

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



**HEMODİYALİZİN TİROİD SİNTİGRAFİSİ İLE İYOT-131 TİROİD
UPTAKE'İ ÜZERİNE ETKİLERİ VE KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİNDE TİROİD HASTALIKLARININ TANISINDA
SİNTİGRAFİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aynur ÖZEN

Ankara-2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZİN TİROİD SİNTİGRAFİSİ İLE İYOT-131 TİROİD
UPTAKE'İ ÜZERİNE ETKİLERİ VE KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİNDE TİROİD HASTALIKLARININ TANISINDA
SİNTİGRAFİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aynur ÖZEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Aktaş

Ankara-2005

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ayşe Aktaş'a, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. E. Arzu Gençoglu'na müteşekkirim.

Tezimin oluşumunda sağladıkları yardım ve dayanışmadan dolayı Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'a, Nefroloji Bilim Dalı üyeleri Sayın Doç. Dr. Siren Sezer, Dr. Beril Akman ve tüm Nefroloji yan dal asistanlarına, Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. İclal Işıklar'a, Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Nilgün Güvener'e ve Dr. Mustafa Şahin'e, Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Yard. Doç. Dr. Ersin Ögüş ve Ayşe Canan Yazıcı'ya katkılarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz teknisyenlerine, desteklerini hep yanımda hissettiğim özellikle eşim Görkem ve annem olmak üzere tüm aileme çok teşekkür erdim.

Dr. Aynur Özen

ÖZET

Böbrekler, tiroid hormon metabolizmasında ve ekskresyonunda önemli role sahip olduğundan son dönem böbrek yetmezlikliğinde (SDBY) tiroid metabolizması da etkilenmektedir. Bu hastalarda radyoaktif iyot uptake'ının azaldığı bilinse de, tiroid sintigrafisinde meydana gelebilecek değişimler ve diyalizin tiroid sintigrafisine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmaya SDBY'si olan 32 hasta (21 hemodiyaliz, 11 kronik ambulator peritoneal diyaliz (KAPD) hastası) dahil edildi. Hemodiyalize giren tüm hastalarda diyaliz öncesi ve sonrası Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapıldı. Enjeksiyondan sonra 15. ve 50. dakikada görüntüler alındı ve kamera programı ile uptake hesaplandı. Bir başka diyaliz seansından sonra 1 µCi/kg I-131'in oral verilmesini takiben 4. saat ve 24. saatlerde I-131 uptake'ine bakıldı. Tüm hastalarda sintigrafik çalışmalar ile tiroid ultrasonografisi ve tiroid fonksiyon testleri 20 günlük süre içerisinde tamamlandı. Hemodiyaliz hasta grubunda diyaliz öncesinde ve sonrasında, erken-geç uptake değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p>0.05$), geç görüntülerde hesaplanan Tc-99m uptake'i daha yüksekti. Kronik ambulator peritoneal diyaliz tedavisi alan hasta grubunda erken ve geç uptake değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) ve 24. saat I-131 uptake değeri hemodiyaliz grubundan belirgin derecede düşüktü ($p<0.01$). Tc-99m perteknetat'ın tiroid bezi tarafından tutulumunun geç görüntülemeye fazla olması sodyum-iyodin ($\text{Na}^+ - \text{I}^-$) simporter aktivitesindeki fonksiyonel azalmaya bağlı olabilir. Hemodiyaliz grubu ile karşılaştırıldığında KAPD grubunda I-131 uptake'inin düşük olması bu hasta grubunda iyot yükünün fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tc-99m perteknetat uptake'i ile I-131 uptake'i arasındaki uyumsuzluk normalden yüksek bulundu. Hastaların %21.4'ünde ultrasonografi ile tiroid sintigrafisi arasında uyumsuzluk tespit edildi. Hiçbir yakınması olmayan SDBY'li hastalarda ultrasonografik olarak homojen olan tiroid bezinde sintigrafide irregüler radyoaktivite dağılımı gözlenmesi yanıltıcı sonuçların ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Anahtar sözcükler: Kronik böbrek yetmezliği, tiroid sintigrafisi, I-131, uptake, tiroid ultrasonografisi

ABSTRACT

Since the kidney plays an important role in the metabolism, degradation and excretion of several thyroid hormones, thyroid metabolism is affected in end stage renal failure (ESRF). Although, the reduced thyroidal I-131 uptake was well documented in these patients, impact of dialysis on thyroid scintigraphy is not evaluated. A total of 32 patients with ESRF [21 hemodialysis and 11 on chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)] were included in this study. The thyroid scintigraphy with Tc-99m pertechnetate was performed in all hemodialysis patients before and after the dialysis. The images at 15 and 50 minutes after the injection were obtained and than uptake was calculated by camera software. After the another a dialysis session, I-131 uptake was achieved at 4 and 24 hours following the administration of 1 $\mu\text{Ci/kg}$ I-131 orally. In addition to scintigraphic study, the thyroid ultrasonography and the thyroid function tests were carried out in all patients within 20 days. We found that there was not the statistical difference between early and late uptake of Tc-99m pertechnetate both on before and after the dialysis in the hemodialysis patients ($p>0.05$), but calculated uptake of the late image was high. In the CAPD group, the difference between early and late uptake was significant ($p<0.05$) and the I-131 uptake at 24 hours was lower than hemodialysis subjects ($p<0.01$). The excessive uptake of Tc-99m pertechnetate by thyroid tissue in the late scan may be due to the reduction of functional activity of sodium-iodine ($\text{Na}^+\text{-I}^-$) symporter. The presence of low I-131 uptake in the CAPD patients compared to hemodialysis patients may be due to excessive iodine pool in these patient groups. The discordance between Tc-99m pertechnetate uptake and I-131 uptake by thyroid was higher than normal. The disharmony between ultrasonography and thyroid scintigraphy was determined in 21.4% of the patients. In patients with ESRF, who did not have any thyroidal complaint and have ultrasonographically homogenous thyroidal parenchyma, the irregular radioactivity distribution on scintigraphy may cause misleading results.

Key words: chronic renal failure, thyroid scintigraphy, I-131, uptake, thyroid ultrasonography

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT ve KEY WORDS).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid bezi	2
2.1.1. Embriyoloji ve anatomi	2
2.1.2. İyot metabolizması ve tiroid hormonları.....	2
2.1.3. Tiroid bezi hastalıkları ve sintigrafik bulgular.....	3
2.1.4. Tiroid hastalıklarının tanısı.....	6
2.2. İyot-131 uptake testi.....	8
2.3. Teknesyum-99m perteknetat uptake testi.....	10
2.4. Tiroid sintigrafisi.....	11
2.5. Tiroid ultrasonografisi.....	12
2.6. Son dönem böbrek yetmezliğinde tiroid hormon ve iyot metabolizması.....	13
2.6.1. Son dönem böbrek yetmezliğinde tiroid hormon metabolizması.....	14
2.6.2. Son dönem böbrek yetmezliğinde tedavinin tiroid bezi üzerine etkisi.....	19
2.6.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde inorganik iyot metabolizması.....	21
2.7. Son dönem böbrek yetmezliğinde tiroid hastalıkları.....	22
2.7.1. Guatr.....	23
2.7.2. Tiroid nodülleri.....	23
2.7.3. Tiroid karsinoma.....	24
2.7.4. Hipotiroidizm.....	24
2.7.5. Hipertiroidizm.....	24
3-MATERYAL VE METOD.....	26

4-BULGULAR.....	29
5-TARTIŞMA.....	50
6-SONUÇLAR.....	57
7KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AMA:	antimikrozomal antikor
Anti-Tg:	anti tiroglobulin antikor
HD:	hemodiyaliz
I-123:	İyot-123
I-131:	İyot-131
IGF I-II:	İnsülin benzeri büyüme faktörü I-II
IL-1 β :	İnterlökin 1 β
IL-6:	interlökin-6
i.v.:	intravenöz
KAPD:	kronik ambulator peritoneal diyaliz
KMPF:	3-karboksi-4-metil-5-propil-2-furanpropionik asit
MIBG:	meta-iodobenzil-guanidin
mRNA:	mesajcı-ribonükleik asit
n:	hasta sayısı
NaI-131:	sodyum iyot-131
NIS:	sodyum-iyodin (Na ⁺ /I ⁻) simporter
PTH:	parathormon
RIA:	radioimmünassay
sT3:	serbest T3
sT4:	serbest T4
T3:	Tri-iyodotironin
T4:	Tiroksin
TBG:	Tiroid Bağlayıcı Globulin
Tc-99m:	Teknesyum-99m
TCT:	Tiroid kalsiyotonin
TG:	Tiroglobulin
TGF- β :	Transfome edici büyüme faktörü- β
TGF- β 1:	Transfome edici büyüme faktörü- β 1
Tl-201:	Talyum-201
TNF- α :	Tümör nekroz faktör- α
TPO:	Tiroid peroksidaz

TRH: Tiroid releasing hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon, tirotropin

TT3: Total T3

TT4: Total T4

TTR: Transtiretin

V-DMSA: penta-dimerkapto süksinik asit

TABLÖLAR

Tablo 2.1.: İyot uptake'ini etkileyen faktörler

Tablo 2.2.: Tiroid iyot uptake'ini azaltan bileşikler

Tablo 2.3: Tiroidal ve nontiroidal hastalıklarda serum tiroidal hormon seviyeleri

Tablo 2.4: SDBY'li hastalarda diyalizle iyodid klirens oranları

Tablo 2.5: SDBY'li hastalarda guatr ve antitiroid antikor titresi prevelansı

Tablo 3.1: Tiroid fonksiyon testleri normal referans aralığı

Tablo 4.1: Hemodiyaliz ve KAPD hasta gruplarının tanımlayıcı istatistik verileri

Tablo 4.2: Genel hasta grubunda SDBY etiyolojik faktörleri

Tablo 4.3: Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin tanımlayıcı istatistik verileri

Tablo 4.4: Hemodiyaliz hastalarında Tc-99m tiroid sintigrafisi ve I-131 uptake değerleri

Tablo 4.5: KAPD hastalarında Tc-99m tiroid sintigrafisi ve I-131 uptake değerleri

Tablo 4.6: Hemodiyaliz ve KAPD grupları arasında elde edilen verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Kontrast ajan maruziyetine göre hastalar arasındaki verilerin değerlendirilmesi

Tablo 4.8: Diyetlerinde tuz kısıtlaması olan ve olmayan hastalar arasındaki verilerin değerlendirilmesi

Tablo 4.9: KAPD hastalarında kontrast ajan öyküsünün parametreler üzerine etkisi

Tablo 4.10: KAPD hastalarında diyetle tuz kısıtlaması öyküsünün parametreler üzerine etkisi

Tablo 4.11: TSH değerlerine göre hastaların gruplandırılması

Tablo 4.12: Tiroid ultrasonografi sonuçları

Tablo 4.13: Sintigrafi ile ultrasonografinin karşılaştırılması

Tablo 4.14: Hemodiyaliz hastalarının Tc-99m ve I-131 uptake'leri, tiroid fonksiyon testlerinin yorumu

Tablo 4.15: KAPD hastalarının Tc-99m ve I-131 uptake'leri, tiroid fonksiyon testlerinin yorumu

ŞEKİLLER

Şekil 4.1: Hastaların medikal öyküsünü gösterir tablo

Şekil 4.2: Hemodiyaliz tedavisi ve KAPD alan hastalarda Tc-99m uptake'i

Şekil 4.3: Hemodiyaliz ve KAPD tedavisi alan hastalarda I-131 uptake'i

Şekil 4.4: Bir hemodiyaliz hastasında Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi.

Şekil 4.5: Hemodiyalize giren bir hastanın erken ve geç görüntülerini karşılaştırılması.

Şekil 4.6: Bir hemodiyaliz hastasının tiroid sintigrafisi.

Şekil 4.7: Kronik ambulator peritoneal diyaliz tedavisi alan bir hastasının sintigrafisi.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek, tiroid hormonlarının metabolizmasında, degradesyonunda ve ekskresyonunda önemli role sahiptir. Bu nedenle, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan olgularda tiroid metabolizması da etkilenmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinde dolaşımda düşük tiroid hormon seviyeleri, değişmiş periferik hormon metabolizması, taşıyıcı proteinlere azalmış bağlanma, tiroidin hormon içeriğinde azalma ve tiroid bezindeki iyot deposunda artış saptanır. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz sırasında tiroid hormon kaybı önemsizdir ve replasman gereksizdir. Serum inorganik iyodu ve tiroidal iyot içeriği SDBY hastalarında artmıştır. Bu olgularda guatr, hipotirodizm, tiroid nodülü ve tiroid kanseri görülme oranı genel popülasyondan daha fazladır ve klinik tablonun belirsiz olmasından dolayı kolaylıkla tanınmayabilir. Bunlara ek olarak, SDBY olan olgularda, tiroid metabolizmasını etkileyen diabetes mellitus, enfeksiyon ve malnutrisyon gibi birçok hastalık da gelişebilmekte ve bunların tedavilerinde yine bu metabolizmayı etkileyebilecek bir çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır.

Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı, SDBY hastalarında tiroid hormon metabolizması değişikliklerinin bilinmesi, bu olgularda tiroidal hastalıkların erken dönemde tanısının koyulması ve tedavilerinin planlanması açısından önemlidir. Ayrıca, bu hastalar klinik olarak ötiroidik olsalar bile biyokimyasal birçok değişiklik meydana gelmektedir. Dolayısıyla SDBY hastalarında meydana gelen tiroid anormalliğinin tanısında biyokimyasal testlere ilave yaklaşımlar gerekmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılan tüm diyaliz modalitelerinde tiroid fonksiyonundaki değişimler bir çok çalışmada incelenmiştir. Ancak, literatürde SDBY'li olgularda tiroid hastalıklarının tanısında nükleer tıp yöntemlerinin kullanılması ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Dolayısıyla, bu hastalarda tiroid sintigrafisinde ve tiroid uptake testinde meydana gelebilecek değişimler ve diyalizin sintigrafik yöntemler üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı SDBY'li hastalarda hemodiyalizin tiroid sintigrafisi ve tiroid I-131 uptake testi üzerine etkilerinin incelenmesi ve bu hasta grubunda nükleer tıp yöntemlerinin tiroid hastalıklarının değerlendirilmesindeki yararının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Embriyoloji ve Anatomi

Tiroid büyük endokrin organlardan biridir ve ortalama ağırlığı 20 gramdır (gr). Dördüncü ve beşinci brankial poştan gelişir, embriyoda 4 haftada iki lobdur, 10. haftada fonksiyon göstermeye başlar. Tiroid bezi larenksin önünde yer alır ve sağ lob, sol lob bazen de piramidal lob olmak üzere 2 veya 3 lobdan oluşur. Piramidal lob tiroglossal kanal artığıdır ve normal teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetat ve iyot-123 (I-123) sintigrafilerinin 1/3'ünde görülür. Ancak, Graves hastalığı olanlarda bu oran 2/3'e yükselir. Ektopik tiroid dokusu dil kökünden (foramen cecum) myokardiuma kadar olan bölgede herhangi bir yerde saptanabilir (1).

Tiroid bezi histolojik olarak çeperi epitelle kaplanmış foliküllerden oluşur. Bu foliküllerin içinde kolloid denilen bir sıvı bulunur. Bu sıvı bir nevi tiroid hormon deposu olarak görev yapar. Ayrıca tiroid bezi içerisinde C hücreleri veya parafoliküller hücreler adı verilen kalsiyum metabolizmasında etkili tirokalsiyotonin (TCT) hormonu salgılayan hücrelerde bulunur (2).

2.1.2. İyot metabolizması ve tiroid hormonları

Tiroid bezinin fonksiyonu; a) iyodun konsantrasyonu, b) tiroid hormonlarının sentezi, c) çeşitli hormonların depolanması ve d) gerektiği zaman hormonların kana verilmesidir. Bu fonksiyonlar için gerekli olan iyot diyetle alınır. Normal kişiler hemen tümü oral olmak üzere günde 100-150 mikrogram (μgr) iyot alırlar. Gastrointestinal sistem diyetel iyotun yaklaşık %100'ünü absorbe eder, bunun da %90'ı ilk 1 saat içinde gerçekleşir. Böbrek ve tiroid iyodid için yarışır. Plazma renal klirensi 35 ml/dk, normal ötiroid plazma tiroidal klirensi 20 ml/dk kadardır ve renal klirens tiroidal klirensin yaklaşık iki katıdır. Kana geçen iyot tiroid bezinde epitel hücreleri tarafından adenozin trifosfat sodyum-potasyum ($\text{ATPaz Na}^+/\text{K}^+$) pompası kullanılarak aktif transportla tutulur. Bu olaya “trapping” denir. Tiroid, tiroid stimulan hormon (TSH) kontrolü altında iyodun tutulumu 20 kat kadar artırma yeteneğine sahiptir, hipertiroidi durumunda tiroid klirensi 200

ml/dk'ya kadar yaklaşır. Daha sonra iyot peroksidaz enzimi ile okside edilir. Tiroid, günlük diyetSEL iyot ihtiyacının yaklaşık 100 katını depo eder. Oksidasyondan hemen sonra tirozin amino asidi ile birleşerek (organifikasyon) tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3) halinde follikül boşluğuna bırakılır. Tiroid hormonları dolaşıma katılınca kan proteinleri tarafından bağlanır. Bu proteinler, Tiroid Bağlayıcı Globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albumindir. Tri-iyodotironin neredeyse hepsi TBG ile bağlıdır, fakat bu bağlanma T4'ün bağlanma afinitesinden daha düşüktür. Tiroksinin %70'i TBG'ye bağlanır ve kalanı TBG'den daha az afinite ile hem TTR, hem de albumine bağlanır. Yaklaşık TBG'nin dörtte üçü, TTR ve albuminin %99'u gevşek bağlıdır. Bu durum, hormonların küçük bir kısmının (%0.03-0.3) metabolik etki göstermesi ile sonuçlanır. Salınan major hormon T4'dür, fakat periferik dokularda etki göstermesi için metabolik olarak aktif olan T3'e dönüştürülür. İhtiyaç halinde hipotalamustan adenohipofizi kontrol eden tripeptid "tiroid releasing hormon" (TRH) salgılanarak hipofizdeki TSH hücrelerini uyarır. Bu da büyük bir iki-zincirli molekül olan TSH salgılanmasını artırır. Pitiüter bez dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerine çok hassastır. Bu, TSH sekresyonunu ayarlama da dominant feedback mekanizmadır. Dolaşımla tiroide gelen TSH, iyodidin tutulmasını, tiroid hormonlarının yapılmasını ve kana salınmasını ayarlar. Bunu yanı sıra, iyodidin aşırı alımı sonucu tiroid hormonlarının yapımı 10-14 gün için geçici olarak inhibe olur (Wolff-Chaikoff etkisi) (1-2).

2.1.3. Tiroid bezi hastalıkları

Guatr: 20-25 gram ağırlığındaki tiroid bezinin büyümesine guatr denilir. Bezin büyümesi diffüz, asimetrik, nodüler veya irregüler olabilir. Diffüz ve nodüler guatr patogenezinde yeni follikül oluşumuna götüren folliküler epitel hücre proliferasyonu esastır. Bağ dokusu ve kolloid artışı büyümede daha az etkindir. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde TSH'nin etkisi ve tiroidi büyüten immunglobulinler üzerinde durulmaktadır. İyot eksikliği, guatrojen varlığı, veya enzim defekti gibi bir sebeple TSH yükselerek yeterli hormon sentezini sağlamakta ve tiroid bezini büyötmektedir. Ayrıca, tiroidi büyüten immunglobulinlerin adenil siklaz aktivitesini etkilemediği için hipertiroidi yapmaksızın bezi büyöüttüğü bilinmektedir. Ancak, bu maddeler nodüler guatr oluşumunda etkin değildirler. Bunlara ek olarak, eksperimental çalışmalarda IGF I-II, epidermal büyüme faktörü ve TGF β nın büyümeyi sitümüle edici etkisi üzerinde durulmaktadır. Bunların özellikle nodüler guatrda belirgin artış gösterdiği saptanmıştır (2).

Ötiroid diffüz veya nodüler guatrda hastanın yakınmaları tiroid bezinin ve/veya nodülün büyüklüğü ile ilgilidir. Bunlar bezin boyutuna bağlı olarak yalnızca bir görüntü bozukluğu olabileceği gibi, yutma ve solunum güçlüğü ve ses kısıklığı da olabilir (3).

Hipertiroidizm: Tiroid bezinin fazla miktarda hormon sentezlemesi ve salgılaması sonucu oluşan klinik tabloya hipertiroidizm denilmektedir. Klinik semptomları normal gıda alımına rağmen kilo kaybı, diyare olmaksızın barsak hareketlerinde artış, istirahat sırasında taşikardi, sıcak intoleransı, tremor, sinirlilik, uykusuzluk ve terleme artışıdır. Vakaların %95'inde tiroid bezi hastalıkları, %4'ün aşırı iyot alınması ve %1'inde diğer sebeplere bağlı olarak gelişir. Tiroid bezi hastalıklarından en önemlisi Graves hastalığı (diffüz toksik guatr) ve toksik nodüler guatrdir. Nadiren de tiroidit ve tiroid kanseri de bu duruma neden olabilir.

Graves hastalığı daha çok kadınlarda görülen etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkla diffüz guatr, hipertiroidi semptomları, göz bulguları ve pretibial miksödem tipiktir. Bazı stimülatör ve inhibitör antikorlar saptanmıştır. Hastaların kanlarında yüksek oranda bu antikorlar tiroid folikül hücrelerini uyarak hipertiroidizme neden olur. Toksik nodüler guatr, otonom fonksiyon gösteren bir veya birkaç tiroid adenomu sonucu hipertiroidi belirtilerinin görüldüğü bir hastalıktır. Yaşlı hasta grubunda da sık rastlanmaktadır(1-2).

