

138404

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

TEKNESYUM 99m PERTEKNETAT İLE TİROİD UPTAKE VE TİROİD
AĞIRLIK HESAPLAMASI

T.C. YENİ YÜZ YIL KÜTÜPHANESİ
DOKÜMANLARI BÖLÜMÜ

138404

Cem Gökhan ŞİŞMAN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Erhan VAROĞLU

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum-2002

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİGİLER.....	3
EMRİYOLOJİ-HİSTOLOJİ.....	3
ANATOMİ.....	3
FİZYOLOJİ.....	4
TİROİD PATOLOJİLERİ.....	7
I-BENİNG TİROİD PATOLOJİLERİ.....	7
A-Konjenital Anomaliler.....	7
B-Tiroiditler.....	8
C-Hiperplaziler.....	10
D-Tiroidi Etkileyen Diğer Nonneoplastik Durumlar.....	11
II-MALİNG TİROİD PATOLOJİLERİ.....	12
Tiroid Tümörleri.....	12
Tiroid Bezinin İnceleme Yöntemleri.....	18
I-Anamnez Ve Fiziki Muayene.....	18
II-Tiroid Fonksiyon Testleri.....	19
III-Tiroid Sintigrafisi.....	20
IV-Tiroid Uptake.....	24
V-Tiroid Ultrasonografisi.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR.....	48

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma Prof. Dr. Erhan VAROĞLU yöneticiliğinde gerçekleşmiştir.

Başta çalışmalarında her türlü desteği sağlayan, bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Erhan VAROĞLU'na, çalışmamda yardımcı olan Doç. Dr. Fatif AKÇAY'a, Uzm. Dr. Hakan DURSUN'a, Kim. Müh. Ali Şener KARAGÖLGE'ye, Arş. Gör. Münir DEMİRCİ'ye, Arş. Gör. Rezzan BAYRAKTAR'a, Arş.Gör. Coşkun AK'a ve Nükleer Tıp Anabilim Dalında çalışan bütün mesai arkadaşlarıma, manevi destek ve sonsuz sabırlarından dolayı aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Bu çalışmamızda tiroid bezinin yatay, dikey uzunluklarını ve ağırlığını (TA) sintigrafik yöntemlerle ölçmeyi ve bunları tiroid uptake (TU) oranları ile karşılaştırarak, bu ölçümlerin farklı tiroid hastalıklarında ne şekilde değiştiğini araştırmayı amaçladık. Çalışmada 18–77 (Ort $\pm$ SD; 42.3 $\pm$ 15.6) yaşları arasında 73'ü kadın 38'i erkek olmak üzere 111 hasta incelendi. Bu 111 hastanın 219 tiroid lobu sintigrafik görünümüne göre; normal tiroid bezi, hipoaktif nodüler tiroid bezi, hiperaktif nodüler tiroid bezi, minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi, orta derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi ve mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi olmak üzere toplam 6 grup halinde sınıflandırıldı. Oluşturulan bu 6 gruptaki hastaların tiroid loblarının sintigrafik değerlendirilmesi sonucunda: 39 adet sağ tiroid lobu ve 35 adet sol tiroid lobu normal sınırlarda, 27 adet sağ tiroid lobu ve 30 adet sol tiroid lobu hipoaktif nodüler görünümde, 13 adet sağ tiroid lobu ve 16 adet sol tiroid lobu hiperaktif nodüler görünümde, 26 adet sağ tiroid lobu ve 26 adet sol tiroid lobu minimal derecede diffüz hiperplazik, 2 adet sağ tiroid lobu orta derecede diffüz hiperplazik, 3 adet sağ tiroid lobu mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler görünüm ve 2 adet sol tiroid lobu mixt nodüler görünüm olarak tesbit edildi. Daha sonra bu lobların herbirinin uptake oranları, ağırlık ve tiroid loblarının dikey ve yatay uzunlukları ayrı ayrı değerlendirildi. Bu 6 gruba ait uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları Post Hoc Tukey yöntemi kullanılarak ANOVA testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Aynı grup içerisinde tiroid uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı.

Bu 6 gruptaki tiroid ağırlık, tiroid uptake, tiroid yatay ve dikey uzunluk ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu gösterildi. Aynı grup içerisinde tiroid ağırlığı ile tiroid boyutları arasında anlamlı korelasyon mevcut olduğu halde uptake değerleri ile ağırlık, yatay ve dikey uzunluklar arasında anlamlı bir korelasyon elde edilemedi. Bu da çeşitli tiroid hastalıklarında tiroidin büyüklük, ağırlık ve uptake'inin birbirinden bağımsız şekilde değişebileceğini göstermektedir. Tc-99m perteknetat tiroidin morfolojisinin değerlendirilmesi,

III

ağırlığının hesaplanması ve uptake'inin ölçülmesi gibi değişik nükleer tıp yöntemlerinde kullanılabilecek güvenilir radyoizotoptur.



SUMMARY

In this study, we aimed to measure horizontal and vertical lengths, and weights of thyroid gland with the scintigraphic methods and to investigate how these parameters change in various (different) thyroid disorders by comparing these parameters with thyroid uptake ratios. The study included 111 patients (73 women, 38 men) with the age range: 18-77 (mean age: 42.3 ± 15.6 years). Of 111 patients, the thyroid glands were classified according to scintigraphic findings (images) into 6 groups as normal, hypoactive nodular, hyperactive nodular, minimal diffuse hyperplastic, intermediate diffuse hyperplastic and mixed (hyperactive plus hypoactive) nodular thyroid gland. At the end of the scintigraphic evaluation of the thyroid lobes of the six groups; 39 right and 35 left thyroid lobes were in normal ranges (limits), hypoactive nodular appearance was detected in 27 right and 30 left thyroid lobes, hyperactive nodular appearance was observed in 13 right and 16 left thyroid lobes, minimal diffuse hyperplasia was present in 26 right and 26 left thyroid lobes intermediate diffuse hyperplasia was seen in 2 right thyroid lobes, and mixed nodular appearance (hyperactive and hypoactive) was observed (detected, determined) in 3 right and 2 left thyroid lobes. Then, uptake ratios, weights and dimensions (vertical and horizontal) of each lobe were evaluated (measured, determined); these values in six groups were statistically compared (analysed) with ANOVA test by using Post Hoc Tukey method. The correlation studies of these parameters within the group were performed with Pearson correlation analysis.

In these 6 groups, there were significant differences in terms of thyroid uptake ratio, weight and dimensions of the thyroid glands. Although there was a significant correlation between the weights and dimensions of the thyroid glands within each group, no significant correlation was detected between weights and dimensions. This indicates that the size and weight of thyroid gland and thyroid uptake ratio are independent of each other in various thyroid diseases. Technetium 99m pertechnetate scintigraphy was evaluated (accepted) as a gold standard in the evaluation of uptake ratio, weight and size of thyroid gland.

GİRİŞ ve AMAÇ

Normal erişkin tiroid bezinin ağırlığı 15–30 gramdır. İsthmus ve loblar trakeanın ön ve yan kısmında yerleşmiştir. Normal bezde her iki lob ortalama 2-5 cm boyutunda olup sağ lob sol loba oranla daha büyüktür. Yaklaşık %20 olguda da piramidal lob görülür.¹

Tiroid bezinin fonksiyonları:

- 1-İyotun konsantrasyonu,
- 2-Tiroid hormonlarının sentezi,
- 3-Çeşitli hormonların depolanması,
- 4-Gerektiği zaman hormonların kana verilmesi şeklinde özetlenebilir.

Tiroid bezinin bu fonksiyonları yerine getirebilmesi için diyetle günde ortalama 100–150 µgr iyot alınması gerekir. Kana geçen bu iyot, tiroid bezinde epitel hücreleri tarafından aktif transportla (trapping) tutulur. Sonra bu iyot burada peroksidaz enzimi yardımıyla okside edilir (oksidasyon).² Oksidasyondan sonra tirozin aminoasidi ile birleşerek (organifikasyon) T₄ (Tiroksin) ve T₃ (Triiyototironin) haline gelir ve bu şekilde tiroid bezindeki follikül boşluğunda depolanırlar. İhtiyaç halinde hipotalamustan salınan TRH nin (Tiroid Releasing Hormon) uyarımı ile hipofizdeki TSH (Tiroid Stimulating Hormon) hücreleri uyarılır ve dolaşıma geçen TSH tiroid hormonlarının yapılanmasını ve kana salınmasını regüle eder.³

Tiroid bezinden salınan hormonların eksikliği veya fazlalığı farklı klinik bulgulara yol açar. T₃ ve T₄ seviyelerinin yüksek olması genellikle hipertiroidiyi, düşük olması da hipotiroidiyi düşündürür. TSH seviyesinin tayininde hipotiroidi tiplerini birbirinden ayırmaya yarar.⁴

Tiroid bezinin hormonal uyarımındaki bozukluklar, bezin gelişim anomalileri veya yokluğu, iyot eksikliği vs. sonucu tiroid bezi hastalıkları meydana gelir. En sık nedeni iyot eksikliği olan ve devamlı TSH uyarısı sonucu gelişen ve tiroid bezini büyüten endemik guatr (Basit Guatr) bunlardan yaygın olanıdır.

Diffüz toksik guatr (Graves Hastalığı) ve toksik nodüler guatr gibi hastalıklar ise hipertiroidiye yol açan tiroid bezi hastalıklarıdır. Tiroid nodülleri multinodüller olabilir. Ayrıca tiroidin enflamatuvar hastalıkları (Tiroiditler) ve tiroid kanserleri farklı klinik bulgulara yol açan tiroid bezi hastalıklarıdır.⁵

Tiroidin çeşitli gelişim anomalileri görülebilir. Tüm tiroid veya bir bölümü gelişmeyebilir veya hipoplazik olabilir. Migrasyonun hiç gerçekleşmemesi ile lingual tiroid oluşabilir. Bir kısım veya tümünün mediastan bölgesine göçü ile substernal tiroid gelişebilir. Yine tiroglossal kanalın atrofiye gitmemesi sebebi ile tiroglossal kanal kistleri oluşabilir.⁵

Biz bu çalışmamızda tiroid bezinin yatay, dikey uzunluklarını ve ağırlığını (TA) sintigrafik yöntemlerle ölçmeyi ve bunları tiroid uptake (TU) oranları ile karşılaştırarak, bu ölçümlerin farklı tiroid hastalıklarında ne şekilde değiştiğini araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Tiroid bezinin fizyolojisi, fonksiyon testleri, görüntülemesinde kullanılan metodlar, tiroid uptake ve ağırlık hesaplaması hakkında bilgi verilecektir.

EMBRİYOLOJİ-HİSTOLOJİ

Tiroid, embriyolojik olarak gebeliğin üçüncü haftasında, pharynx endodermal yapılarının orta hatta tomurcuklanması ile oluşan medial promordia ile 4. ve 5. bronşial pouch kompleksinden gelişen iki lateral promordium'un birleşmesi ile oluşur. Embriyo gelişimini takiben duktus tiroglossustan geriye yalnızca foramen caecum kalır. 3. ve 4. trachea halkaları düzeyinde isthmus ile sağ ve sol tiroid lobu oluşur. Ardından başlangıçtaki kordonları oluşturan hücreler birbirinden ayrılarak follikülere dönüşür. Tiroidin ana histolojik birimi olan folliküllerin büyüklüğü değişkendir ve bunların 20-40 kadarı bir araya gelerek lobülleri oluşturur.^{6,7}

Gebeliğin 15-16. haftalarında fetus tiroid bezinde follikül formasyonu ve iyot konsantrasyonu ile kolloid yapımı ve hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de TSH salınımı başlar.⁷

ANATOMİ

Tiroid bezi dar bir isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşur, normalde alt boyun bölgesinde bulunur ve vücudun en büyük bezidir. Konkav arka yüzü larinksin ve 1. trakeal halkanın anterolateral yüzeyine uyar şekilde yerleşmiştir. İki lateral lobu alt ve orta 1/3 bölümünde birleştiren ve isthmus adı verilen median parçadan oluşmuştur. Isthmus 2. ve 3. trakeal halkaların ön yüzünden geçer.⁸⁻¹¹

Loblar elipsoid yapıda olmakla beraber, üst pol daha küçük olup, alt pol orta hatta isthmus ile sınırlandırılır. Her lob yaklaşık 2.0-2.5 cm kalınlığında, 2.5-3.0 cm genişliğinde ve 4.0-5.0 cm uzunluğundadır. Piramidal lob sıklıkla mevcuttur ve genellikle sol loba bağlıdır. Bez, sıkı bağ dokusu olan fibröz bir kapsülle sarılmıştır ve daha gevşek olarak pretrakeal fasyaya bağlanır, bu durum bezin yutma ile yukarıya hareketine neden olur. Isthmusun üst kenarı, çoğunlukla krikoid kıkırdığın altında uzanır. Bu nedenle bezin lokalizasyonunda, krikoid kıkırdak iyi bir marker olarak kullanılır.^{8,9,12}

Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi başlıca superior tiroid arteri, inferior tiroid arteri ve en alt tiroid arteri tarafından sağlanır. Sağ ve sol superior tiroid arterleri bezi besleyen temel arteriyel yapılardır. Eksternal karotis arterlerden doğarlar. Inferior tiroid arter komşu venöz trunkus ile normal lokalizasyonlu inferior paratiroid bezlerinin lokalizasyonlarının tesbiti için önemli bir işarettir.¹¹ Sağ tiroid lobu, sola oranla daha fazla kanlanır ve hafif büyüktür. Tiroid bezinin kanlanması, a. carotis externadan çıkan a. thyroidea superior ve truncus thyrocervicalis'ten çıkan a. thyroidea inferior ile olur, nadir olarak arcus aorta bazende truncus brachiocephalicus'tan çıkan a. thyroidea-ima bulunabilir. Bezin venleri genellikle arterlerine eşlik eder. Follikül çevresinden başlayan lenfatikler, perikapsüller, pretrakeal ve derin servikal lenf nodlarına dökülür.

