

TOKSİK NODÜLER GUATR HASTALARINDA TİROİD NODÜLÜNÜN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONUÇLARINA ETKİSİ

The Effect of The Morphological Properties of The Thyroid Nodule on The Results of Radioactive Iodine Therapy in Toxic Nodular Goiter Patients

Deniz SÖYLEMEZ¹, Ozan KANDEMİR², Levent AKCA¹, Taner ERSELKAN²

ÖZET

Amaç: Radyoaktif iyot tedavisi (RAIT) alan toksik nodüler guatr (TNG) tanısı ile takipli hastalarda cinsiyet, yaş, nodül çapı, nodülün kistik ve solid morfolojik özellikleri, RAIT öncesinde antitiroid tedavi (ATT) kullanımı ve uygulanan RAI dozunun, tedavi sonuçları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 2015-2016 yılları arasında TNG tanısı ile RAIT uygulanan 50 hasta (yaş ortalaması:65±11,7) çalışmaya alındı. Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri ile tedavi öncesi tiroid sintigrafisi, tiroid ultrasonografi sonuçları ve ATT durumları; tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Nodüllerin kistik ya da solid komponent içerikleri ultrasonografik olarak belirlendi. Nodül çapı <2 cm olan hastalara 555 MBq I-131 ve nodül çapı >2 cm olan hastalara 740 MBq I-131 olacak şekilde sabit doz RAIT uygulandı. Hastalar 1, 3 ve 6. ay tiroid fonksiyon test sonuçları ile takibe alındı. 6. ayda ötiroidi ve hipotiroidi gelişen hastalar tam kür olarak kabul edildi.

Bulgular: RAIT sonrası takiplerde 50 hastanın 6. aydaki kür oranı %86 idi. Hastaların %72'sinde (n:36) ötiroidi, %14'ünde (n:7) hipotiroidi görülürken, %14'ünde (n:7) hipertiroidi mevcuttu. Kadın hastalarda tam kür oranı %94 iken, erkeklerde %71 idi. Yaş ve antitiroid tedavi ile tedavi etkinliği arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak nodül çapı 2 cm'nin üstünde olan solid komponent içeren TNG'li hastalarda RAIT'in kistik komponent içeren TNG hastalarından daha başarılı olduğu bulundu (Tam kür oranları 2 cm'den büyük solid nodüllerde %90,91, 2 cm'den büyük kistik nodüllerde %75).

Sonuç: TNG tanısı ile takipli hastalarda RAIT oldukça başarılı bir yöntemdir. Nodül çapı, nodülün kistik, solid komponent içeriği ve RAI dozu tedavi etkinliği açısından önemli faktörlerdendir. Ancak yaş ve antitiroid ilaç kullanımı RAIT sonuçlarını etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: *Radyoaktif İyot Tedavisi; Hipertiroidizm; Toksik Nodüler Guatr*

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the effects of the gender, age, diameter and cystic or solid morphological characteristics of the nodule, use of antithyroid therapy (ATT) and radioactive iodine (RAI) dose on treatment results of toxic nodular goiter patients who received radioactive iodine therapy (RAIT).

Material and Methods: Fifty patients (mean age: 65 ± 11.7 years) who underwent RAIT with a diagnosis of TNG between 2015 and 2016 were included in the study. Demographic characteristics of the patients such as gender, age, pre-treatment thyroid scintigraphy, thyroid ultrasonography results and ATT status; post-treatment thyroid function tests were evaluated. Cystic or solid component contents of the nodules were determined with ultrasonography. Fixed dose of RAI was applied to patients with nodule diameter <2cm, 555 MBq I-131 and patients with nodule diameter >2cm, 740 MBq I-131. They were followed up with the results of thyroid function tests at 1st, 3rd and 6th months. Patients who developed euthyroidism and hypothyroidism at 6th month were accepted as complete cure.

Results: The cure rate of 50 patients at 6 months after RAIT was 86%. Euthyroidism was observed in 72% (n: 36) of the patients and hypothyroidism in 14% (n: 7); 14% (n: 7) had hyperthyroidism. While the complete cure rate was 94% in female patients, it was 71% in men. RAIT was found to be more successful in patients with TNG containing a solid component with a nodule diameter greater than 2 cm than TNG patients containing cystic components (full cure rates 90.9% in solid nodules >2 cm, 75% in cystic nodules >2 cm). There was no significant relationship between age, ATT, and treatment efficacy.

