

مقایسه ید رادیواکتیو و داروهای ضد تیروئید در درمان تیروتوکسیکوز

دکتر بهزاد حیدری، دکتر فرنوش فرهنگی، دکتر مهرانگیز امیری

چکیده

مقدمه: هیچ یک از روش‌های درمان دراز مدت موجود برای درمان تیروتوکسیکوز ایده‌آل نیست و انتخاب نوع روش درمانی بستگی به بیمار دارد. هدف مطالعه حاضر مقایسه دو روش درمان با ید رادیواکتیو و داروهای ضد تیروئید است. **مواد و روش‌ها:** جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز است که از فروردین ماه سال ۱۳۷۶ تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۷۹ در بیمارستان شهید بهشتی بابل تحت درمان بوده‌اند. تشخیص تیروتوکسیکوز بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایش‌های TSH، T_4 و T_3 تأیید شد. بیماران مبتلا به تیروئیدیت و بیمارانی که درمان را به صورت منظم دنبال نکرده‌اند، از مطالعه خارج شدند. درمان استاندارد با داروهای ضد تیروئید برای همه بیماران شروع شد، تا فروکش کردن بیماری ادامه یافت و سپس بتدریج قطع شد. بیمارانی که پس از حداقل ۶ ماه درمان، پاسخ مناسب ندادند یا حداقل ۳ ماه پس از فروکش کردن بیماری دچار عود بیماری شدند، برای درمان با ۱۵-۸ میلی‌کوری ید رادیواکتیو انتخاب شدند. درمان با داروهای ضد تیروئید تا طبیعی شدن عملکرد تیروئید ادامه یافت. همه بیماران در حین درمان و حداقل تا یک سال پس از فروکش کردن بیماری تحت نظر قرار گرفتند. یافته‌ها: ۳۰ بیمار (۲۰ زن، ۱۰ مرد) با میانگین سنی 46 ± 11 سال تحت درمان با ید رادیواکتیو و ۴۴ بیمار (۲۲ زن، ۲۲ مرد) با میانگین سنی 37 ± 14 سال و تحت درمان با داروهای ضد تیروئید قرار گرفتند. مدت بیماری در دو گروه به ترتیب 14 ± 33 و 15 ± 10 ماه و علت تیروتوکسیکوز به ترتیب بیماری گریوز 63% و $79/5\%$ ، گواتر مولتی ندولر توکسیک 27% و $11/5\%$ ، گواتر ندولر توکسیک 10% و 9% بود. بعد از $19/7 \pm 21$ ماه پیگیری، در 60% بیمارانی که ید رادیواکتیو دریافت کرده بودند، عملکرد تیروئید به حالت طبیعی برگشت و 55% بیماران پس از 19 ± 28 ماه در حالت پرکاری باقی ماندند. مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در دو گروه به ترتیب $4/8 \pm 3/3$ و $3/3 \pm 8/3$ ماه ($p < 0/001$) بوده است. هیچ نوع عوارض دارویی مشاهده نشد و در بیمارانی که بیماری‌شان فروکش کرده بود در دو گروه به ترتیب پس از 19 ± 17 و 18 ± 21 ماه هیچ موردی از عود بیماری دیده نشد. نتیجه‌گیری: در کوتاه مدت، سرانجام تیروتوکسیکوز از نظر فروکش کردن بیماری در درمان با ید رادیواکتیو یا داروهای ضد تیروئید مشابه است اما بروز کم‌کاری در حالت اول و تداوم پرکاری در حالت دوم، برتری درمان با ید رادیواکتیو را مطرح می‌کند.

