T.C.
Atatürk Üniversitesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

OPERE TİROİD KANSERİ HASTALARINDA FARKLI DOZLARDA RADYOAKTİF İYOT KULLANIMININ RENAL FONKSİYONA ETKİSİNİN İDRAR KIM-1, NETRİN-1, SİSTATİN C VE BETA-2 MİKROGLOBÜLİN DÜZEYLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Adem MAMAN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Muhammed Enes SOLAKOĞLU	**Sınav tarihi:** 27 / 06 / 2025
Anabilim Dalı : Nükleer Tıp Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Adem MAMAN / 25.05.2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Opere Tiroid Kanseri Hastalarında Farklı Dozlarda Radyoaktif İyot Kullanımının Renal Fonksiyona Etkisinin İdrar Kim-1 , Netrin-1, Sistatin-C Ve Beta-2 Mikroglobulin Düzeyleriyle Değerlendirilmesi **Belirlenme Tarihi** : 20 / 05 / 2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Ali ŞAHİN	Nükleer Tıp Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Adem MAMAN	Nükleer Tıp Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa FİLİK	Nükleer Tıp Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tiroid Bezi 3
2.1.1. Anatomi 3
2.1.2. Fizyoloji 3
2.2. Tiroid Kanseri 5
2.2.1. Epidemiyoloji 6
2.2.2. Etyopatogenez 7
2.2.3. Tiroid Kanserinin Tanısı 7
2.2.4. Tiroid Kanserinin Tedavi Seçenekleri 9
2.3. İyot-131 16
2.3.1. Farmasötik ve Farmakokinetik Özellikleri 16
2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri 17
2.3.3. Yan Etkileri 18
2.4. Renal Fonksiyonun Değerlendirilmesi 21
2.4.1. Serum Biyomarkerları 22
2.4.2. İdrar Biyomarkerları 24
2.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotezleri 28
3. GEREÇ ve YÖNTEM **29**
3.1. Araştırma Türü 29
3.2. Çalışma Grubu 29
3.2.1. Dahil Etme Kriterleri 29
3.2.2. Dışlama Kriterleri 29

3.3. Etik Kurul Onayı 30
3.4. Klinik Süreç 30
3.4.1. Tedavi Öncesi Hasta Hazırlığı 30
3.4.2. Tedavi Sonrası Uygulamalar ve Öneriler 31
3.5. Veri Toplama ve Saklama Yöntemi 32
3.5.1. Numune Toplama Sürecinde Radyasyon Güvenlik Önlemleri 32
3.6. Biyokimyasal Belirteçlerin Analizi 34
3.7. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 47
5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlayıcı Etkenler 60
5.1.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri 60
5.1.2. Çalışmanın Sınırlayıcı Faktörleri 61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 63
KAYNAKLAR 65
EKLER 84
EK-1. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 84
EK-2. İyot Kısıtlı Diyet Formu 88

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Bezi Neoplazmlarının Sınıflandırılması 5
Tablo 2. TNM Evrelemesi 9
Tablo 3. American Joint Committee On Cancer Diferansiye Tiroid Kanseri Evrelemesi 9
Tablo 4. Tiroid Kanserine Güncel Tedavi Yaklaşımları 10
Tablo 5. Radyoaktif İyot Tedavi Hedefleri 13
Tablo 6. American Thyroid Association 2015 Risk Sınıflandirma Sistemi 14
Tablo 7. National Comprehensive Cancer Network Radyoaktif İyot Tedavi Kriterleri 15
Tablo 8. Glomerüler Filtrasyon Hızı Sınıflandırması 22
Tablo 9. Spot İdrar Albümin/Kreatin Oranına Göre Albüminüri Sınıflandırması 25
Tablo 10. Spot İdrar Protein/Kreatin Oranına Göre Proteinüri Sınıflandırması 25
Tablo 11. Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Tiroid Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Verileri 37
Tablo 12. Radyoaktif İyot Dozuna Göre Gruplara Ayrılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri 38
Tablo 13. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması 38
Tablo 14. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Ait Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 15. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Göre Hematolojik Testlerin Karşılaştırılması 40
Tablo 16. Radyoaktif İyot Doz Gruplardaki Olguların Böbrek Fonsiyon Testlerinin Karşılaştırılması 41
Tablo 17. Radyoaktif İyot Doz Gruplardaki Olguların İdrar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması 41
Tablo 18. Grupların KIM-1, Netrin-1, Sistatin C Ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeylerinin Karşılaştırılması 43

Tablo 19. Farklı Dozlarda Radyoaktif İyot Tedavisinin İdrar KIM-1, Netrin-1, Sistatin C Ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeyleri Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması 44
Tablo 20. Gruplardaki Olguların eGFR, Mikroalbümin/Kreatinin ve Mikroprotein/Kreatinin Sınıflamasına Göre Dağılımı 45
Tablo 21. Grupların KIM-1, Netrin-1, Sistatin C ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeyleri İle Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon Düzeyleri 46
Tablo 22. TSH ve T3 Düzeyleri İle Bazı Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon Düzeyleri..... 46
Tablo 23. Zamana Göre Kreatine Göre Düzeştilmiş Netrin-1 Düzeylerindeki Değişim 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid Hormon Sentezi 4
Şekil 2. Türkiye'de 2020 Yılında Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser..... 7
Şekil 3. İyot-131'in Beta ve Gama Işıması ile Ksenon-131'e Bozunma Süreci..... 18
Şekil 4. Kan Üre Azotu (Blood Ure Nitrogen), Kreatinin ve Glomerüler Filtrasyon Hızı Arasındaki Fizyolojik İlişki..... 23
Şekil 5. Radyasyon Koruyucu Kurşun Önlük ve Tiroid Koruyucu Boyunluk 33
Şekil 6. Radyasyon Güvenliği Kapsamında Kullanılan Ekipmanlar 33
Şekil 7. Kuyu Tipi Gama Sayacı..... 34
Şekil 8. Ölçülen Aktivite Düzeyi 34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH : Akut Böbrek Hasarı
ALT : Alanin Aminotransferaz
ANOVA : Analysis Of Variance
Ark. : Arkadaşları
AST : Aspartat Aminotransferaz
ATA : American Thyroid Association
BUN : Kan Üre Azotu
CysC : Sistatin C
DIT : Diiyodotirozin
DTK : Diferansiye Tiroid Karsinomu
EBRT : Eksternal Radyasyon Tedavisi
eGFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA : Food and Drug Administration
FTK : Foliküler Tiroid Karsinomu
GLOBOCAN : Global Cancer Observatory
I^- : İyodür
I-127 : İyot-127
I-131 : İyot-131
KeV : Kilo Elektron Volt
KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1
LDH : Laktat Dehidrogenaz
LND : Lenf Nodu Diseksiyonu
mCi : Millicurie
MIT : Monoiyodotirozin
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NİS : Sodyum İyodür Simporter
PTK : Papiller Tiroid Karsinomu
RAİ : Radyoaktif İyot
sCr : Serum Kreatinin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

Tg : Tiroglobulin

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

uAlb : İdrar Mikroalbümin

uCr : İdrar Kreatinin

uP : İdrar Fosfat

uPro : İdrar Mikroprotein

uRBC : İdrar Eritrosit

USG : Ultrasonografi

uWBC : İdrar Lökosit

β^2M : Beta-2 Mikroglobülin

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana bahşettiği tüm nimetler için Yüce Allah'a sonsuz şükürler olsun.

Uzmanlık eğitimimde tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali ŞAHİN'e, Doç. Dr. Adem MAMAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa FİLİK'e,

Asistanlık yıllarımda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma, her zaman özveriyle yanımızda olan hemşirelerimize, tıbbi sekreterlerimize, teknikerlerimize ve tüm personelimize,

Tez sürecimde destek olan Abdurrahim BAYSAL'a,

Çalışmama katkı sunan kıymetli katılımcılara ve ailelerine,

Bugünlere gelmemde bana daima destek olan aileme en içten ve derin teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU

ÖZET

Opere Tiroid Kanseri Hastalarında Farklı Dozlarda Radyoaktif İyot Kullanımının Renal Fonksiyona Etkisinin İdrar KIM-1, Netrin-1, Sistatin C ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeyleriyle Değerlendirilmesi

Amaç: Diferansiye tiroid kanseri (DTK), endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir. Cerrahi sonrası tedavi sürecinde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi yaygın biçimde kullanılmaktadır. RAİ tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki erken dönem etkileri ve klinik yansımaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada, farklı dozlarda uygulanan RAİ tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki erken dönem etkileri, geleneksel parametrelerin yanı sıra yeni nesil idrar biyobelirteçleriyle [Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Netrin-1, Sistatin C (CysC) ve Beta-2 Mikroglobülin (β^2M)] değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya total tiroidektomi sonrası RAİ tedavisi planlanan 120 DTK hastası dahil edildi. Hastalar uygulanan RAİ dozuna göre üç gruba ayrıldı [30, 100 ve 150 millicurie (mCi)]. Tüm hastalardan kan örnekleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 7. günde, idrar numuneleri ise tedavi öncesinde, 1. günde ve 7. günde toplandı. Serum parametreleri (kreatinin, kan üre azotu, ürik asit, hemogram), idrar parametreleri (mikroalbümin, mikroprotein, fosfat, kreatinin, eritrosit, lökosit) ve yeni nesil idrar biyobelirteçleri değerlendirildi. İdrar biyobelirteçleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, diğer biyokimyasal parametreler standart laboratuvar yöntemleriyle ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm gruplarda tedavi sonrası 1. günde KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı ve doz bağımlı artış saptandı. 7. günde kısmi bir azalma gözlense de düzeyler başlangıç değerlerinin üzerinde kalmaya devam etti. Ayrıca tedavi sonrası 7. günde bu biyobelirteçlerin idrar kreatininine (uCr) oranlanmış değerleri de başlangıç düzeylerine göre yüksek bulundu. Bazı idrar parametreleri [mikroalbümin (uAlb), mikroprotein (uPro), fosfat (uP), uAlb/uCr ve uPro/uCr] ile karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gözlenmedi. Serum kreatinin (sCr), kan üre azotu (BUN) ve ürik asit düzeylerinde anlamlı azalma, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) ise artış tespit edildi. Buna ek olarak, uP/uCr oranlarında yükselme, mutlak idrar kreatinin düzeylerinde ise düşüş belirlendi. KIM-1, Netrin-1, Sistatin-C ve β^2M ile sCr, uCr, uAlb, uPro, BUN ve eGFR arasında farklı düzeylerde korelasyonlar bulundu.

Sonuç: RAİ tedavisi sonrası erken dönemde biyobelirteçlerde izlenen sınırlı artışlar, böbrek fonksiyonu üzerinde sınırlı bir etki olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, doz artışına paralel olarak yükselen biyobelirteç düzeyleri, akut böbrek hasarı (ABH) açısından dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu değişikliklerin uzun dönemde kalıcı olup olmayacağı ise henüz bilinmemektedir. Bu nedenle özellikle böbrek rezervi düşük olan ve tekrarlayan RAİ dozları alan hastaların yakın takibi önem taşımaktadır. Ayrıca uzun dönem etkilerin aydınlatılması ve radyoprotektif stratejilerin geliştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kidney Injury Molecule-1, Netrin-1, Sistatin C, Beta-2 Mikroglobülin, Tiroid kanseri, Radyoaktif İyot, Akut Böbrek Hasarı.

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Different Doses of Radioactive Iodine on Renal Function in Operated Thyroid Cancer Patients Based on Urinary KIM-1, Netrin-1, Cystatin C and Beta-2 Microglobulin Levels

Objective: Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common malignancy of the endocrine system. Radioactive iodine (RAI) therapy is widely used in the postoperative management of these patients. However, the early effects of RAI therapy on renal function and their clinical implications have not been fully elucidated. This study aimed to evaluate the early effects of RAI therapy administered at different doses on renal function using both traditional parameters and novel urinary biomarkers [Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Netrin-1, Cystatin C (CysC), and Beta-2 Microglobulin (β^2M)].

Materials and Methods: A total of 120 DTC patients scheduled for RAI therapy after total thyroidectomy were included. Patients were divided into three groups according to the administered RAI dose [30, 100, and 150 millicurie (mCi)]. Blood samples were collected before treatment and on day 7 after treatment; urine samples were obtained before treatment and on days 1 and 7. Serum parameters (creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, hemogram), urinary parameters (microalbumin, microprotein, phosphate, creatinine, erythrocytes, leukocytes), and novel urinary biomarkers were evaluated. Urinary biomarkers were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method, while other biochemical parameters were assessed using standard laboratory techniques. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: On day 1 after treatment, levels of KIM-1, Netrin-1, CysC, and β^2M showed a significant and dose-dependent increase compared with baseline across all groups. Although a partial decrease was observed on day 7, levels remained above baseline. Additionally, urinary creatinine (uCr)–normalized biomarker values were also higher on day 7 than at baseline. No statistically significant differences were observed in urinary parameters—microalbumin (uAlb), microprotein (uPro),

phosphate (uP), uAlb/uCr, uPro/uCr—or in liver function tests. Serum creatinine (sCr), blood urea nitrogen (BUN), and uric acid levels showed significant decreases, while estimated glomerular filtration rate (eGFR) increased. Furthermore, uP/uCr ratios increased, and absolute urinary creatinine levels decreased. Various degrees of correlation were identified between KIM-1, Netrin-1, CysC, and β2M and sCr, uCr, uAlb, uPro, BUN, and eGFR.were elevated, and absolute urinary creatinine levels decreased. Correlations were identified between KIM-1, Netrin-1, Cystatin-C, and β^2M with sCr, uCr, uAlb, uPro, BUN, and eGFR at varying degrees.

Conclusion: The limited increases observed in biomarkers during the early period after RAI therapy suggest a modest impact on renal function. However, the dose-dependent elevations indicate the need for caution regarding acute kidney injury (AKI). Whether these changes persist long term remains unclear. Close monitoring is particularly important for patients with reduced renal reserve and those receiving repeated RAI treatments. Further studies are needed to elucidate long-term effects and to develop radioprotective strategies.

Keywords: Kidney Injury Molecule-1, Netrin-1, Cystatin C, Beta-2 Microglobulin, Thyroid Cancer, Radioactive Iodine, Acute Kidney Injury.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi, trakeanın önünde krikoid kartilajın hemen altında kelebek görünümünde endokrin bir organdır. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 verileri incelendiğinde tiroid kanseri dünya genelinde en sık rastlanan endokrin malignite olup önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1). Türkiye Cumhuriyeti verilerine göre ise tiroid kanseri, erkeklerde on birinci, kadınlarda ise en sık görülen ikinci malignite olarak bildirilmiştir (2). Son yıllarda tiroid kanseri insidansında gözlenen belirgin artış bu hastalığın tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarının daha kapsamlı araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir (3).

Tiroid bezi, bazal metabolizma hızı ile serum kalsiyum seviyesini düzenleyen hormonların sekresyonunu gerçekleştirir. Bazal metabolizma hızının düzenlenmesinde görevli hormonların temel bileşeni eser bir element olan iyottur. İyotun dolaşımdan tiroid folikül hücrelerine geçişi sodyum-iyodür simporter (NİS) sistemi aracılığıyla aktif transportla gerçekleşir (4). Diferansiye Tiroid Kanserinde, foliküler hücreler sağlam tiroid dokusuna benzer şekilde NİS ekspresyonu ve iyotu hücre içinde tuzaklama yeteneği gösterebilir. DTK ve tiroid bezinin bu özelliği iyotun radyoaktif izotoplarının tanı ve tedavide kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu radyoizotoplardan iyot-131 (I-131), yaklaşık 80 yıldır DTK'da operasyon sonrası rezidü tiroid dokusu ve olası metastaz odaklarının ablasyonu amacıyla başarıyla kullanılmaktadır (5).

I-131, görüntülemeye imkân veren gama enerjisine ve tedavide iyonize radyasyon oluşturan beta enerjisine sahip bir radyonüklittir (6). İyonize radyasyon, DNA hasarı ve serbest radikal oluşumu yoluyla, uygulanan doza bağlı olarak hücre ölümüne neden olur (7). Belirlenen doz, hedeflenen etkiyi sağlamakla birlikte birçok organda istenmeyen etkilere neden olmaktadır (8).

Bu çalışma, opere DTK hastalarına uygulanan farklı dozlarda RAİ tedavisinin böbrek fonsiyonu üzerindeki etkilerini, Food and Drug Administration (FDA) onaylı idrar biyobelirteçleri olan Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleriyle prospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır (10). Elde edilecek

verilerin, düşük böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda RAİ dozunun azaltılması ve gelecekte radyoprotektif yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Anatomi

Tiroid bezi, C5-T1 vertebra seviyesinde trakeanın önünde krikoid kartilajın hemen altında yer alan yaklaşık 15-25 gram ağırlığında endokrin bir organdır. Tiroid bezi, iki lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan oluşur. Ayrıca, popülasyonun yaklaşık %50'sinde piramidal lob olarak adlandırılan ek bir yapı bulunmaktadır (9). Tiroid bezi medialde trakea ve özofagus, lateralde karotis kılıfı, anterior-anterolateral kesimde ise sternokleidomastoid kası ve üç strap kası ile çevrelenmiştir (10).

Tiroid bezi, esas olarak superior ve inferior tiroid arterleri tarafından beslenmektedir (11). Venöz drenaj superior, media ve inferior venler aracılığıyla; lenfatik drenajı ise prelaringeal, paratrakeal ve pretrakeal yerleşimli santral lenf nodları yoluyla gerçekleşmektedir. Bezin sempatik innervasyonunda servikal ganglionlar rol oynamaktadır. (12,13).

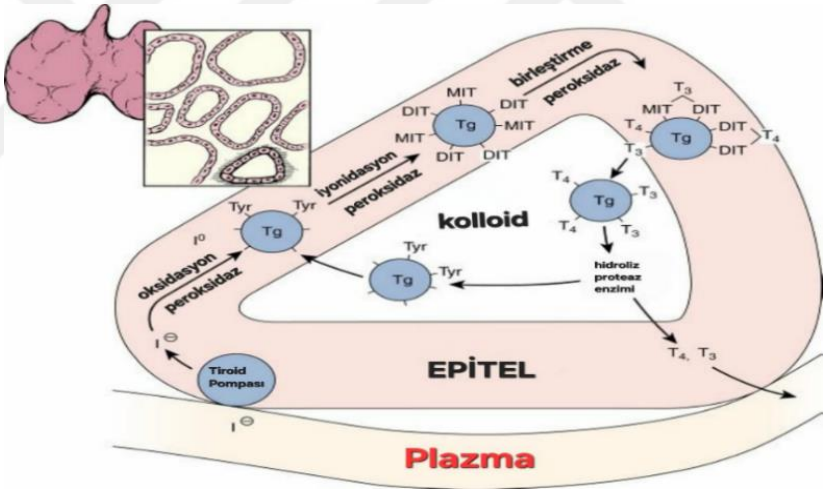
2.1.2. Fizyoloji

Tiroid bezi, metabolizma, büyüme, gelişim ve kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) ve kalsitonin hormonlarını üreten bir organdır. T4 ve T3 hormonlarının temel yapı taşı eser bir element olan iyottur. T4 ve T3 hormonlarının sentezi ve depolanmasında görevli tiroglobulinin (Tg) içerisinde de bol miktarda iyot elementi bulunur (14).

Hormon sentezinde kullanılan iyot vücuda genellikle iyodür (I^-) formunda diyetle alınır. Diyetle alınan I^- bağırsaklardaki enterositlerin apikal yüzeyinde, mikrovilluslarda ve fırça kenarında bulunan NİS aracılığıyla emilerek hücre içine alınır. Hücre içinde biriken iyodür, daha sonra bazolateral membrandan kana geçerek sistemik dolaşıma katılır (15). Sistemik dolaşımda bulunan iyodür, sodyum-potasyum pompası tarafından oluşturulan sodyum gradyanı sayesinde NİS tarafından tiroid

foliküler hücrelerine transfer edilir. NİS, iki sodyum iyonu karşılığında bir I^- iyonunu hücreye taşıyarak intraselüler alanda ekstraselüler sıvıya kıyasla yaklaşık 100:1 oranında iyodür gradyanı oluşturur (16). İyot eksikliği durumunda bu oran 400:1'e kadar çıkabilir (17).

Hücreye giren iyodür, pendrin adlı taşıyıcı ile apikal zardan folikül lümenine alınır. Lümene geçen iyodür, tiroid peroksidaz enzimi sayesinde oksitlenerek Tg adlı büyük bir proteinin tirozin halkalarına bağlanır (Şekil 1) (18). İyodinasyon adı verilen bu süreçte tirozin kalıntısına bir iyot bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanmasıyla ise diiyodotirozin (DIT) oluşur. Daha sonra MIT ve DIT molekülleri kondensasyon reaksiyonuna girerek T3 ve T4 hormonları sentezlenir. Bu hormonlar, Tg'ye bağlı olarak kolloidde depolanır; TSH etkisiyle proteolize uğrayıp kana salınır (19).



Şekil 1. Tiroid Hormon Sentezi (18) (Şekil, çeviri editörlerinden Dr. Ali KİBAR'ın izniyle kullanılmıştır.)

Tiroid hormonları dolaşımda ağırlıklı olarak tiroksin bağlayıcı globulin, transtiretin ve albümin tarafından taşınır. Tiroid hormonları, karaciğer başta olmak üzere çeşitli dokularda yıkılarak idrar ve safra yoluyla atılır (17). Tiroid hormonu üretim basamakları ise Tirotropin Salgılatıcı Hormon ve Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) tarafından düzenlenir (20,21).

2.2. Tiroid Kanseri

Tiroid kanserleri, histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılır ve bu sınıflandırma klinik seyir, prognoz, tanı ve tedavi süreçlerinin belirlenmesinde oldukça önemli bir rol oynar. Tiroid neoplazmlarının güncel Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (Tablo 1) ile tiroid kanserlerinin başlıca alt tipleri ve görülme sıklıkları aşağıda gösterilmektedir:

- Papiller Tiroid Karsinomu (PTK) : Tiroid kanserlerinin en yaygın alt tipi olup, tüm vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturur (22,23).
- Foliküler Tiroid Karsinomu (FTK) : Tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur (24).
- Onkositik Karsinom: FTK'nın bir varyantı olarak kabul edilir ve tiroid kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur (14).
- Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu: Bazı yayınlar %2-15 gibi geniş bir aralık vermekle birlikte tüm tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturur (23,25).
- Anaplastik Tiroid Karsinomu: Oldukça nadir ve agresif bir alt tip olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (14).
- Medüller Tiroid Karsinomu: Tiroid kanserlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturur (23).

Tablo 1. Tiroid Bezi Neoplazmlarının Sınıflandırılması (26)

Gelişimsel Anormallikler	• Tiroglossal Kanal Kisti • Diğer Konjenital Tiroid Anomalileri
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmalar - Benign Tümörler	• Foliküler Nodüler Hastalık • Foliküler Adenom • Papiller Mimaride Foliküler Adenom • Onkositik Adenom
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmalar – Düşük Riskli Neoplazmlar	• NIFTP • Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörler • Hyalinize Edici Trabeküler Tümör
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmalar – Malign Tümörler	• Foliküler Tiroid Karsinomu • İnvaziv Enkapsüle FV-PTC • Papiller Tiroid Karsinomu • Onkositik Karsinom • Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu • Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu • Anaplastik Tiroid Karsinomu

Tablo 1. (Devamı)

C Hücre Kaynaklı Karsinom	• Medüller Tiroid Karsinomu
Karışık Hücre Kaynaklı Tümörler	• Medüller ve Foliküler Hücre Kombinasyonu
Tükürük Bezi Tipi Karsinomlar	• Mukoepidermoid Karsinom • Sekretuar Karsinom
Histogenezi Belirsiz Tümörler	• Sklerozan Eozinofilik Mukoepidermoid Karsinom • Kribriform Morular Tiroid Karsinomu
Timik Tümörler (Tiroid İlişkili)	• Timoma Ailesi • İğsi Hücreli Timik Tümör • Timik Karsinom Ailesi
Embriyonel Neoplazmalar	• Tiroblastom

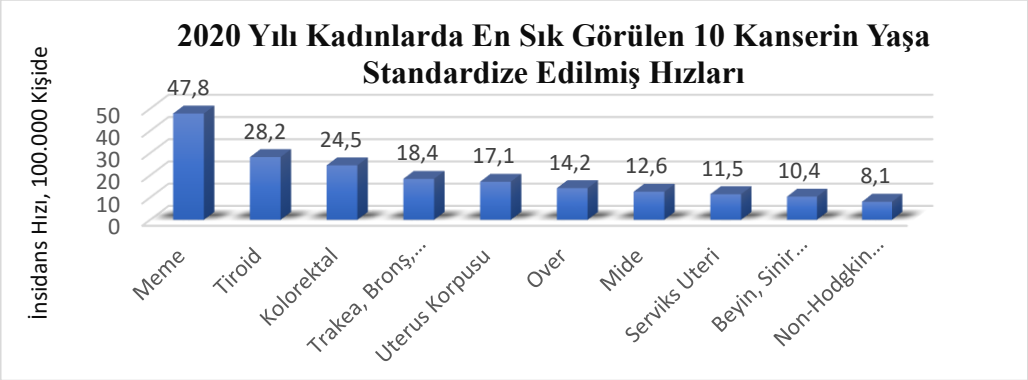
FV-PTC:Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu NIFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Noninvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı

2.2.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanseri, dünya genelinde endokrin sistemin en yaygın malignitesi olarak öne çıkmaktadır. 2022 yılı GLOBOCAN verilerinde tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci, erkeklerde ise on üçüncü malignite olarak raporlanmıştır. Kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek bir insidans oranı bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık %65'i 55 yaş altı bireylerde görülürken, ölümlerin %83'ü 55 yaş ve üzeri bireylerde meydana gelmiştir. Tiroid kanseri insidansı Doğu Asya ve özellikle Çin'de yüksek, Batı Afrika'da düşük düzeyde olup coğrafi heterojenite göstermektedir. Küresel ve bölgesel verilere baktığımızda tiroid kanseri insidansında artış dikkati çekmektedir. Bu artışın, görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla insidental tümörlerin daha sık saptanmasına bağlı olduğu düşünülse de, bu durum artışı tümüyle açıklayamamaktadır. Mevcut eğilimlerin devam etmesi halinde 2050 yılına kadar dünya genelinde yeni tiroid kanseri vaka sayısında yaklaşık %35'lik bir artış öngörülmektedir (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ve 2022 GLOBOCAN verilerine göre, tiroid kanseri kadınlarda en sık ikinci (Şekil 3), erkeklerde ise on birinci (2) malignite olarak kayıtlara geçmiştir. Kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık dört kat daha fazla vaka bildirilmiştir. Tüm vakaların yaklaşık %68'i 55 yaş altı bireylerde görülürken, tiroid kanserine bağlı ölümlerin %87'si 55 yaş ve üzeri bireylerde meydana gelmiştir (1).

