



I-131 Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Yan Etkiler ve Hasta Yönetimi

Early and Late Side Effects and Patient Management in I-131 Treatment

© Mehmet Reyhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

I-131 1940'ın ilk yıllarından bu yana hipertiroidizmde ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde kalıntı tiroid dokusunun ablasyonu veya metastazlarının tedavisi için kullanılan ve en çok deneyimlenen ilk teranostik radyonüklittir. Genel olarak güvenli ve çok iyi tolere edilebilmesine karşın, radyoiodot tedavisinin erken ve geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılan bazı potansiyel yan etkileri vardır. Erken yan etkileri arasında bulantı, nadiren kusma, oral mukozit, siyaladenit, tat bozukluğu, gastrointestinal, gonadal ve hematopoietik sistem disfonksiyonu, büyük kalıntı doku durumunda radyasyon tiroiditi bulunur. Geç komplikasyonlar arasında ise ikincil kanserler, pulmoner fibrozis ve kalıcı kemik iliği baskılanması bulunur. Erken komplikasyonlar genelde uygulanan radyoiodot aktivitesine bağlıdır ve geçici vasıftadır; geç komplikasyonlar kümülatif radyasyon dozuna bağlıdır ve nadirdir. Bu makalenin amacı I-131 tedavisinin potansiyel yan etki ve komplikasyonlarını ve klinik yönetimlerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, radyoiodot tedavisi, yan etkiler

Abstract

I-131 is the first most experienced theranostic radionuclide that has been used since the early 1940s for the treatment of hyperthyroidism, metastases or ablation of residual thyroid tissue in well-differentiated thyroid cancers. Although generally safe and very well tolerated, radioiodine therapy has some potential side effects classified as early and late complications. Early side effects include nausea, rarely vomiting, oral mucositis, sialadenitis, taste disturbance, gastrointestinal, gonadal and hematopoietic system dysfunction and radiation thyroiditis in the cases with large residual tissue. Late complications include secondary cancers, pulmonary fibrosis, and permanent bone marrow suppression. Early complications are generally due to the radioiodine activity and have transient nature, late complications are due to the cumulative radiation dose and are rare. The aim of this article is to review the potential side effects and complications of I-131 therapy and their clinical management.

Keywords: Thyroid, radioiodine treatment, adverse effects

Giriş

Radyoaktif iyot yaklaşık 80 yıldır hipertiroidizmde ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) kalıntı tiroid dokusunun ablasyonu veya metastazlarının tedavisinde çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Her ne kadar yararlılığı ve güvenilirliği kanıtlanmış olsa da yüksek aktivitelere uygulanması iyonize radyasyonun stokastik ve deterministik yan etki ve komplikasyonları açısından potansiyel risk teşkil eder. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİT) genellikle iyi tolere edilmekle birlikte,

yüksek aktivitelere halsizlik, boyun ağrısı, ödem; gastrointestinal ve hematopoetik sistemlerde, tükürük ve nazolakrimal bezlerde, gonadlarda çoğu zaman geçici işlev bozukluğuna yol açabilir; yüksek kümülatif dozlarda nadiren ikinci primer malignitelerle ilişkili olabilir. Bu komplikasyonlar nadiren yaşamı tehdit eder, ancak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. RAİT'nin yan etkileri hakkında bilgi sahibi olunması, hem hastaların bilgilendirilmeleri açısından, hem de tedaviden önce ve sonrasında gelişebilecek olası yan etki ve komplikasyonların yönetiminde gereklidir. Genel kural

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet Reyhan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 322 327 27 27 E-posta: drmmreyhan@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8550-3368

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

olarak lezyon dozu en yüksek, yan etki ve komplikasyon açısından en düşük tedavi aktiviteleri seçilmelidir. Ayrıca hedef dışı organ ve tüm vücut radyasyon dozları en düşük düzeyde tutulmalı ve radyoaktivitenin hızlı temizlenmesi için tedbir alınmalıdır.

Komplikasyonlar her ne kadar erken ve geç olarak sınıflandırılrsa da konu dağınıklığına neden olmamak için bazen tek ana başlık altında tartışılmış ve tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Radyoaktif iyot tedavisinde olası erken ve geç yan etkiler ve yönetimleri		
Yan etki	Yorum	Yönetim
Erken yan etkiler		
Radyasyon tiroiditi ve geçici tirotoksikoz	Daha çok büyük kalıntı doku varlığında; boyunda hassasiyet, şişlik, ağrı ve yutkunma zorluğu, bazen tirotoksikoz şeklinde kendini gösterir.	NSAI ilaçlara cevap vermeyen olgularda birkaç günlük kortikosteroid tedavisi ile düzelir. T3 yüksekliği öyküsü olan yaşlı hastalarda ek olarak beta bloker ve antitiroid eklenebilir.
Tümör/metastazlarda ödem	Beyin ve vertebral/spinal metastazlar kompresyon/nörojenik semptomlara ve ağrıya neden olabilir.	Birkaç günlük kortikosteroid tedavisi ile şikayetlerde rahatlama sağlanır.
Sialadenit	Daha çok parotis bezlerinde ve çift taraflı izlenir.	Hidrasyon ve siyalojen (asidik şeker, limon ve sakız) kullanımı ile risk azalır.
Gastritis	Parietal hücrelerin irradyasyonu gastrite neden olabilir.	Genellikle geçici ve kendiliğinden düzelir. H2-bloker kullanılabilir.
Kemik iliği baskılaması	Kan sayımı ve böbrek fonksiyonları normal hastada genelde geçicidir. I-131 aktivitesine bağlı olarak lökosit ve trombositlerde azalma izlenir.	Riskli hastalarda kan sayımı yakından takip edilmeli, tedavi araları açılmalıdır.
Fasiyal sinir paralizisi	Şiddetli parotis enflamasyonundan kaynaklanan nadir bir komplikasyondur.	Antienflamatuvar tedavi ile hızlı bir şekilde düzelir.
Rekürren sinir zayıflığı	Siniri çevreleyen büyük kalıntı veya metastatik dokunun enflamasyonuna sekonder gelişen çok nadir bir komplikasyondur.	Steroid tedavisine cevap verir. Çift taraflı olursa trakeostomi gerekebilir.
Alopesi/saç dökülmesi	Hafif genel saç dökülmesi şeklindedir. Lateralden başlayan kaş ve nadiren kirpik dökülmesi eşlik eder.	Ötiroid durumda 3 ay içinde düzelir. Vitamin ve mineral eksikliği varsa tedavi edilmelidir.
Kserostomi/diş problemleri	Yüksek kümülatif aktivitelerde risk artar.	Uygun hidrasyon, ağız ve diş bakımına özen gösterilmelidir.
Tat ve koku almada bozukluk	Yüksek kümülatif aktivitelerde risk artar. Birkaç gün içinde başlar, birkaç hafta devam edebilir.	Genelde geçici ve kendiliğinden düzelir. Uygun hidrasyon önemlidir.
Dakrioadenit	Yüksek kümülatif aktivitelerde lakrimal bezler ve kesede oluşan enflamasyondan kaynaklanır.	Uygun hidrasyon ve göz hijyeni, gerekirse antienflamatuvar ilaç kullanımı.
Epistaksis	Nazal mukozanın yüksek radyasyon dozuna maruz kalması sonucu nadiren gelişir. Dehidratasyon, sigara ve RT öyküsü riski artırır.	Uygun hidrasyon ve nazal bakım önemlidir
Bulantı/kusma	Yüksek aktivitede tedavi gören hastaların neredeyse yarısında bulantı, nadiren kusma şikayeti gelişir. Birkaç saat içinde başlar, birkaç günde geçer.	Antiemetik tedavi (serotonin 5 HT3 antagonistleri) ile kontrol altına alınır. Şiddetli ise steroid eklenebilir.
Hipoparatiroidi/hipokalsemi	Radyoaktif iyot tedavisine bağlı çok nadiren gelişir.	Kalsiyum seviyeleri dikkatle takip edilmelidir.
Hipospermi	Standart tedavi dozlarında geçici olarak sperm sayısında düşme gonadotropinlerde (FSH) artış izlenebilir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski azaltır.
Menstrüel siklus değişikliği	FSH-LH yüksekliği, sıcak basma şikayetinin eşlik ettiği amenore gelişebilir. Tedaviden birkaç menstrüel siklus sonra başlar, 4-10 ay sonra düzelir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski gonadal radyasyon dozunu azaltır.
Radyasyon pnömonisi	Yüksek aktivitelerde tedavi edilen diffüz akciğer metastazlı hastalarda nadiren raporlanmıştır.	Steroid tedavisine cevap verir.

