

# İndüklenmiş Hipotiroidizmlili Hastalarda Serebral Kan Akımı Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Cerebral Blood Flow Alterations in Patients with Induced Hypothyroidism

### İlknur Işık

M.D.  
Erciyes University  
iisik@erciyes.edu.tr

### Ahmet Tutuş

Professor of Nuclear Medicine  
Erciyes University  
tutus@erciyes.edu.tr

### Mustafa Kula

Professor of Nuclear Medicine  
Erciyes University  
mkula@erciyes.edu.tr

### Ali Saffet Gönül

Assoc. Professor of Psychiatry  
Ege University  
ali.saffet.gonul@ege.edu.tr

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada; indüklenmiş hipotiroidizmin bölgesel serebral kan akımı üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Aralık 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında total veya totale yakın tiroidektomi operasyonu yapılan ve I-131 tedavisi verilmesi planlanan iyi diferansiyeli tiroid kanserli 33 hasta alındı. Hastaların hipotiroidiye girme süreleri  $32,06 \pm 11,12$  gün ve TSH düzeyleri  $69,41 \pm 28,48$  [JlU/ml] idi. Tc-99m HMPAO (heksametil propilenamin oksim) beyin SPECT görüntüleri elde edildi. Ablasyon tedavileri verilip L-tiroksin ile supresyon tedavisi başlandıktan yaklaşık 6-8 hafta sonra hastalar ötiroid hale geldiğinde çalışmalar tekrarlandı. Rekonstrükte edilen beyin SPECT görüntüleri SPM2 (statistical parametric mapping 2) metodu kullanılarak değerlendirildi. Bilateral prefrontal, limbik, parietal, oksipital ve temporal bölgeler ve tüm beyinden alınan ROI'lerdeki (region of interest (ilgi alanı)) aktivite, ROI alanı içindeki vokal sayısına bölünerek ortalama sinyal oranı elde edildi. Alınan tüm değerler, tüm beyinden alınan ortalama değere orantılandı ve elde edilen tüm oranlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** SPM2 metodu ile değerlendirilen beyin SPECT görüntülerinde; hipotiroidik dönem ile ötiroidik dönem arasında bölgesel serebral kan akımında belirgin değişiklik izlenmedi. **Sonuç:** İndüklenmiş kısa süreli hipotiroidizmin bölgesel beyin kan akımında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: **Hipotiroidizm; Beyin SPECT, SPM**

### Abstract

**Purpose:** In this study; it was aimed to show the affect of induced hypothyroidism on regional cerebral blood flow.

**Material and Methods:** In our study, 33 total or near total thyroidectomy patients with well-differentiated thyroid carcinomas who admitted to our department for I-131 therapy between December 2006 and January 2008 were included. The mean interval for diagnosing hypothyroidism was  $32.06 \pm 11.12$  day and the mean TSH level was  $69.41 \pm 28.48$  [JlU/ml]. Tc-99m HMPAO (hexamethyl propilenamin oksim) brain SPECT images were taken. Euthyroidism was established 6-8 weeks after application of ablation therapy and L-thyroxin suppression treatment, and Tc-99m HMPAO brain SPECT studies were repeated. The reconstructed brain SPECT images were evaluated with SPM2 (statistical parametric mapping 2) method. The activity in ROI's (region of interest) taken from bilateral region of prefrontal, limbic, parietal, occipital, temporal and global brain were divided to voxel numbers in same ROI and mean signal rate were obtained. All ratios were assessed statistically.

**Results:** In brain SPECT images that were analyzed using SPM2 method, no significant change between hypothyroidic and euthyroidic period was detected.

**Conclusion:** It is demonstrated that induced short-term period of hypothyroidism does not alter regional cerebral blood flow.

