

Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Ablasyon ve/veya Tedavisi İçin Yüksek Doz Radyoaktif İyot (I-131) Tedavisi Almış Annelerin Çocuklarının Takip Sonuçları

Follow Up of Children of Mothers Previously Treated with High Doses of Radioactive Iodine (I-131) for the Ablation and/or Treatment of the Differentiated Thyroid Carcinoma

Dr. Tamer ÖZÜLKER,^a
Dr. Nurcan EDİS,^a
Dr. Filiz ÖZÜLKER,^a
Dr. Tevfik ÖZPAÇACI^a

^aNükleer Tıp Kliniği,
Okmeydanı SSK Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Tamer ÖZÜLKER
Okmeydanı SSK Hastanesi,
Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
tozulker@ttmail.com

ÖZET Amaç: Diferansiye tiroid kanseri için daha önce yüksek doz iyot (I)-131 tedavisi alıp sonrasında gebe kalan hastalarda radyoaktif iyot tedavisinin gebeliğin akibeti ve bebekler üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Diferansiye tiroid kanseri için daha önce yüksek doz I-131 tedavisi alıp sonrasında gebe kalan 41 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi gördükleri sırada hastaların yaşları 16 ila 38 (ortalama \pm SS= 29.1 \pm 5.5) arasında değişmekteydi. I-131 tedavisi ve gebelik arasındaki süre 0.3-95 ay (ortalama \pm SS= 30.09 \pm 22.7) arasında değişim göstermekteydi. Kırk bir hasta toplam 49 kez radyoaktif iyotla tedavi edildi ve her bir hasta için toplam iyot dozu 3.7-7.4 GBq (ortalama \pm SS= 4.536 \pm 1.524 GBq) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar TSH supresyonu için yeterli dozda L-tiroksin ile tedavi edildiler. Bu annelerden doğan 40 bebek takibe alındı ve 6 gebelik halen sürmektedir. **Bulgular:** İki hasta, birisi ilk trimesterde ve diğeri ikinci trimesterde olmak üzere spontan düşük yaptı ve 2 hastada ise ölü doğum görüldü. Bir bebekte doğuştan hipotiroidi mevcuttu ancak başka doğmalık anormallik gözlenmemekteydi. Çocukların geri kalanı normal motor ve mental maturasyon gösterdiler ve hiçbirinde doğmalık anormallik gözlenmemekteydi. Hepsinde serum TSH ve tiroid hormon değerleri normal aralıktaydı ve hiçbirinde klinik olarak difüz ya da nodüler guatr görülmedi. **Sonuç:** I-131 tedavisinin, sonrasındaki gebelikler üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığı görülmektedir ve I-131 ile radyoaktif iyot tedavisi almış genç kadın hastaları gebe kalma fikrinden vazgeçirmek gereksizdir. Ancak hastalara yüksek doz I-131 verilmesinden sonra en az 6 ay süreyle gebelikten kaçınmayı tavsiye etmek makul görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid tümörleri; gebelik; iyot radyoizotopları; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Objective: We aimed to assess the effect of high dose iodine (I)-131 on the outcome of pregnancies and babies of the mothers who had been treated with I-131 for differentiated thyroid cancer. **Material and Methods:** Forty-one female patients who had been treated with high doses of I-131 for differentiated thyroid cancer and subsequently became pregnant were evaluated. Ages of patients at initial therapy varied from 16 to 38 years (mean \pm SD= 29.1 \pm 5.5 years) and the interval between I-131 therapy and conception varied between 0.3-95 months (mean \pm SD= 30.09 \pm 22.7). Forty-one patients were treated 49 times with radioactive iodine and the total I-131 dose for each patient varied from 3.7-7.4 GBq (mean \pm SD 4.536 \pm 1.524 GBq). All patients were treated with L-thyroxine at doses sufficient of suppressing thyroid stimulating hormone. Forty babies of these mothers were followed-up and six pregnancies are still in progress. **Results:** Two patients had spontaneous abortions, one of them during first trimester and the other in the second trimester and two patients had stillbirths. One baby was hypothyroid at birth but had no any other abnormality. Rest of the children showed normal motor and mental maturation and no one had any detectable congenital abnormality. In all of them serum TSH and thyroid hormone levels were in normal range and no one has clinically observed diffuse or nodular goiter. **Conclusion:** Administration of I-131 seems to have no adverse effect on the outcome of subsequent pregnancies and it is not necessary to dissuade young female patients who are treated with I-131, from considering pregnancy. But it would be wise to advise the patients to avoid pregnancy at least 6 months after I-131 administration.

