

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**HİPERTİROİDİ İLE SEYREDEN BENİGN TİROİT
HASTALARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ İÇİN
OPTİMUM RADYOAKTİF İYOT DOZUNUN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İŞİL DEMİRAY UĞUZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DOĞANGÜN YÜKSEL

DENİZLİ-2009

Doç. Dr. Doğangün Yüksel danışmanlığında Dr. Işıl Demiray Uğuz tarafından yapılan “Hipertiroidi İle Seyreden Benign Tiroit Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisi İçin Optimum Radyoaktif İyot Dozunun Belirlenmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN : Doç. Dr. Doğangün Yüksel

ÜYE : Prof. Dr. Suna Kıraç

ÜYE : Prof. Doç. Dr. Alpa Aykale

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

14.05.2009

(gün/ay/yıl)

Prof. Dr. Zafer AYBEK

Zafer

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde ve uzmanlık tez çalışmamda büyük emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma Suna Kıraç'a, Doç. Dr. Doğangün Yüksel'e ve Yrd. Doç. Dr. Olga Yaylalı'ya, bu tezin gerçekleşmesinde maddi olarak katkıda bulunan Pamukkale Üniversitesi Rektörlüğü ve BAP komisyonu adına Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Necdet Ardıç'a ve Tıp Fakültesi Dekanımız Sayın Prof. Dr. Zafer Aybek'e, tezin istatistik değerlendirmesinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Beyza Akdağ'a, gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin hazırlanması sırasında bana manevi olarak destek olan ve sabır gösteren eşim Ethem Uğuz başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezi ve 2007KRM 004 numaralı araştırma projesi Uzm Öğr. T.C. Pamukkale Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

03.03.2009

Dr. Işıl DEMİRAY UĞUZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HİPERTİROİDİZM	3
RADYOAKTİF İYOT İLE TEDAVİ EDİLEN BENİGN TİROİT HASTALIKLARI.....	4
Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)	4
Uninodüler Toksik Guatr (Toksik Adenom, Toksik Soliter Nodül)	5
Toksik Multinodüler Guatr.....	6
RADYOAKTİF İYOT İLE TEDAVİ EDİLEN BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA TANI.....	7
BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	10
Antitiroit İlaçlar ile Tedavi.....	10
Cerrahi Tedavi	11
Radyoaktif İyot Tedavisi.....	11
Radyoaktif İyot-131.....	12
Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Endikasyonları.....	13
Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Kontrendikasyonları ..	13
Hasta Seçimi.....	14
Hasta Hazırlığı.....	15
Uygulama.....	17
Doz Seçimi.....	18
Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Yan Etkileri.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
HASTALAR VE HASTA GRUPLARI.....	22
RADYOAKTİF İYOT-131 DOZUNUN SEÇİMİ.....	22
TEDAVİ VE TAKİP YÖNTEMİ.....	23
KOHORTTAN ELDE EDİLEN VERİLER.....	24

İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
BULGULAR.....	26
TÜM HASTALARIN GENEL DEĞERLENDİRMESİ.....	26
GRAVES HASTALARI.....	31
TOKSİK ADENOM HASTALARI.....	32
TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR HASTALARI.....	34
TARTIŞMA.....	36
YAŞ VE CİNSİYETİN ETKİSİ.....	36
EŞLİK EDEN DİĞER KLİNİK FAKTÖRLER.....	38
DOZ SEÇİM TEKNİĞİ.....	39
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ÖNCESİ ANTİTİROİT İLAÇ KULLANIMI.....	42
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONRASI TEDAVİYE YANIT SÜRESİ.....	48
SONUÇLAR.....	51
ÖZET.....	52
YABANCI DİL ÖZETİ	54
KAYNAKLAR.....	56

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo-1	Hipertiroidizm nedenleri.....	3
Tablo-2	Graves hastalığının semptom ve belirtileri.....	5
Tablo-3	Tiroit sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler ve maruz kalınan radyasyon dozları.....	8
Tablo-4	Fonksiyonel tiroit dokusunda iyot uptake'ini azaltan bileşikler ve ilaçların kesilmesi gereken süreler	16
Tablo-5	Düşük iyotlu diyet uygulamasında alınmaması istenen yiyeceklerin listesi.....	16
Tablo-6	Tüm çalışma grubunun ve alt grupların demografik ve klinik bilgileri.....	27
Tablo-7	Tüm çalışma grubunun ve alt grupların I-131 tedavisine ait bilgiler.....	28
Tablo-8	I-131 tedavisi öncesi antitiroit ilaç tedavisi alan hastaların I-131 tedavi yanıtına göre dağılımı.....	29
Tablo-9	İlk doz I-131 uygulamasından sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	30
Tablo-10	Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr hastalarında I-131 tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi.....	50

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Hasta gruplarının tüm grup içindeki dağılımı.....	26
Şekil-2 Yüz üç hastada tanı gruplarına göre uygulanan I-131 dozlarının dağılımı	29
Şekil-3 Tek doz I-131 tedavisi alan hastalarda ötiroidiye ve hipotiroidiye giriş sürelerine göre olguların dağılımı.....	31
Şekil-4 Graves hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtı göre dağılımları.....	32
Şekil-5 Toksik adenom hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtı göre dağılımları.....	33
Şekil-6 Toksik multinodüler guatr hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtı göre dağılımı.....	35

KULLANILAN KISALTMALAR

AF	: Atrial fibrilasyon
Anti - Tg	: Antitiroglobulin
Anti - TPO	: Antiperoksidaz
ATI	: Antitiroit ilaç
FT3	: Serbest triiyodotironin
FT4	: Serbest tiroksin
GH	: Graves hastalığı
Gy	: Gray
I-131	: İyot-131
keV	: Kiloelektron volt
MMI	: Metimazol
MBq	: MegaBecquerel
mCi	: MiliCurie
MNG	: Multinodüler guatr
NAI	: Sodyum iyodür
PAUTF	: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
PTU	: Propiltiourasil
Rad	: Absorplanmış doz birimi
RAI	: Radyoaktif iyot
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake
RIT	: Radyoaktif iyot tedavisi
TA	: Toksik adenom
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TAEK	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TcTU	: Tc-99m perteknetat tiroit uptake
TcTUs	: TSH supresyonu altında Tc-99m perteknetat tiroit uptake
TFT	: Tiroit fonksiyon testleri
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
TSAb	: Tiroidi stimüle eden antikor

TSH : Tiroidi stimüle eden hormon
TSH - R : Tiroidi stimüle eden hormon reseptörü
USG : Ultrasonografi

GİRİŞ

Hipertiroidi, kişinin aşırı miktarda tiroit hormonuna maruz kaldığını gösteren bir terimdir. Tiroit hormonlarına aşırı maruz kalan hastada taşikardi, sıcak nemli deri ve vücut ısısında artış ile karakterize tirotoksikoz adı verilen klinik bir tablo gelişir (1). Tiroit bezinden kaynaklanan tirotoksikozu olan hastalarda genel tedavi seçenekleri; antitiroit ilaçlarla (ATİ) ilaç tedavisi, cerrahi tedavi veya radyoaktif iyot tedavisi (RIT)'dir (2). Radyoaktif iyot tedavisi yüksek enerjili beta ışını yayan iyot-131 (I-131) ile yapılır. İyot-131 ile RIT, 67 yıldan beri hipertiroidi ve tiroit kanserinde kullanılmaktadır. Hipertiroidi tedavisinde RIT'nin ilk kullanımı 1941 yılında Amerika'da Hertz ve Roberts tarafından yapılmıştır (3). Türkiye'de ilk uygulama 29.03.1954 tarihinde, Prof. Dr. Suphi Artunkal tarafından, Haseki Tedavi Kliniğinde yapılmıştır (4). Bu tedavi yöntemi dünyada 2 milyondan fazla hastaya uygulanmış olup güvenilir, ucuz ve etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır.

Radyoaktif iyot genellikle otoimmün diffüz toksik guatr [Graves hastalığı (GH)], toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) nedeniyle hipertiroidisi olan hastalarda tedavi amacı ile uygulanmaktadır (1). Tedavinin amacı; Graves hastalarında tiroit hücrelerini, toksik nodül veya nodüllere sahip hastalarda nodülü veya nodülleri harap ederek aşırı hormon salgılanmasını önlemektir. Mümkünse bu amaca tek uygulamada ulaşılması istenir. Bu şekilde hem hastanın hipertiroidiye hem de radyasyona daha az süre maruz kalması amaçlanır. Bu nedenle hastalara değişik yöntemlerle I-131 verilir. Radyoaktif iyot dozu, sabit düşük doz uygulaması ile belirlenebildiği gibi tiroit dokusunun I-131 tutulum düzeyi, gram doku başına verilecek radyasyon ve doku miktarını esas alan farklı formüllerle de hesaplanabilir. Tedavi sonrasında hastalar ötiroid veya hipotiroid olabileceği gibi, yeterli dozda I-131 uygulanmayan olgularda hipertiroidi tablosu devam etmekte veya kısa süreli bir iyileşme süreci sonrasında tekrar ortaya çıkmaktadır. Bu durumda hastalara iki veya daha fazla sayıda RIT uygulanmaktadır.

Kliniğimizde on yılı aşkın süredir hipertiroidi hastalarına düşük doz RIT verilmekte ve I-131 dozunu belirlemede sabit düşük doz uygulaması yapılmaktadır. Sabit düşük doz terimi Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun (TAEK) Radyasyon

Güvenliği Yönetmeliği'nde I-131 tedavisi sonrası izolasyon odasında tutulan hastaların taburcu edilmeleri için hastaların vücutlarında kalan aktivite miktarının altındaki dozları ifade eder, ki hastanın taburcu edilmesi için belirlenen doz sınırı 1 metreden yapılan ölçüm ile 30 miliSievert/saat veya 600 megaBecquereldir (MBq) (5). Sabit düşük doz I-131 tedavisi yönteminde hastanın klinik tablosu, bezin boyutu, tiroit hormon profili değerlendirilerek ampirik olarak bir doz belirlenmektedir. Radyasyon güvenliği kuralları içinde hastanın yatırılmasına gerek kalmamaktadır.

Radyoaktif iyot tedavisi yarım yüzyıldan fazla süredir uygulanan bir tedavi yöntemi olmasına karşın hasta seçimi, tedavi amacı ve doz hesaplanmasında tartışmalar halen devam etmektedir. Biz bu çalışmamızda kliniğimizde 2002 yılından bu yana hipertiroidi nedeniyle sabit düşük doz I-131 tedavisi alan benign tiroit hastalarının verilerini inceleyerek, tedavi sonuçlarını etkileyebilecek tüm klinik faktörleri (yaş, cinsiyet, ATİ tedavisi vb) değerlendirip hipertiroidi tedavisinde seçeceğimiz optimum sabit I-131 dozunu belirlemeyi ve bu konudaki tartışmaların çözümüne katkıda bulunmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HİPERTİROİDİZM

Tiroit bezi tarafından salgılanan iki tiroit hormonu vardır, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3). Triiyodotironin hücre düzeyinde tiroit hormonu etkisinden sorumlu asıl hormondur. Tiroit hormonlarına aşırı maruz kalındığında, yani hipertiroidizmde değişik semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. Bu semptom ve bulgular sadece kanda tiroit hormon artışı şeklinde olabileceği gibi taşikardi, sıcak nemli deri ve vücut ısısında artış ile kendini gösteren tirotoksikoz tablosu şeklinde de olabilir (1). Hipertiroidizm nedenleri ve oluşumlarındaki patofizyoloji Tablo - 1'de özetlenmiştir.

Tablo - 1: Hipertiroidizm nedenleri (1)

Hipertiroidizm Nedenleri	Patofizyolojik özellikleri
Dolaşımdaki tiroit stimülatörleri	
Graves hastalığı Neonatal Graves hastalığı Tirotropin salgılayan tümörler Hiperemezis gravidarum Koryokarsinom Anormal tirotropin reseptörü	Tiroit stimülan immünglobulinler Tiroit stimülan immünglobulinler Hipofiz adenomu İnsan koryonik gonadotropin salgılanması İnsan koryonik gonadotropin salgılanması İnsan koryonik gonadotropin salgılanması
Tiroidal otonomi	
Toksik multinodular guatr Toksik soliter adenom Konjenital hipertiroidizm İyotla indüklenen hipertiroidizm (Jod-Basedow)	Tirotropin reseptörlerinde ve G proteinlerinde mutasyon Tirotropin reseptörlerinde ve G proteinlerinde mutasyon Tirotropin reseptörlerinde mutasyon Nedeni bilinmiyor; aşırı iyot tiroit bezinin kontrolünü bozar.
Tiroit Folliküllerinin Harabiyeti (Tiroidit)	
Subakut tiroidit Ağrısız veya postpartum tiroidit Amiodarona bağlı tiroidit Akut (enfeksiyöz) tiroidit	Olasılıkla virütik enfeksiyon Otoimmün Direk toksik ilaç etkisi Tiroit enfeksiyonu (bakteriyal, fungal, vb.)
Ekzojen tiroit hormonu	
Iyatrojenik Fastisiyöz Hamburger tirotoksikozu	Aşırı tiroit hormonu alımı Aşırı tiroit hormonu alımı Ete tiroit bezi katılması
Ektopik tiroit dokusu	
Struma ovarii Metastatik folliküler tiroit kanseri Tiroit hormonuna karşı hipofiz direnci	Tiroit dokusu içeren over teratomu Otonom olarak tiroit hormonu salgılayan büyük tümör Hipofizde mutant tiroit hormon β reseptör ekspresyonu

RADYOAKTİF İYOT İLE TEDAVİ EDİLEN BENİGN TİROİT HASTALIKLARI

Radyoaktif iyot ile tedavi edilebilen tiroit hastalıkları için farklı sınıflamalar yapılmıştır (1, 6, 7). Biz bu çalışmamızda Türkiye Nükleer Tıp Derneği Endokrin ve Terapi Çalışma grubunun 2001 yılında yayınladığı kılavuzdaki sınıflamayı esas aldık. Bu sınıflamaya göre 3 grup hastalık tanımlanmaktadır: Diffüz toksik guatr (Graves Hastalığı), uninodüler toksik guatr (toksik adenom) ve multifokal toksik guatr (toksik multinodüler guatr) (7).

Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Graves hastalığı (GH), hipertiroidizm, diffüz guatr, oftalmopati ve seyrek olarak dermopati ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır (8). Prevalansı iyot alımına bağlı olarak toplumdan topluma değişir. Tirotoksikozların % 60 - 80'inde GH ile karşılaşılır (9). Graves hastalığı en sık 20 - 50 yaşlar arasında görülür ve kadınlarda erkeklere (7:1 - 10:1) göre daha fazladır (9, 10).

Graves hastalığının karakteristik bulguları, hipertiroidizm, guatr, oftalmopati ve nadir olarak görülse de dermopatidir. Graves hastalığının semptom ve belirtileri Tablo - 2'de gösterilmektedir (8, 9).

Hastaların % 40'ında hastalığa oftalmopati eşlik eder (8). Graves hastalarının % 5'inde görülen dermopati, genellikle tibia önünde veya ayak sırtında gelişir ve pretibial miksödem olarak adlandırılır. Oftalmopatili hastaların % 1 - 2'sinde lokalize dermopati görülür. Lezyon bölgesinde normal deriden kabarık ve sert, gode bırakmayan bir ödemdir. Uzun süreli hastalıklarda el ve ayak parmaklarında çomak parmak *clubbing* deformitesine rastlanabilir (8, 9).

Tablo - 2: Graves hastalığının semptom ve belirtileri (8, 9)

Sistem	Semptom	Belirti
Genel	Sıcağa tahammülsüzlük, çok yeme, zayıflama	Kilo kaybı, hiperkinetik davranış, çabuk konuşma
Gözler	Gözlerde çıkıklık Göz kapaklarında şişme Gözlerde ağrı ve iritasyon Görme bozukluğu ve çift görme	Gözlerde çıkık görüntü Kapakta çekilme, ekzoftalmi, periorbital ödem, kemozis, skotom, retinal kanama ve ödem
Boyun	Guatr	Guatr, ekspansiyon, tril, üfürüm,
Solunum sistemi	Nefes darlığı	İstirahatte veya eforla takipne
Kalp	Çarpıntı, ortopne, angina	Taşikardi, hiperkinetik kalp, nabız basıncında artış, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, hiperaktivite
Gastrointestinal	Sık defekasyon	
Genitoüriner	Poliüri, mensturasyon bozuklukları, amenore, fertilité problemleri	
Nöromüsküler	Yorgunluk, halsizlik, titreme	Tremor, kas kitle kaybı ve güçsüzlüğü, reflekslerde hiperaktivite
Emosyonel	Sinirlilik, uykusuzluk, aşırı duyarlılık, davranış kusurları	Emosyonel labilite
Deri ve uzantıları	Ciltte incelme, yumuşama, terleme Saçlarda incelme ve dökülme Tırnaklarda yumuşama ve kırılma Ayak ve bileklerde şişme	İnce, sıcak, nemli cilt İnce yumuşak saç Onikoliz Pretibial miksödem Hiperpigmentasyon, vitiligo

Uninodüler Toksik Guatr (Toksik Adenom, Toksik Soliter Nodül)

Soliter, otonom olarak fonksiyon gösteren tiroit nodülüne toksik adenom (TA) denir (9). Toksik soliter nodül prevalansı 50 - 200 / 100.000'dür. Tirotoksikozların % 5'inde TA ile karşılaşılır. Kadınlarda erkeklerden 5 kat daha fazladır. Toksik multinodüler guatra göre daha erken yaşlarda, 3. - 4. dekatta ortaya çıkar (1). İyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygınken iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde oran düşer (< % 1) (10, 11).

Hastada kilo kaybı, halsizlik, dispne, çarpıntı ve sıcağa tahammülsüzlük belirtileri bulunur. Oftalmopati yoktur (1).

Hastalık 3 evrede gelişir: ötiroidizm (% 51), subkinik hipertiroidizm (% 23) ve klinik hipertiroidizm (% 26). Ötiroidizm kliniğinde toksik nodülün büyümesi nedeniyle yeterli vasküler desteği sağlamadığı için kistik veya nekrotik dejenerasyon görülebilir. Bu durum hastaların % 2'sinden daha azında izlenir. Ötiroidizm kliniğine sahip TA'lu hastaların her yıl yaklaşık % 4'ünde hipertiroidi gelişebilmektedir. Bazı çalışmalarda ise, 10 yıllık izlem sonucunda yaklaşık % 10 hastada hipertiroidi geliştiği rapor edilmektedir (11).

Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG), uzun süreden beri mevcut bulunan nontoksik multinodüler guatrda (MNG) hipertiroidizmin gelişmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Genellikle 50 yaş üstündeki kadınlarda görülür. Ancak, belirgin iyot eksikliği bulunan bölgelerde 50 yaş altında da izlenebilmektedir (1). İyot eksikliği olan bölgelerde hipertiroidizmin en sık nedenidir (11). İyot eksikliği olan bölgelerde nontoksik MNG'lı hastalarda dışarıdan farmakolojik dozlarda iyot alımına bağlı olarak gelişen klinik tablo (iyotlu kontrastlı madde gibi) iyotla indüklenmiş hipertiroidizm veya Jod-Basedow hastalığı olarak adlandırılır (1).