Key words: **Hypothyroidism; Brain SPECT, SPM.**

Submitted : April 07, 2009  
Revised : July 20, 2009  
Accepted : July 12, 2010

### Corresponding Author:

Dr. İlknur Işık  
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı 38039  
Kayseri - Turkey

Phone : +90- 352 4374937  
e-mail : iisik@erciyes.edu.tr

## Giriş

Tiroid hormonu, santral sinir sisteminin fonksiyonel gelişimi ve yaşam boyunca olgunlaşması için gerekli olan önemli bir hormondur. Klinik psikiyatrik semptomları aşık olan hipotiroid hastalarda bölgesel serebral kan akımında azalma rapor edilmiştir (1). Ancak, I-131 ile ablasyon tedavisi öncesi, tiroid hormonu replasman tedavisi kesilen ve hipotiroid hale getirilen (indüklenen geçici hipotiroidizm) diferansiye tiroid kanserli hastalarda bölgesel serebral kan akımı değişiklikleri yeterince aydınlatılmamıştır. Total tiroidektomi sonrası I-131 tedavisi alacak olan hastalarda depresyona kadar varan değişik psikiyatrik semptomlar görülmekle birlikte, psikiyatrik semptomlar ile bölgesel kan akımı değişiklikleri arasındaki ilişki de net olarak bilinmemektedir. Az sayıda yapılan çalışmalarda indüklenmiş hipotiroidizmde bölgesel serebral kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma görüldüğü bildirilmiştir (2,3).

Çalışmamızda, indüklenmiş hipotiroidizmde gelişebilecek bölgesel serebral kan akımı değişikliklerinin araştırılması, tiroid hormon replasmanı sonrası bölgesel serebral kan akımındaki değişikliklerinin geri dönüşümünün olup olmadığının belirlenmesi planlandı.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmamıza Aralık 2006 - Ocak 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na diferansiye tiroid kansinomu tamsıyla başvuran ve radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi planlanan 33 hasta alındı. Anamnezinde serebrovasküler hastalık, epilepsi, senil demans, parkinson hastalığı, geçirilmiş depresyon, alkol veya ilaç bağımlılığı olan hastalar ile nöroleptik ve antidepresan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Radyoaktif iyot tedavisinden yaklaşık üç hafta öncesinden L-tiroksin tedavisi kesilmiş ve TSH düzeyleri  $>30$  (j.IU/ml) olduğunda onam formu alman hastalara beyin SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) çalışması yapıldı. L-tiroksin ile supresyon tedavisi başlandıktan yaklaşık 6-8 hafta sonra hastalar ötiroid hale geldiğinde çalışma tekrarlandı.

## Beyin Perfüzyon SPECT çekimi ve değerlendirilmesi.

Her hastaya serebral kan akımını göstermek amacıyla Tc-99m HMPAO (heksametil en propilenamin oksim) SPECT görüntülemesi yapıldı. Beyin perfüzyon SPECT uygulama kılavuzuna göre, hastalar istirahat halindeyken 15 mCi Tc-99m HMPAO iv olarak enjekte edildikten sonra beyin SPECT çalışması yapıldı.

Tc-99m HMPAO (Brain-SPECT, Medi-Radiopharma LTD, Hungary) üretici firmanın önerisine göre hazırlandı. Jeneratörden taze sağlanmış Tc-99m aseptik koşullar altında 5 ml'de maksimum 60 mCi olacak şekilde hazırlandı ve HMPAO şişesi içerisine enjekte edildi.

Kelebek ya da kanül ile damar yolu açılan, sessiz ve sakin bir ortamda istirahat ettirilen hastaya hazırlanan radyofarmasötik 15 mCi enjekte edildi. Enjeksiyondan 30-60 dakika sonra beyin perfüzyon SPECT çekimi yapıldı.

Görüntüler, paralel delikli, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör takılı çift başlıklı gama kamera sistemi (Siemens ECAM; Siemens Medical Systems, Hoffman Estates, IL USA, 1999) kullanılarak elde edildi. SPECT çekim parametreleri, Tc-99m için 140 keV fotopiki ve %20 pencere aralığında, 128x128 matrix, "step and shoot" modunda, 20'şer saniyelik toplam 64 adet tomografik görüntülerden oluşmaktaydı. Ham veriler "back projection" tekniği ile Butterworth filtresi kullanılarak rekonstrükte edildi ve görüntülerden sagittal, koronal ve transaksial kesitler alınarak kantitatif olarak değerlendirildi.