Tiroid bezi, otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarak, kan damarlarının etrafında plexus halinde tiroid bezine girerler. Bezin parasempatik sinir lifleri ise n. vagustan ayrılan n. laryngeus superior ve n. laryngeus inferior'un dalları oluşturur.^{8,9}

FİZYOLOJİ

Tiroid bezinin fonksiyonel üniteleri folliküllerdir. Bunlar 0.05-0.5 mm çapında, çevresel olarak küboid epitelle çevrili ve içerisinde kolloid bulunan oluşumlardır. Ayrıca foliküllerin aralarında parafoliküler ya da C hücresi denilen ve kalsitonin salgılayan hücreler mevcuttur.⁵⁻⁷ Kolloid'in ana maddesi tiroid hormonlarını içeren ve bir protein molekülü olan tiroglobulindir. Tiroglobulin, tiroid hücrelerinin ribozomlarında amino asitlerden sentez edilir. Her bir tiroglobulin molekülü 25 tirozin amino asidi içerir ki, bu amino asitler de tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca maddelerdir.^{11,13}

Hormon yapımı iyodürlerin oksidatif dönüşümü ile başlar. Normal miktarlarda tiroid hormonu sentezi için haftada ortalama 1 mg, yılda 50 mg kadar iyotun besinlerle alınması gereklidir. Alınan iyodürler vücutta organik iyota dönüştürülürler ve tiroglobulin içerisinde tirozinle birleştirilir. Tirozinler ise bir veya iki yerden iyot ile birleşirler (Monoiyodotirozin ve Diiyodotirozin). Daha sonra biraraya gelerek tiroidin aktif hormonlarını meydana getirirler. İki diiyodotirozinin birbiri ile birleşmesi sonucunda tetraiyodotironin (tiroksin, T₄), bir diiyodotirozinin bir monoiyodotirozinle

birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T_3) meydana gelir. Bu hormonlar tiroglobuline bağlı olarak folliküller içerisinde depolanırlar. TSH uyarısı ile proeinaz enzimi aktifleşir ve tiroglobulin molekülleri parçalanarak T_3 ve T_4 açığa çıkar.^{13,14}

Salınan bu hormonların %90'ı T_4 , %10'u T_3 'tür ve bunların %80'ini "tiroksin bağlayıcı globulin" (TBG) taşır. Periferde T_4 bir iyotunu yavaş yavaş bırakarak T_3 haline geçer. Yaklaşık olarak, serumdaki toplam T_4 'ün %0.05'i, toplam T_3 'ün ise %0.5'i serbest olarak bulunur ($F T_3$ ve $F T_4$). T_3 'ün intrasellüler etkisi T_4 'den yaklaşık 4 kez daha fazla ancak T_4 ün etki süresi ise T_3 ten 4 kat daha uzundur.^{13,14}

T_3 ve T_4 ün meydana gelmesi için gerekli tüm reaksiyonlar hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH)'un etkisi ve kontrolü ile oluşur. TSH'nın hipofizden salınımı ve miktarı ise dolaşımdaki serbest T_3 (FT_3) ve serbest T_4 (FT_4) tarafından negatif feedback mekanizması ve hipotalamustan salınan tirotropin relasing hormon (TRH) ile düzenlenir. Hipotalamusun özellikle paraventriküler alanın uyarılması ile TRH salgılanır ve bu da TSH salınımını regüle eder.¹⁴

Tiroid hormonlarının vücuttaki başlıca fizyolojik etkileri dokulardaki protein sentezini ve metabolik aktiviteyi, dolayısıyla oksijen tüketimini arttırmaktadır. Bunu hücrelerdeki mitokondri sayısını ve kristalleri artırarak gerçekleştirirler.^{10,13}

Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi:

Tiroid hormon sentezinin regülasyonu, TSH ve TRH'dan oluşan temel hormonlarla sağlanır.

TRH; tripeptid yapısında olup, hipotalamusun arcuat nükleusu ve median eminensinde yüksek miktarlarda bulunur.^{12,15} Hipotalamus dışında daha düşük miktarlarda gastrointestinal kanal ve pancreas adacıklarında da bulunur.

TRH, hipotalamustan salınarak, hipotalamo-portal sistem yoluyla anterior hipofize ulaşarak TSH sekresyonunu sağlar, artmış seviyelerdeki tiroid hormonları, glukokortikoidler, somatostatin ve dopamin, TRH'nın etkisini azaltır.^{16,17}

Hipotalamusun anterior hipofiz üzerine etkisi, her ne kadar pozitif ise de, en önemli kontrol mekanizması olan tiroid hormonlarının anterior hipofiz üzerindeki negatif feed-back etkisi, bu pozitif etkinin üzerindedir.

TSH; anterior hipofizden salgılanan, büyük polipeptid yapıda bir hormondur. İyotun hücre içine transportunu, hormon sentez basamaklarını ve tiroid salınımını stimüle eder.¹⁸

Kandaki serbest tiroid hormonlarının, artması veya azalması, hipofiz üzerinde negatif feed-back etki yaparak, kandaki TSH seviyelerinin sabit oranlarda kalmasını sağlar.

Tiroid Hormon Sentezi, Depolanması ve Salınımı:

İyotun aktif transportu, TSH'ya bağımlılık gösterir ve folliküler hücrelerin bazal membranında oluşur. Perklorat, perteknetat ve thiyosiyonat gibi birkaç anyon aynı sistemle transport olur ve iyot transportunda kompetitif inhibisyona yol açarlar. Tiroid hormon formasyonu, tirozin aminoasidinin iyodizasyonuna bağlıdır. Okside iyot, biyokimyasal aktif formdur. Bu reaksiyon, hücrede bol miktarda bulunan peroksidaz enzimiyle, folliküler hücrelerin apikal membranında kolayca gerçekleştirilir. Okside edilmiş iyot, tirozin molekülüne incorpere edilerek, fizyolojik olarak inaktif aminoasit yapısında olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) formları oluşturulur. İyotun, iyodotirozin formuna oksidasyonu ve organifikasyonu folliküler hücrelerin iç yüzünde gerçekleşir. İki DIT molekülünün birleştirilmesiyle tiroksin (T_4), 1 DIT ve 1 MIT ile de triiyodotironin (T_3) oluşur. T_3 , T_4 , MIT ve DIT molekülleri içeren hormonlar tiroglobuline bağlanır. İyodize tirozinler, tirozin dehalogenaz enzimi ile serbestleştirilerek dehalogenize edilir ve böylece intratiroidal havuz oluşturulur.¹⁹

Hormon Transportu:

Tiroid bezinden salınan tiroid hormonları, çeşitli proteinlere bağlanarak dokulara taşınır.

Tiroksin (T_4): Dolaşımdaki total tiroksinin, yaklaşık %96-99'u proteinlere bağlıdır. Bunun %60'ı tiroksin binding globuline (TBG), %15-30'u tiroksin binding prealbumine (TBPA) ve %10 oranında ise plazma albumine bağlanır.^{20,21}

Tiroksinin, proteine bağlanmayan fraksiyonu total tiroksinin yaklaşık %0.024'ünü oluşturur ki bu oran, hormonun metabolik aktif kısmını teşkil eder.

Triiyodotironin (T_3): Triiyodotironinin yaklaşık %99.5'i bağlı, %0.36'sı serbest formda bulunur ve serbest T_3 metabolik olarak, en aktif tiroid hormondur.

Triiyodotironinin %20'si, tiroid bezinden direkt olarak salgılanır, geri kalan %80'i ise T_4 'ün periferik monodeiyodizasyonu ile meydana gelir. T_4 'ün periferik monodeiyodizasyonu ile inaktif T_3 elde edilir.^{22,23}

T_3 ve T_4 'ün yarı ömrü, bağlanma farklarına göre değişmekle beraber sirkülasyondaki T_4 'ün yarı ömrü 6.9 gün, T_3 'ün ise 2.5 gündür.

TİROİD PATOLOJİLERİ

I-BENİGN TİROİD PATOLOJİLERİ

A-KONJENİTAL ANOMALİLER

I-Tiroglossal kanal anomalileri: Triglossal kanalın dil kökünden tiroide dek uzanan bir bölge üzerinde herhangi bir yerde açık kalması sonucu ortaya çıkar. Foramen çekum ya da deriye açılan bir sinüs şeklinde olabileceği gibi, iki ucu kör bir tübüler yapı biçiminde de olabilir. Döşeyici hücrelerin sekresyonları ile kistik bir hal aldığı anda ise tiroglossal kist adıyla anılır. Mikroskopik olarak psödostratifiye silialı ya da yassı epitel ile döşeli bir kist görünümündedir. Duvarında müköz bezler ve tiroid dokusu izlenir. Burada, yer alan tiroid dokusu üzerinde gelişen karsinomlar bildirilmiştir.^{20,21}

II-Heterotopik tiroid dokusu: Tiroidin embriyolojik iniş trasesi üzerinde dil kökünden, tiroidin normal olarak bulunduğu bölgeye kadar herhangi bir yerde heterotopik tiroid dokusu izlenebilir. Ayrıca mediasten de heterotopinin sık görüldüğü bölgelerden biridir. Heterotopik doku histopatolojik olarak normal tiroid dokusundan farklı değildir. Heterotopik tiroid dokusunda da normal yerleşimli tiroid bezinde ortaya çıkabilecek her türlü hastalığa rastlanabilmektedir.^{11,20,21}

III-Agenezi: Lob agenezisi popülasyonda %0.1'den daha az sıklıkla görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Sol lob agenezisi sağdan daha sıktır. Tiroid lobunun agenezisi bezde fonksiyonel bir yetersizlik oluşturmaz.^{11,21}

IV-Hipogenezi: Tiroid lobunun hipogenizisi daha sık görülen bir antitedir. Sonogramlarda transvers imajlarda, iki lob arasında en az %50 oranında boyutsal bir asimetrisinin görülmesi ile tanı konur. Bu malformasyonda da bezüler fonksiyon yetersizliği yoktur.^{11,21}

B-TİROİDİTLER:

Akut, subakut ve kronik formları vardır.

I-Akut tiroidit: Enfeksiyon ajanları ile meydana gelirler. Viral veya bakteriyel orijinli olabilirler. Üst solunum yolunun akut enfeksiyonları, sepsis, baş-boyun bölgesi travmaları nedeniyle meydana gelebilirler. Bağışıklık sisteminin bozuk olduğu durumlar, yaşlı ve düşkün hastalarda daha sık rastlanır. Bakteriyel ajanlar ön planda yer alır. Viral etkenler nadirdir. Morfolojik olarak nötrofilden zengin iltihabi infiltrasyon ve nekrozla karakterlidir.^{24,25}

II-Subakut tiroidit: Viral orijinli olup, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası ortaya çıkarlar. Hastalık birkaç hafta içerisinde kendi kendini sınırlar. Kortikosteroid kullanımı iyileşmeyi hızlandırır.

-Subakut Granüloamatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi): Genellikle orta yaşlı kadın hastalarda, boğaz ağrısı ve tiroid bölgesinde hassasiyet ile ortaya çıkar. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, bazı virüslerin neden olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın birkaç hafta, birkaç ay sürebilen seyri sırasında hipertiroidi ve hipotiroidli dönemler görülebilirse de sonuçta ötiroid duruma dönme ve tamamen iyileşme kuraldır.²⁶⁻²⁸

Mikroskobik olarak tiroid normalin iki katına varabilecek şekilde büyümüştür. Olay tüm bezi tutar ancak büyüme genellikle asimetriktir. Tiroid normale oranla serttir fakat çevreye yapışıklık göstermez. Mikroskobik olarak belirgin iltihabi bir infiltrasyon ve yabancı cisim tipi dev hücreleri bulunduran granülom yapıları izlenir.^{6,21}

-Riedel Tiroiditi: Yetişkin hastalarda görülen son derece nadir bir hastalıktır. Aslında olay primer olarak tiroidin hastalığı değildir. Boyun bölgesinde yer alan yapıları tutan, fibrozisle karakterize bir hastalıktır. Tutulan bölgeler ileri derecede serttir, dokular birbirinden ayrılmaz ve klinik olarak kanser izlenimi doğurabilir. Tiroid dokusunun tamamen ortadan kalktığı fibrotik bölgeler yanında normal görünümünde bölgeler bulunabilir.^{6,21,25}

III-Palpasyon tiroiditi: Palpasyon tiroiditi gerçek bir lezyondan çok histopatolojik bir bulgudur. Özellikle cerrahi olarak çıkarılan tiroidlerin önemli bir kısmında rastlanır. Tiroidde minör travmalara karşı gelişen bir cevap olduğu düşünülmektedir.^{21,25}

IV-Kronik tiroidit (Otoimmün tiroidit, Lenfositik tiroidit ve Hashimoto tiroiditi):

Otoimmün Tiroidit: Burada tiroid fonksiyonlarını bozan otoantikorlar sözkonusudur.^{25,28,29} Otoimmün tiroiditin multifaktöriyel ve bir çok gen etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmekte, hastalık diğer bir çok otoimmün mekanizma ile oluşan hastalıklarla (örneğin; Tip I diabet, otoimmün ensefalopatiler, kollagen doku hastalıkları, romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi.) birlikte görülebilmektedir. Supresör T lenfositlerde organa spesifik bir defekt olduğu ileri sürülmektedir. Otoimmün tiroiditte tiroglobulin, TSH reseptörleri ve diğer folliküler antijenlere karşı otoantikorlar izlenmektedir.^{25,28,30-32}

Lenfositik Tiroidit: Genellikle asemptomatik guatr nedeniyle başvuran çocuk ve genç yaşta hastalarda izlenir. Makroskobik olarak glan büyük, sert kıvamlı ve açık renklidir. Mikroskobik olarak saçılmış şekilde yer yer germinal merkezler oluşturan lenfositler izlenir. Follikül epiteli normal görünümündedir.³²

Hashimoto Tiroiditi: Struma lenfomatoza olarak da bilinen bu hastalık genellikle 40 yaş üzerinde kadınları tutar. Tiroidde bazen trakea ve özefagusa bası ile de birlikte olabilen diffüz ve sert kıvamlı büyümeye yol açar. Hastalık başlangıçta

hipertiroidi, sonraki aşamalarda hipotiroidi ile karakterizedir. Makroskobik olarak bez diffüz olarak büyümüştür. Bazen bezdeki bu büyüme asimetrik ve nodüler özellikte olabilir. Kıvam serttir ancak bu özellik Riedel tiroiditindeki kadar belirgin değildir ve çevre dokulardan kolay ayrılır. Nadiren Hashimoto tiroiditine lenfositik adrenalit, lenfositik interstisyel pnömonit gibi başka organların iltihabi infiltrasyonu da eşlik edebilir. Tiroid bezinde malign lenfoma ve papiller kanser gelişimi Hashimoto tiroiditinin komplikasyonları arasındadır.^{6,10,28,29,32-34}

C-HİPERPLAZİLER:

I- Dishormonojenik Guatr: Tiroid hormonlarının yapımında görevli enzimlerin eksikliği ile meydana gelen patolojik durumlardır. İyot transportunda, tiroglobulin sentezinde, sekresyonunda, tiroid hormonlarının transportunda ve daha pek çok basamakta defektler bildirilmiştir.^{6,20,21}

II-Graves Hastalığı (Diffüz Toksik Guatr, Basedow Hastalığı, Tirotoksikoz, Eksoftalmik Guatr): Genç yetişkin kadınlarda, kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, eksoftalmi, irritabilite, taşikardi, iştah artışı ve guatr ile ortaya çıkar. T₃, T₄ düzeyinde yükseklik, radyoaktif iyot alımında artış ve düşük TSH düzeyleri ile karakterizedir. Makroskobik olarak bezde simetrik diffüz büyüme gözlenir. Mikroskobik olarak folliküller, belirgin papiller yapılar oluşturan hiperplazik özelliktedir. Graves hastalığında tiroid kanseri insidansının normale oranla artış gösterip göstermediği tartışmalıdır ancak riski önemli oranda artırmadığı düşünülmektedir. Graves hastalığı diğer hipertroidi nedenlerinde olduğu gibi hamilelikte birçok komplikasyonlara yol açmaktadır.^{6,33,35-38}

III-Nodüler Guatr (Nodüler Hiperplazi, Adenomatoid Guatr, Adenomatöz Hiperplazi): Guatr tiroid bezinin büyümesine verilen isimdir. Tiroidin en sık rastlanan patolojisi olup, pik insidans 35-50 yaşları arasındadır. ABD de yapılan çalışmalarda, adult popülasyonda palpe nodüllerin sıklığı %4-7 olarak bulunmuştur ve kadınların erkeklerden daha sık etkilendiği gözlenmiştir. Nodüler tiroid hastalıkları nispeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri nadirdir ve tüm malignitelerin %1'inden daha

azını oluşturlar. Bu nedenle tiroid nodüllerinin çok büyük bir kısmı benign olarak kabul edilebilir.^{39,40}

