

UDK 617.7:616.441-008.61-085(497.11)"1969/2014";615.849.5:546.15

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.193-197

POSTPROCEDURALNI HIPOTIREOIDIZAM NAKON JEDNE TERAPIJSKE DOZE RADIOJODA TOKOM PET GODINA PRAĆENJA KOD PACIJENATA SA GREJVS-BAZEDOVljeVOM BOLEŠĆU LEČENIH U SLUŽBI ZA NUKLEARNU MEDICINU U ZAJEČARU

POSTPROCEDURAL HYPOTHYROIDISM AFTER A SINGLE THERAPEUTIC DOSE OF RADIOIODINE DURING A 5-YEAR FOLLOW UP IN GRAVES-BASEDOW DISEASE PATIENTS TREATED IN THE DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE ZAJEČAR

Mirjana Milićević (1), Željka Aleksić (1), Aleksandar Aleksić (2)

(1) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZAJEČAR (2) INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZAJEČAR

Sažetak: Autoimuni hipertireoidizam, poznatiji kao Grejves-Bazedovljeva bolest (GB) je tireotoksično stanje nastalo zbog pojačanog stvaranja tireoidnih hormona, izazvano patološkom stimulacijom tireoidee TSH receptorskim antitelima. Radiojodna terapija (RIT = J-131 = RI) je terapija izbora kod pacijenta sa GB koji ne postižu remisiju tokom medikamentne tirosupresivne terapije (MTT), imaju česte recidive bolesti, ili lošu komplijansu na MTT. Postproceduralni hipotireoidizam (PPH) nastaje kao dugoročni efekat RIT i zahteva doživotnu supstitucionu terapiju levotiroksinom. Cilj rada je bio da se retrospektivno proceni incidenca PPH kod naših pacijenata sa GB lečenih radiojodom. Analizirani su podaci iz kartona pacijenata Registra endokrinih oboljenja Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar, lečenih u periodu od 2002. do 2007. godine, i praćenih do 2012. godine. U ovom periodu radiojodom je lečen 91 pacijent. Jednom dozom su lečena 62 pacijenta i njihovi podaci su uključeni u analizu. Bilo je 8 muškaraca i 54 žene, prosečne starosti $55,3 \pm 11,7$ godina (opseg 33-83). Prosečna doza terapijskog radiojoda iznosila je $6,6 \pm 1,7$ mCi (opseg 4,5-15) – srednje do umerene fiksne doze. Medijana trajanja MTT do primene radiojodne terapije, bila je 5,5 meseci, opseg (1-384). Tokom ukupnog perioda praćenja, skoro polovina (47%) pacijenata je razvila PPH, i to najveći broj tokom prve godine po dobijanju terapijske doze, njih 39%. Metodom „life-table“ analize pokazana je verovatnoća nastanka PPH u prvoj postterapijskoj godini od 41%, a narednih godina 7-9% novih slučajeva. Prikazana je struktura pacijenata sa PHH i onih koji su ostali eutireoidni, prema polu i veličine strume pre primene RI, kao i prosečna starost, prosečno trajanje MTT i prosečna primenjena doza RI. Rezultati ukazuju na potrebu za doživotnim praćenjem funkcijskog tireoidnog statusa pacijenata lečenih radiojodom zbog Grejvs-Bazedovljeve bolesti. Režim srednjih do umerenih fiksnih doza ne daje veću incidencu postproceduralnog hipotireoidizma u odnosu na incidencu hipotireoidizma nakon primene kalkuliranih doza objavljenih u literaturi.

Ključne reči: hipertireoidizam, Grejvs Bazedovljeva bolest, radiojodna terapija, postproceduralni hipotireoidizam.

