TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOKSİK ADENOM, TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR VE TOKSİK DİFFÜZ GUATR HASTALARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEMDE TİROİD BEZİ, TİROİD VOLÜMÜ, NODÜL YAPISI VE TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ilgın KOÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOKSİK ADENOM, TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR VE TOKSİK DİFFÜZ GUATR HASTALARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEMDE TİROİD BEZİ, TİROİD VOLÜMÜ, NODÜL YAPISI VE TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ilgın KOÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

ANKARA

2021

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Toksik Adenom, Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Diffüz Guatr Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisinin Uzun Dönemde Tiroid Bezi, Tiroid Volümü, Nodül Yapısı ve Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 05.02.2021 tarihinde, İ1-84-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Ilgın KOÇ
Tarih: 23/08/2021
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 22-Ağu-2021 14:38 +03
NUMARA: 1634249979
Kelime Sayısı: 13273
Gönderildi: 1

Toksik Adenom, Toksik Multinodüler Guatr ve T... Ilgin Koç tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%6	Internet Sources:	%5
	Yayınlar:	%3
	Öğrenci Ödevleri:	%1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Ilgın KOÇ	**Sınav tarihi:** 06/09/2021
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Toksik Adenom, Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Diffüz Guatr Hastalarında Radyoaktif İyot Tedavisinin Uzun Dönemde Tiroid Bezi, Tiroid Volümü, Nodül Yapısı ve Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Özgür DEMİR
Jüri Üyesi
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN
Jüri Üyesi
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez sürecinin başından beri gösterdiği desteği, yol göstericiliği, bana ayırdığı vakti için çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN'a;

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, her koşulda bana zaman ayıran sevgili uzmanım Uzm. Dr. Begüm BAHÇECİOĞLU MUTLU'ya;

Başta tezimin veri analizini yapan sevgili babam olmak üzere, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme;

Dahiliye asistanlığı sürecimin bana kattığı başta sevgili Dr. Esra HANEDAR, Dr. Buğu BULAT ve Dr. Sıla GÖKDERE ve tüm çalışma arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimimde üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma;

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul ve Onay Sayfası iii
Önsöz iv
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Şekiller Dizini viii
Tablolar Dizini ix

1. TÜRKÇE ÖZET 1

2. ABSTRACT 2

3. GİRİŞ VE AMAÇ 3

4. GENEL BİLGİLER 4

4.1. Hipertiroidi Tanımı, Epidemiyoloji ve Etiyolojisi 4

4.1.1. Toksik Diffüz Guatr (TDG), Graves Hastalığı (GH) 4

4.1.2. Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) 4

4.2. Hipertiroidi Semptom ve Bulguları 5

4.3. Hipertiroidi Tanısı 5

4.4. Hipertiroidi Tedavisi 6

4.4.1. Anti Tiroid İlaç (ATİ) 6

4.4.2. Cerrahi Tedavi 6

4.4.3. Radyoiyot Tedavisi (RAİ) 6

4.4.4. Semptomatik Tedavi 7

5. GEREÇ ve YÖNTEM 8

5.1. Çalışma Protokolü 8

5.2. İstatistiksel Analiz 9

6. BULGULAR 11

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Başvuru ve İzlem Sırasındaki Tanımlayıcı Özellikleri 11

6.2. Tanı Gruplarına Göre Preablasyon ve Postablasyon Tiroid Volümü, Tiroid Volümü Küçülmesi ve Küçülmeyi Etkileyen Faktörler 12

6.3. Sıcak Nodüllerin Preablasyon ve Postablasyon Volümü, Volüm Küçülmesi ve Küçülmeyi Etkileyen Faktörler 16

6.4. Soğuk Nodüllerde Volüm Değişimi 18

6.5. Tanı Gruplarına Göre Tedavi Sonucu ve Tedavi Sonucunu Etkileyen Faktörler 19
6.6. TDG Hastalarının Tiroid Bezlerindeki Ultrasonografik Özellikler ve Bu Özelliklerin RAİ tedavisi Sonrası Değişimi 23
6.7. Sıcak Nodüllerin Ultrasonografik Özellikleri ve Bu Özelliklerin RAİ tedavisi Sonrası Değişimi 24
6.8. Tiroid Bezi ve Sıcak Nodül Volümü Küçülmesini Etkileyen Faktörler; Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi 25
6.9. Hipotiroidi Riskini Öngörmede Lojistik Regresyon Analizi 27
7. TARTIŞMA **30**
8. SONUÇ ve ÖNERİLER **37**
9. KAYNAKLAR **38**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-Tg : Anti Tiroglobulin Antikoru

Anti-TPO : Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru

ATİ : Anti Tiroid İlaç

GH : Graves Hastalığı

LT4 : Levotiroksin

mCi : Miliküri

MMI : Metimazol

PTU : Propiltiyourasil

RAİ : Radyoiyot

TA : Toksik Adenom

TDG : Toksik Diffüz Guatr

TFT : Tiroid Fonksiyon Testi

TMNG : Toksik Multinodüler Guatr

TRAb : Tiroid stimülan hormon reseptör antikoru

TSH-R : Tiroid stimülan hormon reseptörü

USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Tanılara göre tiroid volümü küçülmesi, ortalama ve düzleştirilmiş ortalama 15
Şekil 6.2. Tanılara göre sıcak nodül volümü küçülmesi, ortalama ve düzleştirilmiş ortalama 18
Şekil 6.3. Hastaların hipotiroidiye ve remisyona girme durumlarının Kaplan-Meier eğrisi 22

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. Tanı bazında hastaların tanımlayıcı özellikleri 11
Tablo 6.2. TDG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler 12
Tablo 6.3. TA hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler 13
Tablo 6.4. TMNG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler 14
Tablo 6.5. Radyoiyot tedavisi sonrası tiroid volümünün tanılara göre yıllar içinde küçülme yüzdesi 15
Tablo 6.6. Sıcak nodüllerin preablasyon ve postablasyon volümü, volüm küçülmesi ve etkileyen faktörler 16
Tablo 6.7. Sıcak nodüllerin volüm ve çap gruplarına göre küçülme yüzdesi 17
Tablo 6.8. Radyoiyot tedavisi sonrası sıcak nodül volümünün yıllar içinde küçülme yüzdesi 18
Tablo 6.9. Soğuk nodüllerin tanılara göre volüm değişimi 19
Tablo 6.10. Soğuk nodüllerin büyüme-küçülme yüzdelerine göre gruplanması 19
Tablo 6.11. TDG hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler 20
Tablo 6.12. TA hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler 20
Tablo 6.13. TMNG hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler 21
Tablo 6.14. Tanı gruplarına göre hipotiroidiyi öngörmede bazal tiroid volümünün ROC Curve analizi ile değerlendirilmesi 21
Tablo 6.15. Tedavi yanıtı hipotiroidi olan hastaların yaş, cinsiyet ve tanıya göre güncel LT4 dozları (mcg) 23
Tablo 6.16. TDG hastalarında pre-postablasyon ultrasonografik özellikler 23
Tablo 6.17. Sıcak nodüllerde pre-postablasyon ultrasonografik özellikler 24
Tablo 6.18. Sıcak nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre küçülme yüzdesi 24
Tablo 6.19. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre TDG hastaları için tiroid volümünün küçülmesine etkide bulunan faktörler 25
Tablo 6.20. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre TA ve TMNG hastaları için tiroid volümünün küçülmesine etkide bulunan faktörler 26
Tablo 6.21. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre tüm hastalar için sıcak nodül volümün küçülmesine etkide bulunan faktörler 27

Tablo 6.22. Tüm hasta grubunda lojistik regresyon analizi ile hipotiroidi riskinin değerlendirilmesi 28
Tablo 6.23. Tanılara göre lojistik regresyon analizi ile hipotiroidi riskinin değerlendirilmesi 29

1. ÖZET

Amaç: Toksik Diffüz Guatr (TDG), Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) hastalarında radyoiyot (RAİ) tedavisinin uzun dönemde etkileri konusunda literatürde açık olup, çalışmamızda RAİ tedavisi sonrası uzun dönemde tiroid fonksiyon testleri, tiroid bezi volümü, sıcak-soğuk nodül volümleri, tiroid bezi parankimi ve sıcak nodüllerde meydana gelen ultrasonografik değişiklikler ve bu değişimlere neden olan faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda retrospektif olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/01/2000-01/02/2021 tarihleri arasında hipertiroidi nedeniyle başvuran TDG, TA ve TMNG tanılı, RAİ tedavisi almış, preablatif ve postablatif en az 36 ay ve sonrasında poliklinikte tiroid ultrasonografisi yapılmış hastaların tiroid fonksiyon testleri ve ultrasonografi raporları incelenmiştir.

Bulgular: Tiroid USG ile ortalama takip süreleri TDG, TA ve TMNG grubu için sırayla 89.2/ 79.2/101.7 aydı. Ortalama tiroid volümü küçülme yüzdesi sırayla %84.1±1.4/%56.6±3.1/ %51.1±6.7 olarak saptandı. Tüm tanı gruplarında tiroid volümü ve sıcak nodül volümü küçülmesinin, 10-12. yıla kadar istatistiksel anlamlı olarak devam ettiği görüldü ($p<0.01$). Sıcak nodüllerin takip süresi sonundaki küçülme yüzdesi ise, ortalama %80.5±1.9 olarak saptandı. RAİ tedavisi sonrası 3. ila 10. yıl arasında TDG grubunda yıllık %1.1, TA grubunda %2.0 TMNG grubunda ise yıllık %1.5 hipotiroidi insidansı mevcuttu. Tiroid ve sıcak nodül volümü küçülmesini etkileyen faktörler için yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda TDG ve TA hastaları ve sıcak nodüllerde preablasyon volüm büyüklüğü ve hastanın RAİ tedavisi aldığı yaş arttıkça volüm küçülmesinin azaldığı tespit edildi. Hipotiroidi riskinin tüm hasta grubu için lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesinde, tiroid volümü artışı ve tiroid volüm küçülmesindeki azalma ile ters yönde korele olduğu görüldü. Tanı bazında ise preablasyon metimazol (MMI) kullanımı, propiltiyourasil (PTU) ile karşılaştırıldığında hipotiroidi gelişimini arttırmaktaydı. Sıcak nodüller RAİ tedavisi sonrası ultrasonografik olarak daha solid ve hipoekoik görünme eğilimindeydi ($p<0.01$, $p<0.01$).

Sonuç: Radyoiyot tedavisinin uzun dönem etkilerini incelediğimiz çalışmada tiroid bezi ve sıcak nodül volümlerinin 10-12. yıl takiplerine kadar dahi istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçülmeye devam ettiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, Toksik diffüz guatr, Toksik adenom, Toksik multinodüler guatr, Radyoiyot tedavisi

2.ABSTRACT

Aim: Little is known about the long-term effects of radioiodine (RAI) treatment in patients with Toxic Diffuse Goiter (TDG), Toxic Adenoma (TA), and Toxic Multinodular Goiter (TMNG). We aimed to investigate the changes in thyroid function tests, thyroid volume, hyper-hypoactive nodule volumes and sonographic features in long-term follow-up after RAI treatment, and to investigate the factors associated with these changes.

Data: In our study, patients diagnosed with TDG, TA and TMNG and treated with RAI in our outpatient clinic between 01/01/2000 and 01/02/2021 due to hyperthyroidism were retrospectively analyzed. Thyroid function tests and ultrasonography reports of patients who underwent thyroid ultrasonography in our department before and at least 36 months after RAI were examined.

Findings: Mean sonographic follow-up periods were 89.2, 79.2 and 101.7 months for TDG, TA and TMNG groups. At the end of these periods, mean thyroid volumes reduced by 84.1±1.4%/56.6±3.1%/51.1±6.7%, respectively. Mean hyperactive nodule volume reduction was 80.5±1.9% at the end. We observed statistically significant volume reduction in volume of thyroid gland and hyperactive nodules upto 12 years ($p<0.01$). In the 3rd year to 10th year follow-up, the annual incidence of hypothyroidism was 1.1% in the TDG group, 2.0% in the TA group and 1.5% in the TMNG group. Linear regression analysis was used to investigate the factors affecting thyroid and hyperactive nodule volume reduction. Among TDG and TA patients, preablation thyroid volume and age were negatively correlated with thyroid volume reduction. Similar results were obtained in the reduction of the hyperactive nodule volume. According to multivariate logistic regression analysis, thyroid gland volume and volume reduction rate were statistically significant factors affecting the development of hypothyroidism after RAI treatment in the whole study group. Methimazole use in the pre-RAI period was associated more frequently with the development of hypothyroidism in TDG, TA and TMNG patients compared to propylthiouracil. Hyperactive nodules characteristics changed to a more solid and hypoechogenic appereance after RAI treatment ($p<0.01$, $p<0.01$ respectively).

Conclusion: The study shows that there is a significant reduction of the thyroid gland and hyperactive nodule volumes for 10-12 years of follow-up after RAI treatment.

Keywords: Hyperthyroidism, Toxic diffuse goitre, Toxic adenoma, Toxic multinodular goiter, Radioiodine ablation treatment

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidinin en sık nedeni Toksik Diffüz Guatr; Graves Hastalığı (TDG; GH)'dır. Diğer sık nedenleri ise toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG)'dır (1). Anti tiroid ilaç (ATİ), radyoiyot (RAİ) tedavisi ve cerrahi hipertiroidi tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. TDG hastalarında tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlüğü olmasa da ilk sıra tedavi yöntemi olarak ATİ kullanılmakta olup, TA ve TMNG hastalarında ise kalıcı (ablatif) tedavi yöntemlerinden biri olan RAİ veya cerrahi seçilmelidir (2).

Hipertiroidi tedavisinde RAİ uzun süredir kullanılmakta olup güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir (3). Literatürde RAİ tedavi başarısı, hipotiroidi riski, tiroid bezi ve sıcak nodül volümlerinin tedavi sonrası değişimi daha önce incelenmiştir. Tiroid bezi ve sıcak nodüllerin RAİ tedavisi sonrası volüm değişimlerinin incelendiği çalışmalarda genellikle 36 aydan kısa takip süresi mevcuttur. RAİ tedavisi sonrası tiroid bezi parankimi ve sıcak nodül yapısında ultrasonografik değişimlerin incelendiği çalışmalar da oldukça azdır.

Toksik adenom hastaları için yapılan bir çalışmada tiroid volüm redüksiyonunun 2. yıl sonuna kadar sürdüğü belirtilmiştir. 2-5. yıllar arasında toplam tiroid volümünde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (4). Roque ve arkadaşları TMNG hastalarının uzun dönemde tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve tiroid volümün değişikliklerini incelediği bir çalışmada, RAİ tedavisi sonrası volümde en fazla azalma ilk bir yıl içinde gerçekleşmiş ve azalma ise 4. yıldan sonra yavaşlamış olarak görülmüştür (5). RAİ tedavisinin TFT üzerine etkisine bakıldığında, Metso ve arkadaşlarının uzun dönemde hipotiroidi gelişimini inceleyen çalışmasında 10 yıllık takip süresi sonunda TDG hastalarında %82, TA ve TMNG hastalarında ise %15 oranında hipotiroidi saptanmıştır (6).

TDG hastalarında RAİ tedavisi sonrası yapılan USG görüntülemelerinde total volümde azalma, hipovaskülarite, hiperekojenite ve parankimde kabalaşma belirgin olarak izlenmiştir (7). Schenke ve arkadaşlarının TA hastalarında RAİ tedavisi sonrası sıcak nodülde meydana gelen ultrasonografik değişiklikleri incelediği bir çalışmada, sıcak nodüllerin RAİ sonrası malignite telkin eden bazı bulguları daha sık gösterdiği saptanmıştır (8).

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda TDG, TA ve TMNG hastalarında hipertiroidi nedeniyle RAİ tedavisi almış hastalarda tedavinin uzun dönemde TFT, tiroid bezi, sıcak-soğuk nodül volümleri üzerine etkisi, tiroid bezi ve sıcak nodüllerde meydana getirdiği ultrasonografik değişiklikler ve bu değişimlere neden olan faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 Hipertiroidi Tanımı, Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Tirotoksikoz dolaşımdaki tiroid hormon artışını tanımlamakta olup, hipertiroidi ise tiroid bezi kaynaklı tiroid hormon artışıdır. Hipertiroidi biyokimyasal ciddiyetine göre aşikâr (klinik) ve subklinik hipertiroidi olarak sınıflanmaktadır. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH (<0.4 mU/mL) ile birlikte normal ST3 ve ST4, aşikâr hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek ST4 ve/veya ST3 vardır (9). Aşikâr hipertiroidi prevalansı Avrupa'da %0.5-0.8, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %0.5'tir. İleri yaşta, kadınlarda ve beyaz ırkta hipertiroidi daha sık görülmektedir (10, 11). Ulusal tuz iyotlama programları ile birlikte sıklığı azalmakla birlikte, hafif hipertiroidi iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülmektedir (12). Hipertiroidinin en sık nedeni TDG olup, sık görülen diğer nedenleri ise TA ve TMNG'dir (1).

