmakolojik dozda iyodür ve glukokortikoidler de kullanılır. Glukokortikoidler genellikle şiddetli hipertiroidizmin akut tedavisine dahil edilir. T4'ün T3'e dönüşümünü azaltan ve hipofiz TSH sentezini azaltabilen yüksek dozlar gereklidir. Glukokortikoidler ayrıca antipiretik etkiye sahip olabilir. Farmakolojik dozlarda iyodür geçici olarak iyodür alımını, sentezini ve tiroid hormonunun salınımını engeller ve bu Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir. İyodür, kalp atış hızı ve kan basıncının tehlikeli derecede yüksek seviyelerde olduğu tiroid fırtınasındaki hastaların tedavisi için kullanılır. Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan bir element olan lityum da, tiroid hormonunun salınımını baskılamaktadır, ancak kronik yan etkileri tiroid hastalıklarında kullanımını sınırlamaktadır (33).

İyodürler ayrıca, bezinin boyutunu ve vaskülaritesini azaltarak bezin çıkarılmasını kolaylaştırmak için ameliyattan 10 ila 14 gün önce, tercihen tioamidlerle birlikte verilir. İyodür RAİ'den önce verilemez çünkü RAİ'nin bez tarafından tutulmasını engelleyebilir. İyodürün ana olumsuz etkileri, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (40).

2.6.5.2. Cerrahi

Tiroidektomi öncesinde hasta ötiroid hale getirilmelidir. Geleneksel uygulama, antitiroid ilacı ameliyattan 10–14 gün önce kesmek ve bezin damarlanmasını azaltan potasyum iyodür (günde üç kez 60 mg) vermektir.

Ameliyat, komplikasyon riskini azaltmak için deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Postoperatif erken dönemdeki hematoma, trakeal kompresyona ve asfiksiye neden olur. Hematomun boşaltılması için tüm dikişler hemen çıkarılmalı ve acil müdahale edilmelidir.

Laringeal sinir paralizisi %1 oranında görülür. Vokal kord hareketi ameliyat öncesi mutlaka kontrol edilmelidir. Hafif ses kısıklığı daha sık görülür ancak profesyonel şarkıcılarda olası riskler nedeniyle mümkün olduğunca tiroidektomiden kaçınmak gerekir.

Geçici hipoparatiroidizm %10'a kadar, kalıcı hipoparatiroidizm ise %1'den az görülür.

Devam eden hipertiroidi yapılan işleme bağlıdır. Graves hastalığı veya multinodüler guatrda subtotal tiroidektomi de tercih edilebilmesine karşın, nüksetme riskinin çok azalması nedeniyle, near total/total tiroidektomi daha çok tercih edilmektedir (1,22).

2.6.5.3. RAI

Radyoaktif iyot tedavisi hipertiroidizm tedavisinde ilk olarak Saul Hertz ve Arthur Roberts tarafından 1941 yılında uygulanmıştır. Hem γ , hem β ışını yayan I-131'in toplam radyasyon dozunun %73-96'sını partiküler radyasyon yani β ışını oluşturur (41,42).

Tedavinin amacı I-131 ile hipertiroidiyi ortadan kaldırmaya yetecek miktarda tiroid dokusunu destrüksiyona uğratmaktır. Bunun için verilecek doz, ampirik yöntem veya doz hesaplama yöntemi ile belirlendiğinde sonuçta anlamlı fark saptanmamıştır (36). Yüksek kür elde etmek için en az 10-15 mCi dozda tedavi verilmelidir. RAI'nin maksimum etkileri 3 ila 4 ay sonra gerçekleşir.

RAI sonrası erken dönemde tiroidit oluşarak boyunda ağrı ve hipertiroidizm ortaya çıkabilir ancak RAI'den önce tiroamidlerin veya β blokerlerinin kullanılmasıyla bu durum en aza indirgenir. Oftalmopatisi olan kişilerin RAI sonrası göz problemlerinde artış olma riski vardır. Bu yüzden oftalmopati varlığı, RAI'ye kısmi bir kontrendikasyon oluşturabilir ancak kötüleşme genellikle steroid uygulaması ile önlenir (40).

Gebelerde, sürekli emzirenlerde, hipertiroidi tedavisi sırasında tiroid kanseri şüphesi olanlarda, radyasyon güvenliği kurallarına uymayacak hastalarda RAI tedavisi kontrendikedir. 4-6 ay içerisinde hamileliği planlayan hastalarda bilinçli olarak kullanılabilir (36).

Radyoaktif iyot tioamidlere cevap vermeyen, cerrahi için uygun olmayan postadölesan hipertiroidili hastalarda kullanılır. Ayrıca tiroid operasyonu geçirmiş ve rezidüsü olan malign hastalarda ve metastatik hastalığı olanlarda da kullanılır. TA ve TMNG'da antitiroid ilaçlar işe yaramaz. Cerrahi veya RAI tedavisi gerekir. Çünkü bu hastalıklarda nodüllerden kaynaklanan hipertiroidi vardır ve TSH baskılı olduğu için nodül dışı tiroid dokusu suprese edilmiştir ve bu durum teorik olarak RAI için idealdir. Bu hastalarda verilen I-131 nodülde tutulur, TSH baskılı olduğu için geri kalan tiroid dokusunda I-131 tutulumu olmaz. Uygulanan I-131 hiperfonksiyone dokuda maksimum etki oluştururken, geri kalan doku daha az etkilenir. Böylece tedavi sonrası otonom nodülün fonksiyonu azalır ve tiroid hormon düzeyi azaldığı için TSH normale döner. Baskılanmış doku normal fonksiyonunu geri kazanır. Toksik nodüllerin tedavisinde Graves'e göre nispeten daha yüksek dozlarda I-131 kullanmak gerekir (43). Graves hastalığında TSH hormonu baskılı olmasına rağmen RAI'nin tiroid hücrelerine girişini stimülan TRAb'ları sağlar ve RAI'yi bezin tamamı tutar (40).

Hastalar tedaviden önce ötiroid hale getirilmelidir. Antitiroid ilaçlar RAI'den en az 4 gün önce kesilmeli ve 3 gün sonra tekrar başlamalıdır. PTU kullanan hastalar, RAI öncesi karbimazoldekinden daha erken antitiroid ilaçlarını kesmelidir, çünkü radyo koruyucu etkisi vardır. Birçok hastanın tedaviden sonra antitiroid ilacına tekrar başlaması gerekmez (1).

Birçok klinikte standart dozda RAI (tiroid boyutu ve kliniğe göre 5-25 mCi) verilmesine karşın doz hesaplaması hastanın klinik durumu, yaşı, kooperasyonu gibi faktörler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Hastalara tedaviden 1-2 hafta öncesinden iyotsuz diyet uygulamaları söylenir. Şiddetli tirotoksikozu olan, tiroid fırtınası riski yüksek olanlar ve yaşlı hastalar mümkünse ATİ ile ötiroid duruma getirilmelidir, hastanın klinik durumu, yaşı ve komorbiditesi olup olmadığı göz önünde bulundurularak tedavi öncesi uygun zamanda ATİ kesilmelidir. Taşikardi ve

tremoru olan hastalara RAI öncesi beta blokerler başlanmalı ve RAI tedavisi sonrası klinik bulgular kaybolana dek devam edilmelidir. Tedavi öncesi doğurganlık dönemindeki tüm kadınlara mutlaka gebelik testi yaptırılmalıdır. RAI sonrası radyasyon güvenliği açısından hastalar bilgilendirilmelidir. Hastalar özellikle ilk gün olmak üzere diğer bireylerle, özellikle çocuklar ve gebelerle yakın temas kurmamalı. Ağız teması olan şeyler bulaşıklar, diş fırçası, havlu, giysiler diğer bireylerinkine temas etmemeli ve ayrı makinelerde yıkanmalı veya atılmalı. Tuvaletten sonra sifon 2 kez çekilmeli, mümkünse ayrı bir banyo kullanılmalı mümkün değilse sonrasında banyo iyice yıkanmalı. Toplu ulaşım araçları kullanılmamalı.

Tedavi günü radyoaktif iyotun gastrointestinal absorpsiyonunu artırmak için hastalardan aç gelmeleri istenmekte, tüm hastalar bilgilendirilip tedaviyi kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onam alındıktan sonra radyoaktif iyot sıvı veya kapsül olarak oral yolla uygulanmaktadır. Tedavi etkinliği sT4 ve TSH düzeyleri ile takip edilir.3 ila 4 ay sonra, hastanın hala hipertiroidizm belirtileri, semptomları veya laboratuvar bulguları varsa, I-131 tekrar dozu uygulanabilir.

