

Hipertiroidili Hastalarda Ampirik Sabit Doz Radyoaktif İyot Uygulamasının Tedavi Başarısı Üzerine Etkisi ve Literatürdeki Hassas Dozimetrik Yöntemlerle Kıyaslanması

The Effect of Empirical Fixed-Dose Radioactive Iodine Administration on Treatment Success in Patients with Hyperthyroidism and its Comparison with Sensitive Dosimetric Methods in the Literature

Ozan KANDEMİR¹, Osman KUPIK²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Muğla

Öz

Çalışmamızda kliniğimizde hipertiroidi nedeniyle ampirik sabit doz ile uyguladığımız radyoaktif iyot tedavisinin (RIT) başarısının, diğer bir yöntem olan hassas dozimetrik doz hesaplama ile uygulanan RIT'in literatürdeki başarısı ile karşılaştırmayı amaçladık. Hipertiroidi nedeniyle kliniğimizde RIT uygulanan 206 hastanın dosyasını inceledik. Cinsiyet, yaş gibi demografik özellikler ile tiroid sintigrafisi, tiroid fonksiyon testlerini (TSH ve sT4) değerlendirdik. RIT sonrası en az altı aylık takipleri yapıldı. RIT sonrası 177 hastada (%85.9) ilk altı ayda ötiroidi veya hipotiroidi izlendi ve tedavi başarılı kabul edildi. Otuz sekiz hastada ise (%14.1) ilk altı ayda ötiroidi veya hipotiroidi izlenmedi ve bu hastalarda RIT başarısız kabul edildi. Cinsiyet ve yaş ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Toksik multinodüler guatr izlenen gruptaki başarı oranı diffüz hiperaktif tiroid bezi ve toksik adenomlu diğer iki gruptan daha düşüktü. Tedavi öncesindeki TSH değeri yüksek olanlarda tedavi başarısı daha yüksek idi. Hipertiroidili hastalarda ampirik sabit dozda uygulanan RIT başarılı bir yöntem olduğu ve literatürdeki hassas dozimetrik yöntemle hesaplanan doz ile uygulanan RIT ile benzer başarı oranına sahip olduğu sonucuna vardık. Bu nedenle sabit doz uygulaması daha fazla hasta rahatlığı, zaman tasarrufu sağlamak, aynı zamanda tıbbi maliyetleri düşürmek için uygun ve başarılı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, Radyoaktif İyot Tedavisi, Tiroid Sintigrafisi

Abstract

Our study aimed to evaluate the effect of empirical fixed-dose iodine administration on treatment success in patients admitted to our clinic with hyperthyroidism and compare it with sensitive dosimetric methods in the literature. The files of 206 patients who received radioactive iodine therapy (RIT) in our clinic between 2014-2020 were retrospectively analyzed. Patients' demographic characteristics such as gender, age, pre-treatment thyroid scintigraphy, pre-, and post-treatment thyroid function tests (TSH and fT4) were evaluated. The patients were followed up for six months after radioactive iodine treatment. After RIT, euthyroidism or hypothyroidism was observed in 177 patients (85.9%) in the first six months and was accepted as a complete cure. In 38 patients (14.1%), euthyroid or hypothyroidism was not observed in the first six months, and RIT treatment was considered unsuccessful. There was no statistically significant relationship between treatment response with gender and age. The success rate in the group with toxic multinodular goiter was statistically significantly lower than the other two groups with the diffuse hyperactive thyroid gland and a single hyperactive nodule. The treatment success rate was statistically higher in the patients with high pre-treatment TSH values. We concluded that empirical fixed-dose radioactive iodine therapy is a very successful method in the patients with hyperthyroidism and has a similar success rate with RIT doses calculated by the precise dosimetric method in the literature. For this reason, the fixed-dose application can be used as a convenient and successful method to provide more patient comfort, time savings and reduce medical costs.