واژگان کلیدی: تیروتوکسیکوز، ید رادیواکتیو، داروهای ضد تیروئید، یوتیروئید

مقدمه

تیروتوکسیکوز بیماری نسبتاً شایعی است که درمان دارویی قطعی ندارد و نحوه درمان آن به علت بیماری بستگی دارد. در اشکال شایع بیماری مانند بیماری گریوز، گواترهای چندگره‌ای سمی و آدنوم سمی روش درمانی متفاوت است.^{۱،۲}

بیمارستان شهید بهشتی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی بابل
آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی
بابل، بیمارستان شهید بهشتی، بخش داخلی و پزشکی هسته‌ای
E-mail: beheidari@yahoo.com

در انتخاب روش‌های درمانی موجود باید به جنبه‌های اقتصادی - فرهنگی بیماران و درجه همکاری آنها در ادامه درمان توجه داشت و روشی را که مقرون به صرفه و با حداقل عوارض همراه باشد، انتخاب نمود.

امروزه درمان‌های معمول برای تیروتوکسیکوز، تجویز داروهای ضد تیروئید و درمان حذفی تیروئید با ید رادیواکتیو یا جراحی است.^{۱،۲} گرچه تجویز داروهای ضد تیروئید اثر سریع دارد، تجویز طولانی مدت، مراجعات مکرر بیماران و انجام آزمایش‌های متعدد و نیز احتمال بروز عوارض دارویی اشکالات این روش درمان است. همچنین پس از قطع دارو در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران، بیماری عود می‌کند که به ادامه درمان به مدت طولانی‌تر نیاز دارد و ممکن است ادامه همکاری بیماران را دچار مشکل کند و سبب عدم مراجعه تعدادی از آنان شود.^{۳-۷} از طرف دیگر درمان با ید رادیواکتیو به آسانی قابل انجام و همکاری بیماران در این روش بیشتر است. حصول بهبود نیز مطمئن‌تر به نظر می‌رسد و احتیاج به مراجعات مکرر بیماران کمتر است،^{۸-۱۰} ولی ممکن است با عوارضی چون تشدید افتالموپاتی همراه شود و در تعدادی از بیماران نیز کم‌کاری تیروئید بروز می‌کند.^{۱۱-۱۴}

از آنجایی که جراحی تیروئید برای درمان تیروتوکسیکوز جز در موارد نادر توصیه نمی‌شود، درمان معمول تیروتوکسیکوز تجویز داروهای ضد تیروئید و ید رادیواکتیو است که باید با توجه به اثرات نافع یا عوارض هر کدام بسته به نوع، علت یا شدت بیماری و سن بیمار انتخاب شود. در حال حاضر برتری هیچ یک از این روش‌های درمانی بر دیگری ثابت نشده است و متخصصان تیروئید بسته به تجربه خود نوع درمان را انتخاب می‌کنند و از این جهت کاربرد هر یک از این روش‌ها در مراکز طبی مختلف متفاوت است.^{۱۵،۱۶،۱۷}

به منظور بررسی و مقایسه نتایج درمان تیروتوکسیکوز با داروهای ضد تیروئید و ید رادیواکتیو مطالعه زیر به صورت آینده‌نگر انجام شد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه بیمارانی بودند که در فاصله سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۷۶ با تشخیص تیروتوکسیکوز به بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه کرده بودند. تشخیص

تیروتوکسیکوز بر اساس نشانه‌های بالینی و افزایش سطح سرمی هورمون‌های تیروئید و کاهش سطح سرمی TSH تأیید شد. سنجش هورمون‌های تیروئید و TSH با روش رادیوایمونواسی صورت گرفت. در بررسی علت تیروتوکسیکوز به سابقه و شرح حال بیمار توجه شد. تشخیص گواتر منتشر یا ندولر از طریق لمس تیروئید و اسکن تیروئید تأیید شد. در بعضی از بیماران جذب ید رادیواکتیو نیز برای تأیید تشخیص به کار رفت. بیماران باردار، مبتلایان به تیروئیدیت و بیمارانی که به صورت مرتب مراجعه نکردند، از مطالعه خارج شدند.