Key Words: Thyroid neoplasms; pregnancy; iodine radioisotopes; adverse effects

Diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastalarda tiroid bakiye dokularının ve metastazlarının ablasyonu için iyot-131 (I-131) tedavisi verilmesi üzerine çok sayıda makale bulunmaktadır.¹⁻¹³ Ancak I-131'in yan etkileri ve özellikle gebelik üzerine olan potansiyel etkileri açısından yeterli bilgi bulunmamaktadır. DTK genç kadın hastalarda sıklıkla görülebilmekte ve bu hastalar da yeterli ve sıklıkla küratif tedavi sonrası evlenmekte ve çocuk sahibi olmak istemektedirler. Bu hastaların gebeliklerine ilişkin günümüzdeki doktorların görüş ve önerileri farklılık taşıyabilmektedir. Bu çalışma, DTK tedavisi için terapötik dozlarda I-131 aldıktan sonra bir ya da daha fazla gebelik yaşayan bir grup kadın hastada ve onların çocuklarında I-131'in etkileri üzerine deneyimlerimizi içermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 1999 ve 2010 tarihleri arasında 1000 hasta DTK nedeniyle I-131 ile tedavi edildi. Bu hastalar arasında eksternal radyasyon ya da batın ve pelvis radyografisi çekilmesi öyküsü olanlar, I-131'in tek gonadal radyasyon kaynağı olması istendiği için çalışma dışı bırakıldı. Daha önceden geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalığa bağlı olarak potansiyel düşük riski bulunan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Geri kalanlar arasından, yüksek doz I-131 alımı sonrası bir ya da daha fazla kere gebe kalan 41 hasta çalışmaya dahil edildi. I-131 alımı ve gebelik arasındaki süre 0.3-95 ay (ortalama \pm SS= 30.09 \pm 22.7) arasındaydı. İlk tedavide bu hastaların yaşları 16 ila 38 (ortalama \pm SS= 29.1 \pm 5.5) arasında değişmekteydi. Hastaların DTK'lerinin histolojisi, hastalığın yayılımı, tümör rekürrens ve/veya metastaz öyküsü, I-131 tedavisi ile ilgili olarak son tedavinin dozu, tedavi zamanları ve kümülatif doz gibi bilgiler kaydedildi. Otuz üç hastada papiller karsinom, sekiz hastada ise folliküler karsinom vardı. Bütün hastalara total tiroidektomi yapıldı ve sonrasında yüksek doz I-131 ile tedavi edildi. Total I-131 dozu her hasta için 3.7-7.4 GBq (ortalama \pm SS= 4.536 \pm 1.524 GBq) arasında değişim göstermekteydi. Otuz üç hasta tek doz ve sekiz hasta iki doz I-131 aldı. Bir hastada kemik metastazları mevcuttu. Kemik metastazları olan hastada metastatik lezyonlar tüm vücut I-131 taramasıyla saptandı. Tüm olgularda hastalara tiroid stimulan

hormon (TSH) süpresyonu için L-tiroksin verildi. Hastalara, gebe kalmaları halinde oluşabilecek komplikasyonları önleyebilmek için, en az 6 ay süreyle doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerildi. Tüm hastalar periyodik olarak 2 yıl boyunca her 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir kontrol ile takibe alındılar. Gebelikleri süresince her vizitte klinik muayene, yüksek rezolüsyon boyun ultrasonografisi (USG) yapıldı, ayrıca hastalar L-tiroksin kullanıyorken serum TSH ve tiroglobulin (Tg) ölçümleri gerçekleştirildi. Serum Tg düzeylerinde artış saptanan hastalarda akciğer grafisi ve 37-185 MBq I-131 ile tüm vücut taraması ile ileri değerlendirme yapıldı. Hastalarda klinik ya da sintigrafik olarak kemik tutulumu kuşkusuna bulunduğu kemik radyografileri çekildi.