Tablo 1. Devamı

Yan etki	Yorum	Yönetim
Sistit	Literatürde birkaç olgu bildirilmiştir.	Hidrasyon ve sık işeme önerilir.
Beyin ödemi, spinal kord basısı	Büyük beyin ve vertebral/spinal metastazların ödemeine bağlı olarak gelişir.	Bu lezyonlarda cerrahi ve/veya RT önceliklidir. I-131 tedavisi verilecekse eş zamanlı steroid tedavisi başlanmalıdır.
Geç yan etkiler		
Pulmoner fibrozis	Akciğer metastatik hastaların <1'inde izlenir. Yoğun radyoaktif tutulumu gösteren diffüz akciğer metastazlarında, kısa aralıklarla, yüksek tek veya kümülatif aktivitelerde risk artar.	Tedavi araları uygun şekilde açılmalı, hastalar solunum fonksiyon testleri ile yakından takip edilmelidir.
İkinci primer malignensi (lösemi ve solid organ tümörleri)	Çoğu olguda kümülatif I-131 aktivitesi 20-30 GBq'den fazladır ve 5 yıldan sonra ortaya çıkar.	Tedavi aktiviteleri klinik yarar sağlanacak düzeylerde tutulmalı, tedavi periyot araları uygun bir şekilde ayarlanmalıdır.
Kalıcı kemik iliği baskılanması	Yaygın kemik metastazlı ve/veya yüksek kümülatif aktivitelerde, eksternal radyoterapi almış veya yaşlı hastalarda uzun süren veya nadiren ciddi baskılanma olabilir.	Tedavi aktiviteleri klinik yarar sağlanacak düzeylerde tutulmalı, hastalar hematolojik açıdan konsülte ve yakın takip edilmelidir.
Kalıcı hipospermi veya azospermi	<14 GBq I-131 kümülatif aktivitelerinde nadiren gelişir. İnfertilite çok nadiren gelişir.	Riskli hastalarda sperm koruması yapılabilir.
Erken menopoz gelişimi	Daha çok ileri yaş premenapoz kadınlarda izlenir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski azaltabilir.
Kronik kserostomi, tat ve koku bozukluğu	Sık ve yüksek aktivitelerde tedavi edilen hastalarda görülebilir.	Uygun hidrasyon, siyalojen kullanımı riski azaltır. Gerekirse parasempatomimetikler/kolinerjik ajan (pilocarpin) tedavisi verilebilir.
Kronik göz kuruluğu, epifora, nazolakrimal kanal tıkanıklığı	Yüksek aktivitede tedavi gören hastalarda gelişebilir	Obstrüktif olgularda kanal irrigasyonu, nadiren dakriyosistorinostomi gerekebilir.

Erken Yan Etkiler

Akut Radyasyon Hastalığı

Yüksek aktivitede (>7,4 GBq) RAİT verilen hastaların yaklaşık üçte ikisinde baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, sersemlik, mide bulantısı, nadiren kusma şeklinde akut radyasyon hastalığı sendromu ortaya çıkar. Semptomlar genellikle uygulamadan birkaç saat sonra başlar ve 24-36 saat içinde kendiliğinden veya semptomatik tedavi ile geçer. Bu semptomların ciddiyeti radyasyon dozu ile doğru orantılıdır (1).

Boyunda Ödem

Boyun deri altı dokularında yaygın ağrısız ödem hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Tükürük bezi şişmesi ve tiroiditten ayrı bir reaksiyondur. Boyun ödemi genellikle I-131 uygulamasından 1-2 gün sonra başlar ve tedaviden sonra bir hafta içinde kendiliğinden düzeler. I-131 tedavisine bağlı ödemin patofizyolojisi net değildir. Ödemin derecesi genellikle hafiftir, ancak büyük bir rezidü tiroid dokusu varsa önemli olabilir ve bu durumda hastada akut ağrılı radyasyon tiroiditi gelişebilir. Şiddetli boyun ödemi ağrı dışında yutkunma veya solunum

zorluğuna neden olabilir. Bu durumda günde 20-40 mg/gün metilprednizolon gibi kortikosteroidler şikayetin düzelmesini sağlar (1).

Bulantı, Kusma, Gastrit

Bulantı I-131 tedavisinden sonra en çok görülen yan etkidir. Yüksek radyasyon dozuna (>5,55 GBq) maruz kalan hastaların yarısından fazlasında bulantı şikayeti olur. Çocuk ve genç hastalarda daha sıktır. Bulantı şikayeti genellikle I-131 alımından birkaç saat sonra başlar ve bir-iki gün içinde geçer. Bulantının ortaya çıkma mekanizması midenin paryetal hücrelerindeki radyoaktif konsantrasyonundan kaynaklanan radyasyona bağlı gastrit olabilir. Radyasyon dozu arttıkça mide bulantısının daha olası ve daha şiddetli olması beklenir. Bulantısı olan hastaların yaklaşık %10'unda kusma olur. Aşırı hidrasyon bulantı ve kusmayı tetikleyebilir. Hastaların hem rahatlığı hem de tedavi etkinliği açısından kusmanın engellenmesi önemlidir. Bu açıdan hastalara 15-20 dakika önce antiemetik olarak serotonin 5-HT3 antagonisti (Ondansetron 8 mg p.o 2x1) premedikasyonu yapılır, gerekirse kortikosteroid (Deksametazon 4 mg p.o/gün) eklenebilir. İnatçı bulantı-kusma şikayeti olan

hastaların tedavisine ayrıca H2 bloker veya proton pompa inhibitörü eklenebilir. Laksatifler her ne kadar gastrointestinal ve tüm vücut radyasyon dozunu azaltsa da enflamatuvar etki yaratabileceğinden, konstipasyon şikayeti olan hastalar dışında önerilmez. Hastalara az miktarda ve sık beslenme, aşırı yemeden kaçınma önerilir. Sıcak yemekler bulantıyı artırabileceğinden yiyeceklerin oda ısısında olması şikayetleri azaltabilir. Ayrıca hastalara cips, tost, kraker, yoğurt, meyve ve sebze gibi yiyecek yemeleri; yağlı, baharatlı, acı, keskin kokulu yiyeceklerden kaçınmaları önerilir (1,2).

