

Tiroid Hastalıklarında Radyoaktif İyod Tedavisi

Uzm. Dr. Dilek Tüzün
MEB Ankara Sağlık Eğitim Merkezi
İç Hastalıkları Uzmanı

Radyoaktif iyod tedavisi

Bu yöntem ilk kez 1941 yılında Boston Massachusetts'de iyod-130 izotopu ile kullanılmış, 1946'da iyod-131 elde edilmiştir. Yarılanma ömrü 8 gündür. Günümüzde hipertiroidi tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha kısa ömürlü iyod-125 ve iyod-123 hipotiroididen kaçınmak amacı ile önerilmiş ise de iyod-131'den fazla bir üstünlükleri saptanamamıştır.¹

Radyoaktif iyod kapsül veya sıvı formunda oral olarak uygulanır. Gastrointestinal sistemden tamamen emilir. Plazmadaki iyodun çoğu tiroidin glandı tarafından hızla yakalanır ve böbrekler yolu ile atılır. Küçük bir kısmı ise tükrük bezleri ve barsakta tu-

tulur. Tiroid dokusunda radyoiyod organifiye olur ve tiroglobulin içinde depolanır.²

Endikasyonları

Radyoiyod tedavisi Graves hastalığı için uygun ve kalıcı bir tedavi yöntemidir. İleri derecede tirotoksik Graves hastalarında tirotoksik krizden kaçınmak için hastaların bir süre antitiroid ve beta blokerlerle tedavi edilmesinden sonra, antitiroid tedavi 5-7 gün önce kesilip ardından iyod-131 tedavisinin verilmesi gerekmektedir. Çünkü antitiroid ilaçlar iyodun organifikasyonunu bloke ederler ve iyod kaynağını artırırılar. Aynı şekilde kardiyak problemlili, özellikle koroner kalp hastalarının antitiroid tedavi ile hazırlanması, tedaviyi takiben özellikle 1-2

hafta içinde ortaya çıkacak radyasyon tiroiditin olumsuz etkilerinden koruyup tirotoksik tabloya hakim olabilmek için uygun görülmektedir.¹ Bununla beraber medikal tedaviye cevap vermeyen veya tiroidektomi sonrasında nükseden hipertiroidizm vakalarında da uygulanabilir. Ayrıca toksik multinodüler guatr ve toksik adenom tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır.³ Radyoaktif iyod her yaştaki hastaya güvenle verilebilir. Ama 10 yaş altındaki çocuklarda nadir olarak kullanılmaktadır.³

Kontrendikasyonları

Hamilelik ve emzirme döneminde kesin olarak kontrendikedir. Ayrıca iyod-131 tedavisi alan kadın 5-6 aydan önce hamile kalmamalıdır. Bu süreden hemen sonra hamileliği tasarlayan kadın için de ideal bir tedavi yöntemi değildir. Anne sütünde radyoiod 8-10 hafta kalabilir. Bu nedenle emziren annelere verilmemelidir.³

Pek çok hekim, gençlerde iyod-131 tedavisi uygulamaktan, radyasyonun önemli etkilerini dikkate alarak kaçınmaktadırlar. Amerikan Tiroid Derneği tedavi şemalarında bu durum kontrendikasyon olarak kaydedilmemiştir.^{1,4} Subakut tiroidit, pospartum tiroidit, struma ovarii, pituitar hipertiroidizm, ötiroid hipertiroksinemi, tiroid hormon rezistansı varsa kullanılmamalıdır.

İyod-131 dozunun hesaplanması

Hastalara verilecek radyoiod dozunu saptamak için uygulanan pek çok metod mevcuttur.⁵ Genel olarak uygulananlar şunlardır:

Küçük sabit doz verip gerektiğinde doz tekrarlama yöntemi

Hastalara küçük doz olarak 2mCi iyod-131 verilmektedir. Bu uygulamada hastalığın şid-

deti, hastanın semptomları, tiroid glandının büyüklüğü, iyod uptake'i gözönünde bulundurulmadan bütün hastalara aynı sabit dozda radyoaktif iyod verilir.⁶ Bu metodla hastalara verilen total radyasyon dozu ve hipertiroidizm insidansı çok azalmaktadır. Fakat hastalarda tedavinin etkin olabilmesi, hastaların ötiroid olması için genelde birden fazla doz gerekebilmektedir ve hipertiroidinin kontrolü uzun sürede gerçekleşebilir.

