

Özgün Araştırma / Original Article

**Graves Hastalığı Tedavisinde Sabit 10 mCi ve 15 mCi İyot-131 Dozlarının Karşılaştırılması: 11 Yıllık Tecrübe**

**Comparison of Fixed 10 mCi and 15 mCi Iodine-131 Doses for the Treatment of Graves' Disease: 11 Year Study**

Fuat DEDE, Tunç ÖNEŞ, Sinem CANDEMİR, Fuad NOVRUZOV, Serkan GÜNGÖR, Mustafa ARAS, Salih ÖZGÜVEN, Sabahat İNANIR, Tanju Yusuf ERDİL, Halil Turgut TUROĞLU

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ÖZET**

**Amaç:** Sabit doz İyot-131 (RAI) tedavisi, karmaşık hesaplamalara ihtiyaç duymayan basit ancak etkin bir seçenektir. Bu çalışmada, Graves hastalığında sabit 10 ve 15 mCi ile RAI tedavisi sonuçları karşılaştırıldı.

**Hastalar ve Yöntem:** 1997-2008 tarihleri arasında sabit 10 mCi (n:48) ve sabit 15 mCi (n:9) RAI tedavisi almış ve en az 2 yıl takip edilmiş 55 hastanın takip dosyaları incelenerek başarılı (ötiroidi, hipotiroidi) ve başarısız (persiste hipertiroidi) tedavi oranları ile sonuçlara etkili olabilecek parametreler analiz edildi.

**Bulgular:** 10 mCi alan grupta tedavi başarı oranı %87 (ötiroidi %9.1, hipotiroidi %78.2) olarak bulunurken, 15 mCi alan grupta bu değer %100 (hipotiroidi) olarak bulundu. Her iki grup arasında, kullanılan ortalama propylthiouracil dozu dışında (10 mCi: 190 mg, 15 mCi: 350 mg, p<0.05) anlamlı fark izlenmedi.

**Sonuç:** Sabit 10 ve 15 mCi RAI doz uygulamalarının her ikisi de Graves hastalığının tedavisinde başarılı sonuç vermiştir. Sabit 10 mCi verilen hastalarda düşük oranda da olsa persistan hipertiroidizm izlenebilmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Graves hastalığı, Tedavi, Sabit doz, İyot-131

**ABSTRACT**

**Objectives:** Fixed dose Iodine-131 (RAI) treatment is a simple method which does not obviate sophisticated calculations. In this study, we compared the results of fixed 10mCi and 15 mCi RAI treatment.

**Patients and Methods:** In this study we included 55 patients who received fixed 10 mCi and 15 mCi RAI treatment between 1997-2008 years and were followed for at least 2 years. Then we analyzed the results as successful (euthyroid, hypothyroid) and unsuccessful (persistent hyperthyroid) treatment rates and other parameters that could have affected the results.

**Results:** The success rate in patients who received 10 mCi RAI was 87% (euthyroid 9.1%, hypothyroid 78.2%). The success rate in patients who received 15 mCi RAI was 100% (hypothyroid). There is no statistically significant difference between these groups except mean propylthiouracil doses (10 mCi: 190 mg, 15 mCi: 350 mg, p <0.05).

**Conclusion:** Fixed 10 mCi and 15 mCi RAI dose applications were both successful in the treatment of Graves' disease. Albeit at a lower rate persistent hyperthyroidism can be seen in patients given fixed 10 mCi RAI dose.

**Keywords:** Graves' disease, Therapy, Fixed dose, Iodine-131

**Başvuru tarihi / Submitted:** 26.11.2010 **Kabul tarihi / Accepted:** 16.12.2010

**İletişim Bilgileri:** Dr. Fuat Dede, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye  
e-mail: fuatdede@yahoo.com

## GİRİŞ

Radyoaktif I-131 (RAI), sahip olduğu yüksek enerjili beta ( $\beta$ -) partikülü ve organa özgü tutulumu ile 1940'lı yıllardan bu yana benign (Graves hastalığı, toksik nodüller) ve malign tiroid hastalıklarının hedefe yönelik tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Çalışmanın yapıldığı Üniversite hastanesinde de, 1997 yılından beri hipertiroidi hastalarında ayaktan RAI tedavisi başarıyla yapılmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada, Graves hastalığı tanısı ile Nükleer Tıp Anabilim Dalımıza RAI tedavisi almak üzere gönderilen hastaların, departman protokolüne uygun olarak uygulanan sabit 10 millicurie (mCi, (370 megabecquerel (MBq)) ve 15 mCi (555 MBq) RAI doz sonuçları analiz edilerek, tedavi başarısını etkileyebilecek faktörler araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