2020 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü son 5 yıl verilerine bakıldığında tiroid kanseri insidansı yüz binde 20 civarında seyretmektedir. Her ne kadar mortalite oranları düşük olsa da, insidansının yüksekliği nedeniyle tiroid kanseri, halk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir (2).



Şekil 2. Türkiye'de 2020 Yılında Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser (2)

2.2.2. Etyopatogenez

Tiroid kanseri gelişiminde cinsiyet, genetik yatkınlık, kronik tiroidit, iyot eksikliği, diyetle veya ilaç şeklinde alınan guatrojenik maddeler, diyabet ,obezite, nitrit, tiyosiyanat ve iyonizan radyasyon maruziyeti gibi faktörler etkili olabilmektedir (27–30). Tiroid kanseri, kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık üç-dört kat daha sık gözlemlenmekte olup bu durum östrojen hormonuna atfedilmektedir. Reprodüktif süreyle risk artışı ilişkili bulunmasına rağmen, oral kontraseptif kullanımıyla ilgili çalışmalar çelişkili bulunmuştur (31). Tiroid kanseri gelişiminde bir diğer önemli faktör iyonizan radyasyon maruziyetidir. Bu risk büyük ölçüde alınan radyasyon dozu ve maruziyet yaşına bağlıdır. Özellikle 20 yaş altında yüksek doz radyasyona maruz kalan bireylerde tiroid kanseri gelişme riski anlamlı derecede artmaktadır (25,32). Pediatrik popülasyonda tiroid kanseri, genellikle daha yaygın ve klinik olarak belirgin hastalık tablosu ile ortaya çıkmaktadır. Ancak uzun dönem sonuçlarının ve sağ kalımlarının son derece iyi olduğu gösterilmiştir (33,34).

2.2.3. Tiroid Kanserinin Tanısı

Tiroid kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu tanı anında asemptomatiktir. Semptomlar genellikle primer tümörün çevre anatomik yapılara

invazyonu, komşu dokulara basısı veya servikal lenf nodlarına metastaz ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu hastalar, boyunda sert, nodüler kitle, yutma güçlüğü veya boğulma hissi gibi semptomlarla başvurabilirler. Rekürren laringeal sinirin invazyonu sonucu vokal kord paralizisi gelişen hastalar ses kısıklığı şikayetiyle başvurabilir. Nadir olmakla birlikte, trakeal invazyon varlığında hemoptizi ve inatçı öksürük gibi semptomlar da görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olduğundan veya silik semptomlar gösterdiğinden, anamnez alınırken ailede tiroid kanseri öyküsü, kalıtsal sendrom varlığı, guatrojen ilaç kullanımı ve özellikle çocukluk çağı baş-boyun radyasyon maruziyeti gibi risk faktörlerinin sorgulanması büyük önem taşır. Anamnez sonrası rutin fizik muayene yapılsa da tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu palpasyonla saptanamamaktadır (35). Ancak, fizik muayene sırasında nodülün kıvamı, hareketliliği ve çevre dokularla ilişkisi gibi özelliklerin değerlendirilmesi, ultrasonografi (USG) istemi açısından değerli ön bilgiler sağlar. Ayrıca, TSH seviyesi, TG, kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen gibi laboratuvar parametreleri tiroid kanseri şüphesinin desteklenmesinde yol gösterici olabilir.

Tiroid kanserinden şüphelenilmesi halinde ya da başka görüntüleme tetkikinde insidental olarak saptanan nodüllerde ilk basamak olarak USG yapılması önerilmektedir. Biyopsi endikasyonunun belirlenmesinde kritik rol oynayan USG, noninvaziv, düşük maliyetli ve iyonize radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir. Operatör bağımlılığı yöntemin sınırlayıcı yönlerinden biri olsa da, kolay uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği bu dezavantajı büyük ölçüde tolere etmektedir (36).

Tiroid kanserinde kesin tanı, şüpheli nodüllerden yapılan İİAB ile konulmaktadır. Tanının doğrulanmasının ardından tümörün boyutu, lokalizasyonu ve metastaz şüphesi değerlendirilerek bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (36). Kullanılan ek görüntüleme yöntemleri primer tümörün anatomik olarak doğru değerlendirmesini sağlar ve bu da tedavi basamaklarının eksiksiz olarak uygulanabilmesi için son derece önemlidir (35).

2.2.4. Tiroid Kanserinin Tedavi Seçenekleri

Tiroid kanseri tedavi stratejileri; tanı anındaki evreye (Tablo 2 ve 3), histopatolojik alt tipe ve hastalığın klinik seyrine göre önemli değişiklikler göstermektedir. Tiroid kanserine güncel tedavi yaklaşımları Tablo 4'te özetlenmiştir:

Tablo 2. TNM Evrelemesi (37)

T------Primer Tümör		**N-------Bölgesel Lenf Nodları**	
TX	Primer tümör değerlendirilemez	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
T0	Primer tümör yok	N0	Lokal-Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T1	Tümör ≤2 cm ve tiroid bezi içerisinde sınırlı	N0a	Sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodları
T1a	Tümör ≤1 cm ve tiroid bezi içerisinde sınırlı	N0 b	Radyolojik veya klinik lokal-bölgesel lenf nodu metastazı kanıtı yok
T1b	Tümör >1 cm ve ≤2 cm, tiroid bezi içerisinde sınırlı	N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
T2	Tümör >2 cm ve ≤4 cm, tiroid bezi içerisinde sınırlı	N1a	Seviye VI veya VII'de unilateral ya da bilateral lenf nodu metastazları
T3	Tümör >4 cm veya ekstratiroidal uzanım	N1 b	Unilateral, bilateral veya kontrlateral servikal seviye I, II, III, IV veya V ya da retrofaringeal lenf nodlarına metastaz
T3a	Tümör >4 cm ve tiroid bezi içerisinde sınırlı	**M----- Uzak Metastaz**	
		M0	Uzak metastaz yok
		M1	Uzak metastaz var
T3b	Tümörün herhangi bir boyutta sadece strap kaslara gross ekstratiroidal yayılımı (sternohyoid, sternotiroit, tirohiyoid veya omohiyoid kaslar)		
T4	İleri Hastalık		
T4a	Ilımlı ileri hastalık: tümör herhangi bir boyutta subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinir gross ekstratiroidal yayılımı		
T4b	Çok ileri hastalık: tümör herhangi bir boyutta prevertebral fasyaya veya karotis arterine veya mediastinal vasküler yapılara gross ekstratiroidal yayılımı		

Tablo 3. American Joint Committee On Cancer Diferansiye Tiroid Kanseri Evrelemesi (37)

55 Yaş Altı Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarında Evreleme			
Evre	**T-Primer Tümör**	**N-Bölgesel Lenf Nodları**	**M-Uzak Metastaz**
Evre I	Herhangi Bir T	Herhangi Bir N	M0
Evre II	Herhangi Bir T	Herhangi Bir N	M1

Tablo 3. (Devamı)

55 Yaş Üstü Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarında Evreleme			
Evre	**T-Primer Tümör**	**N-Bölgesel Lenf Nodları**	**M-Uzak Metastaz**
Evre I	T1-2	N0/NX	M0
Evre II	T1-2	N1	M0
	T3	Herhangi Bir N	M0
Evre III	T4a	Herhangi Bir N	M0
Evre IVa	T4b	Herhangi Bir N	M0
Evre IVB	Herhangi Bir T	Herhangi Bir N	M1

Tablo 4. Tiroid Kanserine Güncel Tedavi Yaklaşımları (38)

Tiroid Kanserinin Türü	**Hastalık Durumu**	**Tedavi Seçenekleri**
Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri	Bölgesel/Sınırlı	Cerrahi:Total Tiroidektomi/Lobektomi
		RAİ Tedavisi
		EBRT
Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri	Metastatik	**İyot Sensitif:**
		RAİ Tedavisi
		İyot Rezistans:
		Hedefe Yönelik Terapi
		Cerrahi
		EBRT
		Kemoterapi
		Klinik Deneyler
Tekrarlayan Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri		Cerrahi+RAİ Tedavisi / RAİ Tedavisiz Reoperasyon
		Hedefe Yönelik Terapi
		EBRT
		Kemoterapi
		Klinik Deneyler
Medüller Tiroid Kanseri	Lokal Hastalık	Cerrahi
		EBRT
	Lokal İleri/ Metastatik Hastalık	Hedefe Yönelik Terapi
		Palyatif Kemoterapi
Anaplastik Tiroid Kanseri		Cerrahi
		EBRT
		Sistemik Tedavi

T: Primer tümör; N: Lenf nodu; M: Uzak metastaz; EBRT: External-Beam Radyoterapi; RAİ: Radyoaktif İyot.

2.2.4.1. Tiroid Kanserinin Cerrahi Tedavisi

Tiroid kanserinde tüm primer lezyonlar için öncelikli tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahinin temel amacı, primer tümör ve varsa lokal metastazların en az komplikasyonla tamamen çıkarılmasını sağlamaktır. Lokal ileri hastalık veya uzak metastaz tespiti halinde ise cerrahi, tümör yükünü azaltmak hedefiyle uygulanabilir. Cerrahi protokol seçimi, hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçları gibi birçok parametreden etkilenir (38). Bu doğrultuda lobektomi, total tiroidektomi (TTx) ve lenf nodu diseksiyonu (LND) temel cerrahi seçeneklerdir.

2.2.4.1.1. Lobektomi

Tiroid lobektomisi, daha önce baş-boyun radyasyon maruziyeti olmayan, klinik veya radyolojik olarak bölgesel ya da uzak metastaz tespit edilemeyen, 1 cm'den küçük, düşük riskli, unifokal, intratiroidal yerleşimli papiller karsinomlarda tek başına yeterli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu prosedür total tiroidektomiye kıyasla daha düşük komplikasyon oranları nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %5 ila %10' unda lobektomi sonrası rekürren hastalık gelişebileceği gösterilmiştir (39).

Tümör çapı 1-4 cm olan düşük risk özelliklerine sahip PTK ve FTK'lerde lobektomi önerilmekle birlikte; postoperatif takip kolaylığı, RAİ uygulanabilirliği, hasta tercihi, klinik tecrübe, hasta ve hastalık özellikleri göz önünde bulundurularak total tiroidektomi tercih edilebilir (37,40).

2.2.4.1.2. Total Tiroidektomi

TTx, tümörün multifokalite gösterme ihtimalinin yüksek olması, herhangi bir rezidüel tümörün zamanla dediferansiye olabilme potansiyeli ve postoperatif takiplerde laboratuvar ve radyolojik testlerin daha etkin kullanımına imkan vermesi nedeniyle tercih edilmektedir (38). Ayrıca TTx, nüks açısından hastanın uzun dönem izlemini kolaylaştırır, lobektomiye kıyasla daha düşük rekürrens oranları ve daha iyi

sağkalım sonuçları sağlar. Ayrıca postoperatif tedavi basamaklarının uygulanabilirliğini ve etkinliğini artırır (41).

2.2.4.1.3.Servikal Lenf Nodu Diseksiyonu

Servikal LND günümüzde profilaktif veya terapötik amaçla uygulanabilmektedir. PTK ve FTK'lerde profilaktik LND'nin sağkalıma etkisi gösterilemediğinden rutin olarak profilaktik santral LND önerilmemektedir (42). T1,T2 tümörlerde, klinik olarak N0 hastalarda , agresif histolojik özellik taşımayan PTK ve FTK'lerde profilaktik santral LND önerilmemektedir. Buna karşılık, T3,T4 tümörlerde ve klinik olarak doğrulanmış lateral kompartman lenf nodu metastazı varlığında profilaktik santral LND tavsiye edilmektedir. Klinik, radyolojik ya da sitolojik olarak kanıtlanmış servikal lenf nodu metastazı tespiti durumunda ise terapötik LND önerilmektedir (37,40).

2.2.4.2. TSH Baskılama Tedavisi

TTx ve bazı durumlarda lobektomi geçiren hastalar tiroid hormonu replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar. TTx uygulanan hastalarda TSH seviyeleri nüks riski ve ek hastalıklar göz önünde bulundurularak belirlenir. Çalışmalar, TSH baskılamasının progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini öne sürmüştür, ancak ortalama sağkalımı iyileştirdiğine dair kesin bir kanıt yoktur (43,44). Bu nedenle daha çok hastalık stabilitesini sağlamak ve takipleri kolaylaştırmak amacıyla destek tedavisi olarak uygulanır.

2.2.4.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

RAİ tedavisi, DTK'lerin sağlam tiroid dokusuyla benzer şekilde NİS ekspresyonu ve iyotu hücre içinde tuzaklayabilme yeteneği göstermesi temeline dayanmaktadır. DTK'lerde azalarak da olsa korunan bu özellikler radyoaktif iyot izotoplarının tanı ve tedavi amacıyla kullanılmasına olanak sağlamaktadır. RAİ izotoplarından I-131 yaklaşık 80 yıldır DTK'lerde TTx sonrası kalan rezidüel dokunun ablasyonu, olası mikrometastaz odaklarının adjuvan tedavisi ve kanıtlanmış metastatik hastalığın terapötik ablasyonu amacıyla (Tablo 5) kullanılmaktadır (5,45,46).

Tablo 5. Radyoaktif İyot Tedavi Hedefleri (45)

HEDEF	ABLASYON	ADJUVAN TEDAVİ	BİLİNEN HASTALIK TEDAVİSİ
Evreleme	✓	✓	✓
Takibi kolaylaştırma	✓	✓	✓
Rekürrensi Azaltma	-	✓	-
Progresyonsuz Sağkalımı İyileştirme	-	✓	✓
Hastalığa Özgü Sağkalımı Artırma	-	✓	✓
Kür Sağlama	-	✓	✓
Palyasyon	-	-	✓

RAİ tedavisinde doz ve hasta seçimini yönetmek amacıyla çeşitli öneriler ve risk sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin ATA klavuzunda DTK hastalarını; düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırmaktadır (Tablo 6). Düşük riskli hastalara ablasyon amacıyla 30 mCi, orta ve yüksek riskli hastalara ablasyon veya adjuvan tedavi amacıyla 30-150 mCi ve son olarak doğrulanmış yapısal hastalık veya metastaz varlığında ise terapötik amaçlı 100-200 mCi RAİ tedavisi önerilmektedir (40). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberinde (Tablo 7) ise ATA ile benzer şekilde ablasyon amacıyla 30-50 mCi, adjuvan tedavi amacıyla 75-150 mCi ve non-rezektabl ya da metastatik hastalık varlığında ise 100-200 mCi tavsiye edilmektedir (37,40). Gereklilik halinde bu tedaviler birden fazla kür halinde tekrarlanabilmektedir. Kümülatif doz için kesin bir üst sınır belirtilmemekle birlikte, 600 mCi'nin üzerinde yan etkilerin belirgin olarak arttığı ve fayda–zarar dengesinin bozulmaya başladığı rapor edilmiştir (37,47).

NCCN ve ATA rehberlerinin özel hasta gruplarına yönelik tavsiyelerine bakıldığında gebelik ve emzirme dönemlerinde, ayrıca 5 yaş altı çocuklarda RAİ tedavisi önerilmemektedir. Yaygın akciğer metastazı bulunan hastalarda, azalmış eGFR veya son dönem böbrek yetmezliği durumunda, 5 yaş üstü çocukluk çağında ve 70 yaş üzeri hastalarda doz azaltılması tavsiye edilmektedir. Santral sinir sistemi metastazı varlığında ise steroid profilaksisi uygulanarak RAİ tedavisi önerilmektedir (37,40).

Hasta seçimi ve uygun dozun belirlenmesi, literatürde halen önemli bir tartışma konusudur. ATA'ya göre düşük risk grubundaki hastalara rutin olarak RAİ tedavisi önerilmemekle birlikte, düşük risk özelliklerine sahip hastalarda yapılan bir çalışmada, RAİ tedavisinin 5 yıllık hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (46,48,49). Uygun dozun belirlenmesi hususunda ise bazı çalışmalar düşük doz RAİ tedavisinin yüksek dozlarla benzer etkinlik gösterdiğini savunmaktadır (50). Buna karşın, yüksek dozların daha etkili olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (40,51). Hasta seçimi ve uygun doz konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, TTx ile kombine edilen RAİ tedavisinin tek başına TTx uygulanmasına kıyasla daha iyi tedavi etkinliği ve daha düşük nüks oranları sağladığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (51,52). Geniş örneklemli bir araştırmada, adjuvan RAİ tedavisinin, orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda rekürrens ve hastalığa özgü mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı kanıtlanmıştır (37).

Tablo 6. American Thyroid Association 2015 Risk Sınıflandirma Sistemi (40)

Düşük Risk
Papiller tiroid kanseri (aşağıdakilerin hepsi mevcutsa): - Lokal veya uzak metastaz yok - Tüm makroskopik tümör tamamen rezeke edilmiş - Tümörün lokoregional dokulara veya yapılara invazyonu yok - Tümör agresif histolojiye sahip değil (ör. tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom) - Radyoaktif iyot tedavisi verilmişse tedavi sonrası tüm vücut tarama sintigrafisinde tiroid yatağı dışında radyoaktif iyot avid metastaz odağı saptanmamış - Vasküler invazyon yok - Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (0.2 cm den küçük çaplı) - İntratiroidal, kapsüllü papiller tiroid kanseri foliküler varyant - İntratiroidal, enkapsüle iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri; kapsül invazyon var ancak vasküler invazyon yok veya 4 odaktan az (minimal) - İntratiroidal, unifokal veya multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF600E mutasyonu olanlar dahil
Orta Risk
- Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara mikroskobik invazyonu - Tedavi sonrası ilk radyoaktif iyot taramasında boyunda RAİ avid metastatik odaklar - Agresif histoloji (ör. tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom) - Vasküler invazyon bulunan papiller tiroid kanseri - Klinik N1 veya ≤3 cm boyutunda olan >5 patolojik N1 lenf nodu metastazı - Ekstratiroidal yayılım gösteren multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF600E mutasyonu bulunanlar dahil
Yüksek Risk
- Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik invazyonu - Tam olmayan tümör rezeksiyonu - Uzak metastazlar - Postoperatif serum tiroglobulin düzeylerinin uzak metastazı düşündürmesi - En az bir metastatik lenf nodunun ≥3 cm olması - >4 odaklı (yaygın) vasküler invazyon gösteren foliküler tiroid kanseri

Tablo 7. National Comprehensive Cancer Network Radyoaktif İyot Tedavi Kriterleri

ÖNERİ	KRİTERLER
Radyoaktif İyot Tedavisi Önerilmez (Hepsi varsa)	- Papiller tiroid kanseri klasik varyant - Primer tümör ≤2 cm - İntratiroidal tümör - Tek odak ya da multifokal (Tüm odaklar ≤1 cm) - Vasküler invazyon yok - Klinik olarak N0 hastalık - Tg antikoru negatif - Postoperatif uyarılmamış Tiroglobulin <1 ng/mL - Negatif postoperatif ultrasonografi (yapılmışsa)
Radyoaktif İyot Tedavisi Seçici Olarak Önerilir	- Primer tümör >4 cm - Yüksek riskli varyant (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom, diffüz sklerozan varyant, solid/trabeküler varyant) - Lenfatik invazyon - Minimal vasküler invazyon (<4 odakta) - Makroskopik multifokalite (1 odak >1 cm) - Santral bölgede milimetrik lenf nodu metastazları - Postoperatif non-stimule Tiroglobulin 1–10 ng/mL - Mikroskopik olarak pozitif cerrahi sınırlar
Radyoaktif İyot Tedavisi Kesinlikle Önerilir	- Doğrulanmış ya da şüpheli metastazlar - Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu - Belirgin N1b hastalık (büyük veya çok sayıda lenf nodu metastazı) - Makroskopik ekstratiroidal uzanım - Yaygın vasküler invazyon (≥4 odakta) - Postoperatif non-stimule Tiroglobulin >10 ng/mL - Bulky ya da 5'ten fazla pozitif lenf nodu

2.2.4.4. Eksternal Radyasyon Tedavisi

Eksternal radyasyon tedavisi (EBRT), genellikle non-rezektabl veya metastatik tiroid kanserlerinin palyatif tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. RAİ'ye dirençli olduğu doğrulanmış mikroskobik rezidüel hastalık şüphesi olan ancak gross rezidüel hastalığı olmayan hastalarda adjuvan olarak EBRT düşünülebilir (53).

2.2.4.5. Hedefe Yönelik Terapi

Tirozin kinaz inhibitörleri, RET kinaz inhibitörleri ve NTRK inhibitörleri radyoaktif iyot tedavisine dirençli veya ileri evre tiroid kanserlerinde hedefe yönelik tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır (54–57). Klinik çalışmalarda bu tedavilerin progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir. Ancak, yüksek yan

etki profilleri nedeniyle bu ajanlar; morfolojik progresyon gelişen veya yaşamı tehdit edici semptomları olan hastalar için saklanmalıdır (58).

2.2.4.6. Kemoterapi

Sistemik kemoterapi, kötü prognozlu tiroid kanserlerinde genellikle sınırlı ve kısa süreli bir etkiye sahip olmakla birlikte, bazı hastalarda sağkalımı artırabilir ve palyatif bir fayda sağlayabilir (59,60).

2.2.4.7. Klinik Deneyler

Spesifik nokta mutasyonlarını hedef alan inhibitörler ve immünoterapi yaklaşımlarına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir (61).