Hastalık önce diffüz guatr olarak başlar; sonra nodüler hiperplazi gelişir. Nodüllerin otonomlaşması uzun bir süreçte olur. Hastalığın tanısı genellikle 50 - 60 yaş aralığında konur (1, 11).

Toksik MNG hastalarının % 42'si ötiroidizm, % 28'i subkinik hipertiroidizm ve % 30'u hipertiroidizm tablosu sergiler (11). Hastalık oldukça sinsi gelişir ve bu nedenle tanı çoğu kez geç konulur (12). Hasta grubunun yaşlı olmasından dolayı kardiovasküler semptom ve bulgular gelişir. Atrial fibrilasyon (AF) ve taşikardi en sık görülen bulgulardır. Genellikle hastalarda dispne, disfaji, boyunda şişlik ve boyunda baskı hissi gibi bası semptomları vardır (1, 9, 12).

RADYOAKTİF İYOT İLE TEDAVİ EDİLEN BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA TANI

Graves hastalarının % 2 - 5'inde sadece T3 artmıştır (T3 tirotoksikozu). Graves hastalığında 24. saat radyoaktif iyot uptake'i (RAIU) çok yüksektir. Antitiroglobulin (Anti-Tg) antikolar ve antiperoksidaz (Anti-TPO) antikolar yüksek bulunabilir, fakat tanısız değildir. Graves hastalığı olan hastaların çoğunda serumda tiroidi stimüle eden hormon reseptör (TSH-R) antikoru bulunur (8, 9). Tiroit bezi genellikle diffüz olarak, normalin iki üç katı oranında büyümüştür. Kıvamı serttir, fakat tiroit bezi multinodüler guatrdeki kadar sert değildir. Artmış vaskülarite ve hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak tiroit bezi üzerinde trill veya üfürüm duyulabilir (9).

Hipertiroidi semptom ve bulguları olan hastada, fizik muayenede guatr saptanması ve / veya nodül palpe edilmesi durumunda TA veya TMNG'dan şüphe edilir (1). Toksik MNG tanılı hastalarda fizik muayenede tiroit bezi büyümüş, düzensiz ve serttir. Toksik adenom ve TMNG'lı hastalarda erken dönemde subklinik hipertiroidi görülür. Hastalık ilerledikçe serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4) yükselmeye başlar ve tirotoksikoz tablosu gelişir (9).

Benign tiroit hastalıklarının tanısında laboratuvar yöntemleri yanında tiroit sintigrafisi de kullanılır. Tiroit sintigrafisi ile tiroit dokusunun varlığı, nodülün büyüklüğü, şekli, yeri ve fonksiyonu değerlendirilir. Tiroit sintigrafisi için kullanılan başlıca üç radyonüklid Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir (13). Bu radyonüklidlere ait uygulama ve radyasyon maruziyeti dozları Tablo - 3'te verilmiştir.

Teknesyum-99m perteknetat ucuz olması, kolay elde edilmesi, hastaya az radyasyon dozu vermesi, uygun gama enerjisi ile gama kameralar için ideal ajan olması sayesinde tiroit sintigrafisinde en sık kullanılan radyonükliddir. Tiroiden ilk geçişteki iyot tutulumuna (trapping) benzer şekilde tutulur (14)

İyot-131 tiroit nodüllerini değerlendirmede etkili olmasına rağmen yüksek enerjili gama ışınına ve uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle yüksek radyasyon maruziyeti ve düşük görüntü kalitesi yaratmaktadır. Bu nedenle de klinikte

görüntüleme amacıyla kullanımını sınırlıdır. İyot-131, daha çok retrosternal guatrden şüphelenilen olgularda kullanılır (13, 15, 16).

İyot-123 tiroit fonksiyonlarını belirlemede uygun gama enerjisi gibi birçok yönden en iyi radyonükliddir. Tiroit sintigrafisi için ideal bir radyofarmasötik olmasına karşın, siklotron ürünü olması ve pahalı olması nedeniyle kullanımını sınırlıdır (13).

Tablo - 3: Tiroit sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler ve maruz kalınan radyasyon dozları (13)

Radyofarmasötik	Yarı ömür	Foton enerjisi (keV)	Verilen aktivite	Tiroit bezi (rad)	Tüm vücut (rad)
Tc-99m perteknetat	6 saat	140 (gama)	5-10 mCi (185 - 370 MBq) (IV)	1	0.06
I-131	8.1 gün	364 (gama) 610 (beta)	50 µCi (1.85 MBq) (oral)	75	0.22
I-123	13 saat	159 (gama)	200 - 400 µCi (7.4 - 14.8 MBq) (oral)	3 - 6	0.01

Kısaltmalar: mCi: miliCurie, MBq: megaBecquerel, µCi: mikroCurie, keV: kiloelektron volt, rad: absorplanmış doz birimi, IV: İntravenöz

Graves hastalığının tanısında palpasyonla nodül saptanmadığı sürece tiroit sintigrafisine gerek yoktur. Sintigrafide tiroit bezi aktivitesi, zemin aktivite ve tükrük bezi aktivitesine göre belirgin olarak artmıştır (3). Toksik MNG'lı hastaların Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafi görüntüsünde tiroide radyofarmasötik tutulumu heterojendir. Artmış aktivite tutulum alanları otonom olarak çalışan hiperfonksiyone nodülleri gösterirken, azalmış aktivite tutulum alanları yüksek TSH'a bağlı baskılanmış normal tiroit dokusunu gösterir (1). Toksik adenomun sintigrafi görüntüsünde nodülde radyofarmasötik tutulumu çok artmıştır ve sıcak nodül olarak isimlendirilir. Toksik adenom dışında geri kalan tiroit dokusunda radyofarmasötik uptake'i azalmıştır (1, 3).

Yukarıda anlatılan üç radyofarmasötik, görüntüleme yanında tiroit uptake testlerinde de kullanılmaktadır. En sık RAIU testi uygulanır. Radyoaktif iyot uptake testi, tiroit bezindeki I-131 tutulum düzeyine göre hastalıkların tanısı yanında RIT öncesi verilecek I-131 dozunun belirlenmesi için de kullanılır. Radyoaktif iyot

uptake testi standart bir zaman periyodunda verilen I-131'in tiroit tarafından tutulan yüzdesini gösteren bir yöntemdir (6).

Radyoaktif iyot uptake'i yaşanan bölgeye ve diyetle alınan iyot oranına göre değişmekle birlikte, normal sonuçlar 4. saatte % 6 - 18, 24. saatte de % 10 - 35 dolayındadır. Doz verildikten sonraki 2 - 4 saatlik ölçümler I-131'in follikül hücreleri tarafından yakalanmasını *trapping* ve organifikasyonunu gösterirken, 24 saatlik ölçümler ise organik olarak bağlanmış iyodun hormon sentezine giriş ve salınma oranını yansıtır (6, 14, 17). Radyoaktif iyot dozunu belirlemede özellikle 24. saat uptake değeri göz önüne alınmalıdır (18).

Radyoaktif iyot uptake testi özellikle GH'nın subakut tiroidit, ağırlı tiroidit veya yalancı hipertiroidizmden ayırıcı tanısında faydalıdır. Graves hastalığında 24 saatlik RAIU değeri artmış, tiroditte ise belirgin azalmış olarak bulunmaktadır. Toksik nodüler guatrda RAIU değeri GH'nın uptake'inden daha düşüktür (17).

Diğer bir tiroit uptake testi Tc-99m perteknetat uptake (TcTU) testidir. Teknesyum-99m perteknetat tiroit bezinde organifikasyona girmemesine rağmen iyotla benzer şekilde tiroit hücreleri tarafından tutulmaktadır. Dolayısıyla tiroidin fonksiyonel durumunu tahmin etmede yardımcı olmaktadır. İntravenöz enjeksiyondan 20-30 dk sonra verilen Tc-99m perteknetatın % 0.24 - % 3.4'ü tiroit dokusu tarafından tutulur. Hashimoto tiroiditinde ve ATİ tedavisi alan hastalarda test hatalı sonuçlar verir (14).

Tiroit uptake testleri tek başına tanı ve RIT tedavi dozunun belirlenmesinde kullanılmaları yanında, bazı hormon uygulamaları sonrası değerlerin bazal çalışmayla karşılaştırması yapılarak, tanı amacı ile de kullanılır. Bu testler "triiodotironin süpresyon testi" ve "TSH stimülasyon testi" dir. Triiodotironin süpresyon testi, hiperaktif nodül veya hiperaktif tiroit bezinin otonomisini göstermek için yapılır. Bazal ve T3 süpresyonu sonrasında elde edilen RAIU değeri arasındaki farka bakılır (normal değeri: % 50). Süpresyonun olmaması otonomiye gösterir. Günümüzde, sıcak nodüllerin otonom olup olmadığını değerlendirmekte

kullanılmaktadır. Otonom nodül süpresyondan etkilenmezken otonom olmayan sıcak nodüllerde, test sonrası aktivite tutulmalarında azalma görülmektedir (14).

Tiroidi stimüle eden hormon stimülasyon testinin amacı, TSH uyarısına karşı tiroidin verdiği yanıtın araştırılmasıdır. Bu test, otonom tiroit nodüllerinin bez üzerindeki süpresyonunu göstermede ve şüpheli hipertiroidide tiroidin iyot uptake'ini saptamada kullanılır (14, 19). Normal tiroit dokusunda TSH stimülasyonu sonrası 24.saat RAIU değeri bazal çalışmaya göre % 50'den fazla artar. Graves hastalığında, TMNG'da veya TA'da uptake artışı beklenen düzeyde olmaz. Otonom nodül varlığında sadece uptake sonuçlarıyla karşılaştırma yapmak yeterli değildir. Özellikle nodül büyüklüğü ve nodülün normal çevre tiroit dokusuna oranı da sonucu etkilemektedir. (14).

BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Antitiroit İlaçlar (ATİ) ile Tedavi

Bu ilaçlar 1940'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. Seçilmiş hastalarda tirotoksikoz tedavisine sıklıkla bu ilaçlarla başlanır (20). Başlıca ATİ'ler thionamidler olup propiltiourasil (PTU), metimazol (MMI) ve karbimazol (MMI metaboliti) bu grupta yer alır. Antitiroit ilaçlar tiroit peroksidaz enzimini inhibe eder. Böylece iyodun oksidasyon ve organifikasyonunu azaltırlar (1, 9, 21- 23).

Uygun doz ve sık uygulama ile ATİ tedavisi alan hastaların çoğunda semptomatik düzelme sağlanabilir ise de kalıcı remisyon insidansı % 10 - 50 oranlarında değişmektedir (20, 22). Kalıcı remisyon genellikle genç, hastalık şiddeti hafif, hastalık süresi kısa olan ve nispeten daha küçük guatrli hastalarda görülür. Oniki aylık tedavi veya yakın gözlem ile kalıcı remisyonun oluşup oluşmayacağı genellikle belirlenir. Yeterli ATİ kullanımı sonrası kalıcı remisyon gelişmemesi durumunda cerrahinin olası morbidite ve maliyetinden sakınmak için sıklıkla RIT uygulaması tercih edilir (20).

Antitiroit ilaçlara toksik reaksiyon, erişkinlerin % 5 - 7'sinde görülür ve büyük olasılıkla tedavinin ilk bir kaç ayında oluşur. Genellikle deri döküntüsü ve ilaç ateşini içeren minör reaksiyonlardır. Daha az sıklıkla lökopeni, hepatit, agranülositoz (en önemlisi, < % 1) ve geçici poliartrit görülmektedir (9, 20).

Propranol veya atenolol gibi uzun etkili beta blokörler, özellikle ATİ'ların etki göstermelerinden önceki erken dönemlerde adrenerjik semptomların kontrolünde yararlı olabilirler (9).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tiroidektomi 1900'lu yıllardan beri kullanılmaktadır. Etkin bir tedavi olup hastaların % 85'inde kalıcı iyileşme sağlar. Hastaların % 5 - % 20'sinde relaps bildirilmiştir. Relapsı daha fazla doku çıkararak azaltmak mümkündür, fakat bu yaklaşım RIT'nde olduğu gibi erken hipotiroidi insidansını artırır (20, 23).

Cerrahinin dezavantajı morbidite ve mortalite riskidir. Bu risk, cerrahın tecrübesi ile ilişkilidir (20, 21). Deneyimli cerrahlara rağmen vokal kord paralizisi, hipoparatiroidizm, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (22).

Radyoaktif İyot Tedavisi

Hertz ve Roberts hipertiroidi tedavisi için 1941 yılında siklotron ürünü I-130 kullandı. İyot-131, 1950'ye kadar yaygın kullanımda değildi. İyot-131 tedavisi ucuz ve etkin bir tedavi olması yanısıra cerrahinin olası komplikasyonları göz önüne alındığında avantajlı bir tedavidir (20).

Graves hastalığı çok az olgu dışında RIT ile iyileşebilir. Bunun ne kadar süre içinde olacağı uygulanan I-131 dozuna bağlıdır. Çoğu hastada kür gerçekleşir. Kür gerçekleşmeyen hastalarda ise semptomların şiddetinde azalma görülür. Tedaviye rağmen hastalığın sürmesi durumunda RIT tekrarlanır. İkinci doz I-131 alan Graves hastalarının % 10 - 40'ında kür sağlanır (20).

İyot-131 dozunu belirlemede kullanılan yöntemler çok çeşitlilik gösterse de tüm yöntemlerde başarı oranı yüksektir. Farklı tedavi yaklaşımları sadece hipotiroidiye girme hızını ve zamanını değiştirir (20).

Toksik adenom ve TMNG, nodül dışı tiroit dokusunu baskılayan otonom hiperfonksiyone nodüllerden kaynaklanan hipertiroidizm, RIT için teorik olarak ideal bir durumdur. Bu hastalarda verilen I-131 nodülde tutulur. TSH baskılı olduğu için geri kalan tiroit dokusunda I-131 tutulumu olmaz. Uygulanan I-131 hiperfonksiyone dokuda maksimum etki oluşturur ve geri kalan doku daha az etkilenir. Yeterli tedavi sonrası otonom nodülün fonksiyonu azalır ve tiroit hormon düzeyi azaldığı için TSH normal düzeylerine ulaşır. Baskılanmış doku normal fonksiyonuna geri döner (20).

Toksik nodüller guatrda RIT, tercih edilen bir yöntem olmasına karşın çocuklar ve trakea basısı yapan büyük nodülü olan hastalar cerrahiye yollanabilir. Bu grupta cerrahi, kısa sürede hastayı ötiroid hale getirdiği için daha etkindir. Antitiroit ilaçlar ise kalıcı remisyon sağlayamaz ve sadece hipertiroidizm semptomlarını kontrol etmekte yardımcı olabilir (20).

Toksik nodüllerin tedavisinde kullanılan I-131 dozu nispeten daha fazla olup yeterli doz GH için gerekenin 2 - 5 katıdır (20, 22). İyot-131'in düzensiz dağılımı ve yüksek I-131 dozu gerektirmesi yüzünden akut radyasyon hasarına bağlı hormon salınımı ile hipertiroidinin alevlenme olasılığı vardır. Bu durum sık olmasa da olasılıkla yaşlılarda ve ek hastalıkları olan hastalarda problem oluşturur. Bu tip hastalarda RIT'nden önce ATİ ile yapılan hazırlık hormon depolarını boşaltacak ve agresif bir hastalık olasılığını azaltacaktır (20, 21). Fakat ATİ tedavisinin RIT direncini arttırdığı da bildirilmektedir (24, 25). Antitiroit ilaç tedavisi ile hipertiroidi kontrol edilip nodül küçültülebilir ise de büyük nodüller tümü ile kaybolmaz. Toksik nodülün RIT sonrası hipotiroidi gelişimi nadirdir (20).

Radyoaktif İyot-131

İyot-131 Sodyum iyodür (NaI) uranyum fisyonu veya tellürün nötronla bombardımanı yolu ile elde edilen, tiroit hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan bir radyofarmasötiktir (15).

Oral uygulama için kapsül veya sıvı formları vardır. Jelatin kapsülün iç yüzeyine *no carrier added* (NCA) I-131 NaI'un alkollü solüsyonunun buharlaştırılmasıyla hazırlanır. İzotonik salin solüsyonu içinde bulunan I-131 berrak ve renksiz görünümündedir. İyot-131'in pH değeri 7.5 - 9 arasındadır. Cam kap, kalış süresine bağlı olarak radyasyon (beta) etkisiyle kararabilir. Raf ömrü kalibrasyondan sonra 4 haftadır (15).

Oral alımdan sonra bağırsaklardan absorpsiyona uğrar ve 3 saat içerisinde maksimum düzeye ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık % 90'ı böbreklerden atılırken % 10'luk kısmı feçes ve terle atılır. Uygulamadan 24 saat sonra üriner atılımı yaklaşık % 50'dir (26).

Tedavide kullanılan I-131 yüksek enerjili beta partikülü ışınımıyla tiroit dokusunun hasarına sebep olur. Beta ışınının penetrasyonu 0.8 mm'dir. Tiroit follikül hücrelerinin radyasyon maruziyetinde hücre nekrozu ve hayatta kalan hücrelerde DNA hasarı meydana gelir. Bunun sonucunda inflamasyon ve ardından fibrozis gelişir. Böylece tiroit bezinin sentez kapasitesi azalır (16, 27).

İyot-131, oral olarak ve tek dozda uygulanabilmesi, nispeten ucuz olması, hedef hücrede seçici olması ve tahrip edici olmasından dolayı etkin tedavi olanağı sağlar (7, 16).

Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Endikasyonları

Hipertiroidizm ile seyreden tiroit hastalıklarından esas olarak RIT endikasyonu olanlar: GH, TA ve TMNG'dır (10). Radyoaktif iyot tiroiditine ve aşırı iyot alımına ikincil olarak gelişen hipertiroidizmlili hastalar RIT'ne uygun değildir (28).

Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar

Fötal tiroit dokusunu hasara uğratacağı için, I-131 gebelikte kesin kontrendikedir. Radyoaktif iyot alan kadınların 6 ay gebe kalmamaları önerilir. Eğer

6 ay içinde gebelik olursa fetal radyasyon dozunun tespiti gerekir. Erkeklerin de 4 ay süre ile baba olmamaları önerilir. Radyoaktif iyot alımı sonrası bebek emzirme kesin kontrendikedir. Çünkü, I-131 elemental iyot gibi davranarak süte geçer ve bebeğin tiroit bezine zarar verir (7, 28).