Hipotiroidizm: Tiroid hormonunun eksikliği ve bunun sonucunda metabolik olayların yavaşlamasından meydana gelen klinik tablodur. Bebek ve çocuklarda hipotiroidizm, mental fonksiyonlarda ciddi bozuklukların yanı sıra büyüme ve gelişmede belirgin geriliğe sebep olur. Erişkinlerde ise hipotiroidi metabolik olaylarda genel yavaşlama ile birlikte özellikle deri ve kaslarda glikozaminoglikanların birikimine yol açarak miksödem tablosunu oluşturur.

Hipotiroidizmin görülme sıklığı, diyetteki iyot ve guatrojen miktarı, toplumun kalıtsal özellikleri ve yaşı gibi coğrafik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Hashimoto tiroiditi, hipotiroidinin en önemli sebebidir. Ayrıca, iyot eksikliği tek başına veya diğer faktörlerle birlikte özellikle ülkemiz açısından önemli bir hipotiroidi sebebidir. Bunun dışında, subakut tiroiditin geç döneminde ve hormon biyosentezindeki doğumsal defektler neticesinde de bu durum ortaya çıkabilmektedir (3).

Tiroid nodülleri: Tiroid bezinde tek bir nodül oluşabileceği gibi iki veya daha fazla sayıda nodül de bulunabilir. Ötiroid diffüz guatrın varlığında bazı hücre klonlarının hiperplaziye uğraması ve bunların aralarındaki bölgelerin atrofik kalmaları, bezde genellikle multinodüler guatr oluşmasına sebep olur. Bunun dışında, benign ve malign karakterli birçok patolojik gelişim nodül oluşumuna yol açar.

Tiroid nodülleri otonomi, malignite, inflamasyon, kitlesel etki ve estetik yönünden değerlendirilir. Nodüler guatr vakalarında, nodülün fonksiyonuna bağlı olarak hipertiroidi veya hipotiroidi klinik tabloları ortaya çıkabilir. Bazen ötiroidi de görülebilir.

Nodüler guatr hastalarında hasta 20 yaşın altında veya 60 yaşın üstündeyse malignite olasılığı 2-2.5 kat artar. Nodülün büyüklüğü kesin bir işaret olmamakla birlikte 2.5 cm den büyük nodüllerde malignite olasılığı daha fazladır. Nodül çevre dokulara invazyon gösteriyorsa, uzun zamandan beri mevcut olduğu halde ağrısız olarak giderek büyüyorsa, T4 supresyonuna rağmen büyümekte ise malignite açısından önemle değerlendirilmelidir (3).

Tiroidit: Tiroidin enflamatuvar hastalığıdır. Akut, subakut ve kronik olmak üzere üç gruba ayrılır.

Akut tiroidit, tiroid bezinin mikroorganizmalar ile enfeksiyonu sonucu gelişir. Palpasyon ağrılıdır ve adenomegali bulunabilir. Klinik olarak ötiroiddir ve iyot-131 (I-131) uptake'i normaldir.

Subakut tiroidit (DeQuervain sendromu) tiroid bezinin virütik bir hastalığıdır. Ağrı ve enflamasyon ile seyreder. Sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenir. Hikayede 2-3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü dikkat çekicidir. Antitiroglobulin (Anti-Tg) ve antimikrozomal antikorlar (AMA) yüksek değildir. Hastaların %50'sinde hipertiroidi mevcuttur. Tri-iyodotironin, T4 ve Tg seviyeleri yükselebilir. İyot-131 uptake'i azalmıştır.

Kronik tiroidit (Hashimoto hastalığı) otoimmün bir mekanizma ile meydana gelir ve daha çok 30-50 yaşlarında görülür. Fibröz, atrofik, asemptomatik ve idiyopatik olmak üzere değişik tipleri tarif edilmiştir. Vakaların %50'sinde hipotiroidi bulguları mevcuttur. Anti-Tg ve AMA yüksektir (3,4,1,2).

Tiroid kanserleri: Nodüler guatr kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazla görülüyorken tiroid kanserlerinde bu oran 2/1'dir. Yani soğuk nodüller erkeklerde kadınlardan daha sık malignite riski taşırlar. Soliter nodüllerin %70-80'i adenom, %10-30'u kanserdir.

Multinodüler guatrlarda malignite riski %4-17'dir. Çocukluk çağında boyun bölgesine radyoterapi uygulanması sonucu %20 oranında tiroid nodülü gelişmektedir. Yine bu hastaların %20'sinde tiroid karsinomu oluşmaktadır.

Primer tiroid kanserleri differansiye, anaplastik, medüller olarak 3 ana gruptur. Ayrıca, çok seyrek olarak primer lenfoma da görülebilmektedir.

Differansiye tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur ve %70'i papiller, %30'u ise folliküler tiroid kanseridir. Papiller kanser en çok 30-40 yaş grubunda görülmekle birlikte çocuklarda ve yaşlılarda da ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Tiroid fonksiyonlarını genellikle etkilemez, daha çok çevresel yapılara ve lenf bezlerine yayılım gösterir. Uzak metastaz oldukça nadir olup, en çok akciğerlerde görülür. Prognoz genellikle iyidir, mortalite %5-10 civarındadır.

Foliküler kanser, erişkin yaşlarda ve kadınlarda daha çok ortaya çıkar. Yavaş büyüyen bir tiroid nodülü veya kitlesi şeklindedir. Tiroid dışında özellikle kaslara ve trakeaya invaze olur. Bölgesel lenf nodlarına da metastaz yapabilmekle birlikte, en çok akciğer ve kemik metastazına yol açar. Folliküler kanser, papiller kansere göre daha malign karakterli olup, mortalite oranı daha yüksektir (%30-40).

Anaplastik kanser, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Vakaların bir kısmı differansiye formdan dönüşmekte, bir kısmı ise indifferansiye olarak başlamaktadır. Anaplastik kanserin görülme oranı %5 civarındadır. Bu tip tümörler invazyonla, lenfatik sistemle ve kan yoluyla çok kısa süre içinde yakın ve uzak metastaz yaparlar. Anaplastik kanser, prognozu en kötü olan tiroid kanseri tipidir.

Medüller tiroid kanseri parafoliküler C hücrelerden kaynaklanır. Orta yaş grubunda ve kadınlarda daha sık görülür. Yavaş gelişip bölgesel lenf nodlarını tutar, kan yolu ile ise kemik ve karaciğere yayılır. Sporadik vakalarda prognoz orta düzeydedir (4,1,2).

2.1.4. Tiroid hastalıklarının tanısı

Tiroid hastalıklarının tanısı için birkaç kan testi mevcuttur. Bunlardan biri; tirotoksik hastaların %90'ında artan ve hipotiroidik hastaların %80'inde azalan T4 analizidir. Sirkülasyondaki tiroid hormonlarının en iyi ölçümü TBG'ye ve diğer taşıyıcı proteinlere bağlı olmayan serbest T4'ün (sT4) ölçümüdür ve bu yüzden metabolik fonksiyon için (dengeli ayırma ile sT4) kullanılabilir. İmmunoassay ile T3'ün ölçümü, T3 toksikozu olarak adlandırılan hasta grubunda ve erken hipertiroidizmli hastalarda (özellikle soliter toksik adenom) tek anormallik olabilir. Hipotiroidizmde tanı, tiroid

hipofonksiyonunu ve pitiüter feedback mekanizması ile sekonder uyarımı gösteren artmış TSH seviyelerinin ölçümüne bağlıdır. Pitiüter hastalıktan kaynaklanan hipotiroidizm son derece nadir bir durumdur (1).

Serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) değerleri, total T4 (TT4) ve total T3 (TT3) tamamen klinik durumla uyumlu olduğundan, sT4 değerleri, bir sT4 indeksi (sT4I) olarak indirek veya direkt olarak ölçülebilir. Serbest T4 konsantrasyonlarını saptamak için, T3 resin uptake testi veya tiroid hormon bağlama kapasitesi T4 bağlı proteinleri değerlendirmede kullanılır. Direkt veya traser dengeli ayırma, analog T4 veya direkt solid-faz anti-T4 radyoimmunassay (RIA) metodolojisi ile sT4'ün direkt ölçümleri çoğu laboratuarda sT4I yerine geçmiştir. Direkt dengeli ayırma altın standarttır, fakat fazla hasta hacmi içeren çalışmalarda uygun değildir (5).

İşaretli antikör tekniği özellikle yeni jenerasyon tekniği (ultrasensitif analiz veya 3. jenerasyon teknik) ile TSH ölçümü hipotiroidizmin tanısı yanında toksikozda süprese değerler göstermesi nedeniyle önem arz etmektedir. TSH analizinde her bir yeni jenerasyon alt limiti saptamayı 10 kat artırmaktadır (1).

Serum tiroglobulini (Tg) normalde T4 ve T3 sekresyonunun bir parçası olarak tiroid bezinden salgılanır ve çeşitli yöntemlerle ölçülür. İyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların % 4-15'inde ve Hashimoto tiroiditli hastaların büyük çoğunluğunda serumda Tg antikörleri saptanması analizi engellemektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda, otoantijenlere, tiroid peroksidaza (TPO), Tg'ne, TSH reseptörlerine, sodyum iyodid simporter'a, TSH'ya, T4 ve T3'e karşı dolaşımda tiroid antikörleri saptanır. Tiroid peroksidaz antikörleri, Hashimoto'lu hastaların %90'nında ve Tg antikörleri hastaların %50'sinde sıklıkla tespit edilir ve hastalığın tanısını koymada ve pekiştirmede çoğunlukla ölçülür. Bununla birlikte yüksek anti-TPO ve daha az olarak anti-Tg primer tiroid lenfomalı hastalarda görülebilir. Anti-TPO'nun yüksek titreleri de çoğu Graves hastasında mevcuttur ve daha düşük titreler romatoid artrit, sistemik lupus eritomatozus, Sjögren sendromu, Addison hastalığı ve tip I diyabetes mellitus gibi nontiroidal otoimmün hastalıklarda görülebilir(5). Tiroid uyarıcı immunglobulin aktivitesi aktif Graves hastalığında olanların çoğunda saptanır ve TSH bağlanma inhibisyon aktivitesi bu hastaların %85'inden fazlasında mevcuttur (6). Bu aktiviteler ötiroid Graves hastalarında daha azdır. Tiroid stimulan hormona, T4 ve T3'e karşı antikörlerin yaygınlığı değişkendir, özellikle hastanın klinik durumu ile uyumsuz serum TSH, T4 ve T3 değerleri olan otoimmün tiroid hastalarında düşünülmelidir (5).

2.2. İYOT-131 UPTAKE TESTİ

Testin esası verilen radyofarmasötiğin belirli bir zamanda tiroid tarafından tutulan miktarının yüzde olarak hesaplanmasıdır. İyot-131, I-123 veya Tc-99m perteknetat ile yapılır. İyot uptake testinin esası, radyoaktif iyodun element iyot (I-127) gibi tiroide tutulması ve hormona dönüşmesine dayanır. Bilindiği gibi hipertiroidilerde tutulma yüksek, hipotiroidililerde ise tutulma düşük olur (2).

Bu test için 5-20 mikroküri (μCi) I-131 kapsül veya solüsyon şeklinde oral olarak verilir. Aynı miktarda bir başka doz standart olarak kullanılır. Hasta hazırlığında en az 4 saatlik açlık sağlanmalıdır, çünkü midede mevcut gıdalar I-131'in absorpsiyonu bozabilir. Hastadaki ve standarttaki ölçümler aynı uzaklıkta ve 1 veya 2 dakikalık zaman içerisinde, tiroid probu ile yapılır. Bu prob tek bir fotomultipliyer tüpe bağlı sodyum-iyodid kristalinden oluşur. Sayımların iki defa yapılması ve ortalamalarının alınması daha faydalı olur. Ayrıca ortam sayımlarının alınması izotop kontaminasyonu hakkında fikir verir. Pinhol kolimatöre sahip bir sintilasyon kamerası da konvansiyonel uptake probu ile elde edilen değerlere benzer sonuçlar alınmasını sağlar. Uyluk bölgesindeki aktivite de ölçülerek boyundaki sayımdan çıkarılır. Aşağıdaki formül kullanılarak tiroid bezindeki tutulma hesaplanır.

$$\text{Tiroid üzerindeki sayım} - \text{uyluktaki sayım}$$
$$\text{Tiroid uptake} = \frac{\text{-----}}{\text{Standarttaki sayım}}$$

Uptake iyodun oral uygulamasından sonra 18-24 saat'e kadar kademeli olarak artar. Bu patern çoğu tirotoksik hastada saptansa da, intratiroidal iyot turnover'ı yüksek olan bazı hastalarda yanıltıcı olabilir. Bu amaçla, 4.-6. saatlerde erken sayımlar almak faydalı olur. Normal değerler, 4. saat için % 6-18, 24. saat için %10-30'dur (2,7).

İyot-131 tiroid uptake testi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

1. Düşük uptake değerlerine sahip ablatif tedavi gerektirmeyen tirotoksik durumların tespiti
2. Tirotoksik hastalara I-131 tedavisini düzenlemek
3. Enzim defektlerini saptamak (perklorat boşalma testi kullanarak)
4. Tiroid kanserli hastalarda tiroid ablasyonunu ve metastaz tedavisini garanti etmek için yeterli tutulumu saptamak

İyot uptake'ini etkileyen faktörler Tablo 2.1'de ve testi bozan etkenler Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.1: İyot uptake'ini etkileyen faktörler (4)

Artmış uptake
Hipertirodizm (diffüz veya nodüler)
Erken Hashimoto tiroiditi
Subakut tiroiditin düzelme dönemi
Antitiroid tedavinin ani kesilmesinden sonra rebound
Enzim defektler
İyot eksikliği veya şiddetli açlık
Hipoalbuminemi
TSH
Tümörlerin sekrete ettiği uyarıcılar (gonadal veya koryonik orjin)
Hamilelik
Azalmış uptake
Hipotiroidizm (primer veya sekonder)
İyot aşırı yükü (özellikle radyografik kontrastlar)
Medikasyonlar (Tablo 2)
Subakut veya otoimmün tiroidit
Tiroid hormon tedavisi
Tümörden tiroid hormonun ektopik sekresyonu
Böbrek yetmezliği

Tablo 2.2: Tiroid bezinin iyot uptake'ini azaltan bileşikler (4)

Medikasyon	Kesme süresi
Adrenokortikosteroidler	1 hafta
Amiodarone	1 hafta
Bromidler	1 hafta
Butazolidin	1 hafta
Civalı bileşikler	1 hafta
Metimazol (tapazol)	1 hafta
Nitratlar	1 hafta
Perklorat	1 hafta
Propiltiourasil	1 hafta
Yüksek dozda salisilat	1 hafta
Sülfonamit	1 hafta
Tiosiyanat	1 hafta
İyot solüsyonları (lugol veya potasyum iyodür)	2 hafta
İyot içeren antiseptikler	2 hafta
Bazı öksürük ve vitamin preparatları	2 hafta
Tri-iyodotironin (Cytomel)	2 hafta
Tiroid ekstratları (Synthroid, Prolid)	2 hafta
İntravenöz kontrast ajanlar	1-2 ay
Oral kolesistografik ajanlar	3-6 ay
Yağlı iyodine kontrast ajanlar	3-6 ay
Bronkografik ajanlar	6-12 ay
Myelografik ajanlar	2-10 yıl

2.3. TEKNESYUM-99m PERTEKNETAT UPTAKE TESTİ

Tc-99m perteknetat tiroid tarafından tutulur fakat organifiye olmaz. Maksimum uptake intravenöz (i.v.) enjeksiyonundan sonra 10-20 dakika arasındadır. Kaba olarak tükrük bezi aktivitesi ile karşılaştırılarak uptake tahmin edilebilir. Buna göre tiroiddeki aktivite tutulumu eğer tükrük bezinden büyük ve zemin aktivite gözleniyorsa normal, eğer

tükrük bezi aktivitesinden düşük ve zemin aktivite yüksekse düşük ve eğer tükrük bezi aktivitesinden daha yüksek tutulum var ve zemin aktivite yok ise, yüksek Tc-99m perteknetat uptake'inden bahsedilir. Bu metodun radyoaktif iyot uptake ile karşılaştırıldığında doğruluğu %94'dür(8).

Normal tiroid Tc-99m perteknetat uptake'i enjekte edilen dozun sadece %0.3-3.75'idir. Yüksek ve devamlı değişiklik gösteren boyun aktivite bir hata kaynağı olsa da, çoğu araştırmacı tarafından I-131 ile Tc-99m uptake'leri arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur (9,10). İşlem tiroid sintigrafine benzer şekilde bir ön hazırlık yapılmaksızın 5-10 mCi Tc-99m perteknetat'ın intravenöz (i.v.) verilmesini takiben paralel delikli kolimatörlü standart bir sintilasyon kamerası ile yapılabilir. Normalize edilmiş bir zemin aktivite tiroid bölgesine çizilen ilgi alanından çıkarılır (10,11).

Boyun zemin aktivitesinin üstesinden gelmek için, Tc-99m perteknetat uptake kantifikasyonu tiroid ve uyluk üzerinden yapılan sayımlar ile de yapılabilir. Diğer bir teknikte enjeksiyondan 45 dakika sonra kristale 1.8 m uzaklıktan tiroid bezi üzerine kurşunlama yaparak ve yapmayarak sayımlar alınmasıdır. Uptake bu yöntemle aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\% \text{ Uptake} = \frac{\text{Kurşunlanarak sayım} - \text{kurşunlamasız sayım} \times 100}{\text{kurşunlamasız sayım}}$$

Teknesyum-99m perteknetat testinin avantajı aynı enjeksiyon ile tiroid sintigrafisinin de yapılabilmesi ve iki çalışmanın toplam 45 dakikada tamamlanmasıdır. Bu test, tiroid fırtınası gibi acil sonuç alınması gereken durumlarda önem kazanır. Ancak tiroidit ve dishormonogenezis gibi durumlarda kullanılamaz (2).

2.4. TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroid sintigrafisi ile tiroidin büyüklüğü, pozisyonu, yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi edinilir. Gama kamera ve pinhol kolimatör ile yapılan tiroid sintigrafisinde 4-6 mm büyüklüğündeki lezyonlar görüntülenebilir.

Tiroid sintigrafisi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

1. Guatr
2. Boyunda palpe edilen kitle mevcudiyeti

3. Klinik hipotiroidizm ve hipertiroidizm
4. Tiroidit
5. Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar
6. Plonjan guatr şüphesi
7. Tiroid operasyonu öncesi ve sonrası
8. Tiroid kanseri şüphesi ve kanser tanısı konmuş hastalar
9. Tiroid kanser metastazlarının araştırılması

Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler I-131, I-123, Tc-99m perteknetat, Tc-99m sestamibi ve Tl-201'dir.

İyot-131 ucuz olması bir avantaj teşkil ederken, yarı ömrünün 8.02 gün olması, yüksek gamma (364 keV) ve beta radyasyonu vermesi açısından dezavantajlara sahiptir. Daha çok plonjan tiroid şüphesinde ve tiroid kanserli hastaların takibinde kullanılır.

İyot-123'ün yarı ömrü 13.2 saat kadar olup 159 keV gama radyasyonu verir. Tiroid sintigrafisi için ideal radyofarmasötik olmasına rağmen siklotron ürünü olması ve pahalılığı kullanımını ülkemizde kısıtlamaktadır. İyot-131 gibi I-123 de stabil iyot gibi davranarak organifiye olurlar ve bu nedenle tiroidin fonksiyonunu da gösterirler.

Teknesyum-99m yarı ömrü 6 saat olup, enerjisi düşüktür ve 140 keV'luk gama radyasyon verir. Tiroid tarafından tutulur fakat organifiye olmaz. Zemin aktivite bu çalışmada iyotlu sintigrafilere göre daha yüksektir.

Teknesyum-99m sestamibi ve Tl-201, I-131 negatif tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde kullanılmaktadır. Yanı sıra bu ajanlar ile azalmış Tc-99m perteknetat uptake'ine sahip tiroid dokusu görüntülenebilmektedir (12,13). Ayrıca medüller tiroid karsinomlu olgularda I-131 MIBG, In-111 oktreotid ve Tc-99m V-DMSA da kullanılmaktadır.

Her bir çalışma gözden geçirilirken tiroid/zemin aktivite oranı ve tiroid/tükürük bezi oranı değerlendirilmeli, tiroid dokusu ve nodüller saptanmalı, soğuk ve sıcak nodüller saptanıp işaretlenmelidir.

2.5. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Tiroid ultrasonografisi transvers, sagittal ve oblik koronal planlarda (7.5-10 MHz) yapılır. Normal bir tiroid bezi komşu kaslardan daha homojen bir ekojenite gösterir (7). Ultrasonografi klinik olarak palpe edilemeyen, tiroid karsinomu şüphesi olan vakalarda görüntüleme için seçilecek modalitedir. Yanı sıra diğer endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.

1. Soliter nodülü multinodüler guatrda ayırt etme
2. Soliter bir nodülün supresyon sırasında ve takibinde boyutunu inceleme
3. Biyopsi öncesi nodülün karakterizasyonu
4. Tiroidal kalsifikasyonun saptanması
5. Cerrahi sonrası rekürrensi de içeren servikal lenf nodu metastazının saptanması
6. Neoplazmların ekstratiroidal yayılımının saptanması
7. Tiroglossal kanal kistin saptanması
8. Tiroid nodülünün nontiroidal kitleden ayırt edilmesi
9. İğne biyopsisine klavuzluk (14)

Tiroid nodüllerinin renkli akım Doppler görüntülenmesi perinodüler ve intranodüler akımları göstermektedir, fakat bu nonspesifiktir (15). Arteriovenöz şunt yüksek akım hızları ve hipervaskülerite büyük tümörlerde ve Graves hastalarında hiperplastik bezde meydana gelir (16).