Tükürük Bezi Şişmesi (Siyaladenit)

Hem majör hem de minör tükürük bezleri I-131'i değişik oranlarda (serumdan 20-100 kat daha fazla) konsantre eder ve tükürük salgısında sekrete edilir. Radyoiyotun tükürük bezinde tutulum mekanizması tam aydınlatılamasa da başlıca mekanizmalarından biri sodyum-iyodür simporter (NIS) yolağıdır; ancak bazı yayınlar radyoiyotun tükürük birikiminin tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesinden veya tiroid fonksiyonunun durumundan etkilenmediğini ileri sürmüştür. Radyoiyot esas olarak periduktal kapillerlerden ekstrakte edilir, duktal epitel tarafından konsantre edilir ve intralobüler kanallarının epitelinden tükürüğe ve kanallar aracılığıyla ağız boşluğuna taşınır. DTK tedavisi için uygulanan I-131 dozunun %24'üne kadar tükürüğe geçtiği hesaplanmıştır (3,4,5).

Tükürük bezleri seröz ve müköz hücrelerden oluşur. Temelde parotis seröz, sublingual müköz ve submandibuler bezler miks hücrelerden zengindir. Seröz hücreler amilaz prekürsörü tuz ve zimojen sekrete ederken, müköz hücreler yutmayı kolaylaştıran kayganlaştırıcı ve ağız mukozası için bariyer görevi gören mukus salgılar. Radyoiyot glandüler vaskülatürde endotelial hasarına, kılcal geçirgenlikte artışa, plazma proteinlerinin ve elektrolitlerinin çevredeki interstisyel dokulara sızmasına neden olur. Ayrıca hasarlı intralobüler kanallar, plazma proteinlerinin tükürüğe girmesini filtreleme görevini kaybeder. Bu durumda tükürükte sodyum ve klor miktarında artış, fosfat miktarında azalma, serum amilazında yükselme tespit edilebilir (6,7).

Erken ve geç siyaladenit radyoiyot tedavisinin en sık görülen komplikasyonu olup genellikle çift taraflıdır. Radyasyon dozuna bağlı olarak tüm tükürük bezleri etkilenmekle birlikte radyasyon hasarından en çok parotis etkilenir. Bu tez iki hipoteze dayandırılmıştır. Birincisi parotisin seröz hücrelerinin mukus hücrelerine

göre daha radyosensitif olması ki bu müküs hücrelerinin irradyasyondan sonra daha fazla salgı üretmelerinden ve duyarlılığı azaltmasından kaynaklanıyor olabilir. İkincisi iki tükürük bezinin kinetiğindeki farklılığa dayanır; submandibuler bezler, parotis bezinden daha fazla sürekli uyarılmamış salgı üretir ve bu da muhtemelen duyarlılığı azaltır (1,8,9,10).

Akut siyaladenit tükürük bezlerinin parankimal hücrelerinde radyoiyot konsantrasyonunun oluşturduğu radyasyon hasarı ve hücrelerin enflamatuvar sürecinin aktivasyonu sonucu gelişir. Radyasyon dozuna bağlı olarak gelişen akut enflamasyon, periduktal basınç artışı sonucu kanal daralmasına, tükürük birikimine ve ağrıya neden olur. Özellikle yüksek aktivitede (5,55-7,4 GBq) I-131 tedavisi alan hastaların neredeyse üçte birinde ilk gün majör tükürük bezlerinde şişme ve hassasiyet oluşur. Akut siyaladenit çoğu zaman ilk hafta içinde kendiliğinden düzelmekle birlikte tükürük miktarı ve akımını artırmak ve radyoiyot retansiyonunu azaltmak amacıyla yeterli miktarda hidrasyon, non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar ve ekşi pastiller veya sakız çiğneme hastaların şikayetini düzeltir. Bu önlemler ile çözülemeyen şiddetli semptomatik hastalarda kısa süreli kortikosteroid (örneğin; 20-40 mg/gün metilprednizolon, 20 mg PPI ile) kullanılabilir (1,2,11,12).

Kümülatif I-131 dozu, kalıcı tükürük bezi hasarının gelişmesinde muhtemelen en önemli faktördür. I-131 tedavisini takip eden bir yıl içinde hastalar parotis bezinin gün içinde kısa süreli ağrılı veya ağrısız şişmesinden yakınabilirler. Bu parotid kanalın (Stensen kanalı) hasarlı epitel hücreleri tarafından üretilen salgının viskozitesini kaybetmesi ve çökmesiyle geçici olarak tıkanması sonucu oluşur. Bu şikayet tükürük salgısının arttığı yeme-içme sonrasında belirginleşir. Artan retrograd basınç jel benzeri yumuşak tıkaçın kendiliğinden boşalmasını sağlayabilir. Hasarlı intralobüler kanallardan sodyum ve klorür emilimi bozulacağı için hastalar tuzlu bir tat alabilir (6,9).

Radyoiyot tedavisi alan hastalar sürekli ağız bakımı yapmalı, dehidratasyondan kaçınmalı ve tükürük salgısını azaltacak antikolinergik ilaç kullanımına dikkat etmelidir. Kendiliğinden geçmeyen şikayetlerde sıcak pansuman ve el ayası ile mekanik masaj, çoğu zaman tıkanıklığın giderilmesini sağlayarak şikayeti düzeltir. Süpüratif tükürük ve/veya ateş şikayeti olan hastalarda antibiyotik tedavisine başlanır. Medikal tedaviye cevap vermeyen kanal stenozu, fibrozis ve müküs tıkaçlarının neden olduğu kronik siyaladenit olgularında girişimsel siyaloendoskopi yapılabilir (13,14).

Rekombinant insan tiroid uyarıcı hormon (rhTSH) ile hazırlık yapılan tedavilerde, tiroid hormonu bırakılarak yapılan tedaviye göre I-131'in kan ve tüm vücut klirensinin daha hızlı, spesifik absorbe edilen radyasyon dozunun daha düşük olduğu düşünüldüğünde tükürük bezi yan etkilerinin de daha az olacağı çıkarımı yapılabilir (15). Rosário ve ark. (16) I-131 ablasyondan sonraki ilk hafta içinde gelişen erken, geçici tükürük bezi semptomlarının, rhTSH ile hazırlıktan sonra daha az görüldüğü, ancak kalıcı ağrı veya kserostomi riskinin her iki grupta benzer olduğu sonucuna varmıştır. Grewal ve ark. (17) ise geç başlayan tükürük bezi şişmesi riskinin rhTSH ile daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, rhTSH hazırlığı ile yapılan tedavilerde görülen I-131'in kandan ve vücuttan daha hızlı temizlenmesinin, tükürük bezi şişmesi, ağrı, ağız kuruluğu veya tatta değişiklik riskinde bir azalma ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Kronik siyaladenit şikayeti mevcut hastanın I-131 tedavisi almış olması tanıyı kolaylaştırır. Ayırıcı tanıda siyalolit düşünüldüğünde tanı için sonografi yeterlidir. Radyasyon parankimal ve/veya duktal sekretuar hasar yaratabilir. Teknesyum perteknetat sintigrafisi ile parankimal tutulum, kanal sekresyon klirensi gerçek zamanlı olarak tetkik edilebilir. Yapılan çalışmalarda 13,87 GBq I-131 alan hastaların %73'de, 18,5 GBq alanların %80'de ve daha fazla aktivite alanların neredeyse tamamında sintigrafide parankimal ve/veya sekretuar bozukluk tespit edilmiştir (8,10,18,19,20).