Conclusion: RAIT is a very successful method in patients with TNG. We found that nodule diameter, cystic and solid component content of the nodule and RAI dose are important factors in terms of treatment efficiency. However, age and use of antithyroid drugs did not have efficacy on RAIT results.

Keywords: *Radioactive Iodine Therapy; Hyperthyroidism; Toxic Nodular Goiter*

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Muğla, Türkiye.
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniği, Muğla, Türkiye.

Deniz SÖYLEMEZ,
(0000-0002-5996-3536)
Ozan KANDEMİR, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0003-3978-1222)
Levent AKCA,
(0000-0002-0294-9258)
Taner ERSELKAN,
(0000-0002-2352-3782)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Ozan KANDEMİR
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği

Geliş tarihi/Received: 30.05.2021
Kabul tarihi/Accepted: 13.10.2021
DOI: 10.16919/bozoktip.943428

Bozok Tıp Derg 2022;12(1):6-10
Bozok Med J 2022;12(1):6-10

Giriş

Hipertiroidizm, tiroid bezinin fazla hormon üretmesi ile seyreden, tiroid bezinin benign hastalıklarındandır. En sık sebebi Graves hastalığıdır (1). Toksik nodüler guatr ise özellikle yaşlı popülasyonda, iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde yaygın hipertiroidizm sebebidir. Tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaç tedavisi, RAIT ve cerrahi tedavi yer almaktadır. RAIT hipertiroidizm tedavisinde yaygın şekilde kullanılan ucuz, etkili bir tedavi yöntemidir. Özellikle TNG tanısı olan hastalarda RAIT'in diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü kanıtlanmıştır (2).

RAIT başarısını hastanın yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı (Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, toksik adenom) uygulanan RAIT dozu gibi birçok faktör etkilemektedir (3,4). Bu çalışmanın amacı da kliniğimize TNG tanısı ile gönderilen RAIT uygulanan hastaların cinsiyeti, yaşı, nodülün çapı, kistik ve solid morfolojik özellikleri, antitiroid ilaç kullanımı ve uygulanan RAIT dozunun tedavi sonuçları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için, Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 210072 protokol no'lu 08.05.2021 tarih ve 98 karar numaralı onayı alınmıştır. 2015-2016 tarihleri arasında kliniğimizde RAIT uygulanan 86 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. TNG tanısı dışında RAIT uygulanan hastalar, TNG tanısı ile ikinci kez radyoaktif tedavi dozu verilen ve 6 aylık takip periyotları tamamlanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. TNG tanısı ile RAIT uygulanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri ile tedavi öncesi tiroid sintigrafisi, tiroid ultrasonografi sonuçları ve tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri (TSH ve sT4) değerlendirildi. RAIT öncesinde tüm hastalara yaklaşık on günlük iyottan fakir diyet uygulandı. ATT alan hastalar belirlendi. Antitiroid ilaçlar tedaviden 5 gün önce kesilip tedaviden 3 gün sonra tekrar başlandı. Hastaların son 2 ay içerisinde yapılan tiroid ultrasonografi bulguları değerlendirilerek nodül çaplarına göre 2 cm'den küçük ve 2 cm'den büyük olarak iki ana gruba ayrıldı. Nodüllerin kistik ya da solid komponent içerikleri ultrasonografik olarak belirlendi. Nodül çapı 2 cm'den küçük hasta grubuna 555 MBq I-131 ve nodül çapı 2 cm'den büyük hasta grubuna 740 MBq I-131 olacak

şekilde, işlemle ilgili bilgilendirme yapılarak ve onam formları alınarak, sabit doz RAIT uygulandı. Hastalar RAIT sonrasında 1, 3 ve 6. ay tiroid fonksiyon testleri sonuçları (TSH ve sT4) ve fizik muayene bulguları ile takibe alındı. Takipler sırasındaki tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre subklinik hipotiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi gelişen hastaların ATT'leri sonlandırıldı. 6. aya kadar ötiroidi ve hipotiroidi gelişen hastalar tam kür olarak kabul edildi. 6. aydan sonra hipertiroidi tablosu devam eden hastalar ise antitiroid tedavi seçenekleri açısından yeniden değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel analizde SPSS 20(IBM corp.Released 2011.IBM SPSS Statistic for Windows, Version 20.0.Armonk,NY:IBMCorp.) istatistik paket programında oran testi, Ki-kare ve Fischer Exact testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı düzey olarak kabul edildi.

