

## Hipertiroidizm Etiyolojisi Belirlenmesinde Tiroid Sintigrafisinin Değeri ve I-131 Tutulumu (RIU) Testi Kullanımı

### The Value of Thyroid Scintigraphy and Usage of I-131 Uptake (RIU) Test in Determining the Etiology of Hyperthyroidism

Ülkü Korkmaz Büşra Özdemir Gülay Durmus-Altun

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

#### ÖZ

Hipertiroidi, sık görülen bir metabolik durumdur. Bazı hallerde, tiroid bezini ilgilendiren farklı patolojik durumlar aynı hormon profiline sebep olabilir. Bu durumda etyolojik sebebi ayırmak güçleşir. Teknesyum (Tc99m) perteknetat tiroid sintigrafisi (TS) ve radyoaktif iyot tutulum testi (RIU), bu amaçla yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu derlemenin amacı, bilimsel literatür ışığında, TS ve RIU testlerinin hipertiroidi ayırıcı tanısındaki yeri ve optimal kullanım alanlarına pratik ve güncel bir bakış açısı getirmektir.

Iyot, tiroid hormon sentezinin substratı olduğu için, radyoaktif formunun vücutta tutulum oranı olarak kabul edilen RIU, doğrudan tiroid fonksiyonunun göstergesidir. Bu nedenle tiroid fonksiyon görüntülemesinde güvenilir bir test olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, RIU testi özel hasta hazırlığı ve ekipman gerektirmektedir. Ayrıca iyotun fiziksel özellikleri standart gama kamera ile görüntülemeye uygun olmadığından, görüntü kalitesi kötüdür ve rezolusyonu düşüktür. RIU testi özel hazırlık ve ekipman gerektirmektedir ve oluşturduğu radyasyon yükü göreceli olarak yüksektir. Tiroid sintigrafisi; özel diyet ve ekipman gerektirmeyen, aynı zamanda oluşturduğu radyasyon maruziyeti RIU testinden daha düşük ve kolayca standardize edilebilir bir testtir. Bu nedenle RIU testine alternatif olarak kullanımı, tanısız doğrulukta anlamlı kayıp oluşturmadan fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlayacaktır ve böylece hastadaki radyasyon yükünü en aza indirecektir. Tiroidin kendi uptake değerinin çevre yumuşak dokuya ve normal fizyolojik durumda benzer davranış gösterdiği tükürük bezlerine oranlanması, bu alternatif yöntem için umut vaat etmektedir. Tc99m TS, tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısı için kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir.

TS'den elde edilecek tiroid/referans doku (zemin aktivite ve tükürük bezi aktivitesi), RIU sonuçları ve son tanı ile uyumludur. RIU ölçümünde hastanın radyasyon maruziyeti yaklaşık bin kat daha fazla olduğu için, başka bir engel yoksa, günlük kullanımda hipertiroidili hastalarda Tc99m tiroid sintigrafisi ve bundan elde edilecek kantitatif parametreler, tanı ve ayırıcı tanı için kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, hipertiroidizm, sintigrafi, iyot, teknesyum perteknetat

#### ABSTRACT

Hyperthyroidism is a common metabolic condition. In some cases, different pathological conditions involving the thyroid gland can cause the same hormone profile. In this case, it becomes difficult to distinguish the etiological cause. Technetium (Tc99m) pertechnetate thyroid scintigraphy (TS) and radioactive iodine uptake test (RIU) are commonly used methods for this purpose. The aim of this review is to bring a practical and up-to-date perspective to the place of TS and RIU tests in the differential diagnosis of hyperthyroidism and optimal usage in the light of scientific literature.

Since iodine is the substrate for thyroid hormone synthesis, the rate of retention of the radioactive form in the body (RIU) is an indicator of direct thyroid function. Therefore, it is used as a reliable test in thyroid function imaging. However, the RIU test requires special patient preparation and equipment. Also, since the physical properties of iodine are not suitable for viewing with a standard gamma camera, the image quality is poor and the resolution is low. The RIU measurement requires special preparation and equipment, and the load of radiation that it creates is respectively higher. The thyroid scintigraphy is an easily standardizable test which do not require special equipment and diet. Its radiation exposure is also lower than RIU. For these reasons, its use as an alternative to RIU measurement will provide an opportunity for functional assessment without significant loss in diagnostic accuracy. Hence, it will minimize the radiation load on the patient.

