

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROPİLTİYOURASİLİN TİROİD VE KALP DOKUSUNDA
TC-99m MIBI UP-TAKE'İNE AKUT ETKİSİ**

Dr. ESRA KIRIM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÖZOĞUL SARGIN

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özoğul Sargın olmak üzere değerli hocalarım ÇÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Kibar'a, Sayın Doç. Dr. Zeynep Yapar'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülgün Büyükdereli'ye, ÇÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri ve çalışanlarına, fizik uzmanımıza, asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, bölüm hemşirelerimize, bölüm sekreterlerimize teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eşim Dr. Sinan Kırım'a ve sevgili aileme beni her konuda destekledikleri için çok teşekkür ederim.

Dr. Esra Kırım

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET-ANAHTAR SÖZCÜKLER	vii
ABSTRACT-KEYWORDS	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Histoloji	4
2.3. Fizyoloji	5
2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri	7
2.4.1. Sensitif Tiroid Stimüle Edici Hormon (sTSH)	8
2.4.2. Total T ₄ , Serbest T ₄	8
2.4.3. Total T ₃ , Serbest T ₃	9
2.5. Hipertiroidizm	9
2.5.1. Hipertiroidizm Nedenleri	11
2.5.2. Hipertiroidinin Klinik Özellikleri	14
2.5.3. Hipertiroidizm Tedavisi	15
2.6. Propiltiyourasil	18
2.6.1. Propiltiyourasilin Farmakokinetiği	18
2.6.2. Propiltiyourasilin Tiroid Dışı Etkileri	18
2.7. Tc-99m MIBI	21
2.7.1. Fizyolojik Karakteristikleri	22
2.7.2. Myokardiyal Redistribüsyonu	23
2.7.3. Biyodağılımı ve Dozimetrisi	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	40

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1: Tiroid sintigrafisinde RF'nin tutulumunu etkileyen faktörler	2
Tablo 2: Tiroid bezi hormonlarının fizyolojik etkileri	6
Tablo 3: Günümüzde kullanılmakta olan tiroid fonksiyon testleri	10
Tablo 4: Hipertiroidizm nedenleri	11
Tablo 5: Antitiroid ilaçların yan etkileri	17
Tablo 6: Tc-99m MIBI'nin fizyolojik dağılım alanları	24
Tablo 7: Tc-99m MIBI'nin radyasyon dozimetrisi	25
Tablo 8: Hastaların yaş, serbest T ₄ , lökosit sayısı, anti-TPO ve antitiroglobulin değerleri	27

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no :</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1 : Tiroid bezinin anatomisi	3
Şekil 2 : T ₃ ve T ₄ 'ün kimyasal yapısı	7
Şekil 3 : Tc-99m SESTAMIBI'nin kimyasal yapısı	22
Şekil 4 : Hastaların antitiroid tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi kantitasyon oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması (tiroid bölgesi)	28
Şekil 5 : Hastaların antitiroid tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi kantitasyon oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması (kalp bölgesi)	28
Şekil 6 : Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid dokusu kantitasyon oranları	29
Şekil 7 : Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kalp dokusu kantitasyon oranları	29
Şekil 8: Diffüz hiperplazisi olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri	30
Şekil 9: Multinodüler hiperplazili hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri	30
Şekil 10: Toksik adenoması olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri	31
Şekil 11: Diffüz hiperplazi olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri	31

KISALTMA LİSTESİ

sT ₄	: Serbest Tiroksin
TT ₄	: Total Tiroksin
sT ₃	: Serbest Triiyodotironin
TT ₃	: Total Triiyodotironin
sTSH	: Sensitif Tiroid Stimüle Edici Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
RAIU	: Radyoaktif İyot Tutulumu
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diiyodotirozin
Tg	: Tiroglobulin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbümin
LATS	: Long Acting Thyroid Stimulator (uzun etkili tiroid stimülan antikoru)
TSİ	: Tiroid Stimülan İmmunglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TPO Ab	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
AMA	: Anti Mikrozomal Antikor
AntiTg Ab	: Anti Tiroglobulin Antikoru
MNG	: Multinodüler Guatr
HCG	: İnsan Koriyonik Gonodotropin
TSH-R Ab	: TSH reseptör antikoru
PTU	: Propiltiyourasil
Tc-99m MIBI	: Tc-99 m 2-hexakis-methoxy-butyl-isonitrile
mCi	: mili Curie
USG	: Ultrasonografi
mGy	: mili Gray
GSSG	: Okside Glutatyon
GSH	: Redükte Glutatyon
RF	: Radyofarmasötik

ÖZET

Propiltiourasilin Tiroid ve Kalp Dokusunda Tc-99m MIBI Up-take'ine Akut Etkisi

Tc-99m MIBI (Tc-99 m 2-hexakis-methoxy-butyl-isonitrile) daha çok myokard perfüzyon görüntüleme amacıyla kullanılan bir radyofarmasötiktir. Biyodağılım çalışmaları esnasında tiroid bezinde de birikim göstermiş olması tiroid hastalıklarının tanısında da kullanılabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir.

Hipertiroidi klinikte çok fazla karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır. PTU (propiltiourasil) hipertiroidi tanısı alan hastalarda sıkça kullanılan antitiroid ajandır. Biz yeni tanı almış hipertiroidi hastalarında tedavi öncesi ve tedaviyi takiben PTU kararlı plazma seviyesine ulaştıktan sonraki akut dönemde Tc-99m MIBI tutulumunun tiroid ve kalp dokuları üzerindeki etkilerini araştırdık. Bu amaçla 20 hastaya tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez 20mCi Tc-99m MIBI intravenöz yoldan bolus tarzında verildikten sonra 40 dakikalık anterior statik görüntüleme uygulandı. Bu görüntüler üzerinde tiroid, kalp ve geri plan ilgi alanları çizilerek birbirine oranlandı. Hastaların kendi ortalamaları ile grupların ortalamalarının değişimleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi tiroid ve kalp kantitasyon oranları ile tedavi sonrası kantitasyon oranlarının ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı “(p=0,316), (p=0,440) sırasıyla”.

Doku düzeyinde Tc-99m MIBI'nin tutulumunun PTU'dan etkilenmediği görülmüştür. Bu durum PTU ile tedavi edilen hastalarda Tc-99m MIBI ile sintigrafi çekilmesi için ilacın kesilmesinin gerekli olmadığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Kelimeler: Propiltiourasil, Tc-99m MIBI, Hipertiroidi, Myokard, Sintigrafi

ABSTRACT

The effects of propylthiouracil on Tc-99m MIBI uptake on the thyroid and the heart tissues at acute phase

Tc-99m MIBI (Tc-99 m 2-hexakis-methoxy-butyl-isonitrile) is generally used for myocard perfusion imaging a radiopharmaceutic. During biodistribution experiments, it has accumulation at the thyroid gland which has raised a question: Is it useable for thyroid disease diagnosis. Hyperthyroidi is one of the most common problems in clinic. PTU (Propylthiouracil) is a common antithyroid agent which is used in patients of hyperthyroidi. We have investigated the effects of Tc-99m MIBI up-take on the thyroid and the heart tissues who have recently hyperthyroidi diagnosed patients before and after treatment at term stabil PTU plasma levels. For this purpose anterior static imaging has done for 40 minutes after 20 mCi Tc-99m MIBI intravenous injection two times before and afterword treatment on 20 patients. The thyroids and the hearts images and they ROI's (Regions of Interest) compared. The thyroids and the hearts changes of mean levels were noted for every patients and mean of groups. There is no significant difference compared of the thyroids and the hearts quantitation means before and after treatments ($p=0,316$ and $p=0,44$ respectively).

There is no effects of PTU on Tc-99m MIBI uptake in the thyroid and the heart. It can be said that there is no need drug discontinued for Tc-99m MIBI uptake scintigraphy at the acute phase according to this research.

Key Words : Propylthiouracil, Tc-99m MIBI, Hyperthyroidi, Myocard, Scintigraphy

1. GİRİŞ

Nükleer tıp yöntemleri tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde 1950'li yıllardan beri kullanılmaktadır.¹ Tiroid bezinin yapısı ve fonksiyonu farklı radyofarmasötikler kullanılarak değerlendirilebilir.² İyot, tiroid bezinin fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Tc-99m perteknetat ve radyoaktif iyot ile iyodin analogları da tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde çok sık kullanılırlar.³ Hipertiroidizm; tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanması ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı ortaya çıkan klinik bir durumdur. Serum serbest T₃ ve serum serbest T₄ düzeyleri yüksek, TSH düzeyi düşüktür. Ancak bu hastalarda sadece tiroid fonksiyon testlerinin yapılması hastalığın etiolojisini ortaya koymada yetersiz kalmaktadır. Hipertiroidizmin sebebini araştırmak için yapılan tiroid sintigrafisi tanıda önemli bir yer tutar. Sintigrafi için en sık kullanılan radyofarmasötikler; Tc-99m Perteknetat, I¹³¹ ve I¹²³ dir.

Tc-99m perteknetat; rutinde en çok kullanılan, ucuz, radyasyon dozu düşük, kolay elde edilebilir, kısa yarı ömürlü bir radyofarmasötiktir. Tc-99m perteknetat tiroid bezi tarafından yakalanır ancak hormon sentezine katılmaz. I¹³¹ ve I¹²³ ise tiroid bezi tarafından hem alınır hem de hormon sentezine katılır. Bu yüzden radyofarmasötiklerin tiroid bezindeki tutulumu pek çok faktörden etkilenir.

Antitiroid ilaçlar radyofarmasötiğin tiroid bezindeki tutulumunu azaltarak sintigrafik yöntemin başarısız olmasına sebep olurlar.

Tc-99m MIBI öncelikle myokard perfüzyon görüntüleme çalışmaları için geliştirilmiş lipofilik katyonik bir ajandır. Hücre membranından ısıya bağımlı ve satüre olmayan şekilde pasif difüzyonla geçtikten sonra mitokondri iç membranı ile etkileşir. Pozitif yüklü lipofilik Tc-99m MIBI molekülü ile negatif yüklü mitokondri arasındaki elektrostatik çekim nedeniyle MIBI aktivitesinin % 90'ı mitokondride birikir. Tc-99m MIBI'nin vücuttaki fizyolojik tutulum alanlarından biri de tiroid bezidir. Farklı otörler Tc-99m MIBI'nin tiroid bezindeki tutulumunun, TSH düzeyinden bağımsız olduğunu ve baskılanmış tiroid dokusunda da tutulum görülebileceğini rapor etmişlerdir.^{5,6} Civelek ve ark. perklorat uygulamasından sonra Tc-99m MIBI'nin tiroid bezindeki tutulumunun etkilenmediğini göstermişlerdir.⁷ Bu durum hasta hazırlığı olmaksızın Tc-99m MIBI ile tiroid sintigrafisini mümkün kılar.