4.1.1. Toksik Diffüz Guatr (TDG), Graves Hastalığı (GH)

TDG organ spesifik otoimmün bir hastalık olup, hipertiroidi, guatr, orbitopati ve nadiren pretibial veya lokalize miksödem ile karakterize dermopati ile karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın en sık görülen özelliği TSH reseptör antikorları (TRAb) ilişkili tiroid hormon sentezi, salgılanması ve diffüz guatr kaynaklı hipertiroididir. (13). TDG, iyotun yeterli olduğu bölgelerde tirotoksikozun en yaygın nedeni olup 100.000 kişi başına yıllık 20-30 insidansı mevcuttur. Kadınlarda %3, erkeklerde ise %0.5 oranında yaşam süresi boyunca TDG gelişim riski mevcuttur (14). İnsidansı 30-60 yaşları arasında artmakla birlikte hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir (15).

TDG gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin katkısı mevcuttur. Genetik faktörler içinde HLA-DR polimorfizmleri, immünstimulatör ve TSH-R kodlayan genler gösterilmektedir (16). Hastalık TSH-R stimüle edici immünglobulinler aracılığı ile gelişmektedir. Postpartum dönem, sigara kullanımı, fiziksel yada emosyonel stres, kısa sürede fazla miktarda iyot maruziyeti gibi faktörler hastalığı presipite edibilmektedir (17).

4.1.2. Toksik Adenom (TA) ve Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)

Otonom fonksiyonlu, yüksek miktarda tiroid hormonu sentezleyen tek tiroid nodülü toksik adenom olarak adlandırılmaktadır. TMNG otoimmün olmayan bir hipertiroidi nedeni olup uzun

süreli non toksik guatrı olan hastalarda nodüllerin otonomi kazanması sonucu tirotoksikoz gelişimidir (18). TA ve TMNG hipertiroidinin sık karşılaşılan nedenleri olup iyot eksikliği bölgelerinde ve ileri yaşlı hastalarda prevalansları daha yüksektir (19). TA prevalansı dünyada %2.7-8 arasında değişmekte olup, Avrupa'da tirotoksikoz vakalarının %9'unun nedenidir (18, 20).

TA hastalarının çoğunda TSH-R'de kazanılmış somatik aktive edici mutasyon saptanmıştır (19). TMNG hastalarında da TSH reseptöründe aktive edici mutasyon saptanabilmektedir ancak otonominin gelişimi net aydınlatılamamıştır (21).

4.2. Hipertiroidi Semptom ve Bulguları

Hipertiroidi durumunda hastalar karşımıza birçok organ ve sistemi ilgilendiren semptom ve bulgularla çıkabilmektedir. Çarpıntı, halsizlik, kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, uyku bozuklukları, polidipsi ve terleme sık görülen semptomlardır. Kilo kaybı, taşikardi ve ekstremitelerde tremor da en çok rastlanılan fizik muayene bulgularıdır (2). Klinik prezentasyon hipertiroidinin ciddiyeti, hastalık süresi, kişinin tiroid hormon fazlalığına duyarlılığı ve hastanın yaşı ile ilişkili olarak farklılık gösterebilir. Tedavi edilmemiş hipertiroidi durumunda osteoporoz, frajilite fraktürleri, embolik olaylar, atriyal fibrilasyon ve kardiyovasküler disfonksiyon gelişebilmektedir (2, 22, 23).

4.3. Hipertiroidi Tanısı

Hipertiroidizm düşünülen hastada laboratuvar testi olarak ilk aşamada TSH ve ST4 bakılmalı, ST4 normalse, ST3 bakılmalıdır (24). Hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra etiyolojik araştırma için radyoaktif işaretli teknesyum veya iyot ile tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. TDG hastalığında tutulum yüksek, TA ve TMNG'de ise tutulum normal ya da yüksek beklenir. TA'da hiperaktif nodülün geri kalan tiroid dokusunu suprese ettiği görülür. TMNG'de ise fokal olarak birden fazla alanda aktivite artışı izlenir. TDG'de eşlik eden nodül ya da parankimal fibrozis varlığı haricinde diffüz tutulum beklenir (25). Renkli akım Doppler tiroid ultrasonografisi ile diffüz kan akımı artışı beklenen TDG ile kan akımında azalma beklenen tiroiditlerin ayırıcı tanısı ya da toksik nodülün görüntülenmesi mümkündür (26). Non nodüler tiroid bezi, orbitopati olmaması gibi durumlarda TRAb ölçümü TDG tanısının kesin olmadığı, sessiz tiroidit ile ayrım gereken durumlarda kullanılabilir (9, 27).

4.4. Hipertiroidi Tedavisi

TDG'de ATİ, RAİ tedavisi ve tiroidektomi tedavi seçenekleridir. Hiç biri primer tedavi yöntemi olmayıp, birbirlerine üstünlükleri yoktur (28). ABD'de TDG için primer tedavi olarak RAİ tercih edilmesine karşın son yıllarda ilk basamak tedavi olarak ATİ daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Avrupa'da ise primer tedavi seçeneği ATİ'dir (29). TA ve TMNG hastalarında ise tedavi kesin(ablatif) olmalıdır, ilk sıra tedavi olarak RAİ veya cerrahi tedavi önerilmektedir (2).

4.4.1. Anti Tiroid İlaç (ATİ)

ATİ olarak çoğu hastada metimazol (MMI), gebelikte, gebelik planlayan hastalarda ve tirotoksik krizde ise propiltiyourasil (PTU) kullanılmalıdır (30). ATİ tedavisinin immünsupresif etkisinin de olduğu düşünülmekte olup, tiroid spesifik otoimmünitenin azaltılması üzerine etkilidir (31). TDG hastalarında uzun dönem ATİ tedavisi planlandıysa, tedavi ortalama 12-24 ay sürmelidir. ATİ tedavisi TRAb negatifleşmeden kesilmemelidir (30, 31). Yeterli dozda ve sürede ATİ alan hastalarda takipte nüks saptanması veya ciddi ilaç yan etkisi gelişmesi durumunda hastada nihai tedavi yöntemlerinden birisi planlanmalıdır (32). İleri yaş, beklenen yaşam süresinin kısa olması, cerrahi komplikasyon gelişme riskinin fazla olması gibi durumlarda TA ve TMNG hastalarında ATİ tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (2, 24).

4.4.2. Cerrahi Tedavi

TDG hastalarında cerrahi tedavi için kesin bir endikasyon bulunmamaktadır. TA ve TMNG hastalarında boyna bası semptomları, eşlik eden malignite şüphesi, >80 g guatr, substernal-retrosternal uzanım ve tirotoksik durumun hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir (33). TMNG'de total tiroidektomi önerilirken, TA hastalarında preoperatif ultrasonografi ile karşı lob değerlendirildikten sonra lobektomi yapılabilir.

4.4.3. Radyoiyot (RAİ) Tedavisi

Hipertiroidi tedavisinde RAİ uzun süredir kullanılmakta olup güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Radyofarmasötiğin oral olarak verilmesinden sonra 131-I tirositler tarafından hızla alınır ve dokuda radyasyon ilişkili hasara neden olur. Radyasyon ilişkili bu doku hasarı azalmış tiroid hormonu üretimine ve nihayetinde de tiroid

fonksiyonlarının kontrol altına alınmasına ve tiroid bezi volümünde azalmaya neden olur (3). Ablasyon tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi genellikle 6-8 hafta içinde ortaya çıkar (24).

Gebelik durumu, laktasyon dönemi, 6 ay içinde gebelik planı olması, eşlik eden tiroid kanseri veya kanser şüphesi, radyasyon güvenlik önlemlerine uyulamayacak durumlar mutlak, aktif orta-şiddetli Graves oftalmopatisi RAİ tedavisi için göreceli kontreendikasyon kabul edilir. TA ve TMNG hastalarında ileri yaş, ciddi komorbid durumlar, geçirilmiş boyun cerrahisi, küçük guatr, yüksek RAİ tutulumu, tecrübeli tiroid cerrahına ulaşım zorluğu varsa RAİ tedavisi tercih edilmelidir (9). RAİ sonrası geçici olarak hipertiroidide şiddetlenme olabilir (34). Bu nedenle kardiyak komorbiditesi olan >60-65 yaş hastalar, ciddi hipertiroidisi olan ve semptomatik hastalar RAİ öncesi ATİ ile ötiroid hale getirilmelidir Genç-orta yaşlı hastalar ATİ almadan RAİ tedavisi alabilirler. MMI öncelikli olarak tercih edilmektedir. RAI tedavisi planlanan hastalarda; PTU alıyor ise RAI tedavisinden en az 7 gün, MMI alıyor ise 48 saat önce kesilmelidir (9, 35).

RAİ dozu sabit doz olarak ya da RAİ uptake ve tiroid volümüne göre hesaplanarak verilebilmektedir (36). TDG'de sabit doz RAİ 10–15 mCi olarak verilirken TA-TMNG hasta grubunda sabit doz 10-20 mCi şeklinde daha yüksektir (36, 37). TDG hastalarında hastayı hipotiroid hale getirerek hipertiroidiyi tedavi etmek RAİ tedavisinin primer amacıdır. TA ve TMNG hastalarında fokal otonomi bölgeleri radyoiyotu tutarken, suprese olan kalan tiroid dokusunda tutulum kısıtlıdır. Bu nedenle RAİ tedavisi sonrası ötiroidi daha sıktır (38). TDG hastalarında genellikle ilk 2-6. aylarda hipotiroidizm gelişimi tespit edilir. TA ve TMNG grubunda hipotiroidi daha az beklense de yaşam boyu hipotiroidi gelişme riski mevcuttur (33, 39).

İlk dozdan sonra %10-20 oranında görülebilen RAİ tedavi başarısızlığı halinde 6. aydan sonra ikinci doz RAİ tedavisi verilmelidir (9).

4.4.4. Semptomatik Tedavi

Beta bloker ilaçlar semptomatik tirotoksikozu olan, ileri yaşlı hastalar ve taşikardinin eşlik ettiği altta yatan kardiyovasküler hastalığı bulunanlara başlanmalıdır (9).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Protokolü

Araştırmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/01/2000-01/02/2021 tarihleri arasında ayaktan başvuran TDG, TA ve TMNG kaynaklı hipertiroidisi olan hastaların verileri taranmıştır.

Çalışmaya, TDG, TA ve TMNG tedavisi için RAİ endikasyonu konmuş ve tedavide RAİ almış, preablatif ve postablatif en az 36 ay ve sonrasında polikliniğimizde tiroid ultrasonografisi yapılmış, preablasyon ve tedavi sonrasında belirlenen takip aralıklarında ST3, ST4, sTSH düzeyleri mevcut olan, 18 yaş ve üzeri kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Bahsedilen kriterleri karşılamayan, hipertiroidi tedavisi için sadece cerrahi veya medikal tedavi almış olan ve çalışma öncesinde farklı bir endikasyonla RAİ tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterleri karşılayan toplam 205 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, biyokimya, görüntüleme verileri ve anamnez bilgileri hastane AVICENNA hasta takip sisteminden, ultrasonografi raporları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ndeki NUCLEUS tiroid ultrasonografi kayıt sisteminden retrospektif olarak taranmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, RAİ tedavisinden önce ATİ alıp almadığı, aldıysa hangi ATİ'yi aldığı, teknesyum tutulumu, uygulanan RAİ dozu, preablasyon ve postablasyon takibe gelinen dönemlerdeki ST3, ST4, sTSH, RAİ tedavisi sonrası tedavi sonucu, takip süresi, takip sayısı, levotiroksin ihtiyacı olup olmadığı ve güncel dozu, ötiroid olma süresi, hipotiroid olma süresi kaydedildi.

Takip süresi, ötiroidi ve hipotiroidi süreleri ay olarak belirtildi. Takip esnasında ilk defa ötiroidi veya hipotiroidi saptandığı süre ötiroidi veya hipotiroidi gelişme süresi olarak kabul edildi. Ultrasonografi raporlarında RAİ öncesi ve sonrası aktif-soğuk nodül sayısı, tiroid volümleri, parankim heterojenitesi (az, orta, ileri, diffüz homojen), parankim kanlanması (artmış, normal, azalmış), varsa nodül sayısı, volümü, nodül çapı, nodül yapısı (kistik, solid, karışık), ekojenite (anekoik, hiperekoik, hipoekoik, belirgin hipoekoik, izoekoik) ve makrokalsifikasyon varlığı incelenmiştir.

Takip ölçümlerinde parankim heterojenite ve kanlanma değişiklikleri, her takip ölçümü için tiroid bezi-nodüldeki yüzdelik hacim değişiklikleri, TMNG ve TA grubu için sıcak nodülde ultrasonografik olarak gözlenen değişiklikler (boyut, ekojenite, yapı, makrokalsifikasyon) ve tüm hasta grubunda soğuk nodüllerde meydana gelen volüm değişiklikleri kaydedilmiştir. Tiroid bezi volümleri her lob için USG ile ölçülen üç boyutun (derinlik, genişlik, uzunluk) $\pi/6$ (0,523) ile çarpılması ve lobların toplanması ile, nodül volümü de aynı formül ile hesaplandı. Araştırmada, hastalarda nodüllerin USG ile ölçülen en geniş çapları nodül çapı olarak kabul edildi.

Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlar için AÜTF Merkez Biyokimya Laboratuarı'nın refererans değerleri normal olarak kabul edildi. ST3 için 3.1-6.8 pg/ml ST4 için 11-22 mcg/dL TSH için 0.27-4.2 mU/L, AntiTPO için 0-34 IU/mL AntiTG için 0-115 IU/mL, TRAb için 0-1.5 IU/L referans aralıklarıdır.

5.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın Excel ortamında girilen verileri, SPSS 23.0 istatistik paket programına aktarılarak ve hasta ve nodül veri setleri oluşturularak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı değişkenlerin gösteriminde yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde ortalama kullanılması durumunda, bağımlı değişkenler, başlangıçtaki toplam volüm büyüklüğü ve son takipteki toplam volüm büyüklüğü ile başlangıçtaki nodül büyüklüğü ve son takipteki nodül büyüklüğü değişkenlerinden elde edilen toplam volüm büyüklüğünün azalma yüzdesi ve nodül büyüklüğünün azalma yüzdesidir. Anlamlılık testlerinden hangisinin kullanılacağına karar vermek için, öncelikle bağımlı değişkenlerin normal dağılım testleri (normality test) yapılmıştır. Bu süreçte elde edilen Kolmogorov-Smirnov ($p<0.01$) ve Shapiro-Wilk ($p<0.01$) testleri bu değişkenlerin normal dağılımdan uzaklaştığını göstermiştir. Bu durum dikkate alınarak, tanımlayıcı analizlerde istatistiksel anlamlılık testlerinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıkların test edilmesinde Mann-Whitney U Testi; üç ve daha fazla bağımsız grup arasında Kruskall Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Ortalamaların yerine yüzdelerin söz konusu olduğu kategorik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde istatistiksel anlamlılık testleri, Pearson Ki-Kare Testi kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmanın çok değişkenli analizlerinde, doğrusal regresyon ve lojistik regresyon yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmada, çok değişkenli doğrusal regresyon yöntemi kullanılarak tiroid volüm büyüklüğünün ve sıcak nodül volüm büyüklüğünün azalmasına etkide bulunan faktörler ortaya

konulmaya çalışılmıştır. Sürekli değişken yapısına sahip olan total volüm büyüklüğünün azalma yüzdesinin modellenmesinde, TDG, TA ve TMNG hastaları için olmak üzere üç farklı model oluşturulmuştur. Sıcak nodül volüm büyüklüğündeki azalmanın yüzdesinin bağımlı değişken olduğu analizlerde ise, sadece TA ve TMNG hastaları için ortak olarak tek bir model oluşturulmuştur.