Keywords: Hyperthyroidism, Radioactive Iodine Therapy, Thyroid Scintigraphy

Giriş

Hipertiroidizm, tiroid bezinin fazla hormon üretmesi ile seyreden, benign hastalıklarındandır. Graves hastalığı hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. Bunu toksik multinodüler guatr ve otonom işlev gören toksik adenom izler (1,2). Tiroid hipersekresyonunu kontrol etmek için antitiroid ilaç

tedavisi, cerrahi tiroid rezeksiyonu ve radyoaktif iyot tedavisi (RIT) gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

RIT, uygun ekonomik/etkililik oranı olması ve önemli onkogenetik riskler olmaması nedeniyle mükemmel tolerans ile 1941'den beri uygulanan bir tedavi seçeneğidir (3-7). Hipertiroidi tedavisinde I-131'in yüksek enerjili beta emisyonlarının faydası gösterilmiştir. I-131'in bozunmasıyla salınan beta partiküller, foliküler hücreleri yok ederek tiroid hormon üretiminin azalmasına neden olur (8,9). RIT başarısını, hastanın yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı (graves hastalığı, toksik nodüler guatr, toksik adenom) uygulanan I-131dozu gibi birçok faktör etkilemektedir (10-14). Uygulanacak I-131 dozunun belirlenmesinde ampirik/fiks doz uygulanması ve hassas dozimetrik hesaplamalar gibi yöntemler kullanılmaktadır. Birincisi bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda da uyguladığımız ampirik fiks doz, diğeri ise hassas

Ozan KANDEMİR ORCID No
0000-0003-3978-1222
Osman KUPIK 0000-0001-9473-7940

Başvuru Tarihi / Received: 28.05.2021
Kabul Tarihi / Accepted : 29.07.2022

Adres / Correspondence : Ozan KANDEMİR
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : ozankandemir@mu.edu.tr

dozimetrik ölçüm yöntemidir. Hassas dozimetrik ölçüm yönteminde hastalara yaklaşık 10 günlük iyottan fakir diyet uygulanmakta, sonra hastaya klinikte çok düşük düzey (yaklaşık 50 µCi) I-131 ağızdan sıvı şekilde verilir. Dört saat sonra cihaz ile radyoaktif iyotun vücutta tutulum değeri hesaplanır. Aynı şekilde hasta ertesi gün yine kliniğe gelerek vücut tutulumunun 24. saat değeri hesaplanır. Bu değerler ile birlikte hastanın USG’de hesaplanan tiroid bezi volümü de dahil edilerek Marinelli formülü ile uygulanacak I-131 dozu hesaplanır. Yukarıda anlatıldığı üzere, hassas dozimetrik yöntemde iyottan fakir diyet uygulanması, iki defa ölçüm yapılması hasta konforunu düşürmekte ve zaman kaybına neden olmaktadır. Ayrıca iyot tutulumu tespiti için gerekli cihaz da ek maliyet gerektirmektedir.

Çalışmamızda kliniğimize RIT için yönlendirilen hipertiroidi tanısı olan hastalara uygulanmış olan sabit doz I-131 uygulamasının başarısının literatürdeki hassas dozimetrik yöntemler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu’nun 08.05.2021 tarih ve 98 karar numaralı onayı alınmıştır.

2014 Aralık-2020 Mart tarihleri arasında kliniğimizde RIT uygulanan 374 hastanın dosyasını inceledik. Diffüz hiperaktif tiroid bezi, toksik multinodüler guatr, toksik adenom nedeniyle kliniğimizde RIT uygulanan hastaları tespit ettik. Tiroid sintigrafisi ile RIT arasında 3 aydan fazla süre bulunmayan, hastanemizdeki klinik ve laboratuvar takibi yapılmış hastaları çalışmaya dahil ettik. Tiroid operasyon öyküsü olan, birden fazla radyoaktif tedavi dozu verilen ve 6 aylık takip periyotlarına ulaşamayan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Tiroid sintigrafisi; intravenöz 5 mCi Tc-99m perteknetat enjeksiyonundan 10-30 dakika sonra Siemens Symbia E gama kamera (Symbia E Dual Head System, Siemens Medical Solutions USA Inc. Hoffmann Estates, II 60192) ile pinhole kolimatörü kullanılarak submandibuler bezler, juguler çentik görüntüleme alanına dahil olacak şekilde görüntüler alındı. Tiroid bezi ve nodüllerin özellikleri belirlendi. Ultrasonografi (USG) ve sintigrafi bulgularına göre diffüz hiperaktif tiroid bezi, toksik adenomlu ve toksik multinodüler guatr olmak üzere hipertiroidi tanılı hastalar üç gruba ayrıldı. Tedavi dönemindeki laboratuvar değerleri ve sintigrafik bulgulara göre diffüz hiperaktif tiroid bezi tespit edilmiş olgulara 185 MBq-370 MBq I-131, toksik adenomlu olan olgulara 370 MBq-555 MBq I-131 ve toksik multinodüler guatr olan olgulara 555 MBq-740 MBq I-131 sabit doz I-131 uygulandı. Hastaların RIT sonrasında 3. ve 6. ay tiroid fonksiyon testleri sonuçları değerlendirildi.