Ağrılı ya da ağrısız parotis şişmesi hastaları endişelendirebilir. Özellikle yüksek tek veya kümülatif aktivitede radyoyot tedavisi alan hastaların bu konuda bilgilendirilmesi, gereksiz muayene, müdahale ve antibiyotik kullanımını önler ve daha da önemlisi hastaların nüks endişesini giderir.

Radyasyon siyaladeniti ile bağlantılı olarak tükürük bileşimi değiştiği ve akımı engellendiği için tat bozukluğu, kanal enfeksiyonu, kandidiyazis, kserostomi, kanal stenozu, diş çürüklerinde artış, fasiyal sinir tutulumu, bezlerde atrofi ve nadiren neoplazi gelişebilir.

Tat Bozukluğu

I-131 tedavisinden sonra hastalarda tükürük bezi semptomları ile birlikte metalik veya kimyasal olarak tarif edilen geçici ancak rahatsız edici bir tat bozukluğu gelişebilir. Bu şikayet hastaların çoğunda tedaviyi takip eden birkaç gün içinde başlar ve birkaç hafta sürebilir. Tat bozukluğu, 5,55 GBq I-131 tedavisi alan hastaların %16'sında ve 7,4 GBq alanların %27'sinde bildirilmiştir (11,19). Grewal ve ark. (17) radyoyot ablasyonu alan

hastaların %13'ünde tat bozukluğu geliştiğini, %91'inde şikayetin düzeldiğini bildirmiştir. Ancak yüksek terapötik ve kümülatif dozlarda kalıcı tat bozukluğu gelişebilir.

Muayene edildiğinde hastaların dillerinde papillaların silikleştiği ve dilin parlak bir görünüm aldığı görülür. Tat bozukluğu dilde tat tomurcukları içeren sirkümvallat papillaların yakınında bulunan seröz vasıflı Von Ebner bezlerinin radyasyon hasarı sonucu gelişir. Bu bezler tat değişimlerine hızlı adaptasyon için dil yüzeyini temizleyen ve yağ sindiriminin ilk basamağını oluşturan lingual lipaz salgılar ve tat tomurcuklarını uyararak gıda kimyasallarını taşır. Von Ebner bezlerinden gelen tükürük sıvısının azalması tat tomurcuklarının uyarılmasını engeller. Ayrıca majör tükürük bezlerinin radyasyon hasarı sonucu sodyum ve klorür iyonlarını yeterince emilememesi, tuzlu bir tada neden olur; bu da tat karışımında rol oynar. Bu durumda hastalara yeterli miktarda hidrasyon önerilir (1,9).

Ağız Kuruluğu (Kserostomi)

Kalıcı tükürük bezi hasarının gelişmesinde en önemli faktör kümülatif I-131 dozudur. Bir çalışmada toplam 18,5 GBq alan hastaların %80'inde tükürük bezi fonksiyonunun azaldığını göstermiştir (10). Başka bir çalışmada ortalama kümülatif I-131 dozu 13,87 GBq olan hastaların %75'inde tükürük klirensi oranlarının yaklaşık %40 azaldığını göstermiştir (8). Hem majör hem de minör tükürük bezleri etkilenmekle birlikte en çok parotis bezi hasarı semptomatiktir. Parotis bezi etkilenen hastaların çoğunda kserostomi olsa da, diğer tükürük bezleri etkilenmeyen hastalarda ağız kuruluğu şikayeti olmayabilir. Ağız kuruluğu gelişen hastaların bir kısmı yaşam kalitesini azaltan yutma-yutkunma zorluğundan da şikayet edebilir (21).

Kserostomiye azaltmak için hidrasyon ve radyoyotun tükürük bezlerinden geçiş süresini hızlandırmak için siyalojen ajanların kullanımını esastır. Şiddetli kserostomi olgularında tükürük salgısını artırmak için bir parasempatometik (kolinerjik) ajan olan pilokarpin (3x5 mg PO) kullanılabilir (1,22).

Yüksek terapötik doz öncesinde radyoprotektif bir ajan olan amifostin kullanımının siyaladenit ve kserostomi riskini azalttığına dair yayınlar mevcut olmakla birlikte aksi yayınlarda mevcut olup pratikte tercih edilmemektedir (23,24).

Diş Problemleri

Tükürük, ağız sağlığının korunmasında hayati işlevlere sahiptir. Bu nedenle kserostomi sadece yaşam kalitesini

kalıcı olarak bozmakla kalmaz, aynı zamanda çürük ve diş çekimi riskini de artırabilir. Yüksek terapötik ve kümülatif dozlarda radyoiodot tedavisi almış, özellikle kserostomi gelişen hastalarda diş problemlerinde artış saptanmıştır (25). Topikal florür uygulamaları, florürlü ağız gargaraları ve diş macunu şeklindeki florür tedavisi, radyasyona ilgili bu tür çürüklerin başlamasını önleyebilir (1,26). Yüksek terapötik ve kümülatif dozda radyoiodot tedavisi almış ve/veya kserostomi gelişen hastalara yaşam boyu düzenli ağız ve diş bakımı ve yakın takip önerilmelidir.

Oral Enfeksiyonlar ve Stomatit

Özellikle yüksek aktivitede radyoiodot tedavisi alan hastalarda kserostomi ve kötü ağız hijyeni oral bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar için predispozandır (27). 7,4 GBq I-131 tedavisinden sonra ilk hafta içinde gelişen birkaç oral stomatit olgusu bildirilmiştir (9,28). Radyoiodotun majör ve minör tükürük bezlerinden sekresyonu ve oral kavitede birikmesiyle mukozal irradasyon, daha az bir ihtimalle iyot reaksiyonu sonucu stomatit gelişmiş olabilir. Steril stomatit tedavisinde steroidli veya lidokainli topikal jel veya gargara kullanılabilir. Bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişirse kaynağa özgü tedavi verilmelidir (1).

Dakrioadenit, Göz Kuruluğu ve Nazolakrimal Kanal Obstrüksiyonu

Lakrimal bezler, lakrimal kese ve nazolakrimal kanal NIS içerdiğinden özellikle yüksek aktivitede (>7,4 GBq) tedavi sonrası 3-16 ay içinde oluşabilen, erken dönemde çoğu zaman geçici enflamasyon, geç dönemde nadiren nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile sonuçlanan bir yan etkidir. Hasta epifora veya göz kuruluğundan şikayet eder. Bir çalışmada radyoiodot ile tedavi edilen hastaların kontrol grubuna göre daha düşük bir Schirmer test değerine (daha az gözyaşı üretimine) sahip olduğunu göstermiştir. Nadiren kronik kalıcı göz kuruluğu ve nazolakrimal kanal obstrüksiyonu gelişir. Kuru göz ve kanal tıkanıklığı semptomları I-131'in yüksek terapötik dozları ile ilişkili olup, lakrimal bezlerin ve salgılayıcı sistemin direkt I-131 tutulumu ve indirekt olarak gözyaşıyla akımı sonucu geliştiği söylenebilir. Erken gelişen şikayetlerde yeterli hidrasyonla birlikte göz hijyeni ve antienflamatuvar ilaçlar yardımcı olurken obstrüktif olgularda kanal irigasyonu, nadiren de girişimsel cerrahi (dakriyosistorinostomi) gerekebilir (1,29,30,31,32).