Tablo 1. Tiroid sintigrafinde RF'nin tutulumunu etkileyen faktörler⁴

Tutulumu Azaltan Nedenler	Tutulumu Artıran Nedenler
<ul style="list-style-type: none">*Tiroid Hormonları (Tiroksin ve triiyodotirozin)*Antitiroid İlaçlar (propiltiourasil, metimazol)*Dışardan Fazla İyot Alımı<ul style="list-style-type: none">- lugol- iyot içeren ilaçlar ve yiyecekler- bazı vitamin preparatları ve öksürük şurupları*Radyografik Kontrast Ajanlar<ul style="list-style-type: none">- intravenöz pyelogram / anjiyogram- bronkogram, myelogram- oral kolesistografik ajanlar- lenfografi ajanları*İyot İçermeyen İlaçlar (ACTH, adrenal steroidler, perklorat, penisilin)*Hipotiroidi, Tiroidit*Boyun bölgesine radyoterapi uygulanması	<ul style="list-style-type: none">*Hamilelik*İyot eksikliği*Subakut tiroiditin iyileşme süreci*Koriyokarsinoma, molhidatiform*Böbrek yetmezliği*Antitiroid ilaçlar ve tiroid hormonlarıyla tedavi sonrası rebound etki*Lityum kullanımı

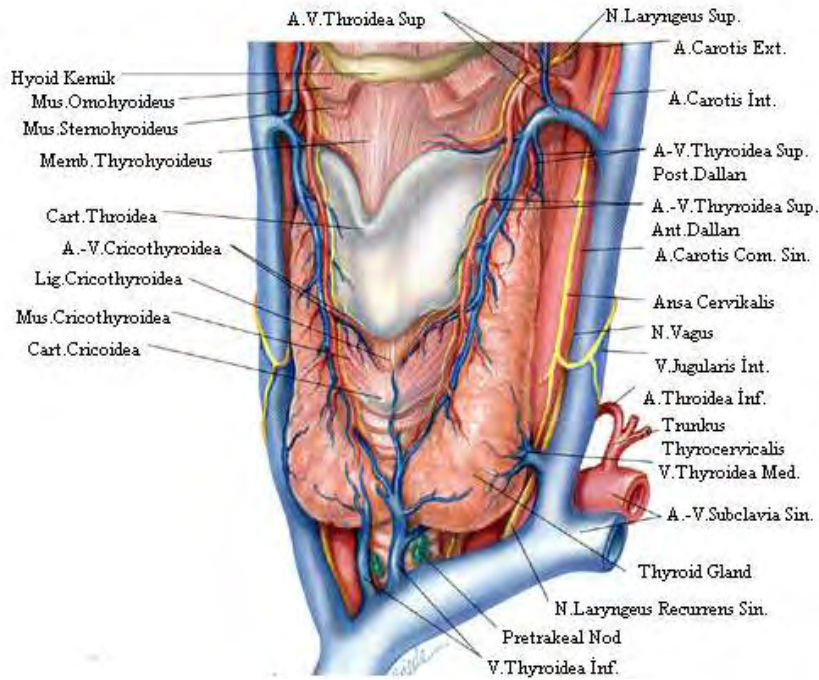
Hipertiroidi tanısı almış ve PTU ile tedavi edilecek olan hastalarda bu ilacın doku düzeyindeki etkisi ve Tc-99m MIBI ile etkileşimi bilinmemektedir. Bu çalışmada; yeni tanı hipertiroidi hastalarında propiltiourasil tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ilacın kararlı plazma seviyesine ulaştığı akut dönemde Tc-99m MIBI kullanılarak yapılan sintigrafik görüntüleme tiroid ve myokard dokusunda RF'nin tutulumunda herhangi bir farklılık olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmusdan oluşmaktadır. Ayrıca; bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob, % 50-80 oranında bulunur.³

Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup genelde 1 ile 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır.



şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid bezi yüzeyle derine doğru; deri, süperfisiyal fasiya, derin boyun fasiyasının yüzeyle tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid,

sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kasları) tarafından örtülür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid bezi normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır.

Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Tiroidin üst polü düzeyinde ön ve arka dallara ayrılır.

İnferior tiroidal arter genellikle trunkus tiroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasiyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Nadir olarak Arcus Aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur.

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.⁸

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur.

İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrensek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizi meydana gelmektedir. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler nervus vagustan köken alırlar.

Süperior laringeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru ilerleyerek larinkse yaklaşıncı iç (internal) ve dış (eksternal) olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir.^{8,9,10,11}

2.2. Histoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid dokusunun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan folliküllerden meydana

gelir. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroidi yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül; içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücreler ve oksifilik hücreler (Hurthle hücresi)dir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B, C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tiroisit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurthle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobülin sentezi yapabilmesine karşılık fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın kontrolünde değildir.

2.3. Fizyoloji

Tiroid bezi folliküler hücrelerinden tiroksin ve triiyodotironin hormonları salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

T_3 ve T_4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır, hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler.¹² T_3 ve T_4 salınımı anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun kontrolü altındadır. TSH; T_3 ve T_4 salınımını uyarırken, kandaki T_3 ve T_4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feedback). TSH'nın salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın (tirotropin salgılatıcı hormon) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin salınımının artmasıyla metabolizma hızı % 60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin % 40 altına düşürür.^{13,14}

Tablo 2. Tiroid bezi hormonlarının fizyolojik etkileri

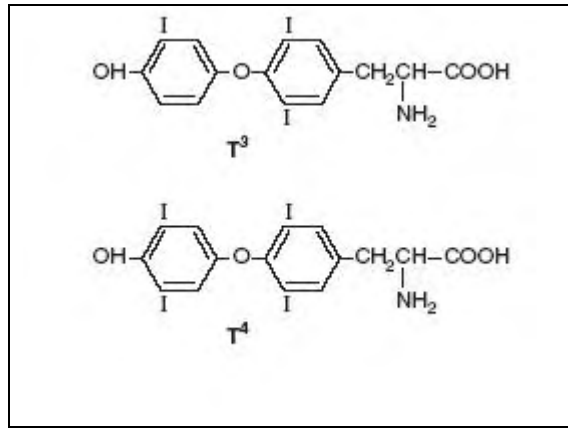
<ul style="list-style-type: none">• endokrin etkiler• kardiyovasküler etkiler• gastrointestinal etkiler• vitamin metabolizması üzerine etkiler• oksijen tüketimi, ısı üretimi ve serbest radikal oluşumu üzerine etkiler• lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkiler• iskelet sistemi ve nöromusküler etkiler• hematopoetik etkiler• pulmoner sistem etkileri• sempatik sistem etkileri
--

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağımlıdır. İyot tiroid bezi follikül hücreleri tarafından aktif transport sistemi ile tutulduktan sonra okside olarak tiroglobulin içerisinde tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T_4 , bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T_3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T_3 ve T_4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar. Salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler; Tiroksin Bağlayan Globulin, Tiroksin Bağlayan Prealbumin ve albumindir. Hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan TBG'dir. T_4 'ün TBG'e bağlanması T_3 'e göre daha kuvvetlidir. TBG varolan hormon miktarının 2/3'ünü bağlar, 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının % 0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur.

Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T_4 , % 10'u ise T_3 'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (% 75-85) kanda triiyodotironine çevrilir (T_4 'ün T_3 'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T_3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T_4 'ten dört kat daha aktiftir. T_3 'ün yarılanma ömrü bir gün iken T_4 'ün yedi gündür.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar.^{13,14} Çekirdekdeki tiroid

hormon reseptörü *c-erb-A onkogeni* ile homolog olan bir reseptör ailesine aittir. Bu ailenin diğer elemanları arasında steroid hormon reseptörleri, A ve D vitamin reseptörleri bulunur. Tiroid hormonu–reseptör etkileşmesi sonucunda hücre çekirdeğinde RNA polimerazın etkinliğinde artış gözlenir. DNA'nın RNA'ya kopyalanması sonucu protein sentezi, onu izleyen enzim ve hücre etkinliği artar. Mitokondriyal reseptörle etkileşme enerji metabolizmasının düzenlenmesini doğrudan, protein sentezini dolaylı yoldan etkilemektedir. Tiroid hormonları hücre zarındaki Na/K ATPaz'ı doğrudan uyarır, Na⁺ ve K⁺ taşınmasını ve oksijen kullanımını artırır. Tiroid hormonunun metabolik süreçler içerisindeki birçok etkisi, RNA oluşumunun ve onu takip eden protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir.¹⁵



Şekil 2. T₃ ve T₄'ün kimyasal yapısı

2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda % 5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur.¹⁶ Doku hormon konsantrasyonlarının rutin ölçümü mümkün değildir.

Total tiroid hormon düzeyleri, tiroksin bağlayan proteinlerin konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği için tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmazlar. Bu nedenle genellikle serbest hormon düzeyleri kullanılır. Ayrıca; sTSH ile tanımlanan hiper veya hipotiroidizmin derecesini ortaya koymak için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

2.4.1. Sensitif Tiroid Stimüle Edici Hormon

Sensitif tiroid stimüle edici hormon (sTSH), hipertiroidizmdeki en düşük TSH düzeylerini bile ayırtma yeteneğindedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilmektedir. Bu teknikle TSH 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Ayrıca; LH, FSH, ve HCG ile (klasik bir RIA yöntemi olan serum TSH ölçümünden) daha az çapraz reaksiyon verir.

Belirgin hipertiroidizimli hastalarda serum TSH'sının baskılandığı görülür. Bu durum serum tiroid hormonlarının direk olarak hipofizden TSH sekresyonunu inhibe etmesine ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır.

Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır. (TSH salgısının artması ve azalması). Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle sT₄ düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur.

sTSH, primer hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin; hiper ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın sT₄ ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar).^{16,17}

2.4.2. Total T₄, Serbest T₄

Tiroid dışı hastalığa veya ilaçlara bağlı olarak tiroksin bağlayan proteinlerin yoğunlukları ve bağlanma afiniteleri değişebilir. Tiroidde fonksiyonel olarak bir anormallik olmasa bile TT₄ düzeyleri bu durumdan belirgin derecede etkilenebilir. Bu

nedenle serum total T_4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T_4 sadece T_4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir.¹⁸

Hücrelere giren, sT_3 'e dönüşen, reseptörlere bağlanan ve çeşitli metabolik etkilere aracılık eden, serbest yani proteinlere bağlanmayan T_4 'dür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Serbest T_4 , TT_4 'e nazaran metabolik durumun çok daha iyi bir göstergesidir. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT_4 testlerinin tanısal kesinliği % 90-100 dolayındadır. Ancak sT_4 düzeyi hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlenemediği için hastalar sadece sT_4 değerleri ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.^{16,17}

2.4.3. Total T_3 , Serbest T_3

TT_3 ve sT_3 düzeylerinin ölçümü (T_3 toksikoz ve hipertroidizmin nadir sebepleri hariç) T_4 ölçümüne nazaran daha az değerlidir. TT_3 ile sT_3 arasındaki ilişki, TT_4 ile sT_4 arasındakine benzerdir. TT_3 , proteine bağlıdır ve serbest T_3 'den oluşur. sT_3 de en çok TBG'ye bağlanır. TBG düzeyindeki değişiklikler TT_3 değerlerinin de değişmesine neden olur. Ancak T_3 , proteinlere T_4 'e oranla daha az bağlandığından TT_3 ölçümü daha az yanlıcıdır. T_3 , replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT_3 , TT_4 'den daha yararlı bir testtir.^{16,17}

2.5. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm; tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanması ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı ortaya çıkan klinik bir durumdur. Bu hastalarda serum serbest T_3 ve serum serbest T_4 düzeyleri yüksek, TSH düzeyi düşüktür.

Tablo 3. Günümüzde kullanılmakta olan tiroid fonksiyon testleri

İn vitro testler	İn vivo testler
Total T ₄ (TT ₄) Serbest T ₄ (sT ₄) Serbest T ₄ İndeksi (sT ₄ I) T ₃ Resin Uptake (T ₃ RU) Total T ₃ (TT ₃) Serbest T ₃ (sT ₃) Serbest T ₃ İndeksi (sT ₃ I) Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) Serolojik Testler -Tiroid peroksidaz antikorları (TPO Ab) -Antimikrozomal antikor (AMA) -Anti Tiroglobulin antikorlar (AntiTg Ab) -TSH reseptör antikorları (TSH-R Ab) -Tiroid stimulan immünglobulin (TSİ veya TS Ab) -Tiroid bloke edici antikorlar Tiroglobulin Kalsitonin	Radyoaktif iyot tutulumu (RAIU) Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) TSH uyarı testi T ₃ süpresyon testi

Graves Hastalığı, tiroid bezinin diffüz olarak büyümesiyle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda ve genç yaşta daha sık görülmektedir. Hastalığın klasik üçlüsü; toksik diffüz guatr, oftalmopati, infiltratif dermatopatidir. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gidişi hipertiroidizmden farklı olabilir.^{18,19} Hastaların kanında tiroid otoantikorları özellikle de TSH reseptör otoantikorları artmıştır.

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Hastalığın otoimmün etyolojisi ile ilgili olarak başlıca üç nokta üzerinde durulmuştur.^{19,20}

- Baskılayıcı (supresör) T lenfositlerinde antijene özgü genetik defekt
- Çevresel etkenler
- HLA antijenleri ile ilişki.

Tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. İlk tespit edilen sorumlu antikor 1956 yılında Adams ve Purves tarafından tanımlanan Long Acting Thyroid Stimulator (LATS)'dır (uzun etkili tiroid stimulan antikor). Graves hastalığını ve antikor üretimini hangi mekanizmaların başlattığı açık değildir. Bir teoriye göre; baskılayıcı (supresör) T hücrelerinde bir bozukluk vardır. Bu nedenle yardımcı T

hücreleri (helper), B hücrelerinin tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir (TSİ, AntiTg Ab, TPO Ab).^{7,19,20}

2.5.1. Hipertiroidizmin Nedenleri

Tablo 4. Hipertiroidizm nedenleri

-
- Graves (Basedow) hastalığı
 - Toksik multinoduler guatr (Plummer hastalığı)
 - Toksik soliter nodul (Toksik adenom)
 - Tiroidite bağlı hipertiroidizm
 - *Subakut tiroidit
 - *Ağrısız tiroidit
 - *Radyasyon tiroiditi
 - *Hashitoksikoz
 - Ekzojen hipertiroidizm
 - *İatrojenik hipertiroidizm
 - *Tirotoksikozis Faktisya
 - *İyoda bağlı hipertiroidizm (Jod-Basedow)
 - *İlacı bağlı hipertiroidizm (Amiodoron ve Lityum)
 - TSH'nın aşırı salınımı
 - *Hipofizer adenomlar
 - *TSH'nın nonneoplastik hipofizer sekresyonu
 - Ektopik hipertiroidizm
 - Tiroid karsinomu
 - Trofoblastik tümörler
 - Gebelik
-

Graves hastalığında saptanan başlıca tiroid antijenleri; Tiroglobulin, Tiroid peroksidaz (TPO; mikrozomal antijen), 64-kDa antijen, tirotropin reseptörüdür (TSH-R).¹⁹

Çevresel etkenlerden virüsler, seks hormonları, *yersinia enterocolica*, yüksek düzeyde iyot alımı ve lityum üzerinde de durulmaktadır.

Graves hastalığında ailevi bir eğilim de vardır. Çünkü, olguların % 15'inin Graves'li bir akrabası vardır. Ayrıca olguların birinci derece akrabalarının % 50'sinde dolaşımında tiroid otoantikörleri saptanmıştır.

Toksik multinodüler guatrda, tiroiddeki nodüllerden otonom bir biçimde hormon salgısı sonucunda hipertiroidizm gelişir. MNG'nin oluş mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, otonom hücre çoğalması hiperplazik alanlar oluşturur, bu alanlar otonom fonksiyona sahip nodüllerdir. Ancak otonom alanlara bağlı hipertiroidi gelişimi çok yavaştır. Bunun nedeni ya yeterli aktiviteye sahip olamamaları ya da yeterli iyot alamamalarına bağlı olarak aşırı hormon üretememeleridir. Genellikle tiroid sintigrafisindeki nodüllerin birçoğunda tutulum azdır, fakat en azından bir tane sıcak alan görülür. Serum TSH düzeyinin baskılanmış olması tiroidin otonom çalıştığını gösterir.¹⁹

Toksik adenomda da Toksik MNG'de olduğu gibi hastalar genellikle yaşlıdır. MNG'deki nodüllerin aksine soliter adenomlar benign tümör olarak kabul edilir. Fazla hormon üretimine bağlı hipofizer TSH yapımı baskılanmış olduğundan nodül dışı tiroid dokusu atrofiye uğrar ve (genellikle 3 cm üzerindeki) nodüller palpe edilebilir, kalan tiroid dokusu palpe edilemez. Serum T₄'ü normal bulunurken serum T₃ artmış bulunabilir (İzole T₃ tirotoksikozu).^{18,19}

Toksik multinodüler guatr tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar Graves hastalığında olduğu gibi etkilidir, ancak Graves hastalığının tersine kalıcı remisyon şansı çok azdır. Bir çalışmada antitiroid ilaçların kesilmesiyle, hastaların beş ay içinde tekrar hipertiroidili hale gelme oranı % 95 olarak bulunmuştur. Bu nedenle toksik multinodüler guatr veya toksik adenomu olan hastalarda antitiroid tedavi, cerrahi öncesi hasta ötiroid duruma getirilinceye kadar kullanılmalıdır.

Hipertiroidizmlili hastaların yaklaşık % 4-23'ünde hastalığın nedeni tiroidittir. Daha çok subakut tiroiditli hastalarda, hastalığın başlangıcında görülür. Tiroid dokusunun inflamasyonu nedeniyle follikül epitelinin bütünlüğü bozulur, daha önceden üretilmiş olan tiroid hormonları ve iyodoproteinler follikül dışına sızar ve dolaşıma geçer. Subakut tiroidit bazen bir viral enfeksiyon sonrası gelişir. Ağrısız tiroidit genellikle kadınlarda postpartum dönemde gelişen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen bir klinik tablodur. Radyasyon tiroiditinde ise radyasyona bağlı tiroid bezi hasarı, depolanmış tiroid hormonlarının kana dökülmesine neden olur.^{18,19}

Subakut, sessiz ve postpartum tiroiditler tirotoksik, ötiroid, hipotiroid evreler içeren bir klinik gidiş gösterirler. Tirotoksik evrede bu hastalara tiyonamid grubu ilaçlar verilmez. Hastalar beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlardan yararlanırlar.

Eksojen hipertiroidizm çeşitli şekillerde görülebilir. Tirotoksikozis faktisya, dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alınmasına bağlı gelişen tirotoksikozistir. Tiroid hormonu tedavi için alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu tür alımlar söz konusudur.^{18,19} Hamburger tirotoksikozu da diğer bir eksojen hipertiroidizm durumudur. Jod-Basedow daha önceden nontoksik multinodüler guatr veya ötiroid otonom fonksiyone tiroid nodülü gibi hastalığı olan kişilerde fazlaca iyot alımı sonucunda ortaya çıkar. İyatrojenik hipertiroidizmde levotiroksin ya da liotironin uzun süre ve yüksek dozda verilirse klinik hipertiroidi gelişimine sebep olur (TSH baskılanır).¹⁸

Ektopik hipertiroidizm, struma ovarii adı verilen ektopik tiroid dokusu içeren over teratomları ve folliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikoz durumudur.¹⁸

Uygunsuz TSH Salınımında, TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur ve başlıca 2 nedene bağlı olabilir;

1. TSH salgılayan hipofiz adenomu: Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) karşı TSH yanıtı yoktur. Ameliyat etkili bir tedavidir.

2. TRH'ya TSH yanıtı vardır, ancak tiroid hormonuna direnç söz konusu olup 3 şekilde görülmektedir; tiroid hormonuna genel direnç, yalnız hipofizde direnç ,yalnız hipofiz dışı periferik dokularda direnç.¹⁸

Tiroid karsinomlarından folliküler tiroid karsinomunda nadiren tümörün otoimmün proçesi stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir.¹⁸

Trofoblastik hastalıklarda, koriyonik gonadotropin salgısındaki artış, TSH reseptörlerini uyararak hipertiroidizme yol açmaktadır. Gebelikde de geçici olarak muhtemelen yüksek hCG seviyelerine bağlı olarak hipertiroidizm gelişebilir.¹⁸

2.5.2. Hipertiroidinin Klinik Özellikleri

Cilt ve ekstremiteler: Cilt tipik olarak ılık, nemli, ince ve kadifemsi yapıdadır. Saçlar genellikle parlak, yumuşak ve incedir. Saç dökülmesi görülebilir. Nadiren pretibial miksödem gelişebilir. Tırnaklarda longitudinal çatlaklar ve distal tırnak kenarının yatağından ayrılması ile birlikte tırnak yüzeyinde düzleşme (onikolizis) görülür. Nadiren el ve ayak parmaklarının uç kısımlarında çomaklaşma gelişebilir (tiroid akropaki).

Kardiyovasküler sistem: Tiroid hormonları kardiyovasküler sisteme doğrudan veya dolaylı olarak etki eder. Dolaylı etkisi periferik dokularda metabolizmanın artması sonucu oksijen ihtiyacının artışı ile kardiyak output ve kan hacminin artışıdır. Cilde, kaslara, beyne ve kalbe daha fazla kan gider. Sistolik kan basıncı artmış (izole sistolik hipertansiyon), periferik direnç azalmıştır. Hipertiroidili hastalarda en sık rastlanan kardiyovasküler belirtiler; taşikardi ve dispnedir. Daha çok 45 yaşın üstündeki hastalarda olmak üzere % 10-20 hastada atrial fibrilasyon görülür. Bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya anjina pektoris gelişebilir.

Nöromusküler sistem: Sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, emosyonel değişkenlik ve ince tremor sık görülen klinik belirtilerdir. Özellikle proksimal kas gruplarında olmak üzere güçsüzlük, yorgunluk ve nadiren atrofi gelişebilir. Ortaya çıkan myopati genellikle reversibldir.

Gastrointestinal sistem: Normalden fazla yemek yemeye rağmen kilo kaybı, barsak motilitesinin artması ve kısalmış transit zamanı görülür. Bulantı, kusma ve diare görülebilir. Ciddi hipertiroidi vakalarında karaciğer fonksiyonları bozulabilir.

Hematolojik sistem: Dokularda artmış oksijen ihtiyacı nedeniyle kırmızı hücre yapımı ve kitlesi artar. Bununla beraber plazma hacmi çok arttığından hafif anemi tespit edilebilir. Hastaların % 2'sinde pernisiyöz anemi birlikte bulunabilir.

Endokrin sistem: Kadınlarda genellikle oligomenore nadiren amenore görülür. Bazı kadınlarda fertilitate bozulur. Erkeklerde libido azalsa da fertilitate normaldir. Hastalarda hem kemik yapımı hem de yıkımı arttığı için osteoporoz görülür. Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus gelişebilir.

Gözler: Ekzoftalmus, konverjans bozukluğu, gözlerin seyrek kırılması, üst göz kapağının göz hareketlerini takip edememesi, göz kapaklarında retraksiyon ve hiperpigmentasyon oluşabilir.

2.5.3. Hipertiroidizmin Tedavisi

Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan 3 yöntem mevcuttur:

1. Antitiroid ilaçlar
2. Radyoaktif iyot tedavisi
3. Cerrahi tedavi

Günümüzde hipertiroidili hastaları tedavi etmek için uygulanan yöntemlerin amacı; tiroid bezinin salgı fonksiyonunu normal metabolik fonksiyonları karşılayacak düzeye indirmek, olası komplikasyonları önlemek ve mevcut olanları düzeltmektir. Bu tedavi şekillerinin hiçbiri her hastada rutin olarak kullanılan ideal yöntem değildir. Hipertiroidili her hasta kendi şartlarına göre değerlendirilmeli en etkin tedavi seçeneği seçilmelidir.

Antitiroid ilaçlar tiyonamid olarak bilinirler ve heterosiklik yapılarında bir tiyoüre ve bir sülfidril gurubu bulunur. Uzun süreli tedavi yöntemi olarak seçilebilecekleri gibi, cerrahi ve radyoaktif I¹³¹ tedavisi öncesi hastayı ötiroid duruma getirebilmek için de kullanılabilirler. Antitiroid ilaçlar ana tedavi olarak seçildiklerinde genellikle en kısa altı ay, çoğunlukla 1-2 yıl süreyle kullanılmaktadır. Başlangıçtan itibaren küçük guatrı olan ve tedavi sırasında guatrı irileşmeyen hastalarda remisyon oranı, büyük guatrı olan hastalara göre daha yüksektir. Graves hastalığının aktivitesi tedavi sırasında durmuşsa ilaçlar kesildiğinde hasta remisyonunda kalacaktır, ancak aktivite halen devam ediyorsa ilaçlar kesildikten sonra hastaların % 75'inde ilk üç ayda, geriye kalan % 25 hastada ise ilk altı ayda hipertiroidizm belirginleşir. Bu olay ikinci bir ataktan ziyade hastalık aktivitesinin devam ettiğini gösterir. Tedavi sırasında hastalık aktivitesinin devam edip etmediğini gösteren değişkenler; tiroid sintigrafisi ve anti TSH reseptör antikörleridir. Antitiroid ilaçla uzun süreli tedavi sonucunda elde edilen remisyon oranları çeşitli serilere göre çok farklı bulunmuştur. Graves hastalığında antitiroid ilaçların birinci seçenek olmasını savunan Slingerland, 79 hastayı kapsayan serisinde kalıcı remisyon oranını % 84 olarak bildirmiştir, ancak bu hastaların yaş ortalaması 42 ve tedavi süreleri 1-16 yıl, ortalama 4,6 yıldır. Hamburger ve arkadaşları, 204 hastayı içeren serilerinde bu oranı % 22 olarak belirlemişlerdir. Canary ise beş yıllık izlem sonucunda 20 yaşın altındaki hastalarda remisyon oranını % 5, 20 yaşından büyük hastalarda ise % 11 olarak saptamıştır. Gerçek

remisyon oranı, hastaların izlenme süreleri uzadıkça düşmektedir.¹² Antitroid ilaçlar hipertroidili tüm hastaları ötiroid duruma getirmek için ilk tedavi yöntemi olarak seçilmelidir. Bu ilaçlar;

1. Propiltiourasil
2. Metimazol
3. Karbimazol'dur.

Tiroid bezi, hormon deposu olan bir bezdir. Antitroid ilaçlar hormon salgısı üzerine etkili değildirler. Bu nedenle serum tiroid hormon konsantrasyonunda azalma ve ilaçların klinik etkisi 1-2 haftadan önce belirmez, genellikle 3-4 haftada ortaya çıkar. Hastanın ötiroid duruma gelmesi ise 6-8 haftayı bulabilir.