Tiroid fonksiyon testlerinde referans aralığı TSH için 0.27-4.2 µIU / mL, sT4 için ise 12-22 pmol/L idi (Roche Diagnostics Cobas e801, Mannheim, Germany). Altıncı aya kadar ötiroidi ve/veya hipotiroidi gelişen hastalar tiroid fonksiyon testlerinin referans aralıkları baz alınarak başarılı tedavi kabul edildi. Altıncı aydan sonra hipertiroidisi devam eden hastalar ise tedavi açısından başarısız kabul edildi. Tüm değerlendirmeler iki uzman tarafından eş zamanlı olarak yapıldı. Karar konsensus ile verildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics, Ver. 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) ve MedCalc® Statistical Software version 19.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-smirnov, Shapiro-wilk testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler normal dağılım gösteren testler için ortalama±standart sapma olarak, normal dağılmayan testler için medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler n (%) olarak raporlandı. Sürekli değişkenlerin dikotom gruplar arasındaki ortalama ve medyan değişim düzeyleri sırasıyla Independent Samples T test ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirildi. Çoklu grup analizlerinde ihtiyaç duyulduğunda posthoc Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak p < 0.05 kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya hipertiroidi endikasyonu ile RIT uygulanan 206 hastayı dahil ettik (ortalama yaş kadın: 60.99±14.80, erkek: 61.21±12.14). RIT uygulanan hastaların 58’inde (%28.2) tiroid sintigrafisinde diffüz hiperaktif tiroid bezi, 102 hastada (%49.5) toksik adenom, 46 hastada (%22.3) ise toksik multinodüler guatr izlenmişti. Yedi hastaya (%3.4) 5 mCi, 104 hastaya (%50.5) 10 mCi, 71 hastaya (%34.5) 15 mCi, 24 hastaya (%11.7) 20 mCi I-131 uygulanmıştı. Hastaların RIT sonrasında 6 aylık takipleri yapıldı. İlk 3 ayda 139 hasta (%67.5), 3-6 ay arasında 38 hasta (%18.4) olmak üzere toplamda 177 hastada (%85.9) ilk 6 ayda ötiroidi veya hipotiroidi izlendi ve tedavi başarılı kabul edildi.

Hastaları tedavi başarısına göre iki gruba ayırarak parametrelerin radyoaktif iyot tedavisi başarısı üzerine etkilerini inceledik. Cinsiyet ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.138). Uygulanan I-131 ile tedavi başarısı arasında ilişki tespit edemedik (p=0.410). Hasta yaşı ile tedavi başarısı arasında ilişki bulamadık (p=0.113). Ayrıca hastaları 65 yaş altı ve üstü olarak gruplandırdık, yaş grupları arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulamadık (p=0.089). Sintigrafisinde diffüz hiperaktif tiroid

bezi izlenen hastaların %91.4'ünde (ötiroidi n=40, %75.5, hipotiroidi n=13, %24.5), toksik adenom izlenenlerin %89.2'sinde (ötiroidi n=80, %89.7, hipotiroidi n=11, %11.2) ve toksik multinodüler guatr izlenenlerin %71.7'sinde (ötiroidi n=25, %75.8, hipotiroidi n=8, %24.2) RIT sonrasında 6 ay içerisinde başarılı tedavi gözlemlendi (ötiroidi veya hipotiroidi). Toksik multinodüler guatr izlenen grupta tedavi başarı oranı diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.007). Tedavi öncesi TSH düzeylerinin tedavi başarıları ile ilişkisini inceledik, buna göre tedavi başarıları izlenen hasta grubunda ortalama TSH değeri daha yüksekti (p=0.004). Tedavi öncesindeki sT4 değerinin tedavi başarıları üzerine istatistiksel anlamlı ilişkisi yoktu (p=0.116). Parametrelerin tedavi başarıları üzerine etkisi tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