Kliniğimizde yüksek kümülatif dozda tedavi alan birkaç hastada girişimsel tedavi gerektiren nazolakrimal kanal obstrüksiyonu gelişmiştir.

Epistaksis

Nazal mukozanın NIS içermesi ve I-131 tutulumu nedeniyle yüksek aktivitede radyoiodot tedavisinden sonra ilk bir ay içinde gelişen nadir bir komplikasyondur. Tedavi sonrası tüm vücut taramalarında nazal aktivite izlenir. I-131 tedavisinin burun boşluğunu kaplayan küçük tükürük bezlerinin doğrudan irradasyonu sonucu geliştiği varsayılır. Aşırı nazal kurulukla birlikte geçici basit burun kanaması olur. Dehidrasyon, sigara, burun boşluğuna radyoterapi öyküsü ve radyasyon dozu bu komplikasyonun gelişmesinde önemli risk faktörleridir (1,2). Kliniğimizde birkaç hastada RAIT sonrası ilk bir ay içinde gelişen burun kanaması şikayeti olmuştur.

Fasiyal Sinir Paralizi

Geçici fasiyal sinir paralizi I-131 tedavisinin çok nadir bir komplikasyonudur (29). Parotis bezinin içinden geçen fasiyal sinirin siyaladenite bağlı enflamasyon nedeniyle sıkışması sonucu geliştiği varsayılır. Enflamasyon tedavi edildiğinde düzelir. Kliniğimizin 17 yıllık deneyiminde bir hastada tedavinin ilk gününde gelişen ve hızla düzelen yüz felci gelişmiştir.

Rekürren Laringeal Sinir Zayıflığı

Siniri çevreleyen büyük bir bakiye tiroid veya tümöral dokunun yüksek dozda irradasyonu sonucu olabilen çok ender bir komplikasyondur. Literatürde tirotoksikozis ve tiroidektomi sonrası radyoiodot tedavisine bağlı geliştiği bildirilen sadece birkaç olgu vardır. I-131 tedavisinden hemen sonra nöropraksi sonucu vokal kord disfonksiyonu şeklinde ortaya çıkar. Tek veya çift taraflı olabilir. Ödem ve stridor gelişir. Medikal tedavisinde steroid kullanılabilir. Çift taraflı olursa trakeostomiye ihtiyaç duyulabilir (30,31).

Özofagus Darlığı

Literatürde meme kanseri nedeniyle daha önce göğüs bölgesine radyoterapi almış bir hastada 5,55 GBq I-131 içeren radyoaktif kapsülün proksimal özofagusta kazara 2 saat takılı kalması neticesinde direkt radyasyon maruziyeti nedeniyle gelişen özofagus darlığı olgusu bildirilmiştir (32).

Alopesi-Saç Dökülmesi

Radyoiodot tedavisi gören hastalarda geçici, hafif saç dökülmesi az rastlanan bir durum değildir. Hastalar genel saç dökülmesi ve lateralden başlayan kaş ve daha nadiren kirpiklerinin dökülmesinden şikayet eder. Şikayet tedaviden birkaç hafta sonra başlar ve iki üç ay içinde

normale döner. Bu, hem folikül hücrelerinin radyasyon hasarından, hem de hastaların geçici hipotiroidik durumundan kaynaklanabilir. Tirotoksik hastaların I-131 ile tedavisinden sonra gelişen hipotiroidizm durumunda da benzer şekilde saç dökülmesi gelişebilir. Bunun en iyi açıklaması, folliküller arasında döngüsel normal saç köklerinin düzenli aralıklarla kendiliğinden dökülmesi gerekirken, hipotiroidizm sırasında bu döngünün durmasıdır. Hipotiroidinin neden olduğu vitamin ve minerallerin emilim bozukluğu da saç dökülmesine katkıda bulunabilir. Bu süreç, saç köklerinin normal rastgele döngülerine dönmesiyle yaklaşık üç ay içinde durur. Vitamin-mineral eksikliğinde yerine koyma tedavisi uygulanır (1,11).

Radyasyon Tiroiditi ve Geçici Tirotoksikozis

Bu komplikasyonun görülme sıklığı kalıntı tiroid dokusu miktarı ve uygulanan radyoaktif aktivitesi ile doğrudan ilgilidir. Büyük bir kalıntı dokunun yüksek radyasyon dozuna maruz kalması sonucu gelişen enflamasyon tiroid dokusunda veya boyunda hassasiyete, eritem ve ödeme, yutkunurken ağrı, nadiren hava yolu obstrüksiyonuna ve bazı hastalarda tirotoksik duruma neden olabilir. Semptomlar genelde tedaviden 1-10 gün sonra başlar. Hafif semptomlar genellikle non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla geçer. Daha şiddetli olgularda kortikosteroid tedavisi (30 mg/gün prednizon) semptomların hızla düzelmesini sağlar. Tama yakın tiroidektomi yapılamayan hastalarda bu durumdan sakınmak için düşük aktivitede, daha sonra gerekirse yüksek aktivitede I-131 ablasyon uygulanabilir. Ablasyon öncesi tirotoksik durumdaki hastalar olabildiğince ötiroid hale getirilmelidir. Bu durum yaşlı hastalarda daha ciddi problemler yaratabilir. Tiroid fırtınası durumunda kortikosteroid, ciddi adrenerejik semptomlar eşlik ediyorsa beta bloker, gerekirse anti-tiroid ilaçlar ile semptomlar kontrol altına alınabilir. Nadiren plazmaferez gerekebilir (1,33,34).

Hipoparatiroidi/Hipokalsemi

Tiroidektomiden sonra hipoparatiroidinin en belirgin nedeni, paratiroid dokusunun çıkartılması veya vasküler yapısının zarar görmesidir. Hipoparatiroidi çoğu zaman geçici nadiren kalıcı olabilir. Tiroidektomiden sonra hipokalsemi semptomları ilk 48 saat içinde görülmeyebilir. Hipoparatiroidizm gelişen hastalarda oral kalsiyum ve aktif vitamin D kombine tedavisi genellikle yeterlidir. Radyoaktif tedavi alan çok az hastada hipoparatiroidizm bildirilmiştir. Bundan yola çıkarak bu komplikasyonun

doz bağımlı olmadığı söylenebilir. Glazebrook, hipoparatiroidizm semptomları gösteren RAİT gören 53 hastanın %58'inin azalmış paratiroid rezervi olduğunu raporlamış, bu durumun, zorlu diürezis takiben tuz ve su yüklemesinden kaynaklanan kalsiyum seviyelerinin korunamaması olarak tanımlamıştır. Bu hastaların ablasyon öncesinde kalsiyum değerlerinin diğer hastalara oranla düşük olduğunu saptamış, paratiroid rezervinin önceden var olan gizli bozukluğunun I-131 tedavisi ile ortaya çıktığı sonucuna varmıştır (35,36,37).

Radyoaktif uygulamasının bir sonucu olarak hipoparatiroidizm çok nadir olmakla birlikte hastaların serum kalsiyum seviyeleri dikkatle izlenmelidir.