Nodüler tiroid hastalıklarına endemik ya da sporadik olarak rastlanır. Endemik olarak bulunduğu bölgelerde su ve toprakta iyotun az olarak bulunması ile ilişkilidir. Ayrıca içme suyunda nitrat kontaminasyonu olan bölgelerde de guatrın endemik olduğu bildirilmektedir. Gatseva ve arkadaşları, içme suyunda nitrat yüksekliği olan bir kasabada, 6-14 yaş grubu çocuklarda yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada, bu yaş grubunda %40.9 oranında guatr geliştiği gözlemlemişlerdir.⁴² Spodarik olarak izlendiği durumlarda ise etiolojide diyetteki hafif iyot eksikliği, böbrekten iyot atılımının fazla olması, tiroidi stimüle eden immünglobulinlerin varlığı gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır.^{11,39,40}

Klinik olarak hastaların çoğu ötiroidtir. Küçük bir bölümünde hipertiroidi izlenebilirse Graves hastalığında izlenen ekzoftalmi bunlarda izlenmez. Tiroid genellikle multinodülerdir, ancak bazen tek bir dominant nodül olabilir ve klinik olarak neoplazilerle karışır.^{10,11,39-42}

Dominant bir nodülün olduğu durumlarda folliküler adenomdan ayırım oldukça güçtür ve bu ayrımı yapmakta kullanılabilecek kriterler kesin değildir. Ancak folliküller adenomda çevredeki folliküller üzerinde bası bulgularının olması, folliküllerin çevre parankimden daha küçük çapta olması ve enkapsülasyonunun nodüler hiperplaziye oranla daha belirgin olması genellikle ayrımı sağlar.^{11,40}

D-TİROİDİ ETKİLEYEN DİĞER NONNEOPLASTİK DURUMLAR:

I-Radyasyon: Düşük doz radyasyon papiller kanser gelişimini arttırmaktadır. Hodgkin hastalığı nedeniyle RT uygulanan hastalarda gelişen en sık tümörlerde tiroid, cilt ve memede görülmektedir. Baş boyun bölgesine tedavi amacıyla uygulanan radyasyon, bezde fokal fibrozis ve lenfositik iltihabi infiltrasyonun meydana gelmesine sebep olmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisine bağlı olarak tiroid de yaygın bağ dokusu gelişimi, folliküllerde şiddetli atrofi olduğu bilinmektedir ancak, tiroid kanseri prevalansında önemli bir artışa neden olmadığı düşünülmektedir.^{6,43,44}

II-Hemokromatozis: Sekonder ya da primer hemokromatozisli hastalarda follikül epitelinde demir birikebilme ve bu nadir olarak tiroid fonksiyonunda bozulmaya sebep olabilmektedir.¹⁰

III-Amiloidozis: Primer ve sekonder amiloidoziste genellikle perivasküler ve stromal lokalizasyonlu amiloid depolanması görülebilmektedir. Bu durumlarda amiloidden zengin bir medüller karsinom ile histopatolojik ayırım problem teşkil edebilir.¹⁰

II-MALİGN TİROİD PATOLOJİLERİ

TİROİD TÜMÖRLERİ

En sık görülen endokrin kanseri olan tiroid kanserleri tüm kanser ölümlerinin %0.4'ünü oluşturduğundan, istatistiki olarak küçük bir sağlık problemi gibi gözüküyorsa da otopsi verilerinde tiroid bezinde %0.1-2.7 oranında karsinom saptanmış olması ve erişkinlerde nisbeten benign davranmasına karşın, şüphelenilmeyen mikrokarsinomaların (çapı 0.5 cm den az) %5.7 gibi yüksek oranda bulunması, tiroid kanserlerinin ne kadar yaygın olduğunu göstermeye yeter. Ancak küçük çaplı tümörlerin de metastaz yapabileceği ve nadiren de olsa ölümcül olduğu unutulmamalıdır. Yine önemli oranda tiroid kanserinin yaşam süresince tanı konmadığı ve hastaların ölüm nedeni olmadığı açıktır. Kadın-erkek oranı 2/1 dir ve ABD de her yıl her 1 milyon kişiden 40'ına yeni tiroid kanseri tanısı konmaktadır. Otuz yıllık bir takip sonrası diferansiye tiroid kanserleride spesifik ölüm oranı %8 olarak saptanmış olsa da rekürrens oranı 3 kat daha fazladır.⁴⁵

Tümör çocuklarda nadirdir. Ancak yaşın ilerlemesiyle sıklığı artar. Endemik guatr bölgelerinde sıklığının artıp artmadığı kesin belirli değilse de bazı araştırmacılar anaplastik karsinoma oranında nisbi bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise folliküler kanserin iyot yetmezliği olan bölgelerde daha sık bulunduğunu bildirmişlerdir.⁴⁵

Etyoloji

Tiroid kanserlerinde radyasyonun etkisi belirlenmiştir. 200-700 rad'lık radyasyon almış kişilerde 20-25 yıl sonra tiroid kanser insidansının arttığı saptanmıştır. Bir araştırmada 500 rad civarında radyasyon alan şahıslarda tiroid kanser insidansı %2 olarak bulunmuştur ve bunlar genellikle multisentrik lokalizasyonludur. Graves hastalığı ile tiroid kanseri birlikte görülebilir. Differansiye kanserli hastalarda HLA-DR1 ve HLA-DR7'nin daha sık bulunduğu saptanmıştır. Tiroid karsinomu çeşitli familial sendromlarla birlikte bulunabilir. Örneğin; Cowden hastalığı, familial adenomatöz polipozis ve Gardner sendromunda tiroid kanseri sıklıkla bulunur.^{45,46}

Pataloji

Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) 1988'de yaptığı sınıflamaya göre malign tümörleri papiller, folliküler, medüller, anaplastik kanser olmak üzere 4 ana tipe ayrılmıştır. Papiller ve folliküler kanserler follikül epitel hücresinden kaynaklanırken medüller kanserler parafolliküler C hücresinden kaynaklanır.

Malign tiroid tümörlerinin histolojik tanısı kolaydır, fakat bazı tümörlerin tanısında zorluklar olabilir. İri, veziküler nukleus, artmış mitoz, hiper kromazi, tiroid kapsülüne veya etraftaki dokulara, kan ve lenf damarlarına invazyon ve normal folliküler yapının kaybolması önemli özelliklerdir.⁴⁷

Tiroid tümörlerinin sınıflaması;

I. Primer Tümörler;

1. Epitelyal tümörler;

Folliküler hücre kaynaklı tümörler;

a. Benign olanlar;

Folliküler adenomlar;

1. Klasik.

2. Varyantlar.

b. Malign olanlar: Karsinomalar;

1. Diferansiye;

Folliküler Karsinoma.

Papiller Karsinoma;

a. Klasik,

b. Varyanlar.

2. Az diferansiye karsinomalar;

İnsüler karsinoma.

Diğerleri.

3. Anaplastik karsinoma.

2. C Hücre Kaynaklı Tümörler;

Medüller Tiroid karsinoma.

3. Malign Lenfoma.

4. Çeşitli Tümörler;

Sarkom, Fibrosarkom, Epidermoid, Mukoepidermoid karsinoma.

II. Sekonder Tümörler (Metastatik).

III. Tümör-Like Lezyonlar.

Papiller lezyonlar infiltratif ve multisentrik olma eğilimindedir. Bunların kan damarlarına invazyon eğilimi azdır ve psammoma cisimcikleri içerirler. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalanını varyantları oluşturur.

A-İyi prognozlu papiller kanser varyantları:

- 1- Mikrokarsinoma (occult).
- 2- Enkapsüle varyant.
- 3- Solid varyant.
- 4- Folliküler varyant.

B- Kötü prognozlu papiller kanser varyantları:

- 1- Uzun hücreli (Tall cell) varyant.
- 2- Onkositik (oksifil) varyant.
- 3- Kolumnar hücreli varyant.
- 4- Diffüz sklerozan.

Folliküler karsinomlar sıklıkla kapsül içindedir. Damar ve kapsül invazyonu tipik özellikleridir. Folliküler karsinomun minimal invaziv tipleri vardır. Hurthle hücreli karsinoma tanısı için de kapsül veya damar invazyonunun gösterilmesi gerekir. Tiroid

kanserleri genellikle gençlerde multisentrik olarak görülür ve tümörlerin %20-80 oranında multisentrik olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

Bazen hem papiller hem de folliküler tümörler 0.5 cm çapında küçük lezyonlar şeklinde olabilir. Etrafında yoğun fibrotik reaksiyonun olduğu bu günümüzde papiller mikrokarsinoma olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle benign gidişli olsalar da bazıları lenf bezlerine ve uzak organlara metastaz yapabilirler. Medüller tiroid kanserleri parafolliküler C hücrelerden kaynaklanır. Familial MEN IIA ve MEN IIB'nin bir komponenti olabilir ve kanser gelişmeden önce C-hücre hiperplazisi vardır.

Tiroid kanserlerinin patoloji sonuçları belirtilirken tümör çapının mutlaka raporda belirtilmesi gerekir. Çünkü yapılan çalışmalar tümör çapı ile prognoz arasında sıkı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle tümör çapının bilinmesi durumunda tedavi yaklaşımında ona göre düzenlenecektir.⁴⁹

Klinik olarak tiroid karsinomu genellikle tiroid bezinde nodül veya kitle şeklinde kendini gösterir. Genellikle asemptomatiktir ve rastgele saptanabilir. Çok nadiren bir neoplazm ağırlı ve lokal semptomlara neden olmuş bir kitle şeklinde veya nadiren diffüz guatr şeklinde karşımıza çıkabilir. Bazen hastalar ilk olarak vücudun diğer tarafındaki metastatik nodüller, patolojik kırıklar veya çok nadiren hipertiroidizm ile karşımıza çıkabilir.⁵⁰

Papiller kanserler çocuklukta da görülebilir, ancak 30-40 yaşlarında sıklığı artar. Bu tümör tiroid bezinde uzun zaman sessiz kalabilir ve hastaların yarısında multisentriktir. Bu tümörler hiçbir semptom vermeden veya ölüme neden olmadan yıllarca mevcut olabilir. Genç erişkinlerde genellikle benign seyirlidir ve 40 yaş altında nadiren ölüme neden olur. Yaşlı hastalarda daha invaziv seyreder ve bazen undiferansiye kanser gibi davranır. Papiller kanserlerin hemen çoğunluğunda ilk tanı konduğunda metastazlar İyot-131 (I-131) uptake yapma özelliğindedir. Çok nadiren bu lezyonlar tiroid hormonu üretirler. Graves'li hastalarda diferansiye kanser birlikte olabilir ve daha hızlı seyrettiği bildirilmiştir. Bu nedenle bu tür hastalarda total tiroidektomi, I-131 ablasyonu ve dikkatli takip gerekir.^{45,46,48}

Folliküler kanser daha yaşlılarda oluşur ve 50'li yaşlarda pik yapar. Folliküler kanser sıklıkla yavaş büyüyen bir tiroid kitlesi şeklinde gelişir ve ilk tanı konulduğunda olguların %25'inde ekstratiroidal invazyon, %5-10'unda lokal lenf bezlerinde ve % 10-20'sinde ise uzak metastaz vardır. Tiroidi çevreleyen kaslarda ve trakeaya direkt

invazyon karakteristik özelliğidir ve tamamen operasyon ile temizlenebilmesi bu özelliğine bağlıdır. Folliküler kanser akciğer ve kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Kemik metastazları osteolitikdir. Sıklıkla lezyonlar I-131 uptake yaparlar. Papiller kansere göre mortalitesi daha fazladır. Tanıdan 10-15 yıl sonra mortalite oranı %10-50 arasındadır. Hurthle hücreli karsinomalar folliküler kanserler gibi davranış gösterir. Rekürrens eğilimi fazladır ve lokal invazyonla ölüme neden olur. Bu tümörler I-131'i iyi uptake yapmazlar. Undiferansiye tümörler çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir, küçük hücreli, büyük hücreli, karsinosarkoma ve epidermoid karsinoma isimlerini alırlar. Bu tümörler lokal invazyon ve boyun yapılarında bası yapma eğilimindedir ve lenf bezlerine ve akciğere metastaz yaparlar. %10'u ilk saptandığında rezekte edilebilir durumdadır.^{46,48}

Anaplastik karsinom en fatal solid tümörlerden birisidir. Tipik olarak son zamanlarda hızlı büyüyen tiroid nodülü veya kitlesi vardır. Sıklıkla ilk tanı konulduğunda tümör inoperabl olabilir. Ancak rezektabl ise total tiroidektomi veya mümkün değilse tümörün olduğu tarafa lobektomi ve bitişik yumuşak dokuların geniş sınırlarla rezekte edilmesi uygundur. Solunum yoluna bası varsa veya eksternal radyoterapi sonrası solunum yolu basısı gelişmiş ise trakeostomi yapılabilir. Cerrahi artı eksternal radyoterapi ve arkasından kemoterapi uygulanmalıdır. Anoplastik karsinoma I-131 uptake yapmadığı gibi TG sentezi de yapmaz. O nedenle tedavi izleniminde I-131 tarama ve tedavisi ile TG ölçümlerinin faydası yoktur. T₄ ile TSH supresyon tedavisi faydalı değildir. Ancak replasman tedavisi yapılmalıdır. Nadiren önceden iyi diferansiye papiller veya folliküler karsinoma tanısı almış olgularda anaplastik karsinoma gelişebilir. Bazı tümörler orta derecede de diferansiasyon gösterirler ve tümör büyümesi yavaş olabilir. Bu olgularda rezekte edilebilen tümör çıkarılır ve eksternal radyoterapi çıkarılamayan tümör için uygundur.^{47,49,50}

Tiroidin primer Non Hodgkin lenfoması nadir bir tiroid tümörüdür ve hızlı büyüyen bir guatrda özellikle yaşlı hastalarda ve otoimmün (Hashimoto) tiroiditi nedeniyle hipotiroidizmi olan hastalarda şüphe edilmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ilk yapılacak işlemdir. Tanı sonrası hasta klinik olarak bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MRI) ile evrelendirilir.