2.3. İyot-131

2.3.1. Farmasötik ve Farmakokinetik Özellikleri

RAİ izotoplarından terapötik amaçla kullanılan I-131, stabil form olan iyot-127 (I-127) ile benzer emilim, dağılım, metabolizma ve atılım paterni gösterir. RAİ tedavisi, sıvı ya da kapsül formda oral olarak uygulanır. Sıvı I-131 uçucu olduğundan genellikle kapsül formu tercih edilir (62). Oral yoldan alınan iyot, ince bağırsak boyunca (duodenum ve jejunumun proksimal segmentlerinde daha yoğun olmak üzere) iyodüre metabolize edilir ve %90'dan fazlası emilerek sistemik dolaşıma verilir (63,64). Sistemik dolaşıma geçen iyodürün %70-80'i NİS aracılığıyla tiroid bezi tarafından tutulur (65). Geri kalan kısım ise koroid pleksus, tükürük bezleri, lakrimal bezler, mide, laktasyon döneminde meme glandı, pankreas, ince bağırsak, plasenta, yumurtalık, prostat bezi, testis , adrenal bez, kalp, akciğer ve timus gibi NİS eksprese eden çeşitli dokulara farklı oranlarda dağılım gösterir (66,67). Ancak ekstratiroidal organlarda konsantre olmaz ve depolanmaz. İyodürün tiroid bezinde tutulma oranı, iyot depolarının doluluk düzeyine bağlı olarak değişir. Depolar doygun olduğunda %10'un altına düşebilirken, boşken bu oran %80'in üzerine çıkar (68). Tiroid bezine alınan iyot, tiroid hormonlarının yapımında kullanılır; T4'ün molekül ağırlığının

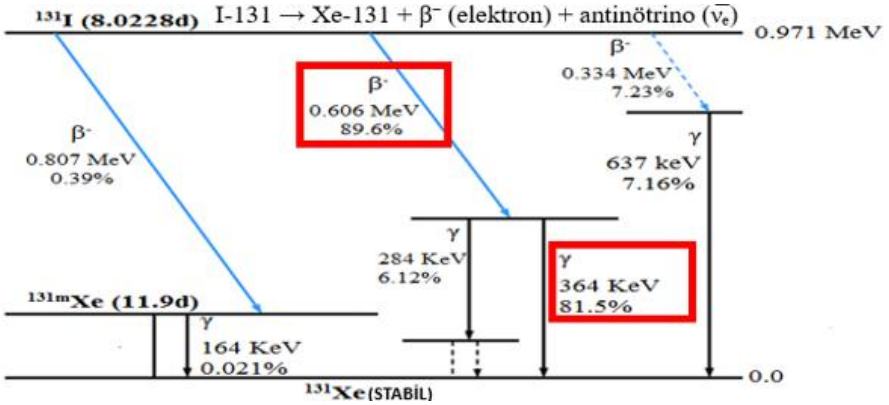
%65'ini ve T3'ün ise %58'ini oluşturur (64). Bu hormonlar sentez sonrası sistemik dolaşıma salgılanır ve karaciğerde metabolize edilir. Metabolize olan tiroid hormonlarının yaklaşık %75'i ekstraselüler sıvıya verilirken kalan kısmı safrayla bağırsağa atılır. Bağırsağa atılan hormonların bir kısmı bakteriyel enzimlerle yeniden aktif forma dönüştürülür ve bu şekilde tekrar emilerek sistemik dolaşıma katılır. Bu enterohepatik siklus nedeniyle iyotun küçük bir kısmı feçes yoluyla vücuttan uzaklaştırılırken, %90'dan fazlası böbrekler aracılığıyla atılmaktadır (63,69). Ayrıca, çok düşük düzeylerde iyot ter yoluyla ekskrete edilmektedir (63,70).

Böbrek iyodür klirensi esas olarak glomerüler filtrasyona bağlıdır. Tübüler sekresyon ve aktif transporta ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (71). Klirense uğrayan iyodürün renal tübüler reabsorpsiyon aşamalarına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Spitzweg ve ark. NIS ekspresyonunun distal tübül segmentlerinde belirgin olduğunu, proksimal tübülde sınırlı düzeyde bulunduğunu; glomerulus yapılarında ise NIS ifadesine rastlanmadığını bildirmiştir (67). Ayrıca, böbreğin I^- atılımı için en önemli yol olmasının yanında diğer ekstratiroidal dokulara kıyasla birim kütle başına daha fazla T3, T4 ve I^- depoladığı raporlanmıştır (67,72). Wapnir ve ark. böbreğin distal ve toplayıcı tübül ana ve ara hücrelerinin apikal yüzeyinde NIS'e özgü immünohistokimyasal boyanma gözlemlemiş ve NIS'in iyodür reabsorpsiyonunda potansiyel bir rol oynayabileceğini düşünmüştür (73). Buna ek olarak, böbrekte ifade edilen ClC-5 gibi klorür kanalları ve Cl^-/HCO_3^- değiştirici pendrin gibi proteinlerin de iyodür metabolizmasında rol oynayabileceğini öne sürmüştür (74,75). Bu alanda gerçekleştirilen önemli çalışmalara rağmen, iyodürün renal tübüler sistemde taşınma mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak literatürde, böbreklerin iyodür klirensinin %90'dan fazlasını gerçekleştirdiği ve oral yolla alınan iyot veya radyoaktif iyodun %60–80'inin 24 saat içerisinde vücuttan uzaklaştırıldığı gösterilmiştir (76,77).

2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri

I-131, görüntülemeye imkan veren gama ışınlarına, tedavide kullanılan beta enerjisine ve yaklaşık 8 gün yarı ömre sahip bir radyonüklittir (6). Görüntülemede kullanılan gama ışınlarının %81.5'lik kısmını 364 kilo elektron volt (keV) enerjili

fotonlar oluştururken, beta bozunumunun ise %89.6'sı 606 keV maksimum enerjiye (Şekil 2) sahip parçacıklarından meydana gelir (78,79).



Şekil 3. İyot-131'in Beta ve Gama Işıması ile Ksenon-131'e Bozunma Süreci (79)

Yüksek beta enerjisi, uzun fiziksel yarı ömrü ve ortalama 0.4 mm (maksimum:2.2 mm) doku penetrasyonu ile sitotoksik etki oluşturur (6). Bu etkisini DNA'da tek veya çift sarmal kırıkları oluşturarak (direkt etki) veya iyonizasyon sonucu serbest radikaller (indirekt etki) oluşturarak meydana getirir. Oluşan biyolojik etki, hastaya verilen radyoaktivite miktarı, hedef hücrelerin radyosensitivitesi, radyoaktivitenin lineer enerji transfer değeri, doz hızı ve maruziyet süresiyle doğru orantılı olarak şiddetlenir (7).

2.3.3. Yan Etkileri

RAİ tedavisi sırasında I-131, hedef dokuda birikiminin yanı sıra, hedef dışı organlardaki fizyolojik NİS ekspresyonuna bağlı tutulumu ve vücuttan atılım süreçleri nedeniyle çeşitli stokastik ve deterministik yan etkiler oluşturmaktadır. Bu yan etkiler, literatürde genellikle iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır (80).

2.3.3.1. Erken Dönem Yan Etkiler

- Sialadenit: Akut ya da kronik formda ortaya çıkabilir. Tüm tükürük bezleri etkilenebilmekle birlikte, en sık parotisler etkilenir. Sialadenite bağlı disguzi (81), sekonder enfeksiyonlar, kserostomi, kanal stenozu, dental problemler, fasiyal sinir paralizisi, glandüler atrofi ve nadiren neoplazi gelişebilir (82).

- Kserostomi: Hiposalivasyona bağlı ağız kuruluğu ve yutma güçlüğü oluşabilir (80,83).
- Bulantı, Kusma, Gastrit: Bulantı, tedavi sonrası en sık görülen semptomlardan biridir. Ancak hastaların çok az bir kısmında kusma görülür. Bu semptomlara mide paryetal hücrelerinde NİS ekspresyonuna bağlı gelişen gastrit eşlik edebilir (84).
- Akut Radyasyon Hastalığı: Yüksek dozlarda (>200 mCi) baş ağrısı, halsizlik, dizziness, mide bulantısı, nadiren emesis şikayetleriyle ortaya çıkar (80).
- Boyunda Ödem: Patofizyolojisi belirsiz olup, tiroidit ve sialadenite bağlı olmadan meydana gelebilir (80).
- Epistaksis: Mukoza tutulumuna bağlı olarak nadiren gerçekleşir (83).
- Dakrioadenit: Lakrimal glandın yüksek NİS ekspresyonu nedeniyle yüksek aktivitelerde (>200 mCi) görülebilir (80).
- Radyasyon Tiroiditi: Büyük remnant doku varlığında; yutma zorluğu, şişlik, ağrı ve hormon seviyelerinde geçici artış olabilir (80,83).
- Özofagus Darlığı: Az sayıda olgu bildirilmiştir. Özofagus divertikülü, striktür gibi anatomik nedenlere bağlı kapsül takılması sonucunda bu komplikasyon gelişebilir (80).
- Rekürren Laringeal Sinir Paralizisi: Sinire yakın komşuluk gösteren remnant dokuda oluşan inflamasyon ve ödeme bağlı çok nadir bir komplikasyondur (83).
- Kemik iliği baskılaması: Yaygın kemik metastazları ve kümülatif doz >500 mCi olan hastalarda geçici olarak ortaya çıkabilir (80).
- Alopesi: Hipotiroidiye bağlı saç folikül döngüsünde bozulmayla birlikte, vitamin ve mineral malabsorsiyonu sonucu gelişen nadir olmayan bir bulgudur (80).
- Hipoparatiroidi/Hipokalsemi: Tiroidektomi sonrası gelişen hipoparatiroidi ve ilişkili hipokalsemi, I-131 tedavisinin yanı sıra aşırı hidrasyon uygulamalarıyla derinleşebilir (83).
- Kadınlarda Menstrüel Siklus Değişikliği ve Over Disfonksiyonu: Premenopozal yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla bu etkiler daha sık

gözlenmektedir. İnfertilite ve sonraki doğumsal anomali sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştır (85,86).

- Erkeklerde Geçici Hipospermi ve İnfertilite: Testiküler disfonksiyon genellikle tedavi sonrası ilk 3 ayda görülür ve çoğunlukla geri dönüşlüdür (87,88).
- Sistit: RAİ klerensi nedeniyle nadir gelişen bir komplikasyondur (80,83).
- Beyin Ödemi: Santral sinir sistemi metastazlarına bağlı gelişebilir(37).
- Spinal Kord Kompresyonu, Radyasyon Miyelopatisi: Vertebra metastazlarına sekonder gelişen bu semptomlar, literatürde yalnızca sınırlı sayıda olguda bildirilmiştir (80).

2.3.3.2. Geç Dönem Yan Etkiler

- Kserostomi: Geç dönem yan etkiler arasında en sık bildirilen semptomdur (80,83).
- Sekonder Maligniteler: 200 mCi' yi aşan kümülatif dozlar sekonder malignite gelişimiyle ilişkili olabilir (89). Sık aralıklı (<9 ay) RAİ tedavileri ve yüksek kümülatif dozlar (>900 mCi) artmış lösemi riskiyle ilişkilendirilmiştir (45). Kolorektal ve tükürük bezi maligniteleriyle yüksek kümülatif aktiviteler arasında ilişki görülmüştür. Ancak RAİ tedavisi almayan tiroid kanseri hastalarında da sekonder malignite riski arttığından bu çalışmalar dikkatli yorumlanmalıdır (80).
- Pulmoner fibrozis: Miliyer tarzda akciğer metastazı bulunan olgularda sık aralıklarla (<9 ay) uygulanan tedaviler sonrasında nadir görülen bir komplikasyondur (80,83).
- Erken Menopoz: Menopoz yaşının yaklaşık bir yıl erkene çekilebileceğini öne süren çalışmalar literatürde mevcuttur (90).
- Kalıcı hipospermi ve İnfertilite: Kalıcı hipospermi ve infertilitenin yüksek kümülatif (>400mCi) dozlarda meydana geldiği öne sürülmüştür (91). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları hala tartışmalıdır (91,92).
- Kalıcı Kseroftalmi ve Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı: 200 mCi' yi aşan dozlarda erken dönemde gelişen inflamatuar süreçler geç dönemde kalıcı

nazolakrimal kanal tıkanıklığı ve kalıcı kseroftalmiyle sonuçlanabilir (80,83).

- Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarında Bozulma: 1200 mCi' yi aşan yüksek kümülatif dozlarda bile önemli hepatoselüler ve böbrek fonksiyon bozukluğu oluşmadığı ileri sürülmektedir (80). Ortaya çıkan değişiklikler daha çok hipotiroidizme atfedilmiştir. Literatürde, RAİ tedavisinin renal toksisite ile ilişkisini doğrudan değerlendiren güncel, kapsamlı ve yüksek düzey kanıt sağlayan çalışma sayısı oldukça azdır.

2.4. Renal Fonksiyonun Değerlendirilmesi

sCr, BUN, idrar sedimenti ve idrar indeksleri (sodyumun fraksiyonel atılımı, idrar ozmolalitesi, vb.) gibi böbrek hasarının geleneksel belirteçlerinin bağımsız birçok faktörden etkilenmesi ABH'nin değerlendirilmesinde ve tedavi stratejileri geliştirilmesinde büyük bir engeldir (93). İdrar ya da serumda tespit edilebilen bazı biyobelirteçler, ilaca bağlı gelişen ABH'yi geleneksel tanı yöntemlerine kıyasla daha erken ve daha hassas biçimde gösterebilir. İdrar mikroalbümin (uAlb), idrar mikroprotein (uPro) ve KIM-1, Netrin-1, CysC ile β^2M gibi biyobelirteçler; FDA ve European Medicines Agency tarafından ilaç kaynaklı böbrek hasarının erken tanı ve takibinde hassas ve spesifik belirteçler arasında kabul edilmektedir (94).

Böbrekler, kalp debisinin yaklaşık %20–25'ini alarak dolaşımdaki ilaçlara yüksek oranda maruz kalır (95). Glomerüler filtrasyonla tübül lümenine geçen filtrat burada konsantre edilir; bu durum, ilaçların yoğunluğunu artırarak potansiyel nefrotoksik etkilerini şiddetlendirebilir. Ayrıca, tübüler hücrelerde bulunan çeşitli taşıyıcı proteinler bazı ilaçların reabsorbsiyonuna neden olarak hücre içi konsantrasyonlarını yükseltebilir (96). Ayrıca tübüllerin yüksek metabolik aktivitesi bu hücreleri ilaca bağlı hasara karşı daha hassas hâle getirir. Bu nedenlerle, böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi tanı ve tedavi stratejileri açıdan büyük önem taşır (94).

2.4.1. Serum Biyomarkerları

2.4.1.1. Serum Kreatinin

Kreatin, böbrek ve karaciğerin rol aldığı iki aşamalı reaksiyonla sentezlen bir aminoasit türevidir (97). Sentezlenen kreatin, kas ve beyin gibi organlarda enerji metabolizmasında kullanılır. Kasta kullanılan kreatin ve fosfokreatin, spontan dehidrasyon reaksiyonuyla serbest kreatinine dönüşerek böbrekler yoluyla atılır. Böbreklerden atılımı yüksek oranda glomerüler filtrasyon ve az miktarda tübüler sekresyonla gerçekleşir (98).

Kreatinin, böbrek fonksiyonunun önemli bir biyokimyasal belirtecidir. Yaş, cinsiyet ve kreatin kullanılarak Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021 formülüyle hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-eGFR), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde (Tablo 8) kullanılmaktadır (99). Ayrıca 48 saat içinde sCr düzeyinde ≥ 0,3 mg/dl'lik mutlak artış veya ≥ %50 oranında rölatif artış bulunması ABH tanı kriterlerinden biridir (100). Ancak sCr yaş, cinsiyet, yüksek proteinli diyet, kas kitlesi ve ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenir. Üstelik serum düzeyi, işlevsel nefronların en az %50'si kaybedilmeden anlamlı bir şekilde yükselmediğinden böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde erken ve hassas bir biyobelirteç değildir (101).

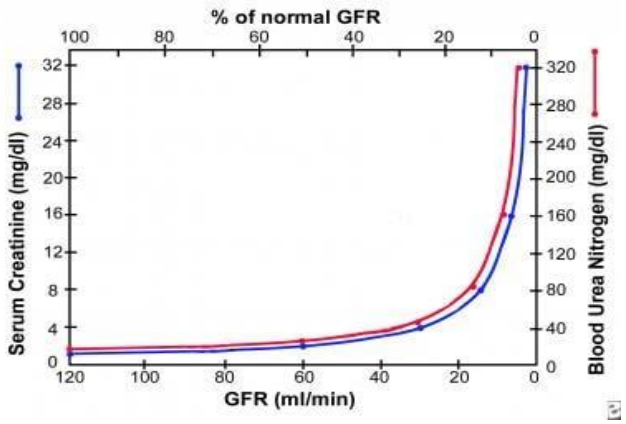
Tablo 8. Glomerüler Filtrasyon Hızı Sınıflandırması (99)

Kategori	eGFR (mL/dk/1.73 m²)	Böbrek Fonksiyon Durumu
G1	≥90	Normal Veya Yüksek
G2	60-89	Hafif Azalma
G3a	45–59	Hafif-Orta Azalma
G3b	30–44	Orta-İleri Azalma
G4	15–29	Ciddi Azalma
G5	<15	Böbrek Yetmezliği

2.4.1.2. Serum Üre

Üre, diyetsel protein metabolizmasının temel son ürünü olup, sentezinin neredeyse tamamı karaciğerde gerçekleşmektedir. Ürenin büyük bir bölümü böbrekler aracılığıyla; az bir kısmı ise gastrointestinal, pulmoner ve kutanöz yollarla atılmaktadır (102).

Üre, böbrek glomerüllerinden serbestçe filtre edilir; tübüler reabsorpsiyona ve sekresyona uğramaz. Ancak filtre edilen ürenin yaklaşık yarısı pasif difüzyonla yeniden kana geçebilir. Kandaki üre düzeyi, diyetsel protein miktarı, gastrointestinal kanama, antianabolik ilaçlar, katabolik süreçler, hidrasyon durumu, böbrek perfüzyonu ve karaciğer hastalıkları gibi durumlardan etkilenebildiği için spesifik bir biyobelirteç değildir (102). Bununla birlikte, üre düzeyi tek başına sınırlı klinik bilgi sunsa da, özellikle kreatinin ve eGFR ile birlikte değerlendirildiğinde (Şekil 4) böbrek fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısında tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır (103). Klinik uygulamalarda, genellikle ürenin azot içeriğini temsil eden BUN düzeyi tercih edilmektedir (104).



Şekil 4. Kan Üre Azotu (Blood Ure Nitrogen), Kreatinin ve Glomerüler Filtrasyon Hızı Arasındaki Fizyolojik İlişki.

2.4.1.3. Serum Ürik Asit

Ürik asit purin katabolizmasının son ürünüdür. Diyetle alınan yüksek purin içerikli besinler serum düzeyinde artışa neden olur (105). Ürik asit neredeyse tamamen

glomerüllerden filtre edilir. Daha sonra tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona uğrar. Böbrek hasarını göstermede doğrudan kullanılan bir biyobelirteç değildir. Ancak serum ürik asit yüksekliği kronik böbrek hastalığı (KBH) ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bunula birlikte, ABH'de zayıf bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür (106).

2.4.2. İdrar Biyomarkerları

2.4.2.1. Kreatinin

İdrar kreatinin, serum kreatinin klerensiyle oluşur. SCr'nin etkilendiği yaş, cinsiyet, yüksek proteinli diyet, kas kitlesi ve tübüler sekresyona uğrayan ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenir. Bu nedenle spot uCr ABH'yi göstermede güvenilir bir biyobelirteç değildir. Ancak idrar biyobelirteçlerinin uCr göre normalize edilmesi ABH'nin erken bir göstergesi olarak kullanılabilir (107).

Kreatinin düzeyinin 30 mg/dL'nin altında olması (aşırı dilüe) veya 300 mg/dL'nin üzerinde olması (aşırı konsantre) durumunda, örnek güvenilirliğinin azaldığı kabul edilir. Bu gibi durumlarda, örnek geçerliliği açısından temkinli olunmalı ve analiz sonuçları titizlikle yorumlanmalıdır (108).

2.4.2.2. Mikroalbümin

uAlb, geleneksel idrar çubuğu testleriyle tespit edilemeyen düzeyde albüminin atılımını ifade eder. Normal glomerüler filtrasyon sırasında bir miktar albümin idrara geçebilir, ancak büyük oranda proksimal tübüllerde reabsorbe edilir (109). Albüminüri, glomerüler veya tübüler böbrek hasarı olan hastalarda saptanır, ancak yüksek seviyeler genellikle glomerüler hasarda gözlenir (110). Daha çok kronik böbrek hastalığının takibinde kullanılan bir belirteçtir (109). Ancak ABH ve eşlik eden proksimal tübül hasarında da faydalı olabilir (111). Aşırı egzersiz, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu, dehidratasyon, febril durumlar ve kontrolsüz diyabet durumunda da ortaya çıkabildiğinden, ABH için spesifik olmaması klinik faydasını sınırlandırmaktadır (93). Bu sınırlamaları aşmak amacıyla, spot uAlb/uCr oranı (Tablo

9) gibi yeni metodolojiler geliştirilmiştir (112). Ancak cinsiyet, ırk ve kas kütlesi gibi nedenler sonuçları etkilemeye devam etmektedir (113).

Tablo 9. Spot İdrar Albümin/Kreatin Oranına Göre Albüminüri Sınıflandırması (99)

A	Albüminüri Derecesi	Albümin/Kreatin Oranı (mg/g)
A1	Normal veya Hafif Artmış	<30 mg/g
A2	Orta Derecede Artmış	30–300 mg/g
A3	Şiddetli Artmış	>300 mg/g

2.4.2.3. Mikroprotein

uPro; α1-microglobulin, mikroalbümin, transferrin ve immunoglobulin gibi genellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerden oluşur. uPro düzeyleri, proteinüri veya artmış sCr değerleri ortaya çıkmadan önce ABH'yi tespit edebilen bir tanı yöntemidir (114). Glomerüllerden filtrelenmiş mikroproteinlerin idrarla atılımının artması, proksimal tübüler hasarı yansıtır (115). Tek başına kullanımında 24 saatlik idrar toplanması önerilse de bu yöntem klinik pratikte çeşitli güçlüklere neden olmaktadır. Bu nedenle, spot idrarda ölçülen uPro/uCr gibi (Tablo 10) daha pratik ve benzer doğruluk oranına sahip testler tercih edilmektedir (116).

Tablo 10. Spot İdrar Protein/Kreatin Oranına Göre Proteinüri Sınıflandırması (117)

A	Proteinüri Derecesi	Proteinüri/Kreatin Oranı (mg/g)
A1	Normal veya Hafif Artmış	<150 mg/g
A2	Orta Derecede Artmış	150-500 mg/g
A3	Şiddetli Artmış	>500 mg/g

2.4.2.4. Fosfat

Vücutta birçok yapısal ve metabolik süreçlerde görev alan fosfat (P), hücre içinde en çok bulunan anyondur (118). Temel atılım yolu böbrekler olduğudan azalan böbrek fonksiyonu serum P düzeyinde artışa neden olur (119). Değişen P düzeyleri sıklıkla kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir; ancak ABH olan hastalarda da sık olarak

gözlenmektedir (120). Fosfatın büyük ölçüde proksimal tübülde, daha az oranda ise distal tübül yapılarında reabsorbe edilmesi nedeniyle, bu segmentlerde meydana gelen hasarlar uP düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu durum, uP düzeylerinin ABH'yi yansıtma potansiyelini desteklemektedir (121,122).

2.4.2.1. Kidney Injury Molecule-1

KIM-1, immünoglobulin ve musin benzeri bölgeler içeren tip I transmembran glikoprotein yapısında proksimal tübül yerleşimli epitelyal hücre adhezyon molekülüdür (123). KIM-1, mRNA ve glikoproteini sağlıklı böbrekte düşük düzeyde ekspre edilirken iskemi veya hasardan 24-48 saat sonra ekspresyon düzeyi çarpıcı biçimde artar (123). Hayvan ve insan çalışmalarında, yüksek idrar KIM-1 düzeylerinin ABH tespitinde geleneksel biyobelirteçlere kıyasla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu gösterilmiştir (124).

2.4.2.1. Netrin-1

Netrin-1; akson rehberliği, hücre göçü, morfogenez ve anjiyogenez gibi işlevleri olan, birçok organda ekspre edilen laminin benzeri yapıya sahip bir moleküldür (94). Netrin-1, meme bezi, akciğer ve pankreas organogenezinde, lökosit migrasyonunun inhibisyonu ve endotel hücrelerinin kemoatraksiyonu gibi birçok süreçte işlev görmektedir (125). Normal böbrek tübüllerinde neredeyse hiç ekspre edilmezken ve ilaca bağlı ABH gelişmesi durumunda altı saat gibi erken bir dönemde ekspresyonu artar (126).

2.4.2.1. Sistatin C

CysC, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen sistein proteaz inhibitörüdür (127). Erken dönem çalışmalarda serum CysC düzeylerinin kas kütlesi, cinsiyet, diyet gibi nonrenal faktörlerden etkilenmediği ileri sürülmüş olsa da, güncel çalışmalar bu parametrelerin CysC düzeylerini anlamlı şekilde etkileyebileceğini ortaya koymuştur (128). Ayrıca, maligniteler, tiroid fonksiyon bozuklukları, glukokortikoid kullanımı ve inflamasyon gibi durumlarda serum CysC düzeylerinde değişiklikler

gözlenebilmektedir (129–131). Hipotiroidide metabolik yavaşlama nedeniyle serum CysC düzeyleri düşerken, glukokortikoid kullanımı sırasında artmış CysC ekspresyonununa bağlı anlamlı bir yükseliş gözlemlenmektedir (132,133). Serum CysC düzeylerini etkileyen birçok nonrenal faktör bulunsa da, bu biyobelirteç diürnal ritim göstermemektedir. Gün içerisinde saptanan konsantrasyon değişimleri klinik olarak önemsiz düzeydedir (134).