پس از تشخیص تیروتوکسیکوز برای همه بیماران داروهای ضد تیروئید به روش استاندارد تجویز گردید.^۲ از بیماران، قبل از شروع درمان و در حین درمان به فواصل هر ۴۲ هفته معاینه بالینی انجام شد و در سه ماهه اول درمان به فواصل حداقل یک ماه آزمون‌های عملکرد تیروئید درخواست گردید. دوز دارو متناسب با پاسخ درمانی و آزمون‌های تیروئید تعدیل شد. پس از طبیعی شدن عملکرد تیروئید، دوز نگهدارنده به روش معمول تجویز و در زمان مناسب قطع گردید و بیماران از نظر عود بیماری تحت نظر قرار گرفتند (گروه بیماران تحت درمان با داروهای ضد تیروئید).

بیمارانی که حداقل پس از ۶ ماه درمان طبی با داروهای ضد تیروئید پاسخ درمانی مناسب نداده بودند، یا بیمارانی که پس از قطع درمان حداقل پس از ۳ ماه فروکش کردن بیماری دچار عود بیماری شده بودند، یا بیمارانی که تیروئید حجیم داشتند و پاسخ مناسب به درمان با داروهای ضد تیروئید نشان ندادند، تحت درمان با ید رادیواکتیو قرار گرفتند (گروه بیماران تحت درمان با ید رادیواکتیو). در این بیماران درمان با داروهای ضد تیروئید تا بر طرف شدن نسبی علائم بالینی تیروتوکسیکوز ادامه یافت تا برای درمان با ید رادیواکتیو آماده شوند. قبل از تجویز ید، داروهای ضد تیروئید به مدت حداقل ۵ روز قطع شد. در محاسبه مقدار ید ۱۳۱ مورد نیاز برای درمان بیماران به سن و جنس بیمار، مدت بیماری، مدت و چگونگی پاسخ به درمان‌های قبلی، اندازه تیروئید، علت بیماری، شدت بیماری، و وجود یا عدم وجود گره تیروئید توجه شد. بیماران پس از تجویز ید رادیواکتیو در صورت وجود علائم بالینی خفیف، بدون تجویز دارو تحت نظر قرار گرفتند. تمامی بیماران در مدتی که تحت نظر بودند، از نظر عود بیماری، عوارض دارویی یا بروز کم‌کاری دایمی بررسی شدند.

جدول ۱- خصوصیات دو گروه تیروتوکسیکوز در درمان با ید رادیواکتیو و داروهای ضد تیروئید

خصوصیات	درمان با ید رادیواکتیو (گروه اول)	درمان با داروهای ضد تیروئید (گروه دوم)
تعداد	۳۰	۴۴
زن / مرد	۱۰/۲۰	۲۱/۲۳
سن (سال)	۴۶±۱۱ (۲۸-۷۰)	۳۷±۱۴* (۱۱-۷۰)
مدت بیماری (ماه)	۱۴±۳۳	۱۰/۵±۱۵
بیماری گریوز	٪۶۳	٪۷۹/۵
گوآترچندگرهی سمی	٪۲۷	٪۱۱/۵†
آدنوم سمی	٪۱۰	٪۹

* ۰/۰۱ < p در مقایسه با گروه اول با استفاده از آزمون t

† ۰/۰۵ < p در مقایسه با گروه اول با استفاده از آزمون مجذورکای

۳/۳±۴/۸ ماه (۱۵-۰ ماه) با داروهای ضد تیروئید نیز درمان شدند. تجویز ید فقط در یک نوبت صورت گرفت و هیچ مورد عدم پاسخ به درمان یا عارضه دارویی مشاهده نشد. در پایان مطالعه از نظر عملکرد تیروئید ۶۰٪ بیماران یوتیروئید و ۴۰٪ هیپوتیروئید شدند (جدول ۲) که پس از ۱۷/۵ ماه پیگیری، هیچ مورد عود بیماری مشاهده نشد. اثر ید رادیواکتیو بر بیماران گریوز و گوآترهای گرهی از نظر عملکرد نهایی تیروئید در پایان مطالعه مشابه بود. نسبت بیماران یوتیروئید در دو گروه به ترتیب ۵۳ و ۷۳٪ و نسبت بیماران هیپوتیروئید به ترتیب ۴۷ و ۲۷٪ بود (جدول ۲).