Çalışmada, hipotiroidiye girme durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi sürecinde, bağımlı değişken ikili (dichotomous) olduğu için lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizinde aşamalı lojistik regresyon (forward stepwise) yöntemi kullanılmıştır. Bu kapsamda, benzer modeller TDG, TA ve TMNG hastaları için de ayrı ayrı oluşturulmuştur.

Çalışmada, RAİ tedavisi sonrasında hipotirodi ve ötiroidi gelişme süreleri (ay) sağkalım analizi ile incelenerek, TDG, TA ve TMNG hastaları için kümülatif sağkalım eğrileri oluşturulmuş ve bu hasta grupları için ortalama geçiş süreleri hesaplanmıştır. Sağkalım analizlerinde, TDG, TA ve TMNG hastaları için oluşturulan eğrilerinin farklı olup olmadıkları Wilcoxon (Gehan) Statistic ile test edilmiştir. Ayrıca, sağkalım analizleri kapsamında TDG, TA ve TMNG hastalarının remisyona girme süreleri de analiz edilmiştir.

Çalışmada, ayrıca, tiroid volümünün hipotiroidiyi öngörme durumu, TDG, TA ve TMNG hastaları için ayrı ayrı olmak üzere, ROC Curve Analizi ile değerlendirilmiştir.

Tanı gruplarına göre preablasyon ortalama tiroid volümü ve hasta bazında postablasyon takip süresi sonundaki tiroid volümü değerleri arasındaki yüzdelik değişime bakılarak tiroid bezi volümünde küçülme yüzdesi hesaplanmıştır. Sıcak nodüllerin preablasyon ortalama volümü ve hasta bazında postablasyon takip süresi sonundaki sıcak nodül volümü değerleri arasındaki yüzdelik değişime bakılarak sıcak nodül volümünde küçülme yüzdesi hesaplanmıştır.

Ayrıca, çalışmada takip sürelerine göre tiroid volümü ve nodül küçülme yüzdeleri verilirken, takip sürelerine göre ortaya çıkan dalgalanmaları önlemek için, ortalama ve ortanca değerlerinin hareketli ortalamalar yöntemi ile düzleştirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu süreçte, takip dönemlerinin sayısı ve dalgalanmanın büyüklüğü dikkate alınarak k=3 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm tanımlayıcı ve ileri analiz yöntemlerinde (doğrusal regresyon, lojistik regresyon, Sağkalım Analizi ve ROC Curve Analizi), istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Başvuru ve İzlem Sırasındaki Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışma kapsamında toplam 205 hastanın verileri incelendi. Hastaların 140'ı (%68.3) kadın, 65'i (%31.7) erkekti. RAİ tedavisi alınan ortalama yaş 50.6±1.2 yıldı. Hastaların 105'i (%51.7) TDG, 65'i (%31.7) TA, 35'i (%17.1) TMNG tanılıydı. Ortalama 103.8±3.5 aylık tiroid fonksiyon testleri (TFT), 88.1±3.1 aylık ise ultrasonografi (USG) takip süresi mevcuttu. 185 (%90.2) hasta bir defa, 19 (%9.3) hasta iki defa, 1 (%0.5) hasta ise üç defa RAİ tedavisi almıştı. Tanı grupları arasında cinsiyet ve yaş grupları dağılımı, ortalama yaş, ortalama takip süresi, ortalama RAİ tedavi dozları ve preablasyon ATİ alma durumları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların tanı gruplarına göre tanımlayıcı özellikleri Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1. Tanı bazında hastaların tanımlayıcı özellikleri

Değişkenler	TDG n (%)/ort	TA n (%)/ort	TMNG n (%)/ort	Toplam n (%)/ort	p*
Cinsiyet n (%)					
Erkek	32(%30.5)	21(%32.3)	12(%34.3)	65(%31.7)	
Kadın	73(%69.5)	44(%67.7)	23(%65.7)	140(%68.3)	p<0.01[a]
RAİ tedavisi alınan yaş, n (%)					
<50	64(%61.0)	20(%30.8)	9(%25.7)	93(%45.4)	p<0.05[a]
≥50	41(%39.0)	45(%69.2)	26(%74.3)	112(%54.6)	
RAİ tedavisi alınan ortalama yaş (Yıl)	45.4±1.3	55.5±1.5	56.9±1.5	50.6±0.9	p<0.01[c]
Ortalama TFT takip süresi (Ay)	105.8±4.8	98.6±6.2	107.4±8.6	103.8±3.5	p<0.05[c]
Ortalama USG takip süresi (Ay)	89,2±4,2	79,2±5,2	101,7±7,8	88,1±3,1	p<0.05[c]
RAİ tedavi sayısı, (n%)					
1	93(%88.6)	59(%90.8)	33(%94.3)	185(%90.2)	p>0,05[a]
2 ve üstü	12(%11.4)	6(%9.2)	2(%5.7)	20(%9.3)	
Ortalama toplam RAİ tedavi dozu (mCi)	15.7±0.7	20.4±1.5	20.0±1.1	17.9±0.7	p<0.01[c]
Toplam	**105**	**65**	**35**	**205**	
Preablasyon ATİ Öyküsü, n (%) (n:186)					
Var	105(%100.0)	36(%69.2)	15(%51.7)	156(%80.9)	p<0.01[a]
Yok	0.0	16(%30.8)	14(%48.3)	30(%19.1)	
Aldığı ATİ, n (%) (n:115)					
Metimazol	35(%49.3)	13(%41.9)	4(%30.8)	52(%45.3)	p>0.05[a]
Propiltiyourasil	31(%43.7)	18(%58.1)	9(%69.2)	58(%50.4)	
Metimazol ve Propiltiyourasil	5(%7.0)	0(%0.0)	0(%0.0)	5(%4.3)	

n: Hasta/Nodül sayısı, %:Yüzde *:Tanı grupları arası değişken bazında anlamlılık seviyesi
[a]: Pearson Ki-KareTesti [c]:Kruskall-Wallis Testi

6.2. Tanı Gruplarına Göre Preablasyon ve Postablasyon Tiroid Volümü, Tiroid Volümü Küçülme Yüzdesi ve Etkileyen Faktörler

TDG hastalarında preablasyon ortalama tiroid volümü 27.7±2.1 ml, küçülme yüzdesi %84.1± 1.4 saptandı. 50 yaş altındaki hastalardaki küçülme yüzdesi (%86.2±1.6), 50 yaş ve üzeri grup ile karşılaştırıldığında (%80.6±2.5) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). TDG grubunda toplam RAİ dozuna göre küçülme yüzdesine bakıldığında, küçülme yüzdesi en fazla, tekrarlayan dozlarla, 30 mCi ve üzeri RAİ tedavisi alan grupta gerçekleşmiş olup (n=7), (%90.0±3.2), RAİ doz grupları arası küçülme yüzdeleri istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklıydı (p<0.05). TDG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü ve tiroid volümü küçülme yüzdesi Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. TDG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler

Değişkenler	Preablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Postablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Küçülme (%)	p	n
Cinsiyet, (n:105)							
Erkek	36.5±5.3	p<0.01 [b]	8.8±2.4	p<0.05 [b]	80.9±2.7	p>0.05 [b]	32
Kadın	23.7±1.8		3.8±0.7		85.4±1.6		73
RAİ tedavisi alınan yaş (yıl), (n:105)							
<50	27.6±3.0	p>0.05 [b]	4.2±0.9	p<0.05 [b]	86.2±1.6	p<0.05 [b]	64
≥50	27.7±2.9		7.2±1.9		80.6±2.5		41
Aldığı ATİ, (n:66)							
Metimazol	26.0±3.7	p>0.05 [b]	5.2±1.4	p>0.05 [b]	84.4±2.3	p>0.05 [b]	35
Propiltiyourasil	33.4±5.1		7.1±2.4		82.6±3.2		31
RAİ Sayısı							
1	27.1±2.2	p>0.05 [b]	5.6±1.0	p>0.05 [b]	83.3±1.5	p>0.05 [b]	93
2 ve +	31.6±6.7		6.7±0.9		89.5±2.4		12
Toplam RAİ dozu (mCi), (n:105)							
10	21.5±1.7	p<0.05 [c]	3.8±0.9	p<0.05 [c]	85.1±2.2	p<0.05 [c]	43
15	26.6±3.2		4.4±1.1		84.2±2.3		36
20	39.2±8.8		11.4±4.7		78.7±4.7		15
25	38.0±22.0		9.6±7.7		80.5±5.9		4
30 ve +	39.9±10.3		4.1±1.4		90.0±3.2		7
Toplam, (n:105)	**27.7±2.1**		**5.3±0.9**		**84.1±1.4**		**105**

n: Hasta sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama,SD:Standart sapma [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

TA hastalarında preablasyon ortalama tiroid volümü 38.8±3.4 ml, küçülme yüzdesi %56.6±3.1 saptandı. En yüksek küçülme yüzdesi, tekrarlayan dozlarla 30 mCi ve üzeri RAİ alan grupta saptanmış olup (n:6), (%64.7±15.3), RAİ doz grupları arası küçülme yüzdeleri istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklıydı (p<0.05). İki ve üzeri sayıda RAİ tedavisi alan grubun

ortalama preablasyon tiroid volümü, bir defa RAİ tedavisi alan grup ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.01). TA hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü ve tiroid volümü küçülmesi Tablo 6.3'te gösterilmiştir.

Tablo 6.3. TA hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler

Değişkenler	Preablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Postablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Küçülme %	p	n
Cinsiyet, (n:65)							
Erkek	43.6±6.2	p>0.05[b]	22.6±5.8	p>0.05[b]	55.6±5.0	p>0.05[b]	21
Kadın	36.5±4.0		17.6±3.1		57.1±3.9		44
RAİ tedavisi alınan yaş (yıl), (n:65)							
<50	37.5±6.2	p>0.05[b]	14.2±1.9	p<0.05[b]	64.5±4.7	p<0.05[b]	20
≥50	39.3±4.1		21.1±3.8		53.1±3.8		45
Preablasyon ATİ Öyküsü, (n:52)							
Var	40.3±4.6	p<0.05[b]	18.9±4.2	p>0.05[b]	60.1±4.2	p<0.05[b]	36
Yok	31.2±5.3		18.2±5.5		49.7±6.8		16
Aldığı ATİ, (n:31)							
Metimazol	39.9±7.8	p>0.05[b]	19.9±9.2	p>0.05[b]	65.6±8.6	p>0.05[b]	13
Propiltiyourasil	39.2±7.2		17.6±5.3		59.8±5.5		18
RAİ Sayısı							
1	35.7±3.2	p<0.01[b]	17.4±2.5	p<0.01[b]	56.1±3.1	p>0.05[b]	59
2 ve +	69.3±14.7		35.1±18.1		61.1±14.9		6
Toplam RAİ dozu (mCi), (n:65)							
10	23.5±4.3	p<0.05[c]	8±2.8	p<0.05[c]	64.5±11.0	p<0.05[c]	6
15	31.2±3.3		15.9±2.7		52.5±4.5		22
20	37.8±5.5		17.7±3.9		57.8±4.8		27
25	72.2±15.7		42.8±18.8		46.7±11		4
30 ve +	63.7±15.3		31.4±18.7		64.7±15.3		6
Toplam, (n:65)	**38.8±3.4**		**19.0±2.8**		**56.6±3.1**		**65**

n: Hasta sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama,SD:Standart sapma [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

TMNG hastalarında preablasyon ortalama tiroid volümü 42.8±3.7 ml, küçülme yüzdesi %51.1±6.7 olarak saptandı. Tiroid volümündeki küçülme en yüksek oranda 15 mCi RAİ tedavisi alan grupta saptanmış olup (n:7), (%67.1±6.1), RAİ tedavi doz grupları arası küçülme yüzdeleri istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklıydı (p<0.05). RAİ tedavi sayısı grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ancak 2 ve üzeri sayıda RAİ tedavisi alan grubun volüm küçülme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.01). TMNG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi Tablo 6.4'te gösterilmiştir.

Tablo 6.4. TMNG hastalarında preablasyon ve postablasyon tiroid volümü, tiroid volümü küçülmesi ve etkileyen faktörler

Değişkenler	Preablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Postablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Küçülme %	p	n
Cinsiyet (n:35)							
Erkek	60.4±6.6	p<0.01 [b]	31.3±4.8	p<0.01 [b]	46.1±7.8	p<0.05 [b]	12
Kadın	33.6±3.0		14.4±2.3		53.5±9.4		23
RAİ tedavisi alınan yaş (yıl) (n:35)							
<50	44.2±8.3	p>0.05 [b]	16.8±4.0	p>0.05 [b]	48.3±23.2	p>0.05 [b]	9
≥50	42.3±4.1		21.4±3.2		51.8±4.7		26
Preablasyon ATİ Öyküsü, (n:29)							
Var	43.7±5.6	p>0.05 [b]	17.5±3.3	p>0.05 [b]	60.4±1.7	p<0.05 [b]	15
Yok	43.7±5.4		26.0±5.0		36.6±8.0		14
Aldığı ATİ, (n:13)							
Metimazol	43.6±7.5	p>0.05 [b]	19.5±5.0	p>0.05 [b]	56.8±3.0	p>0.05 [b]	4
Propiltiyourasil	43.6±8.7		15.7±5.1		64.8±2.9		9
RAİ Sayısı							
1	42.8±3.9	p>0.05 [b]	19.8±2.6	p<0.05 [b]	51.8±6.8	p<0.01 [b]	33
2 ve +	43.4±2.4		26.3±18.3		36.9±5.6		2
Toplam RAİ dozu (mCi) (n:35)							
10	54.0±12.3	p>0.05 [c]	32.9±10.8	p>0.05 [c]	40.4±9.8	p<0.05 [c]	3
15	48.0±11.6		17.0±6.5		67.1±6.1		7
20	39.6±4.6		17.2±2.5		57.2±4.4		19
25	32.2±10.9		18.6±10.0		5.8±10.5		3
30 ve +	50.1±6,8		35.6±14.0		29.5±7.4		3
Toplam (n:35)	**42.8±3.7**		**20.2±4.6**		**51.0±6.7**		**35**

n: Hasta sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama,SD:Standart sapma [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

Tiroid volümü değişkeni için, volümün yıllar içindeki değişim grafiklerindeki dalgalanmaları önlemek amacıyla ortalama değerlerinin hareketli ortalamalar yöntemi ile düzleştirilmesi yoluna gidilmiştir. Mevcut dalgalanmalar tiroid USG incelemelerinin takip aralıklarında farklı kişiler tarafından yapılması ile ilişkilendirilmiştir.

Tüm tanı gruplarının kendi içinde takip süresi boyunca tiroid volümünün değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01). Tüm tanı gruplarının kendi içinde tiroid volümü küçülmesi 10-12. yıla kadar dahi istatistiksel olarak anlamlıydı. Volüm değişimlerinde dalgalanmalar olsa da 36., 60., 120., ve 144. ayların sonunda tanı gruplarının volüm değişimi birbirinden istatistiksel anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla p<0.05, p<0.01, p<0.05, p<0.05). Bu zaman aralıklarında en fazla tiroid volüm küçülmesi TDG hastalarında gerçekleşmiştir. Bulgular Tablo 6.5'te gösterilmiştir.