Serum CysC, glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilerek nerdeyse tamamen katabolize edilir. Geri kalan az miktarda CysC idrarla vucüttan uzaklaştırılır. Nefrotoksik ajanlar tübüler hasar oluşturarak CysC'nin idrar düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (135). Bununla birlikte, serum CysC seviyesindeki değişikliklerin idrar CysC düzeyine etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.4.2.5. Beta-2 Mikroglobülin

β^2M tüm nükleuslu hücrelerin hücre yüzeyinde bulunan majör histokompatibilite sınıfı-I molekülünün hafif zinciri olan bir proteindir. Hücresel stres, inflamasyon veya malign dönüşüm gibi durumlarda ağır zincirden ayrılır ve monomer olarak dolaşıma girer (136). β^2M'nin ana kaynağı aktive edilmiş lenfositlerdir. Lenfoid hücre sayısının yükseldiği durumlarda sentezi artar. β^2M,monomerik formu glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir, proksimal tübüller tarafından neredeyse tamamen geri emilir. β^2M idrar miktarını artması esas olarak tübüler hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ancak izole glomerüler hasar ve artmış üretim durumlarında da idrar düzeylerinde artış görülebilir (137). β^2M plazma konsantrasyonu kas kütlesinden ve cinsiyetten etkilenmez. Ancak bazı tümörler ve inflamatuar süreçlerde artan üretim nedeniyle plazma konsantrasyonunda artış olabilir (102). Ayrıca idrarın asiditesi ve aspartik proteaz varlığı klinik kullanımı sınırlandırabilmektedir (115).

2.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotezleri

Çalışmamız, opere tiroid kanseri hastalarında kullanılan farklı RAİ dozlarının böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu bağlamda, erken dönemde duyarlı biyobelirteçler aracılığıyla böbrek hasarının gösterilmesi hedeflenmiş; elde edilen veriler ışığında hem radyoprotektif hem de doz azaltıcı klinik yaklaşımlara rehberlik edilmesi planlanmıştır. Ayrıca, sonuçların özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan ve yüksek kümülatif dozda RAİ tedavisi alan hastalarda uygulanacak doz stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici bir kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Hipotezlerimiz:

1. RAİ tedavisi ABH'ya neden olur.
2. RAİ, doza bağlı olarak artan derecede böbrek hasarı oluşturur.
3. RAİ'nin yol açtığı böbrek hasarı, hipotiroidiye bağlı gelişen azalmış böbrek fonksiyonuna kıyasla daha düşük düzeydedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Türü

Bu araştırma, opere diferansiye tiroid kanseri tanılı hastalarda ATA rehberine göre uygulanan farklı dozlardaki RAİ tedavisinin renal fonksiyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüş; doz-etki ilişkisini inceleyen, prospektif, karşılaştırmalı ve gözlemsel nitelikte tek merkezli klinik bir çalışmadır.

3.2. Çalışma Grubu

Bu çalışma Haziran 2024-Mayıs 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Polikliniği'ne başvuran ATA kriterlerine göre farklı dozlarda RAİ tedavisi alan DTK tanılı toplam 120 hastayı kapsamaktadır.

3.2.1. Dahil Etme Kriterleri

1. 18-75 yaş arası 30 mCi RAİ alan DTK hastalar (grup 1)
2. 18-75 yaş arası 100 mCi RAİ alan DTK hastalar (grup 2)
3. 18-75 yaş arası 150 mCi RAİ alan DTK hastalar (grup 3)
4. Araştırmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir(Ek-1).

3.2.2. Dışlama Kriterleri

1. Ciddi kardiyak, renal ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalar
2. Takiplerini tamamlamayan hastalar
3. Steroid tedavisi almakta olan hastalar
4. Senkron malignite tanısı bulunan hastalar
5. Veri toplama döneminde nefrotoksik ilaç kullanan hastalar
6. Veri toplama döneminde akut hastalık geçiren hastalar

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu doz-etki ilişkisini inceleyen, prospektif, karşılaştırmalı ve gözlemsel nitelikteki klinik çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kurulu (Tarih: 07.06.2024 Toplantı No:4 Karar No:22) onayıyla yapıldı. Ayrıca çalışma finansal olarak "Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi" tarafınca desteklenmiş ve gerekli bütçe sağlanmıştır (proje kodu: TTU-2024-14581). Bu çalışma 07.06.2024 ve 30.05.2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı poliklinik ve servis birimlerinde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Klinik Süreç

3.4.1. Tedavi Öncesi Hasta Hazırlığı

RAİ tedavisi öncesi tüm hastalarda standart tedavi hazırlık protokolü uygulanmıştır:

1. Tüm katılımcılardan, dışlama kriterlerinin değerlendirilebilmesi amacıyla yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş, ilaç kullanımı ve mevcut sistemik hastalık durumlarını kapsayan detaylı bir anamnez alınmıştır. Katılımcılar tarafından ayrıca bir sosyodemografik form doldurulmamıştır.
2. Hastalardan RAİ tedavisi öncesinde 3-4 hafta süreyle levotiroksin kullanmamaları istenmiş; tedaviden önce alınan serum örnekleriyle hedeflenen TSH düzeylerine (>30 mIU/L) ulaşıp ulaşmadıkları kontrol edilmiştir (37).
3. RAİ tutulumunu artırmak ve I-127 ile reseptör düzeyinde oluşabilecek rekabeti önlemek amacıyla tedavi öncesinde hastalara en az 2 haftalık iyot fakir diyet uygulanmıştır (Ek-2) (6,45).
4. Çalışmaya dahil edilen her bir katılımcının tam kan sayımı (WBC, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, platelet), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ve karaciğer enzim (AST, ALT) düzeyleri değerlendirilmiştir. Ciddi sistemik hastalıkların dışlanması amacıyla, bu parametrelerin normal

referans aralıklarında olması çalışma ön koşulu olarak kabul edilmiştir. Ancak, hipotiroidi nedeniyle bazı parametrelerde referans aralığına yakın hafif sapmalar görülebileceği göz önünde bulundurulmuş ve klinik olarak stabil kabul edilen, referans aralığına yakın değerler de çalışmaya dahil edilmiştir.

5. RAİ tedavisi, intestinal absorbsiyonu artırmak amacıyla uygulama öncesi 4–6 saatlik açlık sağlanarak uygulanmıştır (6,138).

3.4.2. Tedavi Sonrası Uygulamalar ve Öneriler

Hastalar, uygulanan RAİ dozu ve bireysel dozimetri ölçümlerine bağlı olarak 1-4 gün süreyle serviste izolasyon ve gözetim altında takip edilmiştir(139). Hastanın vücudunda kalan radyoaktivitenin 600 MBq'nin altına düşmesi ve 1 metre mesafedeki doz hızının 30 μSv/saat'ten az olması durumunda, ulusal ve uluslararası radyasyon güvenliği yönergelerine uygun olarak taburcu edilmiştir (140). Ayrıca RAİ tedavisi sonrası tüm hastalara; radyasyon güvenliği, tedavi etkinliği ve olası yan etkilere yönelik kapsamlı tavsiyelerde bulunulmuştur:

1. Kusma durumunda derhal hemşire çağrı butonuna basılması ve sağlık personelinin bilgilendirilmesi istenmiştir (141).
2. Tedavi sonrası 2 saat katı, 1 saat sıvı gıda alımından kaçınmaları tavsiye edilmiştir (6).
3. Günde en az 2 litre sıvı alınması önerilmiştir (139).
4. RAİ tedavisini takiben birinci gün levotiron başlanmıştır. İlk üç gün boyunca 50 mcg, sonraki üç gün 100 mcg ve devamında ise yaş ve kilo göz önünde bulundurularak uygun dozlarda levotiron tedavisine devam edilmiştir.
5. Tükürük bezlerinde RAİ tutulumuna bağlı yan etkilerin azaltılması amacıyla şeker veya sakız kullanılması önerilmiştir (141).
6. Günlük duş alınması ve tuvelette hijyene dikkat edilmesi tavsiye edilmiştir (45).
7. Hastalara; gebeler, bebekler ve çocuklar başta olmak üzere insanlardan en az iki metre uzak durmaları gerektiği bilgisi verilmiştir (141).

8. Kadın hastalarda en az 6 ay, erkek hastalarda ise en az 4 ay doğum kontrolü sağlanması önerilmiştir (45).

3.5. Veri Toplama ve Saklama Yöntemi

Araştırmaya; dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun hastalar, kimlik bilgileri gizli tutularak her bir hasta için özel kod tanımlanmak suretiyle kaydedilmiştir. Hastalardan tedavi öncesi 0-4 gün aralığında bazal kan ve idrar numuneleri alınmış, örnek alım zamanları kayıt altına alınmıştır. Tedavi sonrası 1. günde yalnızca idrar numunesi, tedavi sonrası 7. günde ise hem kan ve hem idrar numuneleri alınmıştır. Bazal ve 7. günde alınan idrar numunelerinde kreatinin, mikroalbümin, mikroprotein ve fosfat düzeyleriyle birlikte rutin idrar testleri (dansite, pH, glukoz, lökosit esteraz vb.) değerlendirilmiştir. Bazal, 1. ve 7. gün alınan idrar numunelerinden 1,5 mL ependorflara konularak KIM-1, Netrin-1, CysC ile β^2M düzeylerinin incelenmesi amacıyla -80 derecede saklanmıştır. Biyobelirteç stabilitesini korumak için tüm numuneler, toplanmalarını takiben en geç 2 saat içinde dondurulmuştur (142). Örnekleme sırasında steril idrar kabları, idrar tüpleri ve eppendorflar kullanılmıştır. KIM-1, Netrin-1, CysC ile β^2M düzeylerine ait veriler laboratuvar analiz cihazının dijital sistem ekranından kaydedilmiştir. Diğer biyokimyasal ve idrar parametreleri ise hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak araştırma veri setine dahil edilmiştir.

3.5.1. Numune Toplama Sürecinde Radyasyon Güvenlik Önlemleri

RAİ tedavisi verilen hastaların 1. gün idrar numunesi toplanma ve transfer sürecinde; kurşun önlük, tiroid koruyucu boyunluk (Şekil 4), kurşun transfer kutusu, maşa, kurşun blok, kurşun vial kalkanı, kurşunlu gözlük ve kılıfı, kurşunlu şırınga kalkanı gibi ekipmanlarla (Şekil 5) radyasyon maruziyeti en aza indirilmiştir.



Şekil 5. Radyasyon Koruyucu Kurşun Önlük ve Tiroid Koruyucu Boyunluk

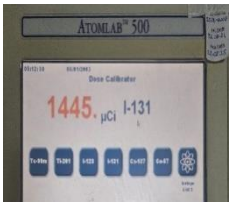


Şekil 6. Radyasyon Güvenliği Kapsamında Kullanılan Ekipmanlar (A) Kurşun Transfer Kutusu, (B) Numune Taşıma Maşası, (C) Kurşun Blok, (D) Kurşun Vial Kalkanı, (E) Radyasyon Koruyucu Kurşun Eşdeğerli Gözlük [Pb 0.50 Mm CE Sertifikalı] ve Kılıfı, (F) Kurşunlu Şırınga Kalkanı

RAİ tedavisi uygulanan hastaların 1. gün idrar numuneleri steril koşullarda eppendorf tüplerine transfer edilmiştir. 150 mCi tedavi alan hasta numunelerinden bazıları rastgele seçilerek kuyu tipi gama sayacında radyoaktivite ölçümü gerçekleştirilmiştir (Şekil 6). Yapılan ölçümlerde en yüksek aktivite düzeyi 1.5 mCi olarak saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Kuyu Tipi Gama Sayacı



Şekil 8. Ölçülen Aktivite Düzeyi

İdrar numunelerinde saptanan yüksek radyoaktivite nedeniyle, ependorfa alınan miktar azaltılmış ve son alınan numune tarihinden itibaren en az beş fiziksel yarı ömür geçtikten sonra analizlere başlanmıştır. Ayrıca, numuneler ölçüm cihazına yüklenmeden önce toplam radyoaktivite düzeyinin güvenli sınırlara indiği (<1 mCi) doğrulanmıştır (143,144).

RAİ'nin efektif yarı ömrü; cinsiyet, boy, kilo, böbrek fonksiyonu, tümör volümü ve tedavi sonrası başlanan levotiroksin dozu gibi bir birçok faktörden etkilenmektedir (145). Bu değişkenlere bağlı olarak efektif yarı ömrün 4 ile 56 saat arasında bireysel farklılıklar gösterdiği literatürde gösterilmiştir(146). Bu nedenle, 7. gün kan ve idrar numunelerinin alınması, çalışılması ve ELİSA testleri için saklanması süreçlerinde radyasyon güvenlik önlemlerine dikkat edilmiştir.

3.6. Biyokimyasal Belirteçlerin Analizi

İdrar KIM-1, Netrin-1, CysC ile β^2M düzeyleri, günler arası biyolojik varyasyondan etkilenmemesi amacıyla aynı günde ölçüldü. İdrar KIM-1 düzeyleri "Human KIM-1 ELISA Kit" (Cat. No: E1099Hu, BTLAB, China), Netrin-1 düzeyleri "Human Netrin-1 ELISA Kit" (Cat. No: E1277Hu, BTLAB, China), CysC düzeyleri "Human Cystatin C ELISA Kit" (Cat. No: E1104Hu, BTLAB, China) ve β^2M düzeyleri "Human Beta-2 Microglobulin ELISA Kit" (Cat. No: EA0039Hu, BTLAB, China) kullanılarak, üretici firma protokolleri doğrultusunda ELISA yöntemi ile ölçüldü.

KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M ELISA kitlerinin ölçüm aralıkları sırasıyla 0.05–10 ng/mL, 10–3000 pg/mL, 0.05–4 mg/dL ve 0.05–20 µg/mL'dir. Kitlerin gün içi varyasyon katsayısı <%8, günler arası varyasyon katsayısı <%10 olarak bildirildi. Ölçüm prosedürü kısaca şu şekildeydi KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M'ye özgü monoklonal antikorlar ile kaplı 96 kuyucuktan oluşan mikroplakalara, idrar örnekleri ve azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler eklendi. Örneklerde bulunan hedef moleküller bu antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Ardından, KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş ikinci antikor eklendi. Tekrar yıkama işlemi yapılmasını takiben streptavidin bağlı peroksidaz enzimi ilave edildi. Bu enzim, ortama eklenen 3,3',5,5'-tetrametilbenzidini oksitleyerek molekül konsantrasyonu ile orantılı renk değişimi oluşturdu. Reaksiyon, asit eklenerek durduruldu ve absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü. Standart eğriler kullanılarak KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri sırasıyla ng/mL, pg/mL, mg/dL ve µg/mL cinsinden hesaplandı.

Elde edilen değerler, idrar hacmindeki dilüsyon etkilerini önlemek için aynı örnekte ölçülen uCr değerine bölünerek normalize edildi. uCr düzeyleri, Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, USA) cihazında kolorimetrik modifiye Jaffe yöntemi ile ölçüldü ve mg/dL cinsinden raporlandı.

Serum Alanin Aminotransferaz (ALT), aspartat Aminotransferaz (AST), laktat Dehidrogenaz (LDH), total protein, albümin, kalsiyum, üre, ürik asit, kreatinin; idrar mikroalbümin, mikroprotein ve fosfat düzeyleri Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, CA, USA) cihazı ile ölçüldü. Tam kan sayımı Sysmex XN-9000 (Sysmex, Japan) cihazı ile, TSH, T3, T4 ve tiroglobülin düzeyleri Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, USA) cihazı ile değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum–maksimum, sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken tek yönlü analysis of variance (ANOVA) testi ve gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesini belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile ilişkisi Spearman veya Pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, DTK tanılı 120 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 11'de verilmiştir. Tiroid kanseri hastalarının %86,7'sinde (n=104) PTK, %11,7'sinde (n=14) FTK ve %1,6'sında (n=2) az diferansiye tiroid karsinomu mevcuttu. Hastaların %51,7'sinde kapsül invazyonu, %26,7'sinde lenfatik invazyon, %7,5'inde perinöral invazyon, %27,5'inde vasküler invazyon, %15'inde ekstratiroidal yayılım ve %3,3'ünde uzak organ metastazı saptandı. Hastaların yaş ortalaması 47,91 ± 14,18 idi. Katılımcıların 85'i kadın (%70,8) ve 35'i erkek (%29,2) olarak belirlendi.

Tablo 11. Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Tiroid Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Verileri

Değişkenler	**Ortalama ± std veya n (%)**
Yaş (yıl)	47.91±14.18
Cinsiyet	
Kadın	85 (%70.8)
Erkek	35 (%29.2)
Histopatolojik Tanı	
Papiller Tiroid Karsinomu	104 (%86.7)
Foliküler Tiroid Karsinomu	14 (%11.7)
Az Diferansiye Tiroid Karsinomu	2 (%1.6)
Kapsül İnvazyonu	
Evet	62 (%51.7)
Hayır	58 (%48.3)
Lenfatik İnvazyon	
Evet	32 (%26.7)
Hayır	88 (%73.3)
Vasküler İnvazyon	
Evet	33 (%27.5)
Hayır	87 (72.5)
Perinöral İnvazyon	
Evet	9 (%7.5)
Hayır	111 (%92.5)
Ekstratiroidal Yayılım	
Evet	18 (%15)
Hayır	102 (%85)
Uzak Organ Metastazı	
Hayır	116 (%9)
Akciğer	1 (%0.8)
Kemik	1 (%0.8)
Akciğer ve kemik	2 (%1.7)

Hastalar, uygulanan RAİ dozuna göre 3 gruba ayrıldığında gruplara ait sosyodemografik özellikler Tablo 12'de gösterilmiştir. Hastaların 40'ına (%33,3) 30 mCi (Grup 1), 40'ına (%33,3) 100 mCi (Grup 2) ve 40'ına (%33,3) 150 mCi (Grup 3) RAİ uygulandı. Grupların yaş dağılımı benzer bulunurken, cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 12. Radyoaktif İyot Dozuna Göre Gruplara Ayrılan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**Grup 3 (n=40)**	**P**
Yaş (Yıl)	48,17±11,57	48,06±14,4	47,46±16,55	0,972*
Cinsiyet Kadın n (%) Erkek n (%)	 32 (%80) 8 (%20)	 31 (%77.5) 9 (%22.5)	 22 (%55) 18 (%45)	 0.025**

Değerler ortalama ± standart sapma veya sayı (%) olarak verilmiştir. *p: One-way ANOVA, **p: Ki-kare ($\chi 2$) testi.

Gruplardaki olguların tiroid fonksiyon testleri Tablo 3'te sunulmuştur. Grupların tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Buna karşın, grupların tedavi sonrası T4 ve T3 düzeyleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tablo 13. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**Grup 3 (n=40)**
TSH TÖ **TSH TS (7. gün)**	104.89±60.19 99.74±47.89	106.33±50.40 106.95±53.79	129.3±71.27 124.49±68.2
P Değeri	0,184*	0,858*	0,406*
T4 TÖ **T4 TS (7. gün)**	0.171±0.15 0.376±0.12	0.1 (0-0.5) 0.3 (0.1-0.8)	0.2 (0-1.1) 0.4 (0.2-0.9)
P Değeri	<0.001*	<0.001**	<0.001**
T3 TÖ **T3 TS (7. gün)**	2.06±0.44 2.29±0.42	2.1 (1.24-3.8) 2.2 (1.6-4.2)	2.08±0.54 2.3±0.45
P Değeri	<0.001*	0.019**	0.017*

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p: Wilcoxon testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası.

Gruplardaki olguların karaciğer fonksiyon test sonuçları Tablo 14'te verilmiştir. Grup 1'de tedavi sonrası 7. günde AST, ALT, LDH ve prealbümin

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, albümin ve total protein düzeylerinde anlamlı bir değişiklik göstermedi. Grup 2'de tedavi sonrası AST, ALT, LDH, total protein, prealbümin ve albümin düzeyleri, tedavi öncesi değerlere benzer bulundu. Grup 3'te ise tedavi sonrası AST, LDH, total protein ve prealbümin düzeyleri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi; ancak ALT düzeylerinde anlamlı artış, albümin düzeylerinde ise anlamlı azalma gözlendi.

Tablo 14. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Ait Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**Grup 3 (n=40)**
AST TÖ **AST TS (7. gün)**	27.65±10.34 32.43±17.11	29.36±10.11 30.2±12.21	27 (15-80) 26.3 (12-87)
P değeri	0.002*	0.453*	0.446**
ALT TÖ **ALT TS (7. gün)**	20.8±6.99 25.66±11.03	26.73 ± 16.17 29.26 ± 22.89	30.46±19.86 34.42±21.57
P değeri	<0.001*	0.224*	0.023*
LDH TÖ **LDH TS (7. gün)**	236.66±37.38 249.34±48.89	247.33±52.78 246.44±55.51	247.64±90.81 244.36±82.47
P değeri	0.014*	0.868*	0.518*
Total Protein TÖ **Total Protein TS (7. gün)**	7.38±0.41 7.35±0.42	7.51±0.39 7.46±0.36	7.53±0.40 7.4±0.46
P değeri	0.578*	0.440*	0.052*
Prealbümin TÖ **Prealbümin TS (7. gün)**	0.29±0.05 0.31±0.04	0.30±0.04 0.30±0.05	0.30±0.05 0.29±0.07
P değeri	0.016*	0.990*	0.538*
Albümin TÖ **Albümin TS (7. gün)**	4.46±0.25 4.45±0.24	4.49±0.31 4.43±0.23	4.56±0.29 4.47±0.37
P değeri	0.825*	0.247*	0.022*

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p: Wilcoxon testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz..

Gruplardaki olguların hematolojik test sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir. Grup 1'deki olguların tedavi sonrası 7. günde lökosit ve nötrofil düzeyleri tedavi öncesi ile benzer bulunurken, lenfosit, eritrosit, hemoglobin ve platelet düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Grup 2'de tedavi sonrası nötrofil düzeyleri değişmezken, lökosit, lenfosit, eritrosit, hemoglobin ve platelet düzeylerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı düzeyde azalma izlendi. Grup 3'te ise tedavi sonrası nötrofil

ve platelet düzeyleri tedavi öncesine yakın seyretti, ancak lökosit, lenfosit, eritrosit ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı azalma gözlendi.

Tablo 15. Radyoaktif İyot Doz Gruplarına Göre Hematolojik Testlerin Karşılaştırılması

Serum Parametreleri	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**Grup 3 (n=40)**
Lökosit TÖ **Lökosit TS (7. gün)**	7.23±1.74 7.03±1.69	7.78±1.88 6.87±1.44	7.54±2.13 6.62±1.97
P değeri	0.309*	0.001*	0,001*
Lenfosit TÖ **Lenfosit TS (7. gün)**	2.60±0.76 2.29±0.69	2.65±0.74 1.91±0.49	2.73±0.83 1.55±0.55
P değeri	0.001*	<0.001	<0.001*
Nötrofil TÖ **Nötrofil TS (7. gün)**	4.00±1.03 4.12±1.09	4.53±1.64 4.38±1.02	4.14±1.62 4.39±1.75
P değeri	0.352*	0.978**	0.335*
Eritrosit TÖ **Eritrosit TS (7. gün)**	4.95±0.51 4.78±0.48	5.14±0.43 4.93±0.46	5.16±0.61 4.89±0.54
P değeri	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Hemoglobin TÖ **Hemoglobin TS (7. Gün)**	13.93±1.53 13.56±1.52	14.63±1.67 14.17±1.78	14.89±2.13 14.12±1.95
P değeri	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Platelet TÖ **Platelet TÖ (7. gün)**	276.07±55.18 264.05±56.28	283.30±72.93 262.63±69.01	268.05±70.16 256.46±54.25
P değeri	0.021*	<0.001*	0.146*

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p:Wilcoxon testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası.

Gruplardaki olguların böbrek fonksiyon testleri Tablo 16'da sunulmuştur. Grup 1'deki olguların tedavi sonrası 7. günde üre ve BUN düzeyleri tedavi öncesine benzer bulunurken, kreatinin ve ürik asit asit düzeylerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Grup 2 ve 3'te tedavi sonrası üre ve kreatinin, ürik asit ve BUN düzeylerinde anlamlı derecede azalma gözlendi. eGFR düzeyleri ise tedavi sonrası 7. günde tüm gruplarda anlamlı düzeyde artış saptandı.