Göreceli Kontrendikasyonlar

Radyoaktif iyot tedavisinin göreceli kontrendikasyonları, kontrol edilemeyen üriner inkontinans, kontrol edilemeyen hipertiroidizm ve aktif ileri düzeyde oftalmopatidir. Üriner inkontinans durumunda hastaların kateterize edilmesi önerilir. Hafif ve orta oftalmopatisi olan hastalarda RIT verilebilirken, ağır oftalmopatide RIT oftalmopatinin ilerlemesine neden olabileceğinden genellikle tercih edilmez (1, 28, 29).

Çocuklarda özellikle 15 yaşın altında RIT uygulanması tartışmalıdır, ancak kullanımı giderek artmaktadır (10, 28, 29)

Bilinen iyot duyarlılığı olan hastalarda bile I-131 uygulaması kontrendike değildir. Bu hastalarda hipersensitivite reaksiyonu olasılığı çok azdır. Çünkü I-131 preparatlarındaki elemental iyot içeriği 0.05 - 0.18 mikrogram gibi çok düşük miktarlardadır (28).

Hasta Seçimi (7, 30, 31)

Diffüz toksik guatrli hastalarda (cerrahi veya medikal tedavi kontrendike ise, hastanın tercihi ile veya yaşlı hastalarda) ilk tedavi seçeneği olarak RIT uygulanır. Uzun süreli ATİ tedavisinin uygun olmadığı veya yan etkilerin izlendiği hastalarda (ilaç etkileşimleri, lökopeni veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma), düzenli ilaç kullanmayan hastalarda, daha az doktor ziyareti gerektirmesi ve daha ucuz olması gibi nedenlerle RIT'ni seçmek daha uygundur. Antitiroit ilaç tedavisinin başarılı olmadığı, 12 - 18 aylık ATİ tedavisine rağmen hipertiroidinin devam ettiği hastalarda da RIT tercih edilebilir.

Toksik nodüler guatrli (TA veya TMNG) hastalarda tiroit kanseri ekarte edildikten sonra RIT verilebilir. Radyoaktif iyot tedavisi nadiren hastaların cerrahi tedaviye hazırlanması için tiroit boyutlarını küçültmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Hasta Hazırlığı (5, 7, 30 - 32)

Hastanın öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Hastanın kliniğine uygun istenen laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre tedavi alternatifleri tekrar gözden geçirilmelidir. Hastalara tedavi öncesinde, çocukların ve diğer aile fertlerinin radyasyondan korunmasıyla ilgili gerekli bilgiler verilmelidir. Verilen doza göre izin verilen temas süresi, diğer kişilerle temas uzaklığı ve tuvalet, banyo kullanımı ile ilgili önlemler anlatılmalıdır. Özellikle tedavi sonrası ilk günün korunma amaçlı en önemli gün olduğu vurgulanmalıdır. Hastalar tedavi sonrası 2 - 4 gün gıda ve içeceklerini paylaşmamalı, yalnız uyumalıdırlar. Toplu taşıma araçlarıyla uzun yolculuklara çıkmamalıdırlar. Hastaların iş ortamları tartışılarak (bulunduğu ortamlarda hamile, çocuk bulunan hastalar, dar mekanlarda çalışanlarda iş arkadaşları ile temas yakınlığı ve süresi ele alınmalıdır) çalışmamaları gereken süre bildirilmelidir (5). Her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir.

İyot-131 uygulamasından önce fonksiyonel tiroit dokusunda iyot tutulumunu etkileyen iyotlu maddeler, tiroit hormonları ve diğer ilaçlar belirtilen sürede kesilmelidir (Tablo - 4). Hasta, tedaviden yaklaşık 2 hafta önce iyottan kısıtlı diyet uygulamaya başlamalıdır (Tablo - 5).

Tirotoksikozlu hastaların tiroit hormon düzeylerinin en son ölçümleri yapılmalıdır. İyot-131 tedavisi öncesi RAIU testi yapıp tiroit bezinin iyot tutulumu ölçülebilir veya tiroit sintigrafisi çekilebilir. Bu işlemler sonucunda tirotoksikozun diğer formları olan sessiz tiroidit veya tirotoksikozis factitia ayırımı yapılması mümkün olacaktır.

Antitiroit ilaçlar, tiroidal iyotun hızlı kaybına sebep olduğu için RIT etkinliğini azaltır. Antitiroit ilaç kullanması gereken hastalarda (tedavi öncesi şiddetli tirotoksikozu olanlar, tiroit fırtınası riski yüksek olanlar, yaşlı hastalar, önemli kalp

yetmezliği tanısı olan hastalar, Şiddetli sistemik hastalığı olan hastalar) bu ilaçlar, tedavi etkinliğini azaltmamak için I-131 verilmeden 3 - 5 gün önce kesilmelidir.

Tablo - 4: Fonksiyonel tiroit dokusunda iyot uptake'ini azaltan bileşikler ve ilaçların kesilmesi gereken süreler (30, 31):

Medikasyonun Tipi	Kesilmesi Gereken Sreler
Antitiroit ilaçlar (propiltiourasil, metimazol, karbimazol gibi)	3-7 gün
Doğal veya sentetik tiroit hormonu (tiroksin, tri-iodotironin gibi)	tri-iodotironin için 2 hafta tiroksin için 4 hafta
İyot içeren ksrk Őurupları, multivitaminler	1-2 hafta
İyot içeren ilaçlar (amiodaron gibi)	3-6 ay veya daha uzun
Topikal iyot (batikon, betadine, tentürdiyot)	2-3 hafta
Radyografik kontrast ajanlar	
Intravenöz ve intratrakeal (suda eriyen)	3-4 hafta (böbrek fonk. normal ise)
Oral yağda eriyen (Kolesistografi gibi)	3 ay
Yağ bazlı (bronkografi gibi)	6-12 ay
Myelografi	2-10 yıl
Lugol solüsyonu, potasyum iyodür solüsyonu (SSKI), deniz yosunu	2-3 hafta, iyot içeriğine bağlı

Tablo - 5: Düşük iyotlu diyet uygulamasında alınmaması istenen yiyeceklerin listesi (30, 31):

İyotlu tuz
Deniz rnleri, su yosunu
İçinde iyot olan veya iyotlu tuz kullanılarak hazırlanmıŐ yiyecekler (ekmek, konserveler, cips, tuzlu bisküvi, kraker, çerezler, salam, sosis vb)
Yumurta
Süt ve süt ürünleri (yoğurt, peynir, dondurma vb).
Çikolata
İyot içeren multivitaminler
Kereviz
FDC onaylı kırmızı boya # 3 katkı maddesi içeren yiyecekler

İyot-131 tedavisi öncesi kalp yetmezliği ve kontrol edilemeyen AF'u olan hastalar medikal tedavilerinin yanısıra uygun diüretik ve antiaritmiklerle (amiodarone dışında) tedavi edilmelidir. Semptomatik hastalarda (taşikardi, tremor) beta - blokörler (propranolol 20 - 40 mg) kullanılabilir. Beta - blokör tedavisine RIT ncesi baŐlanmalı ve tedavi sonrası klinik bulgular kaybolana dek devam edilmelidir.

İyot-131 tedavisinden 1 - 3 gün önce doğurganlık dönemindeki bayan hastalara mutlaka gebelik testi yapılmalıdır. Kadın hastalara hamileliğin kontrendike olduğu

bildirilmeli, 6 ay boyunca uygun doğum kontrol yöntemleri ile korunmaları öğütlenmelidir. Laktasyon dönemindeki bayan hastalara tedavi sonrası emzirmeyi kesmesi ve tekrar başlamaması gerektiği açıklanmalıdır.

Tedaviden önce hasta RIT hakkında hem sözlü hem yazılı olarak bilgilendirilmelidir. Hastalar hastalıklarının ne olduğu, tedavi edilmezlerse ne gibi sorunlarla karşılaşabilecekleri, tedavi seçenekleri, hasta için neden RIT'nin düşünüldüğü, tedavi öncesi hasta hazırlığı, tedaviye bağlı sonuçlar ve olası yan etkiler, tedavi sonrası beklenen sonucun alınması için geçecek süre ve bu süre içindeki hasta takibi hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Hastadan tedavi hakkında bilgilendirildiğini ve tedaviyi kabul ettiğini gösteren imzalı onay formu alınmalıdır.

Uygulama (7, 30, 31)

İyot-131 oral veya intravenöz yoldan uygulanabilir. Hastalar oral yolla iyot verilmeden önce 4 - 6 saat aç olmalı, tedavi sonrası 2 saat katı ve 1 saat sıvı gıda almamalıdır. Tükürük sekresyonunu arttırmak için ilk 24 - 48 saat boyunca hastanın sakız çiğnemesi veya limon dilimi emmesi istenir.

Uygulama deneyimli personel tarafından yapılmalıdır. Tedavi edilecek hastanın ismi, tanısı ve verilecek doz uygun formlara yazılmalı, kapsül hastaya verilmeden önce doz kalibratöründe tekrar doz kontrolü yapılmalı ve doğru hastaya doğru doz verilmesi sağlanmalıdır.

Tedavi öncesi tirotoksik olan hastalarda, I-131 verilmesini takiben 2 - 3 gün sonra ATİ tedavisine başlanabilir. Antitiroit ilaç tedavi süresi TSH değerleri kontrol edilerek belirlenmeli, TSH düzeyi yükselen hastalarda ATİ kesilerek tedavi başarısı (ötiroidi ve / veya hipotiroidi) değerlendirilmelidir. Beta - blokör tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

Hastalar tedavi sonrası 3 - 6. ayda halen tirotoksik ise ikinci kez tedavi verilebilir. İkinci doz tedavi uygulamasında I-131 dozu % 20 - 30 arttırılır (7, 28).

Doz seçimi

Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği tiroit bezinin büyüklüğü, RAIU değeri ve I-131 metabolizması ile ilişkilidir (16, 33). Birçok çalışmada en önemli iki faktörün hedef doku kitlesi ve uygulanan I-131 dozu olduğu belirtilmektedir (24, 33). Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliğini saptamada guatr boyutu ve tedaviye başlanmadan önceki serum FT3 konsantrasyonu en önemli faktörlerdir (22). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tiroit USG'si, tiroit sintigrafisi ve RAIU sonuçları değerlendirilerek I-131 dozu belirlenmektedir (34, 35). Buna karşın, hipertiroidizmin tedavisinde I-131 için en uygun doz rejiminin hangisi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur (20). En önemli konu doz rejiminin türü veya hipertiroidi nedenine bakılmaksızın RIT'ni takiben haftalar, aylar, yıllar sonra hastaların hipotiroidiye girebilecekleri gerçeğidir. Doz seçiminde GH veya toksik nodüler guatr hastalıkları için ayrı kriterler (bezin boyutları, toksik nodül ve / veya nodüllerin varlığı, klinik ve laboratuvar tiroitosikoz bulguların şiddeti) kullanılır. Graves hastalığında I-131'in tiroiddeki tutulumu toksik nodüllere göre daha yüksek olacağı için hastalığın nüks etme olasılığı, eşlik eden kardiyak veya metabolik hastalıkların ciddiyeti dikkate alınarak düşük dozlar tercih edilir. Toksik nodüler guatrlı hastalarda toksik nodülü tedavi ederken normal tiroit dokusunu koruma, multipl nodüllerde nodüller arasında tutulum farklılıklarının olması, bası semptomları veya kozmetik şikayetlerin varlığı ve nodüler dokunun normal tiroit dokusundan farklılaşmış olması göz önüne alınarak yüksek dozlar seçilir (28). Hastalıkların bu farklılıklarına rağmen genel olarak I-131 dozunun belirlenmesinde kullanılan 3 yaklaşım vardır:

1. Absorbe olan doz yöntemi (dozimetrik yaklaşım)
 - a. USG ile hesaplanan tiroit hacmi
 - b. TSH süpresyonu altında Tc-99m perteknetat uptake (TcTUs) ölçümüne dayanarak tiroit hacmi
2. Tiroit bezinin gramı başına verilen doz
3. Sabit doz

1. Absorbe olan doz yöntemi (dozimetrik yaklaşım) : Tiroit bezinin gray (Gy) olarak absorbe edeceği radyasyon dozu için gerekli I-131 aktivitesi (MBq) *Marinelli* formülü ile hesaplanır (18, 36 - 41). Gram doku başına absorbe edilmesi

istenen radyasyon dozu TMNG için 100 - 200 Gy, TA için 120 - 400 Gy ve GH için 70 gr'ın üstündeki guatrda 80 Gy ve 70 gr'ın altındaki guatrda 60 Gy olarak hedeflenmiştir (11, 36). Ancak, Graves hastalarında 150 - 300 Gy / gr dozlara kadar I-131 verilebilmektedir (11).

Kişiye özel bir doz hesaplama yöntemi olduğundan *Marinelli* formülü genellikle kabul görmüştür. Formül tiroit boyutunu esas alarak verilecek dozu hesapladığı için I-131'in dozu bezin büyüklüğü ile orantılı uygulanır, bu da teorik olarak kür şansını arttırmaktadır (33 - 35). Tüm tiroit bezinin hacmini bulmak için her iki lobun ayrı ayrı hacimleri bulunup toplanır. Bu hesaplamada istmus ve piramidal lob dikkate alınmadığından ortalama \pm % 15 hata payı bulunmaktadır (39, 42).

Soliter otonom nodüle sahip hastalarda fonksiyonel nodül hacminin USG ile belirlenmesi kolaydır. Ancak, toksik nodülde kistik veya nekrotik alanların bulunması nodüldeki otonom fonksiyon gösteren doku hacminin belirlenmesini güçleştirmektedir. Toksik MNG ve GH'nda bezin genel olarak homojen olmaması da tedavi dozunun doğru hesaplanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, çeşitli otörler TSH süpresyonu altında otonom fonksiyon gösteren tiroit dokusunun boyutunun belirlenmesinde TcTUs kullanılabileceğini belirtmişlerdir (11, 38 - 40, 42). Bunlardan en çok kullanılanı *Emrich* formülüdür (40, 43).

2. Gram başına verilen doz (μ Ci/g) yöntemi: Bir çok klinikte palpasyon, USG veya sintigrafi ile hesaplanan tahmini bez ağırlığı ve RAIU değerleri kullanılarak tedavi dozu belirlenmektedir. Bu yöntemle bezin gram ağırlığı için düşük, orta veya yüksek doz I-131 uygulanabilmektedir (7).

$$\text{Doz (mCi)} = \frac{\text{Otonom fonksiyone dokunun tahmini ağırlığı (gr) x 80-200 (μ Ci I-131/gr)}}{24. \text{ saat I-131 maksimum uptake (\%)} \times 10}$$

3. Sabit (fiks, standart) doz uygulaması: Belli klinik kategorilerdeki tüm hastalara benzer I-131 dozu verilmesini esas alan bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşım doz hesaplama tekniklerine göre daha kolaydır ve etkindir (40, 44)

Graves hastalarında 3 - 5 mCi (111 - 185 MBq)'den başlayarak 10 - 15 mCi (370 - 555 MBq) doza çıkılırken, TA ve TMNG'da 10 mCi'den (370 MBq) 30 mCi'ye (1110 MBq) çıkan daha yüksek doz uygulamaları yapılabilmektedir. Sabit doz yaklaşımları tiroit bezinin büyüklüğü arttıkça artan bir doz yaklaşımı ile modifiye edilerek de kullanılmıştır (21).

Gerek formüle dayalı doz hesaplama tekniklerinde, gerekse sabit doz yaklaşımlarında I-131 dozu arttıkça hasta daha kısa sürede hipotiroidiye girecektir. Doz azaldıkça hasta daha uzun süre hipertiroidide kalacak ve nüks oranı artacaktır (21).

Radyoaktif İyot-131 Tedavisinin Yan Etkileri

Benign tiroit hastalıklarında uygulanan I-131'in yan etkileri genellikle orta, nadir ve geçici etkiler şeklinde sınıflandırılır. Tiroit bezinde hassasiyet, tükrük bezlerinde şişme ve mide bulantısı gibi erken yan etkileri görülebilir. Hastaların bazılarında geçici hipoparatiroidizm rapor edilmiştir. Tiroit bezinde hassasiyet ve şişme nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara yanıt vermektedir (16). Ayrıca hipertiroidizm şiddetlenebilir (tiroit fırtınası). Tiroit fırtınası ölümcül olmasına rağmen nadir görülmektedir (16, 45). Büyük guatrli hastalarda daha fazla görülen şiddetli fakat çok nadir bir yan etki de trakeaya basıdır. Radyoaktif iyot tedavisinin son derece nadir bir başka komplikasyonu ise vokal kord paralizisi olarak rapor edilmiştir (16).

Bazı hastalarda, TA veya TMNG için RIT uygulamasından sonra otoimmün hipertiroidi ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu hastaların serum TSH-R antikoru RIT öncesi negatif iken yaklaşık % 1 hastada RIT sonrası 3 - 10 ay içinde pozitifleştiği, RAIU'nin arttığı, hipertiroidi geliştiği ve GH'na uyan tipik sintigrafik bulgu izlendiği rapor edilmektedir. Bu durumun olası nedeni, radyasyonla tetiklenen tiroit antijen salınımindaki artış ve buna bağlı olarak otoimmün yanıtındaki artıştır. Çoğu hastada ATİ tedavisi ile bu sorun kontrol edilmektedir; ayrıca hastaların bir bölümünde tablonun geçici olduğu anlaşılmıştır (11, 46, 47).

Hipertiroidi tedavisi için uygulanan RIT'nin kanser riskini arttırıp arttırmadığı sık olarak tartışılmıştır. Amerikan Tirotoksikoz Tedavi ve İzlem Grubu'nun

“American Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group” 1946 - 1964 yılları arasında hipertiroidi nedeniyle tedavi edilen 35.593 hasta için yaptığı değerlendirme sonucunda RIT ile tiroit kanserinde bir artış eğilimi görülmesi dışında genel veya herhangi başka bir özel kanser insidansında artış izlenmediği bildirilmiştir (11, 48). Hipertiroidi nedeniyle I-131 ile tedavi edilen hastalar ortalama 7 yıl izlenmiş ve 6.647 hastadan 10’unda (150 / 100.000) tiroit kanseri saptanmıştır. Aynı süre içinde beklenen tiroit kanseri insidansı ise 124.88 / 100.000 olarak bildirilmiştir (49). Diğer yandan ATİ ile tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmalarda kanser mortalitesinde artış izlendiği bildirilmektedir (11, 48).

Hipotiroidizm, RIT’nden sonra ilk yılda % 26’dan % 43’e kadar değişik oranlarda gelişebilmektedir. Bu oran yıllık olarak düzenli şekilde artar. Hangi hastada hipotiroidi gelişeceği bilinmemektedir; uzun süreli hipotiroidizm insidansı dozdan bağımsızdır (20, 21). Otonom fonksiyone tiroit için RIT’nden sonra hipotiroidi insidansı % 10 - 20 olarak bildirilmiştir (11).