BULGULAR

En az 6 ay takibe alınan hastaların tedavi sonuçlarına göre kür oranı %86 idi. Hastaların %72 (n:36)'sinde ötiroidi, %14(n:7)'ünde hipotiroidi görülürken; %14 (n:7)'ünde hipertiroidi tablosunun devam ettiği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 50 hastadan 33 (%66) kadın hastanın 6 aylık takibi sonunda tam kür oranı %93,94, 17 (%34) erkek hastanın ise %70,58 idi (Tablo 1). Kadın hastaların 26 (%78,79)'sında ötiroidi, 5 (%15,15)'inde hipotiroidi görülürken; 2 (%6,06)'sinde hipertiroidi tablosu devam etti. 17 (%34) erkek hastanın ise 10 (%58,82)'unda ötiroidi, 2 (%11,76)'sinde hipotiroidi ve 5 (%29,41)'inde hipertiroidi görüldü.

50 hastanın yaş ortalaması: 65±11,74 (kadın yaş ortalaması: 64,6±11,74, erkek yaş ortalaması: 65,76±11,53) idi. Çalışmada 65 yaş ve üstü 25 hasta, 65 yaş altı 25 hasta vardır. Tedavi sonucu tam kür sağlanan (ötiroid + hipotiroid) 65 yaş altı hastaların oranı %84 iken, 65 yaş ve üstü hastaların oranı %88'dir. 65 yaş altı hastaların 15 (%60)'inde ötiroidi, 6 (%24)'sında hipotiroidi ve 4 (%16)'ünde hipertiroidi gözlemlendi. 65 yaş ve üstü hastaların ise 21 (%84)'inde ötiroidi, 1 (%4)'inde hipotiroidi ve 3 (%12)'ünde hipertiroidi gözlemlendi.

Hastalardan nodül çapı 2cm altında olan 23 (%46) hastaya düşük doz 555 MBq I-131 RAIT verilirken, nodül çapı 2 cm üstünde olan 27 (%54) hastaya yüksek doz

740 MBq I-131 RAIT uygulandı. Düşük doz kullanılan hastaların 16 (%69,57)'sında ötiroidi, 5 (%21,74)'inde hipotiroidi ve 2 (%8,69)'sinde hipertiroidi izlendi. Yüksek doz kullanılan hastaların ise 20 (%74,07)'si ötiroid, 2 (%7,41)'si hipotiroidi ve 5 (%18,52)'inde hipertiroidi mevcuttu. Düşük fiks doz RAIT uygulanan hastaların tam kür oranı yüksek fiks doz RAIT uygulananlardan daha yüksekti (%91,3- %81,48).

Nodül boyutu 2 cm'den küçük olan 8 (%34,78) hastanın kistik nodülü vardı. Bu hastaların 5 (%69,57)'inde ötiroidi, 2 (%21,74)'si hipotiroidi ve 1 (%8,69)'inde hipertiroidi gözlemlendi. Nodül boyu 2 cm'den küçük olan 15 (%65,22) hastanın solid nodülü vardı. Bu hastaların 11 (%73,33)'inde ötiroidi, 3 (%20)'ünde hipotiroidi ve 1 (%6,67)'inde hipertiroidi tablosu mevcuttu.

Ayrıca nodül boyu 2 cm'den büyük olan 16 (%59,26) hastanın kistik nodülü mevcuttu. Bu hastaların 11 (%68,75)'i ötiroidi, 1 (%6,25)'inde hipotiroidi ve 4 (%25)'ünde hipertiroidi gözlemlendi. Bunun yanı sıra nodül boyu 2 cm'den büyük olan 11 (%40,74) hastanın solid nodülü vardı. Bu hastaların 9 (%81,82)'u ötiroidi, 1 (%9,09)'inde hipotiroidi ve 1 (%9,09)'inde hipertiroidi izlendi. Solid nodüle sahip hastaların tam kür oranı %90,91, kistik nodüle sahip olanların ise %75 idi.

ATT alan 28 hasta (%56) ve almayan 22 hasta (%44) mevcuttu. ATT uygulanan hastaların 18'sinde ötiroidi (%64,28), 4'ünde hipotiroidi (%14,28) ve 6'sında hipertiroidi (%21,42) gözlemlendi. ATT uygulanmayan hastaların ise 18'inde ötiroidi (%81,81), 3'ünde hipotiroidi (%13,63) ve 1'inde hipertiroidi (%4,54) saptandı.