Tablo 16. Radyoaktif İyot Doz Gruplardaki Olguların Böbrek Fonsiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Serum Parametreleri	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)
Üre TÖ **Üre TS (7. gün)**	25.81±7.76 26.68±7.85	30.09±9.76 27.07±6.4	32.54±12.55 29.05±9.66
P değeri	0.439*	0.047**	0.018*
Kreatinin TÖ **Kreatinin TS (7. gün)**	0.91±0.17 0.85±0.16	0.97±0.22 0.92±0.19	1.06±0.27 0.95±0.23
P değeri	0.002*	0.024*	0.001*
eGFR TÖ **eGFR TS (7. gün)**	83.88±17.57 90.20±17,62	81.86±19.69 86.70±19.48	78.31±20.00 87.48±20.84
P değeri	0.001*	0.015*	<0.001*
Ürik asit TÖ **Ürik asit TS (7. gün)**	5.41±1,47 4.89±1.58	5.73±1,55 4.95±1.43	6.46 (2.65-41.19) 5.26 (2.98-27.6)
P değeri	<0.001*	<0.001*	<0.001**
BUN TÖ **BUN TS (7. gün)**	12.59±3.57 12.78±3.39	14.06±4.56 12.65±2.99	15.35±5.78 13.59±4.52
P değeri	0.694*	0.017*	0.009*

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p: Wilcoxon testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, BUN: Kan üre azotu.

Grupların idrar test sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların tedavi sonrası 7. günde idrar eritrosit, lökosit, mikroalbümin ve fosfat düzeylerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak, uCr düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma saptandı. Grup 2 ve Grup 3'teki olguların tedavi sonrası uPro düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken, grup 1'de istatiksel olarak anlamlı azalma belirlendi. Tedavi öncesi ve sonrası kreatinine oranlanmış mikroalbümin ve mikroprotein düzeylerinde anlamlı fark görülmedi. Buna karşılık, kreatinine oranlanmış uP düzeylerinde tedavi sonrası 7. günde anlamlı artış tespit edildi.

Tablo 17. Radyoaktif İyot Doz Gruplardaki Olguların İdrar Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

İdrar Parametreleri	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)
uWBC TÖ **uWBC TS (7. gün)**	0.0 (0-177) 0.0 (0-29)	1.0 (0-22) 0.0 (0-148)	1.0 (0-36) 0.5 (0-35)
P Değeri	0.870**	0.513**	0.769**
uRBC TÖ **uRBC TS (7. gün)**	2.0 (0-160) 1.0 (0-62)	2.0 (0-266) 1.0 (0-42)	1.0 (0-29) 1.0 (0-846)
P Değeri	0.198**	0.577**	0.483**

Tablo 17. (Devamı)

uCr TÖ **uCr TS (7. gün)**	99.39 (10.32-363.74) 54.91 (14.86-458.94)	129.02±93.11 96.62±61.71	169.22±117.28 106.99±85.51
P Değeri	0.009**	0.026*	0.008*
uAlb TÖ **uAlb TS (7. gün)**	0.89 (0-177.12) 0.89 (0-13.28)	0.79 (0-57.68) 0.69 (0-7.7)	1.22 (0-50.28) 1.11 (0.01-13.01)
P Değeri	0.754**	0.554**	0.315**
uP TÖ **uP TS (7. gün)**	37.12±30.68 33.65±28.99	38.64±32.93 38.41±30.26	46.53±32.35 34.33±20.55
P Değeri	0.555**	0.966*	0.052*
uPro TÖ **uPro TS (7. gün)**	6.5 (0.4-22.7) 4.4 (0.7-19.6)	6.9 (1.3-143.2) 7.35 (0.8-271.3)	8.6 (0.8-70.5) 6.7 (1.3-43)
P Değeri	0.012**	0.570**	0.315**
uP/uCr (TÖ) **uP/uCr TS (7. gün)**	354.31±188.85 490.71±197.12	302.57±147.94 418.08±185.79	283.85±116.97 371.04±158.04
P Değeri	0.005*	<0.001*	0.004*
uAlb/uCr (TÖ) **uAlb/uCr TS (7. gün)**	5.85 (0.1-1142.05) 12.69 (0-557.51)	8.09 (0-182.16) 6.24 (0-90.31)	9.27 (0-109.39) 10.23 (0-182.66)
P Değeri	0.141**	0.975**	0.364**
uPro/uCr TÖ **uPro/uCr TS (7. gün)**	60.53 (27.95-368.22) 75.46 (20.1-197.34)	74.85 (24.18-970.72) 82.12 (0-2250.52)	63.51 (17.83-586.41) 66.97 (31.69-765.53)
P Değeri	0.096**	0.112**	0.103**

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p: Wilcoxon testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası; uWBC: İdrar lökosit, uRBC: İdrar eritrosit, uCr: İdrar kreatinin, uAlb: İdrar mikroalbümin, uP: İdrar fosfat, uPro: İdrar mikroprotein

Gruplardaki hastaların KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2-M düzeyleri Tablo 18'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda tedavi sonrası 1. gün KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri, tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede yükselme gözlendi. Tedavi sonrası 7. günde ise KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerinde 1. güne kıyasla düşüş izlendi; bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmasa da değerler tedavi öncesine yaklaşma eğilimindeydi. uCr'ye oranlanan biyobelirteç düzeylerinin, tedavi sonrası 7. günde tedavi öncesine göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı.

Tablo 18. Grupların KIM-1, Netrin-1, Sistatin C Ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeylerinin Karşılaştırılması

İdrar Parametreleri	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)
KIM-1 TÖ **KIM-1 TS (1. gün)** **KIM-1 TS (7. gün)**	2.76±1.04* 3.14±0.96 2.91±1.16	2.95±1.19* 3.38±1.07 3.29±1.16	2.55±1.03* 3.02±0.95 2.75±1.03
P değeri	0.009[a] 0.428[b] 0.093[c]	0.024[a] 0.086[b] 0.657[c]	0.037[a] 0.215[b] 0.237[c]
KIM-1/uCr TÖ **KIM-1/uCr TS (7. gün)**	0.03 (0.003-0.19)** 0.04 (0.01.-0.43)	0.03 (0.005-0.37)** 0.06(0.003-0.51)	0.03±0.02* 0.05±0.06
P değeri	0.002	0.01	0.032
Netrin-1 TÖ **Netrin-1 TS (1. gün)** **Netrin-1 TS (7. gün)**	1015.16±478.49* 1164.45±434.56 1118.62±494.24	976.27±423.87 1151.89±464.72 1079.19±596.68	1135.08±521.92* 1399.46±629.83 1254.36±468.32
P değeri	0.016[a] 0.084[b] 0.413[c]	0.021[a] 0.279[b] 0.444[c]	0.05[a] 0.079[b] 0.109[c]
Netrin-1/uCr TÖ **Netrin-1/uCr TS (7. Gün)**	9.67 (0.65-149.17)** 13.11 (1.99-138.34)	6.93 (0.99-32.81)** 12.93 (0.79-91.66)	10.49 (1.09-242.25)** 22.18 (1.45-138.53)
P değer	0.036	0.012	0.01
Cys C TÖ **CysC TS (1. gün)** **CysC TS (7. gün)**	1.02±0.57* 1.11±0.58 1.09±0.60	0.91±0.48* 1.06±0.55 1.02±0.51	0.96±0.47* 1.16±0.64 1.04±0.58
P değeri	<0.001[a] 0.072[b] 0.544[c]	0.01[a] 0.091[b] 0.498[c]	0.004[a] 0.255[b] 0.094[c]
CysC/uCr TÖ **CysC/uCr TS (7. gün)**	0.008 (0.002-0.23)** 0.02 (0.001-0.22)	0.007 (0.001-0.09)** 0.01 (0.001-0.16)	0.005(0-0.04)** 0.01 (0-0.07)
P değeri	0.004	0.004	0.036
β^2M TÖ **β^2M TS (1. gün)** **β^2M TS (7. gün)**	4.62±1.88* 4.79±1.92 4,77±1.98	4.39±1.98* 4.59±2.14 4.46±1.97	4.23±2.32* 4.43±2.21 4.36±2.24
P değeri	0.041[a] 0.109[b] 0.716[c]	0.016[a] 0.155[b] 0.120[c]	0.018[a] 0.086[b] 0.107[c]
β^2M /uCr TÖ **β^2M /uCr TS (7. gün)**	0.036 (0.004-0.5)** 0.079 (0.01-0.21)	0.037±0.026* 0.072±0.065	0.047±0.038* 0.075±0.063
P değeri	0.002	0.017	0.003

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Bağımlı örneklerde t testi, **p: Wilcoxon testi, a: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün karşılaştırması, b: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 7. gün karşılaştırması, c: Tedavi sonrası 1. gün ile 7. gün karşılaştırması; TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; uCr: İdrar Kreatinin, KIM-1: Kidney Injury Molecule-1, CysC: Sistatin C, β^2M: Beta-2 mikroglobulin.

Farklı dozlarda RAİ tedavisinin KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri üzerindeki etkisi dozdan bağımsız olarak benzer bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası 1. gün KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerindeki yüzdelik fark dozla orantılı bir şekilde artış göstermekteydi (Tablo 19).

Tablo 19. Farklı Dozlarda Radyoaktif İyot Tedavisinin İdrar KIM-1, Netrin-1, Sistatin C Ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeyleri Üzerindeki Etkisinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**Grup 3 (n=40)**	**P**
KIM-1 TÖ	2.74 (1.25-5.90)	2.95 (1.26-6.85)	2.33 (1.14-5.79)	0.297*
KIM-1 TS (1. gün)	3.14±0.96	3.38±1.07	3.02±0.95	0.144**
KIM-1 TS (7. gün)	2.93 (1.43-6,89)	3.21 (1.38-7.53)	2.61 (1.15-7.09)	0.061*
Yüzdelik artış* **	%13.8	%14.6	%18.4	
Netrin-1 TÖ	992.64 (314.24-3093.84)	877.34 (308.93-1902.4)	1056.84 (288.03-3466.59)	0.258*
Netrin-1 TS (1. gün)	1103.20 (455.63-2333.27)	1124.13 (311.05-2723.05)	1346.08 (333.63-3673.84)	0.08*
Netrin-1 TSm(7. gün)	1087.61 (378.27-3115.7)	942.36 (362.41-3248.34)	1242.15 (433.38-2415.36)	0.06*
Yüzdelik artış* **	%14.7	%18	%23.3	
CysC TÖ	0.89 (0.32-2.91)	0.92 (0.2-1.85)	0.96 (0.23-2.02)	0.832*
CysC TS (1. gün)	1.02 (0.34-3.02)	0.98 (0.29-2.74)	1.11 (0.34-3.15)	0.902*
CysC TS (7. gün)	0.93 (0.31-2.96)	0.97 (0.25-2.22)	1.03 (0.19-2.94)	0.976*
Yüzdelik artış* **	%8.8	%16.5	%20.8	
β^2M TÖ	4.58 (1.32-9.52)	4.51 (0.99-8.44)	3.57 (1.03-9.1)	0.601*
β^2M TS (1. gün)	4.79±1.92	4.59±2.14	4.43±2.21	0.744**
β^2M TS (7. gün)	4,77±1.98	4.46±1.97	4.36±2.24	0.648**
Yüzdelik artış* **	%3.7	%4.6	%4.7	

Değerler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Wilcoxon testi , **p: One-way ANOVA (post hoc Tukey), *** Belirteçlerin tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün düzeylerindeki yüzdelik değişim; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, CysC: Sistatin C, β^2M: Beta-2 mikroglobulin.

Hastaların eGFR, uAlb/uCr ve uPro/uCr sınıflamasına göre dağılımı Tablo 20'de verilmiştir. eGFR sınıflamasına göre, TS 7. günde tüm gruplarda G1 evresindeki hasta sayısında artış, G3 evresindeki hasta sayısında ise azalma gözlendi. uAlb/uCr sınıflamasında, TS 7. günde Grup 1'de üç hastada orta-şiddetli düzeyde albüminüri geliştiği belirlendi. Grup 2 ve Grup 3'te ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası grup dağılımları benzer bulundu. uPro/uCr sınıflamasında ise TS 7. günde Grup 2'de dört hastada orta-şiddetli düzeyde proteinüri geliştiği izlendi. Grup 1 ve Grup 3'ün ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımları benzer olarak saptandı.

Tablo 20. Gruplardaki Olguların eGFR, Mikroalbümin/Kreatinin ve Mikroprotein/Kreatinin Sınıflamasına Göre Dağılımı

Değişkenler	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	Grup 3 (n=40)
eGFR Sınıflaması (TÖ)			
G1 n(%)	16 (%40)	15 (%37.5)	15 (%37.5)
G2 n(%)	21 (%52.5)	19 (%47.5)	18 (%45)
G3a n(%)	3 (%7.5)	6 (%15)	5 (%12.5)
G3b n(%)	-	-	2 (%5)
eGFR Sınıflaması (TS 7. Gün)			
G1 n(%)	23 (%57.5)	18 (%45)	19 (%47.5)
G2 n(%)	15 (%37.5)	18 (%45)	18 (%45)
G3a n(%)	2 (%5)	3 (%7.5)	1 (%2.5)
G3b n(%)	-	1 (%2.5)	2 (%5)
uAlb/uCr Sınıflaması (TÖ)			
Hafif n(%)	33 (%82.5)	35 (%87.5)	34 (%85)
Orta-şiddetli n(%)	7 (%17.5)	5 (%12.5)	6 (%15)
uAlb/uCr Sınıflaması (TS 7. gün)			
Hafif n(%)	30 (%75)	34 (%85)	33 (%82.5)
Orta-şiddetli n(%)	10 (%25)	6 (%15)	7 (%17.5)
uPro/uCr Sınıflaması (TÖ)			
Hafif n(%)	37 (%92.5)	36 (%90)	35 (%87.5)
Orta-şiddetli n(%)	3 (%7.5)	4 (%10)	5 (%12.5)
uPro/uCr Sınıflaması (TS 7. gün)			
Hafif n (%)	37 (%92.5)	32(%80)	35 (%87.5)
Orta-şiddetli n(%)	3 (%7.5)	8 (%20)	5 (%12.5)

Değerler sayı (%) olarak verilmiştir. TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, uAlb: İdrar albümin, uCr: İdrar kreatinin, uPro: İdrar protein.

Grupların KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri ile sCr, uCr, uAlb, uPro ve eGFR düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 21'de sunulmuştur. Böbrek fonksiyon testleri ile en güçlü ilişki KIM-1 düzeylerinde gözlendi. sCr, uCr, uAlb, uPro ve BUN düzeyleri ile KIM-1 ve Netrin-1 düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamlı ve yüksek düzeyde bir ilişki bulundu. Buna karşılık, eGFR ile KIM-1 ve Netrin-1 düzeyleri arasında negatif yönde, anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon saptandı. sCr, uCr, uAlb, uPro ve BUN düzeyleri ile CysC ve β^2M düzeyleri arasında pozitif yönde,anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki saptandı. eGFR ile CysC ve β2M arasındaki ilişki ise negatif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bulundu.

Tablo 21. Grupların KIM-1, Netrin-1, Sistatin C ve Beta-2 Mikroglobülin Düzeyleri İle Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon Düzeyleri

Değişkenler	KIM-1	Netrin-1	Sistatin C	Beta-2 Mikroglobülin
Serum Kreatinin	r=0.792 p<0.001	r=0.743 P<0.001	r=0.586 P<0.001	r=0.549 P<0.001
İdrar Kreatinin	r=0.895 P<0.001	r=0.780 p<0.001	r=0.678 p<0.001	r=0.656 p<0.001
İdrar Mikroabumin	r=0.789 p<0.001	r=0.726 p<0.001	r=0.618 p<0.001	r=0.528 p<0.001
İdrar Mikroprotein	r=0.766 p<0.001	r=0.732 p<0.001	r=0,648 p<0.001	r=0.512 p<0.001
eGFR	r= -0.861 p<0.001	r=-0.845 p<0.001	r=-0.695 p<0.001	r=-0.634 p<0.001
BUN	r=0.795 p<0.001	r=0.733 p<0.001	r=0,679 p<0.001	r=0.524 p<0.001

r: korelasyon katsayısı, BUN:Kan Üre Azotu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı.

Grupların başlangıç T3 ve TSH düzeyleri ile sCr, uCr ve eGFR düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 22'de verilmiştir. Serum T3 düzeyleri ile eGFR arasında pozitif yönde anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki varken, sCr ve uCr düzeyleri ile negatif yönde anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki vardı. Başlangıç TSH düzeyleri ile eGFR arasında negatif yönde anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki varken, sCr ve uCr düzeyleri ile pozitif yönde anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki vardı.

Tablo 22. TSH ve T3 Düzeyleri İle Bazı Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon Düzeyleri

Değişkenler	Serum Kreatinin	eGFR	İdrar Kreatinin
TSH	r=684 p<0.001	r= -521 p<0.001	r=632 p<0.001
T3	r= -0.528 p<0.001	r= 0.510 P<0.001	r= -0.496 p<0.001

r: korelasyon katsayısı, GFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, DTK hastalarına uygulanan farklı dozlarda RAİ tedavisinin erken dönem böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi, serum ve idrar biyobelirteçleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız, Aktoz ve ark. ablatif doz RAİ tedavisinin belirgin tübüler hasara yol açtığını bildiren hayvan modeline dayalı doku çalışmasından esinlenerek tasarlanmıştır (147). Bu bağlamda, araştırmamız RAİ tedavisinin insan popülasyonunda potansiyel nefrotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik öncü çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızda, hem akut hem de subakut döneme ait biyobelirteç değişimleri incelenmiştir. Literatürde, nefrotoksik ilaç uygulamaları sonrasında KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerinin pik yapma zamanlarının farklılık gösterdiği, ancak bu biyobelirteçlerin hem erken hem de subakut dönemde böbrek fonksiyonlarını yansıttığı gösterilmiştir (148–150). Bu nedenle, 1. gün örneklemesi olası erken biyokimyasal yanıtların tespiti açısından kritik bir öneme sahiptir (151). Belirteçlerin sebat eden artışlarını ve subakut dönem etkilerini izleyebilmek amacıyla ise 7. gün numuneleri alınmıştır (152,153).

RAİ tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle, kullanılan biyobelirteçlere ilişkin veriler, deneysel modeller ve farklı nefrotoksik ajanlara yönelik literatür ışığında tartışılmıştır.

Çalışmamızda DTK hastalarına uygulanan farklı dozlarda RAİ tedavisini takiben idrar KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerinde erken dönemde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Özellikle tedavi sonrası 1. günde belirginleşen bu artış, RAİ'nin böbrek fonksiyonları üzerinde akut dönemde potansiyel bir etkisine işaret etmektedir. Düzeylerin 7. günde 1. güne kıyasla azalma eğilimi göstermesi, biyokimyasal olarak anlamlı olsa da fonksiyonel olarak sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, 1. gündeki yüzdesel artışların RAİ dozu ile ilişkili bulunması, tedavinin böbrek fonksiyonları üzerinde doz bağımlı bir etki oluşturabileceğine işaret etmektedir. uCr'ye göre düzeltilmiş 7. gün değerlerinde de tedavi öncesine kıyasla artış gözlenmesi, mutlak değerlere dayalı yorumları desteklemektedir. Ayrıca KIM-1,

Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri ile geleneksel parametreler olan sCr, uCr, uAlb, uPro, BUN ve eGFR arasındaki anlamlı korelasyonlar, yeni biyobelirteçlerin böbrek fonksiyon değişikliklerini yansıtma potansiyelini göstermektedir.

ABH ile KIM-1, Netrin-1, Cys-C ve β^2M düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda, Tonomura ve ark. puromisin aminonükleozid ve sisplatin ile oluşturdukları nefrotoksisite modellerinde, idrar KIM-1 düzeylerinin ilk 24 saatte %754 oranında arttığı ve bu artışın 72. saate kadar azalarak sürdüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada KIM-1'in CysC, uPro ve β^2M'ye kıyasla en yüksek duyarlılığa sahip belirteç olduğu saptanmıştır. Ayrıca, geleneksel biyobelirteçler olan sCr ve BUN düzeylerindeki artışlar (%176 ve %143) KIM-1'in oldukça gerisinde kalmış; bu durum KIM-1'in erken ve subklinik düzeydeki tübüler hasarları saptamada çok daha etkili bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. (154). Benzer şekilde, farklı nefrotoksik ajanlarla tedavi edilen hayvan modelleriyle yapılan başka bir çalışmada idrar KIM-1 düzeylerinin böbrek hasarı olan olgularda anlamlı şekilde yükseldiği, buna karşın BUN ve sCr gibi geleneksel belirteçlerin duyarlılığının oldukça düşük kaldığı bildirilmiştir (152). Çalışmamızda ise, KIM-1 düzeylerindeki artışın aksine, tedavi sonrası başlanan T4 preparatına bağlı olarak BUN ve sCr düzeylerinde izlenen azalma, böbrek fonksiyon değişikliklerinin değerlendirilmesinde geleneksel parametrelerin duyarlılığını sınırlamıştır.

Zhou ve ark. yaptığı çalışmada, farklı nefrotoksik ajanlara maruz bırakılan hayvan modellerinde idrar KIM-1 düzeylerinin özellikle 24–72 saat aralığında ve doz bağımlı olarak dramatik biçimde arttığı gösterilmiştir. Örneğin, krom uygulamasında 6 ile 212 kat, cıvada 30 ile 140 kat, gentamisinde ise 260 kata kadar KIM-1 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca, KIM-1 düzeylerinin karaciğer hasarıyla değil, yalnızca renal hasarla korelasyon gösterdiği ve bu nedenle böbrek hasarına özgül ve duyarlı bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır (149).

Yüksek doz gentamisin, sisplatin ve tiyoasetamid ile oluşturulan deneysel nefrotoksisite modellerinde, KIM-1 düzeylerinin tedaviden sonraki 2. günde yükselmeye başladığı ve yaklaşık 10–12. güne kadar yüksek seyrettiği, ayrıca bu artışın uygulanan dozla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (148,152). İnsanlarda

yapılan bir çalışmada, proteinürik hasarın uyarıldığı durumlarda KIM-1 düzeylerinin belirgin şekilde arttığı (yaklaşık 10 kat) bildirilmiştir. Ayrıca, KIM-1'in böbrek hasarının şiddetiyle paralel bir artış gösterdiği ve tubulointerstisyel hasarın güvenilir bir biyokimyasal göstergesi olduğu vurgulanmıştır (155). Bu bulgular, KIM-1'in, farklı etiyolojilere bağlı gelişen renal tübüler hasarı duyarlı biçimde yansıttığını ve biyobelirteç düzeylerindeki değişimlerin böbrek hasarının şiddetiyle paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır (152).

Vankomisin ile yapılan sıçan modelinde 1., 2., 3. ve 4. günlerde idrar KIM-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve en yüksek artışın 1. günde olduğu, ayrıca bu artışların eGFR ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (156). Başka bir çalışmada, 1–7. günlerde toplanan idrar örneklerinde kreatinine göre düzeltilmiş KIM-1 artışlarının ABH'yi öngörmede etkili olduğu bulunmuştur (157). Farklı nefrotoksisite modellerinde yapılan diğer bir araştırmada idrar KIM-1 düzeylerinin başlangıçta saptanmadığı, ancak 7. günde 22–85 kat arttığı gösterilmiştir (158). Ayrıca, KIM-1 düzeylerinin böbrek hasarı ile pozitif, böbrek fonksiyonları ile negatif korelasyon gösterdiği; ancak proteinüri ile anlamlı bir ilişki göstermediği kaydedilmiştir (159). Buna karşın, geniş hasta kohortlarında yapılan çalışmalarda, uCr'ye göre düzeltilmiş KIM-1 ve uAlb düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu durum, uAlb'nin yalnızca glomerüler geçirgenlik artışını değil, aynı zamanda proksimal tübül hasarını da yansıtabileceği şeklinde yorumlanmıştır (160).

KIM-1 düzeylerinin hem geleneksel parametreler (sCr, BUN, eGFR) hem de idrar parametreleri (uCr, uAlb, uPro) ile güçlü korelasyonu göstermesi, bu biyobelirtecin böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri yansıtmadaki üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Çalışmamızda gözlenen KIM-1 artış düzeylerinin literatürde bildirilen değerlerden belirgin olarak düşük kalması, RAİ'nin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, nefrotoksik ajanlarla yapılan çalışmaların büyük bir kısmıyla uyumlu olarak RAİ uygulamasını takiben KIM-1 düzeylerinde saptanan doz bağımlı artış dikkate değerdir. Bu bulgu, özellikle yüksek doz RAİ tedavisi uygulanan ve önceden düşük böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha dikkatli şekilde izlenmesi gerekliliğine işaret edebilir.