Graves hastalığının RAI ile tedavisinin yan etkileri: Hipotiroidizm temel yan etkisidir ve uzun süreli takip gerektirir. Radyasyon tiroiditi, bulantı-kusma, alerjik reaksiyon, ağızda metalik tat, gastrit, geçici lökopeni, hipospermi, oftalmopatinin ve hipertiroidizmin şiddetlenmesi ise genelde kısa süreli yan etkilerdir. Geç yan etkileri ise çok nadir olmakla birlikte kserostomi, diş çürüğü, kuru göz, kalıcı kemik iliği depresyonu olarak sayılabilir. Orbitopati saptanan hastalara, radyoaktif iyot tedavisi ile eş zamanlı olarak kortikosteroid tedavisi başlanabilir ve hastalara sigarayı bırakmaları mutlaka tavsiye edilmelidir çünkü orbitopatiyi artırdığı kesin olarak bilinen en önemli faktör sigaradır. Tedavi sonrası tiroidit gelişen hastalara da ayrıca nonsteroid antienflamatuar ilaç veya gerektiğinde kortikosteroid tedavisi verilebilir. RAI sonrası artmış malignite riski yoktur (36).

3. MATERYAL VE METOD

‘Radyoaktif İyot Tedavisi Tiroid Boyutu ve Trakeal Çapı Etkiler mi?’ başlıklı çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (13.03.2019 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/225 sayı ile) alındı.

Hasta grubu

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bölümü Polikliniği’ne başvurup, Mart 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında hipertiroidi nedeniyle 20 mci radyoaktif iyot tedavisi alan 30 hasta dahil edildi. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra boyun MRG çekildi. RAI tedavisinin maksimum etkisi 4-8 hafta içinde ortaya çıkar ve tiroid fonksiyonlarındaki iyileşme 6 aya kadar devam edebilir. Bu yüzden biz de kontrol MRG’lerimizi tedaviden 6 ay sonra çektik.

Hastaların boyun MRG’lerinde tiroid ve trakea hacimleri stereolojik bir yöntem olan Cavalieri metodu ile objektif olarak ölçülerek RAI öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldı.

3.1. Cavalieri Metodu

Stereoloji terimi, Yunancada üç boyutlu cisim, üç boyutluluk anlamına gelen “stereos” kelimesinden türemiştir (44). Stereoloji, üç boyutlu örneklerin, iki boyutlu kesitlerinden elde edilen veriler kullanılarak, gerçekte üç boyutlu özelliklerine ait yorumlar yapmaya yarayan bilim dalı olarak tanımlanmaktadır (45).

Stereolojide yaygın bir uygulama alanı bulan Cavalieri metodu 300 yıl kadar önce İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından geliştirilmiştir (46). Bu metod, oldukça basit ve ucuz yöntemlerle, gerek makroskobik, gerekse mikroskobik tüm yapıların hacim ve onunla ilişkili ölçümlerinde rahatlıkla kullanılabilir.

Cavalieri prensibini uygulamak için, hacmi hesaplanmak istenen yapı eşit aralıklı ve birbirine paralel kesilerle başından sonuna kadar dilimlere ayrılır. Daha sonra her bir dilimin aynı yöne bakan yüzeylerinin alanları uygun bir yöntemle hesaplanır. Tüm dilimlerden elde edilen toplam yüzey alanı değeri, dilimlerken kullandığımız ortalama dilim kalınlığı ile çarpılırsa, yapının toplam hacminin tarafsız bir hesaplaması elde edilir (47).

Bu işlem matematiksel olarak ise şu şekilde ifade edilir;

$$V_{ref} = \sum a_i \times t$$

Denklemde V_{ref} ; ilgilendiğimiz yapının toplam ya da referans hacmi,
 a_i ; i numaralı kesitteki yapı izdüşümünün yüzey alanını,
 t ; ortalama kesit kalınlığını gösterir.

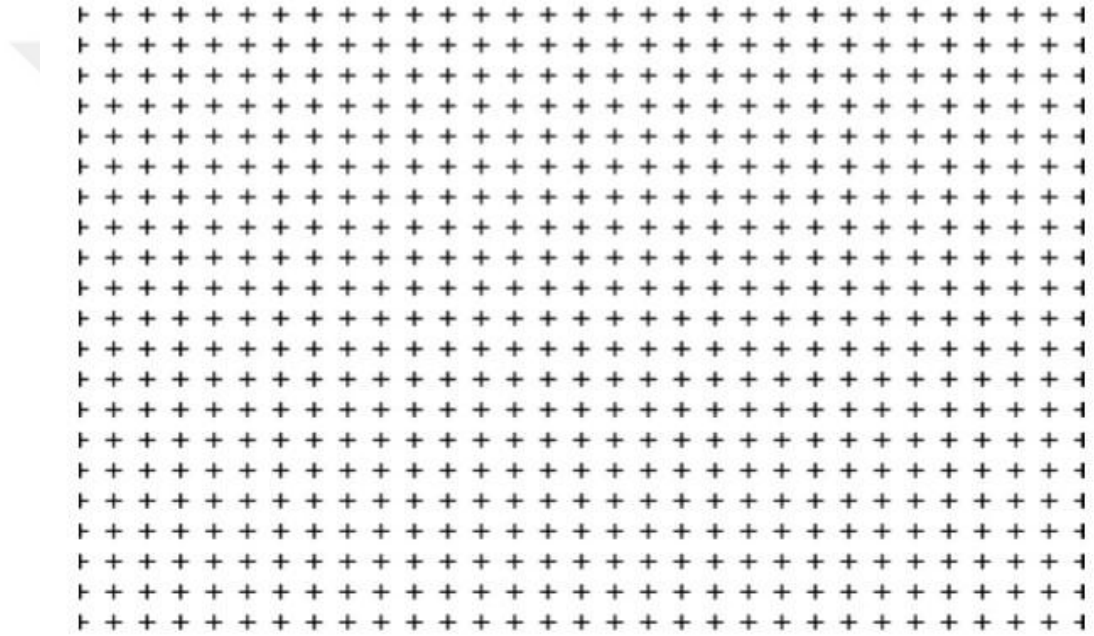
Mikroskobik kesitler ve makroskobik dilimler üzerine uygulayabileceğimiz Cavalieri prensibi için ilk adım yüzey alanını hesaplamaktır. Bunun için bilgisayar destekli görüntü analiz cihazları kullanılarak planimetrik olarak izdüşüm alanları doğrudan ölçülebileceği gibi, yüksek doğrulukta ölçüm yapmak için mutlaka bilgisayara ihtiyaç yoktur (47).

Bu amaçla noktalı alan ölçüm cetveli kullanmak stereolojide sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak yapılan ölçümler, diğer planimetrik ölçümlerden daha kısa sürede ve daha güvenilir sonuçlar verdiği gibi maliyeti de oldukça düşüktür (48).

Noktalı alan ölçüm cetvelleri birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan (şekilde artıların kollarının kesişim yeri) oluşan sistematik nokta dizgeleridir (şekil 3). Böyle bir dizgede, her bir artı işaretinin orta noktası, cetveldeki bir noktayı temsil eder. Bu noktalardan her biri ise, dört adet noktanın arasında kalan bir birim cetvel alanını temsil etmektedir ($P(a)$). Aralarındaki sabit mesafesi bilinen böyle bir noktalı alan ölçüm cetveli, alanı hesaplanmak istenen herhangi bir kesit görüntüsü üzerine rasgele biçimde atılırsa, yapının kesitteki izdüşümü üzerine isabet

edecek noktaların sayısı, bu izdüşümün kesitte temsil ettiği alan miktarıyla doğru orantılı olacaktır. Yani, izdüşüm ne kadar büyükse, içine o kadar fazla sayıda nokta isabet edecektir. Bu noktaların her biri belli bir birim alanı ($P(a)$) temsil ettiğinden, ilgilendiğimiz izdüşümün sınırları içine düşen toplam nokta sayısının ($\sum P_i$) bu birim alan değeriyle çarpımı, bize o kesitteki izdüşümün toplam alanının (A_i) tarafsız bir hesaplamasını verecektir (47,48).

