

BASEDOW-GRAVES HASTALIĞINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN SONUÇLARI**

Cihangir EREM, Ekrem ALGÜN, Neşe ÖZBEY, Adil AZEZLİ, Ferihan ARAL,
Yusuf ORHAN, Senay MOLVALILAR, Ergin SENCER*

ÖZET

Bu çalışmada radyoaktif iyot (RAI) ile tedavi edilen Basedow-Graves'li hastalarda RAI dozu ile tedavi sonrası hipotiroidi gelişme süresi ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. RAI ile tedavi edilen Basedow-Graves'li 48 hasta (28 kadın, 20 erkek, yaş aralığı= 26-76 yıl, yaş ortalaması= 48.3±12.1 yıl) çalışmaya alındı. RAI, antitiroid ilaç tedavisinin en az 5 gün süre ile kesilmesinin ardından tiroid büyüklüğü dikkate alınarak belirlenen arbitrer dozlarda verildi. Hastalar verilen RAI dozuna göre 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. 1. grup (n:20): RAI dozunun <20 mCi dozunda verildiği hastalar; 2. grup (n:28): RAI un (20 mCi dozunda verildiği hastalar. RAI tedavisi sonrasında hipotiroidi gelişme oranı 1. ve 2. gruplar için sırasıyla %65 ve %71.4 (p=0.43); ötiroid kalma oranı %20 ve %21 (p=0.59) olarak belirlendi. Birinci grupta 3 hastada (%15), 2. grupta (%7) hastada RAI sonrasında hipertiroidi devam etti (p=0.33). RAI sonrası hipotiroidi gelişme süresi 1 grupta 7.5±5 ay, 2. grupta 3.4±2.5 ay olarak saptandı (p<0.001). Hipotiroidi tespit edildiği sırada T3 ve T4 seviyeleri 2 grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0.03 ve p<0.01). Hipotiroid hastalar birlikte değerlendirildiğinde RAI dozu ile hipotiroidi gelişme süresi arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0.35, p=0.04). Basedow-Graves hastalığının tedavisinde yüksek dozda (≥ 20 mCi) verilen RAI'un daha erken dönemde ve daha ağır hipotiroidi gelişimine yol açmakla birlikte takip sırasında düşük ve yüksek doz RAI ile tedavi edilen hastalar arasında hipotiroidi sıklığı, ötiroid ve hipotiroid kalma oranları ve RAI komplikasyonları açısından fark olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Basedow-Graves Hastalığı, Radyoaktif iyot tedavisi.

SUMMARY

The results of radioactive iodine therapy for Basedow-Graves disease. The aim of this study is to evaluate relationships between the dose of radioiodine (RAI) and occurrence of hypothyroidism and other clinical parameters in Graves' patients treated with RAI. Forty-eight patients with hyperthyroid Graves' disease (28 females, 20 males; age range= 26-76 yr, mean age(SD)= 48.3±12.1 yr) treated with RAI were included in this study. After withdrawal of antithyroid drug therapy for 5 days, RAI was given in arbitrary doses, regarding the size of the thyroid. The patients were evaluated in two separate groups according to RAI dose. First group (n:20): patients given less than 20 mCi (10-19 mCi) RAI. Second group (n:28) patients given more than 20 mCi (20-30 mCi) RAI. The frequency of hypothyroidism after RAI therapy were 65% and 71.4% in groups 1 and 2, respectively (p=0.43). Maintenance of euthyroid state was observed in 20% and 21% of patients in group 1 and 2, respectively (p=0.59). Hyperthyroid state persisted in 3 patients of group 1 (15%) and 2 patient of group 2 (7%) (p=0.33). The time elapsed to the development of hypothyroidism after RAI therapy was 7.5±5.0 months in group 1 and 3.4±2.5 months in group 2 (p<0.001). T3 and T4 levels at the time of diagnosis of hypothyroidism were significantly lower in group 2 compared with group 1 (p=0.33 and p<0.01, respectively). For all patients, a significant negative correlation was found between the dose of the RAI and the time elapsed to hypothyroidism (r=-0.35, p=0.04). It is concluded that RAI given in high doses (>20 mCi) led to more severe and earlier hypothyroidism. But no significant differences were observed in frequency of complications, euthyroidism, hyperthyroidism and hypothyroidism after RAI between patients treated with low and high dose.

Key words: Basedow-Graves Disease, Radioiodine Therapy.