Metimazol 1-2 saatte en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Serum yarılanma ömrü 4-6 saattir. % 63-72'si 48 saat içinde idrarla atılır. Tiroid içi konsantrasyonu 20 saat kadar yüksek kalır. Bu süre PTU'nunkinden uzundur. Metimazol proteine hiç bağlanmaz. Yağda çözüldüğü için plasenta bariyerini kolayca geçer ve sütte serbestçe bulunur. Otuz miligramlık dozun etkisi 24 saatten fazla sürer.

Karbimazol vücutta metimazole dönüşerek etkisini gösteren bir ön ilaçtır. Dozu ve etkileri metimazole aynıdır.

Antitroid ilaçların yan etkileri: En korkulan yan etkileri agranülositozdur. Hastalar periyodik beyaz küre sayımı ile takip edilirler. Granülosit sayısı mm^3 'de 500'ün altına düştüğünde tedavi kesilir. Hastaların % 1-5'inde ciltte kırmızı lekeler, ürtiker, artralji, bulantı ve kusma görülebilir. Karaciğer toksisitesi görülebilir. PTU nadiren akut karaciğer nekrozuna yol açar. Hastaların 1/3'ünde geçici transaminaz yükselmeleri görülür. Vaskülit çok nadir görülen bir komplikasyondur.

Radyoaktif iyot tedavisinde kullanılan izotop I^{131} dir. Genellikle ağız yoluyla sıvı formda verilir. Fiziksel yarı ömrü 8 gündür. Hızla emilen sıvı, tiroid bezinde konsantre olur. Yayıdığı beta ışınlarıyla tiroid bezi parankimini tahrip eder. Radyasyona maruz kalan follikül hücreleri tahrip olur, bez küçülür, hipertroidizm düzelir. Radyoaktif iyot tedavisinin etkisi yavaş çıkar, hastalığın düzelmesi zaman alır. Bazı hastalarda hipotiroidizm gelişebilir. Gebelik ve laktasyon kesin kontrendikasyonlardır.

Tablo 5. Antitiroid ilaçların yan etkileri

MİNOR	MAJÖR
Nispeten sık görülen (%1-5) * Ciltte kırmızı lekeler * Ürtiker * Artralji * Ateş * Geçici lökopeni Nadiren ortaya çıkan * Bulantı ve kusma * Tat ve koku anormallikleri * Artrit	Nadiren (%0,2-%0,5) * Agranülositoz Çok nadiren * Aplastik anemi * Trombositopeni * Hepatit (PTU) * Kolestatik hepatit (metimazol) * Vaskülit * Hipoprotrombinemi * Hipoglisemi (antiinsülin antikorları nedeniyle)

Cerrahi tedavi uygulanmadan önce hastalar mutlaka ötiroid duruma getirilmelidir. Bu durum genellikle propiltiyourasil ve metimazol ile sağlanır. Tedaviye ameliyattan 6-8 hafta önce başlanır ve ameliyattan bir gün öncesine kadar devam edilir.

Hipertiroidili hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)

- Genç hastalarda guatr büyük olduğunda
- Antitiroid ilaç tedavisine cevap vermeyen veya tedavinin kesilmesinden sonra hastalığı nüksedenlerde
- Antitroid ilaçlara allerjik reaksiyon gelişen genç ve çocuklarda
- Radyoaktif iyot tedavisini reddeden hastalarda
- Toksik diffüz guatr ile beraber malign olduğu kanıtlanmış nodülün varlığı
- Tıbbi tedaviye uyum sağlayamayan hastalarda

2. Toksik soliter adenom

3. Toksik multinodüler guatr

- Tüm olgularda

2.6. Propiltiourasil

Propiltiourasilin tiroid içi ve tiroid dışı etkileri bulunmaktadır. Tiroid içi etkilerinde tiroid bezinde konsantre olur hormon yapımını inhibe eder. Peroksidaz enzim sistemini inhibe ederek iyodun organik bileşiklere çevrilmesini engellediği gibi, iyodotirozinin iyodotironinleri yapmak üzere birbirleri ile bağlanmalarını da önler. Ayrıca tiroglobuline kovalent bağla bağlanarak bu proteinin yapısını ve immunolojik özelliklerini değiştirir.

Tiroid içi immun düzenleyici mekanizmalar üzerinde otoimmüniteyi baskılayıcı özellikleri vardır. Tiroid tarafından antijen üretimini, tiroide karşı antikor salgılanmasını, antikora bağımlı hücrel sitotoksisiteyi azaltır, T supressör hücre aktivitesini artırır. Bu etkiler yüksek konsantrasyona eriştiği tiroid dokusu için geçerlidir mutad dozlarda görülmez.

2.6.1. Propiltiourasilin Farmakokinetiği

Propiltiourasil alındıktan sonra hızlıca emilir ve 1 saatte en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak bioyararlanımı % 50-80'dir. % 80 oranında serum proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi 30 litredir. Tiroid bezinde birikir. Serum yarılanma ömrü ötiroid ve hipertiroid hastalarda 1-2 saat kadardır. Klirensi 120 ml/dk/m² dir. Yaşlılarda klirens değişmez. Böbrek ve karaciğer yetmezliği ile çocuklarda klirensi hakkında yeterli bilgi yoktur. Terapötik serum konsantrasyonu 4 microgr/ ml'nin üzerindedir.²¹ Başlıca böbreklerden atıldığı için alınan dozun yaklaşık % 83'ü inaktif glukoronid bileşiği olarak idrarla atılır. % 10'dan azı metabolize olmadan idrarla atılır. Yüz miligramı iyot organifikasyonunu 7 saat süreyle engeller. Plasenta ve anne sütüne düşük oranda geçer.

2.6.2. Propiltiourasilin Tiroid Dışı Etkileri

PTU'nun tiroid dışı etkisi başlıca T₄'ün T₃'e dönüşümünü engelleyerek sağlanır. Bu etkisini 5'-monodiiyodinaz (5'MDI) enzimi ile deiyodinasyon sonucu oluşur.

Antitiroid ilaçların periferik metabolik süpresyona ve oksijen tüketimine olan etkisi de bilinmektedir ancak mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Çeşitli çalışmalarda periferik metabolizmayı süprese edici etkileri açıklanmaya çalışılmıştır. Tiyonamid gurubu antitiroid ilaçların tiroid dışı etkileri son 30 yıldır araştırılmaktadır ve bu etkiler genellikle şiddetli yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Bandyopadhyay ve ark. insanlarda ve hayvanlarda tiyonamid gurubu antitiroid ilaçların etkisini yayınlamışlardır. Çeşitli ekzokrin bezlerin mukozal yüzeyleri koruyan sekresyonlarının, antibakteriyel etkilerine katkıda bulunan laktoperoksidazı inhibe ederler. Gastrik asit ve pepsinojen sekresyonlarını uyarırlar.²² İmmünosupresyon yapıcı etkileri nedeniyle immün sistemde ve kan hücrelerinde çeşitli anormallikler gelişebilir. PTU *invitro* olarak lenfositlerin mitojenlere verdiği cevabı baskılamaktadır.^{23,24} Periferik T lenfosit kültürlerinde inkübasyonun başlangıç döneminde 100 mug/ml, hücre bölünmesinin pik döneminde ise 10 mug/ml PTU, çoğalmayı % 50 oranında baskılamaktadır.²⁴ Başka bir çalışmada ise bu oran % 33 bulunmuştur.²⁵

Volpe'nin yaptığı bir araştırmada PTU'nun CD4 lenfositlerin aktivasyonunda azalma, aktive olmuş CD8 lenfositlerde artma ve solubl interlökin-2 düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Tiroglobulinin iyodinizasyonunun azalması ile de tirostitin antijen sunumu da azalmaktadır. Ayrıca tirostitin ekspresse ettiği class 1 antijen, IL-1, IL-6, prostoglandin-E₂ ve ısı şok proteini de azalmaktadır.^{26,27} Ancak PTU, iyot ve potasyum perklorat kültüre edilmiş tirostitlerin HLA-DR ekspresyonuna etki etmemektedir.²⁸

PTU ile oluşan agranulositozda dolaşan nötrofil aglutinasyon antikoru indirek coombs testi ile gösterilmiştir.²⁹

Psöryaziste PTU ile yapılan çalışmalarda plaklardan alınan biyopsi örneklerinde PCNA (Proliferatif hücre çekirdek antijen) düzeyini düşürdüğü ve yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cilt biyopsilerinde CD1a düzeyinde de azalmaya neden olmuştur.^{30,31,32}

PTU antinötrofil stoplazmik antijen (ANCA)'nın pozitif olduğu vaskülitte neden olabilmektedir. Bu durum ilacın kullanım süresi ile ilişkilidir ve genelde ilacın kesilmesiyle tamamen düzelir. Bazı olguların tedavisinde steroid ya da immün baskılayıcı ilaç kullanımı gerekmektedir. Bu vakalarda ANCA' nın 7 farklı spesifik antijeni gösterilmiştir ve vaskülitte en çok ilişkili olan myeloperoksidaz (anti-MPO) dır.^{33,34,35,36}

Tiyonamid gurubu antitiroid ilaçlar aynı zamanda antioksidan özellik taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada beş hafta süreyle dişi farelerin bir kısmına PTU bir kısmına T₄ verilmiştir. T₄ verilerek hipertiroidizm oluşturulanlarda lipid peroksidasyonunun endojen düzeylerinin değişmediği, lipid peroksidasyonuna hassasiyetin belirgin derecede arttırdığı görülmüştür. Tiroid hormonunun oluşturduğu oksidatif stres GSSG(okside glutatyon) ve GSSG/GSH oranında yükselme ile sonuçlanır. Mitokondriyal DNA'daki oksidatif hasar genomik DNA'dakinden daha fazladır. Hipotiroidide lipid profilinde oksidatif hasar tanımlanmamış, mitokondriyal DNA'daki oksidatif hasar ile GSSG ve GSSG/GSH oranında belirgin azalma bulunmuştur. Tiroid hormonları lipid ve DNA'daki oksidatif hasarı ve fare kalbindeki potansiyel yükseltgenme indirgenme olaylarını düzenler. PTU ile tedavi alanlarda değişik hücre bölümlerinde oksidatif hasarın azaldığı bulunmuştur.³⁷

Radyasyonun ve ısı nedeniyle meydana gelen oksidatif organ hasarına PTU ile oluşturulmuş hipotiroidinin etkisini araştıran çalışmalarda PTU'nun akciğer, karaciğer, böbrek, mide ve ince barsaklardaki oksidatif hasarı azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada lipid peroksidasyonu, doku nötrofil birikim indeksi (MPO), kollojen bileşikleri, doku hasarı göstergesi olan laktat dehidrogenaz ve tümör nekrotizan faktör alfa ölçümleri kullanılmıştır. Antioksidan mekanizmalarda artış ve reaktif oksijen metabolitlerinin yapımının azaldığı görülmüştür.^{38,39}

Bir hepatotoksik ajan olan D galaktozamin ile tedavi edilen sıçanlarda PTU tek doz dahi verilse bile hepatik hasar azalmaktadır, transaminaz seviyeleri düşmektedir. (tek dozla tiroidin fonksiyonu değişmediği halde) PTU ve T₄'ü birlikte alanlarda da serum transaminazları belirgin azalmaktadır. Bu etki tüm tiyol içeren ilaçlarda yoktur.⁴⁰ Ayrıca; PTU'nun parasetamolun oluşturduğu böbrek ve karaciğer hasarı ile alkole bağlı gelişen karaciğer hasarını önlediği bulunmuştur.^{41,42} Bu çalışmalarda PTU'nun antioksidan özelliğinden kaynaklandığına inanılan hücre koruyucu etkisi gösterilmiştir.