2.6. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TİROİD HORMON VE İYOT METABOLİZMASI

Son dönem böbrek yetmezliği belirgin mortalite ve morbiteye sahip yaygın rastlanan bir hastalıktır (17). Türkiye Nefroloji Derneği'nin yayınladığı rapora göre 2003 yılında yeni tanı konulan 14.902 SDBY vakası ve 2003 sonu itibarıyla Türkiye'de herhangi bir replasman tedavisinde (dializ tedavisi gören veya fonksiyone böbrek grefti) olan 22.550 SDBY hastası vardır. 2003 yılı içinde yeni hemodiyalize başlayan hasta sayısı 10.213'dür. 31/12/2003 tarihine kadar düzenli hemodiyaliz programında olan hasta sayısı 22.390'dır (18).

Son dönem böbrek yetmezliği tiroid metabolizmasını değiştirmektedir (19), aynı zamanda bu hastalarda, tiroid metabolizmasını etkileyen diabetes mellitus, infeksiyon ve malnutrisyon gibi nonrenal nontiroidal birçok hastalığa da sahiptir ve bir çok farmakolojik ajanla tedavi edilmektedirler (20,21,22). Ötiroid SDBY hastalarında tiroid hormon metabolizması değişmelerinin bilinmesi oluşabilecek hipotiroidi veya hipertiroidinin erken dönemde tanısını sağlar. Guatr, hipotiroidi, nodül ve karsinom SDBY hastalarında normal popülasyona göre daha fazladır ve bu hastalıkların klinik olarak fark edilmemeleri erken dönemde tedavi edilmelerini önler. (23,24).

2.6.1. Son dönem böbrek yetmezliğinde tiroid hormon metabolizması

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tiroid hastalığı olmaksızın periferik tiroid hormon metabolizmasında olduğu gibi hipotalamik-pitüiter-tiroid aksında da değişimler meydana gelir (Tablo 2.3).

Tiroid stimulan hormon: Bazal serum TSH konsantrasyonu, diüurnal varyasyonlar ve TSH'nın glikozilasyonu SDBY'li hastalarda değişmiştir. Bir çalışmada, bazal serum TSH seviyelerinin kronik hemodiyaliz programında olan 40 SDBY hastasının %12.5'inde 3.8 mU/lit (en yüksek 5.4 mU/lit) üzerinde olduğu saptanmıştır (25). Bir başka çalışmada, 287 ötiroid SDBY hastasının %10.5'inde normal total T₄ ve serbest T₄ indeks değerleri ile beraber serum TSH seviyelerinin 5 mU/lit ve %1'inde ise 10 mU/lit üzerinde bulunmuştur. Tirois stimulan hormon seviyeleri 10 ile 20 mU/lit arasındaki tüm hastalarda test tekrarlandığında TSH 10 mU/lit altında tespit edilmiştir (19). Spencer ve arkadaşları hospitalize hastalarda yaptıkları bir çalışmalarında, geçici TSH yükselmelerinin –bazen 20 mU/L üzerine bile çıkan seviyelerin- akut nonrenal nontiroidal hastalıkların düzelmesi sırasında da meydana gelebileceğini göstermişlerdir. Bu gruba göre genel hastane popülasyonunda 20 mU/lit üzerindeki serum TSH seviyeleri nontiroidal hastalıklarda (%3.3) ve primer hipotiroidizmde (%3.3) aynı sıklıktadır. 6.8 – 20 mU/lit arasındaki serum TSH seviyeleri primer hipotiroidizmden (%1.5) daha sık olarak nontiroidal hastalıklarda (%9.1) görülmektedir (26) (Tablo 2.3). Bilindiği gibi hipotalamik veya pitüiter lezyonlar, hipotiroidizmin %5'inde gözlenir ve genellikle diğer endokrin yetersizlikleri (azalmış kortizol, büyüme hormonu ve/veya gonadotropin seviyeleri ve kalıcı azalmış TT₄ ve sT₄ seviyeleri) ile ilişkilidir. Bu lezyonlarda serum TSH seviyesi 15 mU/lit altındadır ve böylelikle nontiroidal hastalıklardan kaynaklanan geçici değişikliklerden ayırt edilebilir.

Azalmış serum TSH seviyeleri şimdiye kadar ötiroid SDBY hastalarında rapor edilmemiştir. Hardy ve arkadaşları sensitivite limiti 0.06 mU/lit olan bir immunoradyometrik TSH analizi kullanarak, düzenli hemodiyaliz tedavisi alan 40 ötiroid SDBY hastasının hiçbirinde 0.4 mU/lit altında serum TSH seviyesine rastlamamışlardır (25). Bununla birlikte, Spencer ve arkadaşları, 0.1-0.2 mU/lit fonksiyonel sensitivitesi limitine sahip ikinci jenerasyon TSH analizi ile, hospitalize hastalarda, 0.1 mU/lit altında

Tablo 2.3: Tiroidal ve nontiroidal hastalıklarda serum tiroidal hormon seviyeleri (23)

	TT4	Serbest T4 indeksi	Serbest T4	T4 bağlama kapasitesi	TT3	ST3 indeksi	TrT3	Serbest rT3	TSH	TRH'a TSH yanıtı
NTH'da yüksek TT4	↑	↑	↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓	↑	↑	N, ↑	N, ↓
Yüksek TBG durumları	↑	N, ↑	N	↑	↑	N	↑	N	N	N
Hipertiroidizm	↑	↑	↑	N, ↓	↑	↑	↑	↑	↓	Yok
Normal TT4										
Nonrenal NTH	N	N, ↑	N, ↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓	↑	↑	N, ↑	N, ↓
SDBY	N	N, ↑	N, ↑	N, ↓	N, ↓	N, ↓	N	↑	N, ↑	N, ↓
Düşük TT4										
Nonrenal NTH	↓	↓	N	↓	↓	↓	↑	↑	↓, N, ↑	N, ↓
SDBY	↓	↓	N	↓	↓	↓	N	↑	N, ↑	N, ↓
Düşük TBG durumları	↓	N, ↓	N	↓	↓	N	↓	N	N	N
Primer hipotiroidizm	↓	↓	↓	↑	N, ↓	N, ↓	↓	↓	↑	↑
Santral hipotiroidizm	↓	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	N, ↑	N, ↓

↑ : artmış, ↓ : azalmış, N: Normal, -: veri yok, TT4: total T4, TT3: total T3, TrT3:total revers T3, NTH: Nontiroidal hastalık

serum TSH seviyelerine nontiroidal hastalıklarda(%10.3), hipertiroidizmden (%3.3) daha fazla bulmuşlardır (26). Azalmış serum TSH seviyeleri hospitalize hastalarda glukokortikoid tedavi dozu ve süresine bağımlı olmamakla birlikte (26) yüksek doz eksojen glukokortikoid ve i.v. dopamin, ötiroid ve hipotiroid hastalarda serum TSH seviyelerin düşürebilir (27,28,29).

Spencer ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, serum TSH seviyesi 0.1 mU/lt altında olan hospitalize ötiroid nontiroidal hastalığa sahip hastaların %72'sinin, TRH'ye yanıt vermeyen ve 0.1 mU/lt altında inatçı TSH değerlerine sahip olduğunu saptamışlardır. Bu hastalarından üçüncü jenerasyon bir TSH analizi (sensitivite limiti 0.01-0.02 mU/lt) ile bakıldığında, TSH değerlerinin 0.01 mU/lt üzerinde olduğunu gözlemlemişlerdir. Sonuçta bu hastalarda TRH'ye TSH'nın yanıtının normal olduğu gözlenmiş. Üstelik serum TSH seviyeleri (3.jenerasyon analiz ile bakılan) 0.01 mU/lt altında olan hospitalize hastaların %73'ü hipertiroidizme bağlı iken %27'sinde nontiroidal hastalıklara sekonder bulunmuş (30). İlginç olarak, Docter ve arkadaşları, anormal TSH seviyeleri olan 504 yeni hospitalize edilmiş, ciddi hastalığı olan olguda, yaklaşık %15'inde azalmış TT3 ve TT4 seviyelerini saptamışlar (31). İkinci veya 3. jenerasyon TSH analizleri kullanarak yapılan ilave çalışmalar ötiroid SDBY hastalarında azalmış serum TSH seviyelerinin sıklığını belirlemede rehberlik etmelidir.

Eksojen TRH'ye serum TSH yanıtı, ötiroidik SDBY hastalarında, nonrenal nontiroidal hastalıklarda ve kalori kısıtlamasında tipik olarak körelmiştir (32-36). Ayrıca, eksojen TSH uygulamasından sonra serum T3 konsantrasyonlarındaki artış normal veya körelmişken, serum total T4 konsantrasyonlarındaki artışlar normal olgularla karşılaştırıldığında bozulmuştur (32,36). Bu verilere rağmen, devamlı tiroidal T4 üretimi SDBY hastalarında normaldir (33,37). Ayrıca, eksojen uygulanan TRH'nin farmakokinetiği düzenli hemodiyalize giren hastalarda değişmiştir, pik serum değerleri 2.6 kat artmış, yarı ömrü 2.5 kat uzamış ve klirensi normalin %70'i azalmıştır (35). Bu bulgular SDBY'li hastalarda, eksojen TRH ile birlikte endojen TRH'ye TSH yanıtının değişebildiğini, bozulmuş eksojen TRH degradasyonunu ve eliminasyonunu göstermektedir.

Normal serum TSH'sı diüurnal ritme sahiptir. Gece ve sabahın erken saatlerinde pulsatil olarak salınır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında TSH'ın bu diüurnal ritmi değişmiştir. Wheatley ve arkadaşları bir çalışmalarında, on kronik hemodiyaliz hastasında TSH'nın periyodisitesi kısalmış, pulse amplitüdüleri küçülmüş ve gece TSH piki bozulmuş veya kaybolmuş olduğunu bulmuşlardır (38). Bir başka çalışmada, bazal sabah serum

TSH'leri normalken, düzenli hemofiltrasyon yapılan 20 ötiroid SDBY hastasının %90'ında gece TSH dalgası kaybolmuş olduğu saptanmıştır (39). Bununla birlikte, Docter ve arkadaşları, gece TSH pikinin nonrenal nontiroidal hastalığı olan hastalarda ve açlıkta bozulmuş olduğunu saptamışlardır (31). Bu sonuç akla nonrenal faktörlerin baskınlığını getirmektedir. Bununla birlikte bu santral TSH disregülasyonu tiroidal T4 üretim hızını azaltmamaktadır.

Tiroid stimulan hormonun glikolizasyonu şiddetli nontiroidal hastalığa sahip -ki bunlardan biri de SDBY'li hastalardır- ötiroid hastalarda değişmiştir. Değişmiş glikolizasyon TSH'nın plazma yarı ömrünü değiştirmektedir (40). Medri ve arkadaşları, eksojen TRH'ye serum TSH'sı ve α -subunit yanıtına bakıldığında, α -subunit seviyeleri SDBY'li ötiroid hastalarda normal olgulardan 14 kez daha yüksek saptamışlardır(41).

Tioksine: Serum total T4 konsantrasyonları, T4 bağlayan serum taşıyıcı proteinleri ve serum serbest T4 değerleri nonrenal nontiroidal ciddi hastalığı olan diğer hastalardaki gibi SDBY ötiroid hastalarda normal T4 üretim hızlarına rağmen azalmıştır (Tablo 3). Kaptein ve arkadaşlarının 287 ötiroid SDBY'li hastada yaptığı bir çalışmada, diyaliz tedavisinin varlığı veya süresi ile ilişkili olmaksızın, TT4 ve sT4 indeks değerleri sırasıyla %21 ve %13 azalmış olduğu bulunmuştur. Serum albumin seviyeleri, serum total T4 konsantrasyonları subnormal olanlarda, normal olan diyaliz hastalarından daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (19). Bir kaç çalışmada serum albumin seviyeleri hemodiyaliz veya KAPD tedavisi alan hastalarda morbidite ve mortalite ile korele saptanmış (20,21,42) ve azalmış total T4 değerlerinin SDBY'li hastalarda malnütrisyonun veya nontiroidal hastalığın ciddiyetine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (31,37).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında azalmış total T4 değerleri primer olarak T4 bağlayan serum taşıyıcı proteinlerin bozulması ile ilişkilidir (Tablo 3). Bazı çalışmalarda, T4'ün serbest fraksiyonları normal (43,44) veya artmış (45), TBG konsantrasyonları normal (44-49) veya artmış (43,50) ve konsantrasyonları serum albumin seviyeleri azalmışken (43,45,46), transtiretin konsantrasyonları normal olarak gözlenmiştir (45). Bir çok çalışmada, ötiroidik üremik hastalarda T4 bağlayan serum taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olarak, artmış interlökin 1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) seviyeleri ve diğer spesifik inhibitörler ile birlikte 3-karboksi-4-metil-5-propil-2-furanpropionik asit (KMPF), indoksil sülfat ve hipurik asitin yüksek seviyeleri saptanmıştır (31,51,52). Nonüremik hastalarda da artmış oleik asit (53), interlökin-6 (IL-6) (54) ve TNF- α serumdaki T4 taşıyıcı proteinleri azaltabilmektedir (55). Ayrıca furosemid, nonsteroidal

antienflamatuar ilaçlar ve heparin gibi T4 bağlayan serum taşıyıcı proteinlerinin eksojen inhibitörleri rol oynayabilir (56).

Tiroid hormonlarının serum protein bağlama kapasitesi ve/veya afinitesi değiştiğinde, total tiroid hormon seviyeleri (serbest fraksiyonlar değil) etkilenir. SDBY’de, serum sT4 ölçümü diğer hastalarda olduğu gibi metod bağımlıdır (57-59). Genel popülasyonda, tiroid hastalığı olmaksızın geçici sT4 indeks değerleri artışları, hipertiroidizmde (%0.3-0.5) gözleendiği kadar meydana gelmekte (%0.2-0.9) (26), ılımlı nontiroidal hastalıklarla ve akut psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilmektedir. Ötiroid SDBY’li hastalar nadiren yüksek TT4, sT4 indeksi ve sT4 değerlerine sahiptir, bu durum nontiroidal hastalığın ve malnutrisyonun şiddetine bağlıdır. Kaptein ve arkadaşları, yüksek sT4 değerlerinin, T4 üretiminin normal veya azalmış olmasına rağmen azalmış T4 klirensine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (37). Serum TT4 ve sT4 değerleri hipertiroidizmde bezin kendisinin artmış üretime veya tiroid hormonunun fazla eksojen alımına sekonder olarak artar.

Tri-iyodotironin: Bir çok çalışmada TT3 ve sT3 konsantrasyonlarının SDBY’li hastalarda ve diğer nontiroidal hastalığı olanlarda azalmış olduğu saptanmıştır (19,34,37). Kaptein ve arkadaşları 287 ötiroid SDBY hastasının %76’sının 100 ng/dl altında TT3 ve %66’sı 100’ün altında sT3 indeks değerlerine sahip olduğunu saptamışlardır (19). Tiroidin T3 üretimi normal ve T3 klirensi normal veya azalmışken, azalmış T3 değerleri, T4’ün periferde T3’e dönüşümünün azalmasına bağlı olduğu bir çok çalışmada öne sürülmüştür (33,34,37).

Bozulmuş T4’ün T3’e dönüşümü nontiroidal hastalığa, malnutrisyon ve sitokinleri içeren humoral faktörlere bağlı olabilmektedir. Kaptein ve arkadaşlarına göre, SDBY’li hastalarda, TT3 ile hem albumin hem de transferin değerleri arasındaki direk korelasyon varlığı, malnutrisyonun rol aldığını desteklemektedir (19). Bir çok çalışmada, üremik serumda KMPF, hippurik asit ve indoksil sülfat, nonüremik serumda bilirubin ve nonesterifiye yağ asitleri T4 uptake’ini ve T4’ün deiyodinazasyonunu inhibe ettiğini rat hepatositleri kullanarak in vitro olarak gösterilmiştir ve in vivo T4’den T3 üretimini azaltabilmektedir (31,51,55,60). Pereira ve arkadaşları, IL-1 β , TNF- α ’nın plazma seviyeleri ve spesifik inhibitörler hem diyalize giren hem de girmeyen SDBY’li hastalarda arttığını göstermişlerdir (52). İki çalışmada, hastanede yatan hastalarda, serum TT3 seviyeleri, serum IL-6, serbest yağ asidi/albumin ve bilirubin/albumin oranı, TNF

seviyeleri ile ters orantılı bulmuştur (54,61). Ayrıca, TNF verilen sağlıklı bireylerde serum T3 ve TSH seviyeleri azalmaktadır (62).

Tri-iyodotiroksin metabolik olarak aktif tiroid hormonu olsa da, azalmış serum sT3 konsantrasyonları olan SDBY'li hastalar klinik olarak ötiroittir (63). Tri-iyodotiroksinin doku etkileri *c-erb-A* ve β -genleri tarafından kodlanan T3 nükleer reseptör proteinleri ile yürütülür. Williams ve arkadaşları, 12 SDBY'li hastada yaptıkları bir çalışmada, normal olgularla karşılaştırıldığında periferik mononükleer hücrelerde bu genlerin seviyelerinin sırasıyla 9,5 ve 12,5 kat arttığını tespit etmişlerdir (64).

2.6.2. Son dönem böbrek yetmezliğinde tedavinin tiroid bezi üzerine etkisi

Son dönem böbrek yetmezliğinde medikal tedavi tiroid hormon metabolizmasını değiştirebilir. Son dönem böbrek yetmezliğinde üreminin tedavisi %56 hemodiyaliz, %28'inde fonksiyon gösteren renal transplantasyon, %9'unda evde peritoneal diyalizi içerir (65). Ayrıca, son yıllarda anemi tedavisi için eritropoetin uygulaması ve tiroid hormon replasman tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Diyaliz: Üremi geliştiğine dair subjektif semptomlar başlamışsa veya SDBY tanısı koyduran laboratuvar bulguları elde edilmişse diyaliz tedavisi başlanır. Peritoneal diyaliz veya hemodiyalizin seçimi, doktorun tercihine, coğrafyaya, sosyokültürel etkilere göre belirlenir. Yanı sıra diyaliz şeklinin kontrendikasyonları göz önünde bulundurulur. Diyaliz modalitelerinin kontrendikasyonları; peritoneal diyaliz için, yeni konmuş intra-abdominal yabancı cisim (aortik graft veya ventriküloperitoneal şunt gibi), vücut boyutu sınırlamaları ve intra-abdominal sıvı volümünü tolere edememe, barsak hastalığı ve diğer infeksiyon kaynakları, ciddi malnutrisyon ve morbid obezitedir. Hemodiyaliz için ise vasküler erişimin mümkün olmaması kesin, kardiyak yetmezlik ve koagülopati rölatif kontrendikasyondur. Diyalizin temel prensibi semipermeabl bir membran vasıtasıyla bir konsantrasyon gradientine karşı değişik difüzyon oranlarıyla solüsyondan solütlerin ayrılmasıdır. Peritoneal diyaliz modalitelerinde periton, porları olan bir membran olarak kullanılır. Periton, hemodiyalizden farklı olarak çok küçük solütlerde olduğu gibi bazı proteinlerin kaybına izin verir (66).

Diyaliz tedavisi SDBY'li hastalarda belirgin olarak tiroid hormon metabolizmasını normale getirmez. Üçyüz altı hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, serum TT4 ve TT3, sT4 ve sT3 indeksi, TSH değerleri diyalize girmeyen hastalarinkine benzer olduğu

bulunmuş. Bu olgular ortalama 9 haftadır diyalize giriyormuş ve diyalizin kronikleşmesi ile değerler değişmemiş (19,50). Zıt olarak, serum TT4 ve TT3 konsantrasyonları haftada 27 saat diyalize girenlerde 15-18 saat girenlerden daha yüksek bulunmuş ve TT4 ve TT3 konsantrasyonları diyalizden hemen önce alınan kanda bakılan kreatinin seviyeleri ile ters orantılı imiş. Ayrıca, serum TBG ve albumin konsantrasyonları peritoneal kayba bağlı olarak KAPD hastalarında düşük saptanırken, TT4, sT4 indeksi, TT3, TBG, TSH, TRH'a TSH'nın yanıtı KAPD ve hemodiyaliz hastalarında benzer bulunmuş (67-70).

Eritropoetin: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar sıklıkla primer olarak eritropoetin eksikliğinden kaynaklanan anemiye sahiptirler ve rekombinant eritropoetin ile aneminin düzeltilmesi bazı endokrin anormallikleri geriye çevirir. Hemodiyaliz tedavisine devam eden SDBY'li hastalarında, eritropoetinle aneminin düzeltilmesinden sonra serum TT4, sT4 ve sT3 yanıtı körelmiş olarak devam ediyorken eksojen TRH'ye azalmış TSH yanıtının normale döndüğü bulunmuş. Anemi TRH'ye pitüiter yanıtı azaltan doku hipoksisine neden olur ve bu eritropoetin ile geri döndürülebilir veya eritropoetin direk olarak tropik etki gösteriyor olabilir (36).

Tiroid hormon tedavisi: Tiroksinden azalmış T3 üretimi enerji koruması için metabolik adaptasyon sağlar (31,34,70,71). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda tiroid hastalığı olmaksızın T3'ün fizyolojik miktarına yakın uygulaması (50 µgr/gün-9gün) artmış nitrojen ekskresyonu ve negatif nitrojen balansı ile giden protein depolarının katabolizmasına neden olur. Tam tersine, serum T3 değerleri *Ipodate* ile (1 gr/gün-9 gün) azaltıldığında nitrojen ekskresyonu azalır. Nitrojen balansı SDBY'li hastalarda serum T3 konsantrasyonları ile korele bulunmuştur, fakat böylesi bir korelasyon kontrol olgularında tespit edilmemiştir(70). Bu bulgular tiroid hormon tedavisini hipotiroidisi kanıtlanan SDBY'li hastalara saklanması gerektiğini göstermektedir (31,71).

