

T1255

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR OLGULARINDA
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ VE TEDAVİ SÜRESİNİN
TİROİD VE NODÜL ÇAPLARI ÜZERİNE ETKİSİ

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

T1255 / 1-1

Dr. Levent BAŞARAN

ANTALYA, 2000

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR OLGULARINDA
LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ VE TEDAVİ SÜRESİNİN
TİROİD VE NODÜL ÇAPLARI ÜZERİNE ETKİSİ

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Levent BAŞARAN

Tez danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Kemal Balcı

(Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir)

ANTALYA, 2000

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TİROİD BEZİNİN FONKSİYONEL ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR İNSİDANSI.....	5
ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR ETİYOPATOGENEZİ.....	6
PRİMER FAKTÖRLER.....	7
Normal follikul hücrelerinin genetik heterojenitesi.....	7
Epitel hücrelerinin replikasyonu sonrası kalıtsal yapıdaki değişiklik.....	8
Büyüyen guatrda sonradan gelişen fonksiyonel ve yapısal anormallikler.....	9
SEKONDER FAKTÖRLER.....	9
İyod eksikliği.....	9
Diyetteki guatrojen maddeler.....	10
T4 sentezindeki kalıtsal defektler.....	10
Tiroid bezini uyaran diğer faktörler.....	11
ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATRDA L-T4 İLE SÜPRESYON TEDAVİSİ.....	12
ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATRDA ULTRASONOGRAFİ.....	21
HASTALAR VE METOD.....	22
İSTATİSTİK.....	28
SONUÇLAR.....	29
TARTIŞMA.....	43
ÖZET.....	49
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

FT3	"Serbest Triiyodotironin"
FT4	"Serbest Tetraiyodotironin"
TSH	"Tirotropin"
MNG	"Multinodüler Guatr"
hTG	"Human Tiroglobulin"
ESH	"Ekstrasellüler Havuz"
L-T4	"Levotiroksin"
USG	"Ultrasonografi"
HRUSG	"High Rezonans Ultrasonografi"
TIAB	"Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi"
EGF	"Epidermal Growth Faktör"
FGF	"Fibroblast Growth Faktör"
IGF	"İnsulin like Growth Faktör"
TRH	"Thyrotropin Releasing Hormone"
SD	"Standart Deviasyon"
Med.	"Median (Ortanca)"
Max.	"Maksimum"
Min.	"Minimum"

GİRİŞ VE AMAÇ

Nodüler tiroid hastalığı, duyarlı tarama yöntemleri geliştikçe saptanma oranı artan yaygın klinik bir problem olup prevalansı yaşın ilerlemesiyle, iyonizan radyasyona temasla ve iyod eksikliği ile artmaktadır [1]. Klinik olarak palpabl tiroid nodülleri genel popülasyonda kadınlarda daha fazla olmak üzere %4 ile %7 arasında saptanmasına rağmen otopsi ve ultrasonografik incelemeler ile bu oran % 50'lere çıkmaktadır[2,3,4]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise palpabl nodül sıklığı %2,8'den fazla bulunmuştur [5].

Nodüler tiroid hastalığının etyopatogenezi hakkında değişik görüşler mevcut olup bunlar arasında iyod eksikliği, TSH reseptörlerinde mutasyon, kalıtsal enzim eksiklikleri, bazı büyüme faktörleri ve guatrojen maddeler yer almaktadır. Bu mekanizmaların bir veya daha fazlasının paralel etkisi de mümkün görünmektedir. TSH'nin uyarısının diffuz guatr ve beraberinde nodül oluşumunda ana faktör olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde iyod eksikliği sık görülen bir sorun olup endemik guatr oranı %30,5'ler düzeyindedir[5]. İyod eksikliğine maruz kalma ile önce tiroid bezi hiperplazisi gelişmekte, zamanla hiperplazi ile birlikte nodüllerin sıklığı da artmaktadır[6]. İyod eksikliği nedeniyle gelişen guatr genellikle multinodülerdir[7].

Bu düşünceden yola çıkarak, ötiroid multinodüler guatr olgularında tiroid bezi ve nodül boyutunun azaltılması, en azından daha da büyümemesi amacıyla levotiroksin (L-T4) ile TSH supresyonu yapılması yaygın olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliği ve süresi konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Bu nedenle tedavi etkinliği ve süresi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir

Biz bu çalışmada, 1 yıl ve 1 yıldan daha uzun süre levotiroksin tedavisi alan otiroid multinodüler guatr olgularında, tiroid bezi boyutları ve nodül çapları üzerine tedavinin etkinliğini historikal prospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİNİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi " glandula thyroidea", trakeanın önünde yerleşmiş olup ağırlığı erişkinlerde 15-20 g kadardır. Her iki tarafta yer alan oval loblarla, bunları birleştiren isthmus'dan oluşmuştur[8]. Fonksiyonel birimleri, içi kolloid ile dolu olan 15-500 µm çapında küresel folliküllerdir. Follikülün çeperi tek sıralı follikül hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin hemen yakınında seyrek olarak serpiştirilmiş ve kalsitonin salgılayan parafolliküler C hücreleri bulunur. Follikül hücreleri yapı ve nitelikleri bakımından birbirine benzeyen aralarında sadece kantitatif fark bulunan iki hormon salgılamaktadır. Bunlar Triiyodotironin(T3) ve tiroksin (T4, Tetraiyodotironin)'dir[9].