1997-2008 yılları arasında Nükleer Tıp Anabilim Dalın'a başvurarak RAI tedavisi alan ve en az iki yıl takibi olan, toplam 660 hipertiroidi hastanın RAI takip dosyaları incelendi. Hastaların büyük çoğunluğunu (n:596) toksik soliter ya da multinodüler guatr olguları oluştururken, Graves hastalığı tanılı 64 hasta bulunmaktaydı.

Graves tanısı; palpasyon, tiroid fonksiyon testleri (serum TSH, sT4 ve sT3), tiroid ultrasonografisi ve Tc-99m Perteknetat tiroid sintigrafisi ile konulurken, eşlik eden hipoaktif nodüllerden RAI tedavisi öncesi iğne biyopsisi ile malignite olasılığı dışlandı. Tüm hastalara, RAI Konseyi kararı ile gerekli hasta hazırlığı sonrası, sabit 10 ya da 15 mCi kapsül formunda RAI p.o. uygulandı. Tiroid fonksiyon testleri kullanılarak hastalık durumu takip edilerek, ilk kontrole 1,5 - 2 ay sonra çağrılan hastalar daha sonra, hormon düzeyi ötiroid düzeye getirilene kadar 2 - 3 ay ara ile, düzene girdikten sonra ise 4-6 ay ara takip edildi. RAI tedavisi sonrası 9-12 ay sonra hala antitiroid ilaç (propylthouracil (PTU)) kullanma ihtiyacı duyan hastalar, tedavi başarısız kabul edilerek, RAI tedavisinin tekrarı amacıyla konseye danışıldı.

Çalışmada kullanılan tüm veriler RAI takip dosyalarından elde edilerek, hastaların demografik bilgileri, ilk tanı zamanı, RAI alımı esnasındaki antitiroid ilaç dozu, operasyon varlığı, sintigrafik pattern, tedavi sonrası PTU kesilme zamanı ile hormon replasmanı başlama zamanı ya da nüks zamanları kaydedildi.

İstatistiksel analiz için GraphPad InStat 3 yazılımı kullanıldı. Karşılaştırılmalar; Unpaired T

test, Mann-Whitney U test ve Fisher's exact test ile yapıldı,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Graves tanılı hastalar, hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi alan hastaların %9,7'sini (64/660) oluşturmaktaydı. Bu hastaların 45'i (%70.3) kadın, 19'u (%29,7) erkek olup, Graves hastaları için kadın/erkek oranı 2,4/1 olarak bulundu. Graves hastalarında, uygulanan sabit RAI doz rejimi (10 veya 15 mCi) ile %89.1 (57/64) oranında tedavi başarısı sağlanırken, bu olgularda takipte ötiroid ve hormon replasmanı gerektiren kalıcı hipotiroidi gelişme oranları sırası ile %7.8 (5/64) ve %81.2 (52/64) olarak bulundu. Hormon replasman ihtiyacı RAI uygulamasını takiben ortalama  $4.8 \pm 4.9$  ay sonra ortaya çıktı. Tüm Graves hastalarına ait bulgular Tablo I.'de sunulmuştur.

Hastaların %12.5'inde (8/64) RAI doz kararı alınması aşamasında Graves oftalmopati tanısı mevcuttu. Bu hastaların tümünde üniversite hastanemiz ya da takip edildiği dış merkezdeki klinisyenler tarafından profilaktik amaçlı oral steroid tedavisi uygulandı. Takipler boyunca bu hastaların göz bulgularında progresyon izlenmezken, RAI sonrası ortaya çıkan yeni oftalmopati olgusu da saptanmadı.