**Beyin Perfüzyon oranlarının hesaplanması.** SPECT görüntüleri MATLAB yazılımında çalışan SPM2 (statistical parametric mapping 2) programı kullanılarak analiz edildi. Rekonstrükte edilen beyin SPECT görüntüleri, MRico programı kullanılarak ANALYZE formatına dönüştürüldükten sonra SPM2 programının içindeki *SPECT template* kullanılarak normalize edildi. Normalizasyon, linear ve non-linear adımlardan oluşur ve bu adım sonunda her görüntü aynı stereotaktik alan içinde yayılmış olur. Normalize olan görüntü daha sonra 8 mm bir Kernel ile yumuşatıldı. Tüm beyinlerin benzer bir stereotaktik alanda olmasından faydalanılarak işaretlenen bilateral prefrontal, limbik, parietal, oksipital ile temporal bölgeler ve tüm beyinden alınan ilgi alanlarındaki (ROI) aktivite, ROI alanı içindeki voksel sayısına bölünerek ortalama beyin perfüzyon sinyal oranı elde edildi ve elde edilen oranlar tüm beyin ortalama sinyal oranına bölünerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Analiz.** Elde edilen verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Nicel veriler aritmetik ortalama ve standart sapma (ort $\pm$ SS) olarak gösterildi. Hastaların hipotiroidik ve ötiroidik dönemdeki hormonal değerleri ve bölgesel beyin perfüzyon oranları "bağımlı gruplarda student

T-testi" ile karşılaştırıldı. 0,05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Aralık 2006 - Ocak 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tiroid Konseyi'ne bilateral total veya totale yakın tiroidektomi operasyonu yapılan, diferansiye tiroid karsinomu tanısı alan ve radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi planlanan 33 hasta (30 kadın, 3 erkek, yaş aralığı 25-65) çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortalama hipotiroidiye girme süreleri 32,06 ± 11,12 gün olup TSH

düzeyleri 69,41 ± 28,48 µj.IU/ml iken bazal çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalarının demografik özellikleri ve L-tiroksin kesildikten sonra hipotiroidiye girme süreleri Tablo I'de görülmektedir.

Hipotiroid ve ötiroid dönemdeki beyin perfüzyon SPECT ile alman görüntülerden elde edilen bölgesel perfüzyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05; Tablo II).

**Tablo I.** Hastalarının demografik özellikleri, hipotiroidiye girme süreleri (n = 33)

Özellik	Değer
Kadm (%)	31 (%94) 2
Erkek (%)	(%6)
Yaş (ort ± SS)	46,70 ± 10,79
Yaş Aralığı (yıl)	25-65
Hipotiroidiye girme süreleri (gün)	32,06±11,12

**Tablo II.** Hipotiroid ve ötiroid dönemde bölgesel beyin perfüzyon oranlarının karşılaştırılması (n: 33; ort ± SS)

	Hipotiroid	Ötiroid	t değeri	P
Sol prefrontal / global	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,02	1,095	0,282
Sol limbik / global	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,477	0,637
Sol oksipital / global	0,26 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,067	0,947
Sol parietal / global	0,26 ± 0,03	0,26 ± 0,03	1,288	0,208
Sol temporal / global	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,198	0,845
Sağ prefrontal / global	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,02	1,017	0,317
Sağ limbik / global	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,02	1,139	0,264
Sağ oksipital / global	0,27 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,028	0,978
Sağ parietal / global	0,26 ± 0,03	0,26±0,0302	1,316	0,198
Sağ temporal / global	0,25 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,240	0,812

### Tartışma

Tiroid fonksiyonu ile kognitif fonksiyon ve duyu durum arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen; tiroid hastalıklarının beyin üzerindeki metabolik etkisini ortaya koyan az sayıda çalışma vardır. Fonksiyonel beyin

görüntülemesi bu ilişkiyi açıklamak için çok uygun yöntemler olsa da tiroid durumunun beyin metabolizması ve serebral kan akımı üzerindeki etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (4).