$$A_i = \sum P_i \times P(a)$$

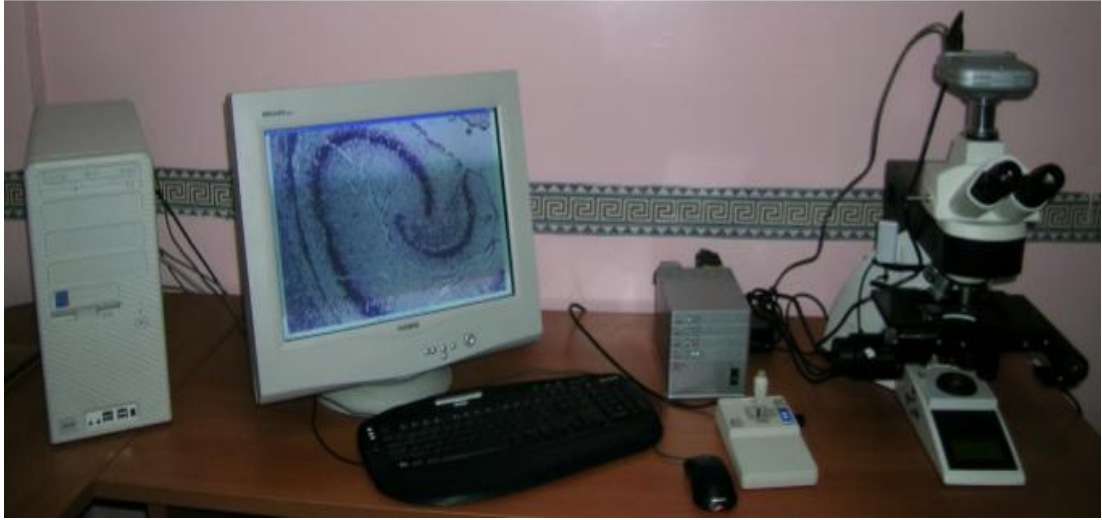


Şekil 3. Noktalı alan ölçüm cetveli

Kesitlerde ilgilendiğimiz bölgenin izdüşümlerinin toplam alanını hesapladıktan sonra, toplam hacmi elde etmek için, bu toplam alan değerini, dilimleri veya kesitleri elde ederken kullandığımız ortalama kesit kalınlığı değeriyle çarpmamız yeterli olacaktır. Bu şekilde yapının toplam hacminin tarafsız bir hesaplamasını elde edebilmekteyiz (49).

Kesitler Üzerinde Alan Ölçümü ile Tiroid ve Tiroid Kesitlerindeki Trakeanın Toplam Hacminin Hesaplaması

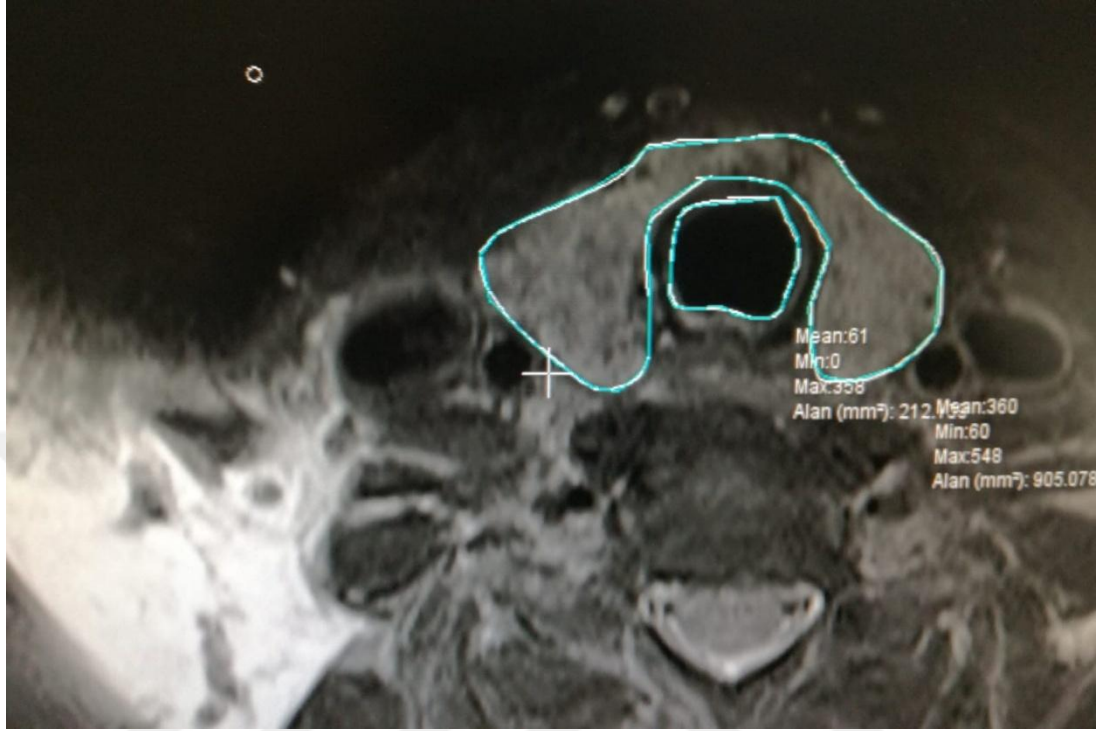
Cavalieri metodu doku veya organların hacmini hesaplamak için kullanılan özel bir metottur. Bu çalışmamızda, Cavalieri metodu ile alan hesaplaması yapılan bir noktalı alan cetveli içeren özel bir yazılıma sahip Stereo-Investigator (versiyon 7.0, Microbrightfield, Colchester, VT) olarak isimlendirilen bir alet sistemi kullanıldı. Bu alet ve sistemi, dijital kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize bir sistem ve bunların kullanımı kontrol eden yazılımı bünyesinde bulunduran gelişmiş bir bilgisayardan oluşur (Şekil 4). Biz bu alet sisteminin sadece bilgisayarını kullandık.



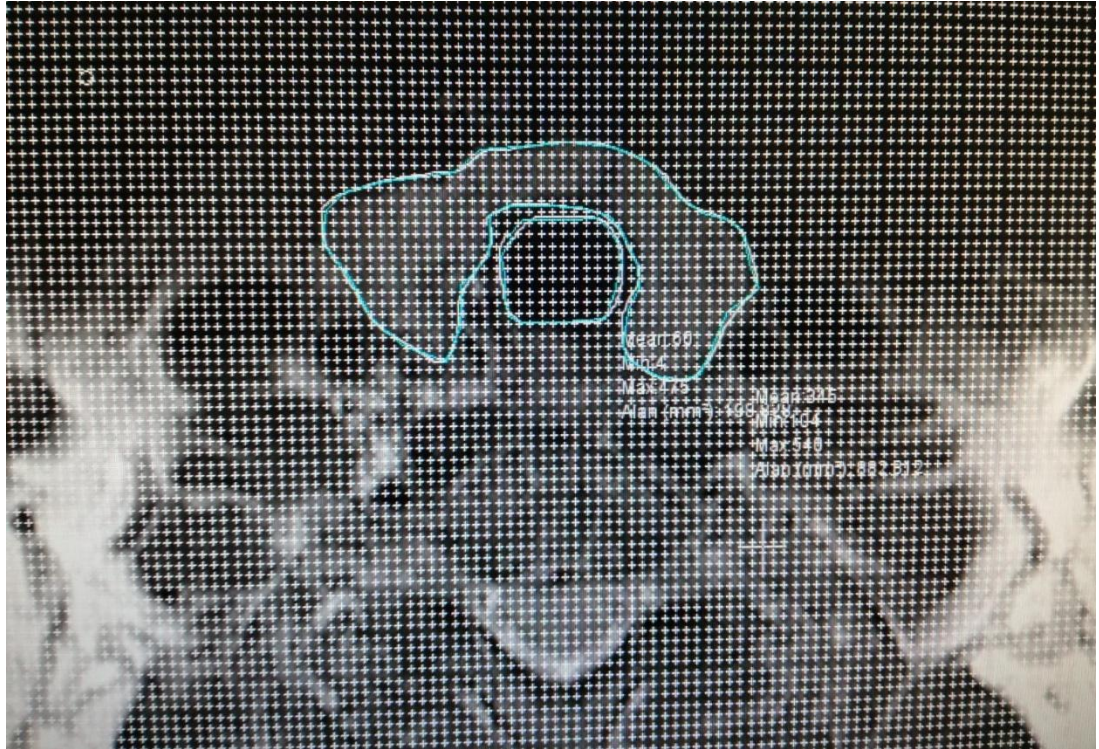
Şekil 4. Stereo-Investigator (sürüm 7.0, Microbrightfield, Colchester, VT)

Çalışmamızda, hastalara RAI tedavisi öncesi ve tedaviden 6 ay sonrasında 5 mm kesitlerle boyun MRG çekildi. MRG görüntülerindeki tiroid kesitleri seçildi. Kesitlerdeki tiroid ve trakea dış hatları işaretlendi (şekil 5). Daha sonra birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan sistematik nokta dizgelerini içeren noktalı alan cetveli bilgisayarda kesit üzerine bırakıldı (şekil 6). Bu bırakılan noktalı alan cetvelinin sıklığı uygun bir hata katsayısı değerine göre belirlenir.