Böbrek nakli: Başarılı böbrek naklinden sonra, serum tiroid hormon seviyeleri glukokortikoidler, diğer farmakolojik ajanlar ve enfeksiyon gibi eşlik eden diğer hastalıklardan etkilenebilir (34). Bir araştırmada, 18 böbrek alıcısında, nakilden sonra 24 ay ve daha uzun süre sürekli azotopirin, düşük doz prednisolon (10 mg/gün) ve siklosporin A verilmiş ve serum tiroid hormonlarına bakılmış. Bu değerlerin normal gruptan farklı olmadığı görülmüş. Bununla birlikte serum T3 değerleride prednisolon dozu ile ters orantılıymış (72). Böbrek naklinden sonra azotopirin ve prednisolon (doz belirtilmemiş)

ile 6 ay tedavi edilen 11 hastada azalmış serum TT3 konsantrasyonları, T3 üretim hızı ve T4'den T3 oluşum hızı normale dönmüş (33). Normal olgularda kısa dönem yüksek doz glukokortikosteroid uygulaması hipotalamik – pitüiter – tiroid aksını suprese eder. Başlangıç dozuna bağlı olarak T4'ün T3'e dönüşümünü bozarak serum T3 seviyelerini düşürür. Böylelikle düşük doz prednizon tedavisi (10 mg/gün) T4'ün T3'e dönüşümü veya T3 konsantrasyonunu minimal olarak etkiler (73-78).

2.6.3. Son dönem böbrek yetmezliğinde inorganik iyot metabolizması

Vücuttan iyot primer olarak renal ekskresyonla atılır (79). Üriner sodyum iyot-131 (NaI-131) klirens oranları normal renal fonksiyona sahip hastalardaki kreatinin klirensinin %25-35'idir (79-82) (Tablo 2.4). Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi = 4-11 ml/dk) NaI-131 klirens oranları kreatinin klirensinin %50-57'sidir (79,80). Bununla birlikte kreatinin klirensi <6.3 ml/dk olduğunda NaI-131 klirens oranları kreatinin klirensini aşabilir (80). Normal renal fonksiyona sahip kişilerde, 10 mg iyodid verildiğinde bunun %56'sı 24 saatte ekskrete edilir, renal yetmezlikli hastalarda (kreatinin klirensi <44 ml/dk) sadece %11'i ekskresyona uğrar (83).

Serum inorganik iyot seviyeleri azalmış diyet iyotu alımına rağmen SDBY'li hastalarda 4 ila 9 kat artmıştır (32,79,80). İnorganik iyot dializin tüm formlarıyla temizlense de hemodiyaliz hastalarının %84'ünde, KAPD hastalarının %92'sinde yüksektir. Eleve serum iyot seviyeleri şant ve kateter bölgelerinin dezenfeksiyonunda povidin-iyodin kullanılmasına bağlı olabilir. (84). Artmış inorganik vücut iyotu tiroid hormon sentezini bloke eder (Wolff-Chaikoff etkisi). Buda bu hastalarda hafifçe artmış guatr ve hipotiroidizm sıklığını açıklayabilir.

Son dönem böbrek yetmezliğinde NaI-131 klirens oranları dializin tipine, süresine ve sıklığına bağlıdır (Tablo 2.4). Hemodiyaliz sırasında NaI-131 klirensi ortalama 154 ml/dk'dır (normal renal klirensi 25-35 ml/dk) (81-84,85-87) (Tablo 2.4). Bununla birlikte çoğu SDBY hastası haftada 3 kez 3-4 saatlik hemodiyaliz alırlar. Bu da haftada sadece diyalizle %5-7 oranında hızlı iyot klirensiyle sonuçlanır (Tablo 2.4). Hemodiyaliz seansları arasındaki NaI-131 yarı ömrü, 5 ml/dk'dan daha az NaI-131 klirens oranları ile sonuçlanan residüel böbrek fonksiyonuna bağlıdır (82,87). Hemodiyaliz sırasında hızlı NaI-131 klirensine bağlı olarak, efektif NaI-131 yarı ömrü, NaI-131 uygulama ve ilk hemodiyaliz arasındaki intervallerine bağlı olmaktadır. Gerçekten tiroid kanserli hastalarda, eğer ilk

hemodiyaliz 24 saat sonra yapılırsa NaI-131'in efektif yarı ömrü normalin 2.5 kat, 48 saat sonra yapılırsa 4.5 katı olduğu saptanmıştır (88).

Tablo 2.4: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyalizle iyodid klirens oranları (23)

	Tedavi süresi (sa/hf)	Haftadaki süre (%)	Kreatinin klirensi (L/hf)	İyodid (normal %)	klirensi GFR'nin	I-131 ile diyaliz arasındaki saat	Efektif iyodid yarı ömrü
				Diyaliz	Böbrek		
Normal	VY	VY	1008	VY	25-35	VY	8-10
HD	9-12	5-7	129	154	<5	0	20
						48	47
KIPD	36-48	21-29	-	25-35	<5	0	8-10
						168	>50
KOPD	56-70	33-42	56	-	<5	-	-
KAPD	168	100	72	-	<5	0	60

HD: Hemodiyaliz; KIPD: Kronik intermittant peritoneal diyaliz; KOPD: Kronik otomatik gece peritoneal diyaliz; VY: Veri yok.

Kırk ardışık peritoneal değişimi sırasında NaI-131'in klirens hızı normal renal klirensle benzer bulunmuş (89). Bununla birlikte kronik intermitten peritoneal diyaliz tedavisi ile peritoneal diyaliz haftada 36-48 saat - ki bu da haftanın %21-29'udur – yapılmaktadır (Tablo 2.4). Böylelikle, SDBY'li hasta eğer peritoneal diyaliz tedavisinden önce radyoaktif iyot dozunu almışsa NaI-131 klirens hızları normal olacaktır. Kronik intermitten peritoneal diyaliz hastalarında NaI-131 dozu dializden hemen sonra uygulanmalıdır. Böylelikle personelin radyasyondan korunması ve maliyetin minimale indirilmesi sağlanır (82,87) (Tablo 2.4). Bu hastalarda efektif yarı ömür residüel renal fonksiyonla orantılıdır. Kronik ambulator peritoneal diyalizli hastalarda ortalama serum iyot yarı ömrü 45 saattir. (normali:9.7 saat). Kronik otomatik gece peritoneal diyaliz hastalarında veriler yetersizdir, bununla birlikte KAPD'ye benzer olduğu düşünülmektedir (90).

2.7.SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDE TİROİD HASTALIKLARI

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar, normal popülasyondan daha fazla guatr, hipotiroidizm, tiroid nodülü ve tiroid karsinoma sıklığına sahip olabilirler. Son dönem böbrek yetmezliğinde tiroid hastalığının sıklığı yaşla, diabetes mellitus ve iyot retansiyonu ile artar.

2.7.1. Guatr

Son dönem böbrek yetmezliğinde guatr insidansı %0 (Büyük Britanya, Avusturya) ile %58 (USA) arasında değişir (Tablo 2.5). Tiroid muayenesi tekniği de önemli bir rol oynar. Guatr 1 yıldan fazla hemodialize giren hastalarda 1 yıldan daha kısa süredir girenlere göre daha fazla saptanmıştır (%50). E/K oranı 1.4/1'dir (normalde 2.8/1). Guatr sıklığı yaş, DM, TSH veya PTH ile ilişkili değildir (19).

Guatr formasyonu serumdaki iyot fazlalığını yansıtabilir. İyot fazlalığı daha önceden tiroid anormalliği olan, örneğin Hashimoto, tedavi edilmiş Graves hastası veya hemitiroidektomi gibi olan hastalarda tiroid hormon üretimini bloke edebilir (85-86).

Tablo 2.5: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda guatr ve antitiroid antikor titresi prevalansı (23)

Coğrafya	Son dönem böbrek yetmezliği		
	Hasta sayısı	Guatr (%)	ATA titresi (%)
Danimarka	40	60*	7
Utah	53	58	0
Kaliforniya	306	43	7
İllinois	24	37	0
Güney Afrika	85	32	-
Japonya	60	30	-
İsrail	46	24	-
İsviçre	50	20	-
Belçika	17	12	0
Maryland	38	8	0
Alberta	54	2	13
Büyük Britanya	25	0	-
Avusturya	107	0	-

ATA: Antitiroid antikor

* : klinik olarak tiroid büyümesi yok, fakat ultrasonografi kullanarak tiroid bezi volümünde artış var.

- : veri yok

2.7.2. Tiroid nodülleri

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tiroid nodülü genel popülasyondan daha fazla rastlanmaktadır. Bir incelemede, hemodiyalize giren 60 kadın hastanın %55'inde ve 224 normal kadının %21'inde tiroid nodülleri saptanmıştır ve tiroid nodülü varlığına yaş, HD süresi, PTH veya TSH'a bağımlı olmadığı kanısına varılmıştır (91).

2.7.3. Tiroid karsinoma

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda tiroid karsinomu prevalansı artmıştır ve eleve serum PTH seviyelerine bağlı olabilir. Risk faktörleri tam olarak tanımlanmamıştır. Malignensi riski renal tx'den sonraki zamanla lineer olarak artar ve immunsupresyona bağlı olabilir (92). Foliküler tiroid karsinomu tanısı konduğunda residüel doku ve metastazlar için I-131 ablasyonu ve L-T4 ile TSH supresyonu gereklidir (93). Tiroide ve kritik organlara (kemik iliği gibi) radyasyon dozu NaI-131'in hedef doku tarafından uptake'ine ve iyotlu bileşiklerin yarı ömrüne bağlıdır. NaI-131 uptake'i SDBY'li hastalarda azalmıştır. NaI-131 tedavisinden önce iyodin kısıtlaması yapılmalıdır. Etketif NaI-131 yarı ömrü residüel renal fonksiyonuna, dializ tipine, intermittent dialize, NaI-131 uygulaması ve bir sonraki dializ terapisi arasındaki süreye bağlıdır. Günde 3-4 kez KAPD hastalarında NaI-131 dozunda azaltma yapılmalıdır ve 30 mCi'den az olmalıdır (94). Hemodiyaliz hastalarında NaI-131 ile ekipmanın kontaminasyonu yüksek dozlarda bile minimaldir (87). Buna rağmen NaI-131 bir sonraki hemodiyalizden 48-72 saat önce verilmelidir (87,88,93).

2.7.4. Hipotiroidizm

Primer hipotiroidizme SDBY'li hastalarda %9.5'in üzerinde rastlanır (normali: %0.6-1.1) (19). İyot fazlalığı SDBY'li hastalarda artmış hipotiroidi sıklığıyla beraberdir. Bu olgularda özellikle organifikasyon defekti vardır. Yanı sıra bu hastalara Hasimoto hastalığı, Graves hastalığı veya hemitiroidektomi eşlik eder. Biokimyasal olarak hipotiroidi tanısı konduğunda, iyot eksikliği, kontrast ajan, povidone-iyodin ve amiodaron kullanımı sorgulanmalıdır. Eğer hipotiroidizm irreversibl ise L-T4 terapisine başlanmalıdır (83,95,96).

2.7.5. Hipertiroidizm

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda hipertiroidi insidansı genel popülasyonla aynıdır (19). Bununla birlikte literatürde çok az hasta vardır (19,97-103). Biokimyasal görünümü, azalmış T4 bağlayan serum proteinleri ve bozulmuş T4'ün T3 konversiyonunu içeren nontiroidal hastalıklar sırasındaki değişikliklerle maskelenir. Hipertiroidizm saptandığında spesifik etiyoloji saptanmalıdır ve uygun tedavi başlanmalıdır (104,105). Propitiourasil ve metimazolün dozajı ve etkisi hipertiroidili SDBY'li hastalarında değiştiğine dair izlenim yoktur. Bununla birlikte metimazol proteinlere bağlanmaz ve bundan dolayı dializden sonra uygulanmalıdır (100). Eğer NaI-131 terapisi kullanılacaksa doz azaltılmalıdır. Ötiroidik tiroid karsinomlu hastaların tersine hipertiroidik hastalar fonksiyonel tiroid dokusuna sahiptirler. Sonuç olarak hemodiyalize giren SDBY'li hastaların kanındaki I-131 yarı ömrü zamanla artar. Tedavide renal ve tedavi durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

3. MATERYAL VE METODLAR

HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 04/142 karar sayılı ve 29.09.2004 karar tarihi ile onay almıştır. Aralık 2004 – Haziran 2005 tarihleri arasında hastanemiz diyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış, hemodiyaliz veya KAPD tedavilerinden birini alan rastgele seçilmiş 32 hastanın yazılı izinleri alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21'i (%65,6) hemodializ tedavisi (yaş ortalaması $\pm$ standart hata 50.62 ± 3.02 ; cinsiyet 13E, 8K), 11'i (%34.4) KAPD tedavisi (yaş ortalaması $\pm$ standart hata 40.45 ± 5.67 ; cinsiyet 1E, 10K) alıyordu.

Hastaların öyküleri alındı, kullandıkları ilaçlar not edildi, son 6 ayda i.v. veya oral kontrast ajan öyküsü ve diyetleri sorgulandı. Tüm hastalara tiroid sintigrafisi, tiroid ultrasonografisi, tiroid fonksiyon testleri 20 günlük süre içerisinde yapıldı.

TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Herhangi bir ön hazırlığa gerek olmaksızın çalışmaya katılan tüm hastalara Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi yapıldı. Hemodiyaliz hastalarında, hemodiyalizin hemen öncesi ve bir başka seansından hemen sonra toplam 2 defa olacak şekilde, periton hastalarında ise 1 defa olmak üzere tiroid sintigrafisi uygulandı. Tiroid sintigrafisi için 5 mCi (185 MBq) Tc-99m perteknetat i.v. olarak verildi. Görüntüleme i.v. enjeksiyondan 15 ve 50 dakika sonra pinhol ve düşük enerjili genel amaçlı paralel kolimatöre sahip çift başlıklı gama kamera (Siemens; E-Cam; Germany) ile yapıldı. Sintigrafik veriler Tc-99m perteknetat için 140 keV'luk enerji piki etrafında %20 pencere aralığı kullanarak 256X256 matriksle pinhole ve/veya düşük enerjili paralel delikli kolimatör görüntüleme yapıldı. Tüm çekimler öncesinde hastanın tolere ettiği ölçüde su içirilerek(en az 150 ml civarında) özefagusdaki tükrük aktivitesi temizlendi. Tüm çekimler için 10 dakikalık sayımlar alındı. Her bir görüntüden Tc-99m perteknetat uptake'i, her bir tiroid lobu üzerinden ve zemin aktiviteden ilgi alanları çizilerek ve bir bilgisayar yazılımı kullanılarak hesaplandı, veriler verilen radyoaktivitenin tiroid tarafından tutulan yüzdesi olarak elde edildi. Tc-99m perteknetat uptake'i için normal değeri %0.3-3 arasında kabul edildi.

Ayrıca her bir görüntü tiroid bezinin büyüklüğü, pozisyonu, yapısı ve fonksiyonu açısından vizüel olarak değerlendirildi.

TİROİD I-131 UPTAKE TESTİ

1 mikroCi / kg olacak şekilde I-131 enjektöre çekildikten sonra tiroid probunda 1 dakikalık sayım alındı ve ardından ortamın 1 dakikalık sayımı yapıldı. Dört saatlik açlıktan sonra hastaya diyalizden hemen sonra I-131 oral olarak verildi. İyotun verilmesinden 2 saat sonra hastanın açlığı sonlandırıldı. Dört ve 24 saat sonra boyun ve uyluk bölgesinden 25 cm uzaklıktan 1'er dakikalık sayımlar aynı tiroid probu kullanılarak (Atomlab 950 Uptake Stand, Biodex Medical Systems, USA) alındı. Daha sonra elde edilen sayımlardan 4. ve 24. saatler için verilen I-131'in tiroid tarafından tutulma yüzdesi hesaplandı. Normal değerler 4. saat için %6-18, 24 saat için %10-30 kabul edildi.

Tiroid sintigrafileri ve uptake testi her hasta için farklı günlerde planlandı, her bir işlem arasında en az 2 gün olmasına dikkat edildi.

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Herhangi bir ön hazırlığa gereksinim olmaksızın 9-4 MHz ve 13-5 MHz problemler (Siemens; Sonoline Antares; Germany) kullanarak tiroid ultrasonografisi yapıldı. Ultrasonografide tiroidin longitudinal, transvers ve ön-arka çapları ölçüldü. Parankim ekojenitesi, yer kaplayan oluşumlar değerlendirildi. Tiroid lobunun volümü aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{Tiroid volümü (cm}^3\text{)} = \pi/6 \times \text{ön-arka çap} \times \text{longitudinal çap} \times \text{transvers çap}$$

Bu formülden elde edilen değerler, kadınlar için <20, erkekler için <25 cm³ olduğunda normal olarak kabul edildi. Bu değerlerin üzeri hiperplazi (guatr) olarak değerlendirildi.

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Hastaların sabah açlık kan örneklerinden TSH, TT3, TT4, sT3 ve sT4 (Architect i200, Abbott); Tg, Anti-Tg ve AMA (Immulite 2000; Bio DPC) değerlerine hormon

analizörlerinde kemilüminesans yöntemi ile bakıldı. Bu yöntemler ile normal referans aralığı Tablo 3.1’da verilmiştir.

Tablo 3.1: Tiroid fonksiyon testleri normal referans aralığı*

Test	Referans aralığı
TSH	0.3-5 µIU/ml
TT3	0.6-2 ng/ml
TT4	4.5-12.5 µg/dl
sT3	1.8-4.2 pg/ml
sT4	0.7-1.85 ng/dl
Tg	0-75 ng/ml
Anti-Tg	0-100 IU/ml
AMA	0-50 IU/ml

* : referans değerleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarının baz aldığı değerlerdir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorow-Smirnow normal dağılıma uyum testi ile kontrol edildi. Dördüncü saatteki I-131 uptake’i, TT3 ve TT4 hariç diğer değişkenlerin normal dağılmadığı görüldü. Varyasyonların homojen olup olmadığına Levene’s homojenlik kontrol testi ile bakıldı. Veri seti Mann-Whitney-U testi, Student’t testi ve Wilcoxon sıralı işaret testi ile analiz edildi. Analiz sonuçları ortalama $\pm$ standart hata ve ortanca değer ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ve o.d.) olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS 11.5 ve MINITAB 13.0 istatistik paket programları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen grupların tanımlayıcı istatistikleri aşağıda Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastalar hemodiyaliz ve KAPD olarak iki gruba ayrılmış olup, tanımlayıcı istatistik verileri her bir grup için ve genel toplam için verilmiştir.

Tablo 4.1: Hemodiyaliz ve KAPD hasta gruplarının tanımlayıcı istatistik verileri

	Hemodiyaliz (n=21)	KAPD (n=11)	Toplam (n=32)
Cinsiyet (n)	13E, 8K	1E, 10K	14E, 18K
Yaş [†] (yıl)	50,62 ± 3,02 51,00	40,45 ± 5,67 41,00	47,13 ± 2,86 48,50
Diyaliz süresi [†] (ay)	100 ± 16,06 96,00	76,72 ± 12,62 72,00	92 ± 11,43 75,00
Aile öyküsü (n) (%)	8 (38.1)	3 (27.2)	11 (34.4)
Bilinen tiroid hastalığı (n) (%)	8 (38.1)	1 (9.1)	9 (28.1)
Tiroid operasyonu öyküsü (n) (%)	2 (9.5)	0(0)	2 (6.2)
Kontrast ajan öyküsü ^{††} (n) (%)	8 (38.1)	3 (27,2)	11 (34.4)
Diyette tuz kısıtlaması (n) (%)	9 (42.8)	4 (36.3)	13 (40.6)
Rejekte olan böbrek nakli (n) (%)	5 (23.8)	0(0)	5 (15.6)
R-eritropoetin kullanımı ^a (n) (%)	4 (19)	4 (36.3)	8 (25)
Glukokortikoid kullanımı (n) (%)	5 (23.8)	0 (0)	5 (15.6)

[†] : değerler $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ve o.d. olarak verilmiştir.