Summary: Autoimmune hyperthyroidism known as Graves-Basedow disease (GD) is a thyrotoxic condition due to the excessive production of thyroid hormone, caused by pathological thyroid stimulation by TSH receptor antibodies. Radioiodine therapy (RIT=J-131=RI) is the treatment of choice in patients with GB who do not achieve remission during the tirosuppressive drug therapy (MTT), who have frequent recurrences of disease or poor compliance to the MTT. Post-procedural hypothyroidism (PPH) occurs as a long-term effect of RIT and requires lifelong replacement with levothyroxine. The aim of this study was to retrospectively assess the incidence of PPH in our GD patients treated with RIT. We analyzed data from patients' Registry book for endocrine disorders of the Department of Nuclear Medicine, Health Centre Zaječar, treated in the period 2002-2007 and followed until 2012. During this period 91 patients were treated. 62 patients were treated with a single dose and their data were included in the analysis. There were 8 men and 54 women, mean age 55.3 ± 11.7 years (range 33-83). The average dose of RIT was 6.6 ± 1.7 mCi (range 4.5-15 mCi) - medium-to-moderate fixed dose. Median MTT duration until RI treatment was 55.5 months, range (1-384 months). During the entire follow-up period, nearly half (47%) patients developed PPH, the largest number being in the year after receiving the therapeutic dose, 39% of them. By means of a life-table analysis, we demonstrated the likelihood of PPH in the first posttherapy year of 41%, and 7-9% new cases in the following years. The structure of patients with PHH

Adresa autora: Mirjana Milićević, Služba za nuklearnu medicinu, Zdravstven Centar Zaječar, Rasadnička bb, 19 000 Zaječar, Srbija; E-mail: mmilicevic@ptt.rs
Rad primljen: 17. 8. 2014. Rad prihvaćen: 8. 10. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

and those who remained euthyroid, according to gender and goiter size before applying the RI, as well as the average age, average MTT duration, average dose of applied RI were shown. The data indicate the need for lifelong monitoring of the function of the thyroid status of patients treated with radioiodine for Graves-Basedow disease. Medium to moderate fixed doses give no higher incidence of postprocedural hypothyroidism with respect to the incidence of hypothyroidism using calculated RI doses, reported in literature.

Keywords: hyperthyroidism, Graves-Basedow disease, radioiodine therapy, post-procedural hypothyroidism

UVOD

Hipertireoidizam predstavlja prekomerno stvaranje i lučenje tireoidnih hormona iz tireoidne žlezde [1]. Grejvs-Bazedovljeva bolest je najčešći uzrok hipertireoidizma sa godišnjom incidencijom od 15 na 100.000 stanovnika u područjima sa dovoljnim unosom joda. Češća je kod žena, oko 10 puta u odnosu na muškarce; srednji uzrast u vreme dijagnoze je 48 godina (25-70) godina [2]. Prvi opis hipertireoidizma koji odgovara današnjem entitetu difuzne toksične strume, potiče od italijanskog hirurga, Đuzepa Flajanija (1741-1808). Prve detaljne kliničke opise dali su Caleb Perry, 1786, Robert Graves, 1833. g. i Karl von Basedow, 1840. [3].

Inicijalna terapija GB je medikamentna tirosupresivna terapija (MMT). Radiojodna terapija (RIT) se primenjuje u terapiji GB kod pacijenata koji ne ulaze u remisiju tokom MTT ili imaju česte recidive bolesti, kod alergije na MMT, toksičnih efekata tirosupresivne terapije i neuspešne prethodne RIT. Postproceduralni hipotireoidizam (PPH) nastaje kao dugoročni efekat RIT. Može se javiti kao rani, 6 meseci do godinu dana po terapiji, ili kasni PPH, nakon godinu i više dana od radiojodne terapije. Stanje zahteva doživotnu supstitucionu terapiju levotirksinom. Cilj rada je bio da se retrospektivno proceni incidenca PPH kod naših pacijenata sa GB, lečenih jednom dozom radiojoda u petogodišnjem postterapijskom praćenju.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno su analizirani podaci iz kartona pacijenata Registra endokrinih oboljenja Službe za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar, lečenih RIT zbog GB periodu od 2002. do 2007. godine i praćenih pet godina nakon primene terapijske doze RI. U ovom periodu lečen je 91 pacijent, od kojih su 62 pacijenta lečena jednom dozom, a čiji su podaci uključeni u analizu. Uvidom u podatke iz kartona pacijenata, analizirani su sledeći parametri: pol, starost, veličina strume

neposredno pred primenu RIT, trajanje MTT do primene RIT, veličina doze radiojoda koja je dovela do PPH, ishod RIT. Veličina strume je ocenjivana palpatorno i gradirana na osnovu WHO važeće klasifikacije kao 0, I i II [4, 5]. 0 – struma se ne palpira i ne primećuje, I – struma se palpira, ali se ne primećuje u normalnoj poziciji vrata, II – uvećana struma, vidi se pri normalnoj poziciji vrata i palpira se. Metodom „life table” analize, uzevši u obzir osipanje uzoraka („lost cases”), obrađeni su podaci, u vremenskom praćenju od 5 godina od primene prve doze, pri čemu je pokazana verovatnoća nastanka hipotireoze u prvoj postterapijskoj godini i u narednim godinama praćenja.