Sonuçları, sabit 10 ve 15 mCi dozlarına göre analiz ettiğimizde; hastaların % 85.9'unda (55/64) sabit 10 mCi, geri kalan %14.1'inde (9/64) ise sabit 15 mCi uygulandığı görüldü. 15 mCi RAI verilen olguların %100'ünde kür sağlanırken, bu hastaların tümünde hormon replasmanı gerektiren kalıcı hipotiroidi gelişti. Sayıca dominant grubu oluşturan sabit 10 mCi ile tedavi edilen hastalarda ise başarılı tedavi oranı %87.3 (48/55) düzeyinde bulundu. Kür sağlanan olguların %9.1'i (5/55) ötiroidi, %78.2'si (43/55) ise hipotiroidi durumunda seyrederken, %12.7 (7/55) olguda persistan hipertiroidi nedeniyle tekrar radyoaktif iyot verilmesi gerekti. Nüks sonrası %50 doz arttırımı ile uygulanan 15 mCi RAI ile hastaların 5'inde kür sağlanabilirken, dirençli 2 olguda başarılı tedavi ancak üçüncü doz (20 ve 25 mCi) RAI uygulaması ile sağlanabildi. RAI'ye dirençli bu 7 hasta ile başarılı yanıtın izlendiği 55 hasta karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş, Graves tanısı ile RAI uygulaması arasında geçen süre, RAI uygulaması sırasında kullanılan PTU dozları ve sintigrafik patternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p > 0.05$ ). 10 ve 15 mCi doz alan gruplara ait toplu sonuçlar ve karşılaştırmaları Tablo II.'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Tüm çalışma grubuna ait demografik ve radyolojik bulgular.

Yaş (yıl)	46.0 ± 14.7 (18-75)
Kadın/erkek oranı	2.4/1
Tanı sonrası süre (ay)†	39.6 ± 59.1 (1-288)
PTU dozu (mg)‡	211.8 ± 145 (25-800)
Tiroid Cerrahisi	%15.6 (10/64)
Sintigrafik pattern	
- diffüz hiperaktivite	%93.8 (60/64)
- diffüz hiperaktivite + nodül	%6.2 (4/64)
RAI sonrası PTU kesilme zamanı (ay)	5.0 ± 5.4 (1-30)
RAI sonrası persiste hastalık	%10.9 (7/64)

† Graves tanısının koyulmasıyla ilk RAI tedavisi arasındaki süre  
‡ RAI tedavisi sırasındaki

**Tablo II.** 10 ve 15 mCi RAI uygulanan hasta bulgularının karşılaştırılmaları.

	10 mCi (n:55)	15 mCi (n:9)	P=
Yaş (yıl)	45.6±14.5 (19-74)	51.8±11.8 (37-75)	0.23
Kadın/erkek oranı	3.2/1	3.5/1	0.71
Tanı sonrası süre (ay)	45.8±70.5 (1-228)	38.5±57.7 (1-288)	0.66
PTU dozu (mg)	190±115 (25-450)	350±230 (150-800)	0.0053
Tiroid Cerrahisi	%14.5 (8/55)	%22.2 (2/9)	0.62
Sintigrafik pattern			
- diffüz hiperaktivite	%85.5 (47/55)	%88.9 (8/9)	0.49
- diffüz hiperaktivite + nodül	%14.5 (8/55)	%11.1 (1/9)	
RAI sonrası PTU kesilme zamanı (ay)	5.1±5.6 (1-30)	3.8±3.5 (1-12)	0.38
RAI sonrası kür	%87.3 (48/55)	%100 (9/9)	
- Ötiroidi	%9.1 (5/55)	-	
- Hipotiroidi	%78.2 (43/55)	%100 (9/9)	
- Hipotiroidi gelişme zamanı (ay)	4.9±5.2 (2-279)	4.0±3.1(2-12)	0.78
2. RAI tedavisi gereken hasta	%12.7 (7/55)	-	
3. RAI tedavisi gereken hasta	%28.6 (2/7)	-	

## TARTIŞMA

Otoimmün bir hastalık olan Graves hastalığı, hipertiroidinin en sık nedenidir. Hastalığın tedavisinde, bir yandan semptomların giderilmesi amacıyla beta-blokerler kullanılırken, diğer yandan da aşırı hormon sentezinin hızlı kontrolü amacıyla antitiroid ilaçlar, RAI ya da cerrahi seçeneklerden biri kullanılır<sup>1</sup>. Bununla birlikte, eldeki seçeneklerden hiçbirisinin hastalık etyopatolojisi üzerine direkt etki göstermemesi nedeniyle ideal tedavi ajanı olmadığı da akılda tutulmalıdır. Bunlardan RAI, Kuzey Amerika'da %70 oranında birinci basamak tedavi olarak tercih edilirken, Avrupa'da bu oran %22, Japonya'da ise %11 düzeyindedir<sup>2</sup>. Bizim hasta polpülasyonumuzdaki RAI uygulama pratiği de Avrupa ile paralellik göstermekte olup, antitiroid ilaç tedavisine yanıtız erişkin hastalarda (çocuk ve gençlerde öncelik cerrahiye yönlendirme) ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığı sonuçlardan ayrırt edilebilmektedir.