Gonadal Hasar

Gonadal radyasyonun zararlı etkileri doğrudan gonadlar tarafından absorbe edilen kümülatif doz ile ilgilidir. Standart tedavi dozlarında geçici etkiler izlenirken kalıcı hasar riski kümülatif doz ile doğru orantılıdır. Bu etki ayrıca hastanın cinsiyeti, yaşı, metastatik dokuların gonadlara yakınlığı, hidrasyon, bağırsak ve mesane aktivitesinden etkilenir. Absorbe edilen radyasyon dozu hipotiroidik koşullar altında belirgin olarak yükselir (38). Kadın ve erkeklerde gonadların radyasyona maruziyetini azaltmaya yönelik önlemler arasında yeterli hidrasyon, sık idrara çıkma ve kabızlıktan kaçınma yer alır. Her iki cinste hastaların radyoaktif uygulamalarından sonra en az 6 ay gebelikten korunması önerilir (1,28,39).

Kadınlarda Menstrüel Siklus Değişikliği, Erken Menopoz, Gebelik

Menstrüel düzensizlikler ve geçici amenore yüksek aktivitelerin uygulanmasından sonra genç kadınların yaklaşık %30 kadarında bildirilmiştir. İodoproteinlerin kan dolaşımı, mesane ve barsakta birikimi ve pelvik metastaz varlığı gonadların indirekt irradyasyonuna ve overyan yetmezliğe neden olabilir. Şikayetler I-131 tedavisinden sonra birkaç menstrüel siklus sonra başlar ve 4-10 ay kadar sürebilir (40,41,42). Raymond ve ark. (42) DTK nedeniyle tiroidektomi olmuş, normal menstrüel döngüye sahip 66 kadın hastayı overyan fonksiyonlar için inceledikleri çalışmalarında I-131 tedavisinden sonraki ilk yıl içinde hastaların %27'sinde FSH-LH artışı ile birlikte sıcak basması şikayetinin eşlik ettiği geçici amenore raporlamışlardır. Bu çalışmada uygulanan I-131 aktivitesi, absorbe edilen radyasyon dozu, tedaviden önce kalıntı tiroid dokusunun radyoaktif iyot tutulumu, oral kontraseptif kullanımı veya tiroid otoimmünitesi arasında hiçbir korelasyon olmadığı bulunmuştur

(42). Daha geniş bir seride benzer sonuçlara ek olarak hiçbir hastada infertilitenin gelişmediğini ve doğumsal malformasyon sıklığının artmadığı bildirilmiştir (40). Her iki çalışmada belirleyici faktörün yaş olduğu ve daha yaşlı premenapozal hastalarda genç olanlara göre daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Ceccarelli ve ark. (43) ortalama 3,7 GBq I-131 uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre erken menopoz geliştiğini raporlamıştır. Ancak Manuel Garcia-Quirós Muñoz ve ark. (44) radyoiodot tedavisi alan 202 hastanın kendi akrabaları ile karşılaştırdıkları serilerinde I-131 tedavisinin menopoz, yenidoğan sağlığı, doğurganlık veya menstrüasyonda önemli bir değişiklik yapmadığını bildirmiştir (43,44). Daha geniş başka bir seride benzer sonuçlar elde edilmiştir (45).

Radyoiodot uygulamaları hamile ve emziren kadınlarda kesin kontrendikedir. Radyoiodot uygulamaları öncesinde doğurgan kadınlarda gebeliğin muhakkak dışlanması gerekir. Tercihen uygulamadan bir gün önce beta-hCG bakılmalı, şüphe halinde bir hafta sonra tekrarlanmalıdır. İmplantasyon gerçekleşmeden (gebeliğin ilk 2 haftası) 100 mGy üzerinde radyasyona maruz kalmak düşük ve embriyonun ölümüne neden olur. Gebeliğin bu evresinde radyasyona maruz kalmanın, hayatta kalan embriyolarda organogenez başlamadığından büyük malformasyonlara veya tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açma olasılığı düşüktür. Erken gebelik sırasında radyasyon hasarının "ya hep ya hiç" etkisi olduğuna inanılmaktadır. Gebelikte organogenez (gebeliğin 2 ile 7. haftaları) ve tiroidogenez evrelerinde (gebeliğin 10 ile 12. haftaları) benzer radyasyon eşiklerinde maruziyet fetal tiroid ablasyonu, doğum kusurları, büyüme-gelişme geriliği, IQ'da azalma ve kanser riskinde artış (stokastik etki) ile sonuçlanabilir (41).

Meme dokusunda TSH'den bağımsız olarak laktojenik hormonlarla (prolaktin) NIS ekspresyonu ve dolayısıyla iyot tutulumu arttığından radyoiodot uygulamaları öncesinde emziren kadınların emzirmeyi 6-8 hafta öncesinde kesmeleri ve daha sonra en az 6-12 ay emzirmemeleri istenir. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi I-131'in anne sütüne geçmesi nedeniyle bebek tiroidinde hasara neden olması, ikincisi ise anne meme dokusunda yoğun radyoiodot tutulumunun yaşam boyu stokastik kanserojen etkisidir (33,46).

Erkeklerde Geçici Hipospermi ve Kalıcı İnfertilite

Genç erkeklerde I-131 tedavisinin istenmeyen gonadal etkileri kadınlara oranla daha ciddidir. Bu

spermatogonyanın radyasyona daha duyarlı olmasından kaynaklanır. Spermatogenez 50 cGy dozla geçici olarak baskılanırken, 2 Gy'lik bir dozdan sonra 3 yıla kadar süren azospermi oluşabilir. Daha büyük dozlarda Leydig hücre fonksiyonu etkilenebilir. Etkinin süresi ve şiddeti kümülatif doza bağlıdır. Yüksek kümülatif aktiviteler (500-1000 mCi) ciddi testis hasarına neden olabilir ancak çoğu hasta fertil kalır (1,38,47).

Çoğu çalışmada standart ablasyon ve I-131 tedavi dozlarında (>7,4 GBq) erkeklerin üçte birinde geçici sperm sayısında azalma ve FSH stimülasyonunda artış bildirilmiştir. Bu hastaların testosteron değerlerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca radyoiodot tedavisi almış erkeklerin çocuklarında düşük riski, doğumsal malformasyon, artışı saptanmamıştır (34,38,48). Yüksek kümülatif aktivitelerde tedavi alacak genç hastalarda sperm koruma işlemi düşünülebilir.

Sistit

Sistit radyoiodot tedavisinin nadir bildirilen bir komplikasyonudur (49,50). I-131 klirensinin ana yolu böbrekler ve mesane yoluyla olduğu için, radyoiodot içeren idrar birikimi bu organda potansiyel olarak enflamasyona neden olabilir. Böbrek ve mesanenin radyasyon dozunu azaltmak için ilk hafta içinde yeterli hidrasyon ve her 1-2 saatte bir içeme önerilir.

Beyin Ödemi

Beyin metastazlarının radyoiodot ile tedavisi ödem, kanama ve nörolojik defisitlere neden olabilir. Nöroşirurjik rezeksiyon veya stereotaktik radyocerrahi geleneksel olarak tedavinin temel dayanağıdır ve sağkalımı artırabilir. Bununla birlikte, RAİT düşünülüyorsa, daha önce stereotaktik radyocerrahi ve TSH ile indüklenen tümör boyutunda potansiyel büyüme ve RAİT'nin enflamatuvar etkilerini azaltmak için eşzamanlı kortikosteroid tedavisi önerilir (1,33).