İdrar Netrin-1 düzeylerinin, iskemi-reperfüzyon ve üç farklı nefrotoksik ajanla oluşturulan böbrek hasarı modellerinde, hasardan 1 saat sonra saptanabildiği; 3. saatte 30–40 kat arttığı ve 6. saatte zirveye ulaştığı bildirilmiştir. Ayrıca, Netrin-1'in idrarla atılımının BUN ve sCr düzeylerindeki yükselişten saatler önce gerçekleştiği saptanmıştır. Bu veriler, ABH'nin erken dönem değerlendirilmesinde Netrin-1'in duyarlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (154).

Ramesh ve ark. sağlıklı kontrollerde ve farklı ABH modellerinde idrar Netrin-1 düzeylerini incelemiştir. İdrar kreatininine göre normalize edilen Netrin-1 düzeylerinin, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında tüm hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (126,150) . Ayrıca Netrin-1 düzeylerindeki artışın, sCr ve BUN yükselmeden önce ortaya çıktığı ve böbrek fonksiyonu düzeldikçe azaldığı rapor edilmiştir (126,150,154).

Netrin-1'in zamana bağlı değişimini değerlendiren bir transplant böbrek çalışmasında, idrar örnekleri ameliyattan 2. saat, 3. gün ve 7. günlerde toplanmıştır. Netrin-1 düzeylerinin iskemik akut tübüler nekroz, sepsis, radyokontrast maddeye bağlı ve ilaç kaynaklı ABH olan olguların idrarında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Tablo 23). Günümüzde böbrek hastalıklarının tanısında kullanılan sCr, BUN, kreatinin klirensi, idrar sedimentlerinin mikroskobik incelenmesi ve radyolojik yöntemler ise duyarlılığı düşük ve spesifikliği sınırlı yaklaşımlar olarak değerlendirilmiştir (150).

Tablo 23. Zamana Göre Kreatine Göre Düzeştilmiş Netrin-1 Düzeylerindeki Değişim (150)

Zaman	**Netrin-1 Düzeyi (pg/mg Cr)**	**Sağlıklıya Göre Artış**
Kontrol	≈ 57	—
2. Saat	≈ 1978	~35 kat
3. Gün	≈800	~14 kat
7. Gün	≈200–250	~3.5–4.5 kat

Yoğun bakımda septik ABH hastalarında yapılan bir araştırmada ise, Netrin-1 seviyelerinin 1 saat gibi erken bir sürede anlamlı şekilde arttığı, 3–6 saatte zirveye

ulaştığı ve yoğun bakım yatışından itibaren 48 saate kadar yüksek düzeylerde kaldığı bildirilmiştir (151).

Araştırmamızda Netrin-1 düzeyleri, böbrek fonksiyon parametreleri ile KIM-1'e benzer bir korelasyon profili sergilemiştir. Bu durum, Netrin-1'in böbrek fonksiyonlarını yansıtmadaki potansiyel üstünlüğünü, literatürde bildirilen verilerle uyumlu şekilde desteklemektedir. Tedavi sonrası ilk günde gözlenen Netrin-1 artışı, RAİ dozuna paralel şekilde olmakla birlikte (%14.7, %18, %23.3), literatürde bildirilen artış oranlarının oldukça altında kalmıştır. Bu çok düşük düzeydeki değişimler, RAİ tedavisinin erken dönemde böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, Netrin-1'in RAİ ilişkili subklinik renal değişimleri saptamadaki potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak bu belirteçte gözlenen artışın klinik sonuçlarının ve uzun dönem yansımalarının netleştirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

İdrar CysC düzeylerini inceleyen çalışmalarda, George ve ark. sisplatin tedavisi sonrasında ilk 8 saatte anlamlı bir değişiklik saptamamış, ancak 3. günde yaklaşık 1,9 kat artış bildirmiştir (161). Bu bulgu, CysC'nin özellikle subakut dönemde böbrek fonksiyonundaki değişimleri yansıtabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Conti ve ark. artmış idrar CysC konsantrasyonlarının saf ve karma nefropatilerde tübüler disfonksiyonun doğru bir şekilde tespit edilmesini sağladığını ortaya koymuştur (135). Öte yandan, başlangıçta oligürik olmayan ABH'li heterojen bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada yüksek idrar CysC düzeylerinin kötü sonucun (böbrek replasman tedavisi gereksinimi) güçlü bir öngörücüsü olduğu ve bu değerlendirmede Cys-C/uCr oranının kullanıldığı rapor edilmiştir(162). Bu bulgu, CysC'nin yalnızca böbrek hasarının varlığını değil, klinik seyrini ve prognozla olan ilişkisini de yansıtabileceğini göstermektedir. Bunlara ek olarak, Khan ve ark. idrardaki CysC düzeylerinin, gentamisin ve diğer nefrotoksik ajanların kullanımına bağlı gelişen ABH'nin erken ve duyarlı bir belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (163). Son olarak, Uchida ve ark., kreatinin klirensi normal aralıkta olduğunda idrar CysC konsantrasyonunun glomerüler filtrasyon fonksiyonunu doğru bir şekilde yansıttığını göstermiştir (164).

Sisplatin uygulaması sonrasında KIM-1, CysC, β^2M ve uAlb düzeyleri mutlak değerlerde 3. günde yaklaşık 1.5–3.3 kat, 10. günde ise 1.4–2.8 kat artış göstermiştir. uCr'ye oranlandığında ise bu belirteçlerin 3. gündeki artışları 1.9–5.0 kat arasında, 10. günde ise 1.9–2.8 kat arasında bulunmuştur. Ancak bu değişimlerin reçete edilen doz veya kümülatif doz ile tutarlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca, KIM-1, β^2M, uAlb ve CysC'nin birbirleriyle anlamlı pozitif korelasyonlar gösterdiği, buna karşın sCr ve BUN gibi geleneksel parametrelerle korelasyonlarının zayıf olduğu belirtilmiştir. (165). Çalışmamızda ise, CysC ve β^2M düzeyleri ile sCr, uCr, uAlb, uPro ve BUN arasında pozitif; eGFR ile ise negatif yönde orta düzeyde korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgu, çalışmamızda değerlendirilen biyobelirteçlerin, geleneksel parametrelerle beklenenden daha güçlü bir ilişki ortaya koyabileceğini ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinik açıdan dikkate alınması gereken parametreler olduğunu göstermektedir.

Puromisin ve doksorubisin ile oluşturulan nefrotoksisite modellerinde, ilaç kaynaklı glomerüler değişiklikler sonucunda idrar belirteçlerinde anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu çalışmalarda CysC, β^2M ve uPro'nun, standart parametreler olan sCr ve BUN'a kıyasla daha yüksek tanısal değer sunduğu gösterilmiştir (93,153). Özellikle uPro, glomerüler hasarı tanımlamada en özgül belirteç olarak öne çıkmış ve 1,90 kat eşik ile 1,46 mg/g uCr eşiği üzerinden değerlendirildiğinde özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık β^2M (1,97 kat eşik; 17 µg/g uCr eşiği) ve CysC (1,60 kat eşik; 708 ng/g uCr eşiği), glomerüler değişikliklere daha duyarlı belirteçler olup, hasarı erken dönemde ve hassas bir şekilde yansıttıkları ortaya konmuştur. Dolayısıyla, glomerüler hasarın değerlendirilmesinde uPro'nun özgüllük açısından, CysC ve β^2M'nin ise duyarlılık bakımından öne çıktığı söylenmiştir (153).

Nishijima ve ark., Human Immunodeficiency Virus Type 1 enfeksiyonlu hastalarda tenofovir disoproksil fumarat tedavisi ile ilişkili böbrek disfonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmada, idrar β^2M düzeylerinin uzun dönem (180 gün) eGFR azalmasını anlamlı biçimde öngördüğünü bildirmiştir. Araştırmacılar, böbrek fonksiyon bozukluğunu öngörmede ≈1.7 mg/L β^2M değerini optimal sınır olarak belirlemiş; bu değerin üzerinde olan hastalarda 5 yıllık takip süresince eGFR kaybının belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır (166). Nishijima ve ark. tarafından

gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise, çeşitli belirteçlerin tanısal doğruluğu karşılaştırılmış ve idrar β^2M'nin en yüksek doğruluğa sahip belirteç olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada β^2M için optimal kesme değeri 1.12 µg/mg kreatinin olarak belirlenmiş; bu değerin üzerinde olan hastalara böbrek tübüler disfonksiyonu tanısı konmuştur. Araştırmacılar ayrıca, β^2M'nin prognostik gücünün sCr ve BUN gibi geleneksel belirteçlerden daha üstün olduğunu, serum kreatinine dayalı eGFR'den daha hassasiyet gösterdiğini ve böbrek fonksiyon kaybı başlamadan önce tübüler hasarı gösterebildiğini vurgulamışlardır (167)

İdrar β^2M düzeylerinin nefrotoksisiteye bağlı olarak doz bağımlı değişimler gösterebildiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Örneğin, 1980'li yıllarda yapılan bir çalışmada, ilk sisplatin uygulamasının ardından idrar β^2M atılımında hızlı, geri dönüşümlü ve doza bağımlı bir artış bildirilmiştir (168). Benzer şekilde, siklosporinle yapılan klinik bir araştırmada doz azaltılmasının idrar β^2M düzeylerinde anlamlı bir düşüşe yol açtığı rapor edilmiştir (169). Diğer bir incelemede, sisplatin tedavisi sonrasında idrar β^2M düzeylerinde zamana bağlı olarak artışlar gözlenmiştir. İlk 12. saatte 2–8.8 kat artış gösteren β^2M, 6–10 gün aralığında 500 kata varan artışlar izlenmiştir. Bununla birlikte, kemoterapi kürlerinin ilerlemesiyle artışın şiddetinde azalma eğilimi dikkati çekmiş, ancak sisplatin dozu ile idrar β^2M düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (161). Gentamisinle oluşturulan sıçan modelinde ise β^2M düzeylerinin tedavi öncesine kıyasla 4. günde ortalama ≈2.65 kat, 11. günde ise ≈21.32 kat arttığı; uAlb düzeylerinin ise 4. günde ≈2.24 kat, 11. günde ≈35.74 kat yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca, β^2M'in davranış deseninin 16 saatlik toplam idrar proteini ile paralellik gösterdiği vurgulanmıştır (170).

Griffin ve ark., çeşitli nefrotoksik ajanların uygulanmasını takiben idrar β^2M düzeylerindeki artış ile akut böbrek yetmezliği gelişimi ve uzun dönemdeki eGFR azalması arasındaki ilişkinin net olmadığını raporlamıştır (94). Ancak yakın tarihli bir çalışma, ABH'yi takip eden ikinci haftada eGFR'nin 60 mL/dak/1,73 m²'nin altında bulunması ve idrar β^2M/uCr oranında (yaklaşık 52 kat) belirgin artış saptanması, uzun dönem böbrek fonksiyon kaybını öngörmede güçlü bir biyobelirteç olarak değerlendirmiştir (171).

Bahsedilen çalışmalarda, temel olarak idrar kreatininine göre düzeltilmiş KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeyleri kullanılmış olmakla birlikte, bazı çalışmalarda mutlak değerler de değerlendirilmiştir (93,142,154).

Bizim çalışmamızda RAİ dozu arttıkça CysC ve β^2M düzeylerinde benzer bir yükselme eğilimi izlenmiş olup, bu durum literatürde bildirilen nefrotoksisite modelleriyle paralellik göstermektedir. uCr'ye oranlanmış değerlerde gözlenen artış da mutlak değerlere dayalı yorumları desteklemiştir. Bununla birlikte, bu artış oranlarının literatürde bildirilen kesme değerleri ve değişim katsayılarının oldukça altında kalması, RAİ'nin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle β^2M'de gözlenen yüzdesel artışların düşük düzeylerde kalması ve farklı doz grupları arasındaki farkın belirgin olmamasına rağmen diğer biyobelirteçlerle benzer eğilim göstermesi, bu parametrenin destekleyici rolünü öne çıkarmaktadır. Ayrıca β^2M'deki geçici yükselmenin, uzun dönem böbrek fonksiyon kaybını öngörmede bildirilen eşiklerin belirgin altında kalması, RAİ'nin uzun dönemde kalıcı böbrek hasarına yol açmadığını düşündürmektedir. Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, RAİ'nin ABH'ye neden olmadığı, ancak biyobelirteç düzeylerinde gözlenen doz bağımlı değişikliklerin özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ve tekrarlayan doz uygulamalarında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Scherzer ve ark. tarafından yapılan çalışmada, nefrotoksik ilaç kullanımı sonrası uAlb düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken, uPro düzeylerinin %18 oranında artış ve eGFR küçük fakat anlamlı düzeyde düşüş meydana gelmiştir. Bu bulgular, uAlb'nin glomerüler hasarı yansıtmasına karşın, uPro'nun daha çok tübüler kökenli proteinleri içermesi nedeniyle subklinik tübüler disfonksiyonu gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca eGFR'de saptanan düşüş, fonksiyonel rezervin sınırlı da olsa etkilendiğini ortaya koymaktadır (172). Sıçanlardan elde edilen bulgular ise uAlb'nin yalnızca glomerüler geçirgenlik artışını değil, proksimal tübül fonksiyonundaki değişiklikleri de yansıtabileceğini göstermektedir (109). Bu nedenle uAlb, ABH ve buna eşlik eden proksimal tübül hücre hasarı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir (173). Nitekim nefrotoksik kemoterapötik ajanların ve antibiyotiklerin kısa ve uzun süreli uygulamalarını takiben uAlb düzeylerinde artış rapor edilmiştir (94,111,174,175). Ancak klinik kulllanımda uAlb, doğrudan böbrek hasarı olmadan da

ortaya çıkabilmektedir. Varsayılan mekanizmalar arasında glomerüler kılcal geçirgenlikteki akut değişiklikler ve inflamatuar süreçler yer almaktadır. Bu durum, uAlb'nin böbrek hasarına özgüllüğünü azaltmaktadır (173).

Klinik bir araştırmada sisplatin infüzyonunu takiben uAlb konsantrasyonları en erken 4. saatte yükselmiş, pik değerine ise 4 ile10. günler arasında ulaşmış ve bu zirveden itibaren yaklaşık iki hafta veya daha önce azalmaya başlamıştır. Bazı çalışmalarda bu değişimlerin doza bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak bazal değere göre uAlb atılımındaki artışın büyüklüğü, farklı klinik çalışmalar ve hasta popülasyonları arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermiştir (161). Ayrıca ABH sonrası dönemde uAlb/uCr'nin uzun dönem böbrek hasarı progresyonunu öngördüğü ve eGFR'den daha yüksek prediktif güce sahip olduğu ileri sürülmüştür (176). Benzer şekilde uPro düzeylerinin de gelecekteki böbrek fonksiyon kaybının iyi bir öngörücüsü olduğu söylenmiştir (177).

Vaidya ve ark., uPro/uCr değerinin ABH tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte kardiyak kateterizasyon hastalarında ve yoğun bakım kontrollerinde de sağlıklı bireylere kıyasla artış göstermesi, bu parametrenin klinik pratikte özgüllüğünün sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada tek başına uCr düzeyi de değerlendirilmiş; özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen duyarlılığının düşük olduğu vurgulanmıştır (178). Bu çalışmayla uyumlu olarak sCr, uPro ve uPro/uCr düzeylerindeki artış ve uCr'deki azalma genellikle böbrek hasarını ve böbrek fonksiyon bozukluğunu yansıttığını Mohamed ve ark. ortaya koymuştur (179).

Deneysel hayvan modelinde 10 dakikalık iskemi sonrasında reperfüzyonun erken döneminde (24 saat–5. gün) uPro ve uPro/uCr değerlerinde belirgin bir artış gözlenmiş, geç dönemde (14–21. gün) ise bu parametrelerin kademeli olarak normale döndüğü ve kontrol değerlerine yaklaştığı saptanmıştır. Ayrıca tek başına uCr (mg/dL) düzeyleri incelendiğinde reperfüzyonun 24. saatinde anlamlı bir düşüş olduğu, 7–14. günlerde anlamlı artış gösterdiği, 21. günde ise kontrol grubuna yakın değerlere ulaştığı belirlenmiştir. Ancak uCr'de gözlenen bu değişimlerin böbrek hasarıyla ilişkisine yönelik herhangi bir açıklama yapılmamıştır. Buna karşın, uPro ve uPro/uCr düzeylerineki dalgalanmalar böbrek fonksiyonunda erken dönemde geçici bir bozulma, ilerleyen dönemde ise kısmi bir iyileşme olduğu şeklinde yorumlanmıştır (180). Ian E. McCoy ve

ark. da yaptıkları çalışmada, önceki çalışmayla uyumlu olarak, ABH sırasında ölçülen uPro/uCr değerinin klinik açıdan önemli ve bilgilendirici olmaya devam ettiğini bildirmiştir (181). Bu sonuçların aksine, Oliveira Bezerra ve ark. domuzlarda gerçekleştirdikleri iskemi modelinde uPro/uCr oranında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (182).

Deneysel bir çalışmada uCr değerleri incelenmiş, ancak gözlenen değişimler böbrek hasarıyla doğrudan ilişkilendirilmemiştir. Olgu gruplarının ikisinde belirgin azalma rapor edilmesine rağmen bu bulguya yönelik patofizyolojik bir açıklama yapılmamıştır. Sadece bir grupta 5. günde saptanan geçici artış, idrar hacmindeki azalmaya bağlı gelişen konsantrasyon artışı olarak yorumlanmıştır. Bu durum, uCr'nin tek başına böbrek hasarını yansıtmadığını; hidrasyon ve idrar volümü gibi değişkenlerden etkilendiğini göstermektedir (183). Farelerde yapılan bir çalışmada kadmiyumun böbrek üzerindeki etkileri incelendiğinde, idrarda KIM-1 düzeyinin 4,7 kat arttığı, buna karşın idrar kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (184). Başka bir çalışmada, uCr'nin hidrasyon durumuna bağlı değişkenliği nedeniyle tek başına böbrek hasarını yansıtmada yetersiz kaldığı, buna karşın uPro/uCr ve uAlb/uCr oranlarının böbrek hasarını göstermede 24 saatlik idrar toplama yöntemine benzer doğrulukta olduğu bildirilmiştir (185). Birçok klinik çalışmada biyobelirteçlerin uCr göre oranlanmış veya normalize edilmiş değerleri sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, Makris ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, ABH'da spot idrar biyobelirteçlerinin uCr'ye normalizasyonunun güvenilirliği sorgulanmıştır. Bu yaklaşımın, uCr atılımının sabit olduğu varsayımına dayandığı, ancak böbrek fonksiyonunun hızla değiştiği durumlarda bunun doğru olmadığı vurgulanmıştır. Normalizasyon yapıldığında, kreatininin tübüler sekresyonu ve glomerüler filtrasyonundaki dalgalanmaların dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Özellikle ABH gibi stabil olmayan klinik tablolar sırasında uCr atılımının zamanla değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, biyobelirteç uCr gibi davranmıyorsa (yani filtreleniyor, kısmen sekrete ediliyor ve normalde geri emilmiyorsa), normalizasyon işleminin biyobelirteç düzeylerinin uCr atılımındaki farklılıklardan etkilenmesine yol açabileceği ifade edilmiştir. Bu durumun, biyobelirteç yanıtını güçlendirerek ABH'nin gerçekte olduğundan fazla öngörülmesine zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir (186). Sonuç olarak, uCr normalizasyonunun sınırlılıkları dikkate alınarak çalışmamızda

biyobelirteçlerin hem mutlak değerleri hem de uCr'ye oranlanmış düzeyleri birlikte göz önünde bulundurulmuştur.

Bulgularımızda uAlb, uPro ve uCr düzeylerinin KIM-1 ve Netrin-1 ile güçlü, CysC ve β^2M düzeyleriyle ise orta derecede korelasyon göstermesi, bu parametrelerin böbrek hasarının değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçler olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda uPro ve uAlb düzeyleri ile bu parametrelerin uCr'ye oranlanmış değerleri incelendiğinde, RAİ uygulamasını takiben ABH'yi yansıtır nitelikte anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Buna karşın, tek başına uCr düzeylerinin değerlendirilmesinde belirgin bir düşüş dikkati çekmiştir. Bu düşüşün uygulanan RAİ dozu ile korelasyon göstermemesi, literatürde de bildirildiği üzere öncelikle hastalara uygulanan yoğun hidrasyon protokolüne atfedilmiştir. Ancak uCr düzeylerindeki azalmanın yalnızca hidrasyona bağlı olmayıp, aynı zamanda renal tübüler fonksiyon bozukluğu ve böbrek hasarını da yansıtabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu durum, ileride yapılacak çalışmalarda idrar biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde hidrasyon durumu, idrar hacmi ve bireysel farklılıklar gibi ek faktörlerin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

uP düzeyleri ağırlıklı olarak KBH hastalarında değerlendirilmiş olmakla birlikte (187), ABH'daki rolünü inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, tenofovir kullanımına ilişkin klinik çalışmalarda, ilacın başlanmasıyla birlikte uP düzeylerinde artış, kesilmesiyle ise belirgin azalma rapor edilmiştir (188,189). uP düzeylerindeki artış, tenofovir'e bağlı gelişen proksimal tübülopati için duyarlı ve erken dönem bir belirteç olarak kabul edilmiştir (189). Bu çalışmaların bir kısmında eGFR'de anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, bazı çalışmalarda ise azalma bildirilmiştir (189,190). Başka bir makalede ise birçok ilacın Fanconi sendromuna benzer bir tabloya yol açarak uP düzeylerinde artışa neden olabileceği rapor edilmiştir (191,192). Yapılan bir hayvan modelinde, yüksek tuzlu diyete maruz bırakılan ratlarda uP ve uAlb düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca, artmış fosfat atılımının böbrek hasarını şiddetlendirdiği de rapor edilmiştir (119). Nitekim, fosfat patofizyolojisini inceleyen yayınlar değerlendirildiğinde de tübüler hasarın uP artışına neden olabileceği çıkarılabilir (193–195). Bu yayınların aksine, ABH'da hiperfosfatemi ve uP atılımında azalma rapor eden araştırmacılar da bulunmaktadır. Ancak uP düzeylerindeki bu azalma, böbrek fonksiyon kaybına bağlı eGFR'deki düşüşe

atfedilmiştir (196). Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda fraksiyonel fosfat atılımı (serum ve idrar parametreleri kullanılarak hesaplanan bir değer) değerlendirilmiş, yalnızca çok az bir kısmında ise 24 saatlik fosfat atılımı incelenmiştir. (189). Bizim çalışmamızda spot uP değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Buna karşın, uCr'ye göre düzeltilmiş uP düzeylerinde artış saptanmıştır. Ancak bu değerler literatürde kullanılan yöntemlerden farklı olması nedeniyle söz konusu artışı doğrudan böbrek hasarına atfetmek yeterince güvenilir olmayacaktır. Çalışmamıza fosfat metabolizmasını değerlendirmek için gerekli tüm parametreler dahil edilmemiştir; bu nedenle daha kapsamlı ve prospektif tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2024 kılavuzlarına göre ABH, sCr düzeyinde kısa sürede (48 saat içinde ≥0,3 mg/dL ya da 7 gün içinde ≥1,5 kat) artışın saptanması veya idrar çıkışının azalması (<0,5 mL/kg/saat, ≥6 saat) olarak tanımlanmışştır (99). Kellum ve ark., ABH'nin yalnızca sCr ve idrar çıkışı kriterlerine dayanarak tanımlanmasının esasen 'hasar'dan ziyade böbrek fonksiyon kaybını yansıttığını ve bu nedenle gerçek hücresel hasarı doğrudan göstermeyebileceğini vurgulamışlardır (101). Başka bir çalışma da benzer şekilde sCr ve BUN konsantrasyonlarındaki değişikliklerin esasen filtrasyon kapasitesindeki işlevsel değişiklikleri yansıttığı ve gerçek 'hasar belirteçleri' olarak kabul edilmemesi gerektiğini bildirmiştir (197). Gerçekten de, sCr düzeyi üst referans sınırının üzerine çıkmadan önce böbrek fonksiyonunun %50'sinden fazlası kaybedilebildiği gösterilmiştir (173). Sonuç olarak, sCr ve BUN düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması ve erken tanıda yetersiz kalmaları literatürde yaygın biçimde kabul edilen bir gerçektir (198). Ayrıca sCr'den hesaplanan eGFR de benzer sınırlılıklara sahiptir.