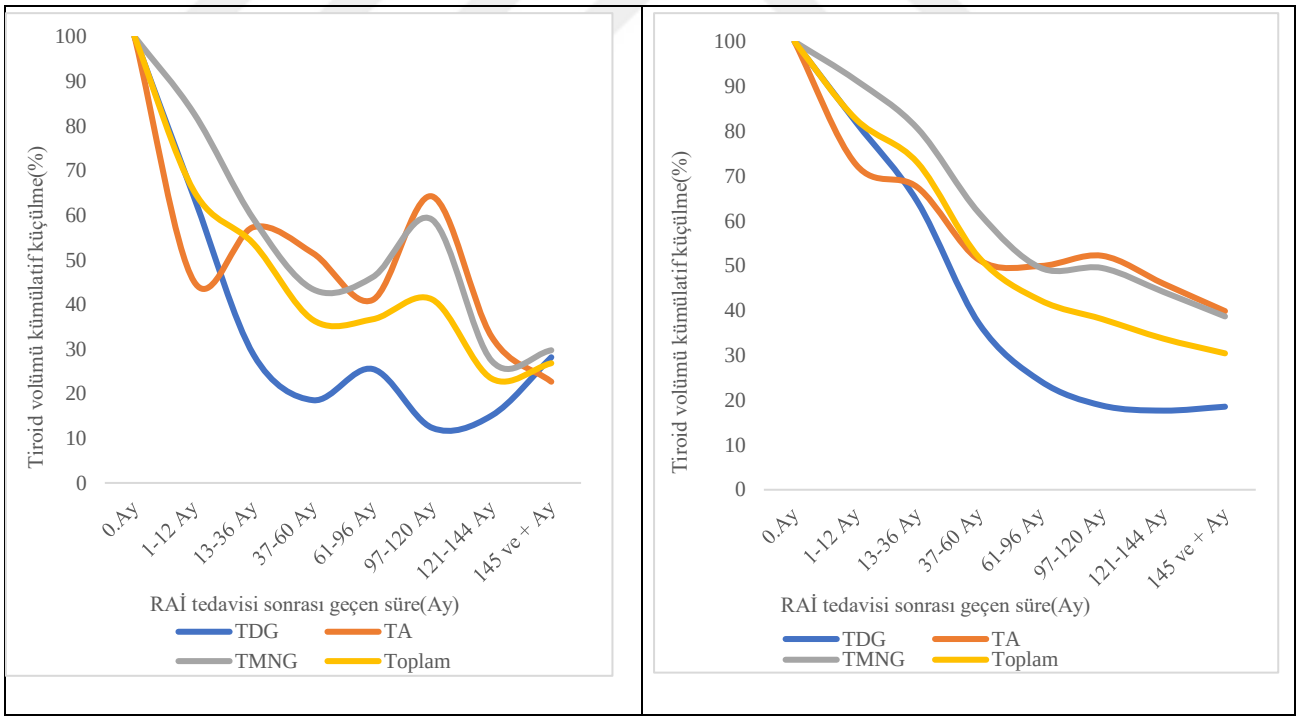
Tablo 6.5. Radyoiyot tedavisi sonrası tiroid volümünün tanılara göre yıllar içinde küçülme yüzdesi

RAİ tedavisi sonrası geçen süre (Ay)	TDG (%)	p*	n	TA (%)	p*	n	TMNG (%)	p*	n	Toplam (%)
0.Ay	100.0	-	105	100.0	-	65	100.0	-	35	100.0
1-12 Ay	64.0	p<0.01[b]	27	45.1	p<0.01[b]	18	82.8	p<0.05[b]	15	65.4
13-36 Ay	28.7	p<0.01[b]	25	57.4	p>0.05[b]	30	59.1	p<0.05[b]	18	53.6
37-60 Ay	18.5	p<0.01[b]	56	51.5	p>0.05[b]	34	43.4	p<0.05[b]	23	36.5
61-96 Ay	25.5	p<0.05[b]	40	41.0	p<0.05[b]	25	46.1	p>0.05[b]	17	36.7
97-120 Ay	12.3	p<0.05[b]	17	64.2	p<0.05[b]	11	59.0	p>0.05[b]	5	41.1
121-144 Ay	15.1	p>0.05[b]	17	32.7	p<0.05[b]	6	27.3	p<0.05[b]	9	23.4
145 ve + Ay	28.2	p<0.05[b]	14	22.7	p<0.05[b]	2	29.7	p>0.05[b]	5	26.8
p**	p<0.01[c]			p<0.01[c]			p<0.01[c]			

%: Bazal volüm büyüklüğü 100 kabul edildiğinde takip süresine göre volümün azalma yüzdesi, n: Takip aralığındaki hasta sayısı
*:Tanı gruplarının takipler arası yüzde değişimin anlamlılık seviyesi; **Tanı gruplarının kendi içindeki yüzdelik değişiminin anlamlılık seviyesi [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

Tanılara göre hastaların yıllar içindeki tiroid volümü küçülme yüzdesinin değişimi ortalama ve düzleştirilmiş ortalama olarak Şekil 6.1 ve Şekil 6.2'de gösterilmiştir.

Şekil 6.1. Tanılara göre tiroid volümü küçülmesi, ortalama ve düzleştirilmiş ortalama



6.3. Sıcak Nodüllerin Preablasyon ve Postablasyon Volümü, Volüm Küçülmesi ve Küçülmeyi Etkileyen Faktörler

Sıcak nodüllerin RAİ tedavisi öncesi ortalama volümleri 7,8±1,0 ml, ortalama çapları 25.6±1.0 mm, küçülme yüzdesi ise %80.5±1.9 olarak saptandı. TA ve TMNG gruplarında kendi içinde RAİ tedavisi öncesi ortalama sıcak nodül volümleri ve çapları TA grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha büyüktü (sırayla $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$). Ancak, sıcak nodül küçülme yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). RAİ tedavi doz grupları arasındaki küçülme yüzdesi farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.6. Sıcak nodüllerin preablasyon ve postablasyon volümü, volüm küçülmesi ve etkileyen faktörler

Değişkenler	Preablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Preablasyon çap (mm) ort±SD	p	Postablasyon volüm (ml) ort±SD	p	Küçülme %	p	n
Cinsiyet, (n:147)									
Erkek	10.4±2.0	p<0.05 [b]	28.3±1.8	p<0.05 [b]	4.6±2.6	p>0.05 [b]	78.1±4.1	p>0.05 [b]	47
Kadın	6.6±1.1		24.4±1.1		2.2±0.7		81.7±1.9		100
Tanı, (n:147)									
TA	11.6±2.0	p<0.01 [b]	29.7±1.7	p<0.01 [b]	5.3±2.1	p<0.05 [b]	78.7±3.1	p>0.05 [b]	65
TMNG	4.8±0.7		22.4±0.9		1.2±0.3		82.0±2.7		82
RAİ tedavisi alınan yaş, (n:147)									
<50	9.8±2.3	p>0.05 [b]	27.9±1.9	p<0.05 [b]	2.8±1.3	p>0.05 [b]	86.7±2.5	p<0.05 [b]	40
≥50	7.0±1.1		24.8±1.1		3.1±1.2		78.2±2.3		77
Preablasyon ATİ öyküsü, (n:120)									
Var	8.2±1.5	p>0.05 [b]	26.1±1.4	p>0.05 [b]	3.7±1.7	p>0.05 [b]	81.7±2.7	p>0.05 [b]	73
Yok	5.8±1.0		24.1±1.2		1.7±0.4		80.3±3.4		47
Aldığı ATİ, (n:63)									
Metimazol	8.7±3.6	p>0.05 [b]	26.1±3.2	p>0.05 [b]	6.6±5.4	p>0.05 [b]	74.2±7.0	p>0.05 [b]	22
Propiltiyourasil	7.1±1.6		25.4±1.7		2.3±1.0		85.6±2.7		41
Toplam RAİ dozu (mCi), (n:147)									
10	5.2±1.7	p>0.05 [c]	23.8±2.5	p>0.05 [c]	1.3±0.6	p>0.05 [c]	82.5±4.4	p>0.05 [c]	12
15	7.4±1.1		26.9±1.6		1.9±0.6		81.7±2.9		37
20	7.2±1.4		24.4±1.3		2.2±0.7		82.8±2.2		72
25	12.0±5.3		28.0±5.1		5.0±3.3		81.5±6.0		12
30 ve +	10.5±5.4		28.2±4.5		10.1±8.5		66.0±12.2		14
RAİ sayısı, (n:147)									
1	7.3±0.9	p>0.05 [b]	25.3±0.9	p>0.05 [b]	2.2±0.5	p>0.05 [b]	81.3±1.7	p<0.05 [b]	135
2-3	13.1±6.4		29.6±5.2		11.9±9.9		71.7±2.6		12
Toplam, (n:147)	**7.8±1.0**		**25.6±1.0**		**3.0±0.9**		**80.5±1.9**		**147**

n: Nodül sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama, SD:Standart sapma [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

Sıcak nodüllerin 135'i 1, 12'si ise 2 ve üzeri sayıda RAİ tedavisi almıştı. İki grup arasında preablasyon ortalama volüm ve çap açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırayla p>0.05, p>0.05). Küçülme yüzdeleri 1 defa RAİ tedavisi alan (n:135) ve 2 ve üzeri sayıda RAİ tedavisi alan (n:12) hasta gruplarında sırasıyla %81.3±1.7 ve %71.7±2.6 görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bu konudaki bulgular Tablo 6.6'da verilmiştir.

Sıcak nodüller preablasyon volümlerine göre <1, 1-2, 2-5, 5-10 ve ≥10 ml olarak gruplandığında en yüksek küçülme yüzdesi 1-2 ml volümlü nodüllerde (n:33), (%91.9±1.6) olup küçülme yüzdeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (p<0.01). En düşük küçülme yüzdesi ise 10 ml ve üzeri volümü olan nodüllerde saptandı (n:31), (%65.5±5.5). Sıcak nodüller çaplarına göre <15, 15-19, 20-29, 30-39 ve ≥40 mm olarak gruplandığında, en düşük küçülme yüzdesi 40 mm ve üzeri olan nodüllerde olup (n:16), (%58.5±9.2) gruplar arasında küçülme yüzdeleri istatistiksel olarak farklıydı (p<0.05). Bu konuya ilişkin bulgular Tablo 6.7'de verilmiştir.

Tablo 6.7. Sıcak nodüllerin volüm ve çap gruplarına göre küçülme yüzdesi

Preablasyon nodül volümü (ml), (n:147)	Küçülme yüzdesi±SD	n	p*	Preablasyon nodül çapı (mm), (n:147)	Küçülme yüzdesi±SD	n	p*
<1	81.8±5.5	18	p<0.05 [c]	<15	84.6±3.9	27	p<0.05 [c]
1-2	91.9±1.6	33		15-19	88.2±2.2	30	
2-5	87.8±1.8	37		20-29	87.3±1.8	47	
5-10	73.4±4.5	28		30-39	69.4±4.9	27	
10 ve +	65.6±5.5	31		40 ve +	58.5±9.2	16	

n: Nodül sayısı, %:Yüzde ort:Ortalama, SD:Standart sapma * Volüm ve çap grupları arası küçülme yüzdesi farkının istatistiksel anlamlılık seviyesi [c] Kruskall-Wallis Testi

Sıcak nodül volümü değişkeni için, volümün yıllar içindeki değişim grafiklerindeki dalgalanmaları önlemek amacıyla ortalama değerlerinin hareketli ortalamalar yöntemi ile düzleştirilmesi yoluna gidilmiştir. Mevcut dalgalanmalar tiroid USG incelemelerinin takip aralıklarında farklı kişiler tarafından yapılması ile ilişkilendirilmiştir.

Tanı grupları içinde ve toplamda takip süresi boyunca sıcak nodüllerin volüm değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). 10-12. yıllara kadar kadar sıcak nodüllerdeki küçülmenin devam ettiği görülmüştür. Volüm değişimlerinde dalgalanmalar olsa da TA ve TMNG hastalarındaki sıcak nodül volüm değişim yüzdesi 36. ve 120. ay takiplerinde istatistiksel olarak birbirinden farklıydı (sırayla p<0.01, p<0.05). Altmışıncı ve 144. ay takiplerindeki volüm değişim yüzdesi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05, p>0,05). Tanılara göre sıcak nodüllerin yıllar içinde volüm küçülme yüzdesi ortalama ve düzleştirilmiş ortalama olarak olarak Tablo 6.8 ve Şekil 6.2'de verilmiştir.

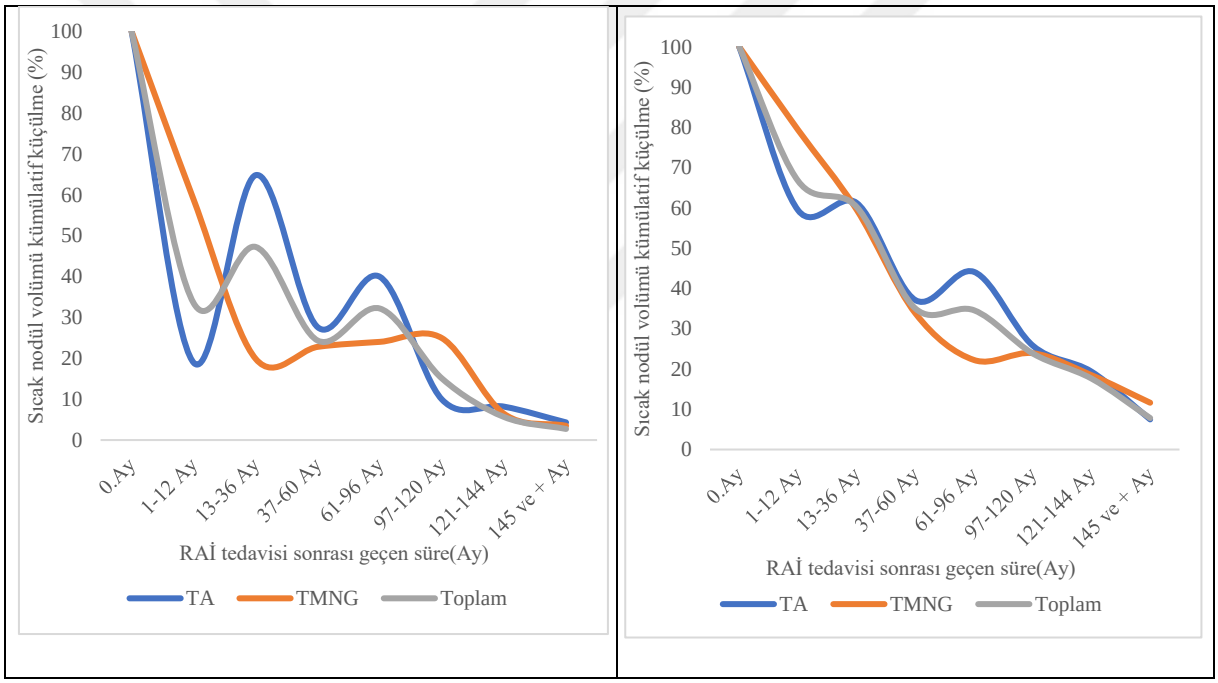
Tablo 6.8. Radyoiyot tedavisi sonrası sıcak nodül volümünün yıllar içinde küçülme yüzdesi

RAİ tedavisi sonrası geçen süre (Ay)	TA (%)	p*	n	TMNG (%)	p*	n	Toplam (%)	p*	n
0.Ay	100.0	-	65	100.0	-	82	100.0	-	147
1-12 Ay	18.9	p<0.01 [b]	18	58.8	p<0.01 [b]	36	33.5	p<0.01 [b]	54
13-36 Ay	64.8	p<0.01 [b]	30	19.9	p<0.01 [b]	42	47.3	p<0.05 [b]	72
37-60 Ay	27.6	p<0.01 [b]	34	22.8	p>0.05 [b]	55	24.3	p<0.05 [b]	89
61-96 Ay	39.9	p>0.05 [b]	25	24.0	p>0.05 [b]	39	32.2	p>0.05 [b]	64
97-120 Ay	9.9	p<0.01 [b]	11	24.9	p>0.05 [b]	13	15.1	p<0.05 [b]	24
121-144 Ay	8.2	p>0.05 [b]	6	6.4	p<0.01 [b]	23	5.7	p<0.05 [b]	29
145 ve + Ay	4.3	p<0.05 [b]	2	3.5	p<0.05 [b]	13	2.7	p<0.05 [b]	15
p**	p<0.01 [c]			p<0.01 [c]			p<0.01 [c]		

%: Bazal nodül volüm büyüklüğü 100 kabul edildiğinde takip süresine göre volümün azalma yüzdesi, n: Takip aralığındaki nodül sayısı

* Tanı grupları ve toplamın takipler arası yüzde değişimin anlamlılık seviyesi; ** Tanı grupları ve tüm hasta grubunun kendi içindeki yüzdelik değişiminin anlamlılık seviyesi [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

Şekil 6.2. Tanılara göre sıcak nodül volümü küçülmesi, ortalama ve düzleştirilmiş ortalama



6.4. Soğuk Nodüllerde Volüm Değişimi

RAİ tedavisi öncesi toplam 207 soğuk nodül mevcuttu. Takip süresi sonunda soğuk nodüllerin TDG, TA ve TMNG hastalarında sırayla 52 (%85.2)/57 (%62.0)/45 (%83.3)'inde küçülme izlendi. Tüm hasta grubunda küçülen nodüllerin 124'ünde (%78.9) %50 ve üzeri oranda volüm küçülmesi izlendi. TDG hastalarında nodüllerin %42.5'i, TA hastalarında %30.4'ü, TMNG hastalarında %25.9'u, toplamda ise %32.9'u takip süresi sonunda tamamen kaybolmuştu. Tanı gruplarına göre büyüyen, küçülen ve boyutu sabit kalan nodül yüzdelerine bakıldığında tüm kategorilerde tanılar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (p<0.05). Soğuk

nodüllerin tanılara göre ve tüm hasta grubunda volüm değişimleri ve değişimlerin yüzdeler göre sınıflandırılması Tablo 6.9 ve 6.10'da verilmiştir.