در آنالیز آماری اطلاعات بیماران تحت درمان با داروهای ضد تیروئید و ید رادیواکتیو از نظر سن، مدت بیماری، مدت درمان، نسبت فروکش کردن بیماری، عود بیماری و عوارض دارویی گردآوری و مقایسه شد.

یافته‌ها

۷۴ بیمار واجد شرایط بررسی شدند که ۳۰ نفر (۲۰ زن، ۱۰ مرد) تحت درمان با ید رادیواکتیو (گروه اول) و ۴۴ نفر (۲۳ زن، ۲۱ مرد) تحت درمان با داروهای ضد تیروئید (گروه دوم) قرار گرفتند. خصوصیات بیماران دو گروه در جداول (۱ و ۲) نشان داده شده است.

۲۷٪ بیماران گروه اول و ۱۱/۵٪ بیماران گروه دوم مبتلا به گوآتر گرهی توکسیک بودند ($p < ۰/۰۵$). مدت بیماری در دو گروه به ترتیب ۱۰/۵±۱۵ ماه و ۱۴±۳/۳ ماه بود که اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد. سن بیماران گروه اول بیش از گروه دوم بود (به ترتیب ۴۶±۱۱ سال و ۳۷±۱۴ سال، $p < ۰/۰۰۱$). از ۳۰ بیمار گروه اول، ۲۱ نفر به علت عود تیروتوکسیکوز پس از قطع درمان دارویی و ۹ نفر به علت عدم پاسخ مناسب به درمان با داروهای ضد تیروئید، با ید درمان شدند.

بیماران گروه اول تحت درمان با ید رادیواکتیو به مقدار ۱۵-۸ میلی‌کوری (۱۲/۵±۳/۳ میلی‌کوری) قرار گرفتند. این گروه برای کنترل علائم بیماری، پس از تجویز ید به مدت

جدول ۲- وضعیت نهایی عملکرد تیروئید در بیماران گریوز و گوآتر گرهی درمان شده با داروهای ضد تیروئید و ید رادیواکتیو

ید رادیواکتیو (n=۳۰)	داروهای ضد تیروئید (n=۴۴)	
۱۰ (۵۳)	۲۰ (۵۷)	تعداد یوتیروئید (%)
۰	۱۵ (۴۳)	تعداد هیپر تیروئید (%)
۹ (۴۷)	۰	تعداد هیپوتیروئید (%)
۸ (۷۳)	۰*	تعداد یوتیروئید (%)
۰	۹ (۶۷)	تعداد هیپر تیروئید (%)
۳ (۲۷)	۰	تعداد هیپوتیروئید (%)
۱۸ (۶۰)	۲۰ (۴۵)	تعداد یوتیروئید (%)
۰	۲۴ (۵۵)	تعداد هیپر تیروئید (%)
۱۲ (۴۰)	۰	تعداد هیپوتیروئید (%)

* در مدت درمان سه بیمار یوتیروئید شدند که بعد از قطع دارو دچار عود گشتند.