Hipertiroidili hastalarda RIT uygulaması hızlı, etkin ve başarı oranı yüksek bir tedavi yöntemidir (15,16). Hipertiroidili hastalarda RIT ile ilgili uzun deneyime rağmen, tiroid bezine uygulanacak radyasyon dozunun tespiti ilgili tartışmalar devam etmektedir (17,18). Giderek artan kanıtlar, tiroid boyutunun değerlendirilmesine ve/veya izotop alımının ölçümlerine dayalı olarak radyoiodot 'dozimetri' girişimlerinin nihai ötiroidizmi belirlemede değeri olmadığını, dolayısıyla birçok merkezin artık 'sabit' radyoiodot dozu uyguladığını

göstermektedir (19). Prospektif randomize, kontrollü çalışmalar ve detaylı retrospektif analizler hassas dozimetrik uygulamanın fiks doz uygulamasından üstün olmadığını, başarı oranlarının birbirine yakın olduğunu, klinik ve sintigrafik değişkenleri hesaba katarak uygulanan sabit doz uygulamasının ise güvenli, basit ve uygun maliyetli olduğunu ortaya koymuştur (11-14). Franklyn ve arkadaşlarının 103 hastayla yaptığı çalışmada Graves ve toksik multinodüler guatrlı hastalara sabit dozlarda RIT uygulanmış, RIT sonrası 6. ayda Gravesli hastaların %65.9'unda, toksik multinodüler guatrlı hastaların ise %88.6'sında başarılı tedavi gözlenmiştir (20). Metso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sabit doz RIT uygulaması, Graves hastalığı olan hastaların %76'sında, toksik multinodüler guatrlı hastaların %74'ünde ve toksik adenomlu hastaların %77'sinde hipertiroidizmin kontrolü ile sonuçlanmıştır. Remisyon oranı, radyoaktif iyot uptake'i ve tiroid boyutuna (n=1477) göre hesaplanan dozda I-131 uygulanan hastalar ile Graves, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomlu hastalarda, ampirik doz I-131 uygulanan hastalar (n=566) arasında farklılık göstermemiştir (21). Bizim çalışmamızda hastaların yaş, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid sintigrafisi bulgularına göre düşük ve yüksek sabit dozlar uygulanmıştı. Altı ay sonunda hastaların %85.9'unda başarılı tedavi gözlemledik. Tedavi başarı oranlarımız yukarıda sözü edilen dozimetrik ve ampirik doz uygulaması yapılmış önceki çalışmalarla uyumludur.

Tablo 1. Parametrelerin tedavi başarıları üzerine etkileri

Parametre	Yanıt Yok		Yanıt Var		P
	n (%)	Medyan (min-max)	n (%)	Medyan (min-max)	
Sintigrafi Bulgusu	Diffüz hiperaktif	5 (8,6)	53 (91,4)	0.007*	
	Toksik adenom	11 (10,8)	91 (89,2)		
	Toksik Multinodüler guatr	13 (28,3)	33 (71,7)		
Cinsiyet	Kadın	22 (16,8)	109 (83,2)	0.138	
	Erkek	7 (9,3)	68 (90,7)		
	5 mCi	0 (0)	7 (100)		
I-131 Dozu	10 mCi	12 (11,5)	92 (88,5)	0.411	
	15 mCi	13 (18,3)	58 (81,7)		
	20 mCi	4 (16,7)	20 (83,3)		
Yaş	<65	68 (40-84)	63 (20-91)	0.113	
	≥65	13 (10,7)	109 (89,3)		
		16 (19)	68 (81)		
Başlangıç T4	18,73 (6,31-44,1)	16,78 (2,87-86,43)	0.116		
Başlangıç TSH	0,008 (0,005-0,680)	0,055 (0,005-3,600)	0.004**		

*Toksik multinodüler guatr izlenen grupta tedavi başarı oranı diffüz hiperaktif ve toksik adenom izlenen gruptan daha düşüktür. ** Tedavi öncesi TSH düzeyi yüksek olanlarda tedavi başarı oranı, TSH düzeyi düşük olanlardan istatistiksel olarak daha yüksektir.

Diffüz hiperaktif tiroid bezi izlenen hastalarda başarı oranımız %91.4, toksik adenomlu hastalarda %89.2, toksik multinodüler guatrlı hastalarda %71.7 idi. Ancak toksik multinodüler guatr izlenen gruptaki başarı oranı diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Bu bulgular ışığında, diffüz hiperaktif tiroid bezi izlenen hastalarda, toksik multinodüler guatrlı hastalara göre daha yüksek hipotiroidizm oranı, toksik multinodüler guatrlı hastalarda radyoaktif