Tablo 6.9. Soğuk nodüllerin tanılara göre volüm değişimi

Nodülün durumu, n (%)	**TDG**	**TA**	**TMNG**	**Toplam**	**Toplam değişim (%)**	**p***
Büyüyenler	8(%13.1)	33(%35.8)	9(%16.7)	50(%24.2)	261.8	p<0.05[a]
Küçülenler	52(%85.2)	57(%62)	45(%83.3)	154(%74.4)	-73.6	
Aynı kalanlar	1(%1.6)	2(%2.2)	-	3(%1.4)	0.0	
Toplam n/%	**61**	**92**	**54**	**207**	**8.5**	

n: Nodül sayısı, %:Yüzde * Tanı grupları arası soğuk nodül volüm değişiminin anlamlılık seviyesi
[a] Pearson Ki-KareTesti

Tablo 6.10. Soğuk nodüllerin büyüme-küçülme yüzdelerine göre gruplanması

Büyüyen (n:50)	**n (%)**	**Küçülen (n:157)**	**n (%)**
<%15	6(%12.0)	<%15	9(%5.8)
%15-29	7(%14.0)	%15-29	11(%7.0)
%30-49	8(%16.0)	%30-49	13(%8.3)
≥%50	29(%58.0)	≥%50	124(%78.9)

n: Nodül sayısı, %:Yüzde

6.5. Tanı Gruplarına Göre Tedavi Sonucu ve Tedavi Sonucunu Etkileyen Faktörler

Takip süresi sonunda tüm hastalarda hipertiroidi açısından kür sağlanmıştı. Hastaların 85'inin (%41.5) tedavi sonucu ötiroidi, 120'sinin (%58.5) ise hipotiroidiydi. Tedavi sonucu, TDG grubunda 19 (%18.1) hastada ötiroidi, 86 (%81.9) hastada hipotiroidi, TA grubunda tedavi yanıtı 38 (%58,5) hastada ötiroidi, 27 (%41.5) hastada hipotiroidi, TMNG grubunda 28 (%80.0) hastada ötiroidi, 7 (%20.0) hastada ise hipotiroidi olarak saptandı.

TDG grubunda ötiroid grupla kıyaslanınca, tedavi sonucu hipotiroidi olan hastaların preablasyon tiroid volümü istatistiksel anlamlı olarak daha küçük, tiroid volümü küçülme yüzdesi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p<0.01, p<0.01). Kullanılan ATİ'nin tedavi sonucuna istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı (p>0.05). TDG hasta grubu için tedavi sonucunu etkileyen faktörler Tablo 6.11'de gösterilmiştir.

Tablo 6.11. TDG hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Değişkenler	Ötiroidi	Hipotiroidi	p
Cinsiyet, (n:105) n (%)			
Erkek	8(%25.0)	24(%75.0)	p>0,05 [a]
Kadın	11(%15.1)	65(%84.9)	
RAİ tedavisi yaşı (Yıl), (n:105), n (%)			
<50	6(%9,4)	58(%90.6)	p<0.05 [a]
≥50	13(%31.7)	28(%68.3)	
Ortalama RAİ tedavisi yaşı (Yıl), n (%)	52.4±3.0	43.9±1.4	p<0.05 [b]
Aldığı ATİ, (n:71), n (%)			
Metimazol	3(%8.6)	32(%91.4)	p>0,05 [a]
Propiltiyourasil	8(%22.6)	28(%77.4)	
Ortalama preablasyon tiroid volümü (ml), ort±SD	50.7±8.4	22.6±1.3	p<0.01 [b]
Küçülme yüzdesi (%) ort±SD	68.1±3.7	87.5±1.3	p<0.01 [b]
Ortalama RAİ Dozu (mCi), ort±SD	18.9±2.5	15.0±7.4	p>0.05 [b]
Ortalama TFT takip süresi (Ay)	101.2±12.2	107.1±5.3	p>0,05 [b]

n: Hasta sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama, SD:Standart sapma [a] Pearson Ki-KareTesti [b] Mann Whitney-U Testi

TA ve TMNG grubunda ötiroid grupla kıyaslanınca, tedavi sonucu hipotiroidi olan hastaların preablasyon tiroid volümü istatistiksel anlamlı olarak daha küçük, tiroid volümü küçülme yüzdesi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla p<0.01, p<0.01). Hastanın aldığı ATİ'nin tedavi sonucu üzerine etkisi iki grupta da saptanmadı (p>0.05). TA hastalarında preablasyon sıcak nodül volümü tedavi sonucu ötiroidi olan grupta, hipotiroidi olan gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü (p<0.05). TA ve TMNG hasta grubu için tedavi sonucunu etkileyen faktörler Tablo 6.12 ve Tablo 6.13'te gösterilmiştir.

Tablo 6.12. TA hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Değişkenler	Ötiroidi	Hipotiroidi	p
Cinsiyet (n:65) n (%)			
Erkek	15(%71.4)	6(%28.6)	p>0.05 [a]
Kadın	23(%52.3)	21(%47.7)	
RAİ tedavisi yaşı (Yıl) (n:65) n (%)			
<50	12(%60)	8(%40)	p>0.05 [a]
≥50	26(%57.8)	19(%42.2)	
Ortalama RAİ tedavisi yaşı (Yıl), n (%)	54.8±1.9	56.4±2.5	p>0.05 [b]
Preablasyon ATİ Öyküsü, (n:52) n (%)			
Var	21(%58.3)	15(%41.7)	p>0.05 [a]
Yok	11(%68.7)	5(%31.3)	
Aldığı ATİ, (n:31), n (%)			
Metimazol	7(%53.8)	6(%46.2)	p>0.05 [a]
Propiltiyourasil	10(%55.6)	8(%44.4)	
Ort. preablasyon tiroid volümü (ml), ort±SD	51.1±4.7	21.4±1.8	p<0.01 [b]
Küçülme yüzdesi (%) ort±SD	50.3±3.8	65.4±4.8	p<0.05 [b]
Ortalama RAİ Dozu (mCi), ort±SD	21.8±2.5	18.3±1.2	p>0.05 [b]
Ortalama preablasyon sıcak nodül büyüklüğü (ml), ort±SD	14.7±3.0	7.1±1.9	p<0.05 [b]
Ortalama TFT takip süresi (Ay)	98.7±8.1	98.5±9.9	p>0.05 [b]

n: Hasta/Nodül sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama, SD:Standart sapma [a] Pearson Ki-KareTesti [b] Mann Whitney-U Testi

Tablo 6.13. TMNG hastalarında tedavi sonucunu etkileyen faktörler

Değişkenler	Ötiroidi	Hipotiroidi	p
Cinsiyet (n:35) n (%)			
Erkek	12(%100.0)	0(%0.0)	p<0.05 [a]
Kadın	16(%69.6)	7(%30.4)	
RAİ tedavisi yaşı (Yıl) (n:35) n (%)			
<50	6(%66.7)	3(%33.3)	p>0.05 [a]
≥50	22(%84.6)	4(%15.4)	
Ort. RAİ tedavisi yaşı (Yıl), n (%)	57.4±1.6	54.7±3.8	p>0.05 [b]
Preablasyon ATİ Öyküsü, (n:29) n (%)			
Var	12(%80.0)	3(%20.0)	p>0.05 [a]
Yok	10(%71.4)	4(%28.6)	
Aldığı ATİ, (n:13) n (%)			
Metimazol	3(%75.0)	1(%25.0)	p>0,05 [a]
Propiltiyourasil	7(%77.8)	2(%22.2)	
Ortalama preablasyon tiroid volümü (ml), ort±SD	46.2±4.2	29.2±5.0	p<0.05 [b]
Küçülme yüzdesi (%) ort±SD	46.1±8.0	70.6±6.6	p<0.05 [b]
Ortalama RAİ Dozu (mCi), ort±SD	20.0±1.4	20.0±1.1	p>0.05 [b]
Ortalama preablasyon sıcak nodül volümü (ml), ort±SD	5.2±3.3	3.3±0.9	p>0.05 [b]
Ortalama TFT takip süresi (Ay)	103.9±9.1	121.4±23.6	p<0.05 [b]

n: Hasta/Nodül sayısı, %:Yüzde, ort:Ortalama, SD:Standart sapma [a] Pearson Ki-KareTesti [b] Mann Whitney-U Testi

Preablasyon tiroid volümünün hipotiroidiyi öngörme durumu, TDG, TA ve TMNG hastaları için ayrı ayrı olmak üzere, ROC Curve Analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerde, hipotiroidi tanısı için toplam volüm büyüklüğü kesim değerleri TDG hastaları için 24.0 ml, TA hastaları için 26.3 ml, TMNG hastaları için 28.6 ml olarak tespit edildi. Tanı gruplarına göre hipotiroidiyi öngörmede bazal tiroid volümünün ROC Curve analizi ile değerlendirilmesi Tablo 6.14'te gösterilmiştir.

Tablo 6.14. Tanı gruplarına göre hipotiroidiyi öngörmede bazal tiroid volümünün ROC Curve analizi ile değerlendirilmesi

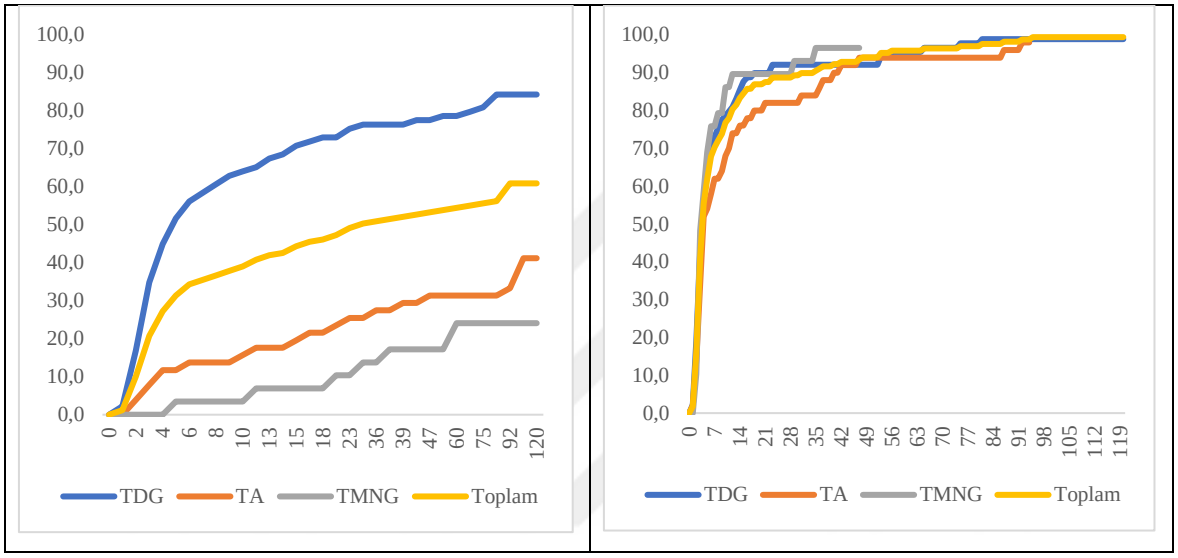
Tanı	Kesim (cut off) değeri	Eğri altındaki alan	SD	GA %95	Sensitivite	Spesifite	p
TDG	23.96	0.77	0.067	0.638-0.902	0.663	0.316	0.000
TA	26.27	0.88	0.043	0.791-0.959	0.815	0.184	0.000
TMNG	28.60	0.73	0.096	0.541-0.918	0.714	0.918	0.063

SD: Standart sapma, GA: Güven Aralığı

Hastaların hipotiroidiye girme durumları Kaplan-Meier analizi ile incelendi. Bu değerlendirme için RAİ tedavisi sonrası ilk 6 ayda takibe gelmiş olan hastalar alındı. TDG grubunda 89 (%84.8), TA grubunda 51 (%78.5), TMNG grubunda 29 (%82.9) hastanın ilk 6 ay içinde takibi mevcuttu.

TDG grubunda hipotiroidi olan hasta yüzdesi 6. ayda %56.2, 12. ayda %65.2, 36. ayda %76.4, 60. ayda %78.7, 120. ayda ise %84.3, TA grubunda 6. ayda %13.7, 12. ayda %17.6, 36. ayda %27.5, 60. ayda %31.4, 120. ayda ise %41.2 saptandı. TMNG grubunda 6. ayda %3.0, 12. ayda %6.4. ayda %13.8, 60. ayda %24.1, 120. ayda ise %24.1 olarak saptandı. RAİ tedavisi sonrası 3. ila 10. yıl arasında TDG grubunda yıllık %1.1, TA grubunda %2.0, TMNG grubunda ise yıllık %1.5 hipotiroidi insidansı mevcuttu. RAİ tedavisi sonrası hipotiroidi ve remisyona girme durumu Şekil 6.3'te verilmiştir.

Şekil 6.3. Hastaların hipotiroidiye ve remisyona girme durumlarının Kaplan-Meier eğrisi



Tüm hasta grubunda ortalama hipotiroidi gelişme süresi 15.7±2.4 ay, TDG, TA, TMNG hasta gruplarında ise sırayla 11.6±2.4, 27.7±7.4, 28.3±8.4 ay ($p<0.01$), ortalama remisyona girme süreleri ise sırayla 13.4±2.1, 17.3±2.9, 12.3±3.2 saptandı ($p>0.05$).

Tedavi sonucu hipotiroidi olan hastaların haftalık ortalama LT4 dozu tanı bazında TDG, TA ve TMNG için sırayla 804.7±27.5/565.5±36.1/582.1±67.4 mcg saptanmıştır. Üç grubun ortalama LT4 dozları istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklıydı ($p<0.01$). TDG hastalarında <50 yaş grubun ortalama LT4 dozu 854.4±34.9 mcg, 50 yaş ve üzeri grubunda ortalama LT4 dozu ise 709.1±39.0 mcg olarak saptandı. TDG hastalarında yaş gruplarının LT4 dozları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların haftalık ortalama LT4 dozları Tablo 6.15'te gösterilmiştir.

Tablo 6.15. Tedavi yanıtı hipotiroidi olan hastaların yaş, cinsiyet ve tanıya göre güncel LT4 dozları (mcg)

Değişkenler	TDG ort±SD	n	p*	TA ort±SD	n	p*	TMNG ort±SD	n	p*	Toplam (n)
Cinsiyet										
Erkek	811.5±51.4	24	p>0.05 [b]	525.0±110.7	5	p>0.05 [b]	-	-	-	29
Kadın	801.8±32.9	55		575.2±37.5	21		582.1±67.4	7		83
RAİ alınan yaş										
<50	854.4±34.9	52	p<0.05 [b]	568.8±72.1	8	p>0.05 [b]	508.3±87	3	p>0.05 [b]	63
≥50	709.1±39.0	27		564.2±42.6	18		637.5±98.7	4		49
Toplam	**804.7±27.5**	**79**		**565.6±36.1**	**26**		**582.1±67.4**	**7**	**p<0.01**[c]**	**112**

n: Hasta sayısı ort:Ortalama SD:Standart sapma *:Tanı grupları bazında cinsiyet ve yaş gruplarına göre LT4 dozları arasındaki farkın anlamlılık seviyesi **:Tanı grupları arasında LT4 dozundaki farklılığın anlamlılık seviyesi [b] Mann Whitney-U Testi [c] Kruskall-Wallis Testi

6.6. TDG Hastalarının Tiroid Bezlerindeki Ultrasonografik Özellikler ve Bu Özelliklerin Radyoiyot Tedavisi Sonrası Değişimi

TDG hastalarında tiroid bezindeki preablasyon ultrasonografik özelliklere bakıldığında, hastaların 55'inin (%52.4) parankim kanlanması artmıştı. 34 (%32.4) hastanın parankimi ileri heterojendi. Postablasyon son USG takiplerinde 95 (%90.3) hastanın parankim kanlaması normal, 69'unun (%65.0) parankimi ileri heterojen olarak raporlanmıştı. Preablasyon USG ile kıyaslandığında bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.01, p<0.05). TDG hastalarının tiroid bezlerindeki ultrasonografik özellikler ve özelliklerin RAİ tedavisi sonrası değişimi Tablo 6.16'da gösterilmiştir.