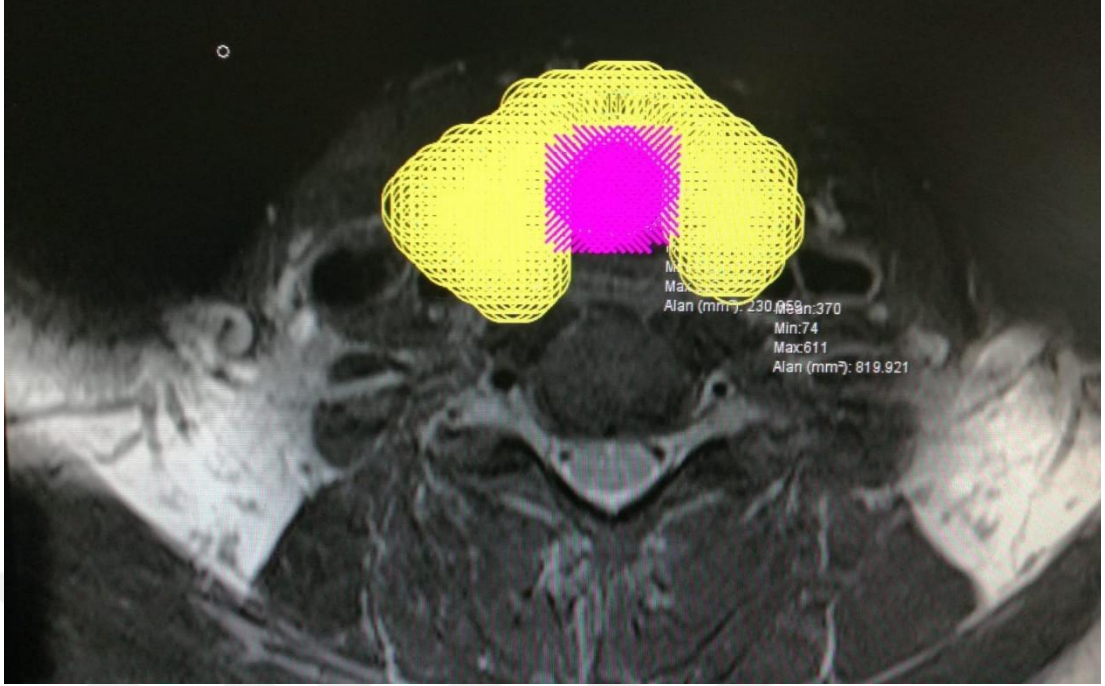
Daha sonraki aşamalarda, tiroid ve trakea üzerine gelen noktalar ayrı ayrı renkli işaretleyiciler ile işaretlendi (şekil 7).



Şekil 5. MRG kesitlerinde tiroid ve trakea dış hatlarının işaretlenmiş görüntüsü



Şekil 6. Noktalı alan cetvelinin bilgisayarda kesit üzerine bırakılmış hali



Şekil 7. Tiroid ve trakea üzerine gelen noktaların ayrı ayrı renkli işaretleyiciler ile işaretlenmiş hali

Aşağıda belirttiğimiz referans hacim formülüne göre her bir kesitteki

$$\text{Referans } V = t \times \frac{a}{p} \times \Sigma P$$

Bu formüldeki ifadeler;

V: referans hacim,

t: kesit kalınlığı ya da yöndeş yüzeyleri arasındaki mesafe,

a/p bir noktanın temsil ettiği alan,

ΣP : bir kesitteki işaretli tiroid ve trakea üzerine düşen toplam nokta sayısıdır.

Tüm hastalar için, tiroidi içeren bütün kesitler için aynı işlemler uygulandı. Son olarak ise Cavalieri prensibine uygun olarak aşağıdaki toplam hacim formülüne göre, yazılım tarafından otomatik olarak tiroid ve trakea için ayrı ayrı toplam hacim hesaplaması yapıldı.

$$V_{\text{toplam}} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$$

Formülün simgeleri:

V_{toplam} : toplam hacim

V_1 : birinci kesitteki tiroid/trakea hacmi

V_2 : ikinci kesitteki tiroid/trakea hacmi

V_n : sonuncu kesitteki tiroid/trakea hacmi

İstatistiksel Analizler

Veriler Windows SPSS 20 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tedavi öncesi tiroid hacmi ile tedavi öncesi ve sonrası tiroid hacimleri arasındaki fark ve tedavi öncesi ve sonrası tiroid/trakea hacim değerleri oranı parametreleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek için pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası tiroid ve trakea hacim değerleri karşılaştırılması bağımlı örneklem T testiyle yapıldı.

P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mart 2018 –Ocak 2019 tarihleri arasında hipertiroidi nedeniyle 20 mci RAI tedavisi almış olan 30 hasta dahil edildi. Serimizde elde edilen veriler tablo 6-8 ve şekil 8-10’da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların Yaş Dağılımı

	Yaş
Minimum	36
Maksimum	84
Ortalama	61.04

Hastaların yaşları 36 ila 84 arasında (ortalama 61.04) değişmektedir.

Tablo 7. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Frekans	Yüzde
Erkek	9	30
Kadın	21	70
Toplam	30	100

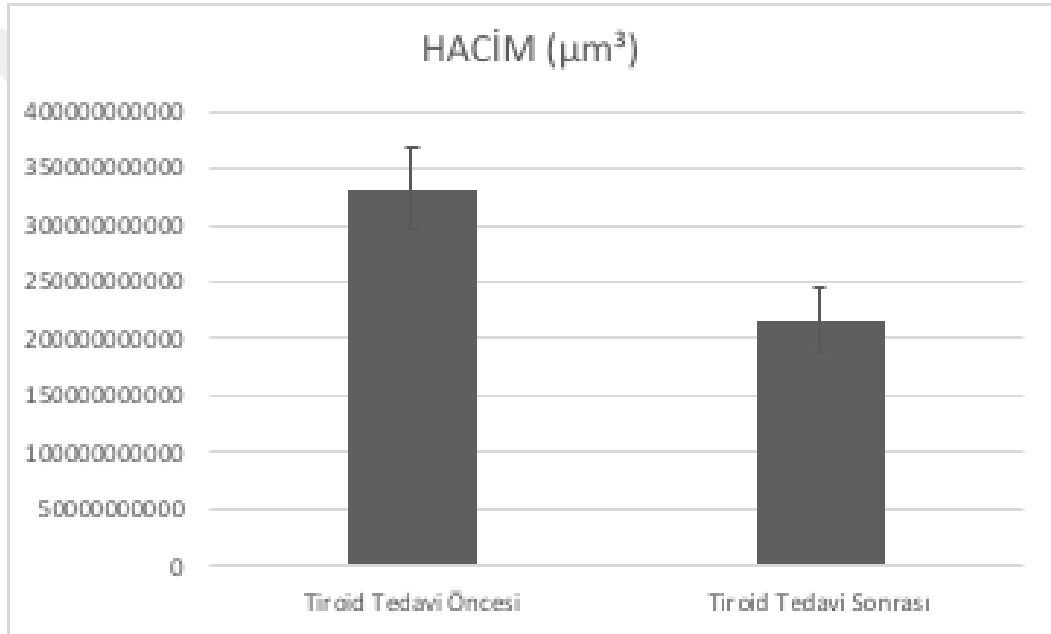
Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 9 tanesinin (%30) erkek, 21 tanesinin (%70) kadın olduğu görülmektedir. Tiroid hastalığı yönüyle literatüre göre erkek hastamız daha fazla idi.

Tablo 8. Hastaların RAI öncesi ve sonrası tiroid ve trakea hacim değerleri

	Minimum hacim(μm^3)	Maximum hacim(μm^3)	Ortalama hacim(μm^3)
Tedavi öncesi tiroid hacmi	5962500000	58644000000	331940725000
Tedavi sonrası tiroid hacmi	6761250000	57127500000	216330725000
Tedavi öncesi trakea hacmi	1692000000	7166250000	42768375000
Tedavi sonrası trakea hacmi	1701000000	9945000000	48594875000