Tiroid bezini oluşturan folliküllerin tek katlı epitel hücreleri, adı geçen hormonları büyük moleküllü bir glikoprotein olan tiroglobulin şeklinde sentez ederler. Tiroglobulin sentezi, hücrenin ribozomlarında olur ve sentez edilen tiroglobulin sitoplazmaya veziküller içinde taşınır. Tiroglobulin yaklaşık 5000 a a rezidüsü içeren 660 000 dalton molekül ağırlığında büyük moleküllü bir maddedir [10-13]. Tiroglobulin, folliküler hücrelerin apikal yüzlerinden (lümene bakan) kolloid içine parsiyel ekzositoz olayı ile salgılanır ve depolanır. Kolloid esas olarak tiroglobulinden oluşan koyu kıvamlı bir jeldir. Sözü edilen depo, fizyolojik koşullarda 100 günlük ihtiyacı karşılayacak kadardır. Kolloid içindeki tiroglobulin tiroidin total ağırlığının yaklaşık %75'ini oluşturur. Sistemik dolaşıma tiroid hormonlarının salgılanabilmesi için, follikül hücreleri apikal yüzlerinden endositoz olayı ile kolloid taneciklerini içlerine alırlar ve orada proteolizle

tiroglobulinden T3 ve T4'ü serbest hale getirirler; sonra bu hormonları muhtemelen pasif diffüzyonla bazal yüzlerinden perifoliküler kapillerler içine salgırlar

Tiroid bezi vücudtaki iyod dengesi ile yakın bir ilişki içinde fonksiyon yapar. Vücuda iyod girişi yere ve zamana göre büyük değişiklikler gösterdiği halde tiroid bezinin dolaşımdan çektiği ve tekrar dolaşıma hormon şeklinde salıverdiği iyod miktarı oldukça sabittir. Diyetle alınan iyodun başlıca kaynakları, su ve besinler içinde doğal olarak bulunan ve topraktan gelen iyodürlerdir. Günlük minimum iyodür gereksinimi yaklaşık 75 µg'dır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği iyodlu tuz günde 10 gr alınırsa bu miktarın iki katını(150µg/gün) karşılar. Bazı ülkelerde yemek tuzundan başka ekmekte iyod yönünden zenginleştirilmiştir. Bu uygulamaların yapıldığı ve beslenmenin miktar ve çeşit bakımından yeterli olduğu gelişmiş ülkelerde günlük iyod alımı 500 µg dolayındadır[13]. İyodürler mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilirler ve vücudun ekstrasellüler iyodür havuzuna girerler. Bu havuzda toplam 250µg kadar iyodür bulunur ; buna karşılık tiroid içindeki miktar (tiroid havuzu) 8000µg kadar iyod içerir. Diyetle alınana ilaveten periferik dokularda tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucu 60µg kadar iyodür oluşur, bunun 48µg'ı ekstrasellüler havuza(ESH) katılır; karaciğerde oluşan 12 µg ise safra ile atılır. Tiroid bezinden inorganik iyodür şeklinde sızma suretiyle yaklaşık 60µg kadar iyodür ESH'a katılır. ESH'dan iyodürün kaybı başlıca, böbreklerden atılım ve tiroid bezine uptake yoluyla olur. Tiroid'in uptake ettiği iyodür fizyolojik koşullarda oldukça sabit olup günde 120 µg kadardır. Böbrekten atılan günlük iyodür miktarı, diyetle günlük alıma yaklaşık olarak eşittir. Diyetle az iyodür

alındığında tiroidin payının, diyetle alınana oranı (fraksiyonel uptake) artar, diyetle alım arttığında ise bu oran azalır. Bu oran radyoaktif iyodür uptake testi ile belirlenebilir. En büyük iyod havuzu olan tiroid bezinde (8000µg) iyod esas olarak tiroglobulin(hTG) şeklinde bulunur. Bu havuzun turnover'ı oldukça yavaştır ; çünkü tiroid bezi günde, bu havuzdaki miktarın yaklaşık %1'ine uyan 100-200µg iyodu T4 ve T3 şeklinde dolaşıma salgılar. Dolaşımdaki hormonal iyod deposunda 600µg kadar iyod bulunmaktadır[14,15].

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR İNSİDANSI

Diffüz veya nodüler guatr insidansı çoğunlukla popülasyonun yeterli iyod alıp almamasına bağlıdır. İyod eksikliği olan bölgelerde (Endemik bölgeler) guatr prevalansının daha fazla olması beklenebilir. Özellikle, bu bölgelerde uzun süreli guatr varlığında sıklıkla multinodülerite gelişmektedir. MNG'in insidansı konusunda, Tunbridge ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan, 2749 kişinin çalışmaya alındığı geniş bir popülasyon araştırmasında guatr oranı % 6,9 bulunmuştur. Bu araştırmada erkeklerin %0,8'inde, kadınların %5,3'ünde nodüler guatr bulunduğu, sıklığın 45 yaşın üstündeki kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir [16]. Ülkemizde yapılan araştırmalarda % 7 oranında guatr bulunmuş olup, nodüler guatr oranının %2,8'den fazla olduğu bildirilmektedir [5]. Ülkemizde nodüler guatrın sık nedeni olan endemik guatr halen önemli bir sorundur. Bu konudaki epidemiyolojik çalışmalar Atay ile 1935'de ve Onat ile 1945'de başlamış olup Batı Anadolunun bazı şehirlerinde endemik guatr bulunduğunu bildirmişlerdir[17,18]. Koloğlu 1960'da yaptığı çalışmalarda, Vought tarafından yeterli iyod alan bölgeler için bildirilen yiyecek ve sudaki iyod miktarının Karadeniz bölgesinde düşük olduğunu

gözlemlemiştir[19,20]. Hatemi ve Urgancıoğlu ülkemizin değişik bölgelerinde içme suyunda iyod ölçümleri yaptıkları çalışmalarda örneklerin %19'unda iyod eksikliğini gözlemişlerdir[21]. Bu sonuçları takiben, 73750 kişinin tarandığı tüm yurdumuzu içeren araştırmalarında, guatr prevalansının %30,5 olduğu, en yüksek guatr prevalansının başta Karadeniz bölgesi olmak üzere sırasıyla Doğu Anadolu ve Ege Bölgesinde görüldüğü bildirilmiştir[22]. Rutin otopsi çalışmaları ve hassas görüntüleme yöntemleriyle insidans daha da artmaktadır. Ülkemiz dışında yapılan 3 otopsi çalışmasında tiroide nodülerite oranı %30 ile %60 arasında, USG ile yapılan randomize prospektif çalışmada ise %16 ile %67 arasında olduğu bildirilmektedir [23]. Ülkemizde otopsi çalışmalarına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATR ETİYOPATOGENEZİ