REZULTATI RADA

U periodu 2002-2007. godine radiojodnom terapijom ukupno je lečen 91 pacijent sa GB. Samo jednu dozu primilo je 68%, ili 62 pacijenta, njih 25% (23) je primilo dve doze, a tri doze radiojoda primilo je 7% (6) pacijenata. Od 62 pacijenta lečenih jednom dozom, bilo je 8 muškaraca i 54 žene, prosečne starosti $55,3 \pm 11,71$ godinu; najmlađi pacijent je imao 33, a najstariji 83 godine. Medijana trajanja MTT do primene prve doze RIT iznosila je 55,5 meseci, opseg (1-384). Prosečna primenjena doza terapijskog joda iznosila je oko $6,6 \pm 1,7$ mCi (opseg 4,5-15 mCi) – srednje do umerene fiksne doze. Tokom ukupnog perioda praćenja, skoro polovina, 47% (29) pacijenata je razvilo PPH, a najveći broj PPH javio se u prvoj godini nakon aplikacije prve doze RIT, oko 39%.

Metodom „life table” analize, uzevši u obzir osipanje uzoraka („lost cases”), pokazna je verovatnoća nastanka PPH u prvoj postterapijskoj godini od 41%, a narednih godina 7-9% novih slučajeva, tabela 1.

U tabeli 2 prikazana je struktura pacijenata lečenih jednom dozom radiojoda na kraju petogodišnjeg praćenja, prema polu, ishodu RIT i veličini strume pre primene RIT.

Tabela 1: Verovatnoća nastanka postproceduralnog hipotireoidizma nakon primene jedne doze RIT u petogodišnjem periodu.

Vreme praćenja (godine)	1	2	3	4	5
Broj pacijenata na početku praćenja (It)	62	31	22	17	9
Pojava postproceduralnog hipotireoidizma (Ht)	24	2	2	1	0
Broj izgubljenih pacijenata iz studije (Wt)	7	7	3	7	0
Aproksimativni broj pacijenata u riziku za PPH tokom vremena (I't)	58,5	27,5	20,5	13,5	9
Verovatnoća za hipotireoidizam tokom vremena (qt)	0,41	0,07	0,09	0,07	0
Verovatnoća za eutireoidno stanje tokom vremena (pt)	0,58	0,92	0,90	0,92	1
Kumulativna verovatnoća za PPH na početku vremena (Pt)	1,0	0,58	0,54	0,49	0,45

It – broj eutireoidnih pacijenata na početku vremena t; Ht – broj hipotireoidnih tokom vremenskog perioda; qt – verovatnoća za hipotireoidizam tokom vremenskog perioda =Ht/t; pt – verovatnoća eutireoidnog stanja tokom vremenskog perioda =1-qt; Ukoliko se pacijenti osipaju tokom perioda follow-up-a „censored” pacijenti – za njih se uzima da su praćeni oko polovine perioda praćenja; wt – broj osipanih pacijenata tokom vremena; I't =It-wt/2 – aproksimativni broj u riziku za hipotireoidizam tokom vremenskog perioda; qt=Ht/I't; Pt – kumulativna verovatnoća za hipotireoidizam na početku vremenskog intervala; na početku studije nulto vreme P(1)=1,0; P(t+1)=pt *Pt; P(2)=p1*P1;

Tabela 2. Pacijenti lečeni jednom dozom RIT nakon petogodišnjeg praćenja, prema ishodu RI u odnosu na pol, starost, trajanje MTT, primenjenu dozu RI i veličini strume pre primene RIT. EU – eutireoidni; g – godine; m – meseci.