^{††} : son 6 ay içerisinde oral ve/veya i.v. kontrast ajan maruziyeti

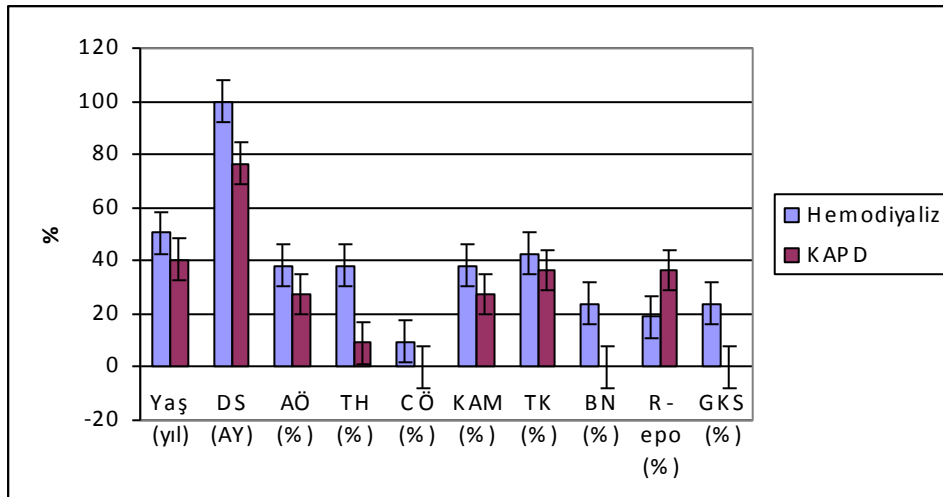
^a : rekombinant eritropoetin

Hemodiyaliz hastalarının %38.1’inde, KAPD hastalarının %34.4’ünde ailelerinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. Rasgele seçilmiş hastaların daha önceden bilinen tiroid hastalığı sıklığı hemodiyaliz hastalarında %38.1, KAPD hastalarında %9.1 idi. Bu hastalardan 2 (%6.2)’si L-T4 tedavisi almaktaydı. Bir hastada L-T4 tedavisi çalışmadan 1 ay önce, diğerinde de 1 hafta önce kesilmişti. Hastalardan biri propiltiourasil tedavisi alıyordu. Çalışmalardan 3 gün önce propiltiourasil tedavisi kesilerek sintigrafileri yapıldı. Hemodiyaliz tedavisi alan 2 (%9.5) hasta daha önceden multinodüler guatr nedeniyle tiroid

operasyonu geçirmişti. Hemodiyaliz hastalarının %38.1'i, KAPD hastalarının %34.4'ü son 6 ay içinde değişik dozlarda i.v. ve/veya oral radyokontrast ajana maruz kalmıştı. Hastaların diyetleri sorgulandığında diyetlerinde tuz ve deniz ürünlerini kullanmadıkları öğrenildi, fakat bu hastalar bir çok müdahale sırasında ve özellikle periton hastaları kateter antisepsisi için povidine-iyodide maruz kalmaktaydı. Hastaların 5'i daha önceden böbrek nakli yapılmış kişilerdi ve hepsi hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Yanı sıra bazı hastalar tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündüğümüz bazı medikasyonlar almaktaydı.

Hastaların dermografik bilgileri, SDBY'nin etiyolojik faktörlerinin dağılımı, tiroid fonksiyon testlerinin tanımlayıcı verileri sırasıyla Şekil 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3'de gösterilmektedir.

Şekil 4.1: Hastaların medikal öyküsünü gösterir tablo



Kısaltmalar: DS: diyaliz süresi, AÖ: ailede tiroid hastalığı öyküsü, TH: özgeçmişte bilinen tiroid hastalığı, CÖ: tiroid cerrahisi öyküsü, KAM: kontrast ajan maruziyeti, TK: tuz kısıtlaması, BN: rejekte olmuş böbrek nakli öyküsü, R-epo: Rekombinant eritropoetin kullanımı, GKS: Glukokortikosteroid kullanımı

Tablo 4.2: Genel hasta grubunda SDBY'nin etiyolojik faktörleri dağılımı

Etiyolojik faktör	n=32	%
Sebebi bilinmeyen	10	31,25
Nefrolitiazis	6	18,75
Glomerulonefrit	4	12,51
Diabetes mellitus	3	9,37
Polikistik böbrek hastalığı	2	6,25
Pyelonefrit	2	6,25
Hipertansiyon	2	6,25
Diğer	3	9,37

Tablo 4.3: Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin tanımlayıcı istatistik verileri

	Hemodiyaliz	KAPD	Toplam
Test	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (n) o.d.	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (n) o.d.	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (n) o.d.
TSH	21 1,340 ± 0,377 0,922	11 2,749 ± 0,507 2,893	32 1,82 ± 0,32 1,31
TT3	17 0,77 ± 0,07 0,73	8 0,65 ± 0,10 0,66	25 0,73 ± 0,05 0,73
TT4	17 7,08 ± 0,61 6,89	8 5,69 ± 0,72 5,64	25 6,63 ± 0,48 5,96
sT3	19 2,51 ± 0,15 2,56	9 2,26 ± 0,22 2,30	28 2,43 ± 0,12 2,48
sT4	19 1,99 ± 0,95 1,04	9 0,90 ± 0,56 0,89	28 1,64 ± 0,64 1,00
Tg	15 30,96 ± 19,50 5,70	6 20,01 ± 6,65 17,55	21 27,83 ± 13,94 6,60

Biyokimyasal olarak; hemodiyaliz grubunda anti-Tg antikoru bakılan 15 hastanın 1'inde (%6.6) pozitif bulunurken, KAPD grubunda hiçbir hastada pozitif değildi (n=7).

Hemodiyaliz grubunda AMA 14 hastada çalışıldı ve bunların 2'sinde (%14.2) pozitif. KAPD grubunda ise 7 hastaya AMA çalışıldı, 1 hastada (%14.2) AMA titrelesi pozitif idi.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake testlerinin verileri Tablo 4.4'de, KAPD hastalarında yapılan sintigrafilerin verileri de Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Hemodiyaliz hastalarında Tc-99m tiroid sintigrafisi ve I-131 uptake değerleri

Tc-99m tiroid sintigrafisi	$\frac{n=21}{\bar{X} \pm S_{\bar{x}}}$ o.d.
Diyaliz öncesi erken uptake	$2,64 \pm 0,69$ 1,20
Diyaliz öncesi geç uptake	$2,97 \pm 0,84$ 1,30
Diyaliz sonrası erken uptake	$2,59 \pm 0,64$ 1,40
Diyaliz sonrası geç uptake	$2,91 \pm 0,90$ 1,35
I-131 uptake testi	
4. saat uptake	$3,60 \pm 0,45$ 3,40
24. saat uptake	$13,02 \pm 1,97$ 11,70

Hemodiyaliz hasta grubunda diyaliz öncesinde ve sonrasında, erken-geç uptake değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.05$). Bu hastalarda erken görüntüleme için diyaliz öncesi ile diyaliz sonrası elde edilen uptake verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi ($p>0.05$). Geç uptake değerleri diyaliz öncesi ve sonrası için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Kronik ambulator peritoneal diyaliz hastalarında Tc-99m tiroid sintigrafisi ve I-131 uptake değerleri

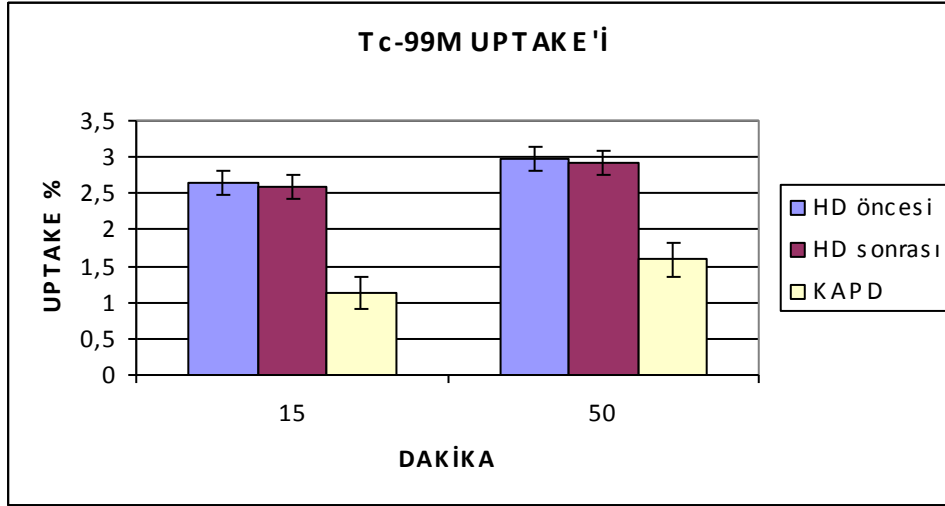
Tc-99m tiroid sintigrafisi	$\frac{n=11}{\bar{X} \pm s_{\bar{x}}}$ o.d.
Erken uptake	$1,13 \pm 0,32$ 0,32
Geç uptake	$1,59 \pm 0,59$ 0,9
I-131 uptake testi	
4. saat uptake	$0,23 \pm 0,39$ 1,80
24. saat uptake	$5,20 \pm 1,34$ 3,40

Kronik ambulator peritoneal diyaliz tedavisi alan hasta grubunda erken ve geç uptake değerlerini karşılaştırdığımızda elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Hemodiyaliz ile KAPD grupları arasında veriler karşılaştırıldığında; KAPD grubunda 24. saat I-131 uptake değeri hemodiyaliz grubundan belirgin derecede düşüktü ($p<0.01$). Hemodiyaliz grubunda elde edilen TSH değerinin, KAPD grubundan daha düşük olduğu saptandı ($p<0.01$). Gruplar arasında diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi.

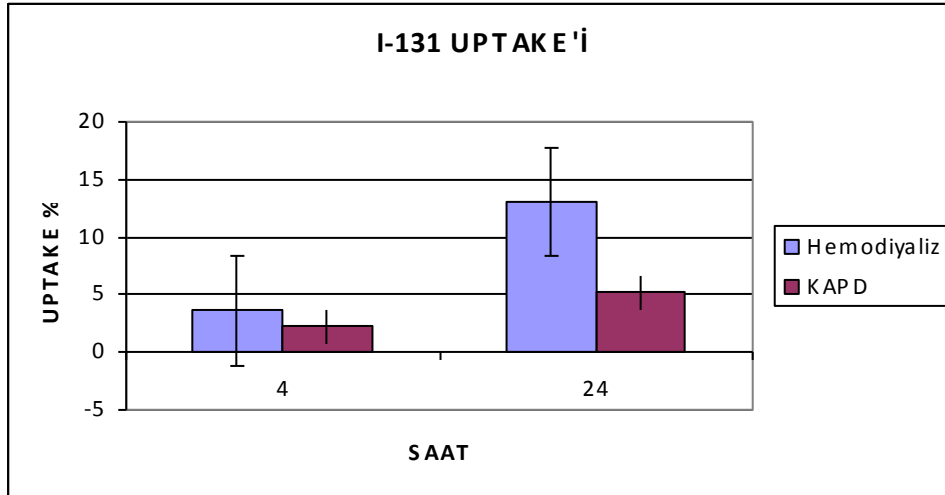
Hemodiyaliz ve periton tedavisi alan hasta gruplarında Tc-99m perteknetat uptake değerleri (Şekil 4.2) ve I-131 uptake değerleri (Şekil 4.3) grafiksel olarak aşağıda verilmiştir.

Şekil 4.2: Hemodiyaliz tedavisi ve KAPD alan hastalarda Tc-99m uptake'ı



HD: Hemodiyaliz

Şekil 4.3: Hemodiyaliz ve KAPD tedavisi alan hastalarda I-131 uptake'ı



Hemodiyaliz ile periton grubunda verilerin karşılaştırılmasının özeti Tablo 4.6’da izlenmektedir.

Tablo 4.6: Hemodiyaliz ve KAPD grupları arasında elde edilen verilerin karşılaştırılması

Test	Hemodiyaliz n $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ o.d.	KAPD n $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ o.d.	p değeri
4. saat I-131 uptake’i	21 3,60 ± 0,45	11 0,23 ± 0,39	>0.05
24. saat I-131 uptake’i**	3,40 21 13,02 ± 1,97	1,80 11 5,20 ± 1,34	<0.01
TSH**	11,70 21 1,340 ± 0,377	3,40 11 2,749 ± 0,507	<0.01
TT3	0,922 17 0,77 ± 0,07	2,893 8 0,65 ± 0,10	>0.05
TT4	0,73 17 7,08 ± 0,61	0,66 8 5,69 ± 0,72	>0.05
sT3	6,89 19 2,51 ± 0,15	5,64 9 2,26 ± 0,22	>0.05
sT4	2,56 19 1,99 ± 0,95	2,30 9 0,90 ± 0,56	>0.05
Tg	1,04 15 30,96 ± 19,50	0,89 6 20,01 ± 6,65	>0.05
	5,70	17,55	

*,p<0.05

Hemodiyalize girenlerde kontrast ajan öyküsüne göre hastalar iki gruba ayrıldıklarında, kontrast ajan maruziyeti olanlar ile olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir. Elde edilen veriler ve p değerleri aşağıdaki Tablo 4.7’de izlenmektedir.

Tablo 4.7: Hemodiyaliz hastalarında kontrast ajan maruziyetine göre verilerin değerlendirilmesi

Test	KAM var (n)		p değeri
		KAM yok (n)	
Diyaliz öncesi erken Tc-99m uptake'i	8	13	>0.05
Diyaliz öncesi geç Tc-99m uptake'i	8	13	>0.05
Diyaliz sonrası erken Tc-99m uptake'i	8	13	>0.05
Diyaliz sonrası geç Tc-99m uptake'i	8	13	>0.05
4. saat I-131 uptake'i	8	13	>0.05
24. saat I-131 uptake'i	8	13	>0.05
TSH	8	13	>0.05
TT3	5	12	>0.05
TT4	5	12	>0.05
sT3	7	12	>0.05
sT4	7	12	>0.05
Tg	4	11	>0.05

KAM: Kontrast ajan maruziyeti

Hemodiyaliz hastaları diyetlerindeki tuz kısıtlamasına göre iki gruba ayrıldıklarında, normal iyotlu tuz kullananlarda diyaliz öncesi erken, geç görüntüler ve diyaliz sonrası erken görüntülerden hesaplanan Tc-99m uptake'i ve Tg değerleri tuz kısıtlaması olanlara göre anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Diyetle tuz kısıtlamasına ait hasta sayıları ve p değerleri Tablo 4.8'de mevcuttur.

Tablo 4.8: Hemodiyaliz hastalarında diyetlerinde tuz kısıtlaması olan ve olmayan hastalar arasındaki verilerin değerlendirilmesi

Test	TK var (n)	TK yok (n)	p değeri
Diyaliz öncesi erken Tc-99m uptake'i*	9	12	<0.05
Diyaliz öncesi geç Tc-99m uptake'i*	9	12	<0.05
Diyaliz sonrası erken Tc-99m uptake'i*	9	12	<0.05
Diyaliz sonrası geç Tc-99m uptake'i	9	12	>0.05
4. saat I-131 uptake'i	9	12	>0.05
24. saat I-131 uptake'i	9	12	>0.05
TSH	9	12	>0.05
TT3	8	9	>0.05
TT4	8	9	>0.05
sT3	9	10	>0.05
sT4	9	10	>0.05
Tg*	8	7	<0.05

TK: tuz kısıtlaması,

*:p<0.05

KAPD tedavisi alan hastalar kontrast ajan öyküsüne göre iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Her iki grubun hasta sayıları ve p değerleri Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Aynı şekilde KAPD hastaları diyetlerindeki tuz kısıtlamasına göre ikiye ayrıldıklarında gruplar arasında, normal iyotlu tuz kullanan hastalarda TT3 ve sT3 değerlerinin tuz kısıtlaması olanlara göre daha düşük olduğu saptandı (p<0.05). Diğer parametreler arasında iyotlu tuz kullanımının etkisi olmadığı saptandı. Diyetle iyotlu tuz kullanımının parametreler üzerine etkisi aşağıdaki Tablo 4.10'da özetlenmektedir.

Tablo 4.9: KAPD hastalarında kontrast ajan öyküsünün parametreler üzerine etkisi

Test	KAM var(n)	KAM yok (n)	p değeri
Erken Tc-99m uptake'i	3	8	>0.05
Geç Tc-99m uptake'i	3	8	>0.05
4.saat I-131 uptake'i	3	8	>0.05
24.saat I-131 uptake'i	3	8	>0.05
TSH	3	8	>0.05

KAM: Kontrast ajan maruziyeti

Tablo 4.10: KAPD hastalarında diyetle tuz kısıtlaması öyküsünün parametreler üzerine etkisi

Test	TK var (n)	TK yok (n)	p değeri
Erken Tc-99m uptake'i	4	7	>0.05
Geç Tc-99m uptake'i	4	7	>0.05
4.saat I-131 uptake'i	4	7	>0.05
24.saat I-131 uptake'i	4	7	>0.05
TSH	4	7	>0.05
TT3*	3	5	<0.05
TT4	3	5	>0.05
sT3*	4	5	<0.05
sT4	4	5	>0.05

TK: tuz kısıtlaması,

*:p<0.05

Tüm hastalar TSH değerlerine göre üç gruba ayrıldı. Buna göre TSH'sı 0.5 µIU/ml ve altında olanlar TSH baskılı (Grup I), 0.5-3.5 µIU/ml arasında olanlar normal (Grup II) ve TSH'sı 3.5 µIU/ml ve üzerinde olanlar TSH'ı yüksek (Grup III) kabul edildi. Grupların dağılımı sınır TSH değerleri Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11: TSH değerlerine göre hastaların gruplandırılması

TSH	Hemodiyaliz (n=21) (%)	KAPD (n=11) (%)
≤0.5 µIU/ml (Grup I)	7 (33.3)	1 (9.1)
0.5-3.5 µIU/ml (Grup II)	13 (61.9)	7 (63.6)
>3.5 µIU/ml (Grup III)	1 (4.7)	3 (27.2)

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda Grup I ile Grup II arasında Tc-99m uptake'leri, I-131 uptake'leri ve tiroid fonksiyon testleri arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p>0.05$). KAPD hastalarında Grup II ile Grup III arasında erken ve geç Tc-99m uptake'i, I-131 uptake'i ve tiroid fonksiyon testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ultrasonografi ile tiroid sintigrafisi bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm hastaların 14 (%43.7)'ü normal ultrasonografi bulgularına sahipti. Diğer hastalar Tablo 4.12'deki parametrelerin bir veya birden fazlasına sahipti. Hastaların %37.5'inde multinodüler guatr, %37.5'ünde parankimal heterojenite mevcuttu. Hemodiyaliz hastalarının %19'unda tiroid bezinde hiperplazi (guatr) tespit edildi. KAPD hasta grubunda ise hiperplazi gözlenmedi. Hastaların %12.5'inde solid nodül, 1'inde de kolloidal kist mevcuttu. Ultrasonografik olarak 1 hastada tiroidit bulguları saptandı. Hastaların ultrasonografilerinde 7 hastada paratiroid patolojisi şüphesi vardı, 2 hastaya paratiroid patoloji tanısı konmuştu. Bu hastalardan biri paratiroid cerrahisi geçirmiş, diğerinde de cerrahi operasyon planlanmıştı. Daha sonraki takiplerde bu iki hastadan başka bir hasta daha paratiroid hiperplazisi nedeniyle opere edildi. Bu hasta daha önceden multinodüler guatr nedeniyle de opere olmuştu ve ultrasonografisinde tiroid nodülleri de vardı. Operasyon sırasında tiroiddeki nodüllerine de müdahale edildi ve iyi diferansiye tiroid karsinomu tanısı alarak radyoaktif I-131 tedavisine yönlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların sintigrafilerinin vizüel değerlendirmelerinin sonuçları ve ultrasonografi ile karşılaştırılması hasta bazında Tablo 4.13'de incelenebilir. Bu verilere göre ultrasonografisi normal sınırlarda olan 14 hastanın sintigrafilerinde, 7 (%50) hastada homojen radyoaktivite dağılımı gözlemlendi. Üç hastada kısmi süpresyon gözlenmekle birlikte bu çok belirgin değildi ve radyoaktivite dağılımı homojendi. Bir hastanın görüntüleri süprese idi. Kalan 3 hastada ultrasonografi ile tiroid sintigrafisi

arasında uyumsuzluk tespit edildi ve oldukça belirgindi. Bu hastaların sintigrafilerinde hipoaktif ve rölatif aktif alanlar mevcuttu ve nodül izlenimi veriyordu. Sintigrafide homojen radyoaktivite dağılımı gözlenen 12 hastanın yapılan ultrasonografilerinde 3 (%30)'ünde multinodüler guatr, 2 (%20)'sinde solid nodül tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde kısmen süprese görünümde olduğu halde homojen aktivite dağılımı saptanan 3 hastanın 2(%66.6)'sinde multinodüler guatr mevcuttu. Ultrasonografisinde tiroidit şüphesi olan hastada sintigrafide hipoaktif ve rölatif aktif alanlar saptandı ve klinikle uyumlu olabileceği düşünüldü. Ultrasonografik olarak kolloid kist (biri 2.5, diğeri 3.5 mm civarında) şüphesi olan hastada da sintigrafide hiperaktif alanlar izlenmekteydi.

Tablo 4.12: Tiroid ultrasonografi sonuçları

USG	Hemodiyaliz (n) (%)	KAPD (n) (%)	Toplam (n) (%)
Normal	8 (38.1)	6 (54.5)	14 (43.7)
MN görünüm	8 (38.1)	4 (36.3)	12 (37.5)
Hiperplazi	4 (19)	0	4 (12.5)
Solid nodül	3 (14.2)	1 (9.1)	4 (12.5)
Tiroidit	1 (4.7)	0	1 (3.1)
Kolloid kisti	1 (4.7)	0	1 (3.1)
PH	9 (42.8)	3 (27.2)	12 (37.5)
Nodül şüphesi	1 (4.7)	0	1 (3.1)
Nodül büyüklüğü†	2 (9.5)	0	2 (6.2)
Pp şüphesi	6 (28.5)	1 (9.1)	7 (21.8)
Pp varlığı	0	2 (18.1)	2 (6.2)

MN görünüm: multinodüler görünüm

PH: parankimal heterojenite

Pp: paratiroid patolojisi

†: 2 cm'den büyük nodüle sahip hasta sayısı

Tablo 4.13: Sintigrafi ile ultrasonografinin karşılaştırılması

No	Sintigrafi	Ultrasonografi
1	süprese	multinodüler guatr
2	homojen	multinodüler guatr
3	kısmi süprese, rölatif aktif alan	normal
4	hiperaktif alan	solid nodül
5	hiperaktif alanlar	kolloid kisti
6	hipoaktif alanlar	multinodüler guatr
7	homojen	multinodüler guatr
8	hiperaktif alan	normal
9	homojen	normal
10	hiperaktif alan	multinodüler guatr
11	homojen	solid nodül
12	homojen- kısmi süprese	normal
13	homojen	normal
14	homojen	normal
15	hipoaktif ve rölatif aktif alanlar	multinodüler guatr
16	homojen	normal
17	homojen	multinodüler guatr
18	hiperaktif alanlar	solid nodül
19	hiperaktif alan	multinodüler guatr
20	hipoaktif ve rölatif aktif alanlar	tiroidit
21	homojen	normal
22	rölatif aktif alanlar	multinodüler guatr
23	süprese	normal
24	hiperaktif alanlar	normal
25	homojen-kısmi süprese	multinodüler guatr
26	hipoaktif alan, kısmi süprese	normal
27	homojen	solid nodül
28	homojen-kısmi süprese	normal
29	homojen	normal
30	süprese	multinodüler guatr
31	homojen-kısmi süprese	multinodüler guatr
32	homojen	normal

Hemodiyaliz hastalarının Tc-99m perteknetat uptake'leri, I-131 uptake'leri ve tiroid fonksiyon testlerinin özeti (Tablo 4.14)

Hemodiyaliz hastalarında TSH'ı baskılı olan 7 hastanın 4'ünde normal, 3'ünde artmış Tc-99m perteknetat uptake'i gözlendi. Bu grupta I-131 uptake'lerine bakıldığında; 3 hastada düşük, 1 hastada normal ve 3 hastada da 4. saatte düşük, 24. saatte normal uptake saptandı.