n = تعداد بیماران

مقدار ید تجویز شده در بیماران گریوز و گواترهای گرهی به ترتیب $12/2 \pm 2/2$ و $12/7 \pm 2/2$ میلی کوری بود که اختلاف معنی دار نشان نداد. در بیماران گریوز در پی تجویز ید پس از مدت متوسط ۲۸ ماه، و در بیماران مبتلا به گواتر توکسیک پس از مدت متوسط ۱۵ ماه پیگیری، هیچ موردی از عود بیماری دیده نشد. بیماران گروه دوم به مدت $13/3 \pm 8/3$ ماه تحت درمان با داروهای ضد تیروئید بودند، که در پایان مطالعه، در ۴۵٪ آنها عملکرد تیروئید طبیعی شد (جدول ۲). در این بیماران، ۲۱ ماه پس از قطع درمان هیچ موردی از عود بیماری نشد. ۵۵٪ از بیماران درمان شده با داروهای ضد تیروئید در پایان مطالعه نیاز به ادامه درمان داشتند. مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در این بیماران $15/5 \pm 10$ ماه بود. داروهای ضد تیروئید در ۵۷٪ بیماران گریوز سبب فروکش کردن بیماری شد، در حالی که در هیچ یک از بیماران مبتلا به گواترهای گرهی فروکش کردن بیماری بروز نکرده است. سه بیمار از گروه اخیر به درمان دارویی پاسخ مناسب داده بودند که پس از قطع درمان دچار عود بیماری شدند.

در ۵۴ بیمار مبتلا به گریوز، از گروه تحت درمان با ید رادیواکتیو ۵۳٪ و از گروه تحت درمان با داروهای ضد تیروئید ۵۷٪ یوتیروئید شدند که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود (جدول ۱). ۴۷٪ بیماران درمان شده با ید دچار کم کاری تیروئید شدند و ۴۳٪ بیماران درمان شده با داروهای ضد تیروئید نیاز به ادامه درمان با داروهای ضد تیروئید داشتند (جدول ۲).

از ۲۰ بیمار مبتلا به گواترهای گرهی توکسیک که تحت درمان با ید رادیواکتیو و داروهای ضد تیروئید بودند، هیچ مورد فروکش کردن بیماری با داروهای ضد تیروئید دیده نشد، در حالی که ۷۳٪ این بیماران با ید درمانی به حالت یوتیروئید و ۲۷٪ به حالت هیپوتیروئید در آمدند (جدول ۲). درمان با داروهای ضد تیروئید در این مطالعه با عوارض دارویی همراه نبود.

بحث و نتیجه گیری

انتخاب نوع درمان تیروتوکسیکوز بسته به علت بیماری، تا اندازه ای در مراکز مختلف متفاوت است. هر کدام از روش های درمانی عوارض و منافعی دارند که تاکنون برتری

هیچ یک از دو روش درمانی ید رادیواکتیو یا داروهای ضد تیروئید بر دیگری ثابت نشده است. گرچه در هیچ یک از مطالعات اثرات دو روش درمانی با هم مقایسه نشده اند، ولی نتایج به دست آمده در هر دو روش تقریباً مشابه است.^{۵،۶،۱۲،۱۴}

درمان با داروهای ضد تیروئید که در اکثر کشورهای اروپایی و ژاپن نسبت به درمان با ید رادیواکتیو مقدم است،^{۱۷،۱۹} نیاز به تجویز طولانی مدت دارد^۲ و قطع درمان نیز در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران با عود بیماری همراه است که بسته به علت بیماری، اندازه تیروئید و مدت درمان تا ۷۰٪ گزارش شده است.^{۲،۴،۶} برای جلوگیری از عود بیماری درمان طولانی مدت که ممکن است تا چند سال نیز به طول انجامد پیشنهاد می شود.^{۲،۶} در مطالعه حاضر بیماران گروه اول قبل از درمان با ید، به مدت ۱۳ ماه با داروهای ضد تیروئید درمان شده بودند که پاسخ مناسب دیده نشده بود یا بعد از قطع درمان عود بیماری دیده شد. همچنین در بیش از نصف بیماران گروه دوم مدت ۱۵/۵ ماه درمان برای کنترل علائم پرکاری تیروئید کافی نبود و این گروه به درمان طولانی مدت نیاز پیدا کردند. درمان درازمدت با داروهای ضد تیروئید با عوارض دارویی همراه است و می تواند در میزان همکاری بیماران نسبت به ادامه درمان تأثیر بگذارد و مانع موفقیت درمانی شود.