Tablo 6.16. TDG hastalarında pre-postablasyon ultrasonografik özellikler

Değişkenler	Preablasyon	Postablasyon	p*
Parankim kanlanması, (n:105) n (%)			
Artmış	55(%52.4)	1(%1)	p<0,01 [a]
Normal	50(%47.6)	95(%90.3)	
Azalmış	0(%0.0)	9(%8.7)	
Parankim heterojenitesi, (n:105) n (%)			
Az	24(%22.9)	11(%10.7)	p<0.05 [a]
Orta	45(%42.8)	25(%24.3)	
İleri	34(32.4)	69(%65)	
Diffüz Homojen	2(%1.9)	0(%0.0)	
Nodül Varlığı. (n:105) n (%)			
Var	31(%29.5)	26(%23.3)	p<0.05 [a]
Yok	74(%70.5)	79(%76.7)	
Ortalama soğuk nodül volümü (ml), (n:61) ort±SD	1.4± 0.3	0.9± 0.3	p>0.05 [b]

n: Hasta/nodül sayısı, ort:Ortalama SD:Standart sapma %:Yüzde; *:Preablasyon ve Postablasyon USG arasında değişkenlerin karşılaştırılmasının anlamlılık seviyesi; [a] Pearson Ki-KareTesti [b] Mann Whitney-U Testi

6.7. Sıcak Nodüllerin Ultrasonografik Özellikleri ve Bu Özelliklerin Radyoiyot Tedavisi Sonrası Değişimi

RAİ tedavisi öncesi 147 sıcak nodül mevcuttu. 147 nodülün 76'sının (%51.7) preablasyon USG raporunda ekojenite bilgisi belirtilmişti. Preablasyon USG incelemelerinde sıcak nodüllerin 21'inin (%14.3) yapısı solid, 126'sının (%85.7) yapısı karışık yapıda, 52'si (%68.4) izoekoikti. Sıcak nodüllerin 11 (%7.5) tanesinde makrokalsifikasyon mevcuttu. Postablasyon son takip USG incelemelerinde sıcak nodüllerin 71'i (%50.0) solid yapıdaydı, hipoekoik nodül sayısı ise 37'ydi (%49.3). Nodüllerin 27'sinde (%19.1) makrokalsifikasyon izlendi. Preablasyon USG ile kıyaslandığında tüm kategorilerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırayla $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$). Sıcak nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve özelliklerin RAİ tedavisi sonrası değişimi Tablo 6.17'de gösterilmiştir.

Tablo 6.17. Sıcak nodüllerde pre-postablasyon ultrasonografik özellikler

Değişkenler	Preablasyon	Değişkenler	Postablasyon	p*
Yapı (n:147), n (%)		**Yapı (n:142), n (%)**		
Solid	21(%14.3)	Solid	71(%50)	p<0,01[a]
Karışık	126(%85.7)	Karışık	71(%50)	
Makrokalsifikasyon (n:147), n (%)		**Makrokalsifikasyon (n:142), n (%)**		
Yok	136(%92.5)	Yok	115(%80.9)	p<0.01[a]
Var	11(%7.5)	Var	27(%19.1)	
Ekojenite (n:76), n (%)		**Ekojenite (n:76), n (%)**		
Hiperekoik	8(%10.5)	Hiperekoik	4(%5.3)	p<0.05[a]
Hipoekoik	16(%21.1)	Hipoekoik	38(%49.3)	
İzoekoik	52(%68.4)	İzoekoik	34(%45.4)	

n: Nodül sayısı, %:Yüzde *:Preablasyon ve Postablasyon USG arasında değişkenlerin karşılaştırılmasının anlamlılık seviyesi [a] Pearson Ki-KareTesti

Sıcak nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre küçülme yüzdeleri incelendiğinde yapı ve ekojenitenin sıcak nodül küçülme yüzdesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0.05$). Sıcak nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre volüm küçülme yüzdeleri Tablo 6.18'de gösterilmiştir.

Tablo 6.18. Sıcak nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre küçülme yüzdesi

Değişkenler	Küçülme yüzdesi ±SD	n	p
Yapı, (n:147)			
Solid	85.2±4.1	21	p>0.05[a]
Karışık	79.8±2.1	126	
Ekojenite, (n:76)			
Hiperekoik	79.1±10.6	8	p>0.05[a]
Hipoekoik	89.9±2.3	16	
İzoekoik	81.5±2.7	52	

n: Nodül sayısı, %:Yüzde ort:Ortalama, SD:Standart sapma [a]: Pearson Ki-KareTesti

6.8. Tiroid Bezi ve Sıcak Nodül Volümü Küçülmesini Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon İle Analizi

TDG hastalarında preablasyon tiroid volümü ($p<0.05$) ve hastanın RAİ tedavisi aldığı yaş ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Preablasyon tiroid volümünün bir birim artması, tiroid bezindeki küçülmeyi %0.17 azaltmaktadır. Benzer şekilde, RAİ tedavisi alınan yaşın bir birim artması, tiroid volümündeki küçülmeyi %0.22 azaltmaktadır. (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre TDG hastaları için tiroid volümünün küçülmesine etkide bulunan faktörler

	Katsayılar			
Değişkenler	**Beta**	**Standart Hata**	**t değeri**	**p**
(Sabit)	105.765	9.827		0.000
Tiroid volüm büyüklüğü (ml)	-0.167	0.069	-0.252	0.018
Cinsiyet				
Erkek	-1.978	3.270	-0.063	0.547
Kadın	0.000	0.000	--	--
Preablasyon ATİ Öyküsü				
Metimazol	0.000	0.000	--	--
Propiltiyourasil	-9.003	9.251	-0.199	0.333
RAİ tedavi sayısı				
1	0.000	0.000	--	--
2 ve +	-12.031	9.487	-1.268	0.208
Toplam RAİ tedavi dozu (mCi)				
10	2.094	4.817	0.072	0.665
15	2,078	4.977	0.069	0.677
20	-1.448	5.047	-0.287	0.775
25	-8,389	9,657	-0.112	0.387
30 ve +	3.012	10.151	0.052	0.767
Hastanın RAİ tedavisi aldığı yaş	-0.219	0.109	-0.197	0.047
Düzeltilmiş R^2	0.092	-	-	-

TA hastaları için oluşturulan modelde, preablasyon tiroid volümü ($p<0.05$), RAİ dozu ($p<0.05$) ve hastanın RAİ tedavisi aldığı yaş ($p<0.05$) istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Preablasyon tiroid volümünde bir ml'lik artış volüm küçülmesini yüzde 0.22 azaltmaktadır ($p<0.05$). RAİ dozunu 20 mCi alan hastalara göre, 15 mCi RAİ dozu alan hastaların tiroid volümünde küçülme %12.7 azalmaktadır ($p<0.05$). Hastanın RAİ aldığı yaşın bir yıl artmasının ise, tiroid volümündeki küçülmeyi %0.51 azalttığı görülmektedir.

TMNG hastalarında ise, 2 veya daha fazla sayıda RAİ almak ($p<0.05$) ve 30 mCi ve üzeri dozda RAİ tedavisi almış olmak ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu hastalarda, bir kez RAİ almak ile kıyaslandığında 2 veya daha fazla sayıda RAİ almanın tiroid volümündeki küçülmeyi %69.4 azalttığı görülmüştür. Ayrıca, 20 mCi RAİ alan grup ile kıyaslandığında, 30

mCi ve üzeri dozda RAİ tedavisi alan hastalarda tiroid volümü küçülmesi %42.8 azalmaktadır. (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre TA ve TMNG hastaları için tiroid volümünün küçülmesine etkide bulunan faktörler

	Katsayılar (TA)				Katsayılar (TMNG)			
Değişkenler	**Beta**	**Standart Hata**	**t değeri**	**p**	**Beta**	**Standart Hata**	**t değeri**	**p**
(Sabit)	102.774	19.975		0.000	187.754	43.234	4.343	0.000
Tiroid volüm büyüklüğü (ml)	-0.221	0.112	-0.265	0.044	-0.001	0.206	-0.004	0.997
Cinsiyet								
Erkek	1.105	5.652	0.024	0.846	-7.085	9.926	-0.714	0.483
Kadın	0.000	0.000	--	--	0.000	0.000	--	--
Preablasyon ATİ Öyküsü								
Almış	0.000	0.000	--	--	0.000	0.000	--	--
Almamış	-8.091	6.243	-0.163	0.201	-1.386	9.369	-0.148	0.884
Aldığı ATİ								
Metimazol	0.000	0.000	--	--	0.000	0.000	--	--
Propiltiyourasil	-8.915	6.932	-0.165	0.204	-6.750	11.791	-0.572	0.573
RAİ sayısı								
1	0.000	0.000	--	--	0.000	0.000	--	--
2 ve +	4.930	16.593	0.063	0.768	-69.418	28.883	-2.403	0.025
Toplam RAİ dozu (mCi)								
10	-4.560	9.422	-0.063	0.630	-19.531	11.864	-1.646	0.114
15	-12.677	5.888	-0.285	0.036	12.807	9.745	1.314	0.202
20	0.000	0.000	--	--	0.000	0.000	--	--
25	-7.090	12.311	-0.082	0.567	16.327	14.048	1.162	0.258
30 ve +	23.879	16.401	0.305	0.151	-42.792	19.875	-2.153	0.043
Hastanın RAİ aldığı yaş	-0.507	0.216	-0.294	0.023	-0.912	0.452	-2.018	0.056
Düzeltilmiş R^2	0.180	-	-	-	0.228	-	-	-

Sıcak nodüller için kurulan doğrusal regresyon modellerine göre, preablasyon sıcak nodül volüm büyüklüğü ($p<0.01$), preablasyon ATİ almamış olmak ($p<0.05$), preablasyon PTU kullanmış olmak ($p<0.05$), 2 veya daha fazla sayıda RAİ almak ($p<0.01$), 30 mCi ve üzeri dozda RAİ almak ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sıcak nodül volümünün bir birim artması, sıcak nodül küçülmesini %0.96 azaltmaktadır. ATİ almamış olmak, almış olmakla kıyaslandığında sıcak nodül küçülmesini %6.7 oranında azaltmaktadır ($p<0.05$). Preablasyon PTU kullanmak ise sıcak nodül küçülme yüzdesini MMI'ya göre %8.5 oranında artırmaktadır ($p<0.05$). İki ve daha fazla RAİ almış hastaların nodül volüm küçülmesinin bir RAİ almış hastalara göre %27.9 daha az olduğu görülmektedir ($p<0.01$). Yirmi mCi RAİ alan hastalar ile kıyaslandığında, 30 mCi ve üzeri dozda RAİ tedavisi alan hastaların sıcak nodüllerinin küçülmesi %31.4 daha azdır. Bu modelin sıcak vodül volüm küçülmesindeki değişkenliğin %22.1'ini açıkladığı görülmektedir ($p<0.01$). Modelin sonuçları Tablo 6.21'de verilmektedir.

Tablo 6.21. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizine göre tüm hastalar için sıcak nodül volümün küçülmesine etkide bulunan faktörler

	Katsayılar			
Değişkenler	**Beta**	**Standart Hata**	**t değeri**	**p**
(Sabit)	132.879	13.485	9.854	0.000
Nodül volüm büyüklüğü (ml)	-0.959	0.151	-6.353	0.000
Cinsiyet				
Erkek	2.159	3.287	0.657	0.512
Kadın	0.000	0.000	--	--
Tanı				
TA	0.000	0.000	--	--
TMNG	-3.319	3.198	-1.038	0.301
Preablasyon ATİ Öyküsü				
Almış	0.000	0.000	--	--
Almamış	-6.712	3.596	-1.867	0.044
Aldığı ATİ				
Metimazol	0.000	0.000	--	--
Propiltiyourasil	8.521	4.449	1.916	0.048
Yapı				
Solid	0.000	0.000	--	--
Karışık	-1.194	4.358	-0.274	0.785
Ekojenite				
Hiperekoik	-4.678	6.799	-0.688	0.493
Hipoekoik	0.000	0.000	--	--
İzoekoik	-1.156	3.189	-0.363	0.718
RAİ sayısı				
1	0.000	0.000	--	--
2 ve +	-27.897	10.157	-2.747	0.007
Toplam RAİ dozu (mCi)				
10	-4.290	5.618	-0.764	0.446
15	-6.282	3.826	-1.642	0.103
20	0.000	0.000	--	--
25	-0.584	5.712	-0.102	0.919
30 ve +	-31.402	9.481	-3.312	0.001
Hastanın RAİ aldığı yaş	-0.299	0.152	-1.975	0.050
Düzeltilmiş R^2	0.221	-	-	-

6.9. Hipotiroidi Riskini Öngörmede Lojistik Regresyon Analizi

Literatürde hipotiroidiyi öngörme üzerine yapılan lojistik regresyon analizlerinde genellikle tanı bazında ayrım yapılmadığı için, hem tüm hasta grubu hem de tanılara göre kurulan lojistik regresyon modellerine yer verilmiştir.

Tüm hasta grubundaki lojistik regresyon analizinde tiroid volüm büyüklüğü ($p<0.01$), tiroid volümünün küçülme yüzdesi ($p<0.01$) ve tanı ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci aşamasında modele tiroid volümü girmiştir. Bu aşamada, hipotiroidi riskinin tiroid volümü arttıkça %7.8 oranında azaldığı görülmektedir ($p<0.01$). İkinci aşamada halen dirençli olarak modelde olan tiroid volümüne, tiroid volümünün küçülme yüzdesinin de eklendiği görülmektedir. Tiroid volümü küçülme yüzdesi arttıkça, hastalarda hipotiroidi gelişme olasılığının %5.9 arttığı görülmektedir ($p<0.01$). Lojistik regresyonun üçüncü aşamasında, modele tiroid volümü ve tiroid volümü küçülme yüzdesinin yanı sıra, tanı değişkeni de girmektedir. TMNG hastalarına göre, TDG hastaları arasında hipotiroidi gelişme riski 5.7 kat

daha yüksektir (p<0.01). Tüm hastalar için oluşturulan lojistik regresyon analizi, 3 aşamada tamamlanmıştır. Nagelkerke R Square değeri birinci aşamada 0.415, ikinci aşamada 0.594, üçüncü aşamada ise 0.625 olarak hesaplanmıştır. Bu model istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Tüm hasta grubu ile yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo 6.22'de verilmektedir.

Tablo 6.22. Tüm hasta grubunda lojistik regresyon analizi ile hipotiroidi riskinin değerlendirilmesi

Lojistik regresyon aşamaları	**Değişkenler**	**OR**	**GA (95 %)**	**p**	**R^2**
1. Aşama	Tiroid volüm büyüklüğü	0.925	0.902-0.948	0.000	0.415
2. Aşama	Tiroid volüm büyüklüğü	0.928	0.901-0.955	0.000	
	Tiroid volümünün küçülme yüzdesi	1.059	1.038-1.081	0.000	0.594
3. Aşama	**Tanı**				
	TDG	5.702	1.733-18.765	0.004	
	TA	2.552	0.802-8.121	0.113	
	TMNG	1.000	--	--	
	Tiroid volüm büyüklüğü	0.933	0.907-0.960	0.000	
	Tiroid volümünün küçülme yüzdesi	1.047	1.022-1.071	0.000	0.625
Sabit		0.173		0.031	

OR: Odds Ratio, GA:Güven aralığı, R^2:Nagelkerke R Square

Tanı bazında bakıldığında, TDG hastalarında üç aşamada tamamlanan analizin birinci aşamasında tiroid volümü küçülme yüzdesinin bir birim artmasının hipotiroidi riskini %9.7 artırdığı görülmektedir (p<0.01). İkinci aşamada tiroid volümünün küçülme yüzdesinin yanında tiroid volümü de modele girmektedir. Tiroid volümündeki bir birimlik bir artış hipotiroidi riskini %4.9 azaltmaktadır (p<0.01). Üçüncü aşamada ise, bu değişkenlerin yanısıra, hastanın aldığı ATİ modele girmektedir. TDG hastalarında, MMI alan hastaların hipotiroidi riski PTU alanlara göre 8.6 kat artmaktadır (p<0.05). TA hastalarında, modele ilk aşamada giren tiroid volümündeki bir birimlik artışın hipotiroidi riskini %11.0 azalttığı görülmektedir. Modele ikinci aşamada hastanın aldığı ATİ değişkeni girmektedir. TA hastalarında, MMI alan hastaların hipotiroidi riski PTU alanlara göre 6.3 kat artmaktadır (p<0.05). TMNG hastalarında, ise, modele ilk aşamada giren tiroid volümündeki bir birimlik artışın hipotiroidi riskini %8.0 azaltmaktadır (p<0.05). MMI alan hastalarda PTU alan hastalara göre hipotirodi riskinin ise 1.8 kat daha yüksek (p<0.05) olduğu görülmektedir. Nihai lojistik regresyon modelleri, TDG hastaları için hipotiroidi riskindeki değişkenliğin yüzde 49.9'unu; TA hastaları için %58.8'ini; TMNG hastaları için ise %26.7'sini açıklamaktadır. Her üç modelin sabit değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05) görülmektedir. Tanılara göre yapılan lojistik regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 6.22'de verilmektedir.