Tc99m TS is a useful imaging method for the differential diagnosis of thyroid diseases. The thyroid/reference tissue (ground activity and salivary gland activity) to be obtained from TS is compatible with RIU results and final diagnosis. Since the patient's radiation exposure is approximately a thousand times higher in RIU measurement, if there is no other obstacle, Tc99m thyroid scintigraphy and quantitative parameters to be obtained from hyperthyroid patients in daily use can be used for diagnosis and differential diagnosis.

**Keywords:** Thyroid, hyperthyroidism, scintigraphy, iodine, technetium pertechnetate

Geliş tarihi/Received: 17.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 21.07.2020

#### İletişim:

Ülkü Korkmaz, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

e-mail: korkmaz.ulku@gmail.com

Tel: +90 5327993301

JAMER 2020;5(2):17-22

## GİRİŞ

Hipertiroidi, sık görülen bir metabolik durumdur. Tanısı biyokimyasal olarak, serum tiroid hormonları ve serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ile konur. Ancak bazı özel durumlarda, tiroid bezini ilgilendiren farklı patolojik durumlar aynı hormon profiline sebep olabilir. Bu durumda etyolojik sebebi ayırmak güçleşir. Teknesyum (Tc99m) perteknetat tiroid sintigrafisi (TS) ve radyoaktif iyot tutulum testi (RIU), bu amaçla yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (1). Bu derlemenin amacı, bilimsel literatür ışığında, TS ve RIU testlerinin hipertiroidi ayırıcı tanısındaki yeri ve optimal kullanım alanlarına pratik ve güncel bir bakış açısı getirmektir.

### 1. İyotun tiroid fonksiyonu ile ilişkisi ve iyotlu tanı yöntemleri

İyot, tiroid hormon sentezinin ana substratıdır. Bu nedenle radyoaktif iyot, tiroid bezinin hormon sentez aktivitesini birebir yansıtmaktadır (2). I-131'in belli bir miktarının hastaya verilerek 6 ve 24 saat sonra tiroid bezinde kalan miktarının ölçülmesine RIU testi denir (3). Tüm dünyada tiroid bezinin fonksiyonel durumunu belirlemede yaygın olarak kullanılan bir testtir. Dolaşımdaki inorganik iyot tiroid hücresi tarafından aktif olarak tutulur ve arkasından enzimatik yolla okside ve organifiye edilerek, ihtiyaç halinde kullanılmak üzere depolanır. Bu nedenle radyoaktif iyot, tiroidin fizyolojik yapısını ve fonksiyonel durumunu görüntülemek için ideal bir radyofarmasötiktir (2).

RIU testi öncesinde, hastadaki radyoaktif olmayan iyot havuzunun boşaltılması gerekir. Bu nedenle iyot içeren ilaçlar veya iyotlu kontrast madde kullanımı ile RIU testi arasında birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişen bir süre geçmiş olması ve hastaya "iyottan fakir" diyet uygulaması gerekir. I-131, yüksek doku spesifitesine rağmen fiziksel özellikleri nedeniyle, gama kameralarda görüntü rezolusyonu düşük olduğundan anatomik değerlendirme için uygun değildir. Genel olarak tiroid fonksiyonunu göstermekle birlikte, tek tek nodül değerlendirmesi konusunda yetersizdir. Emziren hastalarda uygulama sonrasında emzirmeye en az 3 hafta ara verilmesi gerekir. Pratik olarak tamamen kesilmesi önerilir. Radyoaktif iyot alımı ile görüntüleme arasındaki rutin bekleme süresi ise 24-72 saattir. Standart gama kamera sistemleri, I-131'in yüksek enerjili fotonlarını yakalayıp görüntüye çevirebilecek donanıma sahip olmadığından, radyoaktif iyotun enerjisine ve fiziksel özelliklerine uygun olarak üretilmiş özel donanım gerektirir (4).

Radyoaktif iyotun kullanımı için gereken ön hazırlıklar, anatomik rezolusyonunun düşük oluşu ve uzun yarı ömürlü olması, RIU ölçümü ve sintigrafisi için kısmen sınırlayıcı özelliklerdir.