درمان تیروتوکسیکوز با ید رادیواکتیو زمان کمتری نیاز دارد و تعداد بیماران با عملکرد طبیعی تیروئید در این روش بیشتر است.^{۱۲} علاوه بر این، درمان با ید رادیواکتیو در موارد عود بیماری به دنبال قطع دارو، گواترهای حجیم و گرهی و در سالمندان مؤثرتر بوده است و در این موارد درمان انتخابی به شمار می آید.^{۱۴،۱۵،۱۹} نتایج به دست آمده از این مطالعه در گروه اول - عمدتاً بیمارانی که دچار عود بیماری شده بودند یا به درمان دارویی پاسخ مناسب نشان نداده بودند - این مطلب را تأیید می کند. همچنین اثرات برتری ید رادیواکتیو در درمان گواترهای ندولر توکسیک در این مطالعه با مقایسه بیماران دو گروه دیده می شود.

با توجه به یافته های این مطالعه در درمان تیروتوکسیکوز ناشی از بیماری گریوز و به خصوص گواترهای ندولر توکسیک، تجویز ید رادیواکتیو بر داروهای ضد تیروئید برتری دارد. زیرا نسبت بیمارانی که دارای عملکرد تیروئید آنها طبیعی می شود، مشابه است. در درمان

درمان بیماران تیروتوکسیکوز به هر علت، تجویز ید رادیواکتیو مورد توجه قرار گیرد.

مهمترین عارضه تجویز ید رادیواکتیو، بروز کمکاری تیروئید است که میزان آن بسته به مقدار ید تجویز شده متفاوت است^{۷،۱۰،۱۴} و با انتخاب دوز مناسب می‌توان شیوع آن را تقلیل داد.^{۲۰} در گواترهای گرهی تجویز مکرر ید رادیواکتیو ممکن است در تعدادی از بیماران لازم گردد^{۲۱} و احتمال بروز افتالموپاتی یا تشدید افتالموپاتی در پی تجویز ید رادیواکتیو وجود دارد^{۱۱،۱۵} که با انتخاب صحیح بیماران در درمان با ید یا تجویز داروی مناسب می‌توان از آن جلوگیری کرد.^{۲۲،۲۳} به طور کلی با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت که در تیروتوکسیکوز ناشی از بیماری گریوز و گواترهای گرهی سمی، درمان با ید رادیواکتیو بر درمان دارویی کلاسیک ارجحیت دارد. مدت مطالعه و تعداد نمونه در این بررسی برای ارزیابی و مقایسه تجویز طولانی مدت داروهای ضد تیروئید با ید رادیواکتیو کافی نیست. برای نیل به این منظور به تعداد نمونه‌های بیشتری از بیماران گریوز و گواترهای ندولر و به مطالعه طولانی‌تری نیاز است.

با داروهای ضد تیروئید بیش از نیمی از بیماران به ادامه درمان به مدت طولانی برای کنترل علائم پرکاری تیروئید نیاز دارند، در حالی که در درمان با ید رادیواکتیو همین نسبت بیماران احتیاج به درمان دائمی کمکاری تیروئید دارند که از نظر پیگیری و درمان آسان‌تر و با صرفه‌تر است.