Tiroid boyutuna göre belirlenen "değişken skala metodu" uygulaması

Bu metodda tiroid gland boyutu ve hastanın semptomları gözönünde bulundurularak hastaya iyod-131 verilir. Tiroid glandı küçük ve hafif tirotoksikozu olan hastalar için 3-5 mCi, gland büyüklüğü ve tirotoksikozu orta şiddette olan hastalar için 7-12 mCi, glandı büyük ve tehlikeli tirotoksikoz bulguları olan hastalara ise 20-30 mCi verilir. Bu metodla amaçlanan, verilebilecek en uygun dozla hipertiroidiyi tedavi edip yan etki insidansını en aza indirmektir.³

Yüksek doz verip ablasyon sağlanması yöntemi

Yüksek ablasyon dozu olarak 29-30 mCi iyod-131 verilmektedir. Bu yöntemde glandın büyüklüğü, uptake ve hastalığın şiddeti dikkate alınmadan bütün hastalara aynı miktarda doz verilir. Bu yöntem ile radyoiod tedavisi sonucu hipertiroidizm çok çabuk kontrol altına alınabilir, ancak hipotiroidi insidansında artış izlenir.¹

Tiroid glandının büyüklüğüne göre dozun hesaplanması

Tiroid bez volümü, palpasyon, ultrasonografi veya sintigrafi ile belirlenir. Tiroid ağırlığına göre gram başına sabit bir aktivite yo-

ğunluğu verilir. Glandın iyod-131 uptake'i ve ağırlığına göre verilecek doz şu formülle hesaplanır:

$$\text{Doz } (\mu\text{Ci}) = \frac{\text{İstenen } \mu\text{Ci/gr x bezin ağırlığı x100}}{24 \text{ saatlik uptake}}$$

Tiroid bezinin gramı başına verilecek olan doz 40-200 μCi arasında değişmektedir.⁶ Bu metoddaki amaç mümkün olan tek dozla hastada ötiroidizmi sağlayıp hipotiroidi insidansını azaltmaktır. Bu yöntemde hastanın yaşı, diğer sistemik hastalıkların olup olmaması, antitiroid ilaç kullanımı gibi faktörler de dikkate alınır. Ayrıca tiroid patolojisi (toksik adenom veya toksik multinodüler guatr) gibi etmenler de göz önünde bulundurulur.⁵

Uygulanan dozun dozimetri ile tespit edilip uygulanması

Buna göre uygulanacak iyod-131 dozu şu formüle göre hesaplanır:

$$\text{Doz } (\mu\text{Ci}) = \frac{\text{İstenen rad miktarı x bezin ağırlığı}}{24 \text{ saatlik uptake x 90}}$$

Bu yöntemlerin her birinin avantaj ve dezavantajları olup çeşitli merkezler değişik yöntemler kullanmaktadır.

Hastanın radyoyod tedavisini takiben 8 gün çocuklar ve hamile kadınlardan uzak tutulması, genel araçlarla seyahat etmemesi, ayrı bir odada yatırılması ve ayrı tuvaletin bol su dökülerek kullanması sağlanmalıdır.¹⁵