Medüller tiroid karsinomu (MTK) familial olabileceğinden değişik tedavi yaklaşımı gerektirir. Eğer operasyon öncesi nodül veya lenf bezi biyopsisi ile MTK

tanısı önceden konursa feokromositoma tanısı için uygun biyokimyasal testler yapılmalıdır. Feokromositoma saptanırsa tiroid cerrahisi öncesi çıkarılmalıdır. MTK tedavisinde total tiroidektomi ve lenf bezi diseksiyonu veya boyun diseksiyonu yapılarak çıkarılabildiği kadar metastazlı nodül çıkarılır. Postoperatif kalsitonin düzeyi operasyonun yeterli yapıp yapılmadığı hakkında bilgi verir.^{47,51}

Ayrıca kalsitonin düzeyleri yüksekliğinin hastanın takibinde rekürrens ve tümör odağının saptanmasında faydalıdır. Fakat kalsitonin düzeyi 50 pg/mL'nin altında olduğu olgularda odağı saptamak zordur. Postoperatif rezidü tiroid dokusu için I-131 ablasyon tedavisi uygulanır. I-131'in tedavisinin direkt olarak MTK lezyonları üzerine etkisi olmasa da komşu hücrelerin harabiyeti sırasında kısmen MTK hücrelerinin de etkilenebildiği ileri sürülmüştür. Ayrıca tiroid sintigrafisinde Thallium-201 (Tl-201), Gallium-67 (Ga-67), MTK' lu lezyonların gösterilmesinde ve takipte Teknesyum-99m (V) Dimercaptosuccinic acide (Tc-99m (V) DMSA), In-111 Oktreotid, I-131 MIBG, Talyum-201 (Tl-201), Teknesyum-99m Methoxyisobuthylisonitril (Tc-99m MIBI, sestamibi), gibi ajanlarla tarama sintigrafisi yapılabilir. Devam eden veya nüks eden MTK'da en iyi tedavi cerrahidir. Çıkarılabildiği kadar tümör çıkarılmalıdır. Çünkü diğer tedavilerin etkisi azdır. İlerleyen ve rezeke edilemeyen tümörlerde eksternal radyoterapi uygulanabilir. Ancak bunun yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Kemoterapi de genellikle etkisizdir. Uzun süreli tümör mevcudiyetinde semptomatik tedavi yapılır. Bu vakalara somatostatin analogları (oktreotid) verilebilir.⁴⁶

MTK'lu hastaların %20-25'i familiyaldır ve multipli endokrin neoplazi (MEN) Tip2a veya 2b'nin bir komponenti olabilir veya MEN olmadan sadece familiyal olabilir. Klinik olarak hastalık belirgin olmadan tiroidektomi yapılırsa MTK'da iyileşme sağlanabilir. MEN olan hastaların kalsiyum + pentagastrin stimulasyon testi ile her yıl 25 yaşına kadar takip edilmesi, kalsitonin yüksek bulunursa tiroidektomi yapılması gerekir. Çünkü nodül oluşmadan önce MEN'li hastalarda malign hücrelere rastlanılabilmektedir. Familiyal MTK otozomal dominant olduğundan tüm birinci dereceden akrabalar taranmalıdır.⁴⁹

Malign tiroid hastalığı düşündürülen durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Tiroid bezinde özellikle tek nodül tesbit edilmesi,
- Hastanın çok genç ya da yaşlı olması,
- Erkek cinsiyet,

- Ailede ya da hastada MEN anamnezi veya kuşkusu bulunması,
- Çocuklukta boyuna radyoterapi uygulandığının tesbiti,
- Nodülün 4 cm (bazı yazarlara göre 3 cm)'den büyük olması,
- Tiroidde sert veya çok sert kitlesel büyümenin olması,
- Dokuda hassasiyet, seyrek olarak ağrı varlığı,
- Mevcut guatrda ani büyüme,
- Bölgesel lenfadenopatinin bulunması,
- Ses kısıklığı, vokal kord paralizi, stridor ve disfaji varlığı,
- Akciğer, kemik ve karaciğerde metastaz varlığı,
- Kronik tiroidit zemininde nodülde büyüme,
- T₄ supresyonuna rağmen nodülde büyüme.⁴⁰

TİROİD BEZİNİN İNCELEME YÖNTEMLERİ

I-ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Tiroid bezinin muayenesinde, başlangıçta iyi bir anamnez ve fizik muayene esastır.

Hastanın geçmişte boyun bölgesine yönelik radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, yaşı sorgulanmalıdır. Çocukluk çağında lenfoma ve benzeri hastalıklar nedeniyle boyun bölgesine 2000 Rad ve üzerinde radyoterapi uygulanımı tiroid kanseri riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Yaşlı hastalarda gençlere oranla bez daha küçüktür ve nodüller guatr Graves hastalığına göre daha fazladır.^{10,11,52}

Hastanın yaşadığı bölge de guatrın bazı coğrafi bölgelerde endemik olması nedeniyle sorgulanmalı, medüller tiroid kanserlerinde aile hikayesinin varlığı araştırılmalıdır.^{10,11,52}

Daha sonra inspeksiyon ve palpasyon ile bezin boyutları, nodül olup olmadığı, servikal alanlarda LAP varlığı, oskültasyonda trill olup olmadığı araştırılmalıdır.¹¹

II-TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yöntemler **invitro** ve **invivo** testler olarak iki gruba ayrılabilir.⁵

İnvitro Testler:

T₃, T₄, serbest T₃, serbest T₄ ve TSH tayini: Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli testlerdir.

T₃ resin uptake testi: Bu testin esası, TGB'nin T₃'ü bağlama kapasitesinin ölçülmesine dayanır. Normal değer $\pm 25-35$ 'dir.

Tiroid antikorlarının tayini: Tiroglobuline, mikrozomlara ve reseptörlere karşı oluşan olmak üzere üç tür antikor oluşur (antitiroglobulin, antimikrozomal antikorlar ve tiroidi stimüle eden immün globulinler).^{5,27}

İnvivo Testler:

TRH stimülasyon testi: Bu test, sınırda hipertiroidizmin ve hipotiroidizmin nedeninin araştırılmasında kullanılır.⁵

TSH stimülasyon testi: Bu testin esası TSH uyarısına karşı tiroidin verdiği cevabın araştırılmasına dayanır. TRH testinin kullanıma girmesi ile değerini kısmen kaybetmiştir.⁵

T₃ supresyon testi: Bu test hiperaktif nodül veya hiperaktif tiroid bezinin otonom veya kontrol altında çalıştığını göstermek için kullanılır. Bazen hiperaktif otonom nodül bulunmasına karşılık sağlam tiroid dokusu supresyona uğrayarak yanlış pozitif sonuç verebilir.

Diğer testler, tiroid uptake testi, perklorat washout testi, tiroid sintigrafisi tiroid uptake ve ağırlık hesabı, floresan tiroid sintigrafisidir.⁵

III-TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroid sintigrafisi ile tiroidin büyüklüğü, pozisyonu, yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi edinilir. Gama kamera ile pinhol kolimatör kullanılarak yapılan tiroid sintigrafisinde 4-6 mm büyüklüğündeki lezyonlar gösterilebilir. Tiroid sintigrafisi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Guatr,
- 2- Boyunda palpe edilen kitle mevcudiyeti,
- 3- Klinik hipertiroidizm ve hipotiroidizm,
- 4- Tiroidit,
- 5- Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar,
- 6- Plonjan guatr şüphesi,
- 7- Tiroid operasyonu öncesi ve sonrası,
- 8- Tiroid kanseri tanısı konmuş hastalar,
- 9- Tiroid kanser metastazlarının araştırılması.^{5,27}

Görüntüleme Ajanları:

Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyoizotoplar Tc-99m perteknetat (Tc-99m perteknetat), İyot-131 (I-131), İyot-123 (I-123) dır.^{5,29} Ayrıca tiroid sintigrafisinde Tl-201, Ga-67, Tc-99m MIBI, Tc-99m (V) DMSA sekonder görüntüleme ajanı olarak kullanılır.

Tc-99m perteknetat: Bugün ucuz olması nedeni ile tiroid bezinin sintigrafik görüntülenmesinde Tc-99m perteknetat tercih edilmektedir. Ancak bazı hastalarda iyot ile sintigrafi yapmak gerekir. Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisi için İV olarak 5-10 mCi aktivitenin verilmesinden 20 dakika sonra pinhol kolimatör kullanılarak çekim yapılması önerilir. Ancak paralel delikli kollimatör de kullanılabilir. Tiroid kartilajı, jugulum ve varsa nodül üzerine işaretler yerleştirilir. 100.000-300.000 sayım toplanarak önden görüntü alınır. Tiroidin arkasına yerleşen nodüller sağ ve sol oblik pozisyonlardan alınan görüntüler ile daha iyi gösterilebilir. Ayrıca Tc-99m enjeksiyonu gama kamera altında yapılarak dinamik kayıt ile tiroidin kanlanması araştırılabilir. Tc-

99m, tiroid bezinde aktif transportla tutularak tiroid bezinin yakalama fonksiyonunu gösterir. Saf gama ışını yayar, gama ışınının enerjisi 140 keV'dir ve fiziksel yarı ömrü 6 saattir. Tiroide düşük radyasyon dozu oluşturur. Tc-99m tiroidin sadece yakalama fonksiyonunu gösterirken, I-131 tiroidin organifikasyonunu da gösterir. Sintigrafide I-131 ile hipoaktif olan nodül, perteknetat ile hiperaktif veya normoaktif olabilir. Bu görünüm nadirdir ve hastaların %1'inde rastlanır. Bu nedenle postoperatif dönem hastaların değerlendirilmesinde ve tiroid kanser metastazlarını göstermek için I-131 kullanılır.^{27,53}

Teknesyum tiroid bezinde tutulma oranı iyota göre düşüktür; dolayısıyla çevre vasküler yapılar ve tükürük bezinin görüntüleri Teknesyum çalışmalarında tiroidin iyi görülmesini engelleyebilir. Ayrıca Tc-99m perteknetat küçük tiroid nodüllerini değerlendirmede yetersiz kalabilir.^{5,27,53,54}

Normal tiroid sintigrafik görünümü kelebek veya V harfi şeklindedir. İsthmusun görünümü değişiktir, çok ince veya çok belirgin olabilir veya hiç olmayabilir. Triglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob olguların çok azında görülür ve loblardan yada isthmustan yukarı doğru seyreden bir uzantı şeklindedir. Tükürük bezlerinden salgılanan Tc-99m'in özefagusta birikerek piramidal lob görünümünü verebileceği unutulmamalıdır. Bu görüntü hastaya su içirmekle kaybolur.^{5,27}

Normal erişkin tiroid bezinin ağırlığı 15–30 gramdır. Tiroid bezinin ağırlığı gama kamera üreticilerinin özel olarak geliştirmiş oldukları yazılımlar kullanılarak kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Bu sayede hem tiroid bezinin morfolojisi hem ağırlığı birlikte değerlendirilebilmektedir. Örneğin; General Elektrik firmasının tarafından üretilmiş olan gama kameralarda tiroid ağırlık hesabı için geliştirilmiş olan yazılım kullanılarak tiroid bezininin ağırlığı aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$A_{sağ} = 0.326 \times (40 / C_1 \times \text{Zoom faktörü})^3 \times S_{sağ}^{3/2}$$

$$A_{sol} = 0.326 \times (40 / C_2 \times \text{Zoom faktörü})^3 \times S_{sol}^{3/2}$$

$$A_{Top.} = A_{sağ} + A_{sol}$$

$A_{sağ}$: Sağ lobun ağırlığı,

A_{sol} : Sol lobun ağırlığı,

$A_{Top.}$: Toplam ağırlık,

C₁: Sağ lobdaki max. count.

C₂: Sol lobdaki max. count.

I-123: Tiroid görüntülemesi için ideal bir ajan olmasına rağmen siklotron ürünü olması ve fiziksel yarı ömrünün kısa olması kullanımını kısaltmıştır.^{5,27,54}

I-123, tiroid bezi tarafından hem trapping edilir, hemde hormonların sentezine katılır. Bu sayede tiroid fonksiyonlarının tamamını değerlendirmek mümkündür. I-123'ün bir siklotron ürünü olması, fiyatının pahalı olması kullanımını önemli ölçüde kısıtlar. Ayrıca I-123'ün saf olmaması, içerisinde yüksek enerjili foton emisyonuna sahip I-124, I-125 ve I-126 içermesi, görüntü kalitesini düşürür ve total radyasyon dozunu artırır.^{49,50}

Fizyolojik organifikasyonun değerlendirilmesinde, oral kullanımı takiben 8 saatten önce görüntüleme yapılamaz. Erken görüntüler, sadece tiroid bezinde radyonüklid maddenin trapping'ini gösterir.⁵⁵

Tiroid bezinin maruz kaldığı total radyasyon dozu, perteknetat'a göre yüksektir. Bunun yanında tüm vücut radyasyon dozu daha düşüktür.

I-131: Tiroid bezinde aktif transportla tutulup organifiye olduğu için fonksiyone tiroid dokusunun değerlendirilmesinde kullanılan rutin radyofarmasötikdir. Gama ve beta ışını yayar. Beta ışınından dolayı tiroid de yüksek radyasyon dozu oluşturduğu için tedavi amacı ile kullanılır. Ayrıca I-131'in uzun yarı ömrü ve fonksiyonel metastatik tiroid kanseri odaklarında tutulduğu için geç görüntülerin alınabilmesine imkan vermektedir. Tanı amacı ile kullanılan I-131 dozu çok düşüktür. Gama ışını enerjisi yüksek olduğu için substernal tiroid dokusunun görüntülenmesinde de kullanılır. Angusti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, I-131 ile tedavi edilen hastalardaki kanser prevalansının genel popülasyondaki kanser prevalansından farklı olmadığı sonucuna varmışlardır.^{5,43}

Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan radyofarmasötiklerinin karakteristik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Radyo-nüklid	Principal Emission	Fiziksel yarı ömür	Görüntüle-me zamana	Tiroid'in maruz kal. Rad.	Tüm vüc. maruz kal. Rad.	Kullanılan doz*
I-131	364 keV	8.05 gün	24 saat	75	0.22	30-50µCi orl
Tc-99m	140 keV	6 saat	20-30 dk.	1	0.06	5 mCi IV
I-123	159 keV	13.3 saat	4-24 saat	3-6	0.01	200-400 µCi

Tablo-1: Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötiklerinin karakteristik özellikleri.

*Diagnostik amaçlı çalışmalar için.

Tl-201: Daha çok myokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bu radyofarmasötiğin, primer ve rekürrent lezyonların gözlenmesinde sensitivitesinin %88, spesivitesinin ise %94 olduğu bildirilmiştir.²⁷

Ga-67: Tümör ve enflamatuar lezyonların görüntülenmesinde kullanılmasına rağmen, tiroid kanserinde sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle yaygın olarak kullanılmayan bir radyofarmasötiktir.⁵

Tc-99m MIBI (Sestamibi): Myokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bu radyofarmasötiğin değişik neoplazmalarda tutulduğu gösterilmiştir. Tiroid ve paratiroid adenomlarında, rekürrent medüller tiroid kanserlerinde, Hurthle hücreli tiroid kanserlerinde, primer tiroid lenfomasında tutulur. Tc-99m Sestamibi Tl-201'e alternatif olarak tiroid kanser görüntülenmesinde kullanılmaktadır.^{5,27}

Tc-99m DMSA: Medüller tiroid kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Sensitiviteleri %50-80'dir. Papiller ve folliküler tiroid kanserlerinde tutulmaz. Tüm vücut taraması ile hastalığın evrelendirilmesi cerrahi tedavinin planlanmasında faydalıdır. Ayrıca rezidüel tümör dokusunun araştırılmasında da kullanılır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda halen medüller tiroid kanseri lokalizasyonunu tespit etmede en iyi ajandır.²⁷

Floresan Tiroid Sintigrafisi: Tiroid bezi içerisindeki iyot ($I-127$) dağılımını gösteren bir tekniktir. Floresan sintigrafide tüm vücudun radyasyona maruz kalmaması, tiroidin minimal radyasyon alması gibi avantajları nedeni ile gebelik durumlarında ve çocuklarda rahatlıkla kullanılabilir. Bu teknikte yapılan kantitatif analizde palpe edilen nodülün malign ve benign olup olmadığı hakkında bilgi edinilebilir. Kantitatif analiz sonucu habis nodüllerdeki iyot konsantrasyonunun %0.19-%0.7 arasında, benign nodüllerde %0.7-%2.8 olduğu kabul edilmiştir. Bu oran %0.7'den fazla ise nodülün %99 ihtimalle benign olduğu düşünülmektedir.^{5,27,54}

Floresan sintigrafi tekniği çok hassas olmasına karşılık özel cihaz gerektirmesi kullanımını kısıtlamaktadır.^{10,12}

IV-TİROİD UPTAKE

Tiroid uptake'de kullanılan radyoizotoplar $I-131$, $I-123$ ve $Tc-99m$ perteknetat'dır.