Tablo 6.23. Tanılara göre lojistik regresyon analizi ile hipotiroidi riskinin değerlendirilmesi

Lojistik regresyon aşamaları	Değişkenler	OR	GA (95%)	p	R^2
	TDG				
1. aşama	Tiroid volümünün küçülme yüzdesi	1.097	1.049-1.148	0.000	0.349
2. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.951	0.919-0.984	0.004	
	Tiroid volümünün küçülme yüzdesi	1.084	1.034-1.135	0.001	0.492
3. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.946	0.911-0.982	0.004	
	Tiroid volümü küçülme yüzdesi	1.093	1.039-1.151	0.001	
	Aldığı ATİ				
	Metimazol	8.604	1.014-73.002	0.049	
	Propiltiyourasil	1.000	--	--	0.499
Sabit		0.012		0.029	
	TA				
1. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.887	0.830-0.949	0.000	0.519
2. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.866	0.800-0.937	0.001	
	Aldığı ATİ				
	Metimazol	6.342	1.252-32.134	0.026	
	Propiltiyourasil	1.000		--	0.588
Sabit		13.391		0.012	
	TMNG				
1. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.916	0.850-0.973	0.035	0.248
2. aşama	Tiroid volümü büyüklüğü	0.905	0.862-0.949	0.042	
	Aldığı ATİ				
	Metimazol	1.815	1.210-5.093	0.037	
	Propiltiyourasil	1.000	--	--	0.267
Sabit		1.924		0.041	

OR: Odds Ratio, GA: Güven aralığı, R^2: Nagelkerke R Square

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda TDG, TA ve TMNG kaynaklı hipertiroidi nedeniyle RAİ tedavisi almış hastalarda tedavinin uzun dönemde TFT, tiroid bezi, sıcak-soğuk nodül volümleri üzerine etkisi, tiroid bezi ve sıcak nodüllerde meydana getirdiği ultrasonografik değişiklikler ve bu değişimlere neden olan faktörler araştırılmıştır.

Doğrusal regresyon analizinde TDG tanısı ile kıyaslandığında TA ve TMNG tanılı olmak tiroid volüm küçülme yüzdesini istatistiksel anlamlı olarak azaltmaktaydı ($p<0.01$). Bizim çalışmamızda da tanılar arası küçülme yüzdeleri yıllara göre kıyaslandığında takip aralıklarında tanılar arası volüm küçülme yüzdeleri 36, 60, 120 ve 144. aylık takiplerde istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklıydı. İlk bir yıl hariç, TDG hastalarındaki volüm küçülme yüzdesi diğer iki gruba kıyasla daha yüksekti. Çalışmamızın bulgularıyla benzer olarak, Tarantini ve arkadaşlarının TDG, TA ve TMNG hastalarını içeren bir çalışmasında 36. ay sonundaki ortalama tiroid volümü küçülme yüzdesine bakıldığında, TDG hastalarında %76.0±14.5, TA hastalarında %69.0±27.0, TMNG grubunda %32.0±30.2 saptanmış olup TDG hastalarında volüm küçülme yüzdesi diğer iki hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (40).

Çalışmamızda özellikle TMNG grubunda tiroid volüm küçülme hızı yavaşlasa da 12. yıla kadar TA ve TMNG grubunda volüm küçülmesinin devam ettiği görüldü. Toksik adenom hastaları için yapılan bir çalışmada, volüm redüksiyonunun 2. yıl sonuna kadar sürdüğü belirtilmiş, 2-5. yıllar arasında toplam tiroid volümünde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (4). TMNG hastaları ile yapılan güncel bir çalışmada RAİ tedavisi sonrası 1. yılda hastaların tiroid volümünde %30 azalma görülmüş olup, volümde en fazla azalma ilk bir yıl içinde gerçekleşmiştir. Tiroid volümündeki azalma 4. yıldan sonra yavaşlamış olup çoğu hastada 3-6. yıllarda en düşük tiroid volümüne ulaşılmıştır (5). Çalışmamız literatürde tüm tanı grupları için ortalama takip süresi en uzun olan çalışma olup, uzun dönemde volüm küçülmesinin devam ettiği gösterilmiştir. Radyoiyot tedavisinin uzun dönem takiplerde hipotiroidi riskini arttırdığı bilinmektedir, mevcut bulgular tiroid volümü üzerine etkisinin de uzun dönemde devam edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TDG ve TA hastalarında preablasyon tiroid volümü büyüdükçe küçülme yüzdesinde azalma görüldü. TMNG hasta grubunda ise preablasyon tiroid volümü ile küçülme yüzdesi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamız bulgularından farklı olarak, takip süresi 12 ay olan bir çalışmada, TDG hasta grubunda hastalar <20 ml, 20-40, 40-60 ve >60 ml olarak

preablasyon volümlerine göre gruplara ayrıldığında volüm grupları arasında küçülme yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (41). TDG, TA ve TMNG hastaları ile yapılan bir başka çalışmada da hem tüm hasta grubunda hem de tanı bazında preablasyon tiroid volümü ile küçülme yüzdesi arasında ilişki tespit edilmemiştir (42). Ancak mevcut çalışmaların hasta sayısı ve takip süresi çalışmamıza kıyasla daha az olup preablasyon tiroid volümü ile küçülme yüzdesi arasında ilişki bu nedenle tespit edilememiş olabilir.

Tüm tanı gruplarında yaş arttıkça tiroid volümü küçülme yüzdesinde azalma izlendi (TDG $p<0.05$, TA $p<0.05$, TMNG p:0,05). Literatürde RAİ tedavisinin TFT üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, gençlerde tiroid dokusunun daha radyorezistan olabileceği bilgisi olsa da (39, 43) bildiğimiz kadarıyla tiroid volümü üzerine etkinliğini yaşa göre inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Preablasyon ATİ kullanımı ve ATİ türünün tüm tanı gruplarında tiroid volüm küçülme yüzdesi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi bulunmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde TMNG hastaları ile yapılan bir çalışmada, preablasyon ATİ kullanan ve kullanmayan hastalar arasında tedavi başarısı, tiroid volümü küçülme yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (44). TDG hastaları ile yapılan bir çalışmada da ATİ alan ve almayan grup arasından tiroid volümü küçülmesi açısından fark saptanmamıştır (45). Bonnema ve arkadaşlarının TDG, TA ve TMNG hastalarında RAİ tedavi başarısını inceledikleri bir çalışmada ise ATİ (MMI) kesilmeden RAİ dozu verilen TMNG hastalarında, ATİ kesilen grup kıyaslandığında tiroid volüm küçülme yüzdesi daha az bulunmuştur (46). Çalışmamızda ATİ kullanımının tiroid volüm küçülme yüzdesi üzerine etkisi saptanmadı.

Çalışmamızda TDG grubunda RAİ dozu ile küçülme yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Tiroid volüm küçülmesi ile RAİ dozu ilişkisini değerlendirilen bir çalışmada TDG grubunda doz artışı ile volüm küçülme yüzdesi arasında ilişki tespit edilmemiştir (42). 12 ay takip süresi olan, TDG hasta grubu ile yapılmış bir çalışmada ise 6 aylık takipte doz artışı ile volüm küçülmesinde artış izlenmiştir (41).

Çalışmamızda tüm sıcak nodüllerde en hızlı küçülme ilk 1 yılda gözlendi. Hem TA hem TMNG hem de tüm hasta grubunda sıcak nodüllerin 10. yıl sonuna kadar istatistiksel anlamlı olarak küçülmeye devam ettiği görüldü ($p<0.01$). RAİ tedavisi sonrası uzun dönemde hipotiroidi riski olduğu bilgisi literatürde mevcut olup, RAİ tedavisinin uzun dönemde benzer şekilde sıcak nodüller üzerine de etkisinin sürdüğü düşünülebilir.

Tüm sıcak nodüllerde preablasyon nodül volümü arttıkça nodül küçülme yüzdesinde azalma izlendi. 30 mCi ve üzeri dozda RAİ tedavisi alan ve iki veya daha fazla sayıda RAİ tedavisi alan gruplarda nodül volümü küçülme yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırayla $p<0.05$, $p<0.05$). Ancak 30 mCi ve üzeri dozda RAİ tedavisi alan gruptaki 14 nodülün 11 tanesi iki veya daha fazla sayıda RAİ tedavisi almıştı. Erdoğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu sıcak nodüllerin küçülmesinin incelendiği çalışmada >20 ml ve üzeri sıcak nodüllerin tek doz RAİ tedavisine cevap verme olasılığının düşük olduğu bulunmuştur (47). Tek veya daha düşük dozda RAİ tedavisi ile volüm küçülme yüzdesinin daha yüksek olma nedeninin, büyük nodüllerin 30 mCi ve üzeri ve tekrarlayan RAİ alan grupta olması olduğu düşünülmüştür.

ATİ almış olmanın, almamış olmaya göre ve PTU almış olmanın, MMI almış olmaya göre sıcak nodül küçülmesini arttırdığı sonucu bulundu. ATİ kullanımının TA ve TMNG hastalarında paranodüler dokudaki supresyonu ve sıcak nodülde radyoiyot tutulumunu azaltarak tedavi başarısını azalttığı ve hipotiroidi gelişim riskini arttığına dair bilgiler mevcuttur (48). Ancak ATİ kullanımının ve türünün nodül küçülmesine etkisinin araştırıldığı tek çalışma mevcut çalışmadır.

Çalışmamızda hastalardaki soğuk nodül volümlerinin RAİ tedavisi sonrası değişimlerine bakıldı. TDG hastalarında 52 (%85.2), TA hastalarında 57 (%62.0), TMNG hastalarında ise 45 (%83.3) nodülün boyutunda küçülme izlendi. TDG hastalarında RAİ tedavisi sonrası soğuk nodülleri inceleyen ortalama 5.1 yıl takip süresi olan bir çalışmada 468 hastada toplam 35 soğuk nodül incelenmiş olup, nodüllerin %51.4'ünde nodül tamamen kaybolmuş, %28.7'i küçülmüş, %8.6'sının boyutu sabit kalmış, %11.2'si ise büyümüştür (49). Çalışmamızda TDG hastalarında RAİ tedavisi sonrası küçülen nodül yüzdesi daha fazla olup (%85.2), bu durum takip süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir. Erdoğan ve arkadaşlarının benign nodüllerin doğal seyrini inceleyen bir çalışmasında ortalama 39 aylık takip süresinde nodül volümünde en az %15'lik değişim anlamlı kabul edildiğinde, nodüllerin 1/3'ünde büyüme, 1/3'ünde küçülme izlenirken 1/3'ünün boyutu stabil izlenmiştir (50). Çalışmamızda sadece TDG hasta grubunda değil, TA ve TMNG hastalarında da soğuk nodüllerde normal seyre göre küçülen nodül oranı daha fazla, büyüyen nodül oranı ise daha azdı.

Her üç tanı grubunda da yaş ve cinsiyet değişkeninin tiroid fonksiyonlarının nihai sonucu üzerine etkisi saptanmadı.

ATİ'lerin iyodun tiroid bezinde TPO ilişkili organifikasyonunu azaltarak 131-I uptake ve yarı ömrünü kısalttığı bilinmektedir, bu nedenle çoğu merkezde RAİ tedavisinden 3-7 gün önce bu ilaçlar kesilmektedir. Bu ilaçların radyorezistansa neden olduğu, bu nedenle RAİ tedavisi başarısızlığı ile ilişkili olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur (51, 52). MMI'nın PTU'ya kıyasla sülfidril radikallerini daha hızlı ve kolay ürettiği, PTU'nun ürettiği radikallerin daha yavaş salındığı ve ortamdaki sülfidril içeren metabolitlerin fazlalığı dolayısıyla PTU'nun RAİ tedavisinin biyolojik ve biyokimyasal etkinliğini azalttığı düşünülmektedir (53). Preablasyon ATİ tedavisinin RAİ tedavi başarısı ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda, TDG hastalarında ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi (54-58), ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (59, 60). Bir meta analizde tedaviden önce ve sonra ATİ kullanımı tedavi başarısızlığında artış ve hipotiroidi gelişiminde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada tanı grupları açısından değerlendirme yapılmamış olup, MMI ve PTU arasında tedavi başarısı açısından fark saptanmamıştır (61). TDG hastaları ile yapılan bir başka çalışmada ise MMI, PTU ile kıyaslanınca tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiş (62). 61 TDG hastasının 1 yıllık takibi olan bir çalışmada MMI alıp almanın tedavi başarısını etkilemediği gösterilmiştir (59). Ortalama 5.3 yıllık takip süresi olan ve TA hastaları ile yapılan bir çalışmada kısmi parankimal supresyon olan hastalarda MMI kullanımı hipotiroidi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (39). TMNG hastalarının uzun dönemde tedavi yanıtı ve tiroid volümü değişikliğinin incelendiği bir çalışmada preablasyon ATİ kullanan grupta kullanmayanlara göre daha çok hipotiroidi gelişimi görülmüştür (44). Literatürde hipotiroidi riski açısından MMI ve PTU karşılaştırması yapılan çalışma azdır. Çalışmamızda üç tanı grubu için de MMI kullanmış olmanın PTU kullanmış olmaya göre, hipotiroidi gelişimini arttırdığı saptandı. Bu artış en fazla TDG grubunda görüldü.

Tüm hasta grubunda ve TA-TMNG grubunda hipotiroidi gelişimini öngören en önemli faktör preablasyon tiroid volümüydü. Tiroid volümü büyüdükçe hipotiroidi gelişme riskinin azaldığı tespit edildi. Boelaert ve arkadaşlarının TDG, TA ve TMNG grubu hastalarla yaptıkları bir çalışmada küçük guatr hipotiroidi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (63). Tiroid volümü ile tedavi başarısı ilişkisini değerlendiren birçok çalışmada volüm artışı ile tedavi başarısı arasında ters korelasyon mevcuttur (41, 64-66). Uzun dönemli bir çalışmada Roque ve arkadaşları, TMNG hastalarında tedavi sonucu hipotiroidi olan grubun preablasyon tiroid volümünün, ötiroid grup ile kıyaslandığında daha küçük olduğunu tespit etmiştir (5). Hem kısa hem uzun takip süreli çalışmalarda preablasyon tiroid volümünün hipotiroidi gelişiminde önemli bir etken olduğu belirtilmiş olup, çalışmamızdaki bulgularla uyumludur.

Tiroid volümünün küçülme yüzdesi, tüm hasta grubunda preablasyon tiroid volümünden sonra hipotiroidi gelişimini öngören en önemli faktördü. TDG hasta grubu için ise hipotiroidi gelişimini öngörmedeki en önemli faktördü. Massaro ve arkadaşlarının tüm hipertiroidi tanı grupları ile yaptığı bir çalışmada 3-12 aylık takip süresinde tiroid volümü küçülme yüzdesinin hipotiroidi gelişimi ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir (42). Yine TDG hastaları ile yapılan bir çalışmada 6 aylık takip süresi sonunda hipotiroid gruptaki volüm küçülme yüzdesi, ötiroid gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (67).