Yüksek doz I-131, erken cevap ve kesin kontrol gereken hastalarda rutin olarak verilmelidir. Bu hastalarda erken hipotiroidi tercih edilir. Böyle bir yaklaşımda tiroit hormonları ile replasman mümkün olan en kısa sürede başlanır (20, 21). Radyoaktif iyot tedavisini takiben hipotiroidizm gelişme nedeni radyasyonun etkisiyle folliküler hücrenin yeniden hormon üretme kapasitesinin bozulması ve folliküler hücre popülasyonunun azalmasıdır (20).

Hipotiroidizm GH’nın otoimmün patofizyolojik sürecinin doğal bir sonucudur. Erken hipotiroidi insidansı radyasyon dozu ile lineer bir ilişki gösterir. Geç hipotiroidi oluşumu sabit bir hızda olur, dozdan bağımsızdır ve hastalığın doğal seyri ile ilişkilidir. Benzer durum cerrahi sonrasında da görülür. Hipotiroidizm ve tiroit rezervlerinde bozulma ATİ ile remisyona sağlanan hastalarda da bildirilmiştir (20).

Hipotiroidi gelişim zamanı ve hipotiroidi gelişebilecek hastayı tahmin etmek imkansız olduğu için uzun süreli ve dikkatli bir takip yapılması gereklidir (20, 50).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR VE HASTA GRUPLARI

Temmuz 2002 ile Şubat 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAUTF) Nükleer Tıp Anabilim Dalına hipertiroidizm (Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr) tanısı ile RIT uygulanması için sevk edilen ve RIT alan 140 hastanın verileri kohort olarak geriye dönük değerlendirildi. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tedavi yanıtı olarak ötiroidizm veya hipotiroidizm gelişimine kadar takip edilen veya tekrarlı RIT'ne rağmen tedavi edilemeyen 103 hasta değerlendirmeye alındı. Takibi tamamlanmamış olan 37 hasta çalışmadan çıkartıldı.

Hipertiroidili hastalar tanılarına göre GH, TA ve TMNG olarak 3 grupta sınıflandırıldı. Bu sınıflamada TA tanısı patolojik bir tanımlamadan çok toksik soliter nodülü veya uninodüler toksik guatrı ifade etmek amacı ile kullanıldı. Graves hastalığı tanısı, klinik semptom ve bulguların varlığı (Tablo - 2), diffüz guatr, yüksek tiroit otoantikör düzeyi ve oftalmopati varlığı, Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinde diffüz artmış aktivite tutulumu ve hipertiroidi ile uyumlu laboratuvar sonuçlarının (yüksek FT4 ve FT3 / düşük TSH) bulunması ile konuldu. Bu hastaların oftalmopati değerlendirmesi ve Hertel ölçümleri yapıldı. Toksik adenom ve TMNG tanısı ise hipertiroidi kliniği ve laboratuvar bulguları sergileyen hastalarda palpasyonla nodül veya nodüllerin saptanması, Tc-99m perteknetat sintigrafisinde nodül veya nodüllerdeki hiperaktivite varlığı ve çevre tiroit dokusunun baskılanması dikkate alınarak konuldu. Sintigrafide hiperaktif nodüllerin yanında hipoaktif nodüller de olabilir. Bu hipoaktif nodüller USG'de solid veya semisolid olarak izleniyor ise ince iğne aspirasyon biopsisi yapılmalı ve RIT öncesi benign oldukları ispatlanmalıdır.

RADYOAKTİF İYOT-131 DOZUNUN SEÇİMİ

Hastalara verilecek I-131'in dozu hipertiroidi semptomlarının şiddeti, ATİ tedavisi ile kontrol edilme düzeyi, tiroit bezinin boyutu, Tc-99m perteknetat tiroit

sintigrafisinde tiroit bezinin veya nodüllerin aktivitesi ve toksik nodüler guatr hastalarında nodül dışı tiroit dokusunun süpresyon derecesi göz önüne alınarak, uzman hekimin tecrübesi doğrultusunda sabit doz uygulamasına göre belirlendi. Bu ampirik doz saptama yaklaşımına göre seçilen dozlar:

- Graves hastalığı için:
 - Bezin boyutları normal, klinik ve laboratuvar tirostikoz bulguları düşük doz (6 - 8 saatte bir 50 - 100 mg (9)) antitiroit tedavi ile normal ise 5 mCi (185 MBq),
 - Bez boyutları normalden büyük, klinik ve laboratuvar tirostikoz bulguları yüksek doz (6 - 8 saatte bir 100 - 200 mg (9)) antitiroit tedavi ile normal ise 10 mCi (370 MBq),
 - Bez boyutları normalden çok büyük, klinik ve laboratuvar tirostikoz bulguları antitiroit tedavi ile normal düzeye gelmeyen hastalarda 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq).
- Toksik Nodüler Guatr (tek veya çok nodül)
 - Klinik ve laboratuvar tirostikoz bulguları hafif veya orta şiddette ise 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq).
 - Klinik ve laboratuvar tirostikoz bulguları şiddetli ise 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq).

TEDAVİ VE TAKİP YÖNTEMİ

Kliniğimizin izlediği tedavi ve takip protokolüne göre tüm hastalar, TAEK tarafından yayınlanan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği (5) ve Türkiye Nükleer Tıp Derneği Endokrin - Terapi Çalışma Grubu (7) tarafından yayınlanan kılavuz doğrultusunda RIT öncesi ve sonrası uyacakları kurallar ve karşılaşılabilecekleri olası yan etkiler bakımından sözel ve yazılı olarak bilgilendirildi. Dikkat edilecek noktalar hastalara ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Tüm hastalara I-131 dozu ismarlanmadan önce tedaviyi kabul ettiklerine dair yazılı onay formu imzalatıldı.

Hastalara RIT öncesi yememesi gereken gıdaların ve kullanmaması gereken ilaçların (30, 31) yazılı listesi verildi ve 2 hafta süresince diyetle alındı. Tedaviden 3 - 5 gün önce ATİ tedavisi kesildi ve gerektiğinde RIT uygulamasından 2 gün sonra hastaların ATİ tedavileri tekrar düzenlendi. Hastalardan I-131 almadan önce en az 4 saat, aldıktan sonra 2 saat aç kalmaları istendi. Tüm yapılacak işlem ve uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilen hastaya, belirlenen I-131 dozu doktor kontrolünde içirildi. Erken hipertiroidi semptomları ve ATİ uygulama ihtiyacı bakımından, tedaviden iki hafta sonra hastalar görüldü. Erken hipertiroidi semptomları görülen hastalarda beta blokör ve / veya ATİ tedavisine başlandı. İkinci ayda hastanın klinik durumu ve tiroit hormon profili değerlendirildi. Hastalar bundan sonra her ay fizik muayene ve tiroit fonksiyon testleri (TFT) ile takip edildi. Hastaların 6. ay kontrolünde hiç bir ilaç alımı olmadan klinik ve laboratuvar bulguları ötiroidi ile uyumlu ise ve Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinde tiroit bezinin, nodül ve / veya nodüllerin aktivitesinde azalma varsa; hasta kür olarak kabul edilip, Endokrinoloji Kliniğinde takip edilmek üzere takipten çıkartıldı. Altı aya kadar yapılan aylık kontrollerde hipotiroidiye giren hastalara serum TSH düzeyi takip edilerek T4 replasman tedavisi başlandı. Bu hastalar 6. ayda tekrar kontrol edilerek takipleri Endokrinoloji Kliniğine devredildi. Altıncı ay kontrolünde hipertiroidizm semptom ve bulgularında azalma, hormon profilinde düzelme saptanan veya ATİ tedavisi başlanan hastalardan ilaç dozu azaltılmaya başlanan hastalar, ötiroid hale gelinceye kadar aylık olarak takip edildi. Altıncı ayda hipertiroidi tablosu aynı şiddette devam ediyorsa ve Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinde değişiklik izlenmiyorsa ikinci doz RIT'ne karar verildi. Hastaya verilen ikinci doz, ilk doza göre yaklaşık % 25 arttırıldı. İkinci doz sonrası hasta takibi ilk dozda olduğu gibi yapıldı.

KOHORTTAN ELDE EDİLEN VERİLER

Veriler Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tutulan arşiv dosyalarından elde edildi. Arşiv sisteminde hastaya ait aşağıdaki veriler çalışmada kullanılmak üzere kaydedildi:

- Hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet),

- Öyküsü (şikayeti, semptomların süresi ve şiddeti vb.),
- Özgeçmişi (ilaç öyküsü, geçirilmiş hastalık ve kronik hastalıkları),
- Göz bulguları,
- Laboratuvar bulguları: Tedavi öncesi ve sonrası FT3, FT4, TSH (normal değerler: FT3, 2 - 4.4 pg/mL; FT4, 0.93 - 1.7 ng/dL; TSH, 0.27 - 4.2 μ IU/mL), tam kan analizi, karaciğer fonksiyon testleri ve Graves hastaları için varsa anti-Tg antikor, anti-TPO antikor düzeyleri (normal değerler: anti-Tg antikor, 0 - 115 IU/ml; anti-TPO antikor 0 - 34 IU/ml),
- Görüntüleme yöntemleri: Tedavi öncesi ve sonrası tiroit USG'si ve Tc-99m perteknetat ile tiroit sintigrafisi,
- Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ve sonrası ATİ kullanım süresi ve uygulanan doz,
- Radyoaktif iyot dozu, uygulama zamanı ile RIT sonrası ötiroidiye ve hipotiroidiye giriş zamanları.

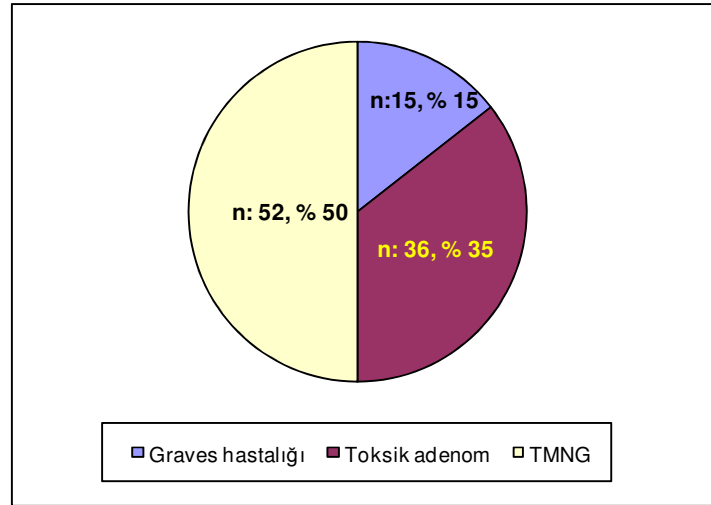
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ölçümle belirtilen değişkenler ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) olarak gösterildi. Sayımla belirtilen değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Niteliksel iki değişken arasında ilişki bakmak için Ki-kare analizi (parametrik olmayan) kullanıldı. Ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden ikiden fazla grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal Wallis Varyans Analizi (parametrik olmayan), Tek Yönlü Varyans Analizi (parametrik) kullanıldı. Kruskal Wallis Varyans Analizi sonucunda farklılık bulunduğu bu farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulabilmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi, Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunda farklılık bulunduğu ise bu farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulabilmek amacıyla Çoklu Karşılaştırma testlerinden (Tukey) yararlanıldı. $P < 0.05$ önemlilik düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

TÜM HASTALARIN GENEL DEĞERLENDİRMESİ

Kohort çalışması ile verileri taranan 140 hastadan takip sürecini tamamlamış 103 hastanın demografik özellikleri ve klinik bilgileri Tablo - 6'da özetlendi. Yüzüç hastanın 15'i GH, 36'sı TA ve 52'si TMNG hastası idi (Şekil - 1). Hastaların 71'i kadın ve 32'si erkekti ve yaş ortalaması 60 ± 12 yıl (aralık: 28 - 84 yıl) idi. Yapılan istatistiksel incelemede hastaların cinsiyet dağılımları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Kadın hastaların yaş ortalaması 60 ± 12 yıl ve erkek hastaların yaş ortalaması 61 ± 11 yıldır. Hastaların yaş ortalamaları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p = 0.012$). Bu farklılık Graves hastalarının (yaş ort.: 54 ± 14 yıl; aralık: 28 - 81 yıl) TMNG tanılı hastalara (yaş ort.: 63 ± 11 yıl; aralık: 39 - 84 yıl) göre daha genç yaşta olmalarından kaynaklanmaktaydı ($p = 0.016$).



Şekil-1: Hasta gruplarının tüm grup içindeki dağılımı.

İstatistiksel olarak erkekler kadınlara göre tedaviye daha az cevap vermekteydi ($p = 0.021$). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası erkek hastalarda hipertiroidi oranı % 25.0 iken kadın hastalarda % 9.9 olarak bulundu. Hastaların yaşları dikkate alındığında tedaviye yanıtta anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Çalışmaya katılan 6 hastada % 5.8 subtotal tiroidektomi öyküsü, 3 hastada % 2.9 oftalmopati bulgusu ve 15 hastada % 14.6 kardiyak patoloji (AF, koroner arter hastalığı) vardı.

Tablo - 6: Tüm çalışma grubunun ve alt grupların demografik ve klinik bilgileri

	Graves Hastalığı n = 15	Toksik Adenom n = 36	TMNG n = 52	Genel n = 103
Cinsiyet				
Erkek (n)	5	7	20	32
Kadın (n)	10	29	32	71
Ortalama yaş (yıl)				
Erkek (en az – en çok)	52 ± 7 (44 - 60)	58 ± 12 (39 -72)	64 ± 10 (45 - 82)	61 ± 11 (39 - 72)
Kadın (en az – en çok)	55 ± 17 (28 - 81)	59 ± 11 (34 - 81)	63 ± 11 (39 - 84)	60 ± 12 (28 - 84)
Operasyon				
Var	1	3	2	6
Yok	14	33	50	97
Oftalmopati				
Var	2	1	0	3
Yok	13	35	52	100
Kardiyak patoloji				
Var	0	1	14	15
Yok	15	35	38	88
ATİ tedavisi				
Evet	15	27	39	81
Hayır	0	9	13	22

Kısaltmalar: TMNG: Toksik multinodüler guatr, ATİ: Antitiroit ilaç

Radyoaktif iyot tedavisi alan ve takibini tamamlamış hastaların tedavi bilgileri Tablo - 7’de özetlendi. Hastalar ortalama 9 ± 6 ay (aralık: 6 - 48 ay) takip edildi. Çalışma grubumuzda 90 hastaya tek doz I-131 uygulandı. Takipleri sırasında 6. ay kontrolünde hipertiroidi tablosu devam eden 15 hastanın 13’üne ikinci doz I-131 verildi. İlk doz RIT sonrası hipertiroidisi devam eden 2 hastaya (GH, TA) cerrahi tedavi uygulandı. Hiçbir hastaya 3. doz uygulanmadı. Tüm hasta grubu göz önüne alındığında, hastalara ortalama 17 ± 5 mCi (629 ± 185 MBq) (aralık: 5 - 25 mCi, 185 - 925 MBq) I-131 verildi. Graves hastalarına ortalama 9 ± 2 mCi (aralık: 5 - 12 mCi,

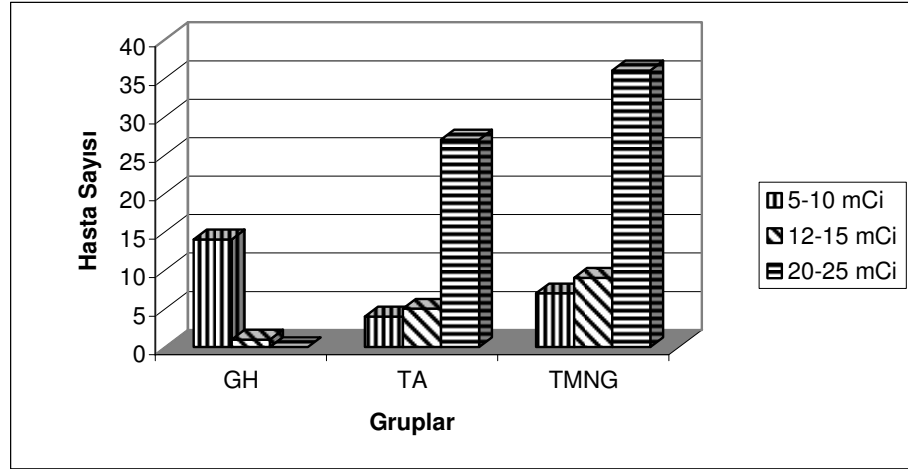
185 - 444 MBq) ve toksik nodüler guatr hastalarına ise ortalama 18 ± 4 mCi (aralık: 10 - 25 mCi, 370 - 925 MBq) I-131 tedavisi uygulandı. Uygulanan I-131 dozları hasta grupları arasında belirgin farklılık göstermekteydi. Graves hastalarının % 93.3'ü 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) I-131 dozu alırken toksik nodüler guatr hastalarının % 71.6'sı 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 dozu almıştı ($p = 0.0001$) (Şekil - 2).

Tablo - 7: Tüm çalışma grubunun ve alt grupların I-131 tedavisine ait bilgiler

	GH	TA	TMNG	Genel
Hasta Sayıları (n)	15	36	52	103
Tek doz alan (n)	12	31	47	90
İki doz alan (n)	3	5	5	13
İlk I-131 dozu tedavi miktarı				
20 - 25 mCi (740 - 925 MBq)	0	27	36	63
12 - 15 mCi (444 - 555 MBq)	1	5	9	15
5 - 10 mCi (185 - 370 MBq)	14	4	7	25
İkinci I-131 dozu tedavi miktarı				
20 - 25 mCi (740 - 925 MBq)	0	2	4	6
12 - 15 mCi (444 - 555 MBq)	3	3	1	7
Tek doz I-131 uygulanan hastada ötiroidi gelişme zamanı (ay)	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	2 ± 1
Hastaların hipotiroidiye giriş zamanı (ay)				
Tek doz alanlarda	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	3 ± 1
İki doz alanlarda ikinci doz sonrası süre	2 ± 1	2 ± 1	-	2 ± 1
Takip süresi (ay)	13 ± 7	9 ± 7	8 ± 3	9 ± 6
Tek doz alanlarda	10 ± 5	7 ± 2	7 ± 2	8 ± 3
İki doz alanlarda ikinci doz sonrası	15 ± 8	15 ± 14	9 ± 5	13 ± 10

Kısaltmalar: GH: Graves hastalığı, TA: Toksik adenom, TMNG: Toksik multinodüler guatr

Radyoaktif iyot tedavisinden önce toplam 81 hasta % 78.6 ATİ tedavisi almıştı. Bu hastaların 71'i PTU ve 10'u MMI kullanmıştı. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ATİ tedavisi alan hastaların I-131 tedavi yanıtına göre dağılımı Tablo - 8'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ≤ 6 ay ATİ tedavisi alan 50 hasta ile > 6 ay tedavi alan 31 hastanın tedaviye yanıtı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.002$). Altı aydan fazla ATİ tedavisi alan hastalarda RIT sonrası hipertiroidi oranı % 35.5 iken, ≤ 6 ay ATİ tedavisi alan hastalarda bu oran % 8 olarak bulundu.