$I-131$: Günümüzde tiroid hormonları ve TSH'ın kan düzeyleri hassas bir biçimde ölçülebilmekle birlikte iyot uptake testi bazı durumlarda rutin yardımcı tanısal bir yöntem olarak kalmaktadır. Yöntem basittir, kolayca yapılabilir ve tiroid fonksiyonları hakkında kullanışlı bir indeks sağlar.

Tiroid uptake testinin prensibi, uygulanan radyofarmasötüğün tiroid bezi tarafından diyetteki stabil iyotun kullanımını yansıtacak şekilde konsantre edilmesi esasına dayanır. Radyofarmasötüğün yüksek uptake'i daha aktif tiroid'i, bunun aksine düşük uptake'i daha az fonksiyonel bezi yansıtır. Uptake uygulanan dozun yüzdesi olarak ifade edilir.

Absorbsiyonu arttırmak için, radyonüklidin oral uygulanmasından önce hastanın bir gece öncesinden aç olması gerekir. Ayrıca hastada kusma ve diarenin olmamasına dikkat edilir. 5-10 μCi $I-131$ sıvı veya kapsül halinde uygulanır. Standart kabul edilen aynı miktardaki doz, bir boyun fantomu içerisine yerleştirilir ve bunun 18 ve 24 saat sonraki aktivitesi hastanın tiroidi ile karşılaştırılır. Bu standart uptake hesaplamalarında kolaylık sağlar. 24 saatten önce alınan ölçümlerde boyun kan havuzu aktivitesinin eliminasyonu için, uyluk bölgesinden sayım alınarak boyundan elde edilen

sayımdan çıkarılır. Her ölçüm genellikle iki kez yapılır ve yüzde olarak uptake aşağıdaki şekilde ölçülür.

$$\% \text{ Tiroid Uptake: } \frac{\text{Boyundaki Sayım} - \text{Uyluktaki Sayım}}{\text{Standart Sayım}} \times 100$$

24 saatlik belirlemelere ek olarak 6 saatlik I-131 uptake belirlemelerinin yapılması iyot tümevar'ının hızlı olduğu veya tutulan iyodun organifikasyonunda defekt olduğu durumlarda gereklidir. Bu her iki durumda hızlı uptake ve sekresyon veya bezden artmış washout nedeniyle 6 saatlik uptake 24 saatlik uptake' den önemli ölçüde daha yüksektir.¹

Son yıllarda diyetle alınan iyot bileşiklerinde artma nedeniyle iyot uptake'i eski normal sınırlarının altına düşmüştür (% 10-30). Dolaşımda artmış miktarlarda bulunan iyodürler, uygulanan I-131 ile kompetisyona girer. Diyetle fazla miktarda iyot alınması, kan iyot havuzunu artırır ve bu da iyot uptake değerlerinin düşük bulunmasına neden olur. Bunun aksine, dolaşımdaki iyot seviyelerinin düşük olması sonucu iyota aç bir bez oluşur ve radyoaktif iyotu daha fazla miktarlarda tutarak ve bağlayarak uptake değerlerini yükseltir. Diyetteki iyot alınımdaki bölgesel farklılıklar nedeniyle, normal sınırlar bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir. Bölgesel faktörlerin yanı sıra laboratuvarlar arasındaki teknik farklılıklar nedeniyle her laboratuvarın kendi normal sınırlarını belirlemesi gereklidir.¹

Bir çok ilaç I-131 uptake'ini etkiler. I-131 uptake testi yapılacak hastada Tablo-2'deki ilaçların kullanılıp kullanılmadığı sorulmalı ve belirtilen süreler öncesinden bu ilaçlar kesilmelidir.

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan propranolol gibi beta blokörler bez fonksiyonunu ve radyoaktif iyodun tiroid tarafından uptake'ini etkilemez.

Eksojen etkiler olmadığında düşük uptake hipofonksiyonu, yüksek uptake hiperfonksiyonu gösterir.¹

Primer hipertiroidizm (Graves hastalığı) ve sekonder hipertiroidizmde I-131 uptake'i artmıştır. Bezin fonksiyonel durumunu belirlemenin yanı sıra bu uptake değeri Graves hastalığının tedavisinde I-131 dozunun belirlenmesinde de yardımcıdır. Diğer yandan toksik nodüler guatr (Plummer hastalığı) nedeniyle oluşan hipertiroidide uptake

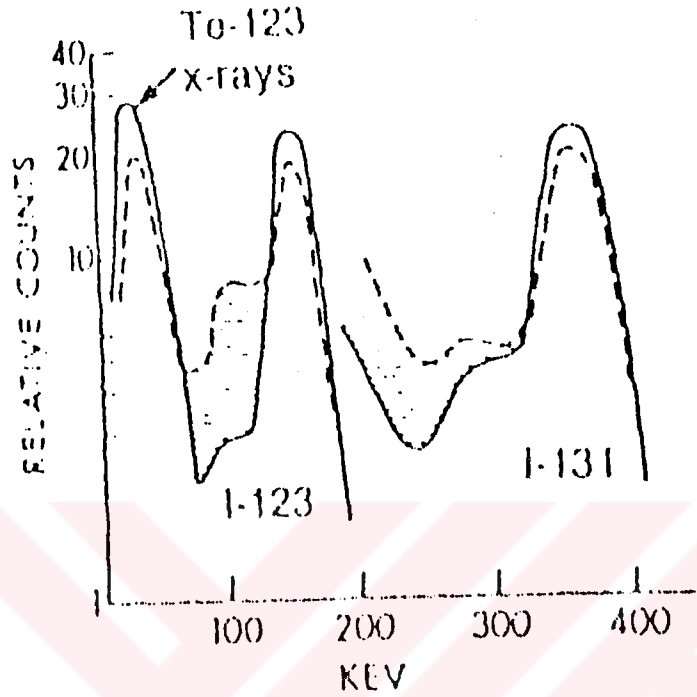
değerleri sıklıkla normal sınırlardadır. Bu nedenle, yalnız başına I-131 uptake değerinin normal olması hipertiroidizm tanısını ekarte ettirmez.¹

Primer veya sekonder hipotiroidizmde I-131 uptake'i azalır. Diyetteki iyot alımlarının artmış olması halinde iyot uptake değerleri oldukça düşük bulunur. Bu nedenle hipotiroidi tanısı için iyot uptake testi bir indikatör olarak kullanılmamaktadır.¹

Propiltiourasil		Triiyototironin	
Sulfonamidler		(Cynomel)	
Tapazole		Tiroid extreleri	
Tiyosiyanat		(Levatiiron)	3 hafta
Penisilin	1 hafta	İntravenöz kontras	
Nitratlar		ajanlar	
Antihistaminikler			
antikoagülanlar			
İyot solüsyonları		Oral	
(Logol solüsyonu).		kolesistografik	3-6 ay
Bazı öksürük		ajanlar	
şurupları ve vitamin	2 hafta	Bronkografi	6-12 ay
preparatları		Myelografi	2-10 yıl

Tablo-2: Tiroid iyot uptake' ini azaltan bileşikler.

I-123: I-123 ile yapılan uptake testinde bazı teknik problemler görülür. Bunlardan birincisi; Compton saçılmasından fotopeak'ın etkilenmesi ve ayrımının güç olmasıdır. İkincisi ise; I-123'ün üretimi sırasında meydana gelen I-124 kontaminasyonu sonucu, spektrumun etkilenmesidir. I-131 uptake protokolünde bazı değişiklikler yapılarak I-123 uptake'i hesaplanır. Şekil-1'de; her ikisi de bir 5x5 cm'lik Na I probu ile elde edilmiş bir plastik fantom içerisinde ve havayla karışık olan I-123 ve I-131 kaynaklarının foto spektrumu gösterilmiştir.



Şekil-1: Na I prob dedektörle elde edilmiş bir plastik boyun fantomunda ki ve havada ki I-123 ve I-131 kaynaklarının relatif spektrumunu. Karalanmış alanlar eklenmiş Compton saçılımlarını göstermektedir.

Compton saçan fotonlar (taralı alanlar)'ın I-123 de daha fazla olduğu görülmektedir. İlaveten I-123 fotopeak'inde compton platosu daha dardır. Sonuçta, I-131 sayımına göre I-123' ün kaydedilmiş sayımlarında yüksek voltajdaki her hangi bir değişiklik daha fazla bir etkiye sahiptir. Chervu ve arkadaşları I-131 tiroid uptake protokolü üzerine birkaç modifikasyon yaparak I-123 tiroid uptake'inin hesaplanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bunun için;

- 1- İyi stabilize edilmiş yüksek voltaj kullanılmalıdır.
- 2- I-123 için 250 keV enerji aralığı kullanılmalı ve bir tek kanallı analizör kullanıldığı zaman 1 MeV enerji aralığının kullanımından kaçınılmalı.
- 3- Uptake probu kullanılırken her zaman yüksek voltaj kalibrasyonu yapılmalı.

- 4- Eğer yüksek voltaj kalibrasyonu esnasında boyun fantomu içerisine I-123 kapsülü koyulursa, 20 keV'luk bir pencere kullanılmalı.
- 5- Eğer mesafenin tespiti de 6 mm'lik bir solit çubuk kullanılırsa, uptake ölçümü esnasında saçılımı azaltmak için bu plastik çubuk kaldırılmalı veya ince bir çubuk veya delikli bir çubuk ile değiştirilmeli.
- 6- Yüksek enerji kontaminasyonundan oluşan saçılımdan dolayı I-123 sayımında integral modeli kullanılmamalı.
- 7- Hastaya verilmeden önce bütün kapsüller sayılmalı.
- 8- Yüksek voltaj dalgalanmaları ile oluşan saçılım komponentinin çeşitliliğinden dolayı, I-123'ün kullanımı sırasında hesaplanmış sayımlar kullanılmamalı.
- 9- Standart bir boyun fantomu kullanılmalı.
- 10- Tiroid uptake aşağıdaki formülle hesaplanmalı.

$$\%Uptake = 100 \times (P_2 \times S_1 / S_2 \times P_1)$$

P_1 : IV enjeksiyondan önceki maddenin net doz sayımı

P_2 : Hastanın uyluk zemin aktivite sayımına göre düzeltilmiş boyun sayımı

S_1 : Hastaya kapsülün verildiği gündeki net standart doz sayımı

S_2 : Boynun sayıldığı gündeki net standart doz sayımı⁴⁻⁵⁻⁴¹

Tc-99m: Perteknetat kimyasal formunda (^{99m}TcO₄) ki Tc-99m, tiroid sintigrafisi ve uptake testlerinde kullanılmaktadır. İyot ve perteknetat iyonları arasındaki volüm ve iyon yükü benzerliği tiroid bezinin Tc-99m perteknetat tutulumunu açıklamaktadır. Tc-99m perteknetat tiroid fonksiyon çalışmalarında geniş bir kullanım alanı vardır. Şöyle ki; kısa yarılanma ömrü (6 saat), tiroid bezinde kısa kalıcılığı (retansiyonu), beta radyasyonu yaymaması gibi avantajları vardır. Ayrıca tiroid bezi, I-131'e göre 10000 kez daha az ışına maruz kalır (beta radyasyonu yaymamasından dolayı). 140 keV'lik gama fotonu, gama kamera görüntüleri için ideal bir enerji aralığıdır ve ilaveten düşük bir maliyeti vardır. Tc-99m'in intravenöz enjeksiyonundan 10-20 dakika sonra maksimum tiroid uptake'i meydana gelir. Tiroidin mutlak perteknetat tutulumu oldukça düşüktür. Verilen dozun %0.3-3'ü tiroid tarafından tutulur. Mide mukozası, idrar ve

tükürük bezleri içerisindeki ekskresyondan dolayı boyun zemin aktivitesi görece yüksektir. Boyun zemin aktivitesi oldukça yüksek olduğundan, hatalı sonuçlara neden olmamak için uyluk bölgesinden veya sternum üzerinden sayımlar alınarak boyun/uyluk (veya sternum) oranı çıkarılır ve yumuşak dokuya ait zemin aktivite düzeltilmesi yapılır. Enjeksiyondan 15 dakika sonra, boyun bölgesinden elde edilen aktivitenin patellanın 10 cm yukarisından (yani uyluktan 35 cm aşağıdan) veya sternumdan alınan görüntülerden elde edilen aktiviteye oranı normalde 2.5-5.5 civarındadır. Sonuç olarak, eğer mutlak uptake'ın tespiti isteniyorsa zemin aktivitenin bilgisayar yardımı ile çıkartma yöntemi kullanılarak elimine edilmesi gerekir. Tiroid sintigrafisi ve uptake hesaplaması için yaklaşık 2-10 mCi (yaklaşık 75-150 MBq) Tc-99m perteknetat enjeksiyonu önerilmektedir ve bu prosedürün tamamı 45 dakikadan az bir süre gerektirir. Çekim süresinin azlığı tiroid krizi gibi vakalarda çok önemli bir bulgudur.^{1,56}

Aynı enjeksiyon ile tiroid sintigrafisi ile uptake testinin birlikte yapılabilmesi ve iki çalışmanın toplam 45 dakikada tamamlanması Tc-99m perteknetatın önemli bir avantajıdır. Bu test, acil sonuç alınması gereken tiroid fırtınası (tiroid krizi) gibi hastalıklarda önem kazanır. Tc-99m uptake testi tiroidit ve dishormonogenezis gibi durumlarda kullanılamaz.^{1,4,5,56}

V-TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Pretrakeal fasyaya dayanan bez, sonografik olarak yükseklik, genişlik ve derinlik ölçümleri elde edildikten sonra bu üç değer 0.523 ile çarpılarak tiroidin ortalama volümü hesaplanabilir. Ortalama volüm 12-40 cm³ olarak bulunmuştur. Bu değer genellikle tiroidin gr cinsinden ağırlığına eşittir.^{11,52}