Nodüler tiroid hastalığı, tiroid hiperplazisine neden olan herhangi bir sürekli uyarının sonucunda gelişebilmektedir. Özellikle iyod eksikliği nedeniyle artan TSH uyarısıyla tiroid bezinde önce hiperplazi oluşmakta, sonra olasılıkla tiroid hormon gereksiniminin azalması sonucunda bunu kolloid depolanması ile karakterize "dinlenme fazı" takip etmektedir. Bu siklusun iki fazının sürekli tekrarlanmasıyla MNG'in geliştiğine inanılmaktadır[16]. Tiroid hücrelerinin büyümesinin özellikle TSH'ya bağlı olduğu bilinmektedir. Gerçekten TSH'nın en iyi bilinen etkilerinden birisi hücre içi c-AMP yoğunluğunu arttırmasıdır. TSH, tiroisit membranındaki spesifik reseptörüne bağlandıktan sonra, önce uyarıcı G proteini aktive etmekte, bu da adenil siklaz'ın aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. Bu enzimde ATP'yi c-AMP'ye çevirerek bir çok hücre içi olayı uyarmaktadır. Sürekli TSH ve c-AMP uyarısı (iyod yetersizliği, iyodu

yakalama ve organifikasyon defektindeki gibi) tiroid hiperplazisinden sorumlu tutulmaktadır. L-T4 ile süpresif tedavi TSH'yi baskılayarak tiroid hiperplazisini küçültmekte ve önemli bir vaka grubunda kaybolmasını sağlamaktadır. Guatr oluşumunda TSH'nin önemi guatr nedenlerine göre değişkenlik gösterir. Örneğin; iyod eksikliği olan veya kronik otoimmün (Hashimoto) tiroiditlerde TSH sekresyonunda artış guatrın ana nedenidir. Tiroid nodülü olan çoğu hastada serum TSH konsantrasyonları normal sınırlar içerisindedir. Özellikle non-toksik multinodüler guatr olgularında tiroid bezinin büyümesine olasılıkla TSH ile birlikte bir kaç büyüme faktörünün etkisi neden olmaktadır. Bu faktörlerin follikül hücrelerini uzun süreli uyarıyla büyütme potansiyelleri vardır. Sonuç, yukarıda da sözedildiği gibi önce diffuz daha sonra multinodüler tiroid büyümesidir; nodüllerden bazıları sonradan otonomi kazanabilmektedir [24].

Bu zincirleme olayları aşağıdaki gözlemler desteklemektedir[25,26].

1. Tiroid volümü yaşlı hastalarda daha büyüktür.
2. Uzun süreli guatrı olan hastalarda guatr boyutu daha büyüktür.
3. Guatr boyutu büyük olanlarda serum TSH konsantrasyonu daha düşüktür.

PRİMER FAKTÖRLER (Tablo 1)

Normal follikül hücrelerinin genetik heterojenitesi:

Tiroid bezini de içeren bir çok organın hücrelerinin kökeninin monoklonalden daha çok poliklonal olduğu gösterilmiştir[27]. Diğer bir deyişle bir follikülü oluşturan epitel hücreleri fonksiyonel olarak poliklonal olup, iyod uptake'i, tiroglobulin sentezi, iyodinizasyon, iyodotirozin kenetlenmesi, endositosiz gibi tiroid hormon sentezi ve büyümeye neden olan farklı biyokimyasal

basamaklarla ilgili değişik özellikler gösterir Studer ve arkadaşları aynı MNG'da poliklonal ve monoklonal nodüllerin varlığını göstermişlerdir[24]. Bu çalışmada 9 MNG olgusunda toplam 25 nodül incelenmiş olup 16 tanesi monoklonal, 9 tanesi poliklonal bulunmuştur 9 MNG olgusuna ayrı ayrı baktıklarında 3'ü sadece monoklonal, diğer 3'ü sadece poliklonal, kalan 3'ü ise hem monoklonal hem de poliklonal nodül olarak tespit edildi. Sonuç olarak tiroid bezi folliküler hücrelerinin genetik heterojenite nedeniyle farklı büyüme ve fonksiyon gösterebileceği söylenebilir.

Tablo 1 : Multinodüler guatr oluşumunda olası faktörler

Primer faktörler :

1. Normal follikül hücrelerinin fonksiyonel heterojenitesi (muhtemelen genetik nedene bağlı)
2. Epitel hücrelerinin replikasyonu sonrası kalıtsal yapıdaki yeni oluşumlar
3. Büyüyen guatrda sonradan gelişen fonksiyonel ve yapısal anormallikler

Sekonder faktörler : (Yeni follikül oluşumu için uyarılar)

1. İyod eksikliği, guatrojen maddeler nedeniyle TSH artışı
2. Tiroid hormon sentezinde doğuştan olan hatalar nedeniyle TSH artışı
3. Tiroid bezini uyaran diğer büyüme faktörlerinin artışı

Epitel hücrelerinin replikasyonu sonrası kalıtsal yapıdaki yeni oluşumlar :

Yeni gelişen hücreler ana hücrelerde önceden olmayan özellikleri kazanabilir. Bu özellikler sonradan daha ileride oluşacak hücrelere aktarılacaktır. Örneğin, TSH'ya karşı değişken duyarlılık kazanılmaktadır. Bu değişiklikler ras onkogeni veya diğer spontan malignensi oluşturmayan fakat büyüme ve fonksiyonu

değiştirebilen onkogenlerdeki mutasyonlara bağılı olabilir. Şimdiye kadar MNG'da bu mutasyonlar sadece TSH reseptör geninde bulunmuştur. Farklı somatik mutasyonlar TSH reseptör geninin exon 9 ve 10'unda bulunmaktadır. Bazen aynı multinodüler bez içerisinde farklı mutasyonlar birlikte olabilmektedir[28,29].