Mecmuaya geldiği tarih: 18.08.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** 21. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresinde (29 Eylül-3 Ekim 1998, İstanbul) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Radyoaktif iyot (RAI); Basedow-Graves hastalığının tedavisinde gittikçe artan oranda ve yaygın olarak kullanılmaktadır (1,5,9,21). RAI tedavisi antitiroid ilaç tedavisinden sonra nüks gelişen hastalarda tercih edilen güvenilir ve yüksek oranda etkili bir tedavi şeklidir (23). Tek bir RAI dozunun verilmesinden sonra hastalarda hipotiroidi veya ötiroidi oluşabilir veya hipertiroidi devam edebilir (17). Hipotiroidi; I131 tedavisinden sonra ilk birkaç ay içinde veya daha sonraki yıllar içinde gelişebilir (4,5,8). RAI tedavisinden sonra hipotiroidi gelişimi büyük ölçüde verilen I131'in dozuna bağlıdır (18,20).

RAI'un biyolojik etkileri, nekroz ve harap olmamış folikül hücrelerinde replikasyonda bozulma (27), atrofi, fibroz ve kronik inflamatuvar cevaptır. Sonuç olarak kalıcı hipotiroidi gelişebilir (5). Verilecek doza ilişkin fikir birliği yoktur. Tekrarlanan küçük dozlar (2 mCi), sabit dozlar (2,5,10 mCi) ve tiroid büyüklüğü, RAI "uptake" i ve RAI'un "turnover" ine dayanarak hesaplanan dozlar arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (9,25).

Bu çalışmada kliniğimizde Basedow-Graves hastalığına bağlı hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi uygulanan hastalarda RAI dozu ile tedavi sonrasında hipotiroidi gelişme süresi ve diğer klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 1977-1998 yılları arasında RAI ile tedavi edilen Basedow-Graves'e bağlı hipertiroidisi olan 48 hasta (28 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması 48.3±12.1 yıl, yaş aralığı 26-76 yıl) çalışma grubunu oluşturdu. Basedow-Graves hastalığı tanısı, klinik belirti ve bulgular, artmış se-

rum T3 ve T4 konsantrasyonları, suprese TSH konsantrasyonları, bazı olgularda tiroid otoantikörlerinin varlığı ile konuldu. Nodüller guatrı elimine etmek için tiroid bezi palpasyon ve sintigrafi ile incelendi. RAI, antitiroid ilaç tedavisinin en az 5 gün süreyle kesilmesinin ardından tiroid büyüklüğü dikkate alınarak arbitrer dozlarda verildi. Hastalar verilen RAI dozuna göre 2 gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki 20 hastaya 20 mCi'nin altında (10-19 mCi) ve 2. gruptaki 28 hastaya 20 veya üzerinde (20-30 mCi) RAI verildi.

Hastalar RAI tedavisi sonrasında 2.4.6. ve 12. aylarda ve ardından yıllık kontrollerle takip edildi (ortalama takip süresi 57.31±65 ay, aralık: 4 ay-20 yıl). TSH'un yüksek ve/veya T3, T4 yada serbest T4'ün referans değerlerin altında olduğu olgularda hastanın hipotiroidik olduğu kabul edilerek tiroid hormon replasman tedavisine başlandı.

Serum total T3 (N: 0.5-1.8 ng/ml) ve total T4 (N: 4.8-12.8µg/dL) konsantrasyonları, serum serbest T3 (N: 4-8 pmol/L), serbest T4 (N: 10-25 pmol/L) ve TSH (N: 0.4-4 mülL) konsantrasyonları Amersham'ın Amerlite sistemi "enhanced chemiluminescence" metodu kullanılarak system Vitros Eci immunodiagnostic otomatik cihazda (Johnson Johnson Clinical Diagnostics) ölçüldü. Antitiroglobulin (Anti Tg) ve TSH reseptör antikoru (TSH Ab) seviyeleri radyoimmünassay (RAI) yöntemiyle, antitiroid peroksidaz (Anti TPO) antikoru ise immünoradyometrikassay (IRMA) yöntemiyle tayin edildi.

İstatistiki değerlendirme uygun olgularda kikkare analizi, eşlenmemiş t testi yardımıyla IBM PC AT uyumlu bilgisayarda "Statgraph/PC" ve "Epistat/PC" programları kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki olgulara ait klinik ve laboratuvar özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

RAI tedavisi sonrasında hipotiroidi 1. grupta 13 hastada (%65) ve 2. grupta ise 20 hastada (%71.4) saptandı. Aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.43$). Ötiroid kalma oranı 1. grupta %20 (4 hasta) ve 2. grupta %21 (56 hasta) olarak belirlendi ($p=0.59$). Birinci grupta 3 hastada (%15) ve 2. grupta 2 hastada (%7) RAI sonrasında hipertiroidi devam etti ($p=0.33$). Bu hastalar 2. kez RAI verilerek tedavi edildiler. Her 2 grupta da takip süresince remisyon sonrası nüks tesbit edilmedi (tablo 2).