Tiroid bezinin ultrasonografik incelenmesinde hasta yatar pozisyonda iken omuzlarının altına bir yastık konularak boyun hiperekstansiyon pozisyonuna getirilir. 7.5 MHz'lik lineer transduser tetkik için ideal frekanstır. Ancak son yıllarda 10 MHz'lik transduserler de incelemede kullanılmaktadır. Tetkik sırasında kullanılabilecek frekans en az 5 MHz'dir. Ayrıca incelemede mutlaka bir su yastığı veya jel pet kullanılmalıdır. Hastaya uygun pozisyonu verdikten sonra önce transvers planda bez süperiordan inferiora doğru düzenli olarak taranır. Daha sonra her iki lop ayrı ayrı sagittal planda isthmustan başlayarak laterale doğru incelenir. Tarama sırasında gerekirse oblik

planlarda kullanılabilir. Transvers taramada solda trakea medialinde ekojenik mukozası ile yuvarlak özefagus seçilir. Eğer özefagusu nodülden ayırmak güç olursa hastaya yutkunma hareketi yaptırılması ayırıcı tanıya yardım eder. Tiroid bezinin ultrasonik incelemesi organ içi yer kaplayan oluşumların değerlendirilmesine yönelik bir görüntüleme yöntemidir. Organın volüm değişikliklerini belirlemede ayrıca bir dizi matematiksel işlemlerde gereksinim vardır. Tiroid bezi ultrason endikasyonları aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- 1- Tiroid sintigrafisinde saptanan soğuk nodülün kistik-solid ayrımını yapmada, (US kistik lezyonları 2mm, solid lezyonları 4 mm büyüklüğe kadar görüntüleyebilmektedir),
- 2- Multinodüler guatlarda nodül iç yapısını belirlemede,
- 3- Primer odağı araştırılan sekonder karsinomlu hastalarda,
- 4- Tiroid sintigrafisinde soğuk alan gösteren lezyonun intra veya extratiroidal yerleşimini saptamada,
- 5- Geçmişinde boyun ışınlaması yapılan kişilerde olası tiroid patolojilerinin tanı ve takibinde,
- 6- Servikal lenf adenopatisi olanlarda primer odak araştırılmasında,
- 7- Tiroid volüm tayininde; tiroid süpresyon terapisi yapılan olgularda nodüllerin terapiye yanıtı bu yöntemle takip edilebilir.
- 8- Tiroid bezinde saptanan kitlelerden ultrason rehberliğinde kist fonksiyonu veya ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamalarında.⁵²

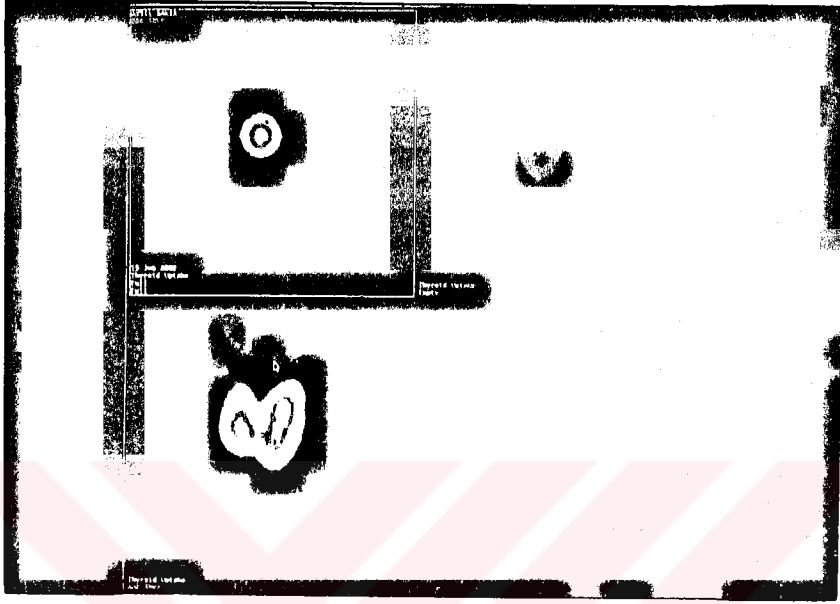
GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmada 18–77 yaşları arasında 73’ü kadın 38’i erkek olmak üzere 111 hasta incelendi. Bu 111 hastanın 219 tiroid lobu sintigrafik görünümüne göre; normal tiroid bezi, hipoaktif nodüler tiroid bezi, hiperaktif nodüler tiroid bezi, minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi, orta derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi ve mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi olmak üzere toplam 6 grup halinde sınıflandırıldı. Daha sonra bu lobların herbirinin uptake oranları, ağırlık ve tiroid loblarının dikey ve yatay uzunlukları ayrı ayrı değerlendirildi.

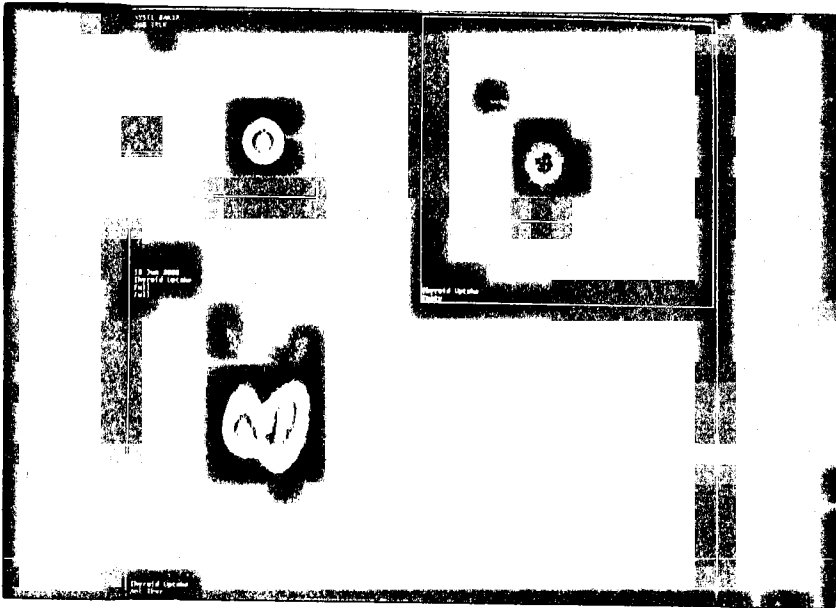
5 mCi Tc-99m perteknetat’ın intravenöz yolla verilmesinden 20 dakika sonra tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışması yapıldı. Tiroid bezini görüntülemek için boyun bölgesinden 5 dakika süreyle anterior görüntüler alındı. Sintigrafik görüntülerin alınması için genel amaçlı, paralel delikli kolimatör takılı, 400 mm çaplı dairesel bir gama kamera kullanıldı. Gama kameranın eneji düzeyi 140 KeV olarak ayarlandı ve %20’lik enerji pencersi seçildi. Görüntüler 128x128 matrix boyutunda kaydedildi ve zoom 2 olarak seçildi.

Tiroid uptake’in hesaplanmasında Mahisey ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olan, tiroid bezi sintigrafik görüntüleri ve radyofarmasötik enjeksiyondan önceki (dolu) ve sonraki (boş) enjektör sayımlarından faydalanılarak hesaplamaların yapıldığı yöntem kullanıldı.⁵⁶

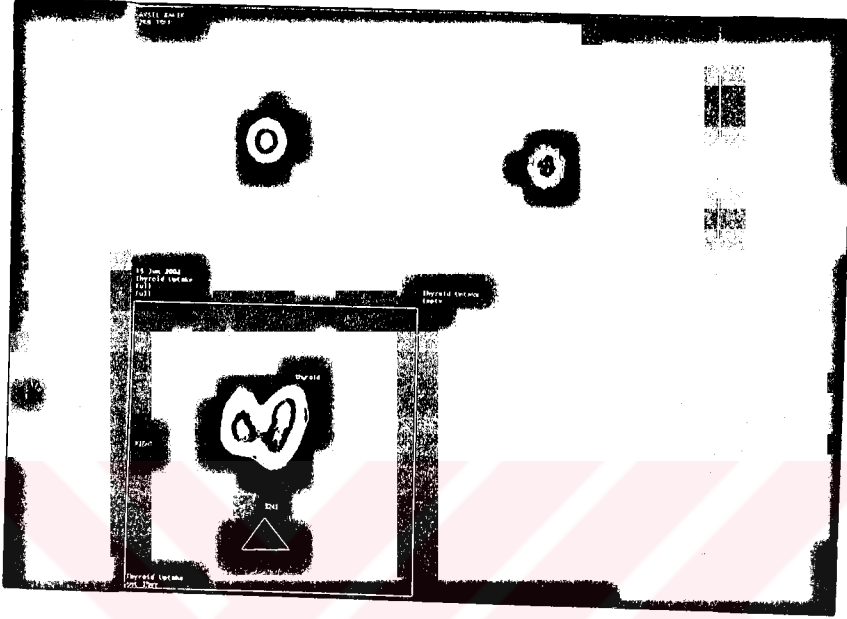
Tiroid uptake hesaplamaları için radyofarmasötik enjeksiyondan önce (dolu) ve sonra (boş) 10 sn’lik enjektör görüntülerin sayımları alındı (Şekil 3, 4). Tiroid bezindeki mevcut sayım miktarı bezin sınırları çevresine bir ROI (region of interest = ilgi alanı) çizilerek tesbit edildi (Şekil 5). Background çıkartması yapabilmek için tiroid bezi altına bir diğer ROI çizildi (Şekil 5). Sağ ve sol lob uptake hesaplaması için loblara ayrı ayrı ROI’ler çizildi (Şekil 6).



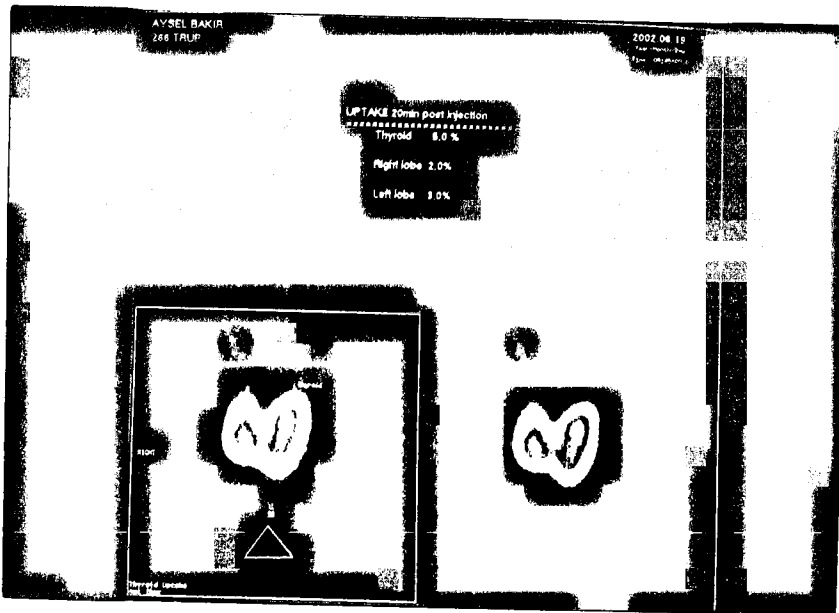
Şekil 3: Radyofarmasötik enjeksiyondan önce (dolu) 10 sn'lik enjektör görüntüsünün sayımı.



Şekil 4: Radyofarmasötik enjeksiyondan sonra (boş) 10 sn'lik enjektör görüntüsünün sayımı.



Şekil-5: Tiroid bezindeki mevcut sayım miktarını belirlemek ve background çıkartması yapabilmek için bezin sınırları çevresine ve bezin altına bir ROI çizimi.



Şekil-6: Sağ ve sol lob uptake hesaplaması için loblara ayrı ayrı ROI çizimi.

Tiroid uptake aşağıdaki formöl ile hesaplandı:

$$TU = (T - BG) / (B - A)$$

T: Tiroiddeki mevcut sayım,

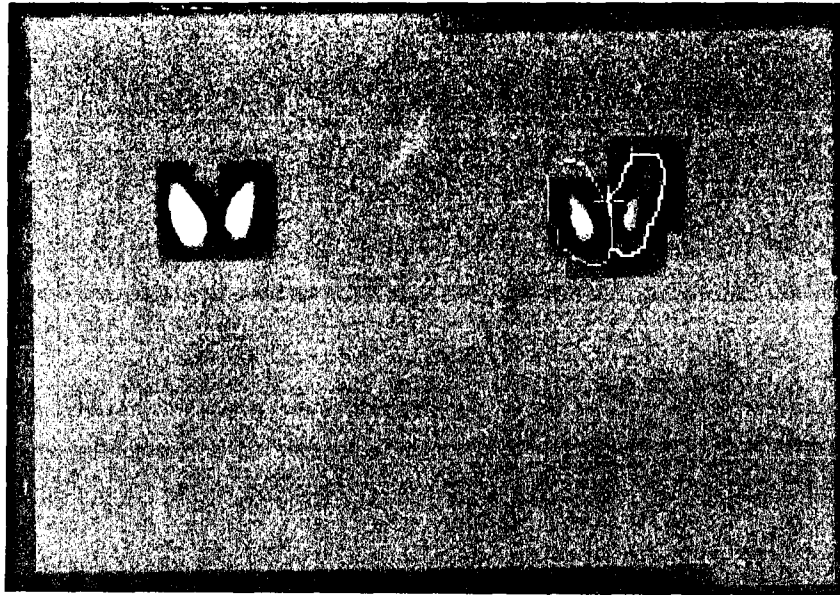
BG: Background çıkartması,

B: Dolu enjektör sayımı,

A: Boş enjektör sayımı.

Çalışmamızda tiroid bezinin ağırlığını hesaplamak için Dr. E. Öztürk tarafından hazırlanan bir protokol kullanıldı. Bu protokol kullanılarak ağırlık hesabının yapılabilmesi için 400 mm çaplı dedektör kullanılması önerilmekte ve ağırlık hesabı için kullanılan bu formölde sintigrafi esnasında kullanılan matrix ve zoom faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir.

Ağırlık hesabı için elde edilen sintigrafik görüntü üzerinde sağı ve sol tiroid loblarına ayrı ayrı ROI' ler çizilerek her lobdaki sayımlar tesbit edildi (Şekil-7).



Şekil-7: Ağırlık hesabı için elde edilen sintigrafik görüntü üzerinde sağı ve sol tiroid loblarına ayrı ayrı ROI' lerin çizimi.

Tiroid bezinin ağırlığı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı;

$$A_{sağ} = 0.326 \times (40 / C_1 \times \text{Zoom faktörü})^3 \times S_{sağ}^{3/2}$$

$$A_{sol} = 0.326 \times (40 / C_2 \times \text{Zoom faktörü})^3 \times S_{sol}^{3/2}$$

$$A_{Top.} = A_{sağ} + A_{sol}$$

$A_{sağ}$: Sağ lobun ağırlığı,

A_{sol} : Sol lobun ağırlığı,

$A_{Top.}$: Toplam ağırlık,

C_1 : Sağ lobdaki max. count.

C_2 : Sol lobdaki max. count.

Tiroid bezinin dikey ve yatay uzunlukları tesbit edebilmek için elde edilen sintigrafik görüntü üzerinde ağırlık hesaplamasında kullanılan protokol kullanıldı.

Bu 6 gruba ait uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları Post Hoc Tukey yöntemi kullanılarak ANOVA testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Aynı grup içerisindeki tiroid uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı

BULGULAR:

İncelenen hastaların 38'i erkek 73'ü kadındı. Bu 111 hastanın yaş ortalaması 42.3 ± 15.5 olarak bulundu. Erkek hastaların yaş ortalaması 41.4 ± 2.6 , kadınlarınki ise 42.8 ± 1.8 olarak hesaplandı.

Oluşturulan bu 6 gruptaki hastaların tiroid loblarının sintigrafik değerlendirmesi sonucunda: 39 adet sağ tiroid lobu ve 35 adet sol tiroid lobu normal sınırlarda, 27 adet sağ tiroid lobu ve 30 adet sol tiroid lobu hipoaktif nodüler görünümde, 13 adet sağ tiroid lobu ve 16 adet sol tiroid lobu hiperaktif nodüler görünümde, 26 adet sağ tiroid lobu ve 26 adet sol tiroid lobu minimal derecede diffüz hiperplazik, 2 adet sağ tiroid lobu orta derecede diffüz hiperplazik, 3 adet sağ tiroid lobu mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler görünüm ve 2 adet sol tiroid lobu mixt nodüler görünüm olarak tesbit edildi (Tablo 3).