PTU'nun DNA üzerindeki etkileri ise birçok çalışma ile araştırılmıştır. İnsan tiroid FRTL-5 hücrelerinde tiroglobulin spesifik mRNA (Tg mRNA) konsantrasyonunu ve tiroglobulin gen ekspresyonunu artırır.⁴³ Ayrıca; *invitro* tiroisit hücre kültürlerinde PTU T₃'ün tiroid hormon reseptörüne bağlanmasından sonraki gen transkripsiyonunu inhibe eder . Bu etki T₃ yokluğunda gerçekleşmez.³⁴

Parsiyel hepatektomi sonrası rejenerasyon fazı esnasında PTU verilen sıçanlarda karaciğerin DNA sentezinde ve hepatositlerin mitotik aktivitesinde belirgin baskılanma görülmüştür. Tiroidektomi yapılmış ve hormon replasman tedavisi alan sıçanlarda da aynı etki izlenmiştir (Tiroid dokusundan bağımsız olarak karaciğere direkt etkisi ile gerçekleşmektedir).⁴⁴ Ancak bu etkinin PTU'nun akut etkisinden çok, oluşan hipotiroidiye sekonder hücre siklusunun düzenlenmesinde etkisi olan proteinlerin aktivite ve düzeylerinin değişmesinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.⁴⁵

Tirozin kinaz tiroid hücre hiperplazisinde büyümeye katkıda bulunan faktörler arasındadır. Tirozin kinaz aktivitesi büyüme faktörü reseptörleri, onkogen protein ürünleri ile birlikte ve hücre büyümesinin kontrolünde önemli bir yere sahiptir. *In vitro* olarak kültür ortamında tirozin kinaz aktivitesi PTU verilmesinin 5-10. gününde 2-6 kat artar, 15. günden sonra tiroiddeki DNA içeriği ve hacmi plato fazına ulaşır.⁴⁶

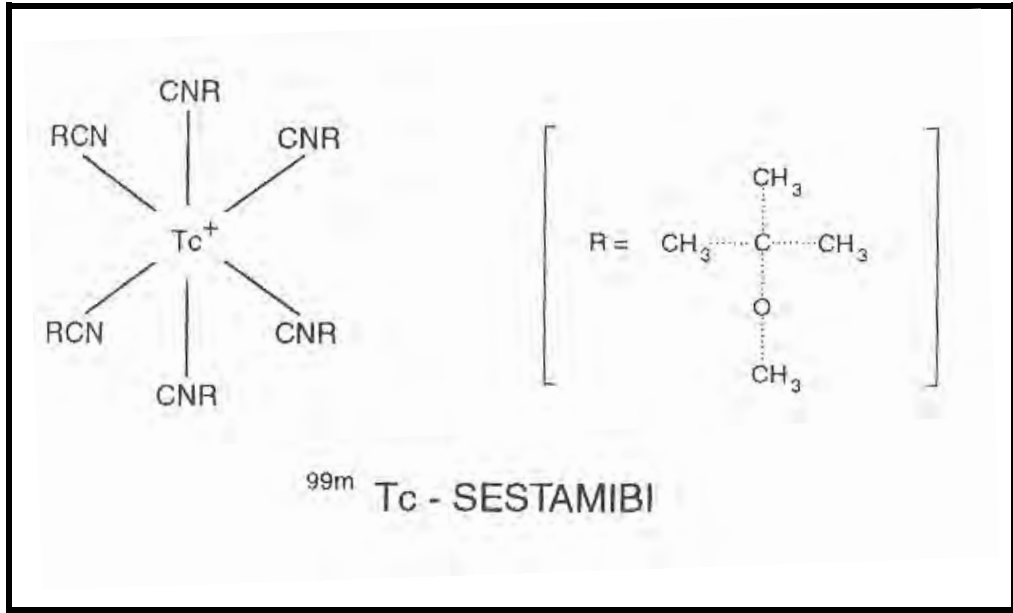
PTU, NO (Nitrik Oksit) düzeyini artırarak endotel bağımlı vazodilatasyonu artırmaktadır.⁴⁷ Ayrıca kolesterolden zengin dietle beslenen tavşanlarda hipotiroidi etkisinden bağımsız mekanizmalarla aterosklerozdan koruyucu etkisi görülmüştür.⁴⁸

2.7. Tc-99m MIBI

Tc-99m 2-hexakis-methoxy-butyl-isonitrile (Tc-99m MIBI, Tc-99m sestaMIBI) öncelikle miyokard perfüzyon çalışmalarında kullanılan lipofilik monovalan bir katyondur. Merkezinde teknesyum çekirdeği, çekirdeğin etrafında izonitrilkarbon bağıyla bağlanmış 6 tane aynı yapıda lipofilik ligantı bulunur. Şişe içeriği (pH sı 5,3 ile 5,9) liyofilizedir ve nitrojen altında saklanır. Serbest Tc-99m perteknetatla bağlandıktan sonra enjeksiyon esnasındaki pH değeri 5,5 civarındadır. Bakteriyostatik bir koruyucu içermez. Tc-99m MIBI'nin intravenöz enjeksiyonunda çok az yan etki görülür. Klinik deneylerde Faz 3 çalışmalarında hastaların yaklaşık % 5-10'unda parosmia (anormal koku duyulması) ve ağızda metalik veya acı tat hissi tespit edilmiştir. Enjeksiyondan 1-2 saniye sonra genel olarak da 15-30 saniye sonra ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkinin nedeni büyük ihtimalle kitin formülasyonu esnasında varolan bakır tuzlarından kaynaklanmaktadır ve insidansı kullanılmakta olan Tc-99m MIBI'nin konsantrasyonuyla ilişkilidir.⁴⁹

2.7.1. Fizyolojik Karakteristikleri

Tc-99m MIBI, katyonik bir komplekstir ve bölgesel kan akım oranına bağı olarak hücrelerde birikim gösterir. Yapısındaki katyonik bölüm hidrofilik özelliklerinden, izonitril gruplar ise hücre membranı ile etkileşimi olan hidrofobik özelliklerinden sorumludur. Tc-99m MIBI'nin tutulumu mitokondri membranının elektrokimyasal gradientine, hücresel pH'a ve sağlam bir enerji üretim yoluna bağlıdır. Yani Tc-99m MIBI'nin hücre içerisinde tutulabilmesi için hücre membran bütünlüğünün korunmuş, hücreyi besleyen kan akımının sağlanmış olması gereklidir. Membran potansiyellerinin negatif ve lipid yapıda olması nedeniyle plazma ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer, hücre içinde önemli oranda mitokondride bulunur.



Şekil 3. Tc-99m SESTAMIBI'nin kimyasal yapısı

Piwnica-Worms ve ark. kültüre edilmiş tavuk embriyo ventrikülü myosit hücrelerinde mitokondri ve plazma membran potansiyelleri hiperpolarize ise Tc-99m MIBI'nin tutulum ve retansiyonunun arttığını göstermişlerdir. Buna zıt olarak mitokondri ve plazma membran potansiyelleri depolarize ise Tc-99m MIBI'nin tutulum ve retansiyonunun inhibe olduğu görülmektedir. Tc-99m MIBI, mitokondrideki negatif yük

sitoplazmadakine göre daha fazla olduğu için hücre dışı ortama geçemez ve hücre içerisinde birikim gösterir. Sodyum siyanid gibi aerobik metabolik blokaj yapan bir ajan veya Triton X-100 gibi irreversibl hücre hasarı yapan sarkolemmal bir deterjan varlığında Tc-99m MIBI klirens oranı artmaktadır(Beanlands ve ark.).⁵⁰ Sonuç olarak Tc-99m MIBI klirens kinetiği ve birikimi, sarkolemmanın ve aerobik metabolizmanın sağlam olup olmamasına bağlıdır. Her iki faktör de hücre canlılığının önemli göstergeleridir.

2.7.2. Miyokardial redistribüsyonu

Tc-99m MIBI'nin enjekte edilen miktarının % 1-2'si miyokard dokusunda tutulur. İlk geçiş tutulumu % 55-65 civarındadır. Başlangıç miyokardial tutulum sonrası çok yavaş bir klirens gösterir ve redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Okada ve ark. parsiyel koroner oklüzyonun köpek modelinde, 4 saatlik bir periyod sonrası Tc-99m MIBI fraksiyonel klirensinin % 10-15 olduğunu göstermişlerdir. Bu klirens hipoperfüze ve normal zonlarda benzerdir.⁴⁹

2.7.3. Biyodağılımı ve Dozimetrisi

Wackers ve arkadaşları 1989 yılında çok merkezli Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarıyla Tc-99m MIBI'nin kan klirensini, biyodağılımını, dozimetrisini kardiyak çalışmalarda hem istirahat hem de egzersiz esnasında rapor etmişlerdir. İstirahat halindeki maksimum aktivite enjeksiyondan 1 dakika sonra, egzersiz esnasında ise enjeksiyondan 0,5 dakika sonra ölçülmüştür. Egzersiz esnasında yapılan enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra enjekte edilen dozun yaklaşık % 1,4'ü kalptedir.

Yapılan Tc-99m MIBI organ dağılım çalışmaları en yüksek başlangıç konsantrasyonunun mesanede olduğunu, bunu karaciğerin takip ettiğini göstermektedir. Daha sonra sırasıyla kalp, dalak ve akciğerlerde biriktiği görülmüştür. Başlangıç aktivitesinin yaklaşık % 27'si 3 saat sonra kalpten temizlenmektedir ancak dalak ve akciğerlerdeki azalma daha fazladır. Mesanedeki maksimum birikime enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra ulaşılır ve aldığı radyasyon dozunu azaltmak için hastanın sık idrara gitmesi sağlanır.⁴⁹

Tc-99m MIBI'nin intravenöz enjeksiyonundan 1 saat sonra kan havuzunda progresif olarak bir azalma görülmektedir. Tc-99m MIBI *invivo* olarak metabolize olmaz ve 24 saatte % 29,5'i üriner yolla, 48 saatte % 36,9'u fekal yolla atılır. Hepatobiliyer atılımı çok hızlıdır. Büyük oranda bu yolla atıldığından hedef organ üst gastrointestinal sistemdir (üst kalın barsak duvarı, 0,18 rad/mCi; 70 kg erkek). Toplam 30 mCi Tc-99m MIBI uygulanan hastada hiçbir organda 5 raddan (50 mGy) daha fazla radyasyon dozu alınmaz. Tc-99m MIBI meme dokusunda birikmesine rağmen süte geçişi minimaldir.

Faz 1 çalışmaları sırasında tüm vücut görüntüleri alınarak radyasyon doz değerlendirmeleri yapılmıştır.

Tablo 6. Tc-99m MIBI'nin fizyolojik dağılım alanları

- myokard
 - safra kesesi
 - karaciğer
 - ince ve kalın barsaklar
 - dalak
 - korioid pleksus
 - tükürük bezleri
 - tiroid
 - ekstraoküler kaslar
 - meme (laktasyon halinde)
 - iskelet kası
 - kemik iliği
 - böbrek
 - mesane
 - gonadlar
-

Tablo 7. Tc-99m MIBI'nin radyasyon dozimetrisi⁴

Tc-99m MIBI'nin Radyasyon Dozimetrisi (Rad / mCi)	
Kalp duvarı	0,02
Karaciğer	0,02
Böbrekler	0,07
Mesane	0,07
Safra kesesi	0,07
Üst kolon	0,18
Alt kolon	0,13
Testis	0,01
Overler	0,05
Tüm vücut	0,02

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Şubat 2005 ile 7 Temmuz 2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde ilk defa hipertroidi tanısı almış ve hiç antitiroid ilaç kullanmamış toplam 20 hasta (ortalama 46, 18-73 yaş arasında) alındı. Hastaların 8'i (33-73, ort. 50) erkek, 12'si ise kadın (18-61, ort. 43) idi. Hipertroidi tanısı; tıbbi öykü, fizik muayene, tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi, serbest T₃, serbest T₄, sTSH, sedimantasyon hızı, beyaz küre sayımı ve tiroid otoantikörleri ölçümü ile konuldu.