RAI sonrası hipotiroidi gelişme süresi 1. grupta 7.5 ± 2.5 ay ve 2. grupta 3.4 ± 2.5 ay olarak saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Hipotiroidi tesbit ettiği sırada T3 ve T4 seviyeleri 2. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.03$ ve $p<0.01$). Bu dönemde 1. ve 2. gruplar arasında serum TSH seviyeleri arasındaki fark anlamlılık sınırına yakın bulundu (27.2 ± 9.1 ve 43.6 ± 24.6 mÜ/L, $p=0.06$). Tüm olgular dikkate alındığından RAI dozu ile hipotiroidinin gelişme süresi arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-$

0.35 ; $p<0.05$). RAI dozu ile TSH, serbest T4 arasında ilişki saptanmadı. Hipotiroidinin gelişme süresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

RAI sonrası, 1. grupta oftalmopatisi mevcut 7 hastanın 3'ünde (%42.8) oftalmopatiye ağırlaşma gözlemlendi. İkinci grupta oftalmopati mevcut 8 hastanın hiçbirinde (%0) oftalmopati derecesinde ağırlaşma saptanmadı ($p=0.07$). İkinci grupta 1 olguda RAI sonrası tiroid krizi gelişti ve tıbbi tedavi ile düzeldi.

Birinci ve 2. gruplar arasında yaş, tedavi öncesi tiroid hormon seviyeleri ve takip süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Hipertiroidinin RAI ile tedavisi 50 yıldan fazla etkin ve emin bir şekilde yapılmaktadır. Kullanılan I131 dozu ile ilgili olarak bir fikir birliği yoktur. Yan etkiler nadirdir ve kolayca tedavi edilebilir ⁽¹⁴⁾. Hipotiroidinin bir yan etkiden ziyade RAI tedavisinin kaçınılmaz bir sonucu olduğu düşünülebilir ⁽¹⁰⁾.

Tablo 1. Basedow-Graves'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	RAI<20 mCi (n:20)	RAI≥20 mCi (n:28)	P
Yaş ortalaması (yıl)	47.76±11.1	47.15±12.6	0.88
Oftalmopatili hasta sayısı	7	8	0.43
Takip süresi (ay)	63.64±79.10	34.89±36.49	0.18
RAI öncesi TT3 (ng/ml)	4.1±1.78	2.64±0.98	0.051
RAI öncesi TT4 ((g/dl)	17.90±6.19	13.34±4.85	0.09
RAI öncesi ST4 (pmol/L)	43.22±37.51	37.45±15.18	0.72
RAI öncesi TSH (mÜ/L)	0.16±0.22	0.02±0.03	0.09
Ort. RAI dozu (mCi)	13.46±3.09	23.50±4.89	<0.001
RAI sonrası hipotiroidi	7.54±5.04	3.45±2.58	<0.001
Gelişme süresi (ay)			
Hipotiroidi geliştiğinde			
TT3 (ng/ml)	0.84±0.28	0.56±0.30	0.03
TT4 (µg/dl)	5.2±2.06	2.4±1.97	0.004
ST4 (pmol/L)	9.16±6.39	5.8±3.05	0.18
TSH (mÜ/L)	27.2±9.19	43±24.61	0.06

Tablo 2. Basedow-Graves'li hastalarda RAI tedavisinin sonuçları

	RAI<20 mCi (n:20)	RAI≥20 mCi (n:28)	P
Hipotiroidik hasta	13 (%65)	20 (%71)	0.43
Ötiroidik hasta	4 (%20)	6 (%21)	0.59
Remisyona girmeyen	3 (%15)	2 (%7)	0.33
Nüks gelişen	0	0	-
Oftalmopatiye kötüleşme	3	0	0.07
Tirotoksik kriz	0	1	0.59