### 2. Teknesyum perteknetatın biyodavranışı ve tiroid fonksiyonu ile ilişkisi

Güncel konvansiyonel nükleer tıp görüntülemelerinde en sık kullanılan radyofarmasötik olan Tc99m perteknetat, fizyolojik olarak iyotun davranışını taklit etmekte ve temel olarak aynı fizyolojik yolları kullanmaktadır. İyota benzer davranışı nedeniyle tiroid görüntülemede standart ajan haline gelmiştir. Ancak tiroid hücresi içine alındıktan sonra, iyotun aksine organifiye edilemediği için bir müddet sonra hücre dışına atılmakta ve tiroidden temizlenmektedir (5).

Enzimatik organifikasyon basamağına kadar iyotla aynı davranışı gösterdiği için, tiroid bezinin bu basamağa kadar olan fonksiyonel durumunu birebir yansıtır. Vücut iyot havuzundan bağımsız davrandığı için görüntüleme öncesinde özel diyet gerektirmez. İyotlu kontrast maddelerden ve ilaçlardan etkilenmez. Hasta başvurduğu gün yapılabilir (3,6). Tc99m perteknetat, intravenöz (i.v.) enjeksiyondan sonra %75 oranında, zayıf olarak plazma proteinlerine bağlanır. Kandan üç aşamalı olarak (%55'i ilk 1-2 dakikada) temizlenir. Enjeksiyondan sonraki 20. dk'da, uygulanan dozun %70'i kandan uzaklaştırılır. Toplam 200 dk sonra ise tama yakını atılmış olur. Esas atılım yolu üriner olmakla birlikte, fekal atılım da mevcuttur. Tiroiddeki konsantrasyonu, i.v. uygulamadan sonraki ilk 15-20 dakika artar, kısa bir plato fazı sergiler ve enjeksiyondan sonra 30-60 dakika kadar erken bir sürede azalmaya başlar. Perteknetatın bildirilen zirve tiroid konsantrasyonu tipik olarak ötiroid deneklere i.v. olarak enjekte edilen miktarın % 1-3'ü kadardır, ancak atipik olgularda %0.1-6 arasında değişebilmektedir (7).

Görüntüleme sonrasında emzirmeye ara verme süresi değişik kaynaklarda 0-12 saat arasında önerilmektedir (3,6). Teknesyumun düşük gama enerjisi, standart gama kameralar için ideal aralıkta olduğundan görüntü kalitesi ve anatomik detaylandırma gücü iyota göre çok daha iyidir. Tiroidin yapısı ve fonksiyonunu genel olarak vermenin yanında her iki lobun anatomik detaylarını, nodüllerin bezin kalanına göre fonksiyonel durumunu ve varsa piramidal lobu değerlendirebilmeyi sağlar.

### 3. Tc99m sintigrafisinin tiroid görüntülemeye katkısı ve iyotlu testlerle karşılaştırması

Güncel tıbbi yaklaşımda tanısız uygulamalarda oluşan radyasyon yükünün en aza indirilmesi hedeflendiği için, görüntüleme temelli tiroid fonksiyon testlerinde RIU ile oluşan maruziyeti azaltmak için alternatif yöntemler araştırılmaktadır.

Bu çalışmanın yazarları, rutin RIU-sintigrafi protokolünü modifiye ederek fonksiyonel tiroid değerlendirmesini her

hastada RIU ve iyot sintigrafisi ile değil, TS ile yapmayı ve RIU ölçümünü malign hastalıkta bakiye kontrolü amacıyla ve uygulama dozunu uptake dozu ile (20 µCi) sınırlandırarak

kullanmayı önermektedir (Şekil 1). Sadece RIU, iyotlu tiroid sintigrafisi ve Tc 99m tiroid sintigrafisinin kişide oluşturduğu radyasyon maruziyetleri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Tiroid görüntüleme ajanlarının standart kullanım dozu için oluşturduğu efektif tüm vücut dozları (3,6)