Çalışmamızda tanı grupları bazında toplam RAİ dozunun hipotiroidi gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. TDG hastalarında tedavi başarısı verilen RAİ dozu ile ilişkilidir. TA ve TMNG hastalarında ise yüksek dozlarda hipertiroidi daha hızlı kontrol altına alınmakta olsa da hipotiroidi riski de artmaktadır (9). Düşük dozda tedavi verilmesi tekrarlayan RAİ dozlarına gereksinimi ve bu şekilde hipotiroidi insidansını arttırmaktadır (6). Uzun dönemde hipotiroidi gelişimi RAİ alan hastalarda kaçınılabilir bir durum olmadığı için yüksek sabit doz rejimleri de tedavi başarısını arttırmak için kullanılmaktadır (65). Boelaert ve arkadaşlarının üç tanı grubunu da içeren 12 aylık takip süresi olan bir çalışmasında 5 mCi doz ile kıyaslandığında, 10 mCi ve 16 mCi RAİ dozları hipotiroidi gelişiminde artış ile ilişkilendirilmiş. 16 mCi RAİ dozu alan hastalarda kür ihtimali daha yüksek olarak bulunmuştur (63). TA ve TMNG hastaları ile yapılan ortalama 44.3 aylık takip süresi olan bir çalışmada ötiroid ve hipotiroid grup arasında ortalama RAİ tedavi dozları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (68).

RAİ tedavisi sonrası 3. ila 10. yıl arasında TDG grubunda yıllık %1.1, TA grubunda %2.0 TMNG grubunda ise yıllık %1.5 hipotiroidi insidansı mevcuttu. RAİ tedavisinin TFT üzerine uzun dönem etkilerine bakıldığında, Metso ve arkadaşlarının ortalama 7 mCi RAİ dozu verilerek TDG, TA ve TMNG hastaları ile yaptığı bir çalışmada tüm TDG/TA-TMNG hasta gruplarında 1, 10 ve 25 yıllık kümülatif hipotiroidi oranları sırasıyla %24,%59,%82/%4,%15,%32 saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada 12 ay takip süresi sonunda TDG hastalarında %45.5 TA hastalarında %17.3 hipotiroidi gelişimi bildirilmiştir (69). TDG hastaları için literatürde kısa dönemde %80'i bulan hipotiroidi oranları bildirilmiştir (70-73). Bizim çalışmamızda TDG hastalarında 6. ay sonunda %56, 12. ay sonunda ise %65 oranında hipotiroidi gelişimi meydana geldi. Literatür ile uyumlu olarak RAİ tedavisi alan hastalarda uzun dönem takiplerde de hipotiroidi riskinin mevcut olduğu gösterilmiştir.

Tüm hasta grubunda hipotiroidi gelişimini öngörmek için yapılan lojistik regresyon analizinde hipotiroidi gelişimi TDG grubunda TMNG'ye kıyasla 5.7 kat daha yüksek bulundu.

Tedavi yanıtı hipotiroidi olan hastaların haftalık ortalama LT4 dozları incelendiğinde, TDG, TA ve TMNG grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve TDG hastalarının ortalama LT4 dozu daha yüksekti. TDG hastalarında ≥50 yaş grubunda, <50 yaş grup ile kıyaslandığında LT4 dozu ihtiyacında azalma mevcuttu. TA ve TMNG hastalarında gereken LT4 dozu altta yatan persistan otonom tiroid fonksiyonu nedeniyle tam replasman dozundan az olabilir (9). Yine TA ve TMNG hastalarında tedaviden etkilenmeyen dokunun TDG hastalarına kıyasla daha fazla olması ve sağlam dokunun tedavi sonrası fonksiyon göstermesi nedeniyle de gereken LT4 dozunun daha düşük olabileceği söylenebilir. Yaşlı hastalarda genellikle serum TSH düzeyini normal sınırlara getirmek için gereken LT4 dozu daha düşüktür. Vücut kitlesinde azalma ve T4 metabolizmasında azalma bu duruma neden olmaktadır (74). Yaşlı hastaların gençlere göre %25 daha az oranda LT4 dozuna ihtiyaç duydukları ve T4 yarı ömrünün 65 yaş üzeri bireylerde 18-27 yaş arası popülasyon ile kıyasla uzadığı bilinmektedir (75, 76). Çalışmamızda TDG grubuna kıyasla, TA ve TMNG grubunun yaş ortalaması da daha yüksek olup LT4 doz ihtiyacının az olması bu durumdan da kaynaklanabilir.

TDG hastalarının preablasyon ve postablasyon USG özellikleri incelendi. Postablasyon USG incelemelerinde tiroid volümü ve parankim kanlanmasının azaldığı, parankim heterojenitesinin arttığı gözlendi. Çalışmamıza benzer şekilde TDG hastalarında post ablasyon ultrasonografik değişimlerin incelendiği bir çalışmada postablatif dönemde tiroid bezi volümü ve parankimal kanlanmada azalma, parankimde fibrozis ile uyumlu olarak hiperekoik görünüm ve parankimde heterojen görünüm izlenmiştir (77).

Çalışmamızda sıcak nodüllerin preablasyon ve postablasyon USG özellikleri incelenmiştir. Sıcak nodüllerin ultrasonografik görüntüsünün tanımlandığı yayın kısıtlıdır. Schenke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 582 sıcak nodülün %56.6'sı solid, %50.6'sı hipoekoik, %5.5'i belirgin hiperekoik, %19'unun sınırları düzensiz görülmüş, %34'ünün ise mikrokalsifikasyon içerdiği belirlenmiştir (78). Yine Schenke ve arkadaşlarının yaptığı, RAİ sonrası sıcak nodüllerin USG özelliklerinin incelendiği bir çalışmada 68 sıcak nodül pre-postablasyon dönemde incelenmiştir. Sıcak nodüllerin yapısı %47 solid, %47 karışık, ekojenitesi %69 izoekoik, %31 hipoekoik izlenmiştir. Sıcak nodüllerin %90'ının sınırları düzenli iken, %10.3'ünde ise makrokalsifikasyon izlenmiştir. RAİ tedavisi sonrası median 16 aylık takip süresinde nodüllerin %60'ı solid, %50'si hipoekoik görülmüş ve %35'inde kalsifikasyon (mikro+makro) izlenmiştir. Bu nodüllerin %66'sında sınır düzensizliği gelişmiştir (8). Bizim çalışmamızda sıcak nodüller ultrasonografik olarak sıklıkla karışık yapıda

ve izoekoik görünmekteydi. Postablasyon USG incelemelerinde nodüller daha solid, daha hipoekoik görünmekte ve daha çok makrokalsifikasyon içermekteydi. Sonografik risk sınıfını arttıran ekojenite değişikliğinin bilinmesi ile RAİ sonrası incelemelerde nodüllerin gereksiz ileri tetkik edilmesinin önüne geçilebilir. RAİ tedavisinin tiroid dokusunun homojen görüntüsü ve ekojenitesinde azalmaya neden olduğu çalışmalar mevcut olup, nodüller için de benzer bir etkisi olabilir. Radyasyon ilişkili hasar nedeniyle de hipoekoik görünüm oluşabilir (8).

Sıcak nodüllerin yapı ve ekojenitesinin küçülme yüzdesi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ($p>0,05$). Sıcak nodüllerin ultrasonografik özelliklerine göre RAİ tedavisine cevabını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu ilişki radyofrekans ablasyon tedavisi için incelenmiş olup, solid nodüllerin kistik nodüllere göre küçülme yüzdesinin daha az olduğunu belirtilmiştir (79-81).

Çalışmamızın sistem üzerinden bazı bilgilere ulaşılamaması, hastaların belirtilen takip aralıklarında düzenli takibe gelmemesi gibi retrospektif dizayndan kaynaklanan kısıtlılıkları mevcuttur. RAİ tedavisinin uzun dönemde etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için hasta takibindeki devamlılığının sağlandığı prospektif nitelikteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız RAİ tedavisinin uzun dönemde TDG, TA ve TMNG tanılı hastalarda tiroid bezi ve nodüller üzerine etkisi, volüm küçülmesine etki eden faktörler, RAİ tedavisinin tiroid bezi ve nodüllerde meydana getirdiği değişimler ve tedavi sonucuna etkilerinin incelendiği birlikte incelendiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Literatür ile kıyaslandığında TDG, TA ve TMNG hastalarının ultrasonografik olarak en uzun süre takip edildiği çalışmalardan biridir.

Çalışmamızda tiroid bezi ve sıcak nodül volümlerinin 10-12. yıl takiplerinde dahi istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçülmeye devam ettiği görülmüştür. Tiroid bezi ve sıcak nodül volümlerinin küçülmesini etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmalar kısıtlı olup tarafımızca TDG ve TA hastalarında preablasyon tiroid volümü ve hastanın yaşı arttıkça tiroid volümündeki küçülmenin azaldığını tespit ettik. Sıcak nodüllerde de preablasyon nodül volümü ve hastanın yaşı arttıkça küçülme yüzdesinde azalma saptandı.

Sıcak nodüllerde preablasyon ATİ kullanmış olmanın kullanmamış olmaya göre nodül küçülme yüzdesi üzerine pozitif etkisi ve MMI kullanmış olmanın, PTU kullanmış olmaya göre nodül küçülme yüzdesi üzerine negatif etkisi saptanmıştır. Bu konunun aydınlatılması daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

RAİ tedavisi sonucunda uzun dönemde hipotiroidi riskinin arttığı bilinmektedir, bu çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. TDG hastalarında preablasyon tiroid volümünde küçülme ve küçülme yüzdesinde artış, TA ve TMNG hastalarında ise preablasyon tiroid volümünde azalma hipotiroidi riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda MMI, PTU ile kıyaslandığında, preablasyon dönemde kullanımı hipotiroidi riskini tüm tanı gruplarında arttırmıştır.

Çalışmamızda sıcak nodüllerin postablasyon USG incelemelerinde, preablasyon USG incelemelerine kıyasla daha solid ve hipoekoik göründükleri saptandı.

9. KAYNAKÇA

1. Şakı H, Cengiz A, Yürekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24(3):100-4.
2. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-18.
3. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. Endocr Rev. 2012;33(6):920-80.
4. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(2):197-202.
5. Roque C, Santos FS, Pilli T, Dalmazio G, Castagna MG, Pacini F. Long-term Effects of Radioiodine in Toxic Multinodular Goiter: Thyroid Volume, Function, and Autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7).
6. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(5):641-8.
7. English C, Casey R, Bell M, Bergin D, Murphy J. The Sonographic Features of the Thyroid Gland After Treatment with Radioiodine Therapy in Patients with Graves' Disease. Ultrasound Med Biol. 2016;42(1):60-7.
8. Schenke SA, Wuestemann J, Zimny M, Kreissl MC. Ultrasound Assessment of Autonomous Thyroid Nodules before and after Radioiodine Therapy Using Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). Diagnostics (Basel). 2020;10(12).
9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421.
10. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):923-31.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):489-99.
12. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen IB, et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population:

prospective study of a mandatory iodization programme. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(3):440-5.

13. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(12):724-34.
14. Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):768-76.
15. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. Jama. 2014;311(15):1563-5.
16. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016;375(16):1552-65.
17. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. Jama. 2015;314(23):2544-54.
18. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27(1):151-68.
19. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med. 1991;229(5):415-20.
20. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. J Endocrinol Invest. 1988;11(3):193-200.
21. Holzapfel HP, Führer D, Wonerow P, Weinland G, Scherbaum WA, Paschke R. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(12):4229-33.
22. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):277-92.
23. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994;331(19):1249-52.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 5.baskı, Ankara; 2020. 54–67. 2020.
25. Summaria V, Salvatori M, Rufini V, Mirk P, Garganese MC, Romani M. Diagnostic imaging in thyrotoxicosis. Rays. 1999;24(2):273-300.

26. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(2):70-1.
27. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. Am J Manag Care. 2012;18(1):e1-14.
28. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. Ann Intern Med. 1994;121(4):281-8.
29. Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. Thyroid. 2020;30(3):357-64.
30. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352(9):905-17.
31. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006;155(6):783-6.
32. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3474-81.
33. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg. 2020;9(1):124-35.
34. Shafer RB, Nuttall FQ. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. Lancet. 1975;2(7936):635-7.
35. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):3016-21.
36. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2009;161(5):771-7.
37. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. Eur J Endocrinol. 1996;135(4):383-90.
38. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. Ann Intern Med. 1984;101(4):488-90.
39. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(3):331-5.

40. Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. J Endocrinol Invest. 2006;29(7):594-8.
41. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. Eur J Clin Invest. 1996;26(1):59-63.
42. Massaro F, Vera L, Schiavo M, Lagasio C, Caputo M, Bagnasco M, et al. Ultrasonography thyroid volume estimation in hyperthyroid patients treated with individual radioiodine dose. J Endocrinol Invest. 2007;30(4):318-22.
43. Stachura A, Gryn T, Kałuża B, Budlewski T, Franek E. Predictors of euthyreosis in hyperthyroid patients treated with radioiodine (131)I(-): a retrospective study. BMC Endocr Disord. 2020;20(1):77.
44. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. Arch Intern Med. 1999;159(12):1364-8.
45. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Søe-Jensen P, et al. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. J Intern Med. 1995;238(6):491-7.
46. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. Eur J Endocrinol. 2003;149(6):485-92.
47. Erdoğan MF, Küçük NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. Nucl Med Commun. 2004;25(11):1083-7.
48. Reschini E, Castellani M, Gerundini P. Antithyroid treatment changes thyroid scintigraphy in autonomous thyroid adenoma. Thyroid. 2003;13(2):223-4.
49. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. Thyroid. 1998;8(8):647-52.
50. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G. Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(6):767-71.
51. Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29 Suppl 2:S453-7.
52. Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease. Ann Intern Med. 1994;121(8):553-9.

53. Greig WR, Crooks J, Macgregor AG, McIntosh JA. THE RADIOPROTECTIVE EFFECT OF METHYLTHIOURACIL ON THE THYROID GLAND OF THE RAT. Br J Radiol. 1965;38:72-4.
54. Turton DB, Silverman ED, Shakir KM. Time interval between the last dose of propylthiouracil and I-131 therapy influences cure rates in hyperthyroidism caused by Graves' disease. Clin Nucl Med. 1998;23(12):810-4.
55. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(4):425-30.
56. Connell JM, Hilditch TE, Robertson J, Coghill G, Alexander WD. Radioprotective action of carbimazole in radioiodine therapy for thyrotoxicosis--influence of the drug on iodine kinetics. Eur J Nucl Med. 1987;13(7):358-61.
57. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. Thyroid. 1995;5(4):243-7.
58. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. Thyroid. 2004;14(7):525-30.
59. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3488-93.
60. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. Thyroid. 2002;12(2):135-9.
61. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2007;334(7592):514.
62. Schneider DF, Sonderman PE, Jones MF, Ojomo KA, Chen H, Jaume JC, et al. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4174-80.
63. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(1):129-38.
64. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1073-7.

65. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3611-7.
66. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29(9):1118-24.
67. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, Ohsawa N. Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(9):3257-60.
68. Aktaş GE, Turoğlu HT, Erdil TY, İnanır S, Dede F. Long-Term Results of Fixed High-Dose I-131 Treatment for Toxic Nodular Goiter: Higher Euthyroidism Rates in Geriatric Patients. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24(3):94-9.
69. Regalbuto C, Marturano I, Condorelli A, Latina A, Pezzino V. Radiometabolic treatment of hyperthyroidism with a calculated dose of 131-iodine: results of one-year follow-up. J Endocrinol Invest. 2009;32(2):134-8.
70. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(1):40-6.
71. Ratcliffe GE, Fogelman I, Maisey MN. The evaluation of radioiodine therapy for thyroid patients using a fixed-dose regime. Br J Radiol. 1986;59(707):1105-7.
72. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (^{131}I) doses for Graves disease treatment. Clin Nucl Med. 2012;37(3):241-4.
73. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, Amorim BJ, de Lima MC, Etchebehere EC, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi 131I-iodide therapy for Graves' disease. Clin Nucl Med. 2012;37(6):550-4.
74. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev. 2014;35(3):433-512.
75. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. Am J Med. 1983;75(2):206-9.

76. Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. J Clin Invest. 1962;41(11):2065-74.
77. Markovic V, Eterovic D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3547-52.
78. Schenke S, Seifert P, Zimny M, Winkens T, Binse I, Görges R. Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions. J Nucl Med. 2019;60(3):342-7.
79. Kim YS, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. Thyroid. 2006;16(4):361-7.
80. Lim HK, Lee JH, Ha EJ, Sung JY, Kim JK, Baek JH. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. Eur Radiol. 2013;23(4):1044-9.
81. Aysan E, Idiz UO, Akbulut H, Elmas L. Single-session radiofrequency ablation on benign thyroid nodules: a prospective single center study : Radiofrequency ablation on thyroid. Langenbecks Arch Surg. 2016;401(3):357-63.