Büyüyen guatrda sonradan gelişen fonksiyonel ve yapısal anormallikler:

Foliküllerin devam eden farklılaşmanın sonucunda daha az şekillenmesiyle anahtar enzimlerde değişiklikler oluşabilir. Hücreler arasındaki ilişki bozulmaya başlayabilir. Sonuç olarak hücreler arası, follikül içi büyüme ve fonksiyonlarda heterojeniteliği arttıran uyumlulukta bozulma gelişebilir [30,31].

SEKONDER FAKTÖRLER (Tablo 1)

İyod eksikliği:

Basit guatr gelişiminde yeni follikül oluşumunun uyarılmasının gerekli olduğu görülmektedir. Birçok çalışmadan toplanan bilgilere göre, iyod eksikliği veya tiroid bezinde iyod metabolizmasındaki olası konjenital biyokimyasal defektlere bağılı TSH sekresyonunda artış gelişebileceği söylenebilir. Deneysel hayvan modellerinde iyod düzeyinin kendisi TSH'ya tiroid hücrelerinin cevabını modüle edebilir. İyod yetersizliğinde tiroid bezinin TSH'ya cevabının arttığı bildirilmiştir. İyod eksikliği olan bölgelerde TSH düzeyindeki hafif bir artış, tiroid bezinin büyümesi üzerine önemli bir etkiye neden olabilir. Batı Avrupadaki değişik büyük merkezlerden yayınlanan verilere göre, tiroid volümü ve üriner iyod atılımı arasında ters bir ilişki bulunmuştur[32]. Ayrıca, iyod profilaksisinin bir endemi bölgesindeki guatr vakalarının tam olarak eradikasyonunu

sağlayamaması da iyod yetersizliğinin yegane etiyolojik faktör olmadığını desteklemektedir[19]. Endemik guatrın bir nedeninin iyod eksikliği olduğunu destekleyen bulgular;

1. Hastalığın görüldüğü popülasyon ile su ve yiyeceğin düşük iyod içeriği arasındaki yakın ilişki,
2. Diyete iyod eklenmesi ile insidansın birden azalması,
3. Hayvanlardaki iyod eksikliğinin tiroid bezinde yaptığı değişikliğin insanlarda da benzer olmasıdır.

Diyetteki guatrojen maddeler:

Hastalarda bazen diyetlerindeki guatrojen maddeler veya diğer durumlar için verilen ilaçlardan dolayı tiroid büyümesi gözlenebilir Peltola ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, önemsiz miktarda guatrojen madde içeren besinlerle aylarca sıçanları besleyerek, bunu göstermişlerdir[32]. Langer tarafından en yaygın 3 guatrojen kullanılarak yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir[33,34]. Guatrojen maddelerin etkisi; hormon yapımının erken dönemlerinden daha çok iyodotironin sentezi seviyesine etkili olmasıyla açıklanmaktadır. Hormon sentezindeki bir blokaj guatr oluşumu için bir tetik noktası olacaktır. Bu ihtimal halen insanlarda araştırılmaktadır.

T4 sentezinde kalıtsal defektler:

Bazı hastalarda nodüler guatrın nedeninin ailesel olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu duruma neden olabilecek özel kalıtsal bir örnek bulunamamıştır. Bazen ailenin diğer üyelerinde Graves hastalığı bulunabilmektedir. Bazı araştırmacılar MNG'li hastalarda iyod transportunu araştırmış olup, normal

olduğunu gözlemişlerdir[35] Parker ve Beierwaltes, iyod organifikasyon defekti olan bir çok hastada guatr bulmuşlardır[35]. İyodotirozin halogenaz enzim eksikliği olan hastaların bazılarında guatr mevcut olup klinik olarak ötiroid durumdadırlar [36]. MNG'lı hastaların bazılarında kalıtsal defekt ihtimaline rağmen çoğu bu defektler için araştırıldığında normal bulunmaktadırlar İncelemedeki ana problem resesif durumları identifiye etmede duyarlılığın düşük olması ve bez içindeki fonksiyonun belirgin derecede heterojen olmasıdır. Niepomniszcze ve arkadaşları peroksidaz aktivitelerini değerlendirdikleri non-toksik MNG'lı 13 hastada tiroidektomi öncesi sintigrafi ile hem soğuk, hemde ılık nodül saptamış olup soğuk nodüllerde iyod peroksidaz aktivitesinin genellikle azalmış olduğunu, oysa ılık 10 nodülden 7'sinde normal, 3'ünde azalmış aktivite olduğunu gözlemişlerdir[37]. İyod organifikasyonundaki heterojenite Peter ve arkadaşlarının çalışmalarında da doğrulanmıştır[38]. TSH bağımlı 3 enzim olan peroksidaz, NADPH-sitokrom c redüktaz ve monoamin oksidazın multinodüler guatrın farklı doku ve tek doku örneklerinde farklı aktiviteler gösterdiği bildirilmektedir[39]. Ayrıca tüm tiroid bezini etkileyen TSH reseptörlerinin somatik mutasyonu MNG'da bulunan bazı nodüllerin büyümesine ve zamanla otonom fonksiyon görmesine neden olabilmektedir.