Tiroid USG'si "GE Medical Systems LOGIQ 2000 Pro Series" cihazıyla 7,5 mHz lineer proba yapıldı. sT₃, sT₄ ve sTSH "Immulate 2000 Automated Chemiluminescence Systems" ile ölçüldü. Tiroid sintigrafisi 5 mCi Tc-99m Perteknetatin intravenöz yoldan bolus tarzında verilmesinden 20 dakika sonra gama kamerada supin pozisyonda, pinhol kolimatör ile 1000000 sayım veya 5 dakika görüntü alınarak yapıldı.

Yine bu hastalara Ç.Ü.Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında antitiroid tedavi öncesi bir defa, tedaviye başlandıktan sonra PTU'nun kararlı plazma seviyesine ulaşmasını takiben erken dönemde bir defa daha olmak üzere iki adet sintigrafik görüntüleme uygulandı. Gama kamera (İnfinia, General Electrics Medical Systems, Milwaukee, USA) altına supin pozisyonda yatırılan hastalara, 20 mCi Tc-99m MIBI intravenöz yolla bolus tarzında enjekte edildikten sonra düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu paralel delikli kolimatör ile 128x128 matris formatında anterior projeksiyondan 40 dakika boyunca statik görüntüleme yapıldı. Bu görüntüler üzerinde tiroid ve kalp dokuları çevresine ilgi alanı çizildi. Tiroid dokusu için boyun bölgesi yumuşak dokusu, kalp için sağ akciğer üzerinden geri plan ilgi alanları çizilerek oranlandı. Elde edilen oranlara NPar ve Wilcoxon Signed ranks istatistiksel testleri uygulandı. Testler SPSS for Windows 9,0 paket program ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

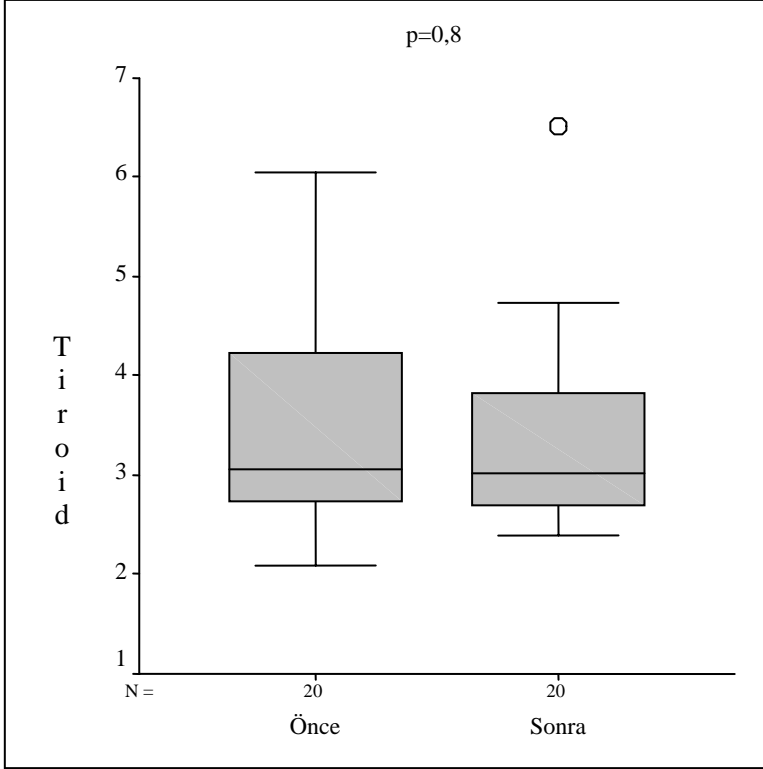
Hastaların demografik özellikleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların yaş, serbest T₄, lökosit sayısı, TPO Ab ve anti tiroglobulin antikor değerleri

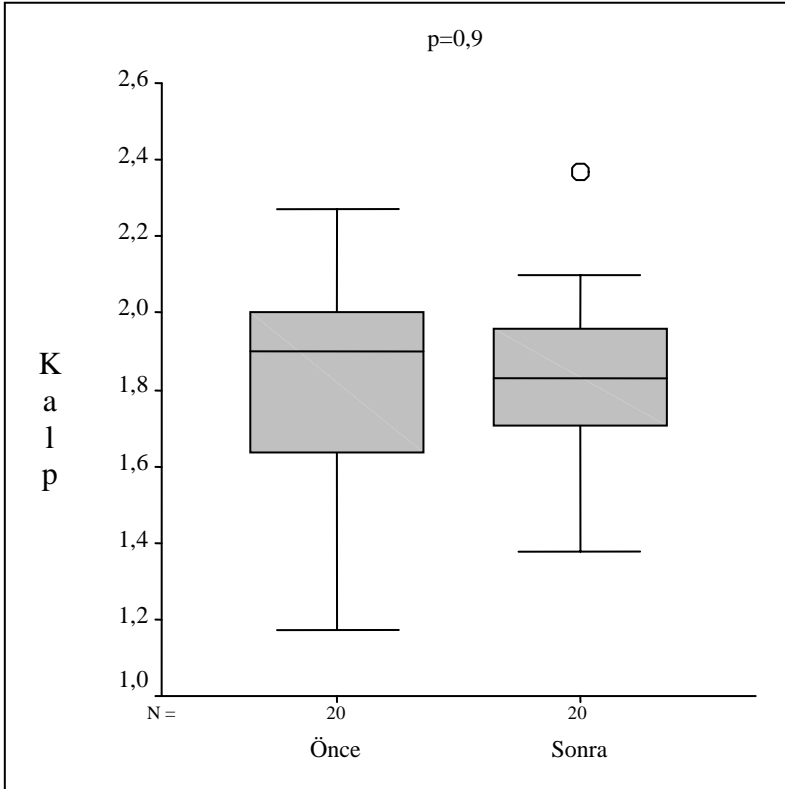
Hasta	Yaş	Olgu sayısı	Serbest T ₄	Lökosit sayısı	TPO Ab	Anti Tiroglobulin antikor
Erkek	50,5 ± 12,7 (33-73)	8	2,4 ± 0,83 (1,28-3,42)	4400-9200	76,46 ± 67,7 (12,63-215)	149,87 ± 173,3 (11,3-433)
Kadın	43,25 ± 12,8 (18-61)	12	3,29 ± 1,55 (1,7-6,65)	6000-9000	144,53 ± 179,2 (15,22-600)	229,68 ± 253,9 (19,91-828,7)
Toplam	46,15 ± 12,9 (18-73)	20	2,93 ± 1,36 (1,28-6,65)	4400-9200	117,3 ± 146,5 (12,63-600)	197,75 ± 223,6 (11,3-828,7)

Hastaların ultrasonografik değerlendirmelerinde sekiz erkek hastanın altısında diffüz guatr ikisinde ise multinodüler guatr tespit edildi. Kadın hastaların sekizinde diffüz guatr, ikisinde tek büyük nodul, ikisinde multinodüler guatr tespit edildi. Tüm hastaların eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayıları normal sınırlar içinde idi. Antitiroid tedavi boyunca hastalarda lökosit sayısında azalma, agranülostitoz, karaciğer fonksiyon testlerinde artma ve cilt reaksiyonu görülmedi.

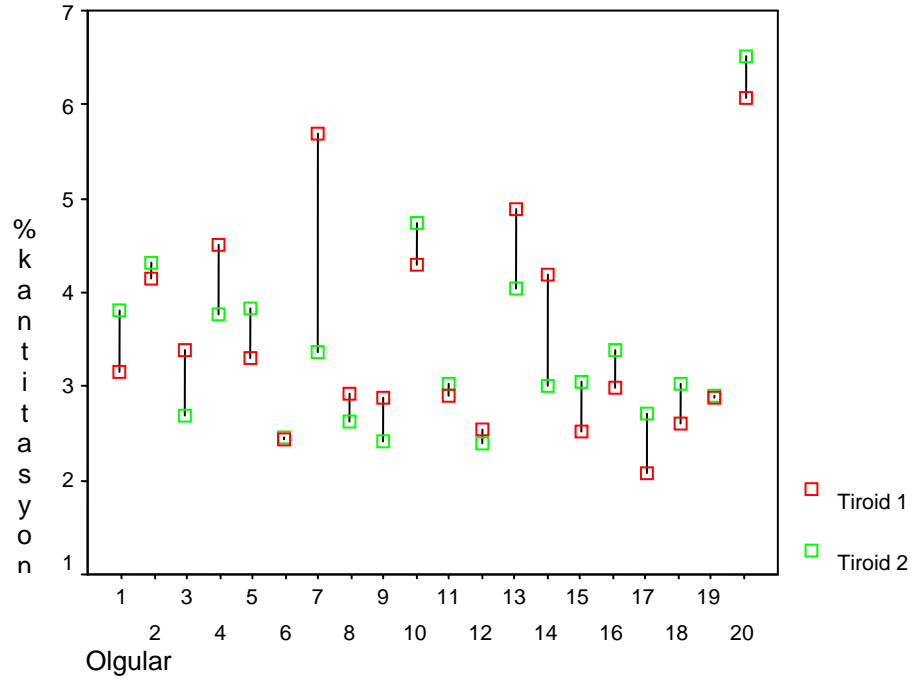
Hastalar hipertiroidi tanısı aldıktan sonra antitiroid tedavi başlanmadan Tc-99m MIBI ile bir sintigrafik görüntüleme yapıldı. Bunu takiben her hastaya 3 doza bölünmüş şekilde günlük 300 mg propiltiyourasil başlandı. Tedavinin başlangıcından 2 ile 10 (ortalama 7) gün sonra sintigrafik görüntüleme tekrar edildi. Bu görüntüler üzerinde tiroid, kalp ve geri plan ilgi alanları çizilerek birbirine oranlandı. Hastaların kendi ortalamaları ile gurupların ortalamalarının değişimleri incelendi. Hastaların tedavi öncesi tiroid ve kalp kantitasyon oranları ile tedavi sonrası kantitasyon oranlarının ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı “(p=0,316), (p=0,440) sırasıyla”. Hastaların her birinin tedavi öncesi ve sonrası tiroid kantitasyon ölçümleri (t=0,852) ile kalp kantitasyon ölçümleri (t=0,911) kendi arasında kıyaslandığında da anlamlı değildi.