Test/Görüntüleme Yöntemi	Tüm Vücut Maruziyet Dozu
İyot 131 uptake sintigrafisi (100 µCi için)	4.4 mSv (0.44 rem)
Görüntülemesiz I-131 RIU testi (50 µCi için)	2.2 mSv (0.22 rem)
İyot 123 uptake sintigrafisi efektif dozu (300 µCi için)	0.1 mSv (0.01 rem)
Tc99m perteknetat sintigrafisi (5 mCi için)	0.6 mSv (0.06 rem)
Standart çift yön akciğer grafisi	0.1 mSv (0.001 rem)

**Tc99m:** Teknesyum, **µCi:** Mikroküri (uygulama dozu birimi), **mCi:** Miliküri (uygulama dozu birimi), **mSv:** milisivert (maruziyet dozu birimi)

**Tablo 2:** Tiroid görüntüleme ajanlarının standart kullanım dozları için oluşturduğu efektif tiroid dozları (3,6)

Test/Görüntüleme Yöntemi	Tüm Vücut Maruziyet Dozu
İyot 131 uptake sintigrafisi ( 100 µCi için)	1500 mSv (150 rem)
Görüntülemesiz I-131 RIU testi (50 µCi için)	750 mSv (75 rem)
İyot 123 uptake sintigrafisi efektif dozu (300 µCi için)	60 mSv (6 rem)
Tc99m perteknetat sintigrafisi (5 mCi için)	10 mSv (1 rem)
Standart çift yön akciğer grafisi	0.1 mSv (0.001 rem)

**Tc99m:** Teknesyum, **µCi:** Mikroküri (uygulama dozu birimi), **mCi:** Miliküri (uygulama dozu birimi), **mSv:** milisivert (maruziyet dozu birimi)

Hastanın maruz kaldığı toplam radyasyon yükünü en aza indirme eğilimi nedeniyle, son yıllarda TS görüntüsü üzerinden tutulum oranı (TcU) verebilecek gama kamera yazılımları geliştirilmiştir ve doğruluğu daha az olmakla birlikte, TcU ile de tiroid fonksiyonunun belirlenebileceği bildirilmiştir (3,5,8,9). Ancak Tc99m perteknetatın normal fonksiyonlu tiroidde tutulum miktarı için genel kabul görmüş standardize bir değer tanımlanamamıştır. Ayrıca diyetdeki genel iyot alımına göre de oran değişmektedir (Tablo 3). Örneğin, iyot tüketiminin fazla olduğu ülkelerde TcU normal değeri %0.3-3 iken, iyot tüketimi düşük olan ülkelerde %1.2-7 olduğu bildirilmiştir (11).

**Tablo 3:** TcU normal değeri için literatürdeki oranlar (5,9,11)

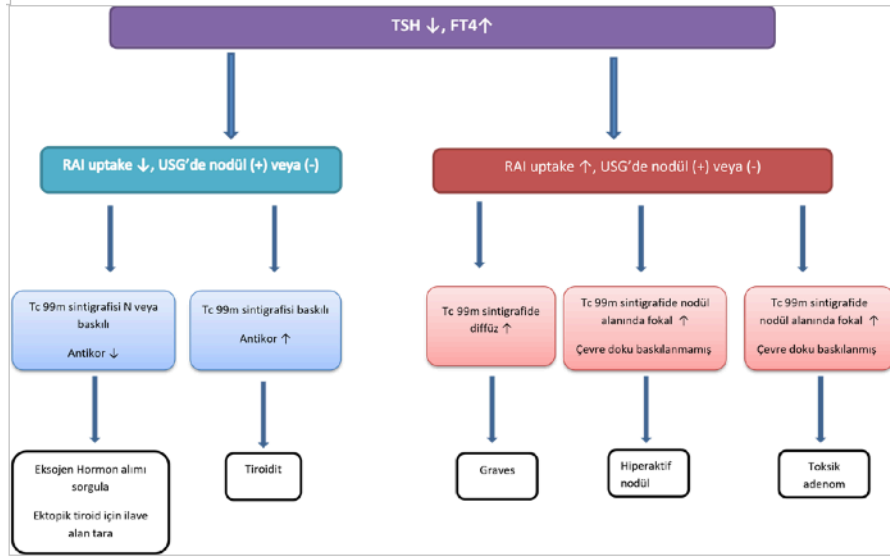
Yazar	Normal TcU aralığı
Golden	0.4-3
Kumar	0.5-3.75
Meller	0.3-3