Yin ve ark. (199) tarafından yapılan bir çalışmada, başlangıçta böbrek disfonksiyonu bulunan hastalarda, ilk RAİ tedavisinden 5 yıl sonra sCr ve BUN seviyelerinde artış izlendiği ve bu artışın uygulanan RAİ kümülatif dozu ile korelasyon gösterdiği öne sürülmüş. . Ancak söz konusu çalışma retrospektif tasarıma sahip olması, yalnızca başlangıç, 1. yıl ve 5. yıl gibi uzun takip aralıkları bulunması ve bu zaman diliminde maruz kalınabilecek diğer potansiyel etkileyicilerin göz ardı edilmiş olması açısından sınırlılıklar içermektedir. Ayrıca, yaşa bağlı olarak sCr ve BUN düzeylerinde meydana gelen doğal değişimlerin de dikkate alınmamış olması, sonuçların yorumunu

kısıtlamaktadır (200). Bizim çalışmamızda ise sCr düzeylerinde Yin ve ark.'nın bulgularının aksine beklenen artış gözlenmemiş, aksine tedavi verilen tüm gruplarda belirgin bir azalma dikkati çekmiştir. Bu değişime paralel olarak eGFR'de de artış meydana gelmiştir. BUN düzeyleri düşük doz grubunda anlamlı değişim göstermemekle birlikte, diğer gruplarda azalma eğilimi göstermiştir. Elde edilen bu bulguların, hipotiroidik hastalarda RAİ tedavisinden sonra 1. günden itibaren başlanan T4 replasmanına bağlı metabolik değişimlerle ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Nitekim literatürde de tiroid hormon durumunun kreatinin ve eGFR düzeylerini etkileyebildiği raporlanmıştır (201,202). Dolayısıyla hormonal metabolizma ve tedavi sonrası tiroid fonksiyonlarındaki düzenlenmelerin geleneksel parametreleri etkilemesi nedeniyle RAİ tedavisinin ABH'ye neden olup olmadığına dair doğrudan bir çıkarım yapılamamaktadır.

Literatürde karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaların böbrek hasarıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle karaciğer hastalıklarında artan inflamatuvar mediatörler, oksidatif stres ve metabolik bozukluklar böbrek dokusunu olumsuz etkileyerek tübüler hasara yol açabilmektedir (203–205). Ancak çalışmamızda, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişimlerin büyük çoğunun anlamlı olmadığı ve böbrek fonksiyonlarını etkileyecek düzeyde bir bozulma göstermediği izlenmiştir. Sonuç olarak, biyobelirteçler değerlendirilirken karaciğer kaynaklı sekonder bir etki beklenmemektedir.

Lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit, trombosit sayıları ve hemoglobin düzeylerinde azalma, RAİ sonrası erken dönem (<1,5 ay) takiplerinde raporlanmıştır (206,207). Çalışmamızda da benzer şekilde, özellikle erken dönemde hematolojik parametrelerin büyük kısmında düşüş eğilimi gözlenmiştir. Ancak bu değişikliklerin şiddeti sınırlı olup, böbrek biyobelirteçlerindeki varyasyonlarla paralellik göstermemiştir.

Lenfopeni ile ABH arasındaki ilişki, RAİ'den bağımsız olarak, farklı deneysel ve klinik modellerde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, enfeksiyon, sistemik inflamasyon veya hemodinamik instabilite gibi çoklu faktörlerin eşlik ettiği durumlarda lenfopeninin böbrek hasarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (208). Ancak bu mekanizmaların RAİ tedavisinde gözlenen hematolojik değişiklikler için geçerli olduğu yönünde bir kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla, RAİ'ye bağlı olarak gelişen lenfopeninin böbrek fonksiyonlarını klinik açıdan anlamlı düzeyde etkilemesi beklenmemektedir.

Eritrosit ve hemoglobin düzeylerinin ABH ile ilişkisini incelediğimizde; deneysel hayvan modellerinde masif intravasküler hemoliz sonrasında hemoglobinde yaklaşık %50 oranında düşüşe eşlik eden idrar mikromikroprotein artışı ve erken dönemde tübüler hasar bildirilmiştir (209,210). Benzer şekilde, insan çalışmalarında da hemolize bağlı böbrek hasarı bildirilmiştir (211). Ancak çalışmamızda gözlenen hemoglobin düşüşü bu kadar dramatik düzeyde olmadığından, radyasyona bağlı olası hemolitik etkinin böbrek fonksiyonlarını biyokimyasal olarak anlamlı ölçüde etkilemesi beklenmemektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlayıcı Etkenler

5.1.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri

- **Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi:** G*Power 3.1.9.7 programı ile yapılan güç analizine göre, repeated measures ANOVA testi için orta düzey etki büyüklüğü ($f = 0.25$), % 5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0.05$) ve %90 güç koşullarında minimum 84 katılımcı yeterli görülmektedir. Bu çalışmada her gruba 40 katılımcı olmak üzere toplam 120 kişilik bir örneklemle çalışılmış olması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artıran önemli bir güçlü yön olarak değerlendirilebilir.
- **Güncel ve özgün konu seçimi:** RAİ tedavisinin renal etkilerinin değerlendirilmesi, özellikle de yeni biyobelirteçlerle (KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M) incelenmesi açısından güncel ve özgün bir yaklaşımdır.
- **FDA onaylı biyobelirteç kullanımı:** KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M gibi biyobelirteçlerin kullanımı, renal hasarın erken ve hassas tespiti açısından bilimsel geçerliliği yüksek bir yöntemdir.
- **Çoklu biyobelirteç kullanımı:** Tek bir parametreye değil, birden fazla biyobelirtece bakılarak değerlendirme yapılması, böbrek fonksiyonu hakkında daha bütüncül bilgi sağlamaktadır.
- **Prospektif tasarım:** Kan ve idrar örneklerinin belirlenen sabit zaman aralıklarında sistematik olarak toplanmış olması, zamanla meydana gelen biyolojik değişimlerin güvenilir şekilde izlenmesine olanak sağlamıştır.

- **Klinik uygulama potansiyeli:** Bulgular, RAİ tedavisi sırasında veya sonrasında böbrek fonksiyon takibine dair yeni klinik çalışmalara zemin oluşturabilir.

5.1.2. Çalışmanın Sınırlayıcı Faktörleri

- **Tek Merkezli Tasarım:** Çalışmanın yalnızca tek bir merkezde yürütülmüş olması, elde edilen sonuçların farklı merkezlerdeki hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlayabilir. Ancak örneklem büyüklüğü, G*Power analizine göre istatistiksel olarak yeterli düzeyde belirlenmiştir.
- **Kontrol Grubu Eksikliği:** RAİ uygulanmayan opere DTK hastalarından oluşan bir kontrol grubunun bulunmaması, gözlenen biyobelirteç değişikliklerinin yalnızca RAİ'ye bağlı olup olmadığını net olarak ortaya koymayı zorlaştırmaktadır.
- **Uzun Dönem Takip Eksikliği:** Değerlendirmeler yalnızca erken dönemle sınırlı olup, geç dönem böbrek etkilerine ilişkin bilgi elde edilememiştir. Bu durum, geç başlangıçlı böbrek hasarlarının saptanmasını engellemiş olabilir.
- **Serum Verilerindeki Eksiklikler :** Radyasyon güvenliği nedeniyle 1. gün serum örneklerinin alınmamış olması, serum biyobelirteçlerinin zamana bağlı değişiminin değerlendirilmesini ve idrardaki biyobelirteç değişimlerinin sistemik yansımalarla karşılaştırılmasını kısıtlamaktadır.
- **İdrar Parametrelerindeki Eksiklikler:** Radyasyon güvenliği kapsamında, idrar miktarıyla paralel artan radyoaktivite nedeniyle alınan numune miktarları minimal düzeyde tutulmuştur. Bu nedenle, 1. günde uAlb, uPro, uCr ve uP düzeylerine ilişkin ölçümler gerçekleştirilememiştir. Dolayısıyla, bu parametrelerdeki erken dönem değişimlerin dinamik olarak izlenmesi mümkün olmamıştır. Bu durum, bazı biyobelirteçlerin zamanla gösterdiği değişimi tam olarak değerlendirmeyi sınırlamaktadır
- **Biyobelirteç Profili:** KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M gibi farklı biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmiş olması önemli bir güçlü yön olsa da, FDA tarafından onaylanan bazı ileri düzey belirteçlerin çalışmaya dahil edilmemiş olması, böbrek hasarının bazı yönlerinin değerlendirme dışında kalmasına neden olabilir.

- **Tek Ölçüm Yapılması**: Tüm biyokimyasal analizler yalnızca bir ölçüm üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu durum, teknik tekrarların yapılmasına ve ölçümlerin iç tutarlılığının değerlendirilmesine olanak tanımamış, sonuçların güvenilirliği üzerinde sınırlayıcı bir etki oluşturmuş olabilir.
- **T4 preparatı Doz Protokolü:** Tüm hastalara, yaş, cinsiyet, kilo ve metabolik hız gibi bireysel farklılıklar dikkate alınmaksızın standart olarak 3 gün boyunca 50 mcg, ardından 100 mcg T4 preparatı uygulanmıştır. Tiroid hormon düzeylerindeki değişimlerin TSH, kreatinin ve bazı biyobelirteç düzeyleri üzerinde etkili olabileceği göz önüne alındığında, bu standart doz uygulaması biyobelirteç sonuçlarını etkileyebilecek bir sınırlılık oluşturabilir.
- **Karıştırıcı Değişkenler:** Yaş, cinsiyet, hidrasyon durumu, vücut kitle indeksi gibi böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek bazı potansiyel karıştırıcı faktörler tam olarak kontrol altına alınamamış olabilir.
- **Sosyokültürel Uygulama Farklılıkları:** Çalışmaya dahil edilen bireyler arasında eğitim düzeyi, yaşam tarzı ve sağlık okuryazarlığı açısından belirgin farklılıklar bulunması, tedaviye uyum, ilaç kullanımı ve verilen bilgilendirmeleri anlama düzeyinde değişkenliğe yol açmış olabilir. Bu durum, biyobelirteç sonuçları üzerinde dolaylı etkiler oluşturabilecek bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, RAİ tedavisini takiben erken dönemde gözlenen KIM-1, Netrin-1, CysC ve β^2M düzeylerindeki doz bağımlı artışlar, bu biyobelirteçlerin subklinik renal etkileri yansıtma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle diğer idrar parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması ve sCr ile BUN gibi geleneksel serum parametrelerinde azalma izlenmesi, yeni nesil biyobelirteçlerin klinik pratiğe dahil edilmesinin böbrek fonksiyonlarının daha hassas ve erken dönemde izlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Elde edilen veriler, RAİ'nin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin genel olarak sınırlı olduğunu, ancak kısa dönemde biyokimyasal düzeyde anlamlı değişiklikler meydana getirebildiğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, RAİ tedavisini takiben uygun hidrasyon protokollerinin uygulanması ve biyobelirteçlerin seçilmiş hasta gruplarında takip amaçlı kullanılması önemlidir. Özellikle böbrek rezervi sınırlı, yüksek doz RAİ uygulaması planlanan veya tekrarlayan RAİ tedavisi gereken hastaların daha dikkatli izlenmesi yararlı bir yaklaşım olabilir**.**

Çalışmamız, RAİ tedavisinin kısa dönem etkilerine ışık tutsa da, uzun dönem sonuçlar ve tekrarlayan dozların böbrek fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkileri henüz net değildir. Dolayısıyla gelecekte yapılacak araştırmalarda:

- Uzun dönemli prospektif çalışmalar ile RAİ'nin geç dönem böbrek etkilerinin değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan dozların kümülatif etkilerinin araştırılması,
- Kontrol grupları (RAİ uygulanmayan DTK hastaları) ile karşılaştırmalı tasarımların yapılması,
- Karıştırıcı değişkenlerin (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, ilaç kullanımı, hidrasyon durumu) daha sıkı kontrol edildiği çalışmaların yürütülmesi,
- FDA onaylı diğer biyobelirteçlerin de değerlendirmelere dahil edilmesi,
- Biyobelirteçlerin RAİ dozlarıyla birlikte görüntüleme bulgularıyla entegre edilerek yorumlanması önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız RAİ tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki erken döneme ait etkilerini yeni nesil biyobelirteçler aracılığıyla ortaya koyarak literatüre önemli bir klinik perspektif kazandırmıştır. Bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Hyuna S, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jan 28];74(3):229-63. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020 [Erişim Tarihi: 2 Nisan 2025]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.
3. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol [Internet]. 2013 [cited 2025 Jun 25];2013:965212. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3664492/.
4. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Thyroid hormone synthesis and secretion. Endotext [Internet]. 2000 [cited 2024 May 17]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905405.
5. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. Science [Internet]. 1942 Apr 3 [cited 2024 May 17];95(2466):362-3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17745299.
6. Özdoğan Ö, Töre G, Özkılıç H, et al. TSNM procedure guideline for I-131 treatment of hyperthyroidism 2.0. Nükleer Tıp Seminerleri [İnternet]. 2015 Mar 1 [Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2024];1(1):44-9. Erişim adresi: http://nukleertipseminerleri.org/archives/archive-detail/article-preview/tntd--131-ile-hipertiroidizm-tedavi-uygulama-klavu/10442.
7. Baskar R, Dai J, Wenlong N, et al. Biological response of cancer cells to radiation treatment. Front Mol Biosci [Internet]. 2014 Nov 17 [cited 2024 May 17];1:24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988165.
8. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun [Internet]. 2014 [cited 2024 May 18];35(8):808-17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751702/.
9. Rosen RD, Sapra A. Embryology, thyroid. StatPearls [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/.
10. Surgical anatomy of the thyroid gland. UpToDate [Internet]. [cited 2025 Apr 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland.
11. Jacobsen B, Ashurst JV. Anatomy, head and neck, thyrohyoid membrane. StatPearls [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 3]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422588.

12. Thyroid gland: anatomy, functions and hormones. Kenhub [Internet]. [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/thyroid-gland.

13. Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. International ed. Oxford: Elsevier Health Sciences; 2021.

14. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer progress and priorities: epidemiology of thyroid cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 22];31(7):1284-93. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9473679/.

15. Nicola JP, Carrasco N, Masini-Repiso AM. Dietary I− absorption: expression and regulation of the Na+/I− symporter in the intestine. Vitam Horm. 2015;98:1-31.

16. Detels R, Beaglehole R, Lansang M, Gulliford M. Oxford textbook of public health. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.

17. Brent GA, Mestman JH. Physiology and tests of thyroid function. The Global Library of Women's Medicine [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 18]. Available from: http://www.glowm.com/section-view/heading/Physiology%20and%20Tests%20of%20Thyroid%20Function/item/306.

18. O'Malley JP, Ziessman HA, Thrall JH. Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme. 5. Baskı. Kibar M, Kibar A, editörler. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.

19. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. Thyroid [Internet]. 2000 [cited 2025 Apr 18];10(4):321-30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807060/.

20. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. Endocr Rev [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2025 Apr 19];35(2):159-94. Available from: https://doi.org/10.1210/er.2013-1087.

21. Chiamolera MI, Wondisford FE. Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2025 Apr 19];150(3):1091-6. Available from: https://doi.org/10.1210/en.2008-1795.

22. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. Endocr Pathol [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2025 May 5];33(1):27-63. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-022-09707-3.

23. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2025 Apr 22];375(11):1054-67. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5512163/.

24. Hu J, Yuan IJ, Mirshahidi S, Simental A, et al. Thyroid carcinoma: phenotypic features, underlying biology and potential relevance for targeting therapy. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Feb 16 [cited 2025 Apr 22];22(4):1950. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1950/htm.

25. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, et al. Follicular thyroid carcinoma. Mod Pathol. 2011;24:S10-8.

26. Thyroid cancer: practice essentials, etiology, epidemiology. Medscape [Internet]. [cited 2025 Apr 21]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/851968-overview#a11.

27. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. Thyroid Res [Internet]. 2015 Jun 18 [cited 2025 Apr 21];8(1):8. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4490680/.

28. Truong T, Baron-Dubourdieu D, Rougier Y, Guénel P. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. Cancer Causes Control [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 Apr 21];21(8):1183-91. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3496161/.

29. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Apr 21];12(11):646-53. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10311569/.

30. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. Am J Otolaryngol [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2025 Apr 21];36(4):535-41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794786/.

31. Schubart JR, Eliassen AH, Schilling A, Goldenberg D. Reproductive factors and risk of thyroid cancer in women: an analysis in the nurses' health study II. Women's Health Issues. 2021 Sep 1;31(5):494-502.

32. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. Int J Cancer [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Apr 21];132(5):1222-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847218/.

33. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the Mayo Clinic during eight decades (1936-2015). World J Surg [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Apr 21];42(2):329-42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030676/.

34. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kanaka-Gantenbein C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update. Hormones (Athens) [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Apr 21];16(4):381-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518758/.

35. Shah JP. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Apr 22];13(4 Suppl 4):3. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5526593/.

36. Urhan M, Velioglu M, Rosenbaum J, et al. Imaging for the diagnosis of thyroid cancer. Expert Opin Med Diagn [Internet]. 2009 May [cited 2025 Apr 22];3(3):237-49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488460/.

37. Agosto Salgado S, Applewhite M, Blomain E, et al. NCCN Guidelines Version 1.2025 Thyroid Carcinoma [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 8]. Available from: https://www.nccn.org.

38. Board PATE. Thyroid cancer treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2025 Apr 2 [cited 2025 Apr 23];1-67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65719/.

39. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? Surgery. 1998;124(6):958-66.

40. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan 1;26(1):1-133.

41. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Apr 23];246(3):375-81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717441/.

42. Konca C. Should we follow guidelines for prophylactic central lymph node dissection in papillary thyroid cancer? Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2023 Jul 31;76(2):141-7.

43. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the national thyroid cancer treatment cooperative registry. Thyroid [Internet]. 1998 [cited 2025 Apr 25];8(9):737-44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9777742/.

44. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1996 Dec [cited 2025 Apr 25];81(12):4318-23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8954034/.

45. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, et al. An analysis of ablation of thyroid remnants with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan. Journal of Nuclear Medicine [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2025 Apr 25];25(12):1287-93. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/25/12/1287.

46. Uçmak G. Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme – Cilt 1-2. İçinde: Kibar M, editör. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Yayın Kitabevi; 2023. s.1343-82.

47. Kaewput C, Pusuwan P. Outcomes following I-131 treatment with cumulative dose exceeding or equal to 600 mCi in differentiated thyroid carcinoma patients. World J Nucl Med [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 Feb 26];20(1):54-60. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.4103/wjnm.WJNM_49_20.

48. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2012 May [cited 2025 Apr 28];97(5):1526-35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344193/.

49. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. ISRN Endocrinol [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2025 Apr 25];2012:816386. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3313572/.

50. Kiprak ZG. Radyoaktif iyot tedavisi almış iyi diferansiye tiroid kanseri hastalarının tedavisi ve takiplerinin multiparametrik analizi (Uzmanlık Tezi). 2022.

51. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med [Internet]. 1994 [cited 2025 Apr 25];97(5):418-28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7977430/.

52. Yin X, Li Z, Zhang Z, et al. Clinical effect of total thyroidectomy combined with radioactive iodine in thyroid cancer treatment. Pak J Pharm Sci. 2018 Jul 1;31(4):1675-8.

53. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Curr Opin Oncol [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 Apr 23];26(1):45-50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225415/.

54. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Apr 24];21(4):531-40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105622/.

55. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2025 Apr 24];383(9):825-35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846061/.

56. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Apr 24];22(8):1126-38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237250/.

57. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 24];384(9940):319-28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768112/.

58. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jun 17 [cited 2025 Apr 24];18(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629126/.

59. Thigpen T, Vance R, Puneky L, Khansur T. Chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: current standards of care based on randomized trials. Gynecol Oncol [Internet]. 1994 Dec [cited 2025 Apr 24];55(3 Pt 2):S97-107. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7835816.

60. De Besi P, Busnardo B, Toso S, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. J Endocrinol Invest [Internet]. 1991 [cited 2025 Apr 24];14(6):475-80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1723086/.

61. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. Mol Cancer [Internet]. 2018 Feb 19 [cited 2025 Apr 23];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455653/.

62. Janis P, O'Malley J, Ziessman H. Nuclear medicine and molecular imaging: the requisites. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

63. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Thyroid hormone synthesis and secretion. Endotext [Internet]. 2015 Sep 2 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/.

64. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Apr 28];30(4):376-408. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460960/.

65. Khurana I, Khurana A, Kowlgi N. Textbook of medical physiology - e-book. 2019 [cited 2025 Apr 28]. Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=9HTADwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1.

66. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na+/I− symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocr Rev [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Apr 28];35(1):106-32. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3895864/.

67. Spitzweg C, Dutton CM, Castro MR, et al. Expression of the sodium iodide symporter in human kidney. Kidney Int. 2001;59(3):1013-23.

68. Zimmermann MB. Iodine and the iodine deficiency disorders. Present Knowledge in Nutrition [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 28]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Present%20Knowledge%20in%20Nutrition&author=M.B.%20Zimmerman&publication_year=2020.

69. Pal G. Textbook of medical physiology 4th edition - e-book. 2021 [cited 2025 Apr 28]. Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=FdBcEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1.

70. Haghighatafshar M, Banani A, Gheisari F, Alikhani M. Impact of sweating on equivalent dose of patients treated with 131I iodine. Indian J Nucl Med [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Apr 13];31(3):172-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385884/.

71. Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. Clin Biochem [Internet]. 2002 [cited 2025 May 1];35(8):575-82. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3637997/.

72. Buitendijk M, Galton VA. Is the kidney a major storage site for thyroxine as thyroxine glucuronide? Thyroid [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 May 1];22(2):187-94. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3271371/.

73. Wapnir IL, Van De Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Apr 1;88(4):1880-8.

74. Van Den Hove MF, Croizet-Berger K, Jouret F, et al. The loss of the chloride channel ClC-5 delays apical iodide efflux and induces a euthyroid goiter in the mouse thyroid gland. Endocrinology. 2006 Mar;147(3):1287-96.

75. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nat Genet. 1999 Apr;21(4):440-3.

76. Hays MT, Wegner LH. A mathematical and physiological model for early distribution of radioiodide in man. J Appl Physiol [Internet]. 1965 Nov 1 [cited 2025 Apr 29];20(6):1319-28. Available from: https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1965.20.6.1319.

77. Lai YC, Chen YW, Chang CC. Whole body clearance rate determinations for post-surgical DTC I-131 treatment patients. Unpublished clinical report; 2024.

78. Zalloum O, Shaheen A. Radioiodine I-131 for diagnosing and treatment of thyroid diseases [Internet]. 2012. Available from: https://www.researchgate.net/publication/295919808.

79. El-Khatib AM, Bondouk II, Omar KM, et al. Impact of (nano ZnO/multi-wall CNTs) prepared by arc discharge method on the removal efficiency of stable iodine 127I and radioactive iodine 131I from water. Sci Rep [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 3];14(1):1-18. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-024-54604-w.

80. Reyhan M. Early and late side effects and patient management in I-131 treatment. Nükleer Tıp Seminerleri. 2021;7(1):101-12.

81. Mester A, Moldovan M, Taulescu M, et al. The side effects of therapeutic radioiodine-131 on the structure of enamel and dentin in permanent human teeth. Biology (Basel) [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 4];10(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915827/.

82. Petranović Ovčariček P, Kreissl MC, Campenni A, et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA consensus statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Oct 1;49(12):3959-63.

83. Van Nostrand D, Freitas J. Side effects of 131I for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid Cancer (Second Edition): A Comprehensive Guide to Clinical Management [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar

26];459-83. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-995-0_52.

84. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. Ann Nucl Med. 2004;18(3):1287-96.

85. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 May 5];113(6):331-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15977100/.

86. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, et al. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. Fertil Steril [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 May 5];86(3):625-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16782093/.

87. Soltani S, Aghaee A, Zakavi SR, et al. Effects of radioiodine therapy on fertility indicators among men with differentiated thyroid cancer: a cohort study. Int J Reprod Biomed [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 May 5];21(5):387-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37362091/.

88. Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, et al. Testicular function after 131I therapy for hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Oct;65(4):446-52.

89. Nguyen NC, Anigati EM, Desai NB, Öz OK. Radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer: an update on dose recommendations and risk of secondary primary malignancies. Semin Nucl Med [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 4];54(4):488-96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299824000424.

90. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2008 Sep [cited 2025 May 5];69(3):479-90. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK75409/.

91. Krassas GE, Pontikides N. Gonadal effect of radiation from 131I in male patients with thyroid carcinoma. Arch Androl [Internet]. 2005 May [cited 2025 May 5];51(3):171-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16025855/.

92. Lin CY, Lin CL, Kao CH. Risk of infertility in reproductive-age patients with thyroid cancer receiving or not receiving 131I treatment: a nationwide population-based cohort study. Clin Nucl Med [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 May 5];50(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39894986/.

93. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. Toxicology [Internet]. 2008 Mar 20 [cited 2025 May 6];245(3):182-93. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4038970/.

94. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity [Internet]. 2019 [cited 2025 May 6]. Available from: http://journals.lww.com/drug-monitoring.

95. Gheshlaghi F. Toxic renal injury at a glance. J Renal Inj Prev [Internet]. 2012 [cited 2025 May 17];1(1):15-20. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4205979/.

96. Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 May 17];6(5):363-73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709005/.

97. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal function tests. StatPearls [Internet]. 2024 Jul 27 [cited 2025 Mar 4]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/.

98. Burtis CA, Bruns DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7th ed. St. Louis (MO): Elsevier; 2012.

99. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2024 Apr 1;105(4):S117-314.

100. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 May 6];11(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331245/.

101. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2025 May 6];7(1):1-17. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-021-00284-z.

102. Sirwal IA, Banday KA, Reshi AR, et al. Estimation of glomerular filtration rate (GFR). J Med Sci. 2004;6:1-6.

103. Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. StatPearls [Internet]. 2023 May 14 [cited 2025 Apr 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538145/.

104. Hosten AO. BUN and creatinine. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [Internet]. 1990 [cited 2025 May 6]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/.

105. Corder CJ, Rathi BM, Sharif S, Leslie SW. 24-hour urinalysis. StatPearls [Internet]. 2024 Oct 6 [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482482/.

106. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric acid as a marker of kidney disease: review of the current literature. Dis Markers [Internet]. 2015 [cited 2025 May 7];2015:382918. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4461768/.

107. Miloševski-Lomić G, Kotur-Stevuljević J, Paripović D, et al. Urinary biomarkers in prediction of subclinical acute kidney injury in pediatric oncology patients treated with nephrotoxic agents. BMC Nephrol [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Apr 8];26(1):159. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11951557/.

108. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements.

Environ Health Perspect [Internet]. 2004 Feb [cited 2025 Jun 17];113(2):192-200. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1277864/.

109. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. Kidney Int [Internet]. 2007 Mar 13 [cited 2025 May 7];71(6):504-13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228368/.

110. Peterson PA, Evrin PE, Berggård I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein. J Clin Invest [Internet]. 1969 [cited 2025 May 6];48(7):1189-98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4978446/.

111. Tugay S, Bircan Z, Çağlayan Ç, et al. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. Pediatr Nephrol [Internet]. 2006 Oct [cited 2025 Mar 19];21(10):1389-92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16897006/.

112. Abdel-Latif RG, Morsy MA, El-Moselhy MA, Khalifa MA. Sildenafil protects against nitric oxide deficiency-related nephrotoxicity in cyclosporine A treated rats. Eur J Pharmacol [Internet]. 2013 Apr 5 [cited 2025 May 13];705(1-3):126-34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23499693/.

113. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al. Low muscular mass and overestimation of microalbuminuria by urinary albumin/creatinine ratio. Hypertension [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2025 Jun 24];47(1):56-61. Available from: https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000197953.91461.95.

114. Waanders F, Navis G, Van Goor H. Urinary tubular biomarkers of kidney damage: potential value in clinical practice. Am J Kidney Dis [Internet]. 2010 May [cited 2025 May 17];55(5):813-26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438985/.

115. Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary β2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. Am J Transplant [Internet]. 2005 Apr [cited 2025 May 7];5(4):729-38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15760396/.

116. Montero N, José Soler M, José Pascual M, et al. Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. Nefrologia (Engl Ed) [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2025 May 17];32(4):494-501. Available from: https://www.revistanefrologia.com/en-correlation-between-protein-creatinine-ratio-in-articulo-X2013251412001579.

117. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012 Oct;120(4):c179-84.

118. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1094-101.

119. Wang Q, Ishizawa K, Li J, Fujii W, et al. Urinary phosphate-containing nanoparticle contributes to inflammation and kidney injury in a salt-sensitive hypertension rat model. Commun Biol [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2025 May

12];3(1):1-12. Available from: https://www.nature.com/articles/s42003-020-01298-1.

120. Jung SY, Kwon J, Park S, et al. Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. PLoS One [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 12];13(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415048/.

121. Jung SY, Kim H, Park S, et al. Electrolyte and mineral disturbances in septic acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. Medicine (United States) [Internet]. 2016 [cited 2025 May 12];95(36). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603344/.

122. Transport of inorganic solutes: sodium, chloride, potassium, magnesium, calcium, and phosphate. In: Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: https://doctorlib.org/nephrology/kidney/6.html.

123. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem [Internet]. 1998 Feb 13 [cited 2025 May 6];273(7):4135-42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9461608/.

124. Vaidya VS, Bonventre JV. Mechanistic biomarkers for cytotoxic acute kidney injury. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2006 [cited 2025 May 6];2(5):697-713. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014390/.

125. Feinstein J, Ramkhelawon B. Netrins and semaphorins: novel regulators of the immune response. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 13];1863(12):3183-91. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6238647/.

126. Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: a novel universal biomarker of human kidney injury. Transplant Proc [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Feb 29];42(5):1519-22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620466/.

127. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. Kidney Int Rep [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Feb 28];8(11):2211-25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38025228.

128. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 2];65(4):1416-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086483/.

129. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. J Endocrinol Invest [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 28];28(4):346-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15966508/.

130. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. Clin Chim Acta [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 28];320(1-2):133-4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11983211/.

131. Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, et al. Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Lupus [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 Feb 14];21(3):279-87. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3275887/.

132. Xin C, Xie J, Fan H, et al. Association between serum cystatin C and thyroid diseases: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Nov 19 [cited 2025 May 17];12:766516. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.766516/full.

133. Kleeman SO, Thakir TM, Demestichas B, et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy. Cell Genomics. 2023 Aug 9;3(8):100413.

134. Hilderink JM, Van Der Linden N, Kimenai DM, et al. Biological variation of creatinine, cystatin C, and eGFR over 24 hours. Clin Chem [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jan 26];64(5):851-60. Available from: https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/biological-variation-of-creatinine-cystatin-c-and-egfr-over-24-ho.

135. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2025 Feb 14];44(3):288-91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16519600/.

136. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Urinalysis: noninvasive renal diagnostic studies. In: Clinical Nephrology Textbook. Boston: Harvard University Press; 1998.

137. Van Meer L, Moerland M, Cohen AF, Burggraaf J. Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(6):947-57.

138. Campennì A, Avram AM, Verburg FA, et al. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 May 17];50(11):3324-41. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10542302/.

139. Çakir B, Yardımcıları E, Reyhan E, et al. Tiroid kanseri: güncel yaklaşım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020.

140. Mevzuat Bilgi Sistemi [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5272&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5.

141. O'Malley JP, Ziessman HA, Thrall JH. Nuclear medicine and molecular imaging: the requisites. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

142. Pennemans V, Rigo JM, Penders J, Swennen Q. Collection and storage requirements for urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) measurements in humans. Clin Chem Lab Med. 2012 Mar 1;50(3):539-43.

143. University of Michigan Environmental Health & Safety. Radiation safety service: iodine-131 [Internet]. Ann Arbor; 2020 Nov [cited 2025 May 25]. Available from: https://www.unmc.edu/ehs/radiation-safety/appendix7_i-131.pdf.

144. University of Nevada Las Vegas – Radiation Safety Office. Risk assessment and control guideline for unsealed radioactive materials [Internet]. Las Vegas; 2020 Feb [cited 2025 May 25]. Available from: https://www.unlv.edu/sites/default/files/page_files/27/RiskAssessmentControlGuideline-RAM.pdf.

145. Myssayev A, Ideguchi R, Nishi K, et al. Estimation of clearance rate of iodine-131 from thyroid cancer patients based on individual patient characteristics [Internet]. 2020. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-120005/v1.

146. Klain M, Nappi C, De Risi M, et al. Whole-body radioiodine effective half-life in patients with differentiated thyroid cancer. Diagnostics [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 28];11(10):1740. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8535104/.

147. Aktoz T, Durmus-Altun G, Usta U, et al. Radioiodine-induced kidney damage and protective effect of amifostine: an experimental study. Hippokratia. 2012;16(1):40-5.

148. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2004 [cited 2024 May 20];286(3):F552-63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14600030/.

149. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. Toxicol Sci [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 May 20];101(1):159-70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934191/.

150. Basnakian AG. Netrin-1: a potential universal biomarker for acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 30];294(4):F729-31. Available from: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00085.2008.

151. Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. Ren Fail. 2014 Nov 1;36(10):1559-63.

152. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. Nat Biotechnol [Internet]. 2010 May [cited 2024 May 20];28(5):478-85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458318/.

153. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, et al. Urinary clusterin, cystatin C, β2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. Nat Biotechnol [Internet]. 2010 May 10 [cited 2025 Apr 28];28(5):463-9. Available from: https://www.nature.com/articles/nbt.1622.

154. Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, Uehara T. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. Toxicology [Internet]. 2010 Jun 29 [cited 2025 Apr 30];273(1-3):53-9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X10001885.

155. Van Timmeren MM, Bakker SJL, Vaidya VS, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2006 [cited 2025 Apr 5];291(2):F456-64. Available from: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00403.2005.

156. Chang J, Pais GM, Engel PL, Klimek P, et al. Impact of vancomycin loading doses and dose escalation on glomerular function and kidney injury biomarkers in a translational rat model. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Apr 17];67(2):e01276-22. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9933721/.

157. Park SI, Yu U, Oh WS, Ryu SW, et al. Serum and urinary biomarkers of vancomycin-induced acute kidney injury: a prospective, observational analysis. Medicine (United States) [Internet]. 2024 Aug 9 [cited 2025 Apr 14];103(32):e39202. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39121317/.

158. El-Hefnawy AS, El-Hussiny MA, Ibrahim AMA, et al. Is the urinary kidney injury molecule an optimum biomarker for early detection of obstructive nephropathy? An experimental study. Curr Urol [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 14];18(4):312-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40256305/.

159. Van Timmeren MM, Van Den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2025 Mar 31];212(2):209-17. Available from: https://doi.org/10.1002/path.2175.

160. Waikar SS, Sabbisetti V, Ärnlöv J, et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 May 23];31(9):1460-70. Available from: https://doi.org/10.1093/ndt/gfw203.

161. George B, Joy MS, Aleksunes LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. Exp Biol Med [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jun 28];243(3):272-9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5813872/.

162. Park MY, Choi SJ, Kim JK, et al. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. Nephrology (Carlton) [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 3];18(4):256-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414098/.

163. Khan E, Batuman V, Lertora JJL. Emergence of biomarkers in nephropharmacology. Biomark Med [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Mar 29];4(6):805-21. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3041514/.

164. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clin Chim Acta [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 16];323(1-2):121-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135813/.

165. George B, Wen X, Mercke N, et al. Profiling of kidney injury biomarkers in patients receiving cisplatin: time-dependent changes in the absence of clinical nephrotoxicity. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 May 28];101(4):510-8. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5359028/.

166. Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, et al. Urinary β2-microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. AIDS [Internet]. 2016 Jun 19 [cited 2024 Jun 28];30(10):1563-71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919734/.

167. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. J Infect Chemother [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Apr 12];19(5):850-7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X13700473.

168. Tirelli AS, Colombo N, Cavanna G, et al. Follow-up study of enzymuria and β2-microglobulinuria during cis-platinum treatment. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 1985 May [cited 2025 Apr 10];29(3):313-8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00544087.

169. Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, et al. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. Crit Care [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 12];27(1):435. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10633929/.

170. Gautier JC, Gury T, Guffroy M, et al. Comparison between male and female Sprague-Dawley rats in the response of urinary biomarkers to injury induced by gentamicin. Toxicol Pathol [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Apr 11];42(7):1105-16. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0192623314524489.

171. Puthiyottil D, Priyamvada PS, Kumar MN, et al. Role of urinary beta-2 microglobulin and kidney injury molecule-1 in predicting kidney function at one year following acute kidney injury. Int J Nephrol Renovasc Dis [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 14];14:225-34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267537/.

172. Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV, et al. Pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and kidney tubular dysfunction in HIV-uninfected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 19];78(2):169-74. Available from: https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2018/06010/pre_exposure_prophylaxis_with_tenofovir_disoproxil.6.aspx.

173. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, Devarajan P. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. Ann Clin Biochem [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Apr 20];47(4):301-12. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1258/acb.2010.010076.

174. Nogueira PCK, Hadj-Aïssa A, Schell M, et al. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. Pediatr Nephrol [Internet]. 1998 Sep [cited 2025 Apr 19];12(7):572-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761357/.

175. Kern W, Braess J, Kaufmann CC, et al. Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection. Anticancer Res. 2000;20(5C):3679-88.

176. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, et al. Post–acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the ASSESS-AKI study. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Apr 20];180(3):402-10. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2759742.

177. Parr SK, Matheny ME, Abdel-Kader K, et al. Acute kidney injury is a risk factor for subsequent proteinuria. Kidney Int [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Apr 20];93(2):460-9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253817305379.

178. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. Clin Transl Sci [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2025 Apr 20];1(3):200-8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2008.00053.x.

179. Mohamed RMSM, Ahmad EA, Omran BHF, et al. Mitigation of dexamethasone-induced nephrotoxicity by modulating the activity of adrenergic receptors: implication of Wnt/β-arrestin2/β-catenin pathway. Life Sci [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2025 Mar 20];293:120304. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320522000042.

180. Bazzano T, Restel TI, Porfirio LC, et al. Renal biomarkers of male and female Wistar rats (Rattus norvegicus) undergoing renal ischemia and reperfusion. Acta Cir Bras [Internet]. 2015 [cited 2025 May 20];30(4):277-88. Available from: https://www.scielo.br/j/acb/a/mSJpXMKWsNRkPYzxVbJvYzt/.

181. McCoy IE, Oates A, Hsu CY. Urine protein-to-creatinine ratio remains informative despite nonsteady state serum creatinine during acute kidney injury. Kidney Int Rep [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 20];9(12):3455. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11652066/.

182. De Oliveira Bezerra D, Aita GA, De Moura CRC, et al. Kidney/aorta ratio for renal morphometric determination in swine subjected to acute kidney injury using an optimized surgical model. Comp Med [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Apr 20];74(4):255-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849202/.

183. Reddy RN, Latendresse JR, Mehendale HM. Colchicine antimitosis causes progression of S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine-induced injury leading to acute renal failure and death in mice. Toxicology [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2025

Mar 20];220(2-3):147-59. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X05006438.

184. Blum JL, Edwards JR, Prozialeck WC, et al. Effects of maternal exposure to cadmium oxide nanoparticles during pregnancy on maternal and offspring kidney injury markers using a murine model. J Toxicol Environ Health A [Internet]. 2015 Jun 18 [cited 2025 Apr 20];78(12):711-24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090557/.

185. Creatinine: reference range, interpretation, collection and panels [Internet]. [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/2054342-overview.

186. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: diagnostic approaches and controversies. Clin Biochem Rev [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 20];37(4):153. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5242479/.

187. Santamaría R, Díaz-Tocados JM, Pendón-Ruiz de Mier MV, et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. Sci Rep [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2025 Apr 23];8(1):1-14. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-018-32065-2.

188. Kichloo A, Chugh SS, Gupta S, et al. Tenofovir and severe symptomatic hypophosphatemia. J Investig Med High Impact Case Rep [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Apr 23];7:2324709619848796. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6545665/.

189. Waheed S, Attia D, Estrella MM, et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. Clin Kidney J [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 May 23];8(4):420. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4515896/.

190. Samuels R, Bayerri CR, Sayer JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate-associated renal tubular dysfunction: noninvasive assessment of mitochondrial injury. AIDS [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Apr 22];31(9):1297-301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323756/.

191. Ghiculescu RA, Kubler PA. Aminoglycoside-associated Fanconi syndrome. Am J Kidney Dis [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2025 May 23];48(6):e89-93. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638606013114.

192. Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. Kidney Res Clin Pract [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 May 23];38(3):267. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6727890/.

193. Glosse P, Föller M. AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent regulation of renal transport. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2025 May 23];19(11):3481. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3481.

194. Khundmiri SJ, Asghar M, Banday AA, et al. Effect of ischemia reperfusion on sodium-dependent phosphate transport in renal brush border membranes. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2005 Oct 1;1716(1):19-28.

195. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective. Kidney Int [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2025 Apr 23];70(9):1548-59. Available from: https://www.kidney-international.org/action/showFullText?pii=S0085253815521893.

196. Rubinger D, Wald H, Gimelreich D, et al. Regulation of the renal sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi2 (Npt2) in acute renal failure due to ischemia and reperfusion. Nephron Physiol [Internet]. 2005 May [cited 2025 Mar 22];100(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775707/.

197. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. Biomarkers [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 May 23];16(Suppl 1):S1-6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/1354750X.2011.587129.

198. El-Khoury JM, Hoenig MP, Jones GRD, et al. AACC guidance document on laboratory investigation of acute kidney injury. J Appl Lab Med [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Apr 20];6(5):1316-37. Available from: https://myadlm.org/science-and-research/academy-guidance/laboratory-investigation-of-acute-kidney-injury.

199. Yin L, Li W, Wang Y, et al. Effects of high-dose radioactive iodine treatment on renal function in patients with differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study. [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-676477/v1.

200. Lengnan X, Aiqun C, Ying S, et al. The effects of aging on the renal function of a healthy population in Beijing and an evaluation of a range of estimation equations for glomerular filtration rate. Aging (Albany NY) [Internet]. 2021 Mar 15 [cited 2025 May 23];13(5):6904. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7993673/.

201. Podimon J, Shallam S, Rahim SA, et al. Reversible renal dysfunction in hypothyroidism: a study on change in glomerular filtration rate and creatine phosphokinase with correction of hypothyroidism. Thyroid Res Pract [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 May 23];20(3):123-7. Available from: https://journals.lww.com/trap/fulltext/2024/20030/reversible_renal_dysfunction_in_hypothyroidism___a.6.aspx.

202. Chandra A, Subramanya C. Correlation of serum creatinine with TSH in patients with primary hypothyroidism. J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2025 May [cited 2025 May 23];17(Suppl 1):S257. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12156576/.

203. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. World J Gastroenterol [Internet]. 2007 Nov 14 [cited 2025 Apr 24];13(42):5552. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4172733/.

204. Gonwa TA, Wadei HM. Kidney disease in the setting of liver failure: core curriculum 2013. Am J Kidney Dis [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2025 May 24];62(6):1198-212. Available from: https://www.ajkd.org/action/showFullText?pii=S0272638613011049.

205. Cullaro G, Kanduri SR, Velez JCQ. Acute kidney injury in patients with liver disease. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Apr 24];17(11):1674-84. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2022/11000/acute_kidney_injury_in_patients_with_liver_disease.16.aspx.

206. Akdoğan L, Burçak PS, Fatma NCS, et al. Hematological changes before and after radioactive iodine therapy. Endocr Abstr [Internet]. 2021 May 15 [cited 2025 May 25];73. Available from: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0073/ea0073aep886.

207. Hu T, Meng Z, Zhang G, et al. Influence of the first radioactive iodine ablation on peripheral complete blood count in patients with differentiated thyroid cancer. Medicine (United States) [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 25];95(35):e4673. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/08300/influence_of_the_first_radioactive_iodine_ablation.13.aspx.

208. Fan G, Liu X, Xu F, et al. Associations between lymphopenia and the development/recovery of acute kidney injury among patients hospitalized with respiratory virus infections. Kidney Med [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Mar 25];7(9):101063. Available from: https://www.kidneymedicinejournal.org/action/showFullText?pii=S2590059525000998.

209. Merle NS, Grunenwald A, Figueres ML, et al. Characterization of renal injury and inflammation in an experimental model of intravascular hemolysis. Front Immunol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Apr 25];9:317307. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00317/full.

210. Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. Cell Death Dis [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2025 Mar 25];7(1):e2064. Available from: https://www.nature.com/articles/cddis2015392.

211. Khalighi MA, Henriksen KJ, Chang A, Meehan SM. Intratubular hemoglobin casts in hemolysis-associated acute kidney injury. Am J Kidney Dis [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jan 25];65(2):337-41. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638614011901.

EKLER

EK-1. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Erişkin Hastalar İçin
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı: Opere Tiroid Kanseri Hastalarında Farklı dozlarda Radyoaktif İyot Kullanımının Renal Fonksiyona Etkisinin İdrar KİM-1 , Netrin-1, Sistatin-C Ve Beta-2 Mikroglobulin Düzeyleriyle Değerlendirilmesi
Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Adem MAMAN
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU

"Opere Tiroid Kanseri Hastalarında Farklı dozlarda Radyoaktif İyot Kullanımının Renal Fonksiyona Etkisinin İdrar KİM-1 , Netrin-1, Sistatin-C Ve Beta-2 Mikroglobulin Düzeyleriyle Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde "Tiroid Kanseri" hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Nükleer Tıp Anabilim Dalında, Dr. Adem MAMAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu çalışmaya 120 opere tiroid kanseri hasta katılacaktır.
- Atom tedavisinin (Radyoaktif iyot) böbrekler üzerine zararlı etkisi olup olmadığı araştırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız,

doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Araştırmamız idrar numunelerinden örnek almak suretiyle gerçekleştirilecektir. Ayrıca her hastamıza rutin istediğimiz kan tetkiklerinin kayıt altına alınması planlanmaktadır.
- Araştırmamız yaklaşık 1 hafta sürecektir.
- Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan idrarda 4 adet proteinin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmamızda katılımcılar için beklenen herhangi bir ek risk bulunmamaktadır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

- Atom tedavisinin (Radyoaktif iyot) böbreklere zarar verdiğini göstermemiz halinde koruyucu tedaviler geliştirilmeye çalışılacaktır.
- Atom tedavisinin (Radyoaktif iyot) böbrek üzerine herhangi bir zararı olmadığını göstermemiz halinde ise daha önce böbrek hastalığı olan hastalarımıza güvenle atom tedavisine devam etmemiz sağlanacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor

TELEFON

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Nükleer Tıp Anabilim dalında, Dr. Öğr. Üyesi Adem MAMAN / Arş. Gör. Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU' nu (Atatürk Üniversitesi Nükleer Tıp AD) 'den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Arş. Gör. Dr. Muhammed Enes SOLAKOĞLU

Adres: Atatürk Üniversitesi Nükleer Tıp AD

Tel:

İmza:

Tarih:

Aydınlatma ve katılımcının beyanı bölümleri birbirinin devamı şeklinde olmalı; ayrı sayfalarda yer almamalıdır.

EK-2. İyot Kısıtlı Diyet Formu

Sayın hastamız, …….. tarihinde guatr ilacı kesilecek, diyete başlanacaktır. …… tarihinde tedavi için gerekli bazı testler yapılacak olup, kan testleri sonuçlarına göre tedavi için yatış yapılacak gün tarafınıza bildirilecektir.

İyot Kısıtlı Diyet

Bu diyet, radyoaktif iyot tedaviniz öncesinde tedavinin daha etkili olması için gereklidir. Aşağıdaki yiyecek ve ürünlerden mutlaka kaçınmanız, belirtilen serbest gıdaları ise güvenle tüketmeniz önemlidir. Herhangi bir ilaç veya takviye almadan önce hekiminize danışınız.

Yasak Olan Gıdalar

1- Deniz ürünleri yenilmemelidir. (balık, midye, karides, kalamar vb.)
2- Hazır et ürünleri yenilmemelidir. (pastırma, sosis, sucuk, salam vb.)
3- Turşu, konserve, salçalı yemekler yenilmemelidir.
4- Süt ve süt ürünleri yenilmemelidir (süt, yoğurt, peynir, dondurma, kaymak ve tereyağı vb.)
5- Tuzlu ürünler yenilmemelidir. (çerez, kraker, bisküvi vb.)
6- Ekmek, pasta poğaça, açma, börek, simit, gevrek gibi hazır ürünler yenilmemelidir.
7- Çikolata yenilmemelidir.
8- Alkol alınmamalıdır.
9- Saç boyası, öksürük şurubu, tentürdiyot, batikon, vitamin hapı, grip ilacı kullanılmamalıdır.
10- Damar yoluyla ilaç verilerek yapılan görüntüleme işlemleri (damardan ilaçlı film) bu dönemde çekilmemelidir. (Acil durum nedeniyle çekilmesi halinde Nükleer Tıp Birimi Bilgilendirilmelidir)
11- İçinde tuz olan ve ne tür bir tuz kullanıldığını bilmediğimiz ürünler yenilmemelidir. (içeriğini bilmediğiniz restoran ve market ürünlerinden kaçınmalısınız)
12- Yumurtanın sarısı yenilmemelidir.
13- Lahana ve çeşitleri (karalahana, morlahana vb.) tere ve dereotu yenilmemelidir.

Serbest Olan Gıdalar

1- Izgara veya haşlama tavuk
2- Izgara veya haşlama kırmızı et
3- Taze sebze, meyve
4- Haşlanmış veya kızarmış patates (kabukları soyulup haşlanacak)
5- Tuzsuz pilav
6- Yumurtanın beyazı
7- Kuru bakliyat (fasulye, nohut, mercimek vb.)
8- Evde yapılacak veya marketten alınacak tuzsuz ekmek
9- Açık çay

İyotsuz Tuz Kullanımı Serbesttir.