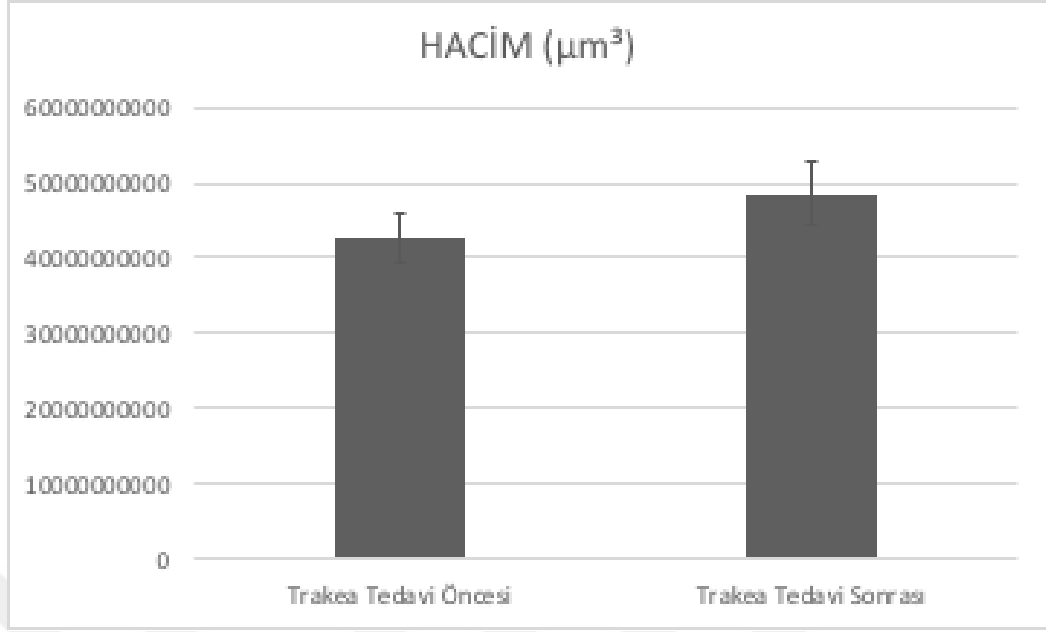
4.1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid ve Trakea Hacim ve Yüzde Değerleri

Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda tiroid ve trakea hacim değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0.0001$ ve $p \leq 0.05$). Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası tiroid hacimleri yüzde olarak karşılaştırıldığında tiroid hacminin %36.06 azaldığını bulduk. Bağımlı örneklem t testi ile hesaplanan p değeri $p < 0.0001$ çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulundu. 3 hastada minimal hacim artışı olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacim Ortalamaları

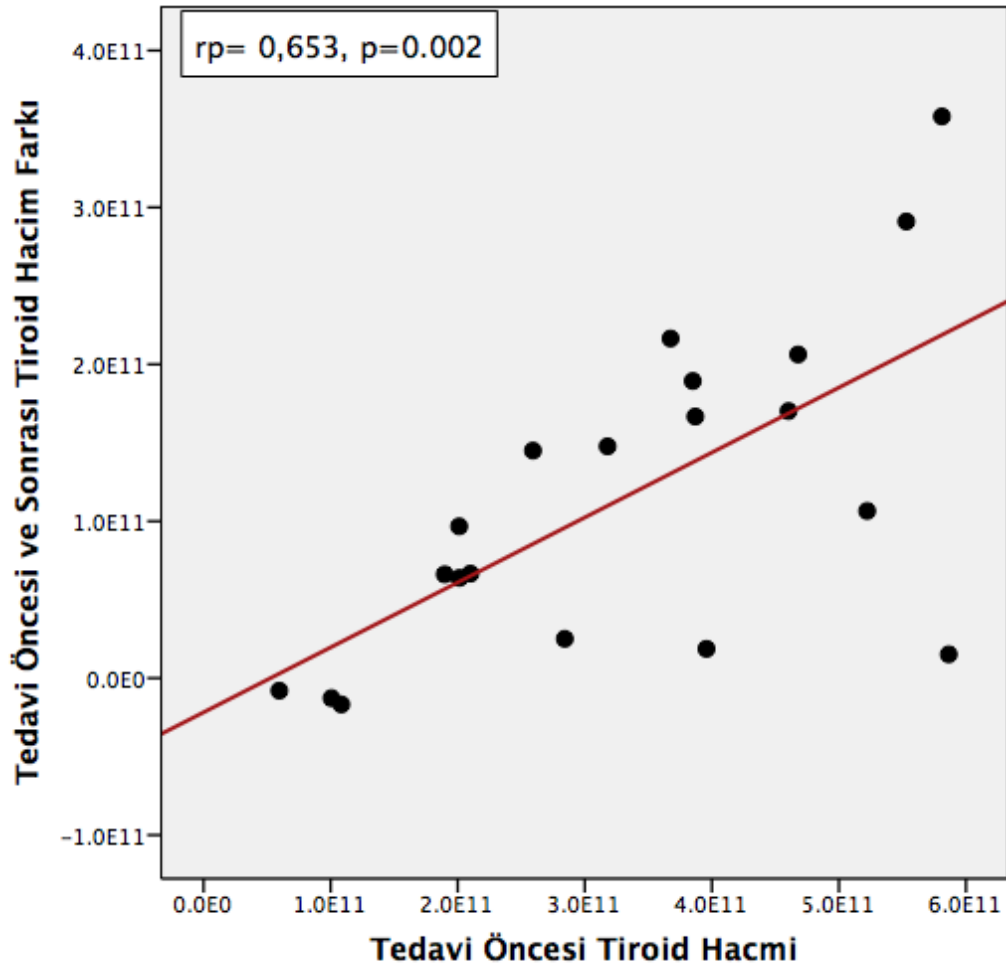
Tedavi öncesi ve sonrası trakea hacimleri yüzde olarak karşılaştırıldığında ise trakea hacminin %12.76 arttığını bulduk. Bağımlı örneklem t testi ile hesaplanan p değeri $p \leq 0.05$ çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulundu. 4 hastada trakea hacminde azalma, 3 hastada ise hacim değişikliği olmadığı görüldü ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ve hiçbir hastamızda tedavi sonrası akut dönemde solunum sıkıntısı gözlenmedi.



Şekil 9. Tedavi Öncesi ve Sonrası Trakea Hacim Ortalamaları

4.2. Tedavi Öncesi Tiroid Hacmi ile Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacimleri Arasındaki Farkın Korelasyon Analiz Bulguları

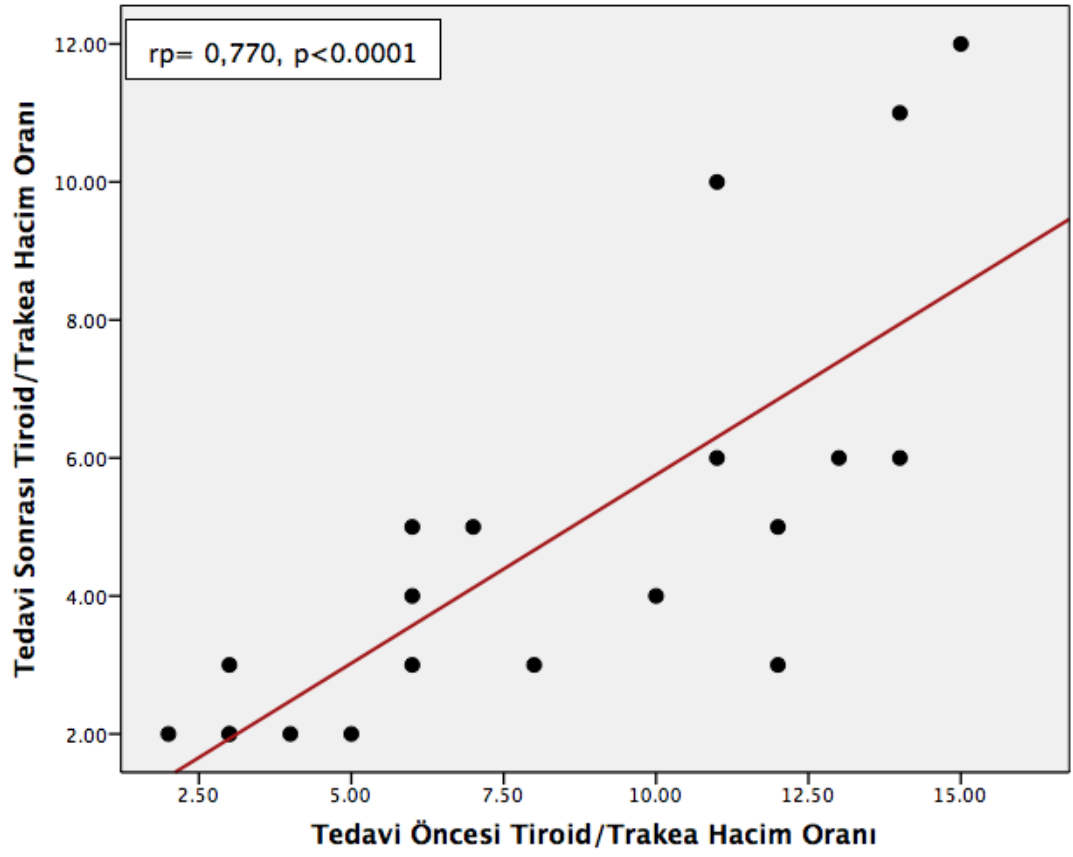
İstatistiksel analizlere göre; tedavi öncesi tiroid hacmi ile tedavi öncesi ve sonrası tiroid hacimleri hacim farkı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r_p = 0,653$, $p=0.002$). Buna göre tedavi öncesi tiroid hacmi ne kadar büyükse tedavi sonrası hacim azalmasının o oranda daha fazla olduğu saptandı.