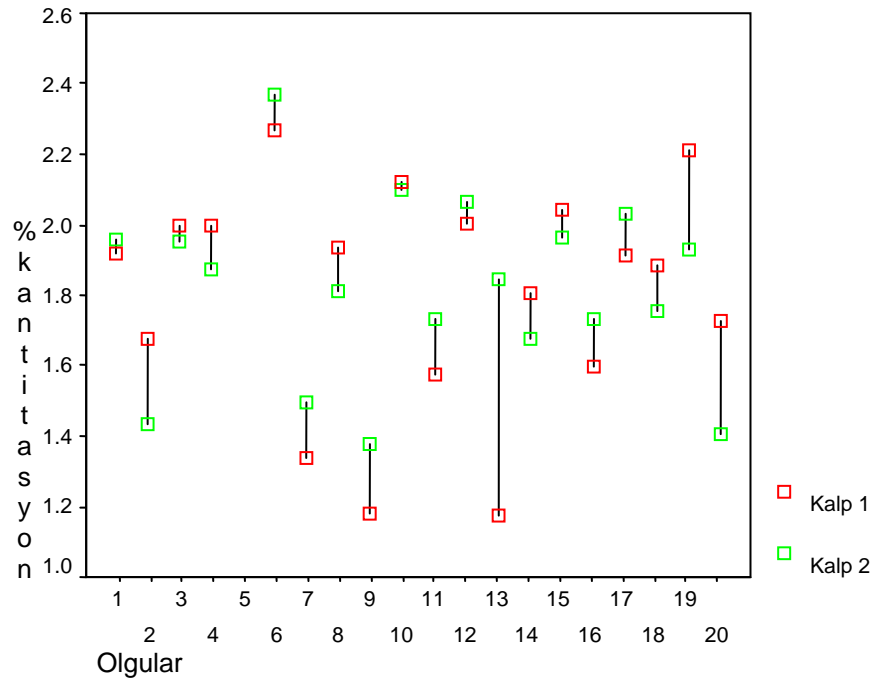
Şekil 4: Hastaların antitiroid tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi kantitasyon oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması (tiroid bölgesi)



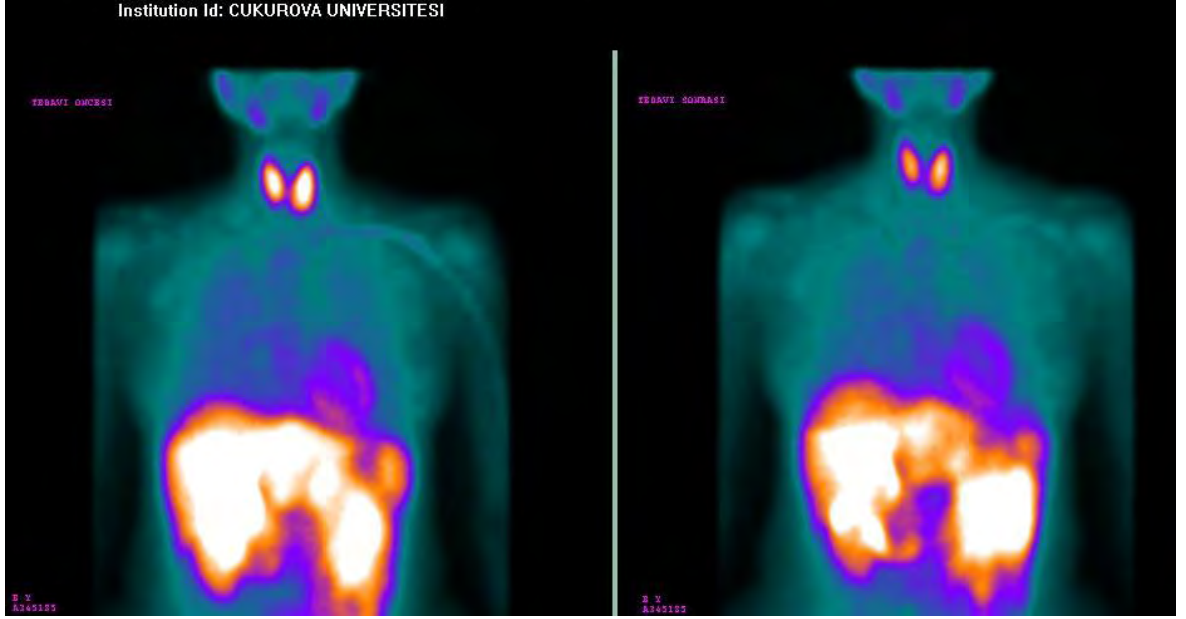
Şekil 5: Hastaların antitiroid tedavi öncesi ve sonrası Tc-99mMIBI sintigrafisi kantitasyon oranlarının ortalamalarının karşılaştırılması (kalp bölgesi)



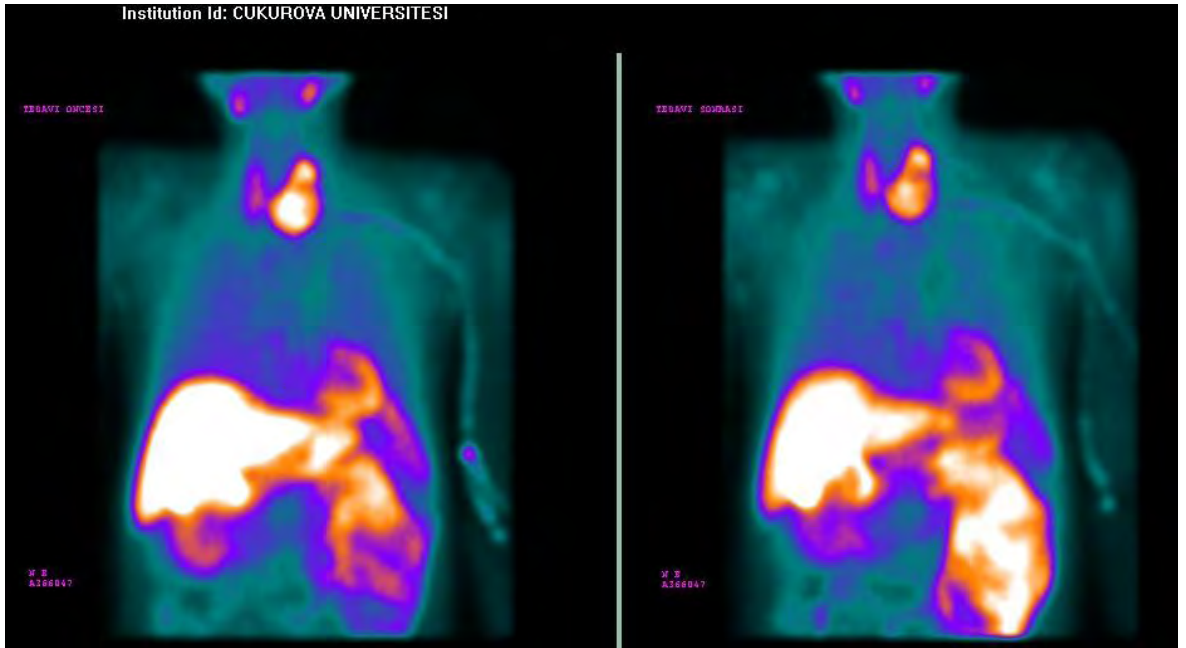
Şekil 6: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid dokusu kantitasyon oranları



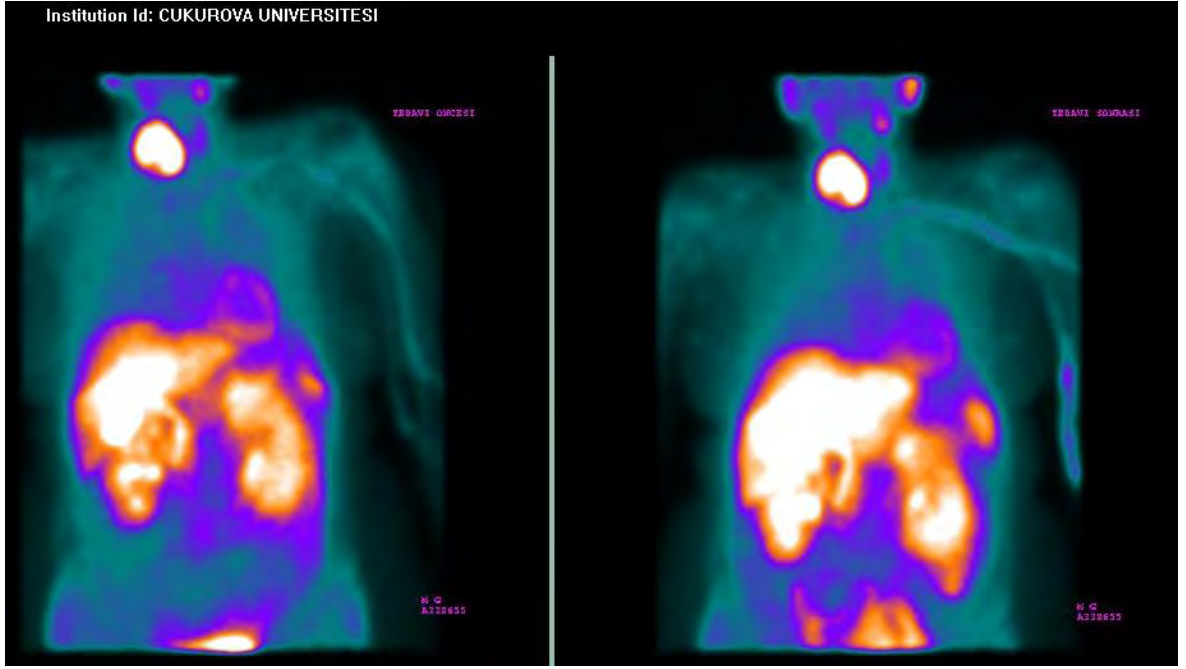
Şekil 7: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kalp dokusu kantitasyon oranları



Şekil 8. Diffüz hiperplazisi olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri



Şekil 9. Multinodüler hiperplazili hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri



Şekil 10. Toksik adenoması olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri



Şekil 11. Diffüz hiperplazi olan hastada tedavi öncesi ve sonrası Tc-99m MIBI sintigrafisi görüntüleri

5. TARTIŞMA

Hipertiroidi halen günümüzde önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etiyolojisini ortaya koymak tedavi şeklinin belirlenmesi açısından büyük bir önem teşkil etmektedir. Hipertiroidinin sebebini belirlemeye yönelik çalışmalar içerisinde ilk basamaklar arasında yer alan tiroid sintigrafisi 1950'li yıllardan beri uygulanmaktadır. Tiroid sintigrafisinde rutine girmiş radyofarmasötikler haricinde Tc-99m MIBI de tiroid görüntüleme kullanılmaktadır. Tc-99m MIBI ilk olarak miyokard perfüzyon görüntüleme ajanı olarak geliştirilmiştir. Biyodağılım çalışmaları esnasında iskelet kası, karaciğer, dalak, akciğerler ve tiroid dokusunda da tutulum gösterdiği rapor edilmiştir.⁵¹ Tc-99m MIBI'nin tiroid hücresi içerisindeki tutulum mekanizması plazma ve mitokondri membranlarının elektriksel potansiyeli ve mitokondri sayısına bağlıdır.⁵² Çünkü Tc-99m MIBI mitokondri içerisinde tutulur.

Otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerdeki Tc-99m MIBI tutulumunu sağlıklı bireyler ile karşılaştıran bir çalışmada, Graves tanısı olan kişilerde tutulumun normal bireylerden fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu durum tiroid bezindeki inflamasyona bağlı olarak kan akımında, membran geçirgenliğinde, inflamatuvar infiltratta ve mitokondri sayısındaki artışa bağlıdır.⁵³ Hipertiroidideki Tc-99m MIBI tutulumu kan akımındaki ve mitokondri sayısındaki artışla açıklanabilir. PTU kalpde mitokondriyal etkilere de sahiptir. Ralphe ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sıçan kalbindeki Malat/Aspartat taşıyıcı yolunun aktivitesi ve bu yolun taşıyıcı proteinlerine PTU'nun etkisi araştırılmıştır. Enerji üretiminde rol oynayan glutamatı taşıyan Malat/Aspartat yoludur, kullandığı taşıyıcı proteinler bulunmaktadır. Bu yol mitokondriyal membranın geçirgenliğini artırır. Yapılan çalışmada PTU ile oluşturulan hipotiroidinin bu yola ve taşıyıcı proteinlere herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁵⁴ Gredilla ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise PTU'nun oluşturduğu hipotiroidiye bağlı olarak gelişen antioksidan özelliğin mitokondriyal DNA'daki oksidatif hasarı azalttığı gözlenmiştir.³⁷ Bizim çalışmamızda ise henüz hipotiroidinin oluşmadığı dönemde Tc-99m MIBI'nin tutulumları kıyaslanmış ve herhangi bir fark bulunamamıştır.

PTU'nun tiroid bezi içerisindeki başlıca etki mekanizması; peroksidaz enzim sistemini inhibe ederek iyotun organik bileşiklere çevrilmesini engellemek ve hormon yapımını durdurmaktır. Peroksidaz enziminin inihibe olmasıyla birlikte hücre düzeyinde

Tg mRNA miktarı ve tiroglobulin gen ekspresyonu artar.⁴³ Ancak sıçanlarla yapılan bir çalışmada PTU verildikten sonra tiroid hücrelerinde DNA kırılmasının arttığı, PTU'nun hasarın tamirinde etkisiz olduğu görülmüştür. Bu uygulama PTU'nun akut dönem etkisi olup tiroid bezine özgüdür. Karaciğer, böbrek ve akciğerde DNA'nın etkilenmediği tespit edilmiştir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda PTU'nun tiroid bezindeki Tc-99m MIBI tutulumuna etkisi gözlenmemiştir.