Tiroid bezini uyaran diğer faktörler :

Epidermal growth faktör (EGF) koyun, köpek, domuz, dana ve insanlarda tiroitin proliferasyonunu uyarmaktadır [40]. EGF büyümeyi uyarırken, iyodun organifikasyonu ve uptake'ini, TSH'nın reseptörüne bağlanmasını, tiroglobulin,

T3 veT4'un salgılanmasını azaltmaktadır[40]. Diğer taraftan, TSH tiroid hücre membranına EGF'un bağlanmasını modüle edebilir; tiroid hormonu da EGF'nin yapımı ve reseptör sayısını artırabilir [40]. MNG'lı bir hastadan alınan adenomatöz doku örneği ile yapılan immunohistokimyasal bir çalışmada EGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [41]. IGF-2 (insulin like growth faktör-2) trofik faktörlerle etkileşerek değişik hücre tiplerinde, hücrenin proliferasyon ve diferasyonunu uyarmaktadır TSH ile IGF-2 arasındaki etkileşim sinerjiktir[42]. IGF-2 ekspresyonundaki artış guatr oluşumuna katkıda bulunabilir[43]. Benzer sinerjik etki IGF-1 ve TSH arasında da bulunmaktadır [44]. Fibroblast growth faktör-1(FGF-1) ratların tiroidinde kolloid depolanmasını artırmakta olup bu etkiyi sadece TSH varlığında gerçekleştirebilmektedir[41]. FGF-1, FGF-2 ve FGF-1 reseptörünün ekspresyonu tiroid hiperplazisine eşlik etmekte olup MNG'in gelişmesinde bir rolü olabilir [45]. Hücre büyümesi ve farklılaşmayı uyaran diğer faktörler son 10 yılda tanımlanmıştır. Bunlar; sitokinler, asetilkolin, norepinefrin, prostaglandinler, vazoaktif intestinal peptid benzeri nöral kökenli maddeler ve C hücre kökenli maddelerdir. Bununla birlikte, bu faktörlerin MNG gelişiminde rol aldığı boyutun ne olduğu bilinmemektedir.

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATRDA L-T4 İLE SUPRESYON TEDAVİSİ

Son zamanlardaki gelişmelerle tiroid nodüllerinin tedavi ve tanısında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler; sensitif TSH ölçümü, yüksek rezolüsyonlu USG ve ince iğne aspirasyon biyopsisini içermekte olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda tedavi değişmesine rağmen yazarlar arasında halen önemli düşünce farklılıkları vardır. Bu özellikle L-T4 supresif tedavi kullananlar arasında belirgindir. Tedavinin süresinin ne olduğu ve

TSH'yi kısmen suprese edecek düşük doz L-T4 tedavisinin etkili ve güvenilir olup olmadığı açık değildir[46-52]. Ek olarak, parsiyel tiroidektomi uygulanan hastalarda L-T4 tedavisinin etkinliği de halen tartışmalıdır. TSH süpresyon tedavisinin mantığı, TSH'nin tiroid fonksiyonları ve büyüme üzerine majör uyarıcı olma temeline bağlıdır[53-55]. Nodüllerin oluşumunda bir çok değişik faktör suçlanmakla birlikte TSH'nin gerekli olduğu düşünülürse, TSH'nin süpresyonu ile nodül veya tiroid boyutunda azalma olacağı beklenebilir veya en azından daha da büyümesi önlenir. Hassas TSH ölçümü, süpresif tedavi ve replasman için gerekli uygun L-T4 dozunu ayarlama da kullanılabilir. Bununla birlikte, optimal TSH süpresyon seviyesi tanımlanmamıştır. TSH'nin 0,1mIU/L'den daha düşük seviyede tam olarak süprese edilmesi benign tiroid hastalığı olanlarda muhtemelen gereksizdir[56].

Nodüler guatr nedeniyle yapılan levotiroksinle süpresyon tedavisine ait erken çalışmalarda tedaviye orta yada tam cevap alınmıştır. Ancak, 1950-1980 yılları arasında yapılan bu konu ile ilgili birçok çalışmada metodolojik kusurlar bulunmuştur. Örneğin, nodülün tipi(solid,kistik veya mikst gibi.), boyu ve nodül boyundaki değişiklikler belirsiz olup TSH'nin tedavi ile süprese olduğu dökümanate edilmemiştir[2]. Son 10 yılda USG ve sensitif TSH ölçümlerinin kullanıldığı multipl nodülleri veya soliter nodülü olanlarda yapılan non-randomize 4 çalışmada tiroid bezi ve nodül boyunda %50'den daha fazla azalma olduğu tanımlanmasına rağmen cevabın %27-56 arasında olduğu bildirilmiştir[46,50,57,61]. Bu 4 çalışmadaki toplam hasta sayısı 310 olup 206'sı soliter nodül, 104'ü ise MNG olan hastalardan oluşmaktadır. Ortalama tedavi ve takip süresi 3 ile 6 ay arasında olan bu çalışmalar içinde İtalya'daki endemik iyod eksikliği olan bölgelerde yapılan çalışmalarda tiroid bezi ve nodül

volümlerinde soliter nodülde %56 , multinodüler olanlarda ise %27 küçülme olduğu bildirilmiştir[50]. Süpresyon tedavisine en iyi cevabın bu bölgede olduğu görülmüştür. Diğer iki çalışma soliter nodüller üzerine yapılmış olup tedavi süreleri 3 ay ile sınırlıdır. Bu nodüllerde küçülme oranlarının %30 civarında olduğu bildirilmiştir (Tablo 2) [47,57]. Soliter ve MNG'lılarda yapılan randomize kontrollü 6 çalışmanın 3'ü plasebo kontrollü çalışma olup diğer 3'ünde kontrol grubu tedavi almamıştır(Tablo 3). Bu çalışmalarda süpresyonu göstermek amacıyla sensitif TSH ölçümleri yapılmış olup 3 çalışmada da kontrol grubu ile L-T4 supresif tedavi alanlar arasında nodüllerin küçülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır[46,48,58]. La Rosa ve arkadaşları ise nodül boyunun L-T4 süpresif tedavisi alanlarda kontrollere göre sadece 2,5 cm'den küçük nodüller de anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir (p<0,004) [59].