در این مطالعه نتایج درمان در بیماران گریوز و گواترهای گرهی توکسیک اندکی متفاوت است. مثلاً تجویز ید رادیواکتیو با دوز مشابه در تمام بیماران گریوز و گواترهای ندولر توکسیک سبب فروکش کردن بیماری یا کمکاری تیروئید شد، اما داروهای ضد تیروئید فقط در نیمی از بیماران گریوز سبب فروکش کردن شدند و بقیه احتیاج به درمان طولانی مدت داشتند و در بیماران گواتر گرهی موجب فروکش کردن بیماری نشد. همچنین دو روش درمانی از نظر مدت درمان تفاوت دارند، به طوری که درمان با ید رادیواکتیو بمراتب کوتاه‌تر از درمان با داروهای ضد تیروئید است. بنابراین؛ با توجه به کوتاهی مدت درمان با ید رادیواکتیو، سهولت تجویز ید، پاسخ درمانی مناسب و هزینه کمتر برای پیگیری پس از درمان، توصیه می‌شود که در

References

۱. عزیزی فریدون، درمان تیروتوکسیکوز، کتاب خلاصه مقالات سومین کنگره بین‌المللی غدد درون‌رین، ۱۳۷۴.
2. Wartofsky L. The thyroid In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al (eds). Harrison's principles of Internal Medicine 1998 14th ed. Mc Graw-Hill company pp 2022-2023.
3. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27:205-23.
4. Wartofsky L. Treatment options for hyperthyroidism. Hosp Pract (Off Ed). 1996; 31:69-73, 76-8, 81-4
5. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81:2986-93.
6. Chiou SC, Hwang HS, Li KL, Ghang TC, Lo SK, Sun RH, Huang YY, Hsu BR, Lin JD, Hunang BY, et al. Outcome of Graves' thyrotoxicosis after antithyroid drug treatment. Changgeng Yi Xue Za Zhi. 1995; 18:305-14.
7. Leary AC, Grealley G, Higgins TM, Buckley N, Barry DG, Murphy D, Ferriss JB. Long-term outcomes of treatment of hyperthyroidism in Ireland. Ir J Med Sci. 1999; 168:47-52.
8. Chiovato L, Rocchi R, Fiore E. Radioiodine is an effective, inexpensive, and safe treatment for Graves hyperthyroidism, its immunological effects must be taken into account. J Endocrinol Invest. 1999; 22:310-2.

9. Freitas JE. The role of nuclear medicine in the management of Graves' disease. Q J Nucl Med. 1999; 43:297-306.
10. Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. Prepared by the Radioiodine Audit Subcommittee of the Royal College of Physicians Committee on Diabetes and Endocrinology, and the Research Unit of the Royal College of Physicians. J R Coll Physicians Lond. 1995; 29:464-9.
11. Pauwels EK, Smit JW, Slats A, Bourguignon M, Overbeek F. Health effects of therapeutic use of ¹³¹I in hyperthyroidism. Q J Nucl Med. 2000; 44:333-9.
12. Mihailovic J, Malesevic M, Stefanovic L, Krkljus D. [Use and efficacy of radioiodine therapy in the treatment of hyperthyroidism] Med Pregl. 1995; 48:412-5.
13. Kusakabe K, Maki M. [Radioactive iodine (¹³¹I) therapy] Nippon Rinsho. 1999; 57:1855-8.
14. Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (¹³¹I) therapy and the incidence of hypothyroidism. Ann Acad Med Singapore. 1997; 26:128-31.
15. Walsh JP. Management of Graves' disease in Australia Aust N Z J Med. 2000; 30:559-66.
16. Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. Drugs. 1998; 55:543-53.
17. Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. Horm Res. 1998; 49:258-62.
18. Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. Thyroid. 1997; 7:213-6.
19. Takats KI, Szabolcs I, Foldes J, Foldes I, Ferencz A, Rimanoczy E, Goth M, Dohan O, Kovacs L, Szilagyi G.

- The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107:70-4.
20. Tominaga T, Yokoyama N, Nagataki S, Cho BY, Koh CS, Chen JL, Shi Y. International differences in approaches to ¹³¹I therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. *Thyroid*. 1997; 7:217-20.
21. Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid*. 1998; 8:277-82.
22. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera. A Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998; 338:73-8
23. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AM, Paiva ER, de Abreu MT, Maciel RM. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid*. 1998; 8:49-52.