	PHH	EU
N (m/ž)	29 (4/25)	9 (1/8)
Starost (g)		
$\bar{X} \pm SD$	56,60±11,01	48,89±12,63
Mediana	57,5	53
Opseg	33-76	33-70
MTT (m)		
$\bar{X} \pm SD$	81,50±94,00	85,33±59,08
Mediana	50	65
Opseg	1-384	4-193
Doza RI		
$\bar{X} \pm SD$	6,66±2,13	6,39±1,05
Mediana	6	6
Opseg	4,5-15	5-8
Veličina strume		
0	16 (55%)	5 (56%)
I	11 (38%)	3 (33%)
II	2 (7%)	1 (11%)

DISKUSIJA

Grejvs-Bazedovljeva bolest se leči medikamentnom terapijom, radiojodom i operativno [6]. Kod nas i u Evropi, MMT je terapija prvog izbora, obično traje 12-18 meseci i cilj joj je postizanje eutireoidnog stanja pacijenta. Medikamentna tireosupresivna terapija podrazumeva primenu derivata tionamida, metimazola ili karbimazola (aktivni oblik metimazola) i propiltiouracila [7]. Operativna terapija se najčešće primenjuje kod pacijenata koji imaju veliku strumu, koja može da komprimuje

okolne strukture, kod postojanja nefunkcionalnih nodusa u štitastoj žlezdi suspektnih na malignitet, kod izražene tireoidne oftalmopatije [8]. Indikacije za primenu radioaktivnog joda kod GB su: izostanak remisije na MTT, česti recidivi bolesti, loša komplijansa na MTT. Radiojod se može primeniti i kao prva terapija izbora kod određenih pacijenata. Apsolutne kontraindikacije za primenu RIT su trudnoća i dojenje, a relativne: nekontrolisani hipertireoidizam, velika struma i aktivna tireoidna oftalmopatija, pogotovu kod pušača [9].

Efekat pojedinačne terapijske doze zavisi od više činilaca: veličine štitaste žlezde, jačine akumulacije u štitastoj žlezdi, raspodele radioaktivnosti u tkivu štitaste žlezde, radiosenzitivnosti štitaste žlezde, pola, uzrasta, upotrebe nekih lekova i prethodnih radioloških ispitivanja sa jednim kontrastima.

Jod-131 nastaje kao fisioni produkt uranijuma u nuklearnom reaktoru, emituje beta minus zračenje – energije 192keV i gama zračenje – energije 364keV. Fizičko vreme poluraspada mu je oko 8,02 dana, a domet beta zračenja u tkivu je 0,4-0,8mm [9, 10]. Terapijski efekat J-131, ostvaruje beta minus zračenjem, a kao radiofarmak se koristi natrijum jodid. Dobro se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, pa mu je primena uglavnom *per os* u obliku želatinoznih kapsula. Tireoidna žlezda ga preuzima aktivnim transportom uz korišćenje energije i proteinskih nosača. Nakon oksidacije, pod dejstvom peroksidaze, jod se uključuje u sintezu tireoidnih hormona. Efektivni poluživot J-131 je nešto kraći od fizičkog i iznosi 5-7 dana [11]. Nakupljanje radiojoda je uglavnom u tireoidnoj žlezdi, a manjim delom i u pljuvačnim žlezdama. Iz organizma se izlučuje putem mokraće,

pljuvačke, mleka, znoja, a manji procenat i preko fecesa.

Za terapiju GB mogu se koristiti fiksne i kalkulisane doze radiojoda. Male fiksne doze su 2-3 mCi, aplikuju se na po 2-3 meseca do izlečenja pacijenta. Srednje fiksne doze su 3-12mCi i daju se zavisno od veličine strume. Velike fiksne doze 10-30mCi uglavnom služe za terapiju autonomnog toksičnog adenoma i polinodoznih toksičnih struma [9].

Postoje dve metode za računanje kalkulisanih doza radiojoda. Najčešće se koristi ona koja uključuje primenu doze (A) 1,85-7,4MBq, ili 50-200μCi po gramu tireoidnog tkiva i koriguje se za 24-časovno nakupljanje J-131 u žlezdi prema formuli [11, 12]:

$$A(mCi) = \frac{\text{DozaJ131(MikroCi / g)} * \text{Tireoidea(g)}}{24h\text{FiksacijaJ131(\%)}}$$

Veličina štitaste žlezde se određuje ultrasonografski. Vrednost test fiksacije radiojoda zavisi od količine joda koja se oralno unosi vodom i hranom. Svaka ustanova mora da odredi normalne vrednosti za svoju populaciju. Područje Istočne Srbije je područje sa dovoljnim unosom joda [13]. Normalne vrednosti za naše područje iznose 8-20% za 3 sata i 20-45% za 24h. Na vrednost testa fiksacije mogu uticati: lekovi koji sadrže jod (amiodarion, hexoral, mexaform), i to više meseci nakon upotrebe, jodna kontrastna sredstva do godinu dana, tireoidni hormoni do mesec dana, steroidni hormoni nekoliko dana, strumogene namirnice (repa, kelj, kupus, karfiol) nekoliko meseci [14, 15].