Tablo 2 :Nodüler tiroid hastalığı olanlarda kontrolsüz 4 çalışmada L-T4 supresif tedavi ile alınan cevap oranları

Çalışma (Yıl,ülke)	L-T4 alanların sayısı	Nodül sayısı	Nodülde küçülme(%)	Tedavi süresi (Ay)
*Morita ve ark. 1989, Japonya [47]	49	Tek	37	3
*Celani ve ark. 1990, İtalya [50]	122	Tek	56	8
*Kuo ve ark. 1993, Tayvan[57]	35	Tek	34	3
*Celani ve ark. 1993, İtalya [61]	104	Multipl	27	6

Tablo 3 : Nodüler tiroid hastalığı olan 6 randomize kontrollü çalışma da L-T4 süpresif tedavi ile alınan cevap oranları

Çalışma Yılı,ülke	Nodül Sayısı	Süprese nodülü olanlar				P	Nodülde Küçülme (%)	Tedavi Süresi (Ay)
		L-T4 alan	Kontrol	L-T4 alan	Kontrol			
		(n)	(n)	(%)	(%)			
*Gharib ve ark.								
1987, USA [46]	Tek	28	25†	50	60	>0.2	50	6
*Cheung [48]								
1989,HongKong	Tek ve MN	37	37	38	35	>0.2	50	18
*Berghout ve ark.								
1990,Hollanda[51]	MN	26	26†	58	5	0,001	13	9
*Diacinti ve ark								
1992,İtalya[62]	Tek ve MN	16	19	30,7	0	0,01	25	9
*La Rosa								
1995,İtalya [59]	Tek	23	22†	39	0	0,004	40	12
*Mainini ve ark.								
1995,İtalya [58]	Tek	45	10	17,8	0	NS	50	21

NS=Anlamlı değil , † Kontrol grubu plasebo alanlar

La Rosa ve arkadaşlarının yaptığı sonraki bir çalışma L-T4 süpresif tedavisiyle nodül çapındaki azalmanın, nodülün sitolojik özelliklerine de bağlı olabileceğini düşündürmüştür[60]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; tüm nodüllerin %33'ünde nodül boyutunda %50'nin üzerinde azalma olurken, kolloid nodüllerin %62'si, küçük dejeneratif nodüllerin %57'sinde azalma saptanmış, hiperplastik veya fibrotik nodüllerin hiçbirinde tedaviye cevap görülmemiştir[60].

Celani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada L-T4 süpresif tedavisinin etkinliği MNG olgularında araştırılmış olup, bu çalışmada 104 hasta çalışmaya alınmıştır; hastaların %94'ünde USG ile solid, %94'ünde TIAB ile benign ve kolloid nodül mevcut olup 6 ay süreyle L-T4 süpresif tedavi uygulanmış ve hastaların 75'inde TSH değerleri <0,1 mIU/L altına kadar süprese edilmiştir.

USG ile kistik olduğu saptanan (%6) nodüllere boyutlarda hataya neden olmamak için TIAB uygulanmamıştır. Çalışmanın sonunda TSH değerleri ileri derecede süprese edilen grubun %27'sinde %50 ve üzerinde nodül boyutunda azalma olduğu gözlenmiş, TSH süpresyonu daha hafif (0,2-4,1 mIU/mL) olan 29 hastanın ise ancak %10'unda benzer cevap alınmıştır. Yazarlar, L-T4 süpresif tedavisinin MNG olgularında yararlı olduğunu bildirmektedirler [61]

Kuo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada soliter, benign nodülü olan 35 hastaya 3 ay boyunca 100 µgr/gün L-T4 verildiği, hastaların %34'ünde nodül boyunda %50 ve üstünde azalma olduğu bildirilmektedir [57]. Cheung ve arkadaşları L-T4 süpresyon tedavisi alan 37 hasta ve 37 kontrol grubunda L-T4 süpresif tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastalar ortalama 18 ay L-T4 süpresyon tedavisi almış olup hastaların 6'sında %50 ve üzerinde nodülde küçülme olmuş, 19'unda nodül değişmemiş, 4'ünde nodül büyümüş, 8'inde nodül tamamen kaybolmuş olup kontrol grubunda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Yazarlar süpresyon tedavisinin nodülün doğal seyrini değiştirmedini düşünmektedirler [48].

Berghout ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada 9 ay süreyle L-T4 süpresif tedavi alan benign, ötiroid MNG'lı hastalarda tedaviye cevap oranları %58, plasebo grubunda ise %5 olarak bulunmuş olup tedavi alan grupta nodül volümünün %25 oranında azaldığı ancak tedavinin kesilmesi ile takip eden 9 ayda nodülün tekrar büyüyerek eski volümüne ulaştığı, tedavi ile alınan cevabın tamamen kaybolduğu bildirilmektedir[51] Ayrıca plasebo grubunda takip eden 9 ayda nodül volümlerinde %27 artış bildirilmiştir.

Diacinti ve arkadaşları ötiroid soliter ve multipl nodüler hastalığı olan 35 hastayı(16'sı tedavi alan, 19'u kontrol) çalışmaya almışlar, 16 hastaya 9 ay boyunca L-T4 süpresif tedavi vermişlerdir. Hastaların almakta olduğu tedavi 9 ayda kesilmiş ve 9 ay daha tedavi almadan takip edilmişler, sonuçta tedavi alan grupta nodül volümünde azalma %25 olmuş, ancak takip eden tedavisiz 9 ayda nodüller eski volümlerine geri dönmüş, kontrol grubunda ise %17,7 nodül volümünde artış gözlenmiştir[62]. Bu bulgularla L-T4 süpresif tedavisine nodüllerin değişken cevap vermekte olduğu ve tedavi ile efektif küçülmenin sağlandığı ancak tedavinin kesilmesi ile nodüllerin tekrar büyüdüğü, bu nedenle uzun süreli tedaviye ihtiyaçları olduğu bildirilmektedir[62].