Polychronakos ve ark. yaptıkları çalışmada PTU'nun tirozin kinaz ve hücre DNA'sını arttırdığını bulmuşlardır.⁴⁶ Bizim çalışmamızda ise böyle bir etki görülememiştir çünkü PTU'nun uygulama süresi kısadır.

6. SONUÇ

Tedavi ilacı olarak kullanılan PTU'nun sintigrafi çekimlerinde kullanılan Tc-99m MIBI'nin doku seviyesindeki tutulum veya dağılımını önemli derecede etkilemediği sonucuna varılmıştır. PTU'ya benzer etki gösteren diğer metabolik inhibitörlerden de etkilenmeyeceği ve bu durumun Tc-99m MIBI tutulumunun mekanizmalarının aydınlatılmasına yardımcı olacağı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. **Becker W, Schicha H.** The thyroid. *Eur J Nucl Med*, **2002**; 29 (Suppl 2): 401-3.
2. **Beierwaltes WH.** Endocrine imaging in the management of goiter and thyroid nodules: part I. *J Nucl Med*, **1991**; 32: 1455-61.
3. **Meller J, Becker W.** The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med*, **2002**; 29(Suppl 2): 425-8.
4. **Thrall JH, Ziessman HA.** *Nuclear Medicine the Requisites*. 2nd ed, St Louis: Mosby-Year Book, **1995**.
5. **Erdil TY, Öncel Ç, Kanmaz B, Caner B, Sönmezoğlu K, Çiftçi I, et al.** Comparison of ^{99m}Tc-methoxyisobutyl isonitrile and ²⁰¹Tlscintigraphy in vizualizationof suppressed thyroid tissue. *J Nucl Med*, **2000**; 41: 1163-7.
6. **Vattimo A, Bertelli P, Burroni L.** Effective vizualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med*, **1992**; 36: 315-8.
7. **Civelek AC, Durski K, Shafique I, Matsumara K, Sostre S, Wagner HJ Jr, et al.** Failure of Perchlorate to inhibit Tc-99m isonitrile binding by the thyroid during myocardial perfusion studies. *Clin Nucl Med*, **1991**; 16: 358-61.
8. **Henry JF.** Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, **1997**: 8-14.
9. **Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ.** *Anatomy of The Thyroid Gland. In Surgical Anatomy and Technique*. 1th ed, New York: Springer-Verlag, **1995**: 31-44.
10. **Dere F.** *Anatomi*. 1. baskı, Ankara: Esra yayınevi, **1990**: 497-502.
11. **Kuran O.** Sistematik Anatomi. 3.baskı, İstanbul: Filiz kitabevi, **1993**: 631- 632.
12. **Tezelman ST, Siperstein AE.** Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, **1997**: 214-227.
13. **Kaynaroğlu ZV.** Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **1996**: 1523-1524.
14. **Guyton AC.** *Tıbbi Fizyoloji*. 3.baskı, İstanbul: Nobel/W.B.Saunders, **1989**: 1293-1309.

- 15. Greenspon FS, Dong MD and BJ.** Tiroid. Katzung BG. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 6th ed, Ankara: Barış Kitabevi, **1995**: 770-771.
- 16. Yıldırım S, İşgör A.** Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, **2000**: 139-152.
- 17. Singer A P.** Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. *Thyroid Disease*. 2nd Edition, Philadelphia: Lippincott Raven, **1997**: 41-52.
- 18. O'Donnell AL.** Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE. *Thyroid Disease*. 2nd ed, Philadelphia: Lippincott Raven, **1997**: 241-252.
- 19. Uysal AR.** Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşgör A. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, **2000**: 299-324.
- 20. Uysal A R.** Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. Erdoğan G. *Klinik Endokrinoloji*. 3.Baskı, Ankara: Antıp AŞ, **2003**: 125-136.
- 21. Kampman JP, Hansen JM.** Clinical pharmacokinetics of antithyroid drugs. *Clin Pharmacokinet*, **1981**; 6(6): 401-28.
- 22. Bandyopadhyay U, Biswas K, Banerjee RK.** Extrathyroidal actions of antithyroid thionamids. *Toxicol Lett*, **2002**; 128: 117-127.
- 23. Hallengren B, Forsgren A, Melander A.** Effects of antithyroid drugs on lymphocyte function in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, **1980**; 51(2): 298-301.
- 24. Wall JR, Manwar GL, Greenwood DM, Walters BA.** The in vitro suppression of lectin induced 3H-thymidine incorporation into DNA of peripheral blood lymphocytes after the addition of propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab*, **1976**; 43(6): 1406-9.
- 25. Goldrath N, Eisenstein Z, Bank H, Shoham J.** Anti-thyroid drugs and lymphocyte function.I. The in vitro effect on blastogenesis and suppressor cell activity. *Clin Exp Immunol*, **1982**; 50(1): 55-61.
- 26. Volpe R.** The immunomodulatory effects of anti- thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Curr Pharm Des*, **2001**; 7(6): 451-60.
- 27. Aguayo J, Michaud P, Iitaka M, Degroot LJ, Row VV, Volpe R.** Lack of effect of methimazole on thyrocyte cell-surface antigen expression. *Autoimmunity*, **1989**; 2(2): 133-43.
- 28. Aguayo J, Iitaka M, Row VV, Volpe R.** Studies of HLA-DR expression on cultured human thyrocytes: effect of antithyroid drugs and other agents on interferon-gamma-induced HLA-DR expression. *J Clin Endocrinol Metab*, **1988**; 66(5): 903-8.

29. Wall JR, Fang SL, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE. In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*, **1984**; 58(5): 868-72.
30. Elias AN. Anti-thyroid thioureylenes in the treatment of psoriasis. *Med Hypotheses*, **2004**; 62(3): 431-7.
31. Elias AN, Nanda VS, Barr RJ. CD1a expression in psoriatic skin following treatment with propylthiouracil, an antithyroid thioureylene. *BMC Dermatol*, **2003**; 3: 3.
32. Elias AN, Barr RJ, Rohan MK, Dangaran K. Effect of orally administered antithyroid thioureylenes on PCNA and P53 expression in psoriatic lesions. *Int J Dermatol*, **1995**; 34(4): 280-3.
33. Morita S, Ueda Y, Eguchi K. Anti-thyroid drug-induced ANCA-associated vasculitis: a case report and review of the literature. *Endocr J*, **2000**; 47(4): 467-70.
34. Li MT, Zeng XJ, Fang WG, Li H, Li XM, Feng K, Li YZ, Zeng XF, Zhang FJ, Tang FL. Clinical characteristics of propylthiouracil(PTU) induced antineutrophil cytoplasmic antibodies positive cases; analysis of a case of PTU-induced ANCA positive patients with hyperthyroidism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **2004**; 84(24): 2082-5. (ÖZET)
35. Guo XH, ZhaoMH, Gao Y, Wang SF, Gao Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis induced by antithyroid agents. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **2003**; 83(11): 932-5. (ÖZET)
36. Aloush V, Litinsky I, Caspi D, Elkayam O. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management. *Semin Arthritis Rheum*, **2006**; 36(1): 4-9.
37. Gredilla R, Barja G, Lopez-Torres M. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. *Free Radic Res*, **2001**; 35(4): 417-25.
38. Sener G, Kabasakal L, Atasoy BM, Erzik C, Velioglu-Ogunc A, Cetinel S, Contuk G, Gedik N, Yegen BC. Propylthiouracil-induced hypothyroidism protects ionizing radiation-induced multiple organ damage in rats. *J Endocrinol*, **2006**; 189(2): 257-69.
39. Sener G, Sehirli O, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Erkanli G, Gedik N, Yegen BC. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism alleviates burn-induced multiple organ injury. *Burns*, **2006**; 32(6): 728-36.
40. Cooper DS, Carter EA, Kieffer JD, Wands JR. Effectes of propylthiouracil on D-galactosamine hepatotoxicity in the rat. Evidence for a non-thyroidal effect. *Biochem Pharmacol*, **1984**; 33(21): 3391-7.
41. Abraham P, Kanakasabapathy I, Dian BJ. Propylthiouracil attenuates acetaminophen-induced renal damage in the rat. *Nephrology (Carlton)*, **2005**; 10(6): 588-593.
42. Hicks M, Wong LS, Day RO. Antioxidant activity of propylthiouracil. *Biochem Pharmacol*, **1992**; 43(3): 439-44.

- 43. Leer LM, Cammenga M, De Vijlder JJM.** Methimazole and propylthiouracil increase thyroglobulin gene expression in FTRL-5 cells. *Mol Cel Endocrinol*, **1991**;82: R25-30.
- 44. Cervinkova Z, Simek J.** Effect of propylthiouracil on liver regeneration in rats after partial hepatectomy. *Physiol Res*, **1992**; 41(2): 141-6.
- 45. Alisi A, Demori I, Spagnuolo S, Pierantozzi E, Fugassa E, Leoni S.** Thyroid status affects rat liver regeneration after partial hepatectomy by regulating cell cycle and apoptosis. *Cell Physiol Biochem*, **2005**; 15(1-4): 69-76.
- 46. Polychronakos C, Piscina R, Fantus IG.** Enhancement of cytosolic tyrosine kinase activity by propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology*, **1989**; 124(1): 505-10.
- 47. Chen WJ, Lin KH, Lai YJ, Yang SH, Pang JHS.** Protective Effect of Propylthiouracil Independent of Its Hypothyroid Effect on Atherogenesis in Cholesterol-Fed Rabbits. *Circulation*, **2004**; 110: 1313-1319.
- 48. Chen WJ, Ho WJ, Chang GJ, Chen ST, Pang JHS, Chou SH, Tsay PK, Kuo CT.** Propylthiouracil, independent of its antithyroid effect, produces endothelium-dependent vasodilatation through induction of nitric oxide bioactivity.
Eriřim: <http://www.terkko.helsinki.fi/english/mobile>
- 49. Taillefer R.** Kinetics of myocardial perfusion imaging raditracers. Iskandarian AE, Verani MS. *Nuclear Cardiac Imaging Principles and Applications*. 3rd Ed, **New York:** Oxford Universty Press, **2003**: 53-59.
- 50. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH, et al.** Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability?. *Circulation*, **1990**; 82: 1802.
- 51. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al.** Tc-99m hexakis 2 methoxyisobutylisonitrile: Human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium 201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*, **1989**; 30: 301-311.
- 52. Piwnica-Worms D, Chiu M, Kronauge J.** Effect of mitochondrial and plasm membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutyl-isonitrile technetium in cultures mouse fibroblasts. *J Nucl Med*, **1990**; 31: 1646-1653.
- 53. Santos AO, Zantut-Wittmann DE, Nogueira RO, Etchebehere ECSC, Lima MCL, Tambascia MA, Camargo EE, Ramos CD.** 99mTc-sestambi thyroid uptake in Euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J Nucl Med*, **2005**; 259-304.
- 54. Ralphe JC, Bedell K, Segar JL, Scholz TD.** Correlation between myocardial malate/aspartate Shuttle activity and EAAT1 protein expression in hyper- and hypotroidizm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2005**; 288(5): H2521-6.

55. Mattioli F, Martelli A, Garbero C, Gosmar M, Manfredi V, Mattioli FP, Torre G, Brambilla G. DNA fragmentation and DNA repair synthesis induced in rat and human thyroid cells by four rat thyroid carcinogens. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2005**; 203(2): 99-105.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esra Kırım

Doğum Tarih ve Yeri : 16.04.1974, Antakya

Medeni Durumu : Evli, iki çocuklu

Adres: : Yurt mh. 281 sk. Yeni Kolej Sitesi B Blok Kat: 7
Daire: 14 Seyhan/Adana

Telefon : 0 322 2310241

E-Posta : esrakirim@ hotmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (1996)

Görev Yerleri : ÇÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Yabancı Dil : İngilizce