RAI sonrası hipotiroidi sıklığı son 2-3 de-kada artmıştır ve tedaviden sonra erken dö-nemde gelişmektedir. Bu gözlem muhtemel-tedavide kullanılan RAI dozunun yüksek olmasına bağlıdır ⁽¹³⁾. 1960'ların başlarında Hagen ve ark. RAI tedavisinden 1 yıl sonra hipotiroidi insidensini %20-40 olarak saptamışlar ve her yıl indeksin %2.5 artarak 10 yıl sonra %50-80'e ulaştığını bildirmişlerdir ⁽¹²⁾. Tek doz I131 ile tedavi edilen 11.00 Graves'li hastanın ortalama 7.5 yıl takip edildiği bir çalışmada hipotiroidi insidensi %35 olarak bulunmuştur. İlk 2 yıldan sonra insidens %3 artmıştır ⁽³⁾. Şikago Üniversitesi Tiroid Çalışma Grubu'nun yaptıkları çalış-mada ise 1 yıl sonra hastaların %10'unda hi-potiroidi, %60'ında ötiroidi geliştiği ve %30'unda ise hipertiroidinin devam ettiği görülmüştür. Hastaların %30'unda 2. veya 3. bir RAI dozu gerekmiş ve 10 yıl sonra hasta-ların %60'ında hipotiroidi ve %40'ında ötoti-roidi saptanmıştır ⁽⁷⁾. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise ilk 1 yıl içinde hi-potiroidi insidensinin %90 gibi yüksek oran-larda gelişebileceği ve insidensin her yıl %2-3 oranında artmaya devam ettiği belirlen-miştir ⁽⁶⁾. Hipotiroidi oranı sadece verilen RAI dozuna değil aynı zamanda immünolo-jik faktörlere de bağlıdır. Örneğin yüksek titrede antitiroid otoantikoru hastalarda hi-potiroidi sıklığı daha fazladır ⁽¹⁶⁾. Kalıcı hi-potiroidinin bu yüksek insidansı nedeniyle başlangıç RAI dozunun yüksek tutulmaması gerektiğini ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise kalıcı hipotiroidi oranı 1. grupta %65.2, 2. grupta %71.4 ol-mak üzere tüm hastalar için %69 olarak sap-tandı. Birinci grupta sadece 2 olguda (%10) tedaviden sonra 19. ayda hipotiroidi gelişti. Diğer tüm olgularda ve 2. gruptaki olguların tümünde ilk 1 yıl içinde hipotiroidi gelişti. Hipotiroidi gelişme süresi 1. grupta ortalama 7.5 ay ve 2. grupta 3.4 ay idi. Bu süre litera-türle uyumlu olarak 20 mCi ve üzerinde RAI verilen 2. grupta anlamlı olarak kısa idi ($p<0.001$). Hipotiroidi, 2. grupta beklendiği gibi 1. gruba göre daha şiddetli olarak sap-tandı ($p<0.01$) (Tablo 1). TSH seviyeleri arasındaki farkın anlamlılık sınırında kalma-sı olgu sayısının azlığına bağlı olabilir. Tüm olgular dikkate alındığında literatürle uyum-lu olarak RAI dozu ile hipotiroidi gelişme süresi arasında anlamlı negatif bir kore-lasyon saptandı ($r:-0.35$, $p<0.05$).

RAI sonrası geçici tirotoksikoz, çok nadir olgularda ise tirotoksik kriz geliştiği bildiril-miştir ⁽¹⁹⁾. Bu durum hasarlanmış tiroid foli-küllerinden tiroid hormonunun serbestleş-mesine veya hızlı "turnover" ve yüksek sek-resyon hızlı guddelerde antitiroidin kesildiği dönemde hızla tırmanan hipertiroidiye bağlı-dır. Bizim çalışmamızda ise sadece 2. grup-taki bir olguda tirotoksik kriz gelişti ve tıbbi tedavi ile düzeldi.

RAI tedavisinden sonra Graves oftalmopati-sinin gelişmesi veya kötüleşmesi konusu tar-tışmalıdır. Daha önce yapılan 2 büyük ret-

rospektif çalışma Graves hastalığında tedavi şekli (antitiroid ilaç, RAI veya cerrahi) ile takip sırasında oftalmopati gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yetersiz kalmıştır (11,22). Bazı çalışmalarda RAI tedavisinin oftalmopati gelişimine neden olduğu veya mevcut oftalmopatiyi ağırlaştırdığı gösterilmiştir (2,26). Muhtemel mekanizma; RAI tedavisinden sonra tiroid antijenlerinin serbestleşmesi ve serumda TSH reseptör antikorlarının artması yoluyla. Diğer bir prospektif, kontrollü çalışmada RAI ile tedavi edilen hastalarda metimazol ve cerrahi ile tedavi edilen hastalara göre oftalmopati gelişimi veya mevcut oftalmopatinin ağırlaşması 2 kat daha yüksek bulunmuştur (24). Bazal serum T3 konsantrasyonunun yüksek olması RAI sonrası oftalmopati gelişiminde önemli bir bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca RAI sonrası hipotiroidinin oftalmopati gelişimini veya oftalmopatinin ağırlaşmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda RAI sonrası 1. grupta oftalmopatisi mevcut 7 hastanın 3'ünde oftalmopatide ağırlaşma gözlemlendi. Olguların ikisi de RAI sonrası remisyona girmemişti ve 2. bir RAI dozu ile remiyon sağlandı. Diğer olguda ise RAI'den 19 ay sonra kalıcı hipotiroidi gelişmişti. Ayrıca önceden oftalmopatisi mevcut olmayan hiçbir hastada oftalmopati gelişmedi. İkinci grupta ise oftalmopatisi olan 8 hastanın hiç birinde oftalmopati derecesi artmadı.