Bebeklerin tamamında, doğumluk anormallikler ve tiroid fonksiyon bozuklukları açısından titiz klinik muayene ve laboratuvar inceleme gerçekleştirildi. Bu amaçla viseral organların ve kalbin ultrasonografi ve ekokardiyografi ile değerlendirmesi yapıldı. Bebeklerin tiroid fonksiyon testleri doğumda ve annenin her vizitinde ölçülerek büyüme ve gelişmeleri deneyimli bir pediatrist tarafından değerlendirildi.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış, Okmeydanı Hastanesi Etik kurulundan çalışma için onay alınmış ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

BULGULAR

Kırk bir hasta, toplam 49 kez gebe kalarak 2'si ikiz olmak üzere toplam 40 canlı doğum yaptılar. İki hasta, birisi ilk trimesterde ve diğeri ikinci trimesterde olmak üzere spontan düşük yaptı, 2 hastada ise ölü doğum görüldü (Tablo 1). Ölü doğum ve düşüklere oranı bu hasta popülasyonunda sırasıyla %4 ve %4'tü. Birinci ve ikinci trimesterde spontan düşük yapan hastalarda I-131 tedavisi ve gebelik arasındaki süreler sırasıyla 48 ve 17 ay, ölü doğum yapan hastalarda ise bu süreler 16 ve 18 aydı. Bu 4 hastanın her biri sonraki gebeliklerinde sağlık bebekler doğurdular. Şu ana kadar 40 bebek (22 erkek, 18 kız) takip altında olup, 6 annede de gebelikler devam etmektedir. Şu an, bebeklerin yaşları 3 ay-129 ay (ortalama \pm SS= 43.2 \pm 29.4 ay) arasında değişmektedir. Annesi fertilizasyondan 28 ay önce I-131 almış olan

TABLO 1: Radyoaktif iyot alımı sonrası gebe kalan hastaların karakteristikleri ve bebeklerinin akıbetleri.

Hastalar	Yaş (terapi zamanında)	RAİ tedavisi ve gebelik arasındaki süre	RAİ tedavisi sonrası gebelik sayısı (ay)	Takip süresi (ay)	Bebeklerin cinsiyeti	Bebekler üzerine yan etki
1	22	0.5	1	76	E	H
2*	25	16/33	2	81/63	K/E	H
3	30	50	1	79	E	H
4	37	8	1	86	E	H
5	32	24	1	129	E	H
6	23	36	1	84	E	H
7	33	36	1	87	K	H
8	35	19	1	60	E	H
9*	30	16/28	2	Ölü doğum/41	-/K	H
10	28	12	1	54	E	H
11*	27	33/95	2	68/6	K/E	H
12	32	22	1	43	K	H
13*	24	2/54	2	48/16	E/K	H
14*	32	17/28	2	Abortus/73	-/E	H
15	27	60	1	63	K	H
16	30	84	1	40	K	H
17	38	1	1	50	K	H
18	31	12	1	49	K	H
19	31	36	1	Takipte	-	H
20	30	33	1	36	E	H
21	36	44	1	24	E	H
22*	30	3/37	2	35/10	K/K	H
23	33	0.3	1	29	K	H
24**	19	52	1	22	K/E	H
25	24	75	1	23	K	H
26	19	28	1	35	E	H
27*	28	48/60	2	Abortus/16	K	H
28*	25	18/32	2	Ölü doğum/23	-/E	H
29	27	41	1	7	E	H
30	31	56	1	5	E	H
31	27	50	1	4	E	H
32	35	8	1	19	E	H
33	37	22	1	8	K	H
34	35	59	1	Takipte	-	H
35	19	5	1	Takipte	-	H
36	31	7	1	60	E	H
37	32	8	1	3	E	H
38	24	21	1	Takipte	-	H
39	31	9	1	Takipte	-	H
40	38	4	1	51	K	H
41	16	32	1	Takipte	-	H

*iki kez gebe kalan hastalar; **kız bebek doğuran hastalar; H, hayır; RAİ, radyoaktif iyot; E, erkek; K, kız.

bebeklerden birinde doğuştan hipotiroidi vardı, ancak başka anormallik gözlenmemişti. Bebeklerin doğum ağırlıkları 2600-4500 g (ortalama \pm SS= 3256 \pm 463 g) arasında değişmekteydi. Bütün çocuklar normal motor ve mental maturasyon göstermekte olup hiçbirinde doğmalık anormallik saptanmamıştı. Daha önce sözü edilen bir bebek dışında bütün bebeklerde serum TSH ve tiroid hormon düzeyleri normal aralıktaydı ve hiçbirinde klinik olarak difüz ya da nodüler guatr gözlenmemişti.