Şekil - 2: Yüz üç hastada tanı gruplarına göre uygulanan I-131 dozlarının dağılımı.

Tablo - 8: I-131 tedavisi öncesi antitiroit ilaç tedavisi alan hastaların I-131 tedavi yanıtına göre dağılımı

	Propiltiourasil n = 71	Metimazol n = 10	Toplam n = 81
Graves Hastalığı (n)	11	4	15
Hipotiroidi	8	2	10
Ötiroidi	0	1	1
Hipertiroidi	3	1	4
Toksik Adenom (n)	26	1	27
Hipotiroidi	7	0	7
Ötiroidi	13	1	14
Hipertiroidi	6	0	6
TMNG (n)	34	5	39
Hipotiroidi	7	1	8
Ötiroidi	23	3	26
Hipertiroidi	4	1	5

Kısaltmalar: TMNG: Toksik multinodüler guatr

Antitiroit tedavi alan ve RIT sonrası ötiroidi olan 41 hastanın (% 50.6) 36'sı PTU, 5'i MMI kullanıyor iken hipotiroidi tablosu gelişen 25 hastanın (% 30.9) 22'si PTU, 3'ü MMI kullanıyordu. Radyoaktif iyot tedavisi sonucu hipertiroidi tablosu devam eden 15 (% 18.5) hastanın 13'ü PTU, 2'si MMI kullanıyordu (Tablo - 8). Radyoaktif iyot tedavisi öncesi PTU ve MMI kullanan hastalarda tedaviye yanıt

incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Antitiroit tedavi alan ve almayan hastaların tedaviye yanıt dağılımları benzerdi ($p > 0.05$).

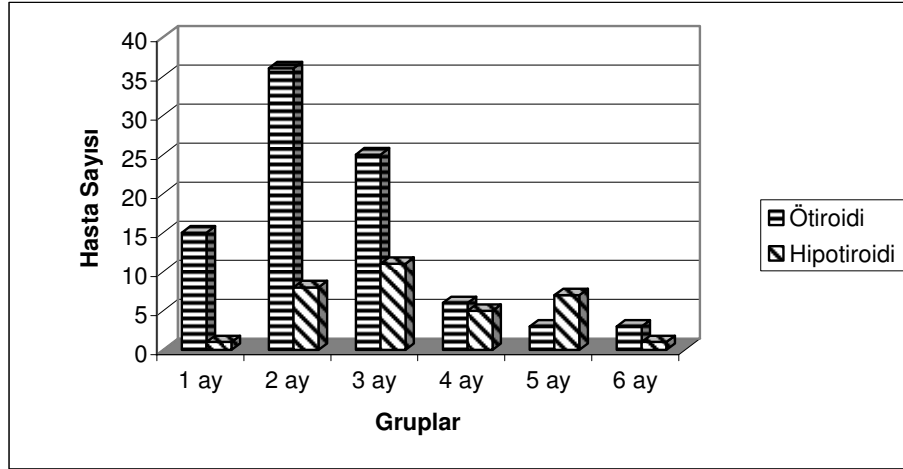
İlk doz I-131 uygulamasını takiben 33 hastada (% 32) hipotiroidi, 55 hastada (% 53.4) ötiroidi ve 15 hastada (% 14.6) hipertiroidi tablosu görüldü (Tablo - 9). İkinci doz RIT alan 13 hastanın 5'inde hipotiroidi, 6'sında ötiroidi ve 2'sinde hipertiroidi gelişti. İkinci doz uygulaması sonrası elde edilen toplam kür oranları GH için % 93.3, TA için % 63.9 ve TMNG için % 71.2 idi. İki doz I-131 uygulaması sonrası hipertiroidisi devam eden 2 hasta cerrahiye yönlendirildi. İyot-131 uygulamasından sonra hipotiroidi oranı Graves hastalarında TA ve TMNG hastalarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.002$).

Tablo - 9: İlk doz I-131 uygulamasından sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

	Graves Hastalığı n = 15	Toksik Adenom n = 36	TMNG n = 52	Genel n = 103
Hipotiroidi n (%)	10 (% 66.7)	10 (% 27.8)	13 (% 25)	33 (% 32)
Erkek	1	0	4	5
Kadın	9	10	9	28
Ötiroidi n (%)	1 (% 6.7)	20 (% 55.6)	34 (% 65.4)	55 (% 53.4)
Erkek	0	5	14	19
Kadın	1	15	20	36
Hipertiroidi n (%)	4 (% 26.7)	6 (% 16.7)	5 (% 9.6)	15 (% 14.6)
Erkek	4	2	2	8
Kadın	0	4	3	7

Kısaltmalar: TMNG: Toksik multinodüler guatr

Tek doz I-131 tedavisi alan 90 hastanın 88'inde ötiroidi ve 2'sinde hipertiroidi gelişti. Seksen sekiz hastanın 76'sında ilk 3 ay içinde ötiroidiye girdi. Altıncı ay kontrolünde 88 hastanın 33'ünde hipotiroidi saptandı (Şekil - 3).



Şekil - 3: Tek doz I-131 tedavisi alan hastalarda ötiroidi ve hipotiroidiye giriş sürelerine göre olguların dağılımı.

GRAVES HASTALARI

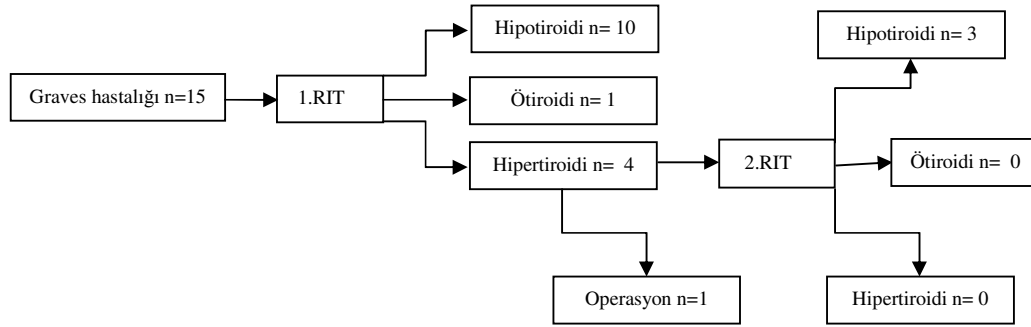
Graves hastalığı tanısı nedeniyle I-131 verilen 15 hastanın 10'u kadın (% 66.7), 5'i erkekti (% 33.3). Hastaların yaş ortalaması 54 ± 14 yıldır (aralık: 28 - 81 yıl). Graves hastalarının birinde subtotal tiroidektomi öyküsü, ikisinde oftalmopati bulgusu vardı. Hiçbir hastada kardiyak patoloji saptanmadı. Tüm Graves hastaları RIT öncesi ATİ tedavisi almıştı. Bu hastaların 11'i (% 73.3) PTU, 4'ü (% 26.7) MMI kullanmıştı.

İlk doz uygulamasında 14 hastaya (% 93.3) 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) ve bir hastaya (% 6.7) 12 mCi (444 MBq) I-131 verildi. İlk doz RIT uygulandıktan sonra 6. ay kontrolünde 15 Graves hastasının 10'unda (% 66.7) hipotiroidi, birinde (% 6.7) ötiroidi ve 4'ünde (% 26.7) hipertiroidi geliştiği saptandı. Altıncı ay kontrollerinde hipertiroidi tablosu saptanan 4 erkek hastanın 3'üne ikinci doz I-131 uygulandı. İkinci doz I-131 uygulamasını kabul etmeyen 1 olgu operasyona gönderildi. Diğer 3 hasta ikinci doz uygulamasında 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq) I-131 aldı. Bu 3 hasta 3 ay içinde hipotiroidiye girdi (Şekil - 4).

Hastalar ilk doz uygulamasından 10 ± 5 ay (aralık: 6 - 24 ay) ve ikinci doz uygulandıktan sonra 15 ± 8 ay (aralık: 7 - 23 ay) takip edildi. Graves hastalarında tek

doz uygulama sonrası ötiroidiye giriş zamanı 2 ± 1 ay (aralık: 15 gün - 6 ay) ve hipotiroidiye giriş zamanı 3 ± 1 aydı (aralık: 1 - 5 ay) (Tablo - 7).

Antitiroit tedavi alan ve RIT'nden sonra hipotiroidi tablosu saptanan 10 hastanın 8'i PTU, 2'si MMI kullanıyor iken, ötiroidi tablosu saptanan bir hasta MMI kullanıyordu. Hipertiroidi tablosu devam eden 4 hastanın 3'ü PTU ve biri MMI tedavisi alıyordu (Tablo - 8) .



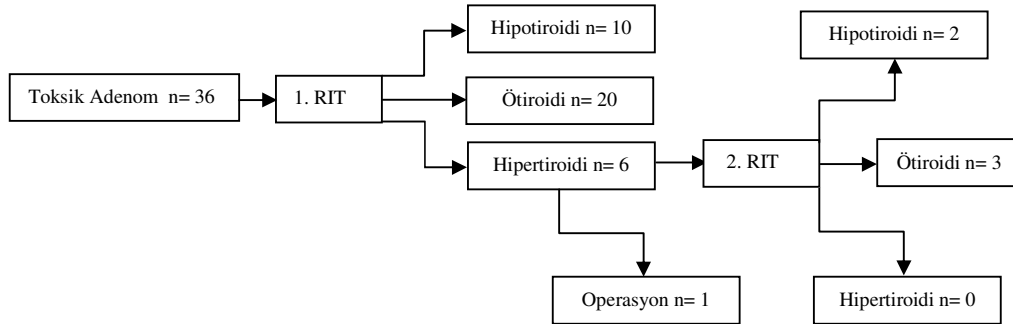
Şekil - 4: Graves hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtta göre dağılımları.

TOKSİK ADENOM HASTALARI

Toksik adenom tanılı 36 hastanın 29'u kadın (% 80.6), 7'si erkekti (% 19.4) ve yaş ortalaması 58 ± 11 yıldır (aralık: 34 - 81 yıl). Hastaların 3'ünde subtotal tiroidektomi öyküsü ve birinde egzoftalmi bulgusu vardı. Bir hastada ise, kardiyak hastalık öyküsü (AF) vardı. Radyoaktif iyot tedavisinden önce ATİ tedavisi alan 27 (% 75) hastanın 26'sı (% 96.3) PTU ve sadece bir tanesi (% 3.7) MMI kullanıyordu. Radyoaktif İyot tedavisi öncesi Tc-99m perteknetat sintigrafi incelemesinde TA tanılı 36 hastanın 29'unda nodül otonomi kazanmıştı ve tiroit bezi tam baskılanmıştı. Gerikalan 7 hastada ise nodül otonomi kazanmamıştı ve tiroit bezi kısmen baskılanmıştı.

İlk doz uygulamasında 4 hastaya (% 11.1) 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq), 5 hastaya (% 13.9) 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq) ve 27 hastaya (% 75) 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 verildi. İlk doz RIT uygulandıktan sonra 6.ay kontrolünde 36

TA hastasının 10'unda (% 27.8) hipotiroidi, 20'sinde (% 55.6) ötiroidi ve 6'sında (% 16.7) hipertiroidi geliştiği saptandı. Toksik adenom tanılı bir hastada RIT sonrası 3. ayda hipotiroidi gelişmesi üzerine hastaya tiroit hormon replasman tedavisi başlandı. Hastanın 4. ay kontrolünde ötiroidi tablosu görülmesi üzerine replasman tedavisi kesildi. Hastada geçici hipotiroidi olarak değerlendirildi. Bu hastanın tedaviye yanıtı ötiroidi olarak kabul edildi. Altıncı ay kontrollerinde hipertiroidi saptanan 6 hastanın 5'ine ikinci doz I-131 uygulandı. Hipertiroidi tablosu devam eden 6 hastanın 4'ü kadın, 2'si erkekti. Hipertiroidi ile sonuçlanan bir kadın hasta ikinci doz I-131 uygulanmasını kabul etmedi ve operasyona yönlendirildi. İkinci doz tedavide 3 hastaya 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq) ve 2 hastaya 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 verildi. İkinci doz sonrası 15 mCi (555 MBq) ve 25 mCi (925 MBq) I-131 uygulanmasını takiben 2 hastada hipotiroidi (< 3 ay) izlenirken, 12 mCi (444 MBq), 15 mCi (555 MBq) ve 25 mCi (925 MBq) I-131 uygulanan 3 hastada ötiroidi tablosu görüldü (Şekil - 5).



Şekil - 6: Toksik adenom hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtı göre dağılımları.

Hastalar ilk doz I-131 uygulanmasından sonra 7 ± 2 ay (aralık: 6 - 12 ay) ve ikinci doz uygulandıktan sonra ise 15 ± 14 ay (aralık: 6 - 42 ay) takip edildi. Toksik adenom hastalarında tek doz RIT sonrası ötiroidiye giriş zamanı 2 ± 1 ay (aralık: 1 - 4 ay) ve hipotiroidiye giriş zamanı 3 ± 1 aydı (aralık: 2 - 5 ay) (Tablo - 7).

Antitiroit tedavi alan ve RIT'nden sonra ötiroidi tablosu saptanan 14 hastanın 13'ü PTU, biri MMI kullanıyor iken hipotiroidi ve hipertiroidi tablosu görülen 13 hastanın tamamı PTU kullanıyordu (Tablo - 8).

TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR HASTALARI

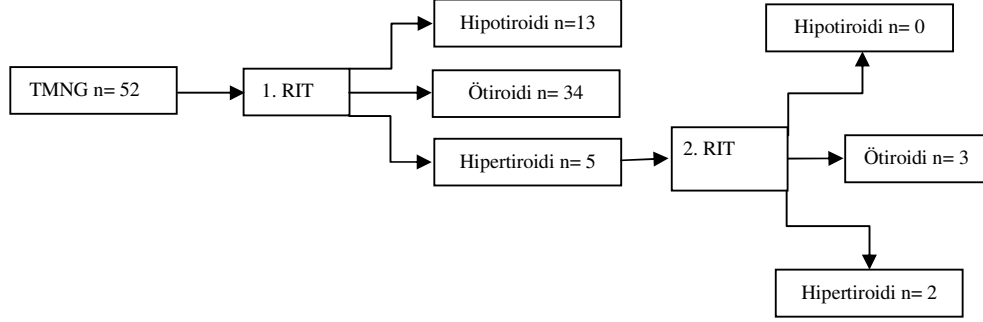
Toksik MNG tanılı 52 hastanın 32'si kadın (% 61.5), 20'si erkekti (% 38.5) ve yaş ortalaması 63 ± 11 yıldır (aralık: 39 - 84 yıl). Hastaların 2'sinde subtotal tiroidektomi öyküsü ve 14'ünde kardiyak patoloji (AF, koroner arter hastalığı) vardı. Radyoaktif iyot tedavisinden önce ATİ tedavisi alan 39 (% 75) hastanın 34'ü (% 87.2) PTU, 5'i (% 12.8) MMI kullanıyordu. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi Tc-99m perteknetat sintigrafi incelemesinde TMNG tanılı 52 hastanın 38'inde nodüller otonomi kazanmış iken 14'ünde otonomi kazanmamıştı.

İlk doz uygulamasında 7 hastaya (% 13.5) 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq), 9 hastaya (% 17.3) 12 - 15 mCi (444 - 555 MBq) ve 36 hastaya (% 69.2) 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 verildi. İlk doz RIT uygulandıktan sonra 6. ay kontrolünde 52 TMNG hastasının 13'ünde (% 25) hipotiroidi, 34'ünde (% 65.4) ötiroidi ve 5'inde (% 9.6) hipertiroidi saptandı. Altıncı ay kontrollerinde hipertiroidi saptanan 5 hastaya ikinci doz I-131 uygulandı. Hipertiroidi tablosu devam eden 5 hastanın 3'ü kadın, 2'si erkekti. İkinci doz tedavide bir hastaya 15 mCi (555 MBq) ve 4 hastaya 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 uygulandı. Bu 5 hastadan 2'sinde hipertiroidi tablosu devam ederken, 3'ünde ötiroidi tablosu gelişti (Şekil - 6). Hastalar ilk doz I-131 uygulamasından sonra 7 ± 2 ay (aralık: 6 - 12 ay) ve ikinci doz uygulandıktan sonra 9 ± 5 ay (aralık: 5 - 16 ay) takip edildi. İkinci doz uygulaması sonrası halen hipertiroidi tablosu devam eden 2 hasta operasyona yönlendirildi.

Toksik MNG hastalarında tek doz uygulama sonrası ötiroidiye giriş zamanı 3 ± 1 ay (aralık: 1 - 6 ay) ve hipotiroidiye giriş zamanı 4 ± 1 aydır (aralık: 2 - 6 ay) (Tablo - 7).

Antitiroit tedavi alan ve RIT'nden sonra ötiroidi tablosu görülen 26 hastanın 23'ü PTU, 3'ü MMI kullanıyor iken hipotiroidi tablosu görülen 8 hastanın 7'si PTU,

biri MMI kullanıyordu. Hipertiroidi tablosu devam eden 5 hastanın 4'ü PTU ve biri MMI tedavisi alıyordu (Tablo - 8).



Şekil - 6: Toksik multinodüler guatr hastalarının I-131 tedavisine verdikleri yanıtı göre dağılımları.

TARTIŞMA

Hipertiroidizmin I-131 ile tedavisi kolay, ucuz ve yan etkileri düşük bir yöntemdir. Özellikle orta ve ileri yaş hastalarda tercih edilmesine karşın çocuklarda ve gençlerde de uygulama alanı bulmaktadır. Birçok ülkede ve merkezde hipertiroidizmin tedavisinde cerrahiye alternatif yöntem olarak tercih edilir. Altmış yıllık geçmişi içinde I-131 tedavisinde uygulanacak dozun tespiti için farklı yöntemler geliştirilmiş ve sınanmış olmasına karşın hala en uygun yöntem üzerinde bir görüş birliği yoktur. Bunun nedeni tedavi sonucuna bir çok faktörün etki etmesidir. Hastalıkların etyolojisindeki farklılıklar yanında hastaların yaşı, cinsiyeti, tiroit dokusunun radyorezistansını etkileyen faktörlerin olması (ATİ gibi), hastaların iyot alım düzeyi, tiroit bezinin büyüklüğü, eşlik eden hastalıklar, tiroit dokusunun iyotu tutmada hastadan hastaya farklılık göstermesi ve hatta farklı dozlarda farklı davranması sayılabilir.