**TcU:** Teknesyum tutulum oranı

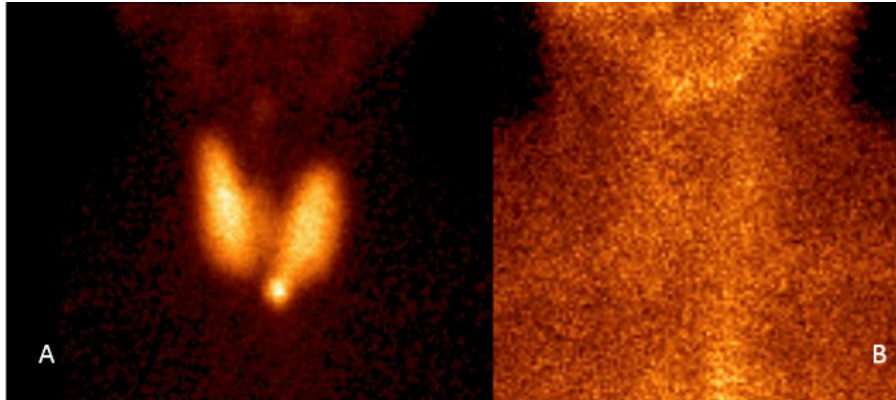
Rölatif olarak yüksek radyasyon yükü oluşturan, özel hazırlık ve ekipman gerektiren RIU ölçümü yerine kullanılabilir;

beslenme durumundan bağımsız olarak tiroidin fonksiyonel durumunu yansıtan, özel hazırlık, yazılım, ekipman gerektirmeyen ve düşük radyasyon maruziyeti oluşturacak standardize edilebilir bir alternatif, günlük klinik uygulamada tanınal doğruluğu anlamlı derecede düşürmeden, fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlayarak hastadaki radyasyon yükünü minimize edecektir. Tiroidin kendi uptake değerinin çevre yumuşak dokuya ve normal fizyolojik durumda benzer davranış gösterdiği tükürük bezlerine oranlanması, bu alternatif yöntem için umut vadetmektedir (5,9,10).

Hipertiroidi kliniği ile başvuran hastaların, gerçek hipertiroidi ve tiroidit olarak ayrımlanması, tiroid fonksiyon testi değerleri, serum tiroitropin reseptör antikorları (TRAb) düzeyi, serum anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) düzeyleri ve sintigrafik parametrelerine göre Amerikan Tiroid Birliği (ATA) ve Avrupa Tiroid Birliği (ETA) kriterlerine uygun biçimde yapılır (1,12). Her iki hasta grubuna ait örnek vakalar Şekil 2'de verilmiştir. Ancak günlük klinik uygulamada subklinik hipertiroidi olguları da etyoloji araştırması amacıyla TS ve/veya RIU çalışmasına yönlendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Hipertiroidili hastaya yaklaşım için akış çizelgesi



Şekil 2. Hipertiroidi etiyolojisi araştırmak için gönderilen hastada tiroid dokusunda referans dokuya göre artmış tutulum gösteren, Graves hastasına ait (A) ve belirgin azalmış tutulum gösteren, tiroidit olgusuna ait (B) Tc99m pertektenat tiroid sintigrafisi

Tiroid hormonunun biyolojik etkileri, aktif formu olan T3 aracılığı ile oluşur. Hipertiroidi hastasının tedavi şekli ve takibi için etyolojinin doğru şekilde saptanması önemlidir. Tiroid hormon üretimi için iyot kullandığından, vücuda alınan inorganik iyotun tiroid dokusunda tutulan miktarının belirlenmesi, tiroid hormon üretiminin doğrudan göstergesidir. Doğrudan tiroid bezinin tuttuğu iyot miktarını gösteren RIU testi ve davranışı iyotun davranışını taklit eden Tc99m'in tutulumunu gösteren TS, tiroidin fonksiyonel durumunu değerlendirmede önemli yer tutan birer nükleer tıp görüntüleme yöntemidir (1,2).