Basedow-Graves hastalığının tedavisinde yüksek dozda verilen RAI'un daha erken dönemde ve daha ağır hipotiroidi gelişimine yol açmakla birlikte takip sırasında düşük ve yüksek doz RAI ile tedavi edilen hastalar arasında hipotiroidi sıklığı, ötiroid ve hipertiroid kalma oranları ve RAI komplikasyonları açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, Hori H, Abe K: The development of transient

hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves disease: prevalence, mechanism and prognosis. Clin Endocrinol 46:1 (1997).

2. Bartalena N, Marocci C, Bogazzi F et al: Use of corticosteroids to prevent progression of Graves ophthalmopathy after radioiodine for hyperthyroidism. N Engl J Med 321:1349 (1989).
3. Becker DV, McConahey WM, Dobyns BN, et al: The results of radioiodine treatment of hyperthyroidism. A preliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. "Further Advances in Thyroid Research, editörler: Fellinger K, Hofer R: vol 1. Verlage Der Wiener Medizinischen Akademie. Vienna" 603 (1971).
4. Chiovato L, Santtini F, Pinchera A: Treatment of hyperthyroidism. Thyroid Int 2:3 (1995).
5. Cooper DS: Treatment of thyrotoxicosis. "Werner and Ingbar's The Thyroid, editörler: Braverman LE, Utiger RD, Lippincott-Raven, Philadelphia, 7. baskı 713 (1996).
6. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA et al: Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the incidence. J Nucl Med 23:978 (1982).
7. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G: Graves' disease: Diagnosis and treatment. "The Thyroid and Its Disease, editör: DeGroot LJ, Churchill Livingstone, New York", 6. Baskı 417 (1996).
8. Franklyn JA: The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 330:1731 (1994).
9. Franklyn JA: Management guidelines for hyperthyroidism. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 11:561 (1997).
10. Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. Ann Intern Med 105:900 (1986).
11. Gwinup G, Elias AN, Ascher MS: Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease. JAMA 247:2135 (1982).
12. Hagen F, Ouelette RP, Champman EM: Comparison of high and low dosage levels of 131-I in the treatment of thyrotoxicosis. N Engl J Med 277:559 (1967).
13. Holm LE: Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975. J Nucl Med 23:108 (1982).
14. Kaplan MM, Meiner DA, Dworkin HJ: Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am 27:205 (1998).
15. Kung WC, Yau CC, Cheng A: The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic and the role of methimazole. J Clin Endocrinol Metab 79:542 (1994).
16. Lundell G, Holm LE: Hypothyroidism following 131 I therapy for hyperthyroidism in relation to immunologic parameters. Acta Radiol Oncol 19:449 (1980).
17. Marocci C, Gianchecci Masini I, et al: A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. J Endocrinol Invest 13:513 (1990).
18. Maxon HR, Saenger EL: Biological effects of radioiodine on the human thyroid gland. "Werner and Ingbar's The thyroid, editörler: Braverman LE, Utiger RD: Lippincott-Raven, Philadelphia, 7. Baskı 342 (1996).
19. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD: Radioiodine-induced thyroid storm. Am J Med 75:353 (1983).
20. Nordyke R, Gilbert FI: Optimal iodine-131 dose for eli-

- minating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med* 32:411 (1991).
21. Singer PA, Cooper DS, Elliot GL, et al: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 273:808 (1995).
 22. Sridama V, DeGroot LJ: Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87:70 (1989).
 23. Staffurth JS: Hypothyroidism following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *J Royal Coll Physicias* 21:55 (1987).
 24. Tallstedt T, Lundell G, Torring O et al: occurrence ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733 (1992).
 25. Turner J, Sadler W, Browlic B, Rogers T: Radioiodine therapy for Graves' disease: multivariate analysis of pretreatment parameters and early outcome. *Eur J Nucl Med* 11:191 (1985).
 26. Vestergaard H, Laurberg P: Radioiodine and aggravation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1:47 (1989).
 27. Williams ED: Biological effects of radiation on the thyroid. "Werner and Ingbar's The Thyroid, editörler. Braverman LE, Utiger RD, Lippicott Co; Philidelphia, 6. baskı 421 (1991).