	Sağ Tiroid Lobu	Sol Tiroid Lobu	Toplam
Normal	39	35	74
Hipoaktif Nodül	27	30	57
Hiperaktif Nodül	13	16	29
Min. Derece Dif.	26	26	52
Ort. Derece Dif.	2	-	2
Mixt	3	2	5
Toplam	110	109	219

Tablo 3: Hastaların sintigrafik değerlendirme sonuçlarına göre gruplar içerisindeki dağılımı .

Bu 6 gruptaki tiroid loblarına ait uptake değerleri (Ortalama $\pm$ SD) şeklinde ifade edildi ve normal lobların uptake'i 1.6 ± 1.2 , hiperaktif nodüler lobların uptake'i 2.4 ± 2.2 , hipoaktif nodüler lobların uptake'i 0.8 ± 0.9 , minimal derece diffüz hiperplazik lobların uptake'i 2.3 ± 2.2 , orta derece diffüz hiperplazik lobların uptake'i 0.9 ± 0.9 , mixt nodüler lobların uptake'i 2.4 ± 2.2 olarak bulundu (Tablo 4).

%UPTAKE	
	Toplam (Ort $\pm$ SD)
Normal	1.6 $\pm$ 1.2
Hipoaktif Nodül	0.8 $\pm$ 0.9
Hiperaktif Nodül	2.4 $\pm$ 2.2
Min. Derece Dif.	2.3 $\pm$ 2.2
Ort. Derece Dif.	0.9 $\pm$ 0.9
Mixt	2.4 $\pm$ 2.2

Tablo 4: Tiroid loblarının uptake değerlerinin gruplar içerisindeki dağılımı.

Bu 6 gruptaki tiroid loblarının ağırlıkları (Ortalama $\pm$ SD) olarak hesaplandı ve ağırlıklar sırası ile şu şekilde bulundu: normal lobların ağırlıkları 9.1 ± 6.4 , hiperaktif nodüler lobların ağırlıkları 12.6 ± 10.5 , hipoaktif nodüler lobların ağırlıkları 16.4 ± 9.5 , minimal derece diffüz hiperplazik lobların ağırlıkları 10.9 ± 7.8 , orta derece diffüz hiperplazik lobların ağırlıkları 10.2 ± 10.9 , mixt nodüler lobların ağırlıkları 22.5 ± 14.4 (Tablo 5).

AĞIRLIK (gr)	
	Toplam (Ort $\pm$ SD)
Normal	9.1 $\pm$ 6.4
Hipoaktif Nodül	16.4 $\pm$ 9.5
Hiperaktif Nodül	12.6 $\pm$ 10.5
Min. Derece Dif.	10.9 $\pm$ 7.8
Ort. Derece Dif.	10.2 $\pm$ 10.9
Mixt	22.5 $\pm$ 14.4

Tablo 5: Tiroid loblarının ağırlıklarının gruplar içerisindeki dağılımı

Bu 6 gruptaki tiroid loblarının yatay uzunlukları ölçülerek (Ortalama $\pm$ SD) şeklinde ifade edildi ve normal lobların yatay uzunlukları 2.3 ± 0.7 , hiperaktif nodüler

lobların yatay uzunlukları 2.8 ± 0.8 , hipoaktif nodüler lobların yatay uzunlukları 2.8 ± 0.8 , minimal derece diffüz hiperplazik lobların yatay uzunlukları 2.7 ± 0.8 , orta derece diffüz hiperplazik lobların yatay uzunlukları 3.3 ± 0.2 , mixt nodüler lobların yatay uzunlukları 3.6 ± 1 olarak bulundu (Tablo 6).

YATAY UZUNLUK (cm)	
	Toplam (Ort $\pm$ SD)
Normal	2.3 ± 0.7
Hipoaktif Nodül	2.8 ± 0.8
Hiperaktif Nodül	2.8 ± 0.8
Min. Derece Dif.	2.7 ± 0.8
Ort. Derece Dif.	3.3 ± 0.2
Mixt	3.6 ± 1

Tablo 6: Tiroid loblarının yatay uzunluk değerlerinin gruplar içerisindeki dağılımı.

Bu 6 gruptaki tiroid loblarının dikey uzunlukları (Ort $\pm$ SD) ifade edildi ve bu değerler şu şekilde bulundu: normal lobların dikey uzunlukları 4.3 ± 1.3 , hiperaktif nodüler lobların dikey uzunlukları 4.7 ± 1.7 , hipoaktif nodüler lobların dikey uzunlukları 5.4 ± 1.1 , minimal derece diffüz hiperplazik lobların dikey uzunlukları 5.3 ± 2 , orta derece diffüz hiperplazik lobların dikey uzunlukları 5.5 ± 0.6 , mixt nodüler lobların dikey uzunlukları 5.6 ± 2.4 (Tablo 7).

DIKEY UZUNLUK (cm)	
	Toplam (Ort $\pm$ SD)
Normal	4.3 $\pm$ 1.3
Hipoaktif Nodül	5.4 $\pm$ 1.1
Hiperaktif Nodül	4.7 $\pm$ 1.7
Min. Derece Dif.	5.3 $\pm$ 2
Ort. Derece Dif.	5.5 $\pm$ 0.6
Mixt	5.6 $\pm$ 2.4

Tablo 7: Tiroid loblarının dikey uzunluk değerlerinin gruplar içerisindeki dağılımı.

Bu 6 gruba ait uptake değerlerinin, tiroid ağırlıklarının, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunluklarının Post Hoc Tukey yöntemi kullanılarak ANOVA testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda:

Tiroid uptake değerlerinin;

- 1- Normal tiroid bezi (1.2 ± 1.6) grubunda, hiperaktif nodüller tiroid bezi (2.4 ± 2.2) grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (2.3 ± 2.2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu,
- 2- Hiperaktif nodüller tiroid bezi (2.4 ± 2.2) grubunda, normal tiroid bezi (1.2 ± 1.6) grubuna ve hipoaktif nodüller tiroid bezi (0.8 ± 0.9) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu,
- 3- Hipoaktif nodüller tiroid bezi (0.8 ± 0.9) grubunda, hiperaktif nodüller tiroid bezi (2.4 ± 2.2) grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (2.3 ± 2.2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu,
- 4- Minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (2.3 ± 2.2) grubunda, normal tiroid bezi (1.2 ± 1.6) grubuna ve hipoaktif nodüller tiroid bezi (0.8 ± 0.9) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu görüldü.

Tiroid ağırlık değerlerinin;

- 1- Normal tiroid bezi (9.1 ± 6.4) grubunda, hipoaktif nodüler tiroid bezi (16.4 ± 9.5) grubuna ve mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi (22.5 ± 14.4) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu,
- 2- Mikst (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi (22.5 ± 14.4) grubunda, normal tiroid bezi (9.1 ± 6.4) grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (10.9 ± 7.8) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu,
- 3- Hipoaktif nodüler tiroid bezi (16.4 ± 9.5) grubunda, normal tiroid bezi (9.1 ± 6.4) grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (10.9 ± 7.8) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu,
- 4- Minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (10.9 ± 7.8) grubunda, mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi (22.5 ± 14.4) grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna (16.4 ± 9.5) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü.

Tiroidin yatay uzunluğunun;

- 1- Normal tiroid bezi (2.3 ± 0.7) grubunda, mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi (3.6 ± 1) grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi (2.8 ± 0.8) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu,
- 2- Mikst (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid bezi (3.6 ± 1) grubunda, normal tiroid bezi (2.3 ± 0.7) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu,
- 3- Hipoaktif nodüler tiroid bezi (2.8 ± 0.8) grubunda, normal tiroid bezi (2.3 ± 0.7) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu görüldü.

Tiroidin dikey uzunluğunun;

- 1- Normal tiroid bezi (4.3 ± 1.3) grubunda, hipoaktif nodüler tiroid bezi (5.4 ± 1.1) grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (5.3 ± 2) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu,
- 2- Hipoaktif nodüler tiroid bezi (5.4 ± 1.1) grubunda, normal tiroid bezi (4.3 ± 1.3) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu,
- 3- Minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi (5.3 ± 2) grubunda, normal tiroid bezi (4.3 ± 1.3) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu görüldü.

Pearson korelasyon yöntemi kullanılarak aynı grup içerisindeki tiroid uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları arasındaki korelasyonun karşılaştırılması sonucunda:

- 1- Normal tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.716$, $P<0.00$) ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.688$, $P<0.00$), istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterilemedi ($P<0.05$).
- 2- Hipoaktif nodüler tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ($R:0.530$, $P<0.00$) ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.566$, $P<0.00$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($P<0.05$).
- 3- Hiperaktif nodüler tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ($R:0.860$, $P<0.00$) ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.844$, $P<0.00$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yine aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi

ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($P<0.05$).

- 4- Minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda; tiroid bezi uptake değeri ile tiroid bezi ağırlığı ($R:0.32$, $P<0.00$), tiroid bezi yatay uzunluğu ($R:0.491$, $P<0.00$) ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.493$, $P<0.00$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ayrıca aynı grubun tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ($R:0.497$, $P<0.00$) ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun ($R:0.439$, $P<0.00$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
- 5- Orta derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda; tiroid bezi uptake değeri, tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($P<0.05$).
- 6- Mikst (hiperaktif + hipoaktif) nodüller tiroid bezi grubunda; tiroid bezi uptake değeri, tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ($P<0.05$).

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları, özellikle nodüler guatr, ülkemizde oldukça sık görülen klinik bir problemdir. Dünyada ve ülkemizde bu klinik problem kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görünmektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonları ve yapısı, tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışmalar ile değerlendirilebilir. Tiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve tiroid uptake ölçümlerinde kullanılan ilk ajan olan I-131 uzun yıllar boyunca bu amaçla kullanılmıştır.⁵⁷ Oldukça sensitif ve spesifik invitro testler geliştirilmiş olmasına rağmen tiroid bezi sintigrafisi ve uptake çalışmaları klinikte hala önemli rol oynamaktadır. Örneğin; ektopik tiroid dokularının, boyundaki kitlelerin tesbitinde, tiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, tek veya multinodüler yapıların fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, tirotoksikozis nedenlerinin aydınlatılmasında ve I-131 tedavi dozunun tesbit edilmesinde bu yöntemler kullanılmaktadır.⁵⁸

I-131 çalışmalarının dokularda tutulan radyasyon dozundan dolayı ciddi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar I-131'in uzun yarı ömürü ve β parçacık saçılmasından kaynaklanır. I-131'in gama fotonu 364 keV'lik enerjiye sahiptir. Bir çok sintilasyon kamerasında yüksek enerjiden dolayı istenilen kalitede görüntü elde etmek mümkün olmamaktadır. Amerikada I-131 ile tiroid görüntülenmesi sınırlandırılmış olup kullanımı tiroid kanserlerinin evreleme ve takibi ile sınırlıdır.^{58,59}

I-123, I-131'in yerine kullanılabilen iyi bir ajandır. Çünkü I-123'ün yarı ömrü daha kısadır, β radyasyonu yoktur ve sintilasyon kameralarında görüntü kalitesi yüksektir. Bununla birlikte pahalı olması ve elde edilebilirliğinin zor olması dezavantajıdır. I-123 siklotron ürünüdür ve verimi düşüktür. Ayrıca üretimde I-124 ve I-125 kirliliği olmakta bu da dozu arttırarak görüntü kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.^{60,61}

Tc-99m perteknetat, tiroid sintigrafisi için yaygın olarak kullanılmasının yanında ve tiroid uptake çalışmalarında da başarı ile kullanılmaktadır.^{62,63} I-131 iyonları ile perteknetat iyonları arasındaki yük ve hacim benzerliği tiroid bezindeki Tc-99m perteknetat uptake'ini açıklamaktadır. Tc-99m perteknetat'ın β radyasyonunun olmaması, kısa yarı ömürlü olması (6 saat), tiroid bezinde retansiyon süresinin kısa olması gibi bir takım avantajlardan dolayı tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde

dünyada en yaygın kullanılan radyoizotoptur. Tc-99m perteknetat kullanıldığında hastalar I-131 e göre 10000 kat daha düşük doz almaktadır.⁶⁴ Tc-99m perteknetat'ın gama fotonunun enerjisinin 140 keV olması bu radyoizotopun kullanımdaki gama kameralar için en uygun radyoizotop olmasını sağlamaktadır. Ucuz olması ve kolay temini de Tc-99m perteknetat'ın diğer iki önemli avantajıdır. Tc-99m perteknetat her ne kadar, I-131 ve I-123 gibi tiroid bezinde organifiye olmamasına rağmen uptake ve görüntülemeyen elde edilen bilgiler kesin tanı konulmasına olanak sağlar.

Tiroid bezinin görüntülenmesinde Tc-99m perteknetat veya I-123'ün kullanılması konusunda uluslararası bir fikir birliği vardır. Tc-99m perteknetat tiroid bezi tarafından organifiye edilemese de, Tc-99m perteknetat ile alınan tiroid sintigrafisi görüntüleri ve uptake ölçümleri ile tiroid hastalığının kesin tanısı konabilir. I-123 ise konjenital dishormonjenik hipotiroidizm ve otoimmün kronik tiroidit gibi organifikasyon defektlerinin tanısında ihtiyaç duyulan bir radyoizotoptur.^{65,66}

Tc-99m 10-20 dakikada tiroid bezi tarafından tutulmaktadır, bu sayede kısa sürede tiroid uptake'i ölçülebilir. I-123'de ise 24 saatlik bir ölçüm periyoduna gerek duyulmaktadır. Tiroid bezlerindeki Tc-99m perteknetat uptake'i düşüktür ve %0.3-3 arasında değişmektedir.^{67,68}

Tc-99m perteknetat bir çok araştırmacı tarafından tiroid uptake ölçümü için kullanılmış ^{67,69} ve Tc-99m perteknetat uptake'i ile I-123 uptake'i arasında bir takım farklılıklar olabileceği, bu farklılıkların kullanılan yöntemlere bağlı olduğu gösterilmiştir.⁷⁰ Duck ve arkadaşları Graves hastalığında tiroid uptake'ini Tc-99m perteknetat kullanarak ölçmüşler ve hastalığın kliniği ile uptake oranları arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır.⁷¹

Biz de bu çalışmada tiroid bezinin morfolojik yapısını değerlendirmek için tiroid sintigrafisini kullandık. Tiroid bezi morfolojisini öncelikle görsel değerlendirdik. Bunun yanı sıra tiroid sintigrafisi üzerinden tiroid bezinin yatay ve dikey uzunluklarını ölçerek bezin büyüklüğünü, ayrıca belli bilgisayar yazılım programlarını kullanarak tiroid bezinin ağırlığını sintigrafik yöntemlerle hesapladık. Bu bulguları tiroid uptake oranları ile karşılaştırarak, bu ölçümlerin farklı tiroid hastalıklarında ne şekilde değiştiğini inceledik. Tiroid uptake ölçümleri için, tiroid sintigrafisinde olduğu gibi Tc-99m perteknetat kullandık. Yukarıda sözünü ettiğimiz dezavantajlarından dolayı I-131 veya I-123'ü tercih etmedik.