Druga metoda kalkulisanih doza, koja podrazumeva primenu apsorbovane radijacijske doze 40-110Gy (Greja) po gramu tkiva, takođe uz korekciju na vrednosti 24h fiksacije J-131 u štitastoj žlezdi i brzinu tireoidnog prometa joda u štitastoj žlezdi, ređe se koristi, jer je komplikovana za izračunavanje, a pri njenoj primeni nema značajnije razlike u ishodu u odnosu na primenu doza kalkulisanih na drugi način.

Prosečna primenjena doza RI kod naših pacijenata iznosila je oko 6,6±1,7mCi i spada u srednje do umerene fiksne doze [16]. Većina pacijenata lečena je radiojodom prema klasičnim indikacijama, dok je kod petoro njih prva primenjena terapija za GB bila radiojod. Kod jednog od njih, RI je primenjen zbog neželjenih efekata MTT (alergije). Neposredna neželjena dejstva RIT, blage upale pljuvačnih žlezdi, ili prolazna hipertiroksinemija, kod naši pacijenata nisu zahtevale terapiju, slično objavljenim podacima drugih autora [17].

Dilema, fiksne ili kalkulisane doze J-131 u terapiji GB još uvek je aktuelna. Primena i jednih i drugih doza, u dužem vremenskom periodu, dovode u najvećem broju slučajeva do hipotireoidnog stanja sa incidencom oko 3-5% godišnje, nakon prve godine od primene RIT. Veće fiksne doze dovode brže do hipotireoidizma, a manje zahtevaju ponovnu primenu RIT [18]. Rezultati istraživanja iz sedamdesetih godina pokazali su da je verovatnoća nastanka hipotireoidizma nakon primene manjih doza (3mCi) 3,4 % godišnje, a na kraju praćenja od 17 godina oko 48% [19]. U studiji na 1396 ispitanika u Hong Kongu, pokazana je godišnja incidenca od 3,5% [20]. Pri primeni fiksne doze od 550MBq za sva hipertireoidna stanja, pokazana je incidence PPH nakon jedne godine od 74% [21]. U većini istraživanja na ovu temu, nije pokazana značajnija razlika u ishodu zavisno od korišćenja fiksnih ili kalkulisanih doza u terapiji hipertireoidizma. Ustun i saradnici primenjivali su kalkulisane i fiksne doze od 10mCi, kod tri grupe ispitanika i nisu našli značajnu razliku u odnosu na krajnji ishod [22]. U istraživanju Metso i saradnika, nakon primene fiksne doze od 7mCi pacijentima sa GB, u prvoj postterapijskoj godini bilo je 24% hipotireoidnih pacijenata, a nakon 25 godina 82% [18]. Kod dece i adolescenata pokazana je incidenca PPH od 40,7% nakon 6 meseci od RIT, korišćenjem kalkulisanih doza od 15 μCi/g [23].

U našoj grupi ispitanika, u prvoj postterapijskoj godini PPH se javio u 39% slučajeva, što se ne razlikuje od podataka mnogih drugih studija objavljenih u literaturi [24-26], a „life table” analizom se nalazi 7-9% verovatnoće za razvoj PPH u narednim postterapijskim godinama.

ZAKLJUČAK

Režim srednjih do umerenih fiksnih doza ne daje veću kumulativnu incidencu postproceduralnog hipotireoidizma u odnosu na incidencu hipotireoidizma nakon primene kalkulisanih doza objavljenih u literaturi. Postoji potreba za doživotnim praćenjem funkcijskog tireoidnog statusa pacijenata lečenih radiojodom terapijom zbog Grejvs-Bazedovljeve bolesti.