Daha önceden yapılmış araştırmalar, vücuda alınan inorganik iyotun %30'unun tiroid tarafından yakalandığı ve

%70'inin doğrudan idrarla atıldığını göstermiştir (13,14). Tiroid bezindeki iyot konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık 10,000 katıdır (15). Bu dikkat çekici tutulum kapasitesi, iyotu tiroidin fonksiyonel durumunu değerlendirme için kabul edilmiş bir gösterge haline getirmiştir (16). İyot, oral olarak alındıktan sonra 24-48 saat arasında tiroiddeki maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Bu nedenle, RIU testinde 24. saat ölçümü tanısal kabul edilir. Hızlı hormon döngüsüne sahip hastaları atlamamak için erken (2-6 saat) RIU ölçümü de çalışmaya eklenebilir. RIU için normal değer aralığı 24. saat ölçümü için %10-35 ve 4. saat ölçümü için % 6-18 olarak bildirilmektedir (3).

Tiroidin iyot tutulum değeri, çoğu negatif yönde etki eden

pek çok faktörden etkilendiğinden, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. RIU ölçümündeki zorluklar, alternatif yöntemlerin araştırılmasına sebep olmuş ve doğruluğu daha az olmakla birlikte, gama kamera kullanılarak TcU ölçülmesi ile de tiroid fonksiyonunun belirlenebileceği bildirilmiştir (3,5,8,9). Uchida ve ark., cut-off değeri %1 olarak alındığında, TcU ölçümü ile Graves hastalığının ağrısız tiroiditten başarılı şekilde ayrılabilirdiğini göstermişlerdir (8). Benzer şekilde Lee ve ark. SPECT/BT kullanarak yaptıkları çalışmada, aynı sonuca % 0,78'lik bir eşik değeri ile ulaşmıştır. Bununla birlikte, Zuhur ve arkadaşlarının çalışmasında tanımlanan sınır değer çok daha yüksektir(%3). Literatürdeki bu eşik değerlerinin güvenilirliği tartışmalıdır ve yapılan çalışmalar hem çok düşük hem de çok yüksek eşik değerleri ile tanısallığın azaldığını göstermiştir (17).

TS'de, tiroid folikül hücresi tarafından yakalanan fakat organifiye edilemeyen teknesyum perteknetat (TcO4) formu kullanılır. Bu görüntülemeye tiroid/zemin aktivite kontrastı iyot sintigrafisine göre daha kötü olsa da, tüm vücutta (Tablo 1) ve tiroid dokusunda (Tablo 2) oluşturduğu radyasyon maruziyeti iyot taramasına göre daha düşüktür ve hipertiroidi etyolojisi aydınlatmada iyot sintigrafisi gibi kullanılabilir (1).

Tc99m iyodomimetik olarak davranır yani tiroid hücrelerinde iyotla aynı şekilde yakalanır ve hücre içine alınır. Tiroidde maksimum akümülyasyona i.v. enjeksiyon sonrası 15-20 dakikada ulaşır. Bu aşamada teknesyum aktivitesi, i.v. I-123 aktivitesine benzer şekilde artış gösterir (7). Tc99m'in tiroitlerde birikim yüzdesi tiroid dokusunda iyot emilim dinamiğini yansıtır. 15-30 dakika sonunda tiroiddeki Tc99m aktivitesi plato oluşturur ve sonrasında düşmeye başlar, iyot aktivitesi ise yükselmeye devam eder (18).

İnorganik iyotun kan havuzundan temizlenmesi, tiroidde bağlanma, idrarda atılım ve safra yoluyla fekal atılım şeklinde olur (19-21). Daha önce hipertiroidi tedavisi almamış bir kişide, toplam organik iyot havuzunun % 95'i tiroidde ve % 5'i tiroid dışı dokularda bulunur. Teknesyumun perteknetat formu dokuda inorganik iyot gibi davrandığından, tiroid dokusundaki tutulum özelliği, iyotun tutulum özelliğini ile benzerdir (21).