YAŞ VE CİNSİYETİN ETKİSİ

Bölümümüzde 6 yıl boyunca I-131 tedavisi uygulanan hipertiroidi hastalarının demografik ve klinik özellikleri dikkate alındığında çalışma grubumuzun yaş ve cinsiyet olarak literatürle benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Graves hastalığı, TA ve TMNG daha çok kadın hastalarda görülmektedir. Graves hastalığı genellikle genç hastalarda TMNG ise ileri yaşlarda izlenmektedir (1, 9, 10). Bizim çalışmamızda da kadınlar daha fazla idi ve Graves hastaları TMNG tanılı hastalara göre daha gençti ($p = 0.016$) (Tablo - 6). Graves hastalığı daha erken yaşlarda görülmekte ve hastalar RIT'ne daha genç yaşlarda yollanmaktadır. Öte yandan TMNG daha yavaş bir seyir göstermekte ve klinik belirti verecek düzeye ileri yaşlarda ulaşmaktadır. Bu hastalar RIT'ne yollandıklarında genellikle uzun süre tiroit hormon maruziyetinin diğer organlar üzerindeki etkileri TMNG'a eşlik etmektedir. Bunlardan en önemlisi kardiyak etkilerdir ki, genellikle karşımıza AF olarak çıkar (1, 9, 12). Bu nedenle hastalarımız arasında AF'nun en çok (14 hasta) TMNG hastalarında izlenmesi beklenen bir bulgudur.

Daha önceki çalışmalarda, cinsiyet ve yaş RIT'nin sonuçlarını değerlendirmede dikkate alınan faktörlerdir (22, 33, 51). Bu faktörleri ele alan çalışmaların bazılarında hastalık ayrımı yapılmaksızın cins ve yaşa göre tedavi etkinliği değerlendirilmiştir (22, 33, 51). Çalışmamızda ilk doz I-131 uygulamasından sonra 6.ay kontrollerinde hipertiroidi 32 erkek hastanın 8'inde (% 25) saptanırken, 71 kadın hastanın 7'sinde (% 9.9) saptandı. Hipertiroidi oranları erkek hastalarda anlamlı oranda daha fazlaydı ($p = 0.021$). Ayrıca TMNG tanılı 2 erkek hastamızda ikinci doz I-131 uygulanmasına karşın hipertiroidi tablosu düzelmedi. Boelaert ve arkadaşları (50) erkeklerdeki kür olasılığının kadınlara göre daha az olduğunu bildirmektedir. Çalışmamız erkek hastaların kadınlara göre I-131 tedavisine daha zor yanıt verdikleri görüşünü destekler niteliktedir. Bu durumun nedenini açıklayan bir çalışma yapılmamıştır. Öte yandan Ahmad ve arkadaşları (51) I-131 tedavisi sonrası hipertiroidisi devam eden kadın (% 11.6) ve erkek (% 9.8) hastaların oranlarını birbirine oldukça yakın bulmuşlardır. Bu araştırmacılar RIT sonrası hipertiroidin cinsiyetle ilişkisi hakkında bir yorum yapmamışlardır (51). Graves hastaları için cinsiyetin tedaviye yanıtta bağımsız bir değişken olmadığı ileri sürülürken toksik nodüler guatr hastalığı için böyle bir bilgiye sahip değiliz (52). Bu konuda bir biri ile farklı sonuçların elde edilmiş olması ileri araştırmaların gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda 15 Graves hastasının 11'inde RIT başarıyla sonuçlandı. Graves hastalığı olan 5 erkek hastanın birinde ve 10 kadın hastanın tamamında ötiroidi veya hipotiroidi tablosu gelişmiştir (Tablo - 9). Allahabadi ve arkadaşlarının (52) GH tanılı 536 hastalık çalışmasında sadece 288 hastaya RIT uygulanmış ve bu hastalara 5 - 10.5 mCi (185 - 390 MBq) sabit doz verilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ötiroidi veya hipotiroidi tablosunun görülmesi tedavi başarısı olarak kabul edilen bu çalışmada 196 hastaya tek doz verilmiş ve erkek hastalarda kür oranı % 47 iken kadın hastalarda % 74 olarak saptanmıştır. Sonuçta, istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar ve erkek hastalarda RIT sonrası tedaviye cevabın daha az olduğunu belirtmişlerdir (52). Allahabadi ve arkadaşları (33) başka bir çalışmada 813 hastaya 5 mCi (185 MBq) ve 10 mCi (370 MBq) olmak üzere iki farklı sabit doz uygulamışlardır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ötiroidi veya hipotiroidi gelişmesi kür olarak kabul edilmiştir. Birinci doz I-131 uygulandıktan sonra kür oranı erkek hastalarda % 67.6 ve kadın hastalarda % 76.7 olarak saptanmış olup

erkeklerde anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu bulgu hastalık bazında değil tüm grup için verilmiştir (33). Çalışmamızda ötiroidi ve hipotiroidi tablosunu kür olarak kabul ettiğimizde kür oranları erkek hastalarda % 75, kadın hastalarda % 90.1'dir (Tablo - 9). Erkek hastalarda kür oranı anlamlı oranda düşüktü. ($p = 0.021$). Sonuç olarak bulgularımız Allahabadi ve arkadaşlarının her iki (33, 52) çalışmasını da destekler niteliktedir.

Kliniğimizde RIT sonrası 32 erkek hastanın 5'inde (% 15.6), 71 kadın hastanın 28'inde (% 39.4) hipotiroidi tablosu izlenmiştir (Tablo - 9). Ahmad ve arkadaşlarının (51) 327 hipertiroidi (GH, TA, TMNG) hastasını içeren çalışmasında 400 MBq (10.8 mCi) ve 550 MBq (14.7 mCi) sabit doz I-131 uygulanmıştır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası 41 erkek hastanın 33'ünde (% 80.4) ve 233 kadın hastanın 142'sinde (% 60.9) hipotiroidi tablosu izlenmiştir. Radyoaktif İyot-131 sonrasında gelişen hipotiroidinin nedenlerini araştırdıkları çalışmada cinsiyetin hipotiroidi gelişmesi açısından anlamlı değişken olduğunu saptamışlardır. Oysa ki, Allahabadi ve arkadaşları (33) erkek (% 49.4) ve kadın (% 50.5) hastalar arasında RIT sonrası hipotiroidi insidansı açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Boelaert ve arkadaşlarının (50) 1.278 hastalık çalışma grubunun 1.016'sı kadın ve 262'si erkek hastadan oluşmakta idi. Bu çalışmada hastalara 185 MBq (5 mCi), 370 MBq (10 mCi) ve 600 MBq (16.2 mCi) fiks doz I-131 uygulamışlar ve kadın hastalarda tedavi sonrası hipotiroidi riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda RIT sonrası hipotiroidizm gelişme oranı erkek hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0.021$). Graves hastalığının kadınlarda fazla görülmesinin olası nedeni olarak östrojen hormonunun immün sistem üzerine etkisi ileri sürülse de kadınların RIT'ne neden daha iyi yanıt verdiği açıklanamamaktadır (50, 52).

EŞLİK EDEN DİĞER KLİNİK FAKTÖRLER

Çalışma grubumuzdaki hastalar arasında geçirilmiş tiroit operasyonu veya eşlik eden oftalmopati hastası çok az sayıdadır. Tiroidektomili hasta sayısı 6 olup hepsi de subtotal tiroidektomi geçirmişti (Tablo - 6). Bu hastalardan TA'lu 2 hasta dışında hepsinde I-131 tedavisi sonrası hipertiroidi tedavi edildi. Oftalmopati yalnız 3 (2 GH, 1 TA) hastada saptandı. Bu hastalardan hiçbirinde RIT sonrası oftalmopati

alevlenmedi. Oftalmopati hastalarının az olması ve olan hastaların da hafif oftalmopatisinin olması tedaviye yönlendirilen hastaların dikkatli seçildiğini göstermektedir. Birçok endokrinolog RIT sonrası oftalmopatinin alevlendiğini düşünerek bu hastaları daha çok cerrahiye yönlendirmektedir. Genelde hafif ve orta derecedeki oftalmopati hastalarında RIT sonrası oftalmopatinin kötüleşmesi veya alevlenmesi izlenmez. Daha çok ileri derecede ağır oftalmopatilerin radyoaktif I-131 (RAI) ile tedavi edilmemesi önerilmektedir (53). Hafif ve orta düzeydeki oftalmopatilerde steroid tedavisi ile birlikte RIT güvenilir bir şekilde verilebilmektedir. Bölümümüzde bu tip hastalar önce göz muayenesine gönderilerek egzoftalmi açısından muayeneleri ve Hertel ölçümleri yapılmaktadır. Daha sonra hastalara oral prednizolon uygulanmakta ve RAI verilmektedir (23). Mevcut kılavuzların önerilerine uygun olan bu yaklaşımın güvenilir ve etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Kardiyak patolojili 15 hastanın 14'ü TMNG hastasıdır. Bu durum TMNG gelişim sürecinin uzun olmasına bağlı olarak hastaların daha uzun süre hipertiroidiye maruz kalmalarından kaynaklanmaktadır (1, 9, 12). Uzun süre hipertiroidiye maruz kalan hastalarda hipertansiyon, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği ve AF gibi kardiyak potolojiler görülebilir (8, 9).

DOZ SEÇİM TEKNİĞİ

Benign tiroit hastalıklarında RAI ile tedavide ideal doz hastayı ötiroid yapacak, hipotiroidi insidansı en düşük olan ve hastayı tek seferde tedavi eden dozdur. Bu ideal doz tanımına karşın GH ve toksik nodüler hastalıklarda hastalığın davranışına özgü yaklaşımlar uygulanır. Graves hastalarında hipertiroidin RAI ile tedavisinde ana amaç bezi ablate ederek ileride olabilecek nöksleri önlemektir. Özellikle de kardiyovasküler problemleri olan hastalarda bu önem taşır. Bu süreçte hipertiroidiyi kısa sürede tedavi ederken hastanın mümkün olduğunca uzun sürede hipotiroidiye girmesini sağlamak amaçlanır (53). Graves hastalarında nöks olmadığı sürece, hipotiroidi tedavinin kaçınılmaz bir sonucudur. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası uygulanan doza bakılmaksızın hipotiroidiye girme insidansı her yıl % 2 - 3 bildirilmiştir (51, 54, 55). Graves hastalarında tiroit dokusu aşırı aktif olduğu için

genellikle 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) gibi küçük dozlarla hipertiroidi tedavi edilebilmekte ve hasta bu düşük dozla bile belli bir süre sonra hipotiroidiye girebilmektedir (21, 22).

Graves hastalarının aksine toksik nodüler hastalıklarda tüm tiroit dokusundan çok, hiperaktif nodülün yok edilmesi amaçlanır. Toksik nodüler guatrda otonom nodül dışındaki normal tiroit dokusunun baskılanmış olması nedeniyle I-131 hiperaktif nodüler dokuda tutulur. Bu doku haraplanınca, normal tiroit dokusu üzerindeki baskı kalkar ve bez normal fonksiyonuna geri döner (21). Bu hastalarda I-131 tedavisinin sonucu hiperaktif nodülün fonksiyonu sonlanırken hastanın ötiroid olması beklenir. Buna karşın, özellikle TMNG hastalarında nodüler dokuyu susturmak için GH'na göre daha yüksek dozda I-131 kullanılması gerekir (20 - 22, 53). Bu yüksek I-131 dozu, çevre doku baskılanmış olsa bile, nodülün kapladığı alandan daha geniş bir tiroit dokusunun I-131 tarafından ışınlanmasına neden olur. Bu nedenle, tedavi sonucunda hastanın ötiroid olması amaçlanmakla birlikte, hastada hipotiroidi gelişebilir. Graves hastalığında hipotiroidi I-131 tedavisinin neredeyse kaçınılmaz bir sonucu iken toksik nodüler hastalıkta tedavinin bir komplikasyonu olarak kabul edilir.

Hem Graves hastalığında hem de toksik nodüler hastalıkta (TA ve TMNG) yukarıda bahsettiğimiz ideal tedavi amaçlarına ulaşabilmek için değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler genellikle RAIU'ini ve / veya bezin boyutunu esas alan doz hesaplama teknikleri veya sabit doz uygulamaları şeklinde olabilmektedir (22). Doz hesaplama tekniklerindeki karmaşıklık, formüllerde kullanılan bir çok parametrenin gerçek anlamda hesaplanamamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle tahmin yöntemleri kullanılmaktadır. Bunların başında tiroit bezinin boyutunun hesaplanması gelir. Bu amaçla bezin uzun ve kısa eksenini ile derinliği ölçülür. Elde edilen üç değer bezin şekli eliptik veya dairesel kabul edilerek formüle konur. Formülle saptanan hacim geometrik olarak tiroit lobuna yaklaşık olarak benzese de bezin tam şeklini yansıtmaz. Gerçek hacme en yakın değer hesaplanmaya çalışılır (22). Diğer bir parametre olan I-131 uptake değerinin de gerçeği yansıtmayı tartışmalıdır. Çünkü, düşük doz I-131 ile yapılan tiroit uptake çalışmasında tiroit dokusunun davranışı ile yüksek I-131 tedavi

dozlarında tiroidin davranışının aynı olmadığı tiroit kanserli olgularda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu farklı davranış şekli diğer bir parametre olan RAI'un efektif yarı ömrünün hesaplanmasını da zorlaştırır. Efektif yarı ömür hesaplanırken biyolojik yarı ömrün hesaplanması gerekir. Bu ise oldukça zor bir süreçle bulunur. Hastadan günlük idrar ve gaita toplanarak ölçümleri yapılmalıdır. Bu zorlu süreci ekarte etmek için bir çok formül, hastadaki efektif yarı ömrün hesaplanması yerine önceden başka kişilerde yapılan ölçümleri esas alır (56). Bir çok çalışmada ise, doz hesaplama tekniklerinin sabit doz tekniklerine üstün olmadığı gösterilmiştir (57, 58).

Benign tiroit hastalıklarının I-131 ile tedavisinde kliniğimizin yaklaşımı “ayaktan sabit düşük doz” uygulamasıdır. Bu uygulamada hastanın klinik tablosu, bezin boyutu ve tiroit hormon profili değerlendirilerek ampirik olarak bir doz belirlenmektedir. Kliniğimizde Graves hastalarında düşük dozlar (5 - 10 mCi / 185 - 370 MBq), toksik nodüler guatr hastalarında ise daha yüksek dozlar (15 - 25 mCi / 555 - 925 MBq) tercih edilmektedir (Şekil - 2). Yüz üç hastanın 63'üne (% 61.2) 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) RIT uygulanmıştır (Tablo - 7). Bu hastalar TA ve TMNG'lı hastalardır. Bazı araştırmacılar toksik nodüler guatr tanılı hastalarda yüksek doz I-131 uygulanmasının gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun olası nedeni nodülün differansiyasyonunun normal tiroit dokusundan farklı olmasıdır (20 - 22, 53). Huymans ve arkadaşları (59) TA tanılı hastalara 20 mCi (740 MBq) I-131 doz uygulamasının son derece etkin olduğunu savunmuşlardır. Toksik adenom, TMNG ve GH hastalarında 10 mCi (370 MBq) veya daha düşük dozlarda verilen fiks doz tedavilerinde başarı oranı düşmektedir. Daha yüksek sabit doz uygulamalarında (20 - 30 mCi / 740 - 1110 MBq) ise, tedavinin başarı oranı artarken tüm diğer yüksek doz uygulamalarında olduğu gibi hipotiroidi gelişme riski de artmaktadır. Yüksek sabit dozlar genellikle hipertiroidinin hızlı tedavi edilmesi gereken durumlarda ve büyük guatrlı hastalarda tercih edilmektedir (51, 58). Buna karşın Erem ve arkadaşları (22) sabit 10 mCi (370 MBq) doz uygulayarak GH ve toksik nodüler guatr hastalarında yüksek kür oranları bildirmişlerdir.

RADYOAKTİF İYOT-131 TEDAVİSİ ÖNCESİ ANTİTİROİT İLAÇ KULLANIMI

Çalışmamızda RIT öncesi ATİ kullanım sürelerinin RIT sonucuna etkisini de değerlendirdik (Tablo - 8). Tedavi öncesi kesintisiz 6 ay ve 6 aydan az ATİ tedavisi alan hastalar ile 6 aydan fazla tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.002$). Altı ay ve 6 aydan az ATİ tedavisi alan hastalarda RIT'nin başarısızlığı % 8 (50 hastanın 4'ü) iken 6 aydan fazla ATİ tedavisi alan hastalarda ise % 35.5 (31 hastadan 11'i) olarak bulundu. Alexander ve Larsen'in (60) 261 GH hastasını kapsayan çalışmasında hastalara ortalama 14.6 mCi (300 MBq) dozda RAI tedavisi uygulanmıştır. Hastaların RIT öncesi ATİ tedavisinin etkinliği değerlendirildiğinde PTU kullanan hastalar için 4 aydan kısa kullanımda % 4, 4 - 7 ay arası kullanımda % 14, 8 - 12 ay kullanımda % 35 ve 12 aydan fazla kullanımda % 27 başarısızlık bildirilmiştir. Metimazol kullanımında ise tedavi başarısızlığı 4 aydan kısa kullanımda % 0, 4 - 7 ay arası kullanımda % 19, 8 - 12 ay arası kullanımda % 22 ve 12 aydan çok kullanımda % 24 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre 7 ayın altında ATİ kullanan hastaların 7 aydan fazla ATİ kullanan hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiği söylenebilir (60). Benign tiroit hastalıklarının RIT öncesi ATİ kullanım sürelerinin tedaviye yanıt üzerine etkisini araştıran özgün çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre katkıda bulunacağına inanmaktayız. Buna karşın, ATİ kullanım süresinin sadece hastaların öyküsü ile saptanması ve ATİ kullanımı sırasında tiroit hormonlarının düzenli izlenememesi çalışmanın bir kısıtlılığı olup verilerimizin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ATİ'lerin kesilme süresi de tedaviye yanıtı etkileyen bir faktör olarak ileri sürülmüştür (22, 24, 25, 61). Radyoaktif iyot tedavisi öncesi ATİ tedavisinin 5 - 55 gün kesilmesine rağmen PTU'in RIT'nin başarısını azalttığı bildirilmiştir (25). Buna karşın, Urbanek ve arkadaşları (61) I-131 verilmesinden 2 gün önce ATİ kullanımının kesilmesinin tedavi etkinliğini % 50 arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Boelaert ve arkadaşlarının (50) çalışmasında, RIT öncesi PTU ile karbimazol (MMI metaboliti) kullanan hastalarda her iki ilaç için tedavi başarı oranları (sırası ile % 77.2 ve % 75.3) benzerdir. Çalışmamızda biz de

RIT öncesi PTU ile MMI kullanımının RIT başarısını etkilemediğini saptadık. Genelde I-131 dozunu uygulamadan önce ATİ tedavisini 3 - 5 günde kestiğimiz göz önüne alınırsa RIT öncesi ATİ tedavi kesilme süremizin yeterli olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızda RIT öncesi PTU ve MMI kullanan hastalarda tedaviye yanıt olarak hipotiroidi ve ötiroidi tablosu beraber değerlendirildiğinde kür oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Radyoaktif iyot tedavisi öncesi PTU kullanan 71 hastanın 58'inde (% 81.7) ve MMI kullanan 10 hastanın 8'inde (% 80.0) hipertiroidi başarı ile tedavi edilmiştir (Tablo - 8). Imeseis ve arkadaşları (25) benzer tedavi yanıt kriterini kullanarak, 10 mCi (370 MBq) I-131 ile tedavi edilen ve % 90'dan fazlasının diffüz toksik guatrli hastaların oluşturduğu 93 hastada, hipertiroidizm için ilk tedavi olarak ATİ tedavisinde PTU kullanılırsa I-131'in tedavi etkinliğinin azalabileceğini belirtmişlerdir. Antitiroit ilaç tedavisi almayan hastalar ile RIT öncesi MMI kullanan hastalar arasında anlamlı farklılık saptamamışlar ve bu nedenle RIT öncesi PTU yerine MMI'ün kullanılmasını önermişlerdir (25). Bizim hasta grubumuzun çoğunluğunu toksik nodüler guatr tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Bu, Imeseis ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki en önemli farklılıktır. Sadece Graves hastalarımızı ele aldığımızda 4 hastada RIT sonrası hipertiroidi kliniğinin devam ettiği saptandı. Bu hastalardan 3 tanesi PTU, bir tanesi MMI kullanmaktaydı. Bu küçük hasta grubumuz gerçekçi bir değerlendirme olanağı vermese de, Imeseis ve arkadaşlarının verilerini destekler niteliktedir. Körber ve arkadaşlarının (24) yapmış oldukları çalışmada ise, I-131 verilmesi sırasında ATİ kullanımının Graves hastalarında tedavi başarısını etkilemediği; toksik nodüler guatr tanılı hastalarda ise tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur. Bu etkinin olası sebebi, ATİ etkisiyle yükselen TSH'un normal tiroit dokusunu uyarması ve uyarılan tiroit dokusunun beklenenden daha fazla iyot tutması sonucunda toksik nodülde tutulan I-131 miktarının düşmesidir. Bu durum çalma fenomeni *steal phenomenon* olarak tanımlanmaktadır. Bizim grubumuzda Körber ve arkadaşlarının (24) çalışmasını destekler şekilde RIT sonrası hipertiroidi tablosu devam eden TA'lu 6 hasta ve TMNG'lı 4 hasta PTU kullanıyordu.