Radyoyod tedavisinin komplikasyonları

Hipotiroidizm

Hipotiroidi, radyoyod tedavisinin yan etki-

sinden çok beklenen bir sonucudur. Daha önceki dekadlarda hipotiroidi tedavisinden sonra çok daha erken dönemde ortaya çıkmakta idi.⁷ Tedaviden sonraki 1 yıl içinde %90 hastada hipotiroidi gelişirken bunu izleyen yıllarda bu oran %2-3 oranında artarak devam etmektedir. Radyoyod tedavisi öncesinde verilen antitiroid ilaçlar, hipotiroidi riskini azaltmakta, fakat persistan tirotoksikoz riskini artırmaktadır.⁸ Nygaard ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada iyod-131 tedavisinden sonra 36 ay içinde %8 hastada hipotiroidi geliştiğini göstermişlerdir.⁹ Toksik soliter ve multinodüler guatrı olan hastalarda yapılan çalışmalarda radyoyod tedavisi sonrası hipotiroidi insidansı %1'den %64'e kadar değişen oranlarda bulunmuştur.¹⁰ Seed ve ark. 55 hastada ortalama 0.5-2 yıl izlem sonunda %3.6, Eller ve arkadaşları 436 hastada 80 Gy radyoyod dozu ile %7.8, Viherkoski ve arkadaşları 313 hastada 5.2-5.9 MBq/g iyod-131 dozu ile %18, Nofal ve arkadaşları 145 hastada 167 Gy radyoyod dozu ile %35.9, Holm ve arkadaşları 2123 hastada 100 Gy radyoyod dozu ile ortalama 1-24 yıl izlem sonunda %64 oranında hipotiroidi saptamışlardır.¹⁰ Hipotiroidinin böyle farklı oranlarda görülmesinin sebepleri, uygulanan iyod dozlarının farklı olmasından ve hasta grubu farklılığından kaynaklanmaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada ortalama 30.7 mCi radyoyod tedavisi ile 3 ayda hipertiroidi ortadan kaldırılmıştır. Hipotiroidi %10-15 hastada görülmüştür.¹¹ Yüksek radyoyod tedavisi ile hipertiroidizm çok çabuk kontrol altına alınabilir, ancak hipotiroidi insidansında artış izlenir.¹

%90 hastada geçici hipotiroidi görülebilmektedir.^{12,13,14} Bunun sebebi persistan TSH

supresyonu veya geçici tiroid hasarıdır. Geçici hipotiroidi tedaviden sonra 2 ay içinde görülüp 1 ile 4 ay içinde sonlanmaktadır. Diğer bir çalışmada ise iyod-131 ile oluşan hipotiroidi %2-100 hastada 4 yıllık süre içinde %30-40 oranında görülmektedir.¹⁵ Bir çalışmaya göre yüksek doz terapi ile (45 hasta 10 mCi'nin üstünde bir doz ile tedavi edilmiş) 3-4 ay içinde %96 oranında hipertiroidi tedavi edilmiş ve ortalama 35 mCi doz ile %8 oranında geçici hipotiroidi görülmüştür. Düşük doz radyoyod tedavisi başarılı olmaktadır. Fakat 3 ay içinde özellikle 10 mCi'nin altındaki dozlarda %25 oranında tedavi dozunun tekrarlanması gerekmektedir.^{15,16}

Bazı hastalarda radyoyod tedavisi sonrasında subklinik hipotiroidi meydana gelir. TSH seviyesi ile orantılı olarak kas kramp-ları, konstipasyon, cilt kuruluğu, halsizlik, hiperlipidemi gelişebilir. Subklinik hipotiroidi, hipotiroidizme dönüşeceği için bu vakaların uzun süre takip edilmeleri gerekir.^{17,18} Bu nedenle hastaların klinik olarak ve TSH düzeyi ile izlenmesi, hipotiroidi ortaya çıkınca T4 replasmanına başlanması gerekir. Günlük optimal idame dozu 100-200 µg levotiroksindir. TSH normal limitlerde tutularak tedavi ömür boyu sürdürülecektir.¹

Tiroid ve diğer organların tümörleri

Radyoaktif tedavisinin pek çok avantajlarının olmasına rağmen çocuklar ve genç erişkinler için bu tedavi hala tartışmalıdır.¹⁹ Şu açıktır ki, baş ve boyuna verilen radyoterapi tiroid kanseri riskini artırmaktadır.^{8,20} Fakat Gravesli hastalarda yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalarda, tirotoksikoz için

verilen radyoyod ile tiroid kanseri gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.^{8,21,22,23} Fakat, toksik multinodüler guatrli hastalarda radyoyod tedavisi sonrasında tiroid kanserinden ölüm riskinin arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur. Burada hastalar ortalama 21 yıl izlenmiştir.²⁴ Bu çalışma grubunun daha önceki raporlarında bu durum belirtilmezken, uzun süreli izlem sonrasındaki son raporlarında bunu ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalarda diğer organ tümörleri.^{21,22,24} ve lösemi insidansında artış saptanmamıştır.^{25,24}

Bir çalışmada çocukluğunda ve gençliğinde radyoyod tedavisi alan hastalarda, erişkin dönemlerinde tiroid adenomlarının daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmada hipertiroidizm nedeniyle radyoyod tedavisi alan 21714 hasta, tiroidektomi olmuş 11732 hasta ve antitiroid ilaç kullanmış 1238 hasta karşılaştırılmıştır. Radyoaktif iyod alan hastalarda tiroid kanser sıklığında artış saptanmamıştır.⁸