Parametrelerin radyoaktif iyot tedavisi başarısı üzerine etkileri incelendi. Kadın ve erkek hastalar arasında tedavi sürecinde tam kür sağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$). Tedaviye tam yanıt veren 65 yaş altı hastalar ile 65 yaş ve üstü hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,00$). Tedaviye tam yanıt veren, nodül boyutu 2 cm altında olan ve düşük doz RAIT alan hastalardan kistik ve solid nodüle sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,6311$). Tedaviye tam yanıt açısından nodül çapı 2 cm üstünde olan solid nodüle sahip hastalarla, kistik nodüle sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p=0,001$). Tam kür sağlanan hastalarda ATT alan hastalar ile ATT almayan

hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p=0,118$).

TARTIŞMA

TNG tedavisinde antitiroid ilaçlar, perkütan etanol uygulaması, RAIT ve cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak etkili tedaviye sadece RAIT ve cerrahi tedavi ile ulaşılmaktadır. Antitiroid tedavinin ateş, artralji, doz sınırlayıcı agranülositoz gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır. Cerrahi tedavi uygulaması ise yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. TNG tanılı hastalarda RAIT uygulaması ise hızlı, etkin ve başarı oranı oldukça yüksek bir tedavi yöntemidir (5,6).

TNG tanılı hastalarda uygulanan RAIT dozu hakkında net bir fikir birliği olmamakla birlikte hesaplanan doz, ampirik yüksek ve düşük fiks dozlar şeklinde tedavi protokolleri uygulayıcı merkeze göre değişmektedir. Birçok merkez ekstra zaman ve maliyet gerektirdiği için hesaplanan doz yerine yüksek ve düşük fiks dozları tercih etmektedir (7). Ayrıca hesaplanan doz ve fiks dozları karşılaştıran meta-analiz çalışmasında her iki yöntemde başarı oranı yüksek bulunmuştur (8). Biz de çalışmamızda hastaların yaş, klinik özellikleri, nodül boyutları ve nodüllerin morfolojik özelliklerine göre düşük ve yüksek fiks dozları uyguladık. 6 ay sonunda %86 oranında tam kür sağladık.

Tedavi başarısını etkileyen diğer bir faktörde nodül boyutudur. 3 cm üstündeki tiroid nodüllerinde öncelikli olarak cerrahi tedavi önerilmekle birlikte, Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyük nodüllerin RAIT uygulaması ile tedavi başarısının yüksek olduğu ancak 2 ile 5 arasında tedavi tekrarı gerektiği bildirmiştir (5). Bu nedenle çalışmamızda tiroid nodül çapı 2 cm altında fiks düşük doz ve 2 cm üstünde fiks yüksek doz RAIT uyguladık. Sonuç olarak çalışmamızda düşük doz RAIT alan hastaların başarı oranı %91,31 ve yüksek doz RAIT alan hastaların ise %81,48 olarak saptadık. Yine Şakı ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada nodül çapı <2cm TNG'li hastalara düşük fiks doz RAIT, nodül çapı >2cm TNG'li hastalara yüksek fiks doz RAIT uygulanmış ve benzer şekilde nodül çapı >2 cm TNG'li hastalarda kür oranı daha düşük bulunmuştur (9). Yani nodül çapı tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Ayrıca çalışmamızda nodül çapı <2 cm solid ve kistik nodül içeren TNG tanısı ile RAIT uygulanan ve tedavi başarısı açısından bu grupta istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 1. Cinsiyete, yaşa, tedavi dozuna, tiroid nodül çapı ve kistik solid komponent içeriğine, ATT durumuna göre RAIT'in 6. ay tam kür sonuçları

		6. ay tam kür sonuçları %
Cinsiyet	Kadın n:33	%93,94
	Erkek n:17	%70,58
Yaş	65 yaş altı n:25	%84,00
	65 yaş üstü n:25	%88,00
Tedavi dozu	Düşük doz n:23	%91,33
	Yüksek doz n:27	%81,48,
Nodül çapı	2cm altında n:23	%93,94
	2cm üstünde n:27	%81,48
Solid nodüller	2 cm altında n:15	%93,33
	2cm üstünde n:11	%90,91
Kistik nodüller	2 cm altında n:8	%91,31
	2cm üstünde n:16	%75,00
ATT durumu	ATT alanlar n:28	%78,56
	ATT almayanlar n:22	%95,44

ATT: Antitiroid tedavi

fark gözlenmezken, nodül çapı >2 cm TNG'li hastalarda solid nodüle sahip hastaların tam kür oranı %90,91, kistik nodüle sahip olanların ise %75 olarak bulundu. Tedaviye tam yanıt açısından nodül çapı 2 cm üstünde olan solid nodüle sahip hastalarla, kistik nodüle sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001). Sonuç olarak bu bulgular ışığında, nodülün boyutu ve kistik komponenti arttıkça yüksek ve tekrarlayıcı doz gereksiniminin arttığı kanaatine varmaktayız.