Spinal Kord Kompresyonu, Radyasyon Miyelopatisi

Vertebral metastatik lezyonlarda RAİT nedeniyle gelişen kord bası semptomları nadirdir, ancak ciddi olabilir. Semptom oluşması durumunda kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir. Spinal kord kompresyonu veya sinir kökü sıkışması gibi nörolojik komplikasyonlar için radyoterapi ve/veya dekompresif cerrahi yapılmalıdır (1,33). RAİT verilen spinal kord kompresyonu olan 62 yaşında kadın hastada tedavide 34 ay sonra gelişen bir miyelopati olgusu rapor edilmiştir (51).

Geç Yan Etkiler

Kemik İliği Toksikitesi

Radyoyot uygulamalarında kritik organ kemik iliğidir. Genel olarak güvenli bir radyoyot uygulaması için kabul edilen kan dozu <2 Gy, 24. saat tüm vücut retansiyonu 4,44 GBq ve 48. saat akciğer retansiyonu 2,96 GBq'dir (52,53). Standart aktivitelerde I-131 tedavilerinden 6-10 hafta sonra lökosit ve trombosit sayıları düşebilir ve genellikle 12 haftaya kadar normal aralığa geri döner. Tedavi öncesinde kan sayımı ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bu yan etki nadirdir ve nadiren semptom verir. Kan dozu >2 Gy olan hastalarda bazen enfeksiyon veya kanamalarla giden kemik iliği baskılanması bildirilmiştir (28). Dozimetrik bir çalışmada 3 Gy'in altında kan dozunda kalıcı kemik iliği supresyonu gözlenmemiştir (54). Bununla birlikte yüksek aktivitede tedavi planlanan metastatik hastalarda güvenli olarak kabul edilen kan dozu 2 Gy'nin altında tutulacak şekilde dozimetrik çalışma yapılması önerilir. Yaygın kemik metastazı varlığında ve yüksek kümülatif aktivitede tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesinde kan sayımı ve böbrek fonksiyonlarına bakılmalıdır. Özellikle yaşlı veya eksternal radyoterapi almış hastalarda ve yüksek kümülatif aktivitelerde (>22,2 GBq) daha uzun süren veya nadiren kalıcı kemik iliği baskılanması olabileceğinden hastalar dikkatli ve yakından takip edilmeli (39,53,55,56).

Lösemi ve Solid İkincil Kanseler

İyonlaştırıcı radyasyon potansiyel olarak kanserojeniktir ve insanlarda tiroid kanserinin bilinen tek nedenidir. Radyoyotun kan ve organlarda emilim veya atılımı ikincil kanser oluşumu için risk teşkil edebilir. Buna rağmen yarar-zarar oranı göz önünde bulundurularak yaygın metastatik hastalıkta radyoyot tedavisinin belli bir üst limitinin olmadığını söylemek mümkündür (17).

Lösemi radyoyot tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Özellikle sık aralarla veya yüksek kümülatif dozlarda tedavi gerektiren yaygın metastatik hastalıkta lösemi riski artar (35,39,57,58).

İki multisentrik çalışmayı içeren geniş bir meta-analizde I-131 tedavisi alan hastalarda göreceli lösemi riski %2,5 olarak hesaplanmış; mesane, meme, santral sinir sistemi, kolon, rektum, sindirim sistemi, mide, pankreas, böbrek, akciğer veya deri melanoma oluşumunda önemli bir risk artışının olmadığı bildirilmiştir (59).

Ortalama 13 yıl takip edilen 6.841 hastanın geriye dönük kohort araştırmasında tüm kanserler ve lösemi için doğrusal doz-yanıt ilişkisi olduğu ve yaklaşık 3,7 GBq I-131 uygulamasının 10 yıllık takipte 10.000 hastada 53

solid malignensi ve 3 lösemiye neden olacağı tahmin edilmiştir. Ek olarak, yüksek kümülatif aktiviteler ile kemik ve yumuşak doku kanserleri, kolorektal kanser ve tükürük bezi kanseri riski arasında güçlü bir ilişki belirlenmiş, ancak kemik ve yumuşak doku kanserleri ek olarak alınan eksternal radyoterapi maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada genç hastalarda I-131'in kanserojenik etkisi saptanmamıştır (60).

Çoğu kohort çalışmasında I-131 tedavisi ile meme kanseri riski arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır (60,61). Bununla birlikte tiroid kanseri ile meme kanserinin birlikte görülme olasılığı radyoyot tedavisinden bağımsız olarak çift yönlü artar (62,63). Benzer şekilde primer tiroid kanseri olan kişilerde, genel popülasyona kıyasla ikinci bir primer kanser geliştirme riskinin %30 arttığını, diğer taraftan birçok primer kanser türünden sonra gelişen tiroid kanseri riskinin arttığını gösteren geniş kohort araştırmaları mevcuttur (64).

Yüksek kümülatif radyoyot dozlarında ikinci primer kanser riski yeterli hidrasyon, siaojenler ve kabızlık durumunda barsak hareketini artıran laksatif kullanımı ile en aza indirilebilir.

Pulmoner Fibrozis

DTK hastalarında diffüz akciğer metastazları radyoyot tutulumu gösterdiğinde, yüksek kümülatif aktivitelerde tedavi özellikle çocuklarda ve gençlerde daha uzun sağkalım süresine veya tam iyileşmeye yol açar (65). Bununla birlikte bilateral diffüz akciğer metastazlı hastalarda radyasyon pnömonisi ve pulmoner fibrozis için risk teşkil edebilir (39,66,67,68).

Radyasyon pnömonisi daha çok yüksek aktivitelerde tedavinin (>9,25 GBq) nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir (66). Bugün kabul edilen görüş diffüz akciğer metastazları I-131 tutulumu gösterdiği ve klinik yarar görüldüğü sürece tedaviye devam edilmesidir. Akciğerde absorbe edilen dozun doğru hesaplanması, akciğerin anatomik yapısı nedeniyle zordur (68). Sabit aktivite yaklaşımı hastanın bireyselliğini dikkate almamakla birlikte, klinik olarak kıyaslandığında daha yaygın olarak benimsenmektedir. Ciddi yaşamsal problemler hızla gelişebileceğinden, radyasyon pnömonisi oluşma riski mevcut hastalar yakından izlenmelidir. Semptomlar ilerleyici veya şiddetli ise steroid tedavisi başlanmalıdır. Ancak semptomu olmayan hastalarda I-131 tedavisinden önce profilaktik steroid kullanımı, ilaç kesildiğinde radyasyon pnömonisinde alevlenme yapabileceğinden önerilmez (1). Son dönem hastalarda akciğer nakli tek uygun seçenek olabilir (69).

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarında Bozulma

Vasil'ev ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada 40,7 GBq ve daha fazlasına kadar olan önemli terapötik aktivitelerde bile hepatoselüler ve böbrek yetmezliğinin klinik belirtileri gözlenmemiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında, RAİT sonrası absorptif ve sekretuar hepatositik fonksiyonda azalma, hippuran yarı ömrü periyodunda artış ve toplam renal fonksiyonda azalma görülmüştür. Ortaya çıkan değişiklikler orta düzeyde, durağan ve hem hipotiroidizm hem de radyasyon faktörü ile ilgili olarak bulunmuştur (70).