Çocuklarla ilgili yapılan, 14 yıllık bir izlem süresi olan 3 büyük kapsamlı çalışmada, tiroid kanseri, lösemi ve diğer kanserlerin insidansında artış olmadığı saptanmıştır.^{8,26,27}

Safa ve arkadaşları 18 yaşından küçük olan ve ortalama 9.75 mCi radyoyod alan 87 Graves hastasını ortalama 12.3 yıl takip etmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde kanser veya lösemi saptanmamıştır. Sadece bir hastada sekonder olduğu düşünülen tiroid nodülü gelişmiştir.²⁷ Daha küçük bir çalışmada, 18 çocuktan 3'ünde radyoyod tedavisi sonrasında tiroid nodülü geliştiği ve bunlardan birinin düşük grade'li foliküler karsinom, ikisinin foliküler adenom olduğu bildirilmiştir.²⁸

20 yaş altında radyoyod ile tedavi edilen hastalarda tiroid kansinomu veya lösemi insidansında anlamlı artış saptanmamıştır.²⁹ 400 bin hastayı kapsayan 4 major çalışmada radyoyod tedavisinin lösemi insidansında artışa neden olmadığı gösterilmiştir.²⁹ Gravesli hastalarda radyoyod tedavisi sonrası lösemi insidansında artış olmamıştır.³⁰ Mide kanseri riskinde hafif bir artış gözlenmiştir.³¹ Bazı çalışmalarda mesane ve meme kanseri insidansında artma izlenirken, bu bulgular diğer çalışmalar ile doğrulanmamıştır.³¹

Çocuklarda ve genç erişkinlerde uzun süreli takibe dayanan çalışma olmadığından çoğu, antitiroid ilaçlarla tedavi edilmektedir.⁸

Teratogenezis ve kromozomal hasar

Gebelik veya gebelik şüphesinin olması, radyoyod tedavisi için mutlak kontrendikasyondur. Gebe olduğu bilinmeyen bir hastaya, gebeliğinin 10. haftasından önce iyod-131 verilirse fetus tiroidi, iyodu konsantre edemeyecektir ve muhtemelen fetus zarar görmeyecektir.⁸ Ancak gebeliğin 10. haftasından sonra radyoyod verilirse, fetus tiroidi iyod-131'i tutacak ve hasar oluşup hipotiroidi oluşacaktır.⁷

Tedavi dozunda radyoyod verilen hastaların lökositlerinde kromozomal hasar oluştuğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur.⁸ Ayrıca 20 μ Ci (0.74 MBq) dozunda radyoyod verilen hastalarda minör hasar oluştuğu gösterilmiştir.³³ Fakat bu bulguların klinik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir.

Toplam 235 hastadan oluşan 4 çalışmada 20 yaş altında radyoyod tedavisi verilmiş ve bu hastalarda genetik anormallikler sap-

tanmamıştır.²⁰

Radyoyod tedavisi sırasında tiroid glandından sonra en fazla dozu, gastrointestinal sistem ve mesane alır.⁸ Bir mCi iyod, gonadlara 0.2 rad (0.054 Gy/Bq) verir. Böylece bir hastaya 10 mCi (370 MBq) gibi normal terapötik dozda radyoyod verildiğinde gonadlar 1-3 rad (0.01-0.03 Gy) doza maruz kalırlar. Bu doz, baryumlu kolon grafisi veya intravenöz pyelografi gibi çeşitli radyolojik tetkiklerde gonadların aldığı radyasyon miktarına yakındır. Radyoyod tedavisi ile oluşan genetik hasar %0.003 iken, spontan olarak genetik anormalliklerin ortaya çıkma oranı ise %0.8'dir.⁸ Safa ve arkadaşları, çocukluğunda radyoyod tedavisi almış 43 hastayı takip etmişler ve bu kadınların 86 çocuğunda, konjenital anormalliklerde bir artış saptamamışlardır.¹¹ Yine bununla ilgili bir çalışmada radyoyod tedavisi almış kadınların 33 çocuğunun hiçbirinde sitogenetik anormallikler saptanmamıştır.⁸ Özet olarak, radyoyod tedavisinden sonra en az 4-6 ay ve tiroid fonksiyonları stabil olana kadar gebe kalınmaması tavsiye edilmektedir.³⁴