Tiroid stimulan hormon seviyeleri normal olan hastaların 3'ünde yüksek ve 10'unda normal Tc-99m perteknetat uptake'i saptandı. Bu grupta normal Tc-99m uptake'i olan hastalardan birinin diyaliz öncesi erken uptake'i normalin altında saptanmış olup geç görüntülemeye ve diyaliz sonrasında artmıştı. TSH'sı normal sınırlarda olan bu hastaların I-131 uptake'lerine bakıldığında; 6 hastada düşük, 1 hastada normal ve 6 hastada 4. saatte düşük, 24. saatte yüksek uptake gözlendi.

TSH'ı yüksek olan bir hastada Tc-99m perteknetat uptake'i normaldi. Bu hastanın I-131 uptake'i düşük olarak tespit edildi.

Genel toplama bakıldığında hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda Tc-99m perteknetat uptake'i normal olan 15 ve yüksek olan 6 hasta vardı. Hiçbir hastada I-131 uptake'i normalden yüksek değildi. İki hastada hem 4., hem de 24 saatte normal değerler elde edilirken; 9 hastada 4. saatte düşük, 24. saatte normal I-131 uptake'i gözlendi. On hastada I-131 uptake'leri düşük tespit edildi.

KAPD hastalarının Tc-99m perteknetat uptake'leri, I-131 uptake'leri ve tiroid fonksiyon testlerinin özeti (Tablo 4.15)

KAPD tedavisi alan hastalardan TSH'ı baskılı olan 1 hasta vardı ve bu hastada normal Tc-99m perteknetat uptake'i gözlenirken I-131 uptake'i hem 4. hem de 24. saatte normalden düşüktü.

TSH'ı normal sınırlarda olan 7 hastanın hepsinde normal sınırlarda Tc-99m perteknetat uptake'i saptandı. I-131 uptake'i 5 hastada düşüktü, 2 hastada düşük 4. saat uptake değerleri 24. saatte normale döndü.

TSH' yüksek olan 3 hastanın, 2'sinde normal ve 1'inde yüksek Tc-99m perteknetat uptake'i saptandı. Bu hastaların 3'ünde de I-131 uptake'i düşüktü.

KAPD hastalarında genele bakılacak olursa Tc-99m perteknetat uptake'i normal 10, yüksek 1 hasta vardı. I-131 uptake'i hiçbir hastada yüksek değildi.

Tablo 4.14: Hemodiyaliz hastalarının Tc-99m ve I-131 uptake'leri, tiroid fonksiyon testlerinin yorumu

No	KAM	AÖ	DÖETcU	DÖGTcU	DSETcU	DSGTcU	IU4	IU24	TSH†	TT3	TT4	sT3	sT4	Tg	Anti-Tg	AMA
1	+	-	N	N	N	N	N	↓	II	N	N	N	N	N	-	-
2	-	+	N	N	N	N	N	N	I	VY	VY	VY	VY	VY	VY	VY
3	-	-	N	N	N	N	N	↓	I	N	N	N	N	N	VY	VY
4	-	-	N	N	N	N	N	↑	II	N	N	N	N	N	-	-
5	-	-	↑	↑	↑	↑	↑	N	I	N	N	N	N	N	-	-
6	-	+	↑	↑	↑	↑	↑	N	II	N	N	N	N	N	-	-
7	+	+	N	N	N	N	N	↓	II	N	N	N	N	N	-	-
8	+	-	N	N	N	N	N	↓	II	VY	VY	VY	VY	VY	VY	VY
9	-	-	N	N	N	N	N	N	I	↓	N	↓	N	VY	VY	VY
10	-	-	N	N	N	N	N	↓	I	N	N	N	N	N	-	VY
11	-	-	N	N	N	N	N	↓	II	N	N	N	N	N	VY	VY
12	+	??	↓	N	N	N	N	↓	II	↓	N	↓	N	VY	VY	VY
13	+	+	N	N	N	N	N	↓	III	VY	VY	N	N	VY	-	-
14	-	-	N	N	N	N	N	↓	II	N	N	N	N	N	-	-
15	-	+	↑	↑	↑	↑	↑	N	II	N	↓	N	N	↑	-	+
16	-	+	N	N	N	N	N	↓	II	↓	N	N	N	N	-	-
No	KAM	AÖ	DÖETcU	DÖGTcU	DSETcU	DSGTcU	IU4	IU24	TSH	TT3	TT4	sT3	sT4	Tg	Anti-Tg	AMA
17	-	-	N	N	N	N	N	N	II	N	VY	N	VY	N	+	-

18	-	-	N	N	N	↕	↕	↕	II	N	N	N	N	-	-
19	+	-	↕	↕	↕	N	↕	↕	II	↕	↕	↕	↕	-	+
20	+	+	↕	↕	↕	↕	↕	↕	I	VY	VY	N	VY	-	-
21	+	-	↕	↕	↕	↕	↕	↕	I	↕	N	N	N	-	+

Kısıtlamalar: KAM:Kontrast ajan maruziyeti, AÖ: aile öyküsü, DÖETcU: diyaliz sonrası geç Tc-99m uptake'ı, DÖGTcU: diyaliz öncesi geç Tc-99m uptake'ı, DÖGTcU: diyaliz öncesi geç Tc-99m uptake'ı, DSETcU: diyaliz sonrası geç Tc-99m uptake'ı, IU4:4. saatteki I-131 uptake'ı, IU24: 24. saatteki I-131 uptake'ı, VY:veri yok: N:normal sınırlarda, ↕: normalin üzerinde, ↕: normal sınırların altında, +: pozitif, -:negatif, ??: bilinmiyor

†: TSH değerleri Tablo 4.11'de ayrılan gruplara göre ifade edilmiştir.

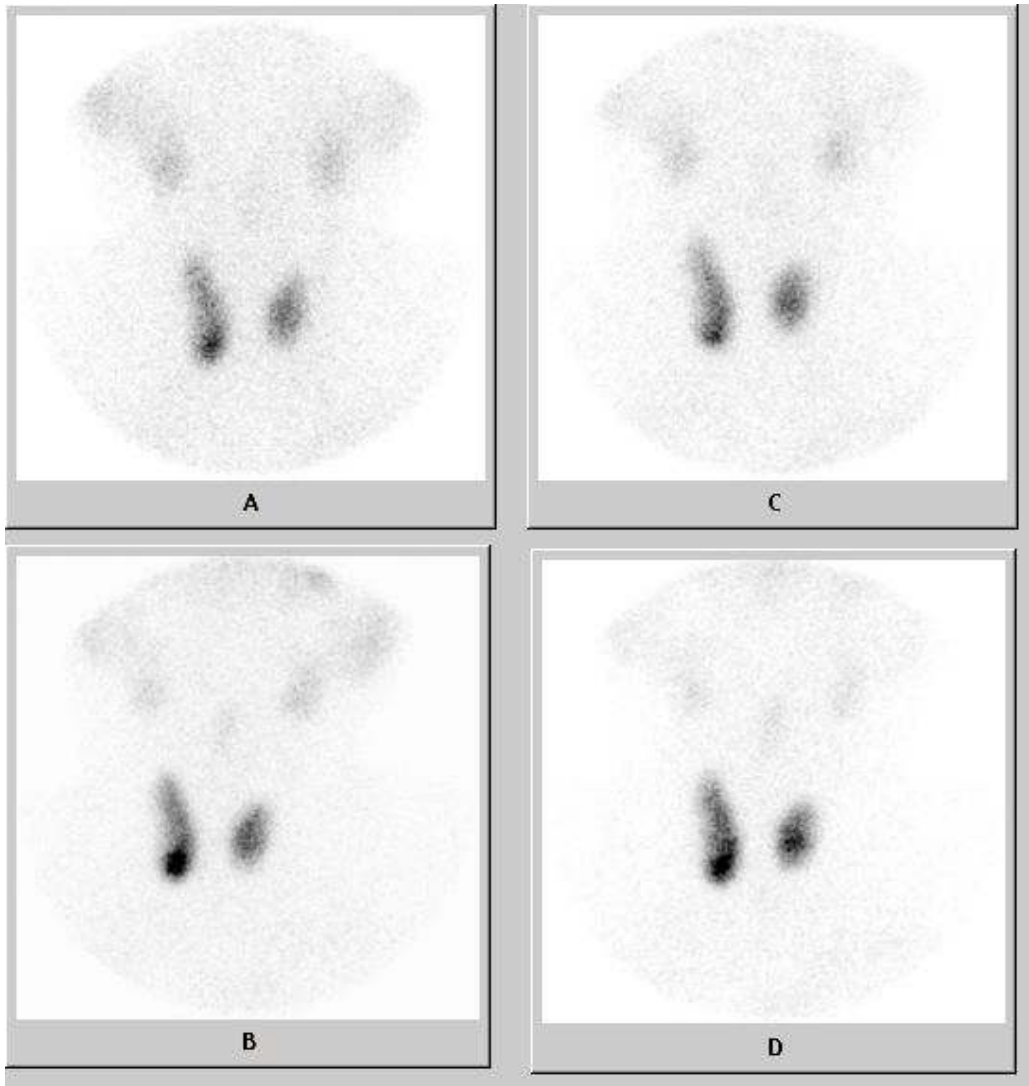
Tablo 4.15: KAPD hastalarının Tc-99m ve I-131 uptake'leri, tiroid fonksiyon testlerinin yorumu

No	KAM	AÖ	ETcU	GTcU	IU4	IU24	TSH†	TT3	TT4	sT3	sT4	Tg	Anti-Tg	AMA
1	-	-	N	N	↓	↓	II	N	N	N	N	N	VY	VY
2	+	+	N	N	↓	↓	II	N	N	N	N	N	-	-
3	-	+	N	N	↓	↓	III	VY	VY	VY	VY	VY	VY	VY
4	-	-	N	N	↓	↓	II	↓	N	N	N	VY	-	-
5	-	+	N	N	↓	↓	II	↓	↓	N	N	N	-	-
6	-	-	N	N	↓	N	II	N	N	N	N	N	-	-
7	-	-	N	N	↓	↓	I	N	N	N	N	VY	VY	VY
8	+	-	N	N	↓	N	II	VY	VY	VY	VY	VY	VY	VY
9	-	-	N	N	↓	↓	II	VY	VY	N	N	VY	-	+
10	+	-	N	N	↓	↓	III	↓	↓	↓	N	N	-	-
11	-	-	↑	↑	↓	↓	III	↓	↓	↓	↓	N	-	-

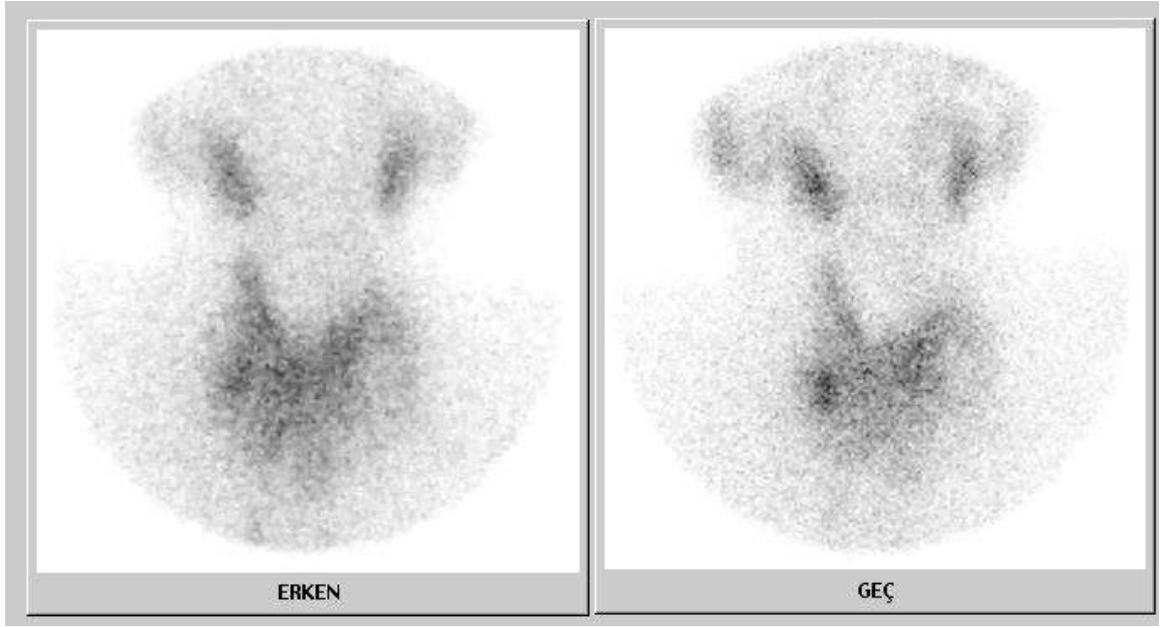
Kısıtlmalar: KAM:Kontrast ajan maruziyeti, AÖ: aile öyküsü, ETcU: erken Tc-99m uptake'i, GTcU: geç Tc-99m uptake'i, IU4:4. saatteki I-131 uptake'i, IU24: 24. saatteki I-131 uptake'i, VY:veri yok, N:normal sınırlarda, †: normalin üzerinde, ↓: normal sınırların altında, +: pozitif, -:negatif
†: TSH değerleri Tablo 4.11'de ayrılan gruplara göre ifade edilmiştir.

Dokuz hastada I-131 uptake'i düşükken, 2 hastada 4. saatte düşük olan uptake değerleri normale döndü.

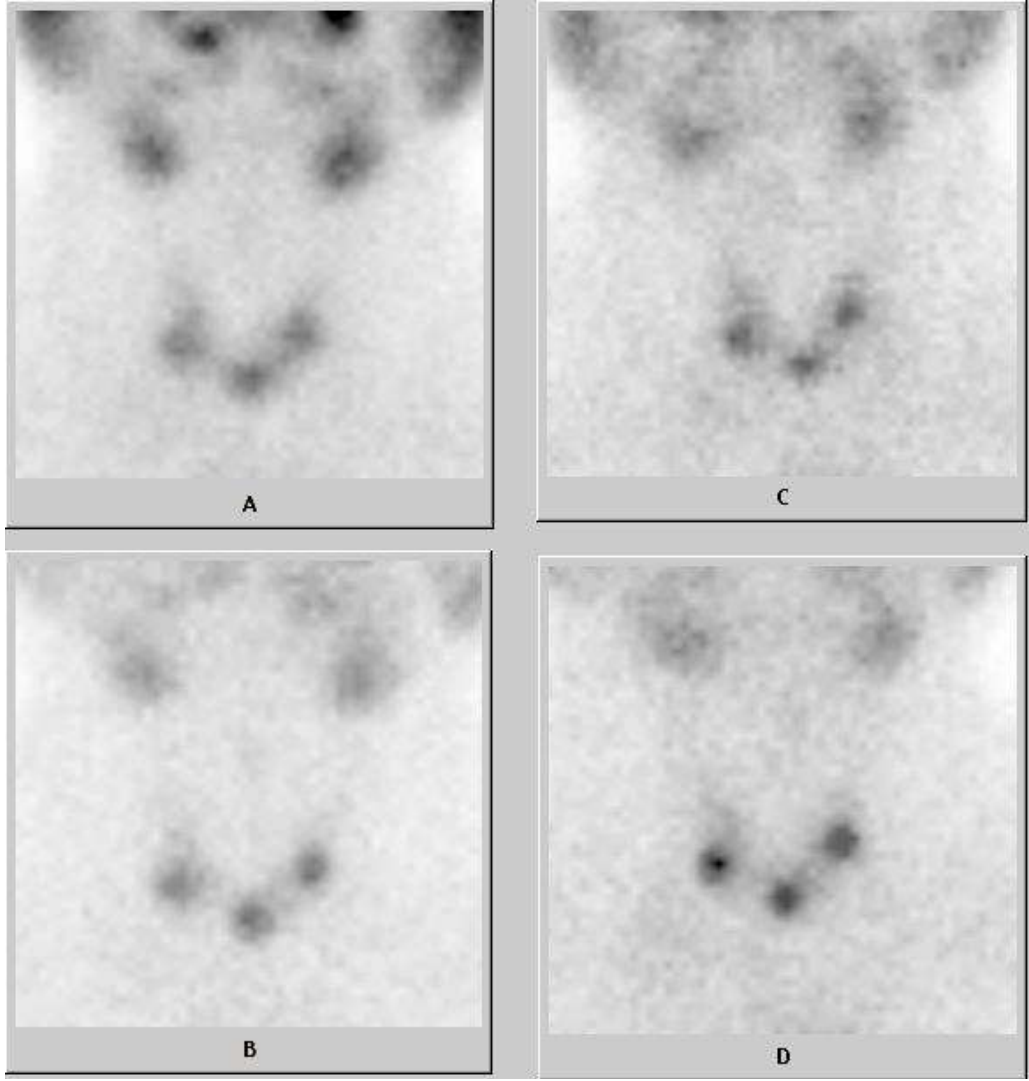
Hemodiyalize giren hastaların 1'inde ve KAPD diyaliz tedavisi alan 2 hastada vizüel incelemede tiroid bezi süprese görünümdeyken Tc-99m uptake'leri normalin alt sınırında tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsinde I-131 uptake değerleri oldukça düşüktü.



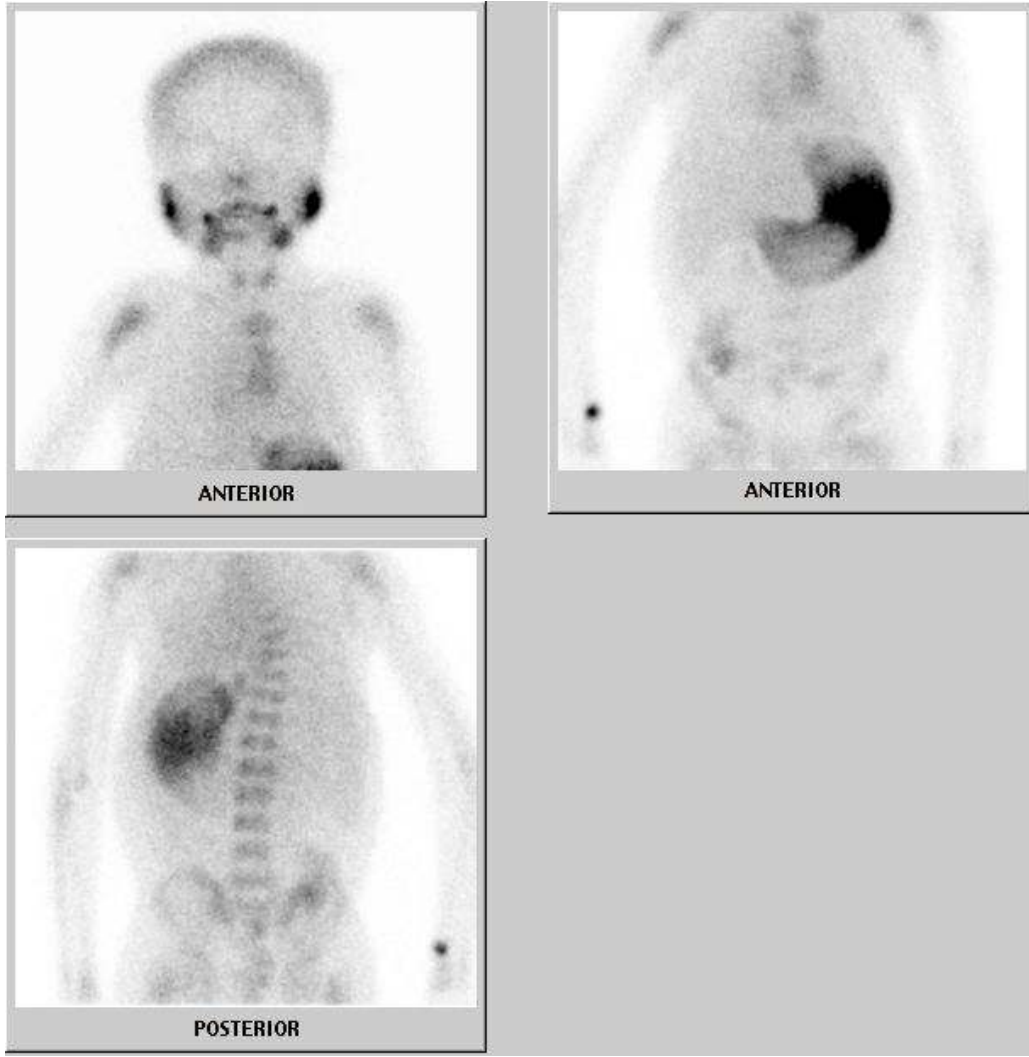
Şekil 4.4: Bir hemodiyaliz hastasında Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi. A diyaliz öncesinde erken görüntüleme (uptake %1), B diyaliz öncesinde geç görüntüleme (%1.7), C diyaliz sonrası erken görüntüleme (%1.2), D diyaliz sonrası geç görüntüleme (%1.9). Hastanın I-131 uptake değerleri 4. saatte %3.4, 24. saatte %5.5 idi. Tiroid stimulan hormon 0.217 uIU/ml olarak ölçülmüştü. Bu hasta daha önce multinodüler guatr nedeniyle opere olmuştu. Ultrasonografisinde her iki lobda en büyüğü sağ alt polde 10X8 mm boyutlarında izohipoekoik, bazılarının içerisinde milimetrik çaplı kalsifikasyonlar ve kistik alanlar izlenen multipl nodüller tespit edildi. Yanı sıra bu hastada paratiroid adenomu şüphesi vardı. İleri tetkikler sonucu hastaya paratiroid cerrahisi planlandı ve hastada iyi diferansiye tiroid karsinomu tespit edildi.