Kinuya ve arkadaşları, 69 yaşındaki bir hastada aşikar hipotiroidi zemininde gelişen geri dönüşümlü bunamayı, Tc-99m HMPAO kullanarak göstermişlerdir (5). Bu hastada oluşan geri dönüşümlü bunama, serebral kan akımındaki geçici diffüz azalma ile açıklanmıştır. Hasta ötiroid hale geldiğinde beyin SPECT görüntülerinde ve semptomlarda düzelme tespit edilmiştir (5). Forchetti ve arkadaşları, subklinik hipotiroidisi olan Hashimoto tiroititli bir hastada T4 tedavisi öncesi Tc-99m HMPAO kullanarak beyin perfüzyon SPECT çalışması yapmışlardır (6). Bilateral temporal, parietal ve frontal loblarda bölgesel serebral kan akımının azaldığı ve T4 tedavisinden sonra ise aynı bölgelerde aktivitenin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Araştırmanın sonunda hastada oluşan global perfüzyon bozukluğunun, tiroid antikoru sonucu oluşan Hashimoto ensefalopatisine bağlı olabileceği belirtilmiştir (6).

İlmlı hipotiroidizmi olan 10 hastada yapılan bir çalışmada, Tc-99m HMPAO beyin SPECT görüntülerinde sağ parietookspital girus, kuneus, posterior singulat, lingual girus ve insula ile pre-postsentral girusta hipoperfüzyon tespit edilmiş ve bu bölgelerdeki perfüzyon bozukluğunun tiroksin tedavisi sonrası yapılan kontrollerde de normale dönmediği görülmüştür (7).

I-131 ile ablasyon tedavisi öncesi, tiroid hormonu replasman tedavisi kesilen ve hipotiroid hale getirilen (indüklenmiş geçici hipotiroidizm) diferansiye tiroid kanserli hastalarda bölgesel serebral kan akımı değişiklikleri yeterince aydınlatılmamıştır. Total tiroidektomi sonrası hastalarda depresyona kadar varan değişik psikiyatrik semptomlar görülebilmektedir. Aynı şekilde bu semptomlar ile bölgesel kan akımı değişiklikleri arasındaki ilişki de net olarak bilinmemektedir (2). İndüklenmiş hipotiroidizmde yapılan PET çalışmasında bölgesel serebral kan akımında diffüz azalma ve azalmış glukoz metabolizması bildirilmiştir (2).

İndüklenmiş geçici hipotiroidizimli hastalarda Tc-99m HMPAO beyin SPECT ile yapılan bir diğer çalışmada ise; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilateral parietal lobun arka kısımlarında ve kuneusu da içeren bilateral oksipital lobun bir kısmında bölgesel serebral kan akımında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (3). Bu çalışmaya alınan hasta sayısı 24 olup, hastaların sekizinde ise hipotiroid dönemde bölgesel serebral kan akımında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda, indüklenmiş hipotiroidizimli hastalarda hem hipotiroid hem de ötiroid dönemde alınan Tc-99m HMPAO beyin perfüzyonu görüntüleri

karşılaştırıldığında bölgesel beyin perfüzyonu ile ilgili herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu sonuç, Nagamachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile kısmen benzerlik göstermektedir (3).

Geçici hipotiroidizmde hipotiroid ve ötiroid dönemler karşılaştırıldığında, hem artmış hem de azalmış radyotraser aktivitesinin gözlemlendiği çalışma da mevcuttur (8). Tc-99m ECD ile yapılan bu çalışmada artmış serebral kan akımının izlendiği bölgeler frontal ve temporal bölgeler ile posterior singulat girus, talamus ve putamen iken, azalmış kan akımının izlendiği bölgeler ise oksipital korteks ile pre ve postsentral girus olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak; bu çalışmada ötiroid olmayan kişilerde tiroid fonksiyonundaki değişikliğin, serebral kan akımı radyofarmasötiklerinin tutulum ve retansiyon mekanizması üzerine etkisinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (8).

Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalardaki sonuçların farklılığı seçilen yöntem ile ilişkili olabilir. Constant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada indüklenmiş hipotiroidizimli hastalardan elde edilen PET görüntülerinin analizinde iki farklı yöntem kullanılmıştır (2). İlgi alan çizilmesi (region of interest, ROI) ile yapılan analizde hipotiroid dönemde ötiroid dönem ile karşılaştırıldığında serebral kan akımında diffüz azalma ve azalmış glukoz metabolizması gözlenmiş; SPM 96 ile yapılan analizde ise hipotiroidizmde bölgesel serebral kan akımında spesifik bir azalma veya glukoz metabolizması değişikliği tespit edilmemiştir (2).

Bonne ve arkadaşlarının depresyon hastalarında yaptığı diğer bir çalışmada ise Tc-99m HMPAO beyin perfüzyon görüntülerinin ilgi alan çizilmesi ile SPM 99 metodu karşılaştırılmış (9). ROI analizinde depresyonda olan hastalar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında, orbito-meatal hattın 4 cm yukarısından alınan transaksial kesitte sol superior temporal bölge ve sağ oksipital bölgede aktivite tutulum farklılığı izlenmiş. Ayrıca orbito-meatal hattın 6 cm yukarısından alınan kesitte ise sağ parietal bölgede aktivite tutulum karakterinde farklılık gözlenmiştir. SPM sonuçlarına göre ise depresyondaki hastalar, sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında sol parietal lob ile sağ postsentral girus ve sağ inferior parietal lobda hipoperfüzyon tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da benzer olarak bölgesel serebral kan akımını göstermek amacıyla bölgesel ilgi alan çizildi. Bu yöntemden elde edilen sonuçlarda, SPM2 yöntemi ile elde edilene benzer olarak, hem hipotiroid hem de ötiroid dönemler arasında bölgesel serebral kan akımı arasında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızın sonucuna göre indüklenmiş ve kısa süreli hipotiroidizmin bölgesel serebral kan akımında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir. Her ne kadar literatürdeki birçok çalışmadan elde edilen sonuçlar hipotiroidizmde bölgesel serebral kan akımında azalma olduğunu vurgulamış olsa da; bu sonuçlar çalışmalar arası değerlendirme yöntemlerinin farklılığına ve kısa süreli periyottaki hipotiroidik hastaların kişisel karakteristiklerine bağlı olabilir. Hipotiroidinin beyin kan akımı üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için daha geniş popülasyonda yapılan ve kontrol gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1.Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Aburano T, Tsuji S, Hashimoto T. Reversible cerebral hypoperfusion observed with Tc-99m HMPAO SPECT in reversible dementia caused by hypothyroidism. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 666-668.

2.Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A. et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: A Positron Emission Tomography Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3864-3870.

3.Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidektomy. *Ann Nucl Med* 2004; 18:469-477.

4.Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinologica* 2007; 32:49-65.

5.Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Aburano T, Tsuji S, Hashimoto T. Reversible cerebral hypoperfusion observed with Tc-99m HMPAO SPECT in reversible dementia caused by hypothyroidism. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 666-668.

6.Forchetti CM, Katsamakias G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggest a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49:623-626.

7.Krausz Y, Freedman N, Lester H, et al. Regional cerebral blood flow in patients with mild hypothyroidism. *J Nucl Med* 2004; 45:1712-1715.

8.Schraml FV, Beason-Held LL, Fletcher DW, Brown BP. Cerebral accumulation of Tc-99m ethyl cysteinate dimer (ECD) in severe, transient hypothyroidism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:321-329.

9.Bonne O, Louzoun Y, Aharon I, Krausz et al. Cerebral blood flow in depressed patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res* 2003; 122:49-57.