Çalışmamızda, hastalık ayrımı yapılmaksızın RIT öncesi PTU (% 31.0) ve MMI (% 30.0) kullanan hastalarda tedavi sonrası hipotiroidi gelişim oranları

karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Boelaert ve arkadaşlarının (50) çalışmasında, RIT öncesi PTU (% 61.4) ile karbimazol (% 52.7) kullanan hastalarda hipotiroidiye girme oranları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bulgularımız, bu çalışma ile benzer olup RIT öncesi verilen ATİ tedavisinin tedavi sonrası hipotiroidiye giriş oranlarını etkilemediği görüşünü desteklemektedir.

Graves hastaları için ATİ kullanımının tedavi etkinliğine etkisini ayrıca değerlendirdiğimizde, ATİ kullanan 15 Graves hastasının 10 tanesinde hipotiroidi (% 66.7) geliştiğini saptadık. Graves hastalarının tümü ATİ tedavisi almaktaydı (% 80'i PTU, % 20'si MMI). Alexander ve Larsen'in (60) çalışmasında 261 Graves hastasından 217'sinde hipotiroidi (% 83.1) geliştiği rapor edilmiştir. Bu hastaların % 41'i PTU, % 40'ı MMI kullanırken % 19'u herhangi bir ATİ almadığı görülmektedir. Graves hastalarında ATİ tedavisinin ilk basamak tedavisi olması nedeniyle hastalarda ATİ kullanım oranının yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Graves hastalarında, hipotiroidizmin RIT'nin istenen bir sonucu olduğu göz önüne alınır ise "ATİ kullanan Graves hastalarında hipotiroidi daha sık görülür" şeklinde bir yorum yapmak gerçekçi olmayacaktır.

Toksik MNG için ATİ kullanımının RIT sonucuna etkisini değerlendirdiğimizde, çalışmamızda ATİ kullanan 39 TMNG hastasının 8'inde (% 20.5) (7 PTU, 1 MMI) hipotiroidi geliştiğini saptadık. Hipotiroidi gelişen diğer 5 hasta ATİ almamıştı. Bu 13 hastada tedaviye yanıt kriterimiz göz önüne alındığında hipotiroidi RIT sonrası bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir. Petersen - Bjegaard ve Kirkegaard'ın (62) çalışmasında, 73 TMNG hastasından 12'sinde (% 16.4) hipotiroidi geliştiği ve bu hastaların 6'sı PTU (% 50) kullanırken diğer 6'sının (% 50) karbimazol kullandığı bildirilmektedir. Metimazol kullanan hastalardaki oranlarımız bu çalışmadan farklı olsa da olaya ATİ kullanımı açısından baktığımızda TMNG'lı hastalarda hipotiroidi oranlarımızın benzer olduğu söylenebilir. Buna karşın, ATİ türünün hipotiroidiye girme bakımından önem taşıyıp taşımadığı hakkında yeterli veri yoktur.

Çalışma hastalarımızda RIT öncesi ATİ kullanımının RIT sonrası hipotiroidi gelişimine etkisi değerlendirildiğinde, I-131 tedavisi öncesi ATİ kullanan 81 hastanın

25'inde (% 30.9) ve ATİ kullanmayan 22 hastanın 8'inde (% 36.4) hipotiroidi geliştiği ve aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı (p > 0.05). Ahmad ve arkadaşlarının (51) çalışmasında, sabit doz I-131 tedavisi öncesi ATİ tedavisi alan 81 hastada hipotiroidi oranı % 54.3 (44 hasta) iken ATİ tedavisi almayan 193 hastada bu oran % 67.9 (131 hasta) olarak bildirilmiştir. Antitiroit ilaç tedavisi almayanlarda I-131 tedavisi sonrası hipotiroidi oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir (51). Bu durumun ATİ tedavisinin radyoprotektif etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (23). Ondört çalışmanın (1306 hasta) metaanalizini yapan Walter ve arkadaşları (63), kontrol grubunda ve ATİ tedavisi alan hasta grubunda hipotiroidi gelişim riskini hesaplamışlar ve ilaç kullananlarda riskin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımız ise her iki çalışmadan farklıdır (51, 63). Biz ATİ tedavisi alan ve almayan hastaların tedaviye yanıtlarını benzer bulduk. Yani, ATİ kullanımı hipotiroidiye girme oranını etkilememekteydi. Bunun olası nedeni, RIT öncesi kullanılan ATİ'lerin yeterli sürede kesilmesi ve böylece radyoprotektif etkinin ortadan kalkmış olmasıdır. Ahmad (51) ve Walter'in (63) çalışmalarında kullanılan denek sayısı bizimkinden fazla olduğu için bu farklılığı açıklamak güçtür. Hasta sayılarımızı arttırdıktan sonra ATİ kullanımı ile hipotiroidi arasındaki ilişki tekrar değerlendirilmelidir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, I-131 uygulamasından sonra TMNG hastalarında ötiroidi oranı Graves ile TA tanılı hastaların ötiroidi oranlarına göre anlamlı yüksekti (p = 0.002). Graves hastalarında kür oranımız (hipotiroidi ve ötiroidi) % 73.3'tür. Çalışmamızda toksik nodüler guatrda RIT sonrası tedaviye yanıt ötiroidi kabul edilmiş olup kür oranı TA'da % 55.6 ve TMNG hastalarında % 65.4 bulunmuştur. Literatürde TA için % 50 ile % 92 arasında değişen kür oranları verilmektedir (22, 51, 59) (Tablo - 10). Bizim oranlarımızdan daha düşük oranlar elde edilen çalışmalarda kullanılan dozlar genellikle bizim dozlarımızdan düşüktür. Sadece Huymans ve arkadaşları (59), TA tanılı hastalarında 20 mCi (740 MBq) I-131 sabit doz uygulaması sonrası bizim kür oranlarımızdan yüksek ötiroidi oranı (% 92) bulmuşlardır. Aynı çalışmada RIT sonrası hipotiroidi oranı % 6 ve hipertiroidi oranı % 2 olarak bildirilmektedir. Huymans ve arkadaşları (59), RIT uygulanan tüm TA hastalarında nodül dışı tiroit dokusunun tam süprese olduğunu rapor etmiştir. Hipotiroidi gelişmesi ile nodül büyüklüğü arasında bir ilişki bulunmadığı, aksine

nodül dışı tiroit dokusunda I-131 uptake'inin yüksek olması ile bir ilişkisi olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, TA olguları için tam süpresyon her ne kadar beklenen bir durum ise de onların çok düşük hipotiroidi ve hipertiroidi oranları elde etmelerinin tek açıklaması verilen I-131 dozunun tamamının nodül tarafından tutulması gibi durmaktadır. Bizim çalışmamızda, I-131 tedavisi öncesi Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinde TA tanılı 36 hastanın 29'unda (% 80.6) nodül otonomi kazanmış iken 7'sinde (% 19.4) otonomi kazanmamıştı. Sintigrafik incelemede otonomi kazanmamış nodül görülen 7 hastanın RIT sonrası 2'sinde hipertiroidi tablosu devam ederken 5'inde ötiroidi tablosu görüldü. Radyoaktif I-131 tedavisi sonrası ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi oranlarımızın onların oranlarından farklı olmasının en olası nedeni bizim çalışma grubumuzda otonomi kazanmamış nodüllere sahip olguların bulunmasıdır.

Her ne kadar biz toksik nodüler guatr hastalarında ötiroidiyi RIT'nde tedaviye yanıt olarak değerlendiresek de bazı çalışmalarda hastalık ayırımı yapılmaksızın RIT'ne yanıtta ötiroidi ve hipotiroidi gelişimini birlikte ele alınmıştır. Erem ve arkadaşları (22) yapmış oldukları çalışmada kür oranlarını GH için % 69.2, TA için % 73.9 ve TMNG için % 72.2 bildirmişlerdir. Ötiroidi ve hipotiroidiyi kür kabul ederek hastaları yeniden değerlendirdiğimizde kür oranlarımız TA % 83.3'e ve TMNG % 90.4'e yükselmektedir. Her üç hastalık için de tedavi yanıt oranlarımız onlarınkine göre daha yüksektir (Tablo - 10). Allahabadia ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada kür (ötiroidi / hipotiroidi) oranları Graves hastalarında % 69.5 iken toksik nodüler guatr hastalarında % 71.4 olarak bulunmuştur. Onlar toksik nodüler hastalığı TA ve TMNG olarak ayırmaksızın tek grupta incelemiştir. Bu çalışmaya göre bizim kür oranlarımızı incelediğimizde ise hem Graves hastaları (% 73.3) hem de toksik nodüler guatr hastaları için (% 87.5) daha iyi oranlar elde ettik. Bunun olası nedeni toksik nodüler guatr hastalarında bizim her iki çalışmaya (22, 33) göre daha yüksek dozlar kullanmamızdır.

Radyoaktif I-131 tedavisi sonrası hipertiroidi tablosu devam eden olguların oranları GH'da % 26.7, TA'da % 16.7 ve TMNG'da % 9.6 olarak bulundu. Graves hastalarında hipertiroidi oranı TA ve TMNG hastalarına göre yüksekti (p = 0.002). Çalışmamız sonucunda Graves hastalarında saptadığımız hipertiroidi oranları

literatürdeki (22, 33, 57) benzer I-131 dozları ile elde edilen oranlara yakın bulunmuştur (Tablo - 10). Buna karşın Ahmad ve arkadaşlarının (51) çalışmasında RIT sonrası hipertiroidi tablosu izlenen Graves hastalarının oranı % 9.7'dir. Hastaların yarısına yakını 14.7 mCi (550 MBq) I-131 ile tedavi edilmiş olup bu bizim çalışmamızda ve bahsi geçen tüm çalışmalarda uygulanan I-131 dozundan daha yüksek bir dozdur. Hücrel hasarın radyasyon dozu ile orantılı olduğu göz önüne alındığında yüksek dozlarda hipertiroidin daha az görülmesi de beklenen bir sonuç olacaktır (20).

Yayımlanmış çalışmalarda TA hastaları için RIT sonrası hipertiroidi oranlarını incelediğimizde, 5 mCi (185 MBq) ve 15 mCi (555 MBq) dozlarla % 10 ile % 26.1 arasında oranlar bildirilmiştir (Tablo - 10) (22, 51, 64). Erem ve arkadaşlarının (22) çalışmasında RIT sonrası hipertiroidi oranı % 26.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda TA için hipertiroidi oranımız (% 16.7) daha düşüktür. Erem ve arkadaşlarının (22) tedavi dozu olarak hastalarına 10 mCi (370 MBq) I-131 sabit doz verdiği göz önüne alınırsa bu farklılık kliniğimizde TA hastalarına daha yüksek I-131 dozu (20 - 25 mCi / 740 - 925 MBq) uygulanmasından kaynaklanabilir. Ahmad ve arkadaşlarının (51) çalışmasında RIT sonrası TA hastalarının % 10.7'sinde hipertiroidi tablosu rapor edilmiştir. Sharma ve arkadaşlarının (64) yapmış oldukları çalışmada ise tedavi başarısızlığı % 10'dur. Her iki çalışmada da benzer dozlar (10 - 15 mCi / 370 - 555 MBq) ile benzer oranlar bildirilmiş olup TA hastalarında bize göre daha düşük doz I-131 ile bizim oranlarımıza göre daha düşük hipertiroidi oranları elde etmelerini elimizdeki verilerle açıklayamıyoruz.

Çalışmamız sonucunda TMNG hastalarında saptadığımız hipertiroidi oranları (% 9.6) literatürdeki 5 - 15 mCi (185 - 555 MBq) arası I-131 dozları ile elde edilen oranlardan (% 16.7 - 27.8) daha düşük olarak bulunmuştur (22, 51). Buna karşın Abos ve arkadaşlarının (65) araştırmasında 15 mCi (555 MBq) I-131 ile sabit doz tedavisi verilen TMNG tanılı hastalarda hipertiroidi oranı % 9.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bizim tedavide uyguladığımız I-131 dozundan daha düşük I-131 dozu uygulanmış ve benzer hipertiroidi oranları elde edilmiştir. Hastalardaki hipertiroidi oranları ile birlikte bu verileri değerlendirdiğimizde Abos ve ark.'nın (65) bize göre

daha düşük hipotiroidi oranları bildirdiklerini görmekteyiz (Tablo - 10). Her üç literatür ve bizim sonuçlarımız TMNG hastalarında da tedaviye yanıtın I-131 dozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

İyot-131 tedavisi sonrası gelişebilecek bir diğer durum da hipotiroidi tablosudur. Çalışmamızda ilk sabit doz I-131 uygulaması sonrası 15 GH tanılı hastanın 10'unda (% 66.7), 36 TA tanılı hastanın 10'unda (% 27.8) ve 52 TMNG tanılı hastanın 13'ünde (% 25) hipotiroidi tablosu görülmüştür. Literatürde de GH için % 46.2 ile 77.4, TA için % 8.7 ile 39.3 ve TMNG için % 8.9 ile 33.3 arasında hipotiroidi oranları bildirilmiştir (Tablo - 10) (22, 51, 57). Bu çalışmalardan Erem ve arkadaşlarının (22) çalışması en düşük oranları vermektedir; ki bu onların tüm hastalık gruplarında 10 mCi (370 MBq) I-131 dozu kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir. Diğer çalışmalarda bildirilen hipotiroidi oranları bizim elde ettiğimiz oranlara yakındır.

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONRASI TEDAVİYE YANIT SÜRESİ

Tek doz uygulama sonrası ötiroidiye giriş süresi Graves hastaları için 2 ± 1 ay, TA için 2 ± 1 ay ve TMNG için 3 ± 1 ay olarak bulunmuştur (Tablo 7). Erem ve arkadaşları (22), sabit doz I-131 uygulaması sonrası ötiroidiye giriş süresini 5.9 ± 5.6 ay olarak belirtmişlerdir. Bu süre GH, TA ve TMNG hastalarının tamamı için verilen bir süre olup bizim hastalarımızda saptadığımız ötiroidiye giriş sürelerinin her üçünden de uzundur. Onların I-131 dozunun tüm hasta gruplarında 10 mCi (370 MBq) olduğu göz önüne alınır ise, bizim tüm hasta gruplarında uyguladığımız doz ortalaması (17 ± 5 mCi) oldukça yüksek kalmaktadır. Bu durum hastaların ötiroidiye giriş sürelerinin I-131 dozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tek doz uygulama sonrası hipotiroidiye giriş süresi Graves hastaları için 3 ± 1 ay, TA için 3 ± 1 ay ve TMNG için 4 ± 1 ay olarak bulunmuştur (Tablo - 7). Catargi ve arkadaşlarının (37) çalışmasında Graves hastalarına hesaplanmış I-131 dozları uygulanmıştır. Ortalama I-131 dozu 2 - 3 mCi (74 -111 MBq) dir. Toplam 100

Graves hastası 72 ay takip edilmiş ve RIT sonrası 41 hastanın 22'sinde 4 - 6 ay içerisinde hipotiroidi tablosu görülmüştür. Bizim Graves hastalarımızda 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) gibi daha yüksek dozlar uygulanmıştır. Bu nedenle Graves hastaları daha erken sürede (2 - 5 ay) hipotiroidiye girmiştir. Erem ve arkadaşları (22) yapmış oldukları çalışmada tüm hastalar için hipotiroidiye giriş süresini 6.4 ± 5.8 ay olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda GH, TA ve TMNG tanılı hastaların hipotiroidiye giriş süreleri benzer olmakla birlikte Erem ve arkadaşlarının (22) hastalarına göre hastalar hipotiroidiye daha erken sürede girmişlerdir. Graves hastalarında onlarla benzer dozlar kullanmamıza karşın TA ve TMNG hastalarında onlardan yüksek I-131 dozları verdiğimiz için hipotiroidiye giriş sürelerimiz doza bağlı olarak daha kısadır. Graves hastalarındaki süreleri Erem ve arkadaşları (22) ayrı olarak vermedikleri için bir karşılaştırma yapma imkanı yoktur.