TARTIŞMA

Radyasyonun mutajenik etkileri öteden beri bilinmektedir. Radyasyona maruz kalma fetus için risk oluşturur ve yüksek doz radyasyona maruz kalma (nükleer reaktör atığı, nükleer silah testi) düşük ve malformasyona yol açabilir.¹

Radyasyonun germ hücrelerine mutajenik etkisi üzerine tüm bilgiler başlıca, hayvanlar üzerindeki deneylerden elde edilmiştir.² Radyasyona maruz bırakılmış hayvan oositlerindeki genetik harabiyet deneysel olarak ölçülebilmektedir,³ ancak bu konuda insanlarda yeterince bilgi bulunmamaktadır. Babaların işyerinde iyonize radyasyona maruz kalmasıyla doğmalık anormallikler⁴ ve lösemi⁵ riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Japonya'da atom bombası sonrası sağkalanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, germ-hücre mutasyonlarında artış bulgusuna rastlanmadı.⁶⁻⁸ Kanser nedeniyle çocukluk ve adölesan çağda abdomen ve pelvise radyasyon alanlarda germ hücrelerinde mutasyon sayısında artış gözlenmedi.⁹⁻¹¹ DTK nedeniyle I-131 tedavisi gören erkeklerde tedavi sonrası spermatojenik depresyon oluşabilmektedir.¹² I-131 verilimi sonrası bazı kadınlarda geçici over yetmezliğine bağlı amenore olduğu bildirilmiştir.^{13,14} I-131 tedavisi sonrası periferik lenfositlerde kromozomal aberasyonlar kontrol gruplarına göre daha sık görülmektedir.^{15,16} Bizim çalışmamızda 41 bebekten birinde hipotiroidi gözlenmişti. Türkiye'de doğmalık hipotiroidizmin doğal insidansının 1/2943 olduğu göz önüne alınırsa,¹⁷ bu oranın bu ölçekteki bir grup için yüksek olmadığı söylenebilir. Daha geniş bir grupta, Schlumberger ve ark., tedavi görmemiş annelerin 1384 tane bebeğinde 2 hipotiroidi olgusuna rastladılar, buna karşın I-131 tedavisi görmüş

annelerin hiçbirinin çocuğunda hipotiroidi bulunmadığını gösterdiler.¹⁸ Aynı çalışmada bu hastalarda düşük yapma oranı %20 olarak bildirildi. Lin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada tiroid kanseri nedeniyle I-131 almış olan hastalarda düşük yapma oranı %11 olarak bulundu.¹⁹ Bizim çalışmamızda ölü doğum ve spontan düşük oranlarının her ikisi de %4'tü. Türkiye'de ölü doğumların doğal oranı 18/1000 olarak bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışma grubumuzdaki düşük oranının, yukarıda sözü edilen çalışmalara göre daha az olduğu görülmektedir. Bulgularımız literatürdeki, I-131 tedavisinin fertilitate ve gebelik akıbeti üzerine belirgin olumsuz etkisi olmadığını, konjenital malformasyonları, erken ve ölü doğumları artırdığına dair bir kanıt bulunmadığını söyleyen diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.²⁰⁻³⁵ Schlumberger ve ark.nın çalışmasında I-131 alımından 6 aydan az bir süre sonra gebe kalan hastalarda düşük oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Bizim çalışmamız bu bulguyu desteklememektedir. Yedi hastada I-131, gebe kalımından önceki 6 ay içerisinde verilmişti ve bunlardan hiçbirinde ölü doğum ya da düşük gözlenmediği gibi bebeklerin tamamı sağlıklıydı. Bunların arasındaki iki hastada I-131 alımı ve gebelik arasındaki süre 10 ve 15 gündü. Ölü doğum ve spontan düşük görülen 4 hastada gebelik ile I-131 alımı arasındaki süre 6 aydan daha fazlaydı.