Sonuç

Sonuç olarak, radyoaktif iyot 1940'lardan bu yana hipertiroidi ve iyi DTK'nin ablasyonu ve metastazlarının tedavisinde çok yaygın ve güvenli bir şekilde kullanılan ve klinik yararlı en çok bilinen teranostik radyonüklittir. Kullanımı iyonize radyasyonun olası stokastik ve deterministik yan etki ve komplikasyonları açısından risk teşkil etse de bu komplikasyonlar nadiren yaşamı tehdit eder. Çoğu iyi tolere edilebilen geçici vasıfta olup nadiren kronik yan etkiye neden olur. Genel kural olarak yaşam kalitesi göz önünde bulundurularak yan etki ve komplikasyon riski en az, lezyon radyasyon dozu en yüksek tutulacak şekilde ve zaman aralığında tedavi planlanmalıdır.

Kaynaklar

- Mazzaferri EL, Amdur RJ. Essentials of thyroid cancer management. Vol 129. Springer Science & Business Media, 2006.sayfa.267-279.
- Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986;27:1519-1527.
- McCall M, Timm L, Frenkel E. CHEWING TOBACCO AND RADIOIODINE. The Lancet 1967;289:902.
- MYANT NB. Iodine metabolism of salivary glands. Ann N Y Acad Sci 1960;85:208-214.
- Mishkin FS. Radionuclide salivary gland imaging. Semin Nucl Med 1981;11:258-265.
- Maier H, Bihl H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. Acta Otolaryngol 1987;103:318-324.
- Mason DK, Harden RM, Alexander WD. The salivary and thyroid glands. A comparative study in man. Br Dent J 1967;122:485-489.
- Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:535-540.
- Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003;13:265-271.
- Albrecht HH, Creutzig H. Funktionsszintigraphie der Speicheldrüsen nach hochdosierter Radiojodtherapie. Laufender Titel: Speicheldrüsenzintigraphie nach Radiojodtherapie [Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. Functional scintigraphy of the salivary gland after high dose radio-iodine therapy (author's transl)]. Rof 1976;125:546-551.
- Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998;39:1551-1554.
- Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. Thyroid 2010;20:1113-1119.
- De Luca R, Vicidomini A, Trodella M, Tartaro G, Colella G. Sialoadenitis: a viable treatment for I(131) induced sialoadenitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52:641-646.
- Meng Q, Fang W, Long X, Deng M, Li J, Ke J. Sialoadenitis combined with an internal stent and postoperative massage as a comprehensive treatment of delayed I131-induced parotitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2017;55:674-678.
- Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 2006;47:648-654.
- Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. J Nucl Med 2008;49:1776-1782.
- Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. J Nucl Med 2009;50:1605-1610.
- Newkirk KA, Ringel MD, Wartofsky L, Burman KD. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. Ear Nose Throat J 2000;79:460-468.
- Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. Br J Radiol 1984;57:323-327.
- Sialadenitis following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1985;26:816-817.
- Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. Head Neck 2011;33:686-690.
- Silberstein EB. Reducing the incidence of 131I-induced sialadenitis: the role of pilocarpine. J Nucl Med 2008;49:546-549.
- Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose

- radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1778-1785.
24. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, et al. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment. Results of a double-blinded, placebo-controlled study in patients with differentiated thyroid cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175:6-12.
 25. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Müller-Brand J, Müller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007;48:1620-1625.
 26. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46:261-266.
 27. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:2214-2221.
 28. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
 29. Levenson D, Gulec S, Sonenberg M, Lai E, Goldsmith SJ, Larson SM. Peripheral facial nerve palsy after high-dose radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1994;120:576-578.
 30. Lee TC, Harbert JC, Dejter SW, Mariner DR, VanDam J. Vocal cord paralysis following I-131 ablation of a postthyroidectomy remnant. *J Nucl Med* 1985;26:49-50.
 31. Cambil T, Gil E, Ponce C, Ruiz JV, Castro J. Paresia bilateral de cuerdas vocales tras tratamiento con radioiodo [Bilateral vocal cords paresis following iodine therapy]. *Rev Esp Med Nucl* 2003;22:97-99.
 32. Lee TH, Yaqub A, Norweck J, Ahmed M. A case of esophageal stricture after iodine 131 ablation. *Endocr Pract* 2012;18:61-64.
 33. Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B, et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2007;32:696-699.
 34. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr Pract* 2010;16:1064-1070.
 35. Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:803-839.
 36. Winslow CP, Meyers AD. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am J Otolaryngol* 1998;19:401-403.
 37. Glazebrook GA. Effect of decurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function. *Am J Surg* 1987;154:368-373.
 38. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:227-247.
 39. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
 40. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:92-93.
 41. Hyer S, Pratt B, Newbold K, Hamer C. Outcome of Pregnancy After Exposure to Radioiodine In Utero. *Endocr Pract* 2011 Jan 17:1-10.
 42. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:186-190.
 43. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3512-3515.
 44. Manuel García-Quirós Muñoz J, Martín Hernández T, Torres Cuadro A, Cambil Molina T, Castro Montaña J, Sendón Pérez A. Edad de menopausia en pacientes tratadas con I131 por cáncer diferenciado de tiroides [Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine]. *Endocrinol Nutr* 2010;57:105-109.
 45. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36:21-27.
 46. Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:797-826.
 47. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:755-758.
 48. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994;35:1418-1422.
 49. Balan KK, Raouf AH, Critchley M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review. *Br J Radiol* 1994;67:283-291.
 50. DOBYNS BM, MALOOF F. The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1951;11:1323-1360.
 51. Murakami H, Kawahara N, Yahata T, Yokoyama K, Komai K, Tomita K. Radiation myelopathy after radioactive iodine therapy for spine metastasis. *Br J Radiol* 2006;79:45-49.
 52. BENUA RS, CICALA NR, SONENBERG M, RAWSON RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-182.
 53. Benua RS. A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of I-131. *Frontiers in thyroidology* 1986:1317-1321.

54. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003;44:451-456.
55. Drouet M, Hérodin F. Radiation victim management and the haematologist in the future: time to revisit therapeutic guidelines? *Int J Radiat Biol* 2010;86:636-648.
56. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59:45-51.
57. Glanzmann C. Subsequent malignancies in patients treated with 131-iodine for thyroid cancer. *Strahlenther Onkol* 1992;168:337-343.
58. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1-4.
59. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-457.
60. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
61. Reiners C, Schneider R, Platonova T, et al. Breast Cancer After Treatment of Differentiated Thyroid Cancer With Radioiodine in Young Females: What We Know and How to Investigate Open Questions. Review of the Literature and Results of a Multi-Registry Survey. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:381.
62. Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S, Cooksley CS. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 1999;85:696-705.
63. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:225-231.
64. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1819-1825.
65. Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12-19.
66. Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawson RW. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1957;17:1263-1276.
67. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3039-3048.
68. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:337-340.
69. Lee J, Sogutlu G, Leard L, et al. Lung transplantation for pulmonary metastases and radiation-induced pulmonary fibrosis after radioactive iodine ablation of extensive lung metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007;17:367-369.
70. Vasil'ev Lla, Rozdil'skiĭ SI, Tkachenko GI. Radionuklidnye issledovaniia funktsii pečeni i pochek pri rake shchitovidnoĭ zhelezy posle radioĭodoterapii [Radionuclide research on liver and kidney function in thyroid cancer after radioiodine therapy]. *Med Radiol (Mosk)* 1987;32:38-41.