Graves hastalığının RAI ile tedavisi; hedefe yönelik, noninvazif, güvenli, etkili ve pahalı olmayan bir uygulama olup, mevcut doz protokolü ile, hormon replasmanı gerektiren hipotiroidi gelişimi dışında, kayda değer yan etki saptanmamıştır. Graves oftalmopatisi ise üzerinde çok tartışılacak özel bir başlık olup, RAI dışındaki faktörlerden; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, ciddi hipertiroidi, yüksek tiroid otoantikör titres ve RAI sonrası uzamış hipotiroidiye özellikle riskli hastalarda daha da dikkat edilmeli ve bu hastalarda oral steroid ile profilaksi yapılmalıdır<sup>3</sup>. Bizim çalışmamızda da, steroid tedavisine bağlı olarak var olan oftalmopati bulgularında progresyon izlenmezken, yeni olgu gelişimi de saptanmadı.

Hipertiroidi tedavisinde RAI kullanımı ile ilgili dünyada var olan yeterli tecrübeye karşın; doz seçimi üzerinde hala bir konsensus sağlanamamıştır. Doz seçimine tercih edilen başlıca iki metod şunlardır; 1) sabit doz seçimi, 2) kişiye özel doz hesabı (dozimetrik yöntem). İkinci seçenekten başlayacak olursak, burada standart bir formül yardımıyla, tiroidin yaklaşık 300 Gray (Gy) (100-400 Gy) dozu absorblaması için gerekli iyot dozu hesaplanır. Formüllerde, farklılık göstermekle birlikte, tiroid uptake'i, tiroid volümü, gland ekojenitesi, iyodun tiroiddeki efektif yarı ömrü gibi farklı değişkenlerden birkaçı aynı anda bulunabilmektedir<sup>4-7</sup>. Tüm bu karmaşık dozimetrik hesaplamalara karşın, sabit doz rejimi, benzer başarılı sonuçlara, ek maliyeti azaltıp, hasta uyumunu artırarak ulaşmasıyla dikkati çekmekte ve bir çok merkezde basit ama etkin olması nedeniyle tercih edilmektedir<sup>4, 8-13</sup>. Sabit doz uygulamalarında sıklıkla tercih edilen RAI dozları, tiroid dokusunu yeterli doza maruz bırakabilen 10 mCi ve 15 mCi'dir. Bununla birlikte Sanyal ve arkadaşları Hindistanlı hastalarda sabit 5 mCi kullanarak %73.6 oranında tedavi başarısına ulaşmış<sup>9</sup>; diğer yandan sabit 10 mCi doz kullanan Ustun ve arkadaşları Türkiye'nin Trakya bölgesinde hastaların ancak %59'da kür sağlayabilmişlerdir<sup>12</sup>. Graves'te başarılı tedavi; ötiroid veya hipotiroid durum ile tanımlanırken, persiste hipertiroidi başarısız tedaviye işaret

etmektedir. Bizim çalışmamızda; tedavi oranları 10 mCi ve 15 mCi için sırasıyla %87.3 ve %100 olarak bulundu. Çalışmamızın bir benzerini Brezilya'da, 164 hasta ile gerçekleştiren Canadas ve arkadaşları da 10 ve 15 mCi için başarı oranlarını benzer bulmuş (sırasıyla %82 ve %79.5) ve onlar da; yaş, cinsiyet ve daha önceki antitiroid ilaç tedavisinin RAI tedavi başarısı üzerine etkisini gösterememişlerdi<sup>11</sup>.

Doz tercihi; 5 mCi gibi düşük dozlar daha çok, uzun süreli ötiroid durum sağlanması amacıyla tercih edilirken, bu beklenti ne yazık ki, %51.5'lere varan persistan hipertiroidiyi de beraberinde getirmektedir<sup>13-15</sup>. Bizim çalışmamızda RAI tedavisine dirençli hipertiroidizm sabit 15 mCi alan hastalarda izlenmezken, 10 mCi uygulanan hastalarda literatür ile uyumlu olarak az da olsa (%12.7) izlendi. Çalışmamızda dikkati çeken ise ikinci RAI dozu alan hastaların yaklaşık üçte birinin, üçüncü RAI tedavisine de ihtiyaç duymasıydı.