Ayrıca cinsiyetin RAIT başarısı üzerine etkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen bu konuda literatürde net bir bilgiye ulaşamadık. Bazı çalışmalar, cinsiyetin tedavi başarısı üzerine etkisinin olmadığını savunurken (10,11,12), bazı çalışmalarda ise RAIT'i kadınlarda erkeklere göre daha başarılı bulmuştur (9). Biz de çalışmamızda kadınlarda RAIT tam kür oranını, erkeklere göre daha yüksek saptadık (kadın: %94, erkek: %71).

TNG, iyot eksikliği olan bölgelerde, yaşlı popülasyonda oldukça sık görülmektedir (3). Aktaş ve arkadaşlarının 65 yaş üstü geriatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmaya göre yaş, tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Yaşlı popülasyonda TNG dışında kalan tiroid glandında RAI uptake'inin yaşlı dokuda azaldığı ve yüksek tedavi başarısı sağlandığı bulunmuştur. (12).

Oysa bizim çalışmamıza göre 65 yaş üstü ve altındaki hastaların RAIT etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ayrıca TNG'li hastalarda RAI tedavisi, bazen hastaların klinik durumları, hipertiroidi tablosunun derinliği, hastayı RAIT'e hazırlamaktaki zorluk gibi sebeplerden dolayı ilk tedavi seçeneği olarak seçilememektedir. Bu gibi durumlarda ATT başlanmakta ve sonrasında RAIT planlanmaktadır. RAIT öncesinde ATT verilmesinin RAIT başarısı üzerine etkisinin olup olmadığını araştıran çalışmalar mevcuttur. Körber ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada RAIT öncesinde ATT verilmesini Graves hastalığında tedavi başarısını etkilemediği ancak TNG'li hastalarda olumsuz yönde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu durum ATT ile TSH seviyesinin yükselmesine ve yüksek TSH seviyesinin de normal tiroid dokusunu uyarması sonucu verilen RAIT dozunun bir kısmının normal tiroid dokusunda tutulmasına bağlanmıştır. Bu durum bu grup hastalarda hipotiroidi oranında da artmaya sebep olmuştur (13). Bizim çalışmamızda ATT alanlar ve ATT almayanlar arasında takiplerde hipotiroidi gelişmesi benzer oranda bulunmuştur (ATT alanlarda %14,28; ATT almayanlarda %13,63). Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi Knapska ve arkadaşlarının RAIT başarısı üzerine hastaların klinik ve demografik özellikleri araştıran

çalışmasında da ATT alan ve almayan hastalar arasında tedavi başarısı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (10). Ancak ATT almayan grupta RAIT tam kür oranı ATT alanlara göre daha yüksek bulunmuştur (ATT alanlarda %78,56; ATT almayanlarda %95,44).

SONUÇ

RAIT uygulaması TNG tanısında oldukça etkili, hızlı, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; TNG hastalarında RAIT uygulaması başarısı ile hasta yaşı, ATT durumu arasında anlamlı ilişki kurulamamakla birlikte, tiroid nodülünün çapı, solid ya da kistik komponent içeriği, uygulanan doz miktarı ve hasta cinsiyeti ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Ancak daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

TASDİK VE TEŞEKKÜR

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığı yazarlar tarafından bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, 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;21:1169.
2. Clinical Nuclear Medicine Biersac HJ, Freeman LM, Springer ; 2007:412.
3. Üstün F, Yüksel M, Altun G, Kaya M, Çermik TF, Sarıkaya A, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med*. 2005;19(8):737-42.
4. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3611-7.
5. Erdogan MF, Küçük NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun* 2004; 25:1083- 7.
6. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004; 14:459-62.
7. Lassman M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2018-28
8. De Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers

OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2009;161:771-7.

9. Sakı H, Cengiz A, Yurekli Y. Effectiveness of radioiodine treatment for toxic nodular goiter. *Molecular Imaging and radionuclide therapy* 2015; 24:100-4

10. Knapka-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci* 2010; 30:611-16.

11. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope ¹³¹I therapy for toxic nodular goiter: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012; 15:7-13.

12. Aktaş GE, Turoğlu HT, Erdil TY, İnanır S Long term results of fixed high-dose I-131 treatment for toxic nodular goiter : higher euthyroidism rates in geriatric patients *Molecular Imaging and radionuclide therapy* 2015;24:94-9

13. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hanscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goiter? *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1360-4.