Tablo - 10: Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr hastalarında I-131 tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

	Doz MBq (mCi)	Graves Hastalığı				Toksik Adenom				Toksik Multinodüler Guatr			
		Ötiroidi	Hipotiroidi	Kür #	Hipertiroidi	Ötiroidi	Hipotiroidi	Kür #	Hipertiroidi	Ötiroidi	Hipotiroidi	Kür#	Hipertiroidi
Bizim Çalışmamız	*	% 6.7	% 66.7	% 73.3	% 26.7	% 55.6	% 27.8	% 83.3	% 16.7	% 65.4	% 25.0	% 90.4	% 9.6
Erem ve ark.²²	370 (10)	% 23.0	% 46.2	% 69.2	% 30.8	% 65.2	% 8.7	% 73.9	% 26.1	% 63.3	% 8.9	% 72.2	% 27.8
Ahmad ve ark.⁵¹	400-550 (10.8 - 14.7)	% 12.9	% 77.4	% 90.3	% 9.7	% 50.0	% 39.3	% 89.3	% 10.7	% 50.0	% 33.3	% 83.3	% 16.7
Allahabadi ve ark.³³	185 - 370 (5 - 10)	% 15.0	% 54.5	% 69.5	% 30.5	% 39.7	% 31.7	% 71.4	% 28.6	% 39.7	% 31.7	% 71.4	% 28.6
Sharma ve ark.⁶⁴	370 (10)							% 90	% 10.0				
Huysmans ve ark.⁵⁹	740 (20)					% 92	% 6	% 98	% 2				
Abos ve ark.⁶⁵	555 (15)									% 78.1	% 8.4	% 72.2	% 9.2
Leslie ve ark.⁵⁷													
Düşük fiks	235 (6.35)	% 0	% 73.0		% 27.0								
Yüksek fiks	350 (9.5)	% 9.0	% 65.0		% 26.0								

Kısaltmalar: *: Bizim doz şemamızda hastaların % 80'inden fazlasının aldıkları dozlara göre GH için 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) ve toksik nodüller hastalara 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) doz verilmiştir, # : Hipotiroidi ve ötiroidi beraber ele alınmıştır.

SONUÇLAR

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tedavi başarısı GH, TA ve TMNG hastaları için literatürle uyumludur. Literatürdeki bir çok çalışmada olduğu gibi TMNG için kür kriterini ötiroidi değil de ötiroidi ve hipotiroidi olarak alırsak daha yüksek kür oranları çıkmaktadır. Her üç grup için RIT sonrası hipotiroidi gelişim oranları incelendiğinde, bizim dozlarımıza yakın I-131 dozu kullanan çalışmalarda elde edilen oranlara yakın oran bulunmuştur.

Hipertiroidi ile seyreden benign tiroit hastalıklarının I-131 ile ayaktan tedavisinde bölümümüzün kullandığı sabit I-131 dozları hastaları etkin bir şekilde tedavi etmektedir. Bu yöntemle RIT sonrası hipertiroidi nüksü her üç grup hastalıkta da (GH, TA, TMNG) kabul edilebilir düzeylerde dir. Graves hastalarında 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq), TA ve TMNG hastalarında 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 dozlar hipertiroidinin etkin bir şekilde tedavisi için yeterli görülmektedir.

Benign tiroit hastalıklarının I-131 ile tedavisinde erkek hastalarda kür oranları kadınlara göre daha azdır. Buna karşın kadınlarda hipotiroidizm gelişimi daha fazladır.

Çalışma grubumuzdaki hastalar arasında geçirilmiş tiroit operasyonu sonrası nüks veya eşlik eden oftalmopati hastası çok az sayıdadır. Bu durum tedaviye yönlendirilen hastaların dikkatli seçildiğini göstermektedir.

Radyoaktif İyot-131 tedavisi öncesi 6 aydan fazla ATİ alan hastalarda RIT'nin başarısı 6 ay ve daha az ATİ tedavisi alan hastalardan düşüktür. Radyoaktif iyot tedavisinden önce ATİ tedavisinin yeterli sürede (3 - 5 gün) kesilmesi nedeniyle ATİ kullanan ve kullanmayan hastaların RIT'ne yanıtlarının dağılımı ayırdır.

Hastalık ayırımı yapılmaksızın değerlendirildiğinde, RIT öncesi ATİ kullanımı RIT sonrası hipotiroidi görülme oranını etkilememektedir.

HİPERTİROİDİ İLE SEYREDEN BENİGN TİROİT HASTALARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ İÇİN OPTİMUM RADYOAKTİF İYOT DOZUNUN BELİRLENMESİ

Dr. IŞIL DEMİRAY UĞUZ

ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde hipertiroidi nedeniyle sabit düşük doz iyot-131 (I-131) tedavisi alan benign tiroit hastalarının verilerini inceleyerek, tedavi sonuçlarını etkileyebilecek tüm klinik etmenler değerlendirilip hipertiroidi tedavisinde kliniğimizde uyguladığımız sabit I-131 dozunu belirleme yaklaşımımızın etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Temmuz 2002 ile Şubat 2008 tarihleri arasında kliniğimizde sabit düşük doz I-131 tedavisi alan 140 hastanın verileri arşiv dosyalarından kohort olarak geriye dönük değerlendirildi. Hipertiroidizm nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi (RIT) için kliniğimize başvuran ve tedavi sonrası takibini tamamlamış olan 15'i Graves hastalığı (GH), 36'sı toksik adenom (TA) ve 52'si toksik multinodüler guatr tanılı (TMNG) toplam 103 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden tiroit dışı hastalıkları, kullandıkları antitiroit ilaç (ATİ) türü ve süresi, aldıkları I-131 dozu, RIT sonrası tedaviye cevap ve cevap süresi kaydedildi. Graves hastalarında RIT sonrası hipotiroidi veya ötiroidi gelişimi, toksik nodüler guatr hastalarında ötiroidi gelişimi tedaviye yanıt olarak kabul edildi.

Yüzüç hastanın 71'i kadın ve 32'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması 60 ± 12 yıldır. Graves hastalarına ortalama 9 ± 2 mCi (aralık: 5 - 12 mCi, 185 - 444 MBq), toksik nodüler guatr hastalarına ise ortalama 18 ± 4 mCi (aralık: 10 - 25 mCi, 370 - 925 MBq) I-131 tedavisi uygulandı. Tedaviye yanıt kriterlerimize göre I-131 tedavisi sonrası kür oranlarımız GH için % 73.3, TA için % 55.6 ve TMNG için % 65.4'dür. Hastalar 6 ile 48 ay arasında ortalama 9 ± 6 ay takip edildi. Doksan hastaya tek doz, 13 hastaya iki doz I-131 uygulandı. Graves ve TA'lu hastaların 10'unda, TMNG'lı

hastaların 13'ünde hipotiroidi tablosu izlendi. Tek doz uygulamasından sonra grupların hipotiroidiye giriş süreleri GH ve TA için 3 ± 1 ay, TMNG için 4 ± 1 aydı. İkinci doz uygulaması sonrası elde edilen toplam kür oranları GH için % 93.3, TA için % 63.9 ve TMNG için % 71.2'dir.

Hipertiroidi ile seyreden benign tiroit hastalıklarının I-131 ile ayaktan tedavisinde bölümümüzün kullandığı sabit I-131 dozları hastaları etkin bir şekilde tedavi etmektedir. Graves hastalarında 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq), TA ve TMNG hastalarında 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) I-131 dozları optimum sabit dozlar olarak güvenle kullanılabilir.

**IDENTIFICATION OF OPTIMAL RADIOACTIVE IODINE
DOSE FOR RADIOACTIVE IODINE TREATMENT IN THE
PATIENTS WITH BENIGN THYROID DISEASE ASSOCIATED
WITH HYPERTHYROIDISM**

Dr. İŞİL DEMİRAY UĞUZ

SUMMARY

The present study aimed at the evaluation of patients with benign thyroid disease that received a fixed low dose of iodine-131 (I-131) in our institution for the treatment of hyperthyroidism, in an attempt to examine the effectiveness of our fixed I-131 dose through the analysis of all clinical factors that may influence treatment outcomes.

Medical records of 140 patients that received a fixed low dose of I-131 treatment in our institution between July 2002 and February 2008 were retrospectively reviewed. A total of 103 patients that had received radioactive iodine treatment (RIT) for hyperthyroidism with available complete follow-up data were included: 15 patients with Graves' disease (GD), 36 patients with toxic adenoma (TA), and 52 patients with toxic multinodular goiter (TMNG). Age, sex, concomitant conditions other than thyroid disease, type and treatment duration of antithyroid medications, I-131 dose administered, and the presence and duration of response to RIT were recorded for each patient. Development of hypothyroidism or euthyroidism following RIT was considered as treatment response for patients with Graves' disease, whereas development of euthyroidism was an indication of treatment response for patients with toxic nodular goiter.

Of 103 patients, 71 were female and 32 were male (mean age: 60 ± 12 years). The mean I-131 doses administered to patients with Graves' disease and toxic nodular goiter were 9 ± 2 mCi (range: 5 - 12 mCi, 185 - 444 MBq) and 18 ± 4 mCi (range: 10 - 25 mCi, 370 - 925 MBq), respectively. Based on our treatment response

criteria, our cure rates for GD, TA, and TMNG were 73.3%, 55.6%, and 65.4%, respectively. The mean duration of follow-up was 9 ± 6 months (range: 6 to 48 months). Ninety patients received single dose and 13 patients received two doses of I-131. Hypothyroidism developed in 10 patients with Graves' disease and TA, and in 13 patients with TMNG. The mean time to hypothyroidism following a single dose was 3 ± 1 months for patients with Graves' disease and TA, and 4 ± 1 months for TMNG patients. Cumulative cure rates following the second doses were as follows: 93.3% for GH, 63.9% for TA, and 71.2% for TMNG.

The fixed I-131 doses used in our institution for the ambulatory treatment of benign thyroid diseases associated with hyperthyroidism were found to be effective. Optimal and safe doses of I-131 are 5 - 10 mCi (185 - 370 MBq) for patients with Graves' disease and 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) for patients with TA or TMNG.

KAYNAKLAR

1. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003;362: 459 - 468.
2. Falk SA. Surgical treatment of hyperthyroidism. In: Falk SA ed. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott - Ravens Publisher 1997: 319 - 340.
3. Sarkar SD. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine? Semin Nucl Med 2006;36: 185 - 193.
4. Önsel Ç. Hipertiroidi'de radyoyot tedavisi. Türkiye 20. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi; 27 - 30 Nisan 2008, İstanbul: Türkiye; 2008.
5. TAEK. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği. Resmi Gazete tarih: 24.3.2000 / sayı: 23999. Ek 5. I-131 ile tedavi gören hastaların taburcu edilme koşulları. URL: <http://www.taek.gov.tr/mevzuat/yonetmelikler/radguv/radyasyonguv.html>. 02 Şubat 2009 tarihinde ulaşılmıştır.
6. Shackett P. Thyroid uptake (usually in conjunction with thyroid scan). Nuclear Medicine Technology: Procedures and Quick Reference. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 342 - 348.
7. Özdoğan Ö, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B, ve ark. I-131 ile hipertiroidizm tedavisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001;10: 29 - 32.
8. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ 2003;168: 575 - 585.
9. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's

Principles of Internal Medicine, 16th edition. New York: McGraw - Hill 2005: 2104 - 2126.

10. Harbert JC. Radioiodine therapy of hyperthyroidism. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, eds. Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy. New York, USA: Thieme Medical Publishers 1987: 1 - 36.
11. Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. Eur J Nucl Med 2002;29: 471 – 478.
12. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Med J Aust 2004;180: 186 – 193.
13. Töre G, Karayalçın B, Esen B, Türkmen C, Yüksel D, Varoğlu E, ve ark. Tiroit sintigrafisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2003;12: 178 - 180.
14. Park HM. The thyroid gland. In: Henkin RE, Boles MA, Karesh SM, Dillehay GL, Wagner RH, Halama JR, eds. Nuclear Medicine. Missouri (USA): Mosby - Year book, 1996: 830 - 854.
15. Saha GB. Characteristics of specific radiopharmaceuticals. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4th edition. Verlag New York: Springer, 1998: 112 - 147.
16. 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.
17. Balon HR, Silberstein EB, Meier DA, Charkes ND, Royal HD, Sarkar SD, et al. SNM Advancing Molecular Imaging and Therapy. Society of nuclear medicine procedure guideline for thyroid uptake measurement 2006. URL: <http://interactive.snm.org/docs/Thyroid%20Uptake%20Measure%20v3%200.pdf>. 24 Haziran 2008 tarihinde ulaşılmıştır.

18. Kristoffersen US, Hesse B, Rasmussen AK, Kjaer A. Radioiodine therapy in hyperthyroid disease: poorer outcome in patients with high 24 hours radioiodine uptake. *Clin Physiol and Funct Imaging* 2006;26: 167 - 170.
19. Hindle E, Calzada - Naucaudie M, Keller I, Askienazy S. The endocrine system. In: Biersack HJ, Freeman LM, eds. *Clinical Nuclear Medicine*. Verlag Berlin Heidelberg, New york: Springer, 2007: 287 - 306.
20. Tuttle RM, Becker DV, Hurley JR. Radioiodine treatment of thyroid disease. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJ, Gottsschalk A, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*, 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2003: 653 - 670.
21. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205 - 223.
22. Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoğlu A, Ersoz HO, Ukinc K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome. *Endocrine* 2004;25: 55 - 60.
23. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedüs L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002;147: 1 - 11.
24. Körber C, Schneider P, Körber - Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goitre? *Eur J Nucl Med* 2001;28: 1360 - 1364.
25. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine - 131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 685 - 687.

26. Saha GB. Diagnostic uses of radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4th edition. Verlag New York: Springer, 1998: 238 - 319.
27. Freitas EJ. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med 2000;2: 88 - 97.
28. Royal College of Physicians of London. Radioiodine in management of benign thyroid disease: clinical guidelines. report of a working party. The Lavenham Press Ltd, Sudbury, Suffolk, Great Britain 2007.
29. Sobel SH, Bramtel R. Iodine - 131 treatment of hyperthyroidism. In: Falk SA ed. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott - Ravens Publishers 1997: 297 - 317.
30. European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedure Guideline for Therapy with İodine - 131. URL: http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radio_ther_i131.pdf. 24 Haziran 2008 tarihinde ulaşılmıştır.
31. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Becker DV, Brill DR, Clarke SEM, et al. SNM Advancing Molecular Imaging and Therapy. Society of nuclear medicine procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine - 131 (sodium iodine). URL: http://interactive.snm.org/docs/Therapy_of_Thyroid_Disease_with_Iodine-131_v2.0.pdf . 24 Haziran 2008 tarihinde ulaşılmıştır.
32. TAEK. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, Madde 7. Resmi Gazete tarih: 29.9.2004 /sayı: 25598. URL: <http://www.taek.gov.tr/mevzuat/yonetmelikler/radguv/radyasyonguv.html>. 02 Şubat 2009 tarihinde ulaşılmıştır.

33. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL and Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism - prognostic factor for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3611 - 3617.
34. Baczyk M, Junik R, Ziemnicka K, Sowinski J. Iodine prophylaxis intensification. Influence on radioiodine uptake and activity of I-131 used in the treatment of hyperthyroid patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2005;44: 197 - 199.
35. Listewnik MH. Analysis of factors affecting treatment results for toxic goiter with radioactive I-131. *Ann Acad Med Stetin* 2000;46: 109 - 121 (abstract - article in Polish).
36. Kita T, Yokoyama K, Kinuya S, Taki J, Michigishi T, Tonami N. Single dose planning for radioiodine-131 therapy of Graves' disease. *Ann Nucl Med* 2004;18: 151 - 155.
37. Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol* 1999;141: 117 - 121.
38. Reinhardt MJ, Joe A, Mallek DV, Zimmerlin M, Manka - Waluch A, Palmedo H, et al. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc - pertechnetate thyroid uptake. *Eur J Nucl Med* 2002;29: 480 - 485.
39. Meller J, Wisheu S, Munzel U, Behe M, Gratz S, Becker W. Radioiodine therapy for Plummer's disease based on the thyroid uptake of technetium - ^{99m} pertechnetate. *Eur J Nucl Med* 2000;27: 1286 - 1291.

40. Gotthardt M, Nowack M, Behe MP, Schipper ML, Schlieck A, Hoffken H, et al. Negative correlation between therapeutic success in radioiodine therapy and TcTUs: are TcTUs - adapted dose concepts the only possible answer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30: 1165 - 1168.
41. Nakajo M, Tsuchimochi S, Tanabe H, Nakabeppu Y, Jinguji M. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one - year period after radioiodine therapy. *Ann Nucl Med* 2005;19: 297 - 308 .
42. Crawford DC, Flower MA, Pratt BE, Hill C, Zweit J, McCreedy VR, et al. Thyroid volume measurement in thyrotoxic patients: comparison between ultrasonography and iodine - 124 pozitron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24: 1470 - 1478.
43. Emrich D, Erlenmaier U, Pohl M, Luig H. Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 1993;20: 410 - 414.
44. Kok SW, Smit JW, De Craen AJM, Goslings BM, Van Eck - Smit BLF, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun* 2000;21: 1071 - 1078.
45. Vijayakumar V, Nusynowwitz ML, Ali S. Is it safe to treat hyperthyroid patients with I-131 without fear of thyroid storm? *Ann Nucl Med* 2006;20: 383 - 385.
46. Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by I-131 therapy. *Thyroid* 1999;9: 477 - 481.

47. Weiss M, Görges R, Hirsch C, Bader J, Tatsch K, Hahn K. Incidence of immunogenic hyperthyroidism after radioiodine therapy of focal thyroid gland autonomy. Results of a multicenter study. *Med Klin* 1999;94: 239 - 244 (abstract - article in German).
48. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman NB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow up Study Group. *JAMA* 1998;280: 347 - 355.
49. Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41: 1006 - 1009.
50. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving I-131 for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2009;70: 129 - 138.
51. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2002;146: 767 - 775.
52. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1038 - 1042.
53. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. AACE Thyroid Task Force. *Endocrine Practice* 2002;8: 457 - 469.

54. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long - term follow - up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. Clin Endocrinol 1991;34: 71-76.
55. Huymans DAKC, Hermus ARMM, Corstens FHM, Kloppenborg PWC. Long - term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. Eur J Nucl Med 1993;20: 1056 - 1062.
56. Yüksel D, Kırac S. Tedavi. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoiyot Tedavisi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir 2003: 25 - 36.
57. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. Randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 978 - 983.
58. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long - term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clin Endocrinol 1999;50: 197 - 202.
59. Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long - term follow - up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. J Nucl Med 1991;32: 27 - 30.
60. Alexander EK, Larsen PR. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87: 1073 - 1077.
61. Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy of Graves' disease - a dosimetric comparison of various therapy regimens of antithyroid agents. Nuklearmedizin 2001;40: 11 - 115 (abstract - article in German).
62. Pedersen - Bjergaard U, Kirkegaard C. Serum TSH and the response to radioiodine treatment of toxic multinodular goitre. Eur J Endocrinol 1997;137: 365 - 369.

63. Walter MA, Briel M, Christ - Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials. *BJM* 2007;334: 514.
64. Sharma R, Bhatnagar A, Mondal A, Kashyap R, Khanna CM. Efficacy of standard ten millicurie dose of radio - iodine in management of autonomously functioning toxic thyroid nodules. *J Assoc Physicians India* 1995;43: 167 - 169.
65. Abós MD, Banzo J, Razola P, Garcia F, Prats E. Treatment with I-131 of toxic multinodular goiter. Assessment of a fixed dose protocol. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19: 182 - 186 (abstract - article in Spanish).