Graves'in hızla kontrole alınması ve nüksünün de engellenmesi amacıyla tercih edilen sabit yüksek doz rejiminde ise sıklıkla gözlenen kısa ötiroidi dönemi ve takiben gelişen hipotiroididir. Hipotiroidi radyasyonun bir etkisidir ve lenfositik infiltrasyon ile tiroid dokusu harabiyetine bağlıdır<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda, 10 mCi ile %78.2 hastada RAI tedavisinden ortalama yaklaşık 5 ay sonra hormon replasmanı gerektiren hipotiroidi gelişirken, bu oran 15 mCi için ortalama 4. ayda %100'e ulaştı.

Sabit 15 mCi doz verilen hastalar, RAI öncesi anlamlı olarak daha yüksek doz PTU kullanıyordu. Bu da büyük olasılıkla konseyde yüksek doz kararının çıkmasını sağlamıştı. Bu nedenle mevcut çalışma ile, RAI öncesi yüksek doz PTU kullanımının tedavi başarısını gösteren prognostik bir belirteç olduğunu söylemek hatalı olacaktır.

11 yıllık uzun bir döneme yayılmış, en kısa takibin yaklaşık iki yıl olduğu, tek merkezli bir çalışma olması bu çalışmanın güçlü yanlarından. Diğer taraftan, hasta sayısının özellikle 15 mCi için sınırlı kalması, retrospektif analiz olması ve 10 ve 15 mCi doz uygulamalarında hasta seçiminin randomize olmaması çalışmanın başlıca limitasyonudur.

Sonuç olarak, sabit 10 ve 15 mCi RAI doz uygulamalarının her ikisi de Graves hastalarını başarıyla tedavi etmiştir. Sabit 10 mCi verilen hastalarda düşük oranlı persistan hipertiroidizm izlenebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8:457-469.
2. Wartofsky L, Glinoeer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129-135. doi: 10.1089/thy.1991.1.129.

3. Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2010;20:785-793.
4. Panareo S, Rossi R, Fabbri S, et al. A practical method for the estimation of therapeutic activity in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010;Epub ahead of print, PubMed ID- 21068711.
5. Marković V, Eterović D, Stipanović P, Punda A. Thyroid echogenicity: A clue to precise individual dosimetry in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *Med Hypotheses* 2010; Epub ahead of print, PubMed ID- 20889262.
6. van Isselt JW, Broekhuizen-de Gast HS. The radioiodine turnover rate as a determinant of radioiodine treatment outcome in Graves' disease. *Hell J Nucl Med* 2010;13:2-5.
7. Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med* 2010;26:71-79. doi:10.1016/j.ejmp.2009.08.003.
8. Collier A, Ghosh S, Hair M, Malik I, McGarvie J. Comparison of two fixed activities of radioiodine therapy (370 vs. 555 MBq) in patients with Graves' disease. *Hormones (Athens)* 2009;8:273-278.
9. Sanyal D, Mukhopadhyay P, Pandit K, et al. Early treatment with low fixed dose (5 mCi) radioiodine therapy is effective in Indian subjects with Graves' disease. *J Indian Med Assoc* 2008;106:360-361.
10. Boelaert K, Syed AA, Manji N, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:129-138. doi: 10.1111/j.1365.2008.03291.x
11. Canadas V, Vilar L, Moura E, Brito A, Castellar E. Evaluation of radioiodine therapy with fixed doses of 10 and 15 mCi in patients with Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:1069-1076.
12. Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G, 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;19:737-742. doi: 10.1007/BFO2985126.
13. Esfahani AF, Kakhki VR, Fallahi B, et al. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq 131I, for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. *Hell J Nucl Med* 2005;8:158-61.
14. Rapoport B, Caplan R, DeGroot LJ. Low-dose sodium iodide I 131 therapy in Graves disease. *JAMA* 1973;224:1610-1613.
15. Goolden AW, Stewart JS. Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;24:217-222. doi: 10.1111/j.1365.tb00765.x.
16. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:49-53. doi: 10.1210/jcem-69-1-49.