iyodun konsantrite edilememesi nedeniyle baskılanmış normal ektranodüler tiroid parankiminin korunmasından kaynaklanıyor olabilir (22). Ayrıca toksik multinodüler guatr olan hastalarda tedavi başarı oranının diğer iki gruba göre daha düşük olması Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tespit ettikleri nodül boyut, sayı ve nodüldeki kistik komponent artışının tedavi başarılarıyla ters orantılı olmasıyla açıklanabilir (15). RIT sonrası rekürrens önlenmesi önemlidir ve

tedavi sonucunu etkileyebilecek faktörleri bilmek faydalıdır. Bazı çalışmalar; kadın cinsiyetin, ileri yaşın ve tedavi öncesindeki laboratuvar değerlerinin (sT4 düşüklüğü, TSH yüksekliği) tedavi başarısı üzerine olumlu etkisinin olduğunu savunmaktadır (10,14,23). Aktaş ve arkadaşlarının 65 yaş üstü hasta grubunda yaptıkları çalışmaya göre, yaş tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Yaşlı popülasyonda toksik multinoduler guatr dışında kalan tiroid parankiminde radyoaktif iyot alımının azaldığı, böylece yüksek tedavi başarısı sağladığı bulunmuştur (24). Ancak Allahabadia ve arkadaşları RIT sonucu için 40 ve üstü başlangıç yaşının prognostik bir önemi olmadığını bildirmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda da yaş ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu, hastaları 65 yaş altı ve üstü olarak gruplandırdığımızda yine tedavi başarısı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca cinsiyetin tedavi başarısı üzerine anlamlı bir etkisini saptamadık. Bizim çalışmamızda tedavi dönemindeki TSH düzeyleri yüksek olanlarda RIT başarı oranı istatistiksel olarak daha yüksek idi.

Sonuç olarak hipertiroidi hastalarına empirik sabit dozda uyguladığımız RIT'in başarısının literatürdeki hassas dozimetrik hesaplamalar ile tespit edilen dozda uygulanan RIT başarısına benzer sonuçlar verdiği sonucuna vardık. Bu nedenle sabit doz uygulaması hasta konforunu daha az etkilemesi, işgücü kaybına daha az sebep olması ve maliyet gerektiren tıbbi cihaza gereksinim duyulmaması sebebiyle uygun ve başarılı bir yöntem olarak hassas dozimetrik ölçüm yöntemi yerine tercih edilebilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 08.05.2021 tarih ve 98 karar numaralı onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724.
2. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99(1):39-51.
3. Vija Racaru L, Fontan C, Bauriaud-Mallet M, et al. Clinical outcomes 1 year after empiric I-131 therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl med commun.* 2017;38(9):756-63.
4. Holm L-E, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *JNCI: J Natl Cancer Inst.* 1991;83(15):1072-7.
5. Metso S, Auvinen A, Huhtala H, et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer.* 2007;109(10):1972-9.
6. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *Jama.* 1998;280(4):347-55.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421.
8. Skugor M, Wilder JB. *Thyroid Disorders: A Cleveland Clinic Guide:* Cleveland Clinic Press; 2006.
9. Nordyke RA, Gilbert FI. Optimal iodine-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med.* 1991;32(3):411-6.
10. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3611-7.
11. Jarlov AE, Hegedust L, Kristensen LØ, et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol.* 1995;43(3):325-9.
12. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):978-83.
13. Catargi B, Leprat F, Guyot M, et al. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(2):117-21.
14. Alexander EK, Larsen PR. High dose I-131 therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1073-7.
15. Erdogan MF, Küçük NÖ, Anl C, et al. effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun.* 2004;25:1083-7.
16. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid.* 2004;14(6):459-62.
17. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(7):1129-30.
18. Van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(11):1883-4.
19. Hedley A, Lazarus J, McGhee S, et al. Treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine: Summary of a UK national survey prepared for the Royal College of Physicians Committee on Endocrinology and Diabetes. *J R Coll Physicians Lond.* 1992;26(4):348.
20. Franklyn J, Daykin J, Holder R, et al. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM:* 1995;88(3):175-80.
21. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2004;61(5):641-8.
22. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):767-75.
23. Yoshimoto M, Iino S, Yoshimura H, et al. A five-year follow-up of two different I-131 treatment methods for Graves' disease and the factors affecting the outcome. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1994;70(9):995-1006.
24. Aktaş GE, Turoğlu HT, Erdil TY, et al. Long-term results of fixed high-dose I-131 treatment for toxic nodular goiter: higher euthyroidism rates in geriatric patients. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(3):94.
25. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, et al. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1038-42.