Şekil 4.5: Hemodiyalize giren bir hastanın erken ve geç görüntülerini karşılaştırılması. Erken görüntülerde parankimde hipoaktif alanlar izlenirken, geç görüntüde hiperaktif nodül saptanmaktadır.



Şekil 4.6: Bir hemodiyaliz hastasının tiroid sintigrafisi. A diyaliz öncesi erken görüntüleme, B diyaliz öncesi geç görüntüleme, C diyaliz sonrası erken görüntüleme, D diyaliz sonrası geç görüntüleme. Hastanın ultrasonografisinde sağ inferior kesimde 9X6 mm boyutlarında hiperekoik, heterojen yapıda solid nodül tespit edildi. Sintigrafide ise sağ inferiorda, istmusta ve sol süperior bölgede rölatif aktif-hiperaktif alanlar izleniyor.



Şekil 4.7: Kronik ambulator peritoneal diyaliz tedavisi alan bir hastasının sintigrafisi. İleri derecede gelişme geriliği, sekonder hiperparatiroidisi ve metabolik kemik hastalığı olan bir KAPD hastasında tiroid sintigrafisi için verilen Tc-99m perteknetatın i.v. verilmesinden 15. dakika sonra alınan görüntülerde her iki humerus proksimali, sternum, vertebra ve pelviste radyoaktivite tutulumu gözlenmiş olup, artmış kemik turnover'ına sekonder olarak Tc-99m perteknetatın endojen fosfat ve/veya kalsiyum ile birleştiği düşünülmüştür.

5. TARTIŞMA

Böbrekler tiroid hormon metabolizmasında ve tiroid fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (24). Muhtemelen böbrek en önemli etkisini iyot metabolizması üzerinde göstermektedir, çünkü plazma iyodunun klirensinde böbrek ve tiroid birlikte çalışmakta ve renal klirens, tiroidal klirensin yaklaşık 2 katını teşkil etmektedir(1,79-82). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda iyodun üriner ekskresyonu ileri derecede bozulmuştur. Ayrıca bu hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri (gerek hemodiyaliz gerekse peritoneal diyaliz) ile plazma iyot klirensi sağlanmakla birlikte, tedavi şekline ve süresine bağlı olarak plazma klirens hızlarında değişiklikler gözlenmektedir (106). Bunlara ek olarak, önemsiz miktarda da olsa diyaliz yöntemleri ile tiroid hormon kayıpları, hipotalamik – pitüiter - tiroid aksında, tiroid hormonlarının metabolizmasında değişimler de görülebilmektedir. Dolayısıyla bu hasta grubunda artmış sıklıkla tiroid hastalıklarına ve varyasyonlara rastlanmaktadır. Guatr, hipotirodizm, tiroid nodülü ve tiroid kanseri insidansı SDBY’li hastalarda genel popülasyondan daha fazladır ve klinik tablonun belirsiz olmasından dolayı kolaylıkla tanınmayabilir. Çoğunlukla klinik ile laboratuvar bulgular çelişkilidir ve bir çok ötiroid böbrek hastasında laboratuvar yardımcı olamamaktadır. Eşlik eden enfeksiyon, diyabetes mellitus ve medikasyonlar klinik ve laboratuvar tanıyı güçleştirmektedir (23,20-22,24). Bununla birlikte bu hastalarda tedavi prensipleri değişmemekte, tiroid hastalığının tanısı konduktan sonra tedavi seçiliminin iyi yapılması gerekmektedir. Örneğin, gelişigüzel yapılan hormon replasmanı hastanın proteinlerinin katabolizmasını hızlandırarak artmış nitrojen ekskresyonuna neden olabileceğinden (70) L-T4 tedavisine kesin hipotiroidi tanısı konduktan sonra başlanmalıdır (31,71). Son dönem böbrek yetmezlikli tiroid karsinoma tanısı almış hastalarda radyoaktif iyot tedavisi dozu belirlemede tartışmalar vardır. Bu hastalarda azalmış üriner ekskresyon nedeniyle verilecek radyasyon dozunu azaltmak gereklidir. Bununla birlikte literatürde birkaç vaka sunumu mevcut olup, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu hasta grubunda tiroid görüntülemesi ile ilgili literatürde çok fazla yayına rastlanmamaktadır. Beckers ve arkadaşları 1969 yılında yayınladıkları çalışmalarında, böbrek yetmezliğinin düşük I-131 uptake nedenlerinden biri olduğunu saptamışlar, bozulmuş iyot klirensi ve artmış vücut iyot havuzunun sorumlu mekanizma olduğunu ileri sürmüşlerdir (107). Biz çalışmamızda tiroid sintigrafisi ve I-131’in hemodiyaliz ve KAPD tedavisi alan hastalarda ne ölçüde ve şekilde etkilendiğini, hastanın kliniği, laboratuvar ve

ultrasonografik bulguları ile ne ölçüde uyumlu olduğunu saptamayı amaçladık ve diyaliz tedavi modalitelerinin nükleer tıp yöntemleri üzerine etkilerini araştırdık. Sonuçlarımıza göre, istatistiksel olarak hemodiyaliz tedavisi Tc-99m perteknetat uptake'ini etkilemiyor görünmektedir. Erken ve geç görüntüleme arasında fark anlamlı çıkmasa da geç görüntülemelerde elde edilen değerler hem diyaliz öncesinde hem de diyaliz sonrasında erken uptake değerlerinden daha yüksekti (Şekil 4.2). Aynı şekilde KAPD tedavisi alan hastalarda erken ve geç görüntüleme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiş olup, geç görüntülemelerde elde edilen Tc-99m perteknetat uptake değerleri daha yüksek saptanmıştır. Nitekim I-131 uptake değerlerine de bakıldığında hem diyaliz hastalarının %42,8'in KAPD hastalarının %18.1'inde 4. saatte düşük olan I-131 uptake değerleri 24. saatte normal sınırlar içinde saptandı. Bu bulgu SDBY'li hastalarda hem Tc-99m perteknetatın hem de I-131'in tiroid tarafından tutulmasında bir yavaşlama olduğunu akla getirmektedir. Bilindiği gibi iyodun tiroid tarafından tutulması sodyum-iyodin (Na^+/I^-) simporter (NIS) mekanizması tarafından düzenlenmektedir (108,109). Bu transporter tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranına lokalizedir. Stabil veya radyoaktif iyodun transportu, olası enerji bağımlı bir ko-transport mekanizması ($\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ ATPaz}$) ile yapılır. Pekary ve arkadaşları, fizyolojik koşullar altında NIS ekspresyonunun başlıca TSH'ye bağlı olduğunu ve TNF veya TGF- $\beta 1$ tarafından düzenlendiğini saptamışlardır (110). Tiroid sintigrafisinde çok sıklıkla kullanılan bir ajan olan Tc-99m perteknetat iyodun moleküler boyutuna benzer olduğundan tiroid içine alınması NIS tarafından gerçekleştirilmektedir. Fakat bu izotopun bezde kinetiği iyottan farklıdır ve organifiye olmaz (111). Sahlman ve arkadaşları tiroidal Tc-99m perteknetat uptake'nin NIS'in fonksiyonel aktivitesinin kantifikasyonu için kullanılabileceğini öne sürmektedirler (112). Yapılan bir çalışmada Tc-99m perteknetatın tiroidal uptake'inin i.v. uygulanmasından sonra ilk 15 dakika içinde arttığını (alım atılımdan fazla), 15 ile 30 dakika arasında bir plato çizdiğini (alım ve atılım dengededir) ve 15 dakikadan sonra azaldığını gösterilmiştir (113,114). Bizim çalışmamızda, SDBY'li hastalarda Tc-99m perteknetatın hücre içine alınması ve tiroidden atılması gecikmiş olup 50. dakikada elde edilen değerler 15. dakikada elde edilen uptake'den hem hemodiyaliz hastalarında, hem de KAPD tedavisi alan hastalarda yüksek saptanmıştır. Buna göre SDBY'li hastalarda NIS fonksiyonel aktivitesinde, protein ekspresyonunda yavaşlama olduğunu ve belki de hücresel enerji mekanizmalarında da defekt olabileceği düşünülebilir.

Yakın zamanlarda Joba ve arkadaşları NIS mesajcı-ribonükleik asit (mRNA) ve protein ekspresyonunun Graves hastalarında 3-4 kat arttığını göstermişlerdir (115). Caillou

ve arkadaşları, güçlü NIS ekspresyonunu yoğun lenfositik infiltrasyonunda da saptamışlardır ve otoimmün tiroidit gelişimi sırasında lenfositlerin hem direkt hem de indirekt olarak NIS ekspresyonunu etkilediğini göstermişlerdir (116). NIS gen ekspresyonu sadece TSH tarafından düzenlenmez, otoimmün tiroiditlerin patogeneğinde önemli rol oynayan sitokinler tarafından da ayarlanır (117). Spitzweg ve arkadaşları, IL-1 β ve IL-6'nın in vitro olarak NIS mRNA ekspresyonunu azalttığını saptamışlardır. Yine bu ekip, IL-6'nın NIS fonksiyonel aktivitesini etkilemezken, IL-1 β 'in iyot akümüleyonunu azaltmadığını öne sürmektedirler (118). Son yıllarda bazı araştırmacılar NIS'in otoimmün tiroiditli ve Graves hastalığına sahip hastaların bir kısmında bir antijen olabileceğini iddia etmektedirler. Otoimmün tiroiditli hastalarda alınan serumlarda mevcut NIS-antikorları NIS fonksiyonel aktivitesini direkt olarak etkileyebilir ve bazı hastalarda azalmış iyot ve perteknetat uptake'ini açıklayabilir (112). SDBY'li hastalarda üremik serumda artmış IL-1 β saptanmıştır (52). Bu hastalarda I-131 uptake'inin azalmasının dolaylı artmış IL-1 β seviyeleri veya NIS-antikorları nedeni olabilir. Çalışmamızda bu hastalarda serum IL-1 β seviyelerine ve NIS-antikorlarına bakılmadı. Üremik hastalarda NIS fonksiyonel aktivitesindeki azalmayı ve yavaşlamayı açıklamak için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Benzer olarak Cheng ve arkadaşları kronik böbrek yetmezlikli hastalarda eritrositlerde sodyum-potasyum pompasındaki değişimleri incelerken, bu hastalarda normal eritrositlerde sodyum-potasyum pompasında fonksiyonel aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir (119). Bu da SDBY hastalarda transport mekanizmalarında normal bireylere göre daha fazla değişim meydana geldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir başka sonuç da, Tc-99m perteknetat uptake'i ile I-131 uptake'i arasındaki uyumsuzluktu. Hemodiyaliz tedavisi alan 21 hastanın 6'sında yüksek, 15'inde normal sınırlarda Tc-99m perteknetat uptake'i saptanırken, I-131 uptake'i 2 hastada hem 4. saatte hem de 24. saatte normal sınırlarda, 10 hastada düşüktü. Dokuz hastada da 4. saatte düşükken 24. saatte normal sınırlarda saptandı. KAPD tedavisi alan hastalarda (n=11) 1 hastada yüksek ve 10 hastada da normal Tc-99m perteknetat uptake'i gözlenirken, hiçbir hastada yüksek I-131 uptake değerleri saptanmadı. Sadece 2 hastada 4. saatte düşük olan uptake değerleri 24. saatte normale döndü. Kalan 9 hastada I-131 uptake değerleri hem 4. saatte, hem de 24. saatte normal sınırların altında tespit edildi. Sonuç olarak hiçbir hastada yüksek I-131 uptake'i gözlenmezken, 7 hastada normalden yüksek Tc-99m perteknetat uptake'leri gözlendi ve bu hastalardan 3'ünde TSH baskılı, 3'ünde normal sınırlarda ve 1'inde (KAPD tedavisi alıyordu) normalden yüksek bulundu. Bilindiği gibi Tc-99m perteknetat tiroid tarafından *trapping*'e uğrar, fakat organifiye

olmaz. Tiroid sintigrafisinde 15. dakikada alınan Tc-99m perteknetat görüntüleri tiroidin *trapping* yeteneğini yansıtırken, 24. saatte I-131 ile alınan sayımlar ve görüntüler tiroidin organifikasyon yeteneğini yani iyodun tiroid hormonlarına birleştirilmesini gösterir (1). Sostre ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, Tc-99m perteknetat uptake'inin, radyoaktif iyot uptake ile karşılaştırıldığında doğruluğunun %94 olduğunu tespit etmişlerdir (8) ve bir çok araştırmacı tarafından da her iki uptake ölçümü arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (9,10,120). Bununla birlikte, Tc-99m perteknetat ile I-131 sintigrafisi arasında uyumsuzluk bazı tiroid nodüllerinde tespit edilmiştir. Bu nodüllerin *trapping* yapabilecek kadar diferansiye olduğu, fakat organifikasyon yapmak için yeteri kadar diferansiye olmadığı düşünülmektedir (1). Sintigrafilerde uyumsuzluk rasgele serilerde bakıldığında yaklaşık %2-8 arasında meydana gelmektedir, fakat anormal tiroide sahip hasta popülasyonu (soliter nodül, multinodüler guatr ve radyasyon hikayesi) çalışıldığında diskordans nodül insidansı %16-33 arasında gözlenir (1).

Tc-99m perteknetat uptake'i ile 24 saatte alınan I-131 uptake'i karşılaştırıldığında, hemodiyaliz tedavisi alan hastaların 7'sinde (%33.3), KAPD tedavisi alan 9 (%81.8) hastada uyumsuzluk tespit edildi ve Tc-99m perteknetat uptake'i yüksekti. Tc-99m perteknetat ile I-131 arasında uyumsuzluk saptanan hemodiyaliz hastalarının 1'inde enfeksiyon öyküsü, 4'ünde kortikosteroid kullanımı, 1'inde, hem pozitif enfeksiyon öyküsü hem de glukokortikosteroid kullanımı, 7 hastada da kontrast ajan maruziyeti vardı. KAPD tedavisi alan ve her iki uptake arasında uyumsuzluk saptanan hastalarda ise sadece 2'sinde enfeksiyon, 2'sinde de kontrast ajan maruziyeti öyküsü mevcuttu. Bilindiği gibi glukokortikosteroidler serum tiroid hormon seviyelerini değiştirebilmekte (34), iyot uptake'ini azaltabilmektedirler. Yanı sıra düşük I-131 uptake değerlerinin nedenlerinden biri de iyotlu kontrast ajan maruziyetidir (4). Bu verilere göre tiroid görüntülemesinde modaliteler arasında uyumsuzluğun nedeni hemodiyaliz hastalarında KAPD hastalarına göre daha fazla tiroid dışı nedenler olabilirken, KAPD tedavisi alan hastalarda patolojinin büyük olasılıkla tiroid kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda hemodiyaliz ve KAPD tedavileri alan hastalar karşılaştırıldığında 24. saat I-131 uptake değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). İyodun renal ekskresyonu SDBY'li hastalarda azalmış, serum inorganik iyot seviyeleri ve tiroidal iyot içeriği artmıştır. Tiroidal iyot içeriği floresan tiroid görüntüleme ile değerlendirilebilir. Yine bu hastalarda azalmış diyet iyotu alımına rağmen serum inorganik iyot seviyeleri 4 ila 9 kat artmıştır (32,79,80). İnorganik iyot dializin tüm formlarıyla temizlense de hemodiyaliz hastalarının %84'ünde, KAPD hastalarının %92'sinde

yüksektir. Eleve serum iyot seviyeleri şant ve kateter bölgelerinin dezenfeksiyonunda povidin-iyodin kullanılmasına ve kutanöz absorpsiyonuna bağlı olabilir (84). Sato ve arkadaşları SDBY'li hastalarada total vücut iyotunun artmasının potansiyel olarak tiroid hormon sentezini bloke edeceğini (Wolff-Chaikoff etkisi) ve bu hastalarda daha sık guatr ve hipotiroidizm sıklığını açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (121). Çalışmamızda bu iki hasta grubu arasında, 24. saat iyot uptake değerlerinin KAPD hastalarından daha düşük olması, düşük I-131 değerlerine daha sık olarak rastlanması ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalardan daha yüksek ($p<0.01$) TSH seviyelerine rastlanmasının nedeninin tiroidal iyot içeriğinin ve vücut iyodunun artmasına bağlı olabileceğini düşündük. Ultrasensitif yöntemle bakılan TSH ölçümü ile hastaların %62.5'inde normal serum TSH değerleri, %12.5'inde yüksek TSH seviyeleri gözlenirken, %25 hastada baskılı TSH değerleri elde edildi. Hardy ve arkadaşları da yayınladıkları bir çalışmada, 40 SDBY'li hastanın %12.5'inde yüksek TSH seviyeleri saptamışlardır. Fakat bu çalışmada hiçbir hastada süprese TSH seviyeleri saptanmazken bizim çalışmamızda %25 oranında süprese TSH elde edildi.

Klinik olarak çalışma öncesi hipotiroidi semptomları olan iki hasta L-T4 tedavisi almışlardı ve birinde çalışmadan 1 ay önce, diğesinde 1 hafta önce tedavileri kesilmişti. Serum TSH seviyeleri baskılı olan 8 hastanın 2'sinde hipertiroidi bulguları mevcuttu ve biri propisil tedavisi alıyordu. Bu iki hastada serum sT3 ve sT4 seviyeleri normal sınırlarda idi. Bu hastalardan birinde TT3 ve sT3 düşüklüğü gözlenirken diğere 4 hastada TT3, TT4, sT3 ve sT4'ün normal serum değerleri gözlemlendi. Bir hastaya TT3, TT4, sT3 ve sT4 bakılmadı ve bu hasta daha önceden L-T4 tedavisi alan hastalardan biriydi ve TSH düşüklüğü L-T4 kullanımına bağlandı.

Azalmış serum TSH seviyeleri hospitalize hastalarda glukokortikoid tedavi dozu ve süresine bağımlı olmamakla birlikte (26) yüksek doz eksojen glukokortikoid ve i.v. dopamin, ötiroid ve hipotiroid hastalarda serum TSH seviyelerini düşürebilir (27-29). Çalışmamızda süprese TSH serum değerlerine sahip hastalardan sadece 2'si kortikosteroid tedavisi (Deltakortil 1X10 mg) alıyordu. Koutsikos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 18 böbrek alıcısında, nakilden sonra 24 ay ve daha uzun süre sürekli azotipirin, düşük doz prednisolon (10 mg/gün) ve siklosporin A vermişler, serum tiroid hormonlarını normal gruptan farklı bulmamışlardır. Bununla birlikte serum T3 değerleri prednisolon dozu ile ters orantılı bulunmuş (72). Bizim çalışmamızda da serum TT3 değeri düşük 9 hastanın 2'sinde kortikosteroid kullanımı mevcuttu. Özellikle 3. jenerasyon TSH analizleri kullanarak yapılacak ilave çalışmalar klinik yakınması olmayan SDBY

hastalarında azalmış serum TSH seviyelerinin sıklığını belirlemede ve nedenlerini araştırmada yardımcı olacaktır.

Total tiroksin, TT3, sT3 ve sT4 değerlerine bakıldığında her iki hasta grubu arasında fark tespit edilmedi. Tüm hasta grubunda serum TT3 %36 hastada düşük, %64 hastada normal sınırlarda tespit edildi. Serum TT4 değerleri %20.8 oranında düşük saptanırken, %79.2 hastada normal serum değerleri elde edildi. Tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları incelendiğinde serum sT3 düşüklüğü %17.8 hastada, serum sT4 düşüklüğü %3.7 hastada gözlemlendi. Hiçbir hastada TT3, TT4, sT3 ve sT4 yüksekliği saptanmadı. Kaptein ve arkadaşları 287 ötiroid SDBY hastasında yaptıkları bir çalışmada diyaliz tedavisinin varlığı veya süresi ile ilişkili olmaksızın, TT4 değerlerinin %21, sT4 değerlerinin %13 azalmış olduğunu, %76 hastada düşük TT3 serum seviyeleri ve %66'sında azalmış sT3 değerleri olduğunu rapor etmişlerdir (19). Sonuçlarımız bu grupla sadece TT4 düşüklüğü açısından uyumlu olup, diğer parametreler diğer gruptan daha fazla normale yakındır.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği olan hasta grubunda guatr sıklığı coğrafya ve muayene tekniğine göre değişmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu hasta grubunda coğrafyaya göre guatr sıklığı Tablo 2.5'de verilmiştir. Biz bu çalışmada hastaların %12.5'inde tiroid bezinde hiperplaziyi ultrasonografi ile tespit ettik ve hastaların hepsi erkekti. Hastalarımızın 3'ünde multinodüler guatr formasyonu, birinde tiroidit şüphesi vardı. Dumont ve arkadaşları normal popülasyonda hiperplazinin sebebinin altta yatan iyot eksikliği olduğunu ve sıklıkla kadınlarda meydana geldiğini rapor etmişlerdir (R). Kaptein ve arkadaşlarının da rapor ettiği gibi SDBY'li hastalarda erkek/kadın oranı bozulmuştur ve bu hastalarda guatr formasyonunun nedeni iyot fazlalığı olabilir (19).