Şekil 9. Tedavi Öncesi Tiroid Hacmi ile Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid Hacimleri Arasındaki Farkın Korelasyonu.

4.3. Tedavi Öncesi ve Sonrası Tiroid/Trakea Hacim Değerleri Oranının Korelasyon Analiz Bulguları

Tedavi öncesi ve sonrası tiroid/trakea hacim değerlerinin arasında pozitif korelasyon saptandı ($r_p= 0,770, p<0.0001$). Buna göre tedavi öncesi tiroid/trakea hacim oranlarının tedavi sonrası tiroid/trakea hacimleriyle orantılı olduğunu saptandı.



Şekil 10. Tedavi öncesinde tiroid/trakea hacim oranı ile tedavi sonrası tiroid/trakea hacim oranı arasındaki korelasyon.

5. TARTIŞMA

Hipertiroidi toplumda sık olarak görülen endokrin bir bozukluktur. Bu durum bazı hastalarda semptom vermediği gibi, bazı hastalarda da günlük yaşamı etkileyen ciddi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Tiroid hormonları bazal metabolizma hızının ana düzenleyicisidir. Tiroid hormonunun önemli eylemlerinin başında kalp atım hızını, ventilasyonu artırmak ve periferik direnci azaltmak gelir (38).

Ayrıca hipertiroidi hastalarının çoğunda, tiroid bezi normal boyutunun iki ila üç katına kadar yükselir. Hiperplazi ve foliküllerde artış ile hücre sayısı büyük ölçüde artar. Ayrıca, her bir hücrenin salgılama hızı da birkaç kat artar (31).

Tiroid bezinin boyutundaki artışa bağlı olarak bazı hastalar kozmetik açıdan sıkıntı çekmekte, bazı hastalar ise tiroid ve trakeanın yakın anatomik komşuluğu nedeniyle trakeaya olan basıdan dolayı solunum sıkıntısı çekmektedir.

Hipertiroidi tedavisinde üç ana yöntem kullanılmaktadır. Antitiroid ilaç tedavisi, cerrahi ve RAI tedavisi. Tedavi yöntemi hastaya göre seçilmektedir. Hangi tedavinin öncelikli kullanılması gerektiği konusunda tüm dünyada fikir birliği yoktur. Genelde hafif semptomları olan yeni tanı almış hipertiroidi hastalarının tedavisinde antitiroid ilaçlar tercih edilmektedir. Ancak yan etkilerinden dolayı ilaç tedavisi uzun süreli önerilmemektedir (5).

I 131 tedavisi Graves için 70 yıldan daha fazla süredir, benign nodüler guatr için ise 30 yıldır kullanılmaktadır. I 131 tedavisi sadece hipertiroidiyi tedavi etmekle kalmaz aynı zamanda tiroid volümünü de azaltır (50).

Çok geniş guatlarda ise genelde cerrahi tercih edilir. Çünkü I 131 daha az etkilidir ve genelde 2. tedaviyi gerektirir (51,52). Cerrahi hem tirotoksikozu çözmede hem de bası semptomlarında daha etkili bir çözümdür ancak ömür boyu hormon replasmanı gerekir ve hipoparatiroidizm ve kalıcı rekürren sinir paralizi gibi komplikasyon riskleri vardır (6).

I 131 tedavisi cerrahi ile kıyaslandığında daha ucuz bir tedavidir (53). Ayrıca oral olarak verilebilir ve tek dozda tedavi imkanı sağlar. I 131 tedavisi beta partikülü ışınımı ile tiroid folikül hücrelerinde radyasyon maruziyetine neden olur. Bunun sonucunda hücre nekrozu, ardından inflamasyon ve fibrozis gelişir. Böylece hormon sentez kapasitesi azalır ve böylece hipertiroidide etkin tedavi olanağı sağlar (54,55).

Özellikle toksik nodüler guatr hastaları RAI tedavisi için ideal hastalardır. Çünkü toksik nodüler guatrda I 131 hiperfonksiyone otonom nodül/nodüller içinde yoğunlaşırken, paranodüler tiroid dokusu daha az ışınlama alır. Böylece toksik nodülü olan hastaların %80 veya daha fazlası 12 ay içinde ötiroidizm elde eder ve uzun süreli kalıcı hipotiroidizm riski grave göre çok daha düşüktür (56-59).

I 131 tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada tiroid volümünün 1 yılda %35-50 azaldığı bulunmuştur (60-71).

Biz de çalışmamızda tedaviden 6 ay sonra tiroid hacim azalmasının %36.06 olduğunu bulduk. Çalışmamız literatür ile uyumlu idi.

Daha uzun takiplerde daha fazla azalma beklenebilir. Bireysel cevap değişebilir ancak semptomlar sıklıkla iyileşir ve hasta memnuniyeti yüksektir (63,65,67).

Verelst ve ark. en iyi sonuçlara 1 yıldan daha kısa sürede ulaşıldığını ancak maksimum etkiye 24-30 ayda ulaşıldığını gözlemlemişlerdir (69).

Bonnema ve ark. 43 hasta ile yaptıkları çalışmada I 131 tedavisi öncesi, tedaviden 1 yıl ve 3 yıl sonra USG ile tiroid hacmini ölçmüşler. 1 yıl sonra tiroid hacminin %50'ye yakın azaldığı görmüşler. 3 yılın sonunda ise 1 yıl sonraya göre anlamlı bir fark görmemişler (72).

Yetersiz hacim azalması nedeniyle semptomlar devam ederse ikinci bir I 131 tedavisi verilebilir (68).

Substernal guatr olması I 131 tedavisinden elde edilen olumlu sonuçlara engel değildir (73,74). Bununla birlikte, bu tür guatrlar çoğu zaman büyüktür ve eşdeğer radyasyon dozları uygulanmasına rağmen, I 131 tedavisi ile nispi guatr azalması, başlangıç guatr hacmi ile ters orantılıdır (61). Bu çalışmanın aksine biz çalışmamızda önceki tiroid volümü ne kadar fazla ise tiroid hacim azalmasının o oranda fazla olduğunu bulduk.

Massaro ve ark. 75 hasta ile bir çalışma yapmışlar. 27 MNG, 32 Graves, 16 uninodüler guatr hastasında I 131 tedavisi öncesi ve sonrası USG ile tiroid volümlerini ölçmüşler. Tedaviden 12 ay sonra Graveste 28.6%, MNG de 53.3%, uninodüler guatrda 57.8% hacim azalması olduğunu görmüşlerdir (75).

Tiroid hacmindeki azalma bazal tiroid hacmine ve RAI uptakeine göre değişmektedir (76,77). Çok büyük guatrlarda yeterince tiroid volüm azalması olmaması I 131 kullanımını kısıtlamaktadır. Daha fazla volüm azalması sağlamak için I 131 dozu artırılabilir fakat o zaman da vücuda alınan radyasyon dozu çok artmış olur (78). Çok büyük guatrların yanında RAI uptakei az olan guatrlarda da I 131 başarısı azalmaktadır.

Tiroid ışınımını arttırmak için tiroid RAIU artırılabilirse, I 131 tedavisinin başarı şansı artırılabilir. Yıllar boyunca düşük iyotlu diyet, lityum ve diüretikler için çeşitli önlemler alınmıştır. Ancak şimdiye kadar bu konuda bulunan en güçlü etken rhTSH (recombinant human TSH)dir. RhTSH, I 131yarı ömrünü etkilemeden, 24 saatlik RAIU'yu %100 veya daha fazla arttırır (79-83).

Uzun yıllardır I 131 kullanımına rağmen, çok büyük guatr hastalarında çok fazla tercih edilmemektedir. Bunun nedenin zaten büyük olan tiroid bezinin I 131 etkisi ile akut dönemde daha da büyümesi ve trakeayı daha da sıkıştırmasından kaygılanılması olduğu belirtilmiştir (84).

Ancak bu korkulan komplikasyon klinik uygulamada meydana gelmemiş ve dökümente edilememiştir (61). Bizim çalışmamızda da hiçbir hastada akut dönemde solunum sıkıntısı meydana gelmedi.

Literatürde RAI tedavisinin trakeal çapı etkileyip etkilemediğini göstermek için yapılan birkaç çalışma vardır.

Bonnema ve ark. 23 tane hacmi 150 ml den büyük MNG li hastaya yüksek doz ort. 61 mci (26-124 mci) I 131 vermiş. Hastalara tedavi öncesi, tedaviden 1 hafta ve 1 yıl sonra 8 mm kesitlerle boyun MRG çekilmiş. Aksiyel kesitlerde tiroid ve trakeal boyutlar hesaplanmış. Trakeanın en küçük kesit alanı tedaviden sonraki 1 hafta içinde %9.2 azalmış, 1 yılın sonunda ise trakeal alan % 17.9 artmış. Tiroid hacminin ise 1 hf sonra %15, 1 yıl sonra %34 azaldığı gözlenmiş. Tedavi süresince hiçbir hastada akut solunum yolu sıkıntısı yaşanmamış (61). Biz de çalışmamızda trakeal hacmin tedaviden 6 ay sonra %12.76 genişlediğini bulduk.