Nadir görülen diğer yan etkiler

Tedaviden itibaren genellikle 2 hafta içinde radyasyon tiroiditine bağlı lokal ağrı, şişlik, tirotoksik tablonun alevlenmesi⁸ ve hatta tirotoksik fırtına³⁴ görülebilir. Bu takdirde nonsteroid antiinflamatuvarlar, beta blokerler kullanılmalıdır. Şiddetli vakalarda 30-40 mg/gün prednisolon 5-7 gün verilmelidir.¹ Tedaviden 4-9 gün sonra radyasyona bağlı olarak geçici tiroidit gelişebilir. Tiroid glandında hassasiyet ve tiroid hormonlarının salınımına bağlı olarak tirotoksikoz semptom-

larında artış olur. Tiroid hormonlarının geçici olarak yükselmesi genellikle klinik olarak sessiz geçer. Antitiroid ilaçlar hormon sentezini bloke ederler. Bu nedenle radyoiod tedavisi öncesinde antitiroid ilaç kullanılırsa tiroid glandı içinde hormon deposu azalır. Böylece kalp hastalığı olan ve yaşlı hastalarda komplikasyon gelişmesi önlenmiş olur.^{8,34}

Tedavinin psikolojik stresine bağlı olarak veya radyasyon gastriti nedeniyle bulantı ve kusma görülebilir.⁸

Allerjik reaksiyon genelde görülmez. Çünkü tedavi için verilen iyod-131 besinlerle günlük alınan 150 µg iyoddan az iyod içermektedir. Ancak bu yolla da, besin allerjisi bulunanlarda elbette allerjik reaksiyon oluşabilmektedir.¹ İyodlu kontrast maddelere duyarlı olan insanlarda bile radyoioda karşı allerjik reaksiyon gelişmez, çünkü iyodun kütlesi sadece 1 µg'dır.⁸

Radyoiod tedavisinin Graves hastalığının göz bulguları üzerine etkisi hala tartışmalıdır.^{8,35} İki büyük retrospektif çalışmada tedavi yöntemleri (antitiroid tedavi, radyoiod veya cerrahi tedavi) ile göz bulgularındaki değişiklikler arasında ilişki sağlayacak kadar yeterli veri elde edilememiştir.^{8,36,37}

Oftalmopatinin ön planda bulunduğu vakalarda, küçük doz iyod-131 tedavisinin TRAb'i artırdığının saptanması bu durumda kullanılmasının uygun olmadığı fikrini oluşturmuştur.³⁸ Bazı merkezler ise yüksek doz iyod-131 ile ablasyonun yararını savunmaktadırlar. Böyle bir tedaviden sonra yüksek doz glukokortikoid tedavisi (0.4-0.5 mg/kg/gün)^{4,11} ve T4 replasmanı eklenecek iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir.¹

Bazı çalışmalarda radyoiod tedavisinin oftalmopatiyi ortaya çıkardığı ve hatta artır-

dığı bulunmuştur.^{8,39} Bunun sebebi olarak da radyoiod tedavisinin tiroid antijenlerinin salınma neden olup serum TSHR-Ab konsantrasyonlarını artırması gösterilmiştir.^{40,8} Bu mekanizma diğerleri tarafından kabul edilmemiştir.⁴¹ Manzo ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada radyoiod tedavisi ile oftalmopatinin artmadığını, hatta semptomların düzeldiğini saptamışlardır.⁴²

Radyoiod tedavisinin diğer nadir yan etkileri hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm ve vokal kord paralizisidir.⁸

Prognoz

Tedavi edilmediğinde giderek zayıflama, adalelerin giderek erimesi buna bağlı ağır halsizlik, güçsüzlük, artan düzeyde osteoporoz, tirotoksikozun kardiyak sorunları ağırlaştırılmasıyla prognoz son derecede olumsuzdur. Ancak tedavi edildiğinde tüm bu olumsuzluklar büyük oranda ortadan kalkacaktır.⁴³

Kaynaklar

1. Erdoğan G: Graves Hastalığı: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001; S:177-192.
2. Zanzonico PB: Radiation dose to patients and relatives incident to I-131 therapy. *Thyroid* 1997; 7:199-204.
3. Lazarus JH, Clarke S: Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: development of guidelines. *Thyroid* 1997; 7: 229.
4. Singer PA: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-812.
5. Erdoğan Gürbüz: İyod-131 ile tedavi: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul

2001; S:188-189.