## SONUÇ

Tc99m TS, tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısı için kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. TS'den elde edilecek tiroid/referans doku (zemin aktivite ve tükrük bezi aktivitesi), RIU sonuçları ve son tanı ile uyumludur. RIU ölçümünde hastanın radyasyon maruziyeti yaklaşık bin kat daha fazla olduğu için, başka bir engel yoksa, günlük kullanımda hipertiroidli hastalarda Tc99m tiroid sintigrafisi ve bundan elde edilecek

kantitatif parametreler, tanı ve ayırıcı tanı için kullanılabilir. **Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Yazarlar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Ü.K., G.D.A.; Veri Toplama- Ü.K., G.D.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Ü.K., G.D.A.; Yazı Taslağı- Ü.K., B.Ö., G.D.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ü.K., B.Ö., G.D.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Ü.K., B.Ö., G.D.A.; Malzeme ve Teknik Destek- Ü.K., B.Ö., G.D.A.; Süpervizyon- Ü.K., B.Ö., G.D.A..

## KAYNAKLAR

1. Bahn SR, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I. et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
2. Braverman LE, Cooper DS (eds). Thyroid hormone synthesis. In: Werner & Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Balon HR, Silberstein EB, Meier DA, Charkes ND, Royal HD, Sarkar SD, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Uptake Measurement. Version 3.0.
4. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1941-59.
5. Goolden AWG, Glass HI, Williams ED. Use of 99Tcm for the Routine Assessment of Thyroid Function. *BMJ*. 1971;4:396-9
6. Töre G, Özkılıç H, Kır M, Yüksel D. TSNM, Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy 2.0. *Nuclear Medicine Seminars*. 2015;1:41-3
7. Leggett R. and Giussani A. A biokinetic model for systemic technetium in adult humans. *J Radiol Prot*. 2015;35:297-315
8. Uchida T, Suzuki R, Kasai T, Onose H, Komiya K, Goto H. et al. Cutoff value of thyroid uptake of (99m)Tc-pertechnetate to discriminate between Graves' disease and painless thyroiditis: a single center retrospective study. *Endocr J*. 2016;63:143-9.
9. Kumar A, Mohan A, Kumar PG, Puri P. Scintigraphic Profile of Thyrotoxicosis Patients and Correlation with Biochemical and Sonological Findings. *JCDR*. 2017;5: OC01-OC03.
10. Lee H, Kim JH, Kang Y, Moon JH, So Y, Lee WW. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography for technetium pertechnetate thyroid uptake measurement. *Medicine*. 2016;95:27(e4170).
11. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(suppl 2):425-38.
12. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-86.
13. Ward WF. Basic principles of radiation biology. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay GL et al. *Nuclear Medicine*. Philadelphia. Mosby Elsevier; 2006.
14. Clarke SEM. Radioiodine therapy of the thyroid. In: Murray IPC, Ell PJ. *Nuclear medicine and clinical diagnostic and treatment*. Edinburgh. Churchill and Livingstone; 1998.
15. Tauro A and Chaikoff IL. The relation of the thyroxine content of the thyroid gland and of the level of protein-bound iodine of plasma to iodine intake. *J Biol Chem*. 1946;165:217.
16. Taylor JC, Murray AW, Hall DO, Barnfield MC, O'Shaughnessy ER, Carson KJ, et al. UK audit of quantitative thyroid uptake imaging. *Nucl Med Commun*. 2017;38:608-16.

- 
17. Ikekubo K, Hino M, Ito H, Koh T, Ishihara T, Kurahachi H. et al. Thyrotoxic Graves' disease with normal thyroidal technetium-99m pertechnetate uptake. *Ann Nucl Med.* 1990;4:43-8.
  18. Garberoglio S, Testori O. Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis of Benign Thyroid Diseases. *Front Horm Res.* 2016;45:24-36
  19. Rall JE, Iodine compounds in the blood and urine of man. *J Clin Endocrinol.* 1950;10:996.
  20. Albert A and Keating FR Jr. The role of the gastrointestinal tract, including the liver, in the metabolism of radiothyroxine. *Endocrinology.* 1952;51:427.
  21. Berson SA, Yalow RS. Quantitative Aspects Of Iodine Metabolism. The Exchangeable Organic Iodine Pool, And The Rates Of Thyroidal Secretion, Peripheral Degradation And Fecal Excretion Of Endogenously Synthesized Organically Bound Iodine. *J Clin Invest.* 1954;33:1533-52.