Çalışmada 6 gruba ait uptake değerlerini, tiroid ağırlıklarını, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunluklarını istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Tiroid uptake değerlerinin normal tiroid bezi grubunda, hiperaktif nodüler tiroid bezi grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubuna göre azalmış olduğunu, hiperaktif nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, hipoaktif nodüler tiroid bezi grubunda hiperaktif nodüler tiroid bezi grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubuna göre azalmış olduğunu, minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda ise normal tiroid bezi grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu gördük.

Tiroid ağırlığının normal tiroid bezi grubunda hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna ve mixt (hiperaktif + hipoaktif) nodüler tiroid grubuna göre azalmış olduğunu, mixt nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, hipoaktif nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda ise mixt nodüler tiroid bezi grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna göre daha az olduğunu tespit ettik.

Tiroidin yatay uzunluğunun normal tiroid bezi grubunda mixt nodüler tiroid bezi grubuna ve hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, mixt nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, hipoaktif nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu bulduk.

Tiroidin dikey uzunluğunun normal tiroid bezi grubunda hipoaktif nodüler tiroid bezi grubuna ve minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubuna göre azalmış olduğunu, hipoaktif nodüler tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu, minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda normal tiroid bezi grubuna göre artmış olduğunu izledik.

Gruplar içerisindeki tiroid uptake değerleri, tiroid ağırlığı, tiroid lobunun dikey ve yatay uzunlukları arasındaki korelasyon incelendiğinde: normal tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ve dikey uzunluğu arasında anlamlı korelasyon bulduk. Aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Hipoaktif nodüler

tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun anlamlı olduğunu gördük. Aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Hiperaktif nodüler tiroid bezi grubunda; tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun anlamlı olduğunu gördük. Yine aynı grupta, tiroid uptake değerleri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Minimal derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda tiroid bezi uptake değeri ile tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay uzunluğu ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun anlamlı olduğunu gördük. Aynı grubun tiroid bezi ağırlığı ile tiroid bezi yatay uzunluğu ve dikey uzunluğu arasındaki korelasyonun anlamlı olduğunu bulduk. Orta derecede diffüz hiperplazik tiroid bezi grubunda; tiroid bezi uptake değeri, tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu aralarında anlamlı korelasyon bulamadık. Mixt nodüler tiroid bezi grubunda; tiroid bezi uptake değeri, tiroid bezi ağırlığı, tiroid bezi yatay ve dikey uzunluğu arasında anlamlı korelasyon bulamadık.

Ramos ve arkadaşları normal kişilerde Tc-99m perteknetat ile tiroid uptake ölçümlerinin standartizasyonu için yaptıkları çalışmada uptake değerlerini %0.4-%1.7 olarak bulmuşlardır.⁷² Biz uptake değerlerini normal tiroid bezi grubunda %0.4-%2.8, hipoaktif nodül bulunan tiroid bezi grubunda %-0.1-%1.7, hiperaktif nodül bulunan tiroid bezi grubunda %0.2-%4.6, minimal derecede diffüz bulunan tiroid bezi grubunda %0.1-%4.5, orta derece diffüz bulunan tiroid bezi grubunda %0-%1.8, mixt bulunan tiroid bezi grubunda %0.2-%4.6 olarak bulduk. Elde ettiğimiz değerlerin gerek Ramos ve arkadaşlarının sonuçlarından gerekse literatürdeki değerlerden farklı olması çalışılan popülasyonun ve oluşturulan hasta gruplarının farklılığına ayrıca kullanılan tekniğe bağlı olabilir.^{67,68}

Sucupira ve arkadaşları tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Tc-99m perteknetat uptake ölçümlerini kullanmışlar ve uptake değerlerinin farklı tiroid hastalıkları, bunların klinik durumları ve hormonal düzeyleri ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁶⁶ Biz yaptığımız çalışmada öncelikle tiroid uptake değerleri ile değişik sintigrafik görünümleri olan tiroid hastaları, bunların farklı büyüklükteki tiroid bezleri ve bu bezlerin ağırlıkları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık. Bu sayede tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli nükleer tıp yöntemlerinin

arasındaki korelasyonu araştırdık. Elde ettiğimiz bulgular genel olarak tiroid büyüklüğü ve ağırlığı arasında belirgin bir korelasyonu ortaya koyarken uptake değerleri ile tiroid büyüklüğü ve ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdi.

Bu da çeşitli tiroid hastalıklarında tiroidin büyüklük, ağırlık ve uptake'inin birbirinden bağımsız şekilde değişebileceğini göstermektedir. Tc-99m perteknetat tiroidin morfolojisinin değerlendirilmesi, ağırlığının hesaplanması ve uptake'inin ölçülmesi gibi değişik nükleer tıp yöntemlerinde kullanılabilecek güvenilir radyoizotoptur.



KAYNAKLAR

- 1- Günalp B, Bayhan H. Tiroid. Gülhane askeri tıp akademisi tıp fakültesi nükleer tıp, 1993; 183
- 2- Robbins J, Rall JE, Gorden P. The thyroid and iodine metabolism. In Body PK, Rosenberg LE, ed. Metabolic control and diseases. Philadelphia: W Saunders, 1980: 1325-1425
- 3- Tauroy A. Thyroid hormone synthesis and release. In Werner SG and Ingbar SH, ed. The thyroid. New York: Harper and Row, 1978
- 4- Harbert JJ, William C, Eckelman, Ronald D Neumann. Nuclear medicine diagnosis and therapy, 1996: 415
- 5- Görpe A, Cantez S. Pratik nükleer tıp. İstanbul Tıp Fakültesi, 1992: 198-199
- 6- LiVolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders co, 1990
- 7- Oyar O. Boyun ultrasonografisi. İzmir: ED Basımevi, 2000: 64
- 8- Feind CR. Surgical anatomy. In Werner SC, Ingbar SH, ed. The thyroid. Haverstown: Harper and Row, 1978: 426
- 9- Sloan LW. Surgical anatomy. In Werner SC, Ingbar SH, ed. The thyroid. Harverstown: Harper and Row, 1971: 323
- 10- Sak DS. Tiroid hastalıklarında cerrahi patoloji. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1997; 2(4): 211-220
- 11- Oyar O. Boyun ultrasonografisi. İzmir: ED Basımevi, 2000: 161-168.
- 12- Reichlin S, Sapertein R, Jakson I, et al. Hypothalamic hormones. Ann Rew Physiol 1976: 38: 389
- 13- Guyton C Artur. Fizyoloji. Güven Kitapevi Yayınları: Cilt 3, 1978: 329-351
- 14- Berkow R. Diagnosis of therapy: The merc manuel of diagnosis of therapy. 1987: 758-773
- 15- Jakson I, Reichlin S. Thyrotropin releasing hormone (TRH): Distribution in The Brain, Blood and Urine of The Rat. Life Sci 1974: 14: 2259
- 16- Burger HG, Patel YC. Their physiological regulation and the clinical applications of TRH. In Martini L, Besser GM, ed. Clinical Neuroendocrinology. New York: Academic Press, 1974: 67

- 17- Basses GS, Burrow GN, Spaulding SW, et al. Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 38: 985
- 18- Taurog A. Hormone synthesis: Thyroid iodine metabolism. In Werner SC, Ingbar SH, ed. *The thyroid*. Hagerstown: Harper and Row, 1978: 31
- 19- Sheppard RH. Thyroid homostatis. In Godden OH, Volpe R, ed. *Assessment and management of thyroid dysfunction*. Toronto: Educational Institute, 1975: 2
- 20- Nicloff JT. Thyroid. Pathophysiologic Implications: Hormone transport and metabolism. In Werner SC, Ingbar SH, ed. *The thyroid*. Hagerstown. Harper and Row, 1978: 88
- 21- Woeber KA, Ingbar SH. Interaction of thyroid hormones with binding proteins. In Greep RO, Astwood ED, ed. *Handbook of physiology*. Grrer MA and Solomon DH, ed. *Endocrinology*. Washington DC: American Physiological Society, 1974: 187
- 22- Cavaliere RR, Rappoport B. Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Ann rev Med* 1977: 28: 57
- 23- Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 1977: 87: 760
- 24- Solbiati L, Fausto C. Thyroid and parathyroid glands: in general ultrasound. London: Churchill Livingstone, 1993: 661-76
- 25- Singer PA. Thyroiditis: Acute, subacute and chronic. *Med Clin North America* 1991: 61-75
- 26- Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. *The Medical Clinics of North America* 1991: 75(1): 1
- 27- Kemal AN. Tiroid hastalıklarının tanısında faydalanılan testler. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1997; 2(4): 221-230
- 28- Slatosky J, Shipton B and Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000: 61(4): 1047-52, 1054
- 29- Akamuzu T, Kohn LD, Hiratani H, Saijo M, Tahara K and Nakao K. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000: 85(6): 2116-2121
- 30- Ekinci C, Soyuer I, Aksu Ö. Tiroid lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisinin önemi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1997; 2(4): 269-273

- 31- Krishnamurthy S, Bedi DG, Caraway NP. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid bed cancer, 2001: 93(3): 199-205
- 32- Holl RW, Homoki B, Loos U, Grabert M, Heinze E and Homoki J. Thyroid otoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999: 52(3): 113-118
- 33- Carcangiu ML, Delellis RA. Thyroid gland, Anderson's pathology. In Damjanov I, Linder J, ed. St Louis: Year book Inc, 1996: 1943-79
- 34- Ralls PW, Mayekava DS, Lee KP. Color flow dopler sonography in graves disease: Thyroid inferno. *AJR* 1998: 150: 781-84
- 35- Rosai J. Thyroid gland, Ackerman's surgical pathology. In Rosai J, ed. St Louis: Year Book Inc, 1996: 493-567
- 36- Bellini P, Marinetti E, Arreghine A, Andreotti C, Kirm V and Roncaglia N. Treatment of maternal hyperthyroidism and fetal goiter, 2000: 52(1-2): 25-27
- 37- De Lima MA, Oliveira LB, Prim N and Borges MD. Conjenital hyperthtroidism: Outopsy report. *Suo Poulo:Rev Hosp Clin. Fac Med*, 1999: 54(3): 103-106
- 38- İbrahim H, Asumoah A, Krouskop RW, Lewis B, Webster P and Pramanit AK. Congenital chylothorax in neonatal thyrotoxicosis. *J Perinatol* 1999: 19(1): 68-71
- 39- Solbiati L, Charboneau J.W, James M.E. The thyroid gland. In Rumack CM, ed. *Diagnostik ultrasound*. U.S: Mosby-Year Book Inc, 1998: 703-168
- 40- Erdoğan G. Nodüler guatr. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1997: 2(4): 247-251
- 41- Chervu S, Chervu LR, Goodwin PN, Blaufox MD. Thyroid uptake measurements with I-123. *JNM* 1982: 123: 667
- 42- Irving B, Rosen MD, Azadian A, et all. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1993: 166: 346-349
- 43- Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Faxero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1999: 41(6): 1006-9
- 44- Green DM, Hyland A, Barcos MP et all. Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 2000: 18(7): 1492-1499

- 45- Özata M, Miyomato T, Suziki S, et all. Serum thyroglobulin in the flow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 98-105
- 46- Özata M, Bolu E, Öztürk E, et all. Medüller tiroid karsinomalı olgularda klinik gidiş ve takipte kullanılan Tc-99_m (v) DMSA, I-131 MIBG ve Talyum-201 görüntüleme tekniklerinin değerlendirilmesi. Ulusal Endokrinoloji Dergisi 1995; 5(1): 43-54
- 47- DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In DeGroot L, Saunders WB, ed. Endocrinology. Philadelphia 1995: 834-840
- 48- DeGroot LJ. Long-term impact of initial and surgical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am Med J 1994; 97: 499-500
- 49- DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FE, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? World J Surg 1994; 18: 128-130
- 50- Robbins J, Merino MJ, Boice JD, et all. NIH conference: Thyroid cancer. Ann Intern Med 1991; 115: 133-147
- 51- Mazzaferri EL. Editorial: Treating high thyroglobulin with radioiodine a magic bullet or a shot in the dark. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1485-1487
- 52- Arkun R. Yüzeysel organlar ve periferik yumuşak doku ultrasonografisi. İstanbul. İzmir Matbaacılık, 1991; 75(1): 1
- 53- Aras G. Tiroid kanserlerinde tanı ve tedavisinde radyonüklid yöntemler. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 1997; 2(4): 274-287
- 54- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Unterweger O, Gomes I and Lind P. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma. Acta Med 2000; 27(1): 32-35
- 55- McKenzie JM, Zakarija M, Sato A. Humoral immunity in graves disease. J Clin Endocrinol Metab 1978; 7: 31
- 56- Ramos CD, Wittmann DE, Etchebehere EC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using 99mTc pertechnetate: standardization in normal individuals. Sao Paulo Med J. 2002;120(2): 45-8
- 57- Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. JAMA 1983; 15: 2042-4

- 58- Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. JAMA 1983; 15: 2042-4
- 59- Cavalieri RR, McDougall IR. Werner and Ingbar. The thyroid. Philadelphia: Lippincot-Ranen, 1996: 1-372
- 60- Becker D, Charkes ND, Dworkin H, et al. Procedure guideline for thyroid scintigraphy. J Nucl Med 1996; 37: 1264-6
- 61- Paras P, Hamilton DR, Evans C, Herrera NE, Lagunas Solar MC. Iodine-123 assay using a radionuclide calibrator. Int J Nuc Med Bio 1983; 10: 111-5
- 62- Burke G, Halko A, Silverstein GE, Hilligoss M. Comparative thyroid uptake studies with I-131 and Tc-99m O₄. J Clin Endocrinol Metab 1972; 27: 428-32
- 63- Higgins HP, Ball D, Eastham S. 20-min Tc-99m thyroid uptake: a simplified method using the gama camera. J Nucl Med 1973; 25: 1067-76
- 64- Sodee DB. The study of thyroid physiology utilizing intravenous sodium pertechnetate. J Nuc Med 1966; 7: 564-7
- 65- Hurley PC, Maisey MN, Natarajan TK, Wagner HN Jr. A computerized system for rapid evaluation of thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 354-60
- 66- Sucupira MS, Camargo EE, Nickoloff EL, Alderson PO, Wagner HN. The role of Tc-99m pertechnetate uptake in the evaluation of thyroid function. Int J Nucl Med Biol 1983; 10: 29-33
- 67- Schneider PB. Simple, rapid thyroid function testing with ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake ratio and neck/thigh ratio. Am J Roentgenol 1979; 132: 249-353
- 68- Selby JB, Buse MG, Gooneratne NS, Moore DO. The Anger camera and the pertechnetate ion in the routine evaluation of thyroid uptake and imaging. Clin Nuc Med 1979; 4: 233-7
- 69- Schicha H, Bude L. The dependence of Tc uptake on of acquisition, ROI and background subtraction. Nuklearmedizin 1990; 29(4): 166-9
- 70- Siegel JA, Harpen MD, Lee WP, Verma RC, Greefield MA. Quantitative differences between the thyroid uptake of I-123 and Tc-99m. Int J Nucl Med Biol 1983; 10(1): 29-23
- 71- Duck SC, Sty J. Technetium thyroid uptake ratios in pediatric Graves disease. Nuklearmedizin 1990; 29(4): 166-9

72- Ramos CD, Wittmann DE, Etchebehere EC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate: standardization in normal individuals. Sao Paulo Med J. 2002;120(2): 45-8