LITERATURA

1. Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S, et al: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse, Beograd. 2011; 11-16
2. Trbojević B. Tireoidna žlezda - Patofiziološke osnove i klinički pristup. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd. 1998; 173-303.
3. Aleksić A, Aleksić Ž, Manić S, Mitov V, Jolić A, Vešović D. Prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije

- kod pacijenata sa Grejvsovom bolešću. *Timočki medicinski glasnik* 2013; 38 (3): 133-141.
4. A Lewinski. The problem of goitre with particular consideration of goitre resulting from iodine deficiency (I): Classification, diagnostics and treatment. *Neuroendocrinology Letters* 2002; 23: 351-355.
 5. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indications for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. WHO, Geneva, 1994.
 6. Jukić T, Staničić J, Petrić V, Kusić Z. Radioaktivni jod-131 ili kirurški zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. *Liječ Vjesn* 2010; 132: 355-360.
 7. Fumarola A, Di Fiore A, Daniellu M, Grani G, Calvanese A. Medical Treatment of Hyperthyroidism: State of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 678-684.
 8. Igaru A, Mc Dougall RI. Treatment of Thyrotoxicosis, *J Nucl Med* 2007; 48: 379-389.
 9. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-2228.
 10. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Becker DV, Brill DR, Clarke SEM. et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium Iodide) Version 2.0: 1-8, raspoloživo na: <http://interactive.snm.org/docs>
 11. Bogičević M. Radionuklidna terapija hipertireoidizma. U: *Dijagnostika i terapija hipertireoidizma*. Slobodan Ilić, Medicinski Fakultet Niš, Niš; 2007: 57.
 12. Dodig D, Medvedec M, Težak S. Lečenje Gravesove bolesti radioaktivnim Jodom (131J). *Paediatr Croat* 2003; 47 (Supl 1): 113-116.
 13. Paunković J, Aleksic Ž, Mitov A, Aleksić A, Paunković N. The research of iodine status in East Serbia (Timok region) – thyromobil project. *Journées Internationales d'endocrinologie clinique, Paris 2002*, poster 13.
 14. Todorović-Tiranić M. Izotopske tehnike u dijagnostici hipertireoidizma. *Medicinski glasnik. Zlatibor*. 2007; 24: 10-21.
 15. Aleksić A, Aleksić Ž. Ispitivanje tireoidne građe i funkcije. *Timočki medicinski glasnik* 2004; 29 (3): 175-189.
 16. Pravilnik o primeni jonizujućeg zračenja u medicini. „Službeni glasnik RS”, br. 1/2012, član. 43
 17. van Isselt JW, De Klerk JMH, Lips CJM. Radioiodine treatment of hyperthyroidism; fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34 (11):1883-1884.
 18. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (OXF)* 2004; 61 (5): 641-8.
 19. Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT: Hypothyroidism After Low Dose 131I Treatment of Hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1972; 76 (5): 721-723.
 20. Best JD, Chan V, Khoo R, Teng CS, Wang C, Yeung RT. Incidence of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis in Hong Kong Chinese. *Clin radiol* 1981; 32 (1): 57-61.
 21. Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, Hunter S. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550 MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J* May 2013; 82 (2): 85-8.
 22. Ustun F, Yuksel M, Durmus – Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, Berkada S. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patient with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area during the period 1991-2003. *Annals of Nuclear medicine*, 2005; 19: (8): 737-742.
 23. Namwongprom S, Unachak K, Dejkhamron P, Uapapitwong S, Ekmahachai M. Radioactive Iodine for Thyrotoxicosis in Childhood and Adolescence: Treatment and Outcomes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2): 95-97.
 24. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Deardano A, Caraccio N, Mariani G, Lazzeri M. A study of the possibility of curing Grave's disease based on the desired reduction of thyroid mass (volume) as a consequence of 131I therapy: a speculative paper. *Nucl Med Commun* May 2006; 27 (5): 439-46.
 25. Sankar R, Sripathy G. Radioactive iodine therapy in Graves hyperthyroidism. *Natl Med J India* 2000; 13 (5): 246-51.
 26. Rajić M. Procena efekta radiojodne terapije hipertireoidizma. U: *Dijagnostika i terapija hipertireoidizma*. Slobodan Ilić, Medicinski fakultet Niš, Niš; 2007: 69-79.