Albino ve ark. 22 hastada I 131 ile tedavi öncesi, tedaviden 2, 7, 180 ve 360 gün sonra boyun MRG çekerek trakea çapı ve tiroid hacmini ölçmüşler. Trakeal kompresyon, trakeal kesit alanı (TCA) belirlenerek dolaylı olarak tahmin edilmiş. 2. ve 7. günde tiroid volümü değişmezken, 6. Ayda ve 12. Ayda giderek daha fazla azalma olduğu görülmüş. Tedaviden sonra TCA'da anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiş (85).

Çalışmamızın amacı RAI tedavisinin tiroid boyutu ve trakeal çapa olan etkisini objektif bir metod ile ortaya koymaktır. Çalışmamızda tedaviden 6 ay sonra trakeanın %12.76 genişlediğini, tiroid hacminin %36.06 azaldığını tespit ettik. Büyük tiroidlerde RAI tedavisinden uzaklaşmanın sebebi olarak akut trakeal sıkışma ve solunum sıkıntısı gösterilmektedir ancak biz çalışmamızda herhangi bir hastada akut solunum sıkıntısı yaşamadık. Literatürde de solunum sıkıntısı yaşanmadığını destekleyen yayınlar mevcuttur. Bizim hastalarımızda tedaviden 6 ay sonra bası ortadan kalkıp semptomlarda rahatlama meydana geldi. RAI tedavisinin korkulduğu gibi akut dönemde solunum sıkıntısına sebep olmadığını, uzun dönemde de güvenli bir şekilde hastalarda rahatlama sağladığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz çalışmamızda 30 tane 20 mci RAI tedavisi alan hipertiroidi hastasına tedaviden önce ve tedaviden 6 ay sonra boyun MRG çektik. Boyun MRG de tiroidi içeren kesitlerde tiroid ve trakea dış hatlarını işaretledik ve objektif bir metod olan Cavalieri metodu ile bütün kesitlerden tiroid ve trakea hacimlerini hesapladık. Hastaların önceki ve sonraki MRG lerinden elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırdık. Trakea hacminin tedavi sonrasında %12.76 arttığını saptadık. RAI tedavisi sonrası trakea hacim artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$). Tiroid hacminin ise %36.06 azaldığını saptadık. RAI tedavisi sonrası tiroid hacim azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

Hiçbir hastamızda tedavi süresinde akut solunum yolu sıkıntısı gelişmedi. Bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile uyumlu idi. Literatürden farklı olarak bulgularımızı objektif bir metod olan Cavalieri metodu ile elde ettik.

Büyük tiroidlerde hastalar cerrahi yerine radyoaktif iyot tedavisine yönlendirilebilir. Böylece cerrahi komplikasyon risklerine de maruz kalınmamış olur. Erken dönemdeki etkileri de net olarak değerlendirebilmek için daha fazla hasta ile erken dönemde de objektif bir metod ile trakeal hacim ölçülen çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kumar and Clark's Clinical Medicine.Ninth Edition; 2017. p1175-1240
2. Brent G.A. Clinical practice. Graves' disease. The New England journal of medicine 2008; 358:2594-2605
3. Derwahl M, Studer H. Multinodular goitre: 'Much More To It Than Simply Iodine Deficiency'. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000;14(4): p577-600.
4. Bahn RS, Burch HB, Cooperetal DS.“Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of The American Thyroid Association and American Association of Clinical endocrinoloigists,”Endocrine practice 2011; 17: p.456–520
5. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. JAMA: Jam Med Assoc 2004; 291: 228–38.
6. Darr EA, Randolph GW, “Management of Laryngeal Nerves and Parathyroid Glands at Thyroidectomy,” Oral Oncology; 2013: 49. 665–670
7. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012; 97: 4549–4558
8. Charkes ND. Retreatment of Graves' Disease with Radioiodine 131I. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine 1999; 40: 215–216
9. Liu B, Tian R, Peng W, et el. Radiation Safety Precautions in (131)I Therapy of Graves' Disease Based on Actual Biokinetic Measurements. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015;100: 2934–2941
10. Diehl LA, Garcia V, Bonnema SJ. et al. Management of the Nontoxic Multinodular Goiter in Latin America: Comparison with North America and Europe, an Electronic Survey. J Clin Endocrinol Metab. 2005 ;90(1): 117-123.
11. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Investigation 2010; 33: 1–50.

12. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, et al. Thyroid Nodule Guidelines: Agreement, Disagreement and Need for Future Research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–61.
13. Bruce M, Carlson MD. Head and Neck. In: Bruce M. Carlson MD, editors. *Human Embryology and Developmental Biology*, Sixth Edition; 2019 .p279-317
14. Moore KL, Persaud T, Torchia MG. Pharyngeal Apparatus, Face, and Neck. In: Moore KL, Persaud T, Torchia MG editors. *The Developing Human*. Eleventh Edition; 2020. P143-180
15. Maneenin C, Maneenin N, Iamsaard S. Anatomical Variations of Thyroid Glands in Northeastern-Thai Embalmed Cadavers. *Int. J. Morphol.* 2019; 37(1): 136-140
16. Netter FH, Young WF. Thyroid. In: Netter FH, Young WF, editors. *Netter Collection of Medical Illustrations - Endocrine System*. Second Edition; 2011. P35-63
17. White BA, Harrison JR, Mehlmann LM. The Thyroid Gland In: White BA, Harrison JR, Mehlmann LM. editors. *Endocrine and Reproductive Physiology*. Fifth Edition; 2018 .p125-141
18. Gartner LP. Endocrine System. In: Gartner LP editor. *Textbook of Histology*. Fourth Edition; 2017. P345-372
19. Toprak M. Tiroid ve paratiroid cerrahisi, Toprak M(ed.) T.K.B.B.V. Akademi toplantı mezunları mezuniyet sonrası eğitim kitapçıkları serisi:7 2011
20. Moses KP, Banks JC, Nava PB, Petersen DK. Introduction to the Head and Neck. In: Moses KP, Banks JC, Nava PB, Petersen DK editors. *Atlas of Clinical Gross Anatomy*. Second edition; 2013. P8-11
21. 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; P11-97.
22. Naidoo D, Boon J.M, Mieny C.J, et al. Relation of the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve to the Superior Pole of the Thyroid Gland: An Anatomical Study *Clinical Anatomy* 2007; 20: 516–520
23. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC ed. *Principles of Surgery*, 7th ed. McGraw-Hill New York. 1999; 36: 1661-1687

24. Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield LJ (ed). In: Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice;2011
25. Jonathan H. Sherman, Gene L. Colborn Absence of the Left Inferior Thyroid Artery: Clinical Implications Clinical Anatomy 2003; 16: 534–537
26. Doris G.Y, Rajeev R, Akhil B.C, Renuka K. An Unusual Origin and Course of the Thyroidea İma Artery, with Absence of Inferior Thyroid Artery Bilaterally- Surgical and Radiologic Anatomy 2019; 41: 235–237
27. Gray H, Carter HV. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia; 2000.
28. Weisberg NK, Spengler DM, Netterville JL. Stretch-İnduced Nerve İnjury as a Cause of Paralysis Secondary to the Anterior Cervical Approach. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Mar; 116(3): 317-26.
29. Bulent Y, Harun T, Nergis C, Hasan O. Laryngeal Branching Pattern of the Inferior Laryngeal Nerve, Before Entering the Larynx. Surg Radiol Anat 2006; 28: 339–342
30. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical Anatomy of the Laryngeal Nerves as Related to Thyroid Surgery. Laryngoscope. 2002 Feb; 112(2): 386-92.
31. Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones Chapter 77. In: Hall JE. Ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Thirteenth Edition; 2016. p951-963
32. Brenner GM, Stevens CW. Thyroid Drugs, Chapter 32. In: Brenner GM, Stevens CW. ed. Brenner and Steven's Pharmacology, Fifth Edition; 2018. p367-373
33. Tischkau S. Drug Therapy for the Management of Thyroid Disorders. In: Wecker L. ed. Brody's Human Pharmacology. Sixth Edition; 2019. p449-454
34. Ladenson PW, Kim M. Thyroid. In Goldman L, Schafer AI. editors. Goldman Cecil Medicine. Twenty fifth edition; 2016. p.1500-1514
35. Ziessman H, O'Malley J. Endocrine System Chapter6. In: Thrall J. ed. Nuclear Medicine: The Requisites, Fourth edition; 2014. P66-97
36. Mettler FA, Guiberteau MJ. Thyroid, Parathyroid and Salivary Glands. In: Mettler FA, Guiberteau MJ. editors. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Seventh edition; 2019. p85-115
37. Gürsoy A, Erdoğan MF. Tirotoksikoz tanı ve tedavi. İçinde: Gürsoy A, Erdoğan MF ed. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji 1. baskı. İstanbul; 2012: p121-165.