6. Harbert J: *The Thyroid in: Textbook of nuclear medicine. Volume II: Clinical Applications.* Lea&Febiger, 1984; p.31.

7. Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. *Ann Intern Med* 1986; 105:900.

8. Cooper DS: *Treatment of Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's The Thyroid. Eighth Edition.* Lippincott Williams and Wilkins, 2000; S:691-715.

9. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen K, Ulrikson Peter, Hansen J: Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clinical Endocrinology.* 1999; 50:197-202.

10. Huymans DA, Brujjs WC, Van de Ven MT: Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large multinodular goitres. *J Nucl Med* 1996; 37:2072-2079.

11. Erickson D, Gharib H, Hongzhe L: Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998; 8:277-282.

12. Gomez N, Gomez JM, Ortiz A: Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Graves' disease. *J Nucl Med* 1995; 36:1539.

13. Huymans DA, Corstens FH, Kloppenborg PW: Long term follow up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. *JNM* 1991; 32:27.

14. Uy HL, Reasner CA, Samules MH: Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995; 99:173.

15. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N: The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46:1.

16. Estour B, Millot L, Vergely N: Efficacy of low doses of radioiodine in the treatment of

autonomous thyroid nodules: importance of doses/area ratio. *Thyroid* 1997; 7:357-361.

17. Pedersen Bjerggaard U, Kikegaard C: Serum TSH and the response to radioiodine treatment of toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:4.365-9.

18. Ross DS, Ridgway Ec, Daniels GH: Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 66:488.

19. Rivkess SA, Sklar C, Freemark M: The Management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767.

20. Henneman G, Krenning E.P, Sankaranarayanan K: Place of Radioactive Iodine In Treatment of Thyrotoxicosis. *The Lancet.* June 1986; 14:1369-1371.

21. Goldman MB, Maloof F, Monson RR: Radioactive iodine therapy and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127:969.

22. Hall P, Lundell G, Holm LE: Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol* 1993; 128:230.

23. Hatemi H, Erdil T, Uslu İ: Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi: Klinik Tiroid. *Kelebek Matbaacılık, İstanbul* 2001, S:329-332.

24. Ron E, Doody MM, Becker DV: Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998; 280:347.

25. Hall P, Boice JD Jr, Berg G: Leukemia incidence after iodine exposure. *Lancet* 1992; 340:1.

26. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD: Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl Med* 1970; 283:949.

27. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A: Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *N Engl J Med*

1975; 292:167.

28. Sheline GE, Lintsay S, Bell HG: Occurrence of thyroid nodules in children following therapy with radioiodine for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 19:127.

29. Holm LE, Hall P, Wiklund K: Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1072-1077.

30. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF, Kurland LT: Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *Int J Epidemiol* 1982; 11:218-224.

31. Holm LE: Malignant disease following iodine-131 therapy in Sweden. In: Boice JD, Fraumeni JF, EDS. *Progress in cancer research and therapy. Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. Vol 26. New York: Raven Press. 1984; p.263-271.

32. Hall P, Berg G, Bjelkengren G: Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992; 50:886-890.

33. Vormittag W, Ring F, Kunze-Muhl E: Structural chromosomal aberrations before and after administration of 20 mCi iodine-131. *Mutat Res* 1982; 105:333.

34. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE: Radioiodine induced thyroid storm. *Am J Med* 1983; 75:353.

35. Tallstedt L, Lundell G: Radioiodine treatment, ablation and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid* 1997; 7:241.

36. Gwinup G, Elias AN, Ascher MS: Effect

on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. *JAMA* 1982; 247: 2135.

37. Sridama V, DeGroot LJ: Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989; 87:70.

38) Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F: Relation between therapy for hyperthyroidism and course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73.

39. Bartelena L, Marcocci C, Bogazzi F: Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1989; 321:1349.

40. Atkinson S, McGregor AM, Kendall-Taylor P: Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol* 1982; 16:537.

41. Kung WC, Yau CC, Cheng A: The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:542.

42. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AMB: Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 49.

43. Kabalak T: Toksik Multinodüler Guatr: Klinik Tiroid. *Kelebek Matbaacılık, İstanbul* 2001; S:215-220.