Schlumberger ve ark. tiroidektomi sonrası tiroid hormonlarının yetersiz kontrolü gibi faktörlerin ya da I-131 verilmesi sonrası hipotiroidinin kontrol edilememesinin düşük oranındaki bu artıştan sorumlu olabileceğini belirttiler.¹⁸

SONUÇ

I-131 tedavisinin, sonrasındaki gebelikler üzerine düşük gibi bir yan etkisinin olmadığı görülmektedir ve I-131 ile radyoyot tedavisi almış genç kadın hastaları gebe kalma fikrinden vazgeçirmek gereksizdir. Bizim çalışmamızda gebelikten önceki 6 ay içerisinde I-131 verilmiş olan hastalarda gebeliğin akibetinde bir olumsuzluk görülmedi ancak I-131 tedavisinin güvenliği daha geniş gruplarda gösterilene kadar, yüksek doz I-131 ile tedavi edilmiş hastalarda en az 6 ay süreyle gebelikten kaçınmak yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Becker DV. Reactor accidents. Public health strategies and their medical implications. *JAMA* 1987;258(5):649-54.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, Effects, and Risks of Ionizing Radiation. Publ. No E88 IX 7. New-York: UNSCEAR; 1988.
3. Sobels FH. Estimation of the genetic risk resulting from the treatment of women with 131-iodine. *Strahlentherapie* 1969;138(2): 172-7.
4. Sever LE, Gilbert ES, Hessol NA, McIntyre JM. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2):226-42.
5. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990;300(6722): 423-9.
6. Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 1981;213(4513):1220-7.
7. Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a reanalysis. *Radiat Res* 1990;122(1): 1-11.
8. Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Soda M, Eto R. Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 1990;46(6): 1041-52.
9. Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Byrne J, Austin DF, Bragg K, et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 1987;2(8563):813-7.
10. Hawkins MM, Draper GJ, Smith RA. Cancer among 1,348 offspring of survivors of childhood cancer. *Int J Cancer* 1989;43(6):975-8.
11. Hawkins MM. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst* 1991;83(22):1643-50.
12. Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (I-131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18(5): 465-72.
13. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dago-usset F, Merceron RE, Vulpilat M, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(1):186-90.
14. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, Manetou A, Dimakopoulos N. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. *Fertil Steril* 2006;86(3):625-8.
15. Blackwell N, Stevenson AC, Wiernik G. Chromosomal findings in patients treated with small doses of iodine-131. *Mutat Res* 1974;25(3): 397-402.
16. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38(5-6):230-5.
17. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(1):17-21.
18. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37(4):606-12.
19. Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 1998;21(10):662-7.
20. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1970;283(18):949-53.
21. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292(4):167-71.
22. Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? *J Nucl Med* 1979;20(8):847-50.
23. Winship T, Rosvoll RV. Thyroid carcinoma in childhood. Final report on a 20-yr study. *Clinical Proceedings of the Children's Hospital of Washington, DC* 1970;26:327-49.
24. Einhorn J, Hultén M, Lindsten J, Wicklund H, Zetterqvist P. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1972;11(3):193-208.
25. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17(6):460-4.
26. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59(697):45-51.
27. Emrich D, Creutzig H. Benefits and risks of radioactive iodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Progr Surg* 1988;19(2):133-46.
28. Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotta A, Pellizzo MR, Girelli ME, et al. Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 1993;20(3): 192-4.
29. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36(1):21-7.
30. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol* 1994;1(2):128-31.
31. Ehrenheim C, Hauswirth C, Fitschen J, Martin E, Oetting G, Hundeshagen H. [Genetic risk after high dose radioiodine therapy with regard to gonadal dose]. *Nuklearmedizin* 1997;36(5): 157-66.
32. Çınar N, Gürlek A. [The reliability of radioiodine treatment in the long term]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2008;1(3): 71-8.
33. Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2): 449-55.
34. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):992-1000.
35. Balenović A, Vlasić M, Sonicki Z, Bodor D, Kusić Z. Pregnancy outcome after treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma. *Coll Antropol* 2006;30(4):743-8.