38. Bruce A, White BA, Harrison JR, Mehlmann LM. The Thyroid Gland, Book Chapter 6. In: Bruce A, White BA, Harrison JR, Mehlmann LM editors. Endocrine and Reproductive Physiology. Fifth Edition; 2019. p125-141
39. Sarkar SD. Benign Thyroid Disease: What is the Role of Nuclear Medicine. Semin Nucl Med. 2006; 36: 185-193.
40. Raffa RB, Rawls SM, Beyzarov EP. Drugs Used in Disorders of the Endocrine System. In: Raffa RB, Rawls SM, Beyzarov EP editors. Netter's Illustrated Pharmacology. Second Edition; 2014. p129-167
41. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the Treatment of Hyperthyroidism: The Early History. Thyroid, 1997; 7: 163-176.
42. 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: 3767-3776
43. Tuttle RM, Becker DV, Hurley JR. Radioiodine Treatment of Thyroid Disease. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA et al. editors. Diagnostic Nuclear Medicine, Fourth edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, USA; 2003: p653-670.
44. Mouton PR. Principles and Practices of Unbiased Stereology. John Hopkins University Press; 2002. p5-6.
45. Mayhew TM, Gundersen HJG. A Decade of the Disector for Stereological Counting of Particles in 3D Space. J Anat 1996;188: 1-15.
46. Akalan MA, Çevik Demirkan A. Stereoloji ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013; 24 (2): 95- 100
47. Canan S, Şahin B, Odacı E ve ark. Toplam Hacim, Hacim Yoğunluğu ve Hacim Oranlarının Hesaplanmasında Kullanılan Bir Stereolojik Yöntem: Cavalieri Prensipli. Türkiye Klinik Tıp Bilim Dergisi 2002; 22: 7-14.
48. Gundersen HJG. Stereology of Arbitrary Particles. A review of Unbiased Number and Size Estimators and the Presentation of Some New Ones in Memory of William R Thomson. J Microsc 1986; 143: 3-45.
49. Sahin B, Aslan H, Ünal B ve ark. Brain Volumes of the Lamb Rat and Bird do not Show Hemispheric Asymmetry: Astereological Study. Image Anal Stereol 2001; 20: 9-13.

50. Hegedüs L, Hansen BM, Knudsen N, et al. Reduction of Size of Thyroid with Radioactive Iodine in Multinodular Non-toxic Goitre. *Br Med J* 1988; 297: 661–2
51. Gormanand CA, Robertson JS. “Radiation Dose in the Selection of ¹³¹I or Surgical Treatment for Toxic Thyroid Adenoma,” *Annals of Internal Medicine* 1978; 89: 85–90
52. Weetman AP. “Radioiodine Treatment for Benign Thyroid Diseases,” *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 757–764
53. Dietlein M, Lauterbach KW, Schicha H. Treatment of Toxic Nodular Goitres: Comparative Costing of Radioiodine Therapy and Surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 66–70
54. Özdoğan Ö, Argon M, Atasever T ve ark. I-131 ile Hipertiroidizm Tedavisi Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001; 10: 29- 32.
55. Kwee SA, Coel MN, Patrick DF. Iodine -131 Radiotherapy for Benign Thyroid Disease. In: Eary JF, Brenner W. *Nuclear Medicine Therapy*. New York: Informa Healthcare, 2007: 169- 189.
56. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, et al. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Archives Intern Med* 1999; 159: 1364–8.
57. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, et al. Long-term Effect of Radioactive İodine on Thyroid Function and Size in Patients with Solitary Autonomously Functioning Toxic Thyroid Nodules. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 197–202.
58. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful Treatment of Solitary Toxic Thyroid Nodules with Relatively Low-dose Iodine- 131, with Low Prevalence of Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 488–90.
59. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Long-term Follow-up Study of Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 641–8
60. Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Lips P, et al. A Randomized Trial Comparing Levothyroxine with Radioactive İodine in the Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001; 86: 998–1005.
61. 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 on Thyroid Function and Size and Pulmonary Function. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999; 84: 3636–41.

62. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, Et Al. Stimulation With 0.3-mg Recombinant Human Thyrotropin Prior to Iodine 131 Therapy to Improve the Size Reduction of Benign Nontoxic Nodular Goiter: A Prospective Randomized Double-Blind Trial. *Archives Intern Med* 2006; 166: 1476–82.
63. Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Et Al. 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 Metabolism* 2007; 92: 3424–8.
64. De Klerk JM, Van Isselt JW, van Dijk A, et al. Iodine-131 Therapy in Sporadic Nontoxic Goiter. *J Nucl Med* 1997; 38: 372–6.
65. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Et Al. Determinants Of Longterm Outcome of Radioiodine Therapy of Sporadic Non- toxic Goitre. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 783–9.
66. Bachmann J, Kobe C, Bor S, et al. Radioiodine Therapy for Thyroid Volume Reduction of Large Goitres. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 466–71.
67. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, et al. Large, Compressive Goiters Treated with Radioiodine. *Ann Intern Med* 1994;121: 757–62.
68. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, et al. Radioiodine Treatment of Multinodular Non-toxic Goitre. *Br Med J* 1993; 307: 828–32.
69. Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine Therapy in Voluminous Multinodular Non-toxic Goitre. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 417–21.
70. Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, et al. Radioiodine for Nontoxic Multinodular Goiter. *Thyroid* 1997; 7: 235–9.
71. Kaniuka-Jakubowska S, Lewczuk A, Mizan-Gross K et al. Large Multinodular Goitre — Outpatient Radioiodine Treatment. *Endokrynologia Polska* 2015; 66: 423-104
72. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Long-term Effects of Radioiodine on Thyroid Function, Size and Patient Satisfaction in Non-toxic Diffuse Goitre. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 439–45.
73. Hegedüs L, Bonnema SJ. Approach to Management of the Patient with Primary or Secondary Intrathoracic Goiter. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2010; 95: 5155–62.
74. Bonnema SJ, Knudsen DU, Bertelsen H, et al. Does Radioiodine Therapy Have an Equal Effect on Substernal and Cervical Goiter Volumes? Evaluation by Magnetic

Resonance Imaging. *Thyroid* 2002; 12: 313–7.

75. Massaro F, Vera L, Schiavo M et al. Ultrasonography Thyroid Volume Estimation in Hyperthyroid Patients Treated with Individual Radioiodine Dose. *J. Endocrinol. Invest* 2007; 30: 318-322
76. Bonnema SJ, Hegedus L. A 30-year Perspective on Radioiodine Therapy of Benign Nontoxic Multinodular Goiter. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16(5): 379-384.
77. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, et al. Radioiodine Therapy for Multinodular Toxic Goiter. *Arch Intern Med.* 1999; 159(12): 1364-1368.
78. Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, et al. Dosimetry and Risk Estimates of Radioiodine Therapy for Large, Multinodular Goiters. *J Nucl Med* 1996; 37: 2072–9.
79. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ, et al. Administration of a Single Low Dose of Recombinant Human Thyrotropin Significantly Enhances Thyroid Radioiodide Uptake in Nontoxic Nodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2000; 85: 3592–6.
80. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jørgensen H, et al. Recombinant Human Thyrotropin Markedly Changes the ¹³¹I Kinetics During ¹³¹I Therapy of Patients with Nodular Goiter: an Evaluation by a Randomized Double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005; 90: 79–83.
81. Albino CC, Mesa Jr CO, Olandoski M, et al. Recombinant Human Thyrotropin as Adjuvant in the Treatment of Multinodular Goiters with Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005; 90: 2775–80.
82. Braverman L, Kloos RT, Law Jr B, et al. Evaluation of Various Doses of Recombinant Human Thyrotropin in Patients with Multinodular Goiters. *Endocr Pract* 2008; 14: 832–9.
83. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, et al. Time to Reconsider Nonsurgical Therapy of Benign Non-toxic Multinodular Goitre: Focus on Recombinant Human TSH Augmented Radioiodine Therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 517–28.
84. Allo MD, Thompson NW. Rationale for the Operative Management of Substernal Goiters. *Surgery.* 1983; 94: 967–977.

85. Albino CC, Graf H, Paz-Filho G et al. Radioiodine Plus Recombinant Human Thyrotropin do not Cause Acute Airway Compression and are Effective in Reducing Multinodular Goiter. *Braz J Med Biol Res*, 2010; 43: 303-309