Hastaların %43.7'sinde ultrasonografide normal bulgular saptanırken, %37'sinde multinodüler görünüm, %12.5'inde solid nodül, %3.1'inde kolloid kist şüphesi ve %3.1'inde de nodül şüphesi vardı. Prinz ve arkadaşları bir yayınlarında, hemodiyalize giren 60 kadın hastada %55'inde ve 224 normal kadının %21'inde tiroid nodülleri saptamışlardır (91). SDBY'li hastalar hafifçe artmış tiroid nodülü ve tiroid karsinomu sıklığına sahiptirler (23). Fakat bunun sebebi bilinmemektedir. Bizim çalışmamıza katılan bir hastada da paratiroidektomi operasyonu sırasında tiroid nodüllerinde atipik hücreler saptanması üzerine iyi diferansiye tiroid karsinomu tanısı kondu. Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu sonrasında ablasyon ve lenf nodu metastazı için I-131 tedavisi planlandı. Çalışmamızda ilgi çeken bir başka bulgu da ultrasonografik olarak homojen bir parankim izlenen hastalarda –ki bunların hiç birinde klinik yakınma yoktu- radyoaktivite

dağılımının heterojen olması idi. Bu şekilde sintigrafi ve ultrasonografi arasındaki uyumsuzluk, 14 homojen parankime sahip hastanın 3(%21.4)'ünde tespit edildi. Bu hastalardan birinde erken görüntüde hipoaktif alan gözleniyordu ve kısmen süprese idi, geç görüntüde tiroid bezinde radyoaktivite tutulumu artmıştı. Diğer iki hastada nodül izlenimi veren hiperaktif alanlar mevcuttu. Ultrasonografisinde solid nodülü olan bir hastada da sintigrafide nodül izlenimi veren üç hiperaktif alan saptandı (Şekil 4.7). Bu bulgular, hiç bir yakınması olmayan, ultrasonografik olarak parankimi homojen izlenen hastaların hücresel düzeyde radyoaktivite tutulumunda değişiklikler gösterebileceğini ve sintigrafik bulgularının böylesi durumlarda yanıltıcı olabileceğini düşündürdü.

6. SONUÇLAR

1. SDBY'li hastalarda Tc-99m perteknetatın maksimal tiroidal uptake'i normal renal fonksiyonu olanlara göre uzamıştır. Benzer şekilde I-131'in tiroid tarafından tutulumu yavaşlamıştır. Bunun nedeni NIS fonksiyonel aktivitesinde azalma ile açıklanabilir.
2. SDBY'li hasta grubunda Tc-99m perteknetat uptake'i ile I-131 uptake'i arasında uyumsuzluk normalden yüksektir.
3. KAPD hastalarında muhtemelen iyot yükleri hemodiyaliz hastalarından daha fazla olduğu için daha düşük I-131 uptake değerleri gözlenir.
4. KAPD tedavisi alan hastalarda Tc-99m perteknetat ile geç görüntüleme, erken görüntülemeye göre daha yüksek tiroid/zemin aktivite oranı ile sonuçlanmaktadır.
5. Hiçbir yakınması olmayan SDBY'li hastalarda ultrasonografik olarak homojen olan tiroid bezlerinde sintigrafide irregüler radyoaktivite dağılımı gözlenerek yanıltıcı sonuçlar verebilir.

KAYNAKLAR

1. Wilson MA. Thyroid and thyroid therapy, Textbook of Nuclear Medicine. Wilson MA, 153-187, Lippincott-Raven, New York, 1998.
2. Görpe A, Cantez S. Endokrin sistem. *Pratik Nükleer Tıp*; 1. Baskı, 195-219, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, İstanbul, 1992.
3. Erdoğan G, Kamerl N, Başkal N, Uysal AR, Tonyukuk V, Çorapçıoğlu D, Güllü S. *Klinik Endokrinoloji*, 67-118, Antıp AŞ, Ankara, 1997.
4. Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging, Fourth ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1998
5. Freitas JE, Gross MD, Sarkar S. Laboratory (in vitro) assesment of thyroid function. Diagnostic Nuclear Medicine, Sandler MP, Coleman RE, Patton JP, Wackers FJ, Gottschalk A. Fourth ed. Vol. I, 591-606, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003
6. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:339-355, 2000.
7. Martin WH, Sandler P. Thyroid Imaging. Diagnostic Nuclear Medicine, Sandler MP, Coleman RE, Patton JP, Wackers FJ, Gottschalk A. Fourth ed. Vol. I, 607-651, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003
8. Sostre S, Parikh S. A visual index of thyroid function. *Clin Nucl Med* 4:59-63, 1979.
9. Burke G, Halko A, Silverstein GE, Hilligos M. Comparative thyroid uptake studies with I-131 and Tc-99m. *J Clin Endocrinol Metab* 34:630-637, 1972.
10. Higgins HP, Ball D, Eastham S. 20-min 99m Tc thyroid uptake: a simplified method using the gamma camera. *J Nuc Med* 14:907-911, 1973.
11. Hayes MT, Wesselosky B. Simultaneous measurement of thyroid trapping (Tc-99m) and binding (I-131): clinical and experimental studies in man. *J Nuc Med* 14:785-792, 1973.
12. Erdil TY, Onsel C, Kanmaz B, Caner B, Sonmezoglu K, Ciftci I, Turoglu T, Kabasakal L, Sayman HB, Uslu I. Comparison of 99m Tc-methoxyisobutyl isonitrile and 201Tl scintigraphy in visualization of suppressed thyroid tissue. *J Nucl Med* 41:1163-1167, 2000.
13. Alonso O, Mut F, Lago G, Aznarez A, Nunez M, Canepa J, Touya E. 99m Tc-MIBI scanning of the thyroid gland in patients with markedly decreased pertechnetate uptake. *Nucl Med Commun* 19:257-261, 1998.
14. Simeone JR, Daniels GH, Mueller RP, Maloof F, vanSonnenberg E, Hall DA, O'Connell RS, Ferruci JT Jr, Wittenberg J. High-resolution realtime sonography of the thyroid . *Radiology* 145:431-435, 1982.
15. Lupi A, Cerisara D, Orsolon P, et al. Thyroid nodules and Doppler utrasonography: a new element for an old puzzle? *Minerva Endocrinol* 24:7-10, 1999.
16. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, et al. Color-flow Doppler sonography in Graves' disease:"thyroid inferno." *Am J Roentgenol* 150:781-784, 1988.
17. UNITED States Renal Data System. Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* 30:S86-106, 1997.
18. Türkiye Nefroloji Derneği, Merkez Bilgileri, 2003.
19. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriquez HJ, Massary SG. The thyroid in end-stage renal diseases. *Medicine (Baltimore)* 67:187-197, 1988.
20. Blake PG, Flowerdew G, Blake RM, Oreopoulos DG. Serum albumin in patients on continous ambulatory peritoneal dialysis-predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 3:1501-1507, 1993.
21. Owens WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006, 1993.
22. Hull AR. Dialysis-related mortality in the United States. *Cleve Clin J Med* 61:393-397, 1994.

23. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine Reviews* 17:(1):45-63, 1996.
24. Lebkowska U, Malysko J, Mysliwiec M. Thyroid function and morphology in kidney transplant recipients, hemodialyzed, and peritoneally dialyzed patients. *Transplantation Proceedings* 35:2945-2948, 2003.
25. Hardy MJ, Ragbeer SS, Nascimento L. Pituitary-thyroid function in chronic renal failure assessed by a highly sensitive thyropin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 61:393-397, 1988.
26. Spencer CA, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, Nicoloff JT. Specificity of sensitive assays of thyrotrophin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospital patients. *Clin Chem* 33:1391-1396, 1991.
27. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 51:387-393, 1980.
28. Wilber JF, Utiger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest* 48:206-2103, 1969.
29. Brabant G, Brabant A, Ranft U, Ocran K, Kohrle J, Hesch RD, von zur Muhlen A. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endocrinol Metab* 65:83-88, 1987.
30. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70:453-460, 1990.
31. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Henneman G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39:449-518, 1993.
32. Ramirez G, O'Neill W, Jubiz W, Bloomer HA. Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med* 84:672-676, 1976.
33. Lim SL, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure: a study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 60:552-534, 1977.
34. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illnesses: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 3:164-217, 1982.
35. Duntas L, Wolf CF, Keck FS, Rosenthal J. Thyrotropin-releasing hormone: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 38:214-218, 1992.
36. Ramirez G, Bittle PA, Sanders H, Bercu BB. Hypothalamo-hypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 74:517-524, 1992.
37. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism in illness. In Hennemann G, editor *Thyroid Hormone Metabolism, Basic and Clinical Endocrinology Series*, vol 8:297-333, Marcel-Dekker, New York, 1986.
38. Wheatley T, Clark PMS, Clark JDA, Holder R, Raggatt PR, Evans DB. Abnormalities of thyrotropin (TSH) evening rise and pulsatile release in haemodialysis patients: evidence for hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:39-50, 1989.
39. Bartalena L, Pacchiarotti A, Palla R, Antonangeli L, Mammoli C, Monzani F, De Negri F, Panichi V, Martino E, Baschieri L, Pinchera A. Lack of nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge in patients with chronic renal failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. *Clin Nephrol* 34:30-34, 1990.
40. Horimoto M, Nishikawa M, Ishihara T, Yoshikawa N, Yoshimura M, Inda M. Bioactivity of thyrotropin (TSH) in patients with central hypothyroidism: comparison between in vivo 3,5,3'-triiodothyronine response to TSH and in vitro bioactivity of TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1124-1128, 1995.

41. Medri G, Carella C, Padmanabhan V, Rossi CM, Amato G, De Santo NG, Beitins IZ, Beck-Peccoz P. Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 16:169-174, 1993.
42. US Renal Data System 1994 Annual Data Report, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 24:(2):12-94, 1994.
43. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 57:181-189, 1983.
44. Hershman JM, Krugman LG, Kopple JD, Reed AW, Azukizawa M, Shinaberger JH. Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: unexplained low serum thyroxine concentration. *Metabolism* 27:755-759, 1978.
45. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C, Lumholtz IB, Siersbaek-Nielsen K, Kolendorf K, Friis T. Simultaneous turnover studies of thyroxine 3,5,3'- and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-,3,3'- and 3',5'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 56:211-217, 1983.
46. Neuhaus K, Baumann G, Walser A, Thoen H. Serum thyroxine, thyroxine-binding proteins in chronic renal failure without nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 41:395-398, 1975.
47. Wassner SJ, Buckingham BA, Kershner AJ, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, Fine RN. Thyroid function in children with chronic renal failure. *Nephron* 19:236-241, 1977.
48. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Tesio F. Serum reverse T3 assay for predicting glucose intolerance in uremic patients on dialysis therapy. *Clin Nephrol* 27:189-198, 1987.
49. Arreola F, Paniagua R, Perez A, Diaz-Bensussen S, Junco E, Villalpando S, Exaire E. Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis. *Horm Metab Res* 25:539-542, 1993.
50. Sakurai S, Hara Y, Miura S, Urabe M, Inoue K, Tanikawa T, Yanagisawa M, Iitaka M, Ishii J. Thyroid function before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol Jpn* 35:865-876, 1988.
51. Lim C-F, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 76:318-324, 1993.
52. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarella CA. Plasma levels of IL-1B, TNF α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 45:890-896, 1994.
53. Lim C-F, Curtis AJ, Barlow JW, Topliss DJ, Stockigt JR. Interactions between oleic acid and drug competitors influence specific binding of thyroxine in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1106-1110, 1991.
54. Boelen A, Schiphorst P-T MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1695-1699, 1993.
55. Lim C-F, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H, de Jong M, Hennemann G. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1165-1172, 1993.
56. Munro SL, Lim C-F, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ, Stockigt JR. Drug competition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1141-1147, 1989.
57. Kaptein EM. Clinical application of three thyroxine determinations. *Clin Lab Med* 13:653-672, 1993.
58. Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Underestimates of serum free thyroxine (T4) concentrations by free T4 immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 79:76-79, 1994.
59. Kaptein EM. Thyroid in vitro testing in non-thyroid illness. *Exp Clin Endocrinol* 102:92-101, 1994.

60. Lim C-F, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H, de Jong M, Hennemann G. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1165-1172, 1993.
61. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Schiffman R, Scuderi P. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1239-1242, 1990.
62. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1567-1572, 1990.
63. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, Utiger RD. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 85:724-730, 1976.
64. Williams GR, Franklyn JA, Neuberger JM, Sheppard MC. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. *Lancet* 2:1477-1481, 1989.
65. Excerpts from the United States Renal Data System 1993 Annual Data Report, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. *Am J Kidney Dis* 22:(2):17-68, 1993.
66. Hugh CR, Dialysis, Johnson RJ, Feehally J, Comprehensive Clinical Nephrology, Mosby, London, 2000
67. Pagliacci MC, Pelicci G, Grignani F, Giammartino C, Fedeli L, Carobi C, Buoncristiani U, Nicoletti I. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis: characterization of the 'low-T4 syndrome' in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 46:225-230, 1987.
68. Robery C, Shreedhar K, Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am J Kidney Dis* 12:99-103, 1989.
69. Ross RJM, Goodwin FJ, Houghton BJ, Boucher BJ. Alteration of pituitary-thyroid function in patients with chronic renal failure treated by haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 28:541-549, 1985.
70. Lim VS, Flanigan MJ, Zavala DC, Freedman RM. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 28:541-549, 1985.
71. Wartofsky L. The low T3 or "sick euthyroid syndrome": update 1994. In: Braverman LE, Refetoff S (eds) Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid. *Endocr Rev Monographs* 3:248-251, 1994.
72. Koutsikos D, Sarandakou A, Agroyannis B, Tzanatos H, Tsoutsos D, Konstadiniou I, Phocas I. The effect of successful renal transplantation on hormonal status of female recipients. *Ren Fail* 12:125-132, 1990.
73. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J Clin Invest* 49:1922-1929, 1970.
74. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 41:911-920, 1975.
75. De Groot LJ, Hoyer K. Dexamethasone suppression of serum T3 and T4. *J Clin Endocrinol Metab* 42:976-978, 1976.
76. Brabant G, Brabant A, Ranft U, Ocran K, Kohrle J, Hesch RD, von zur Muhlen A. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endocrinol Metab* 65:83-88, 1987.
77. Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology* 130:1669-1679, 1992.
78. Gamstedt A, Jarnerot G, Kagedal B. Dose related effects betamethasone on iodothyronines and thyroid hormone-binding proteins in serum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 96:484-490, 1981.

79. Beckers C, van Ypersele de Strihou C, Coche E, Troch R, Malvaux P. Iodine metabolism in severe renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 29:293-296, 1969.
80. Koutras DA, Marketos SG, Rigopoulos GA, Malamos B. Iodine metabolism in chronic renal insufficiency. *Nephron* 9:55-65, 1972.
81. Culpepper RM, Hirsch JI, Fratkin MJ. Hemodialysis of iodine as ¹³¹I. *Proceedings of the National Kidney Foundation*, p A7 (Abstract), Washington DC, 1990.
82. Becker DV, Danzig LE. Kinetics of radioiodide distribution in chronic renal disease studied by means of the artificial kidney. In *Transactions of the American Goiter Association*, 301-312, Charles C Thomas, Chicago, 1954.
83. Sato K, Okamura K, Yoshinari M, Koroda T, Ikenoue H, Okazawa K, Mizokami T, Onayama K, Fujishima M. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:253-259, 1992.
84. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG, Bumrungsup C, Misbin RI. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 7:471-476, 1986.
85. Namba H, Yamashita S, Kimura H, Yokoyama N, Usa T, Otsuru A, Izumi M, Nagataki S. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. *J Clin Endocrinol Metab* 76:605-608, 1993.
86. Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 78:393-397, 1994.
87. Morrish DW, Filipow LJ, McEwan AJ, Schmidt R, Murland KR, von Westarp C, Betcher KB. ¹³¹I Treatment of thyroid papillary carcinoma in a patient with renal failure. *Cancer* 66:2509-2513, 1990.
88. Howard N, Glasser M. Iodine ¹³¹I ablation therapy for a patient on maintenance haemodialysis. *Br J Radiol* 54:259, 1981.
89. Oddie TH, Flanigan WJ, Fisher DA. Iodine and thyroxine metabolism in anephric patients receiving chronic peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol* 31:277-282, 1970.
90. Ronco C, Bosch JP, Lew SQ, Feriani M, Chiaramonte S, Conz P, Brendolan A, La Greca G. Adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis: comparison with other dialysis techniques. *Kidney Int* 46:(48);18-24, 1994.
91. Prinz RA, Barbato AL, Braithwaite SS, Brooks MH, Emanuele MA, Gordone DL, Lawrence AM, Paloyan E. Simultaneous primary hyperparathyroidism and nodular thyroid disease. *Surgery* 92:454-458, 1982.
92. Penn I. Malignancy. *Surg Clin N Am* 74:1247-1257, 1994.
93. Dulgeroff AJ, Hershan JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* 15:500-515, 1994.
94. Kaptein EM, Levenson H, Siegel ME; Akmal M. End-stage renal disease patients (ESRD) receiving chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) require reduced radioiodide dosage for thyroid cancer. *Thyroid* 2:16 (Abstract), 1992.
95. Takeda S-I, Michigishi T, Taazukura E. Iodine-induced hypothyroidism in patients on regular dialysis treatment. *Nephron* 65:51-55, 1993.
96. Gavin LA, Eitan NF, Cavalieri RR, Schmidt WR. Hypothyroidism induced by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *West J Med* 138:562-565, 1983.
97. Soffer O, Chary KR, Dallas W. Clinical hyperthyroidism in a patient receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 140: 708-709, 1980.
98. Foley RJ, Hamner RW. Hyperthyroidism in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 5:292-295, 1985.
99. McKillop JH, Leung Act, Wilson R. Successful management of Graves' disease in a patient undergoing regular dialysis therapy. *Arch Intern Med* 145:337-339, 1985.
100. Cooper DS, Steigerwalt S, Migdal S. Pharmacology of propylthiouracil in thyrotoxicosis and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 147:785-786, 1987.

101. Alarcorn RD, Groover AM, Jenkins-Ross CS. Organic anxiety disorder secondary to hyperthyroidism in a hemodialysis patient: a rare occurrence. *Psychosomatics* 33:457-460, 1992.
102. Absy M, Ng YC. Recurrence of thyrotoxicosis after correction of uraemia in a patient with chronic renal failure (letter). *Nephron* 65:326, 1993.
103. Nibhanupudy JR, Hamilton W, Sridhar R, Tallery GB, Chughtai GM, Ashayeri E, Goldson AL. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism in a patient on dialysis for chronic renal failure. *Am J Nephrol* 13:214-217, 1993.
104. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 330:1731-1738, 1994.
105. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 121:281-288, 1994.
106. Culpepper RM, Hirsc JI, Fratkkin MJ. Clearance of I-131 by hemodialysis. *Clinical Nephrology* 38:(2);110-114, 1992.
107. SB49- Beckers C, van Ypersele de Strihou, Coche E, et al. Iodine metabolism in severe renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 29:93-96, 1969.
108. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. *Nature* 379:458-460, 1996.
109. Eskandari S, Loo DDF, Dai G et al. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter: mechanisms, stoichiometry and specificity. *J Biol Chem* 272:27230-27238, 1997.
110. Pekary AE, Hershman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1 and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 139:703-712, 1998.
111. Becker W, Wolf F. Thyroid scintigraphy: Tc-99m-pertechnetate and I-123. *Exp Clin Endocrinol* 102:(3);1-11, 1994.
112. Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Harms E, Conrad M, Meller J. Quantitative thyroid scintigraphy for the differentiation of Grave's disease and hyperthyroid autoimmune thyroiditis. *Nuklearmedizin*
113. Bähre M, Hilgers R, Lindemann C et al. Thyroid autonomy: sensitive detection and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 117:145-153, 1988.
114. Shimmins J, Alexander WD, Mc Larty D et al. 99mTc-pertechnetate for measuring thyroid-suppressibility. *J Nucl Med* 12:51-54, 1971.
115. Joba W, Spitzweg C, Schriever K et al. Analysis of human sodium/iodide symporter, thyroid transcription factor-1 and paired-box-protein-8 gene expression in benign thyroid diseases. *Thyroid* 9:455-466, 1999.
116. Caillou B, Troalen F, Baudin E et al. Na⁺/I⁻-symporter distribution in human thyroid tissues: An immunohistological study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4102-4106, 1998.
117. Mariano M, Latrofa F, Barbesino G et al. Pathogenetic and clinical aspects of autoimmune thyroiditis. *Endocrinol Diabetes* 107:(3);79-83, 1999.
118. Spitzweg C, Joba W, Morris JC et al. Regulation of sodium iodide symporter gene expression in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid* 9:821-830, 1999.
119. Cheng JT, Kahn T, Kaji DM. Mechanism of alteration of sodium potassium pump of erythrocytes from patients with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 74:5;1811-20, 1984.
120. Smith JJ, CroftBY, Brookeman VA, et al. Estimation of 24-hour thyroid uptake of I-131 sodium iodide using a 5-minute uptake of technetium-99m pertechnetate. *Clin Nucl Med* 50:80-83, 1990.
121. Sato K, Okamura K, Yoshinari M, et al. *Acta Endocrinol* 126:253, 1992.