La Rosa ve arkadaşları benign, soliter, solid nodüllerde yaptığı randomize kontrollü çalışmada 12 aylık tedavi sonunda nodül volümünde %40 azalma olduğunu, tedavinin kesilmesi ile nodül boyutlarında, yukarıdaki çalışmada olduğu gibi artış görüldüğünü bildirmektedirler. Ancak volümde azalmanın özellikle küçük olan nodüllerde görüldüğü vurgulanmaktadır [59].

Mainini ve arkadaşları benign, soliter, soğuk nodülü olan 55 ötiroid hastada L-T4 süpresif tedavisinin etkinliğini değerlendirmişler; 45 hasta tedavi almış, geriye kalan 10 hasta kontrol grubu olarak ayrılmış olup tedavi alan grupta bulunan 8 hastada(%17,8) nodül volümünde %50 azalma gözlenmiş, tedavi alan diğer hastalarda ve kontrol grubunda ise herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüş, iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(Tablo 3). Tedavi alan grupta yeni nodül gelişimi olmadığı halde kontrol grubundan 2 hastada yeni nodül gelişimi gözlenmiş, bu bulgu tedavi grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <005). Sonuç olarak, tedavinin yeni nodül gelişimini önlemede etkili olduğu,

hastaların ancak küçük bir grubunda L-T4 süpresif tedavisinin nodül volümünü küçültmede etkili olabileceği bildirilmektedir[58].

Paggi ve arkadaşları soliter ve MNG olgularında L-T4 süpresif tedavisi ile replasman tedavisi alan hastaları retrospektif olarak karşılaştırmışlar, 36 hastaya süpresyon tedavisi verilirken, 55 hastaya replasman tedavisi verilmiş, 3 yıllık takip sonunda aralarında nodül sayısı veya volüm yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir [63].

Ülkemizde, Güllü ve arkadaşları ötiroid diffüz (n=35) ve nodüler guatr hastalığı(n=35) olanlarda L-T4 süpresif tedavisinin etkinliğini araştırmışlar, tedavi ile diffüz guatr olanlarda tiroid volümünde %20 azalma gözlenmiş; nodüler guatr olanlarda ise cevap değişken olmakla birlikte nodül volümünde %50 ve üzeri azalma hastaların %31'inde, %10-49 azalma %54'ünde gözlenmiş, %11 'inde ise cevap alınmadığı bildirilmektedir. Sonuçta L-T4 süpresif tedavisinin nodül ve tiroid boyutunu azaltmada etkili olduğu savunulmaktadır [64].

Tiroid nodüllerinin bir çoğunda kısa süre içinde çok az değişiklik olmaktadır. Nodüllerde büyüme, küçülme, hatta spontan olarak kaybolabilme görülebilir. Burch'un işaret ettiği gibi spontan nodül küçülme oranı randomize plasebo kontrollü çalışmaların tedavi almayan grubunda %0-35 arasındadır[56]. Son zamanlarda kolloid guatrı olan , sintigrafide soğuk nodül olduğu saptanan, L-T4 tedavisi verilmeyen, toplam 154 hasta içeren 5 çalışmanın sonuçlarına göre 34 hastada (%22) önemli derecede nodül boyu ve volümünde azalma (> %50) saptanmıştır[46,48,49,59,65].

Kuma ve arkadaşları tedavi almayan, tek nodüllü toplam 140 hastayı 10-30 yıl (ortalama 15 yıl) süreyle takip etmişler, sonuçta 74 hastada (%53)

nodüllerin boyutunda azalma olduğu, 47 hastada (%34) değişiklik olmadığı, 19 hastada (%14) boyutlarda büyüme olduğunu gözlemişler, 42 hastada ise (%30) nodüllerin tamamen kaybolduğunu görmüşlerdir. Burada dikkati çeken bulgu takip sonunda hastaların %30'unda nodüllerin kaybolması, %53 'ünde ise boyutlarında azalma olmasıdır. Nodülleri olan hastaların tedavisiz uzun süreli takiplerinde; %50 oranında nodülde spontan küçülme veya kaybolma, %30'unda aynı şekilde kalma , %20'den daha azında da nodüllerde büyüme görülmektedir. Küçülen nodüller sıklıkla kistik yapıda olup büyüyen nodüllerde malignansi ihtimali düşünülmelidir. Büyüyen nodülü olan hastalarda TIAB(tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) tekrarlanmalı veya nodül cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Benign kolloid ve kronik tiroidite bağlı nodüller, malign transformasyon göstermemektedirler. Bununla birlikte sitolojik olarak sonucunun belirsiz olduğu kabul edilen folliküler adenomların (folliküler neoplazm) %10-20 malign olma eğilimi vardır. Bazı klinikler bu şekilde rapor edilen nodüllere cerrahi yaklaşımı uygun görürlerken, bazı kliniklerde L-T4 supresif tedaviyi tercih etmektedirler [66]

L-T4 süpresif tedavisinin yan etkileri:

TSH supresyonu amacıyla L-T4 kullananlarda bazı hedef organlarda, özellikle iskelet ve kalpte istenmeyen etkilerinin olabileceği açıkça bilinmektedir. Doğal olarak oluşan hipertiroidizmde kemik turnoverinin, kemik kaybının ve fraktur riskinin arttığı yıllardır bilinmektedir[67]. Şaşırtıcı olan L-T4'ün süpresif dozlarının kemiğe benzer zararlı etkisinin olduğu son zamanlarda düşünülmüştür[68-72]. Bir çalışmanın metaanalizinde 239 kadında kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmış, L-T4 ile tedavi edilen premenopozal

kadınlarda 8,2 yılda kemik kitle kaybının %2,7 olduğu saptanmış ve bu oranın normal kadınlardan farklı olmadığı görülmüştür. Scheneider ve arkadaşları östrojen tedavisinin, L-T4'e bağlı kemik kaybını önlediğini göstermişlerdir. TSH'yi suprese etmeyen L-T4 tedavisi osteopeniye neden olmamaktadır[73,74]. Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı için L-T4'ün etkisine ait veriler daha inandırıcıdır. İki çalışmada [69,70] postmenopozal kadınlarda TSH supresyonu oluşturacak dozlarda L-T4 verilmesinin önemli kemik mineral kaybına neden olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte L-T4 tedavisiyle fraktür oranında artmaya ilişkin veriler mevcut değildir. Leese ve arkadaşları artmış fraktür eğilimine karşın fraktür oranlarının düşük olması nedeniyle doğru olarak ölçmenin zor olduğunu ve ileri araştırmaların gerekliliğini bildirmektedirler. Bu çerçevede normal TSH sınırlarının alt düzeyine yakın baskılanmasını hedef alan L-T4 dozlarında osteoporozise neden olmayacağı, TSH'yi normal sınırlarının altında suprese edecek dozlarda verilen L-T4'ün postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olacağı sonucuna varılmaktadır. Literatürde çoğu hastada TSH düzeyinin 0,1-0,5 mIU/L arasında tutulacak şekilde hafif supresyonu, agresif malign durumu olanlarda ise 0,1 mIU/L'den daha az düzeylerde supresyonun uygun olacağı bildirilmektedir[74,75]. TSH'yi suprese edecek dozda L-T4 alan postmenopozal kadınlarda östrojen replasmanı veya bifosfanatların tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.

L-T4'ün direkt olarak kalp kas hücreleri protein sentezi, hücre içi kalsiyum düzeyi, periferik hemodinami, oksijen kullanımı ve sempatoadrenal sistem üzerine etkisi vardır. Uzun süreli L-T4 supresyon tedavisi nabız hızını, sol ventrikül kitlesini ve atrial aritmi sıklığını artırır[76]. Atriyal fibrilasyon klinik ve

subklinik tirotoksikozlu hastaların %5-15'inde oluşur. Sawin ve arkadaşları süprese TSH düzeyleri olan yaşlılarda sağlıklı kişilere göre 3 kat daha fazla atrial fibrilasyon riski olduğunu bildirmektedirler[77].

ÖTİROİD MULTİNODÜLER GUATRDA ULTRASONOGRAFİ

USG ile tiroid muayenesi; nodülün boyunu, tiroid bezindeki nodül sayısını ve bezin büyüklüğünü doğru olarak ölçebilmektedir[78-82]. Konvansiyonel B-mode veya grayscale USG nodülleri solid, kistik veya mikst (solid-kistik) lezyonlar olarak %90'dan daha fazla oranda doğru olarak saptayabilir[80-82]. Ashcraft ve Van Herle konvansiyonel olarak 16 serinin takiplerinde nodüllerin %69'unda solid, %19'unda kistik, %12'sinde mikst (solid-kistik) lezyonlar tespit etmişlerdir. Opere edilen solid lezyonların %21'inde, kistik lezyonların %7'sinde, mikst olanların %12'sinde malignite saptanmıştır [83,84]. Kistik bir nodül her zaman benign değildir. Çünkü, 3cm'den büyük karsinomlar kistik dejenerasyona uğrayabileceklerinden dolayı nodüllerin eko-paterni değişebilir[83,84]. Böylece USG ile nodülün anatomik paterninin saptanması, benign veya malign olup olmadığını göstermez. Yüksek rezolusyonlu USG(HRUSG) 1mm kadar küçük lezyonları saptayabilir[78]. Çoğu kistik lezyonlar gerçek kistler olmayıp HRUSG ile incelendiğinde bir miktar solid yapı içeren mikst patternde olduğu gözlenmektedir[78,79]. Günümüzde, benign-malign ayırımını yapacak spesifik sonografik kriter yoktur. HRUSG malign tiroid lezyonlarını hipoekoik olarak göstermektedir. Benign folliküler neoplazm değişken eko-patterndedir; sıklıkla hipoekoikdir. Halo belirtisi solid lezyon kenarında zayıf, sonolucent bir çerçeve olup önceleri benign adenomların etrafında görüldüğü rapor edilmiştir[85]. Sonradan hem papiller hemde folliküler karsinomlu hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir[79,86].

HASTALAR VE METOD

Çalışma grubu:

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne 1992-1997 tarihleri arasında multinodüler guatr saptanan ve hastane arşiv dosyalarında yeterli veri bulunan 48'i kadın (%80), 12'si erkek (%20) toplam 60 hastanın kayıtları incelenerek yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- En az 2 veya daha fazla nodülün olması,
- Hipertiroidi veya tirotoksikozis olmaması (ötiroid olması),
- Herhangi bir antitroid ilaç alımına bağlı ötiroidinin olmaması,
- TIAB ile benign karakterde olması,
- En az 1 yıl süre ile düzenli olarak L-T4 tedavisi almış olması,
- En az 1 yıl arayla nodüllerin USG ile değerlendirilmiş olması,
- Tiroid operasyonu geçirmiş olmaması,
- Radyoaktif iyod tedavisi almamış olması,
- Subklinik hipertiroidi şüphesi olanlarda TRH testi ile olmadığına gösterilmiş olması,
- En az 6 ay ara ile rutin ST3, ST4, TSH düzeylerinin ölçülmüş olması.

Tedavi sürelerinin farklı olması nedeniyle hastalar 12 ay tedavi alanlar grup A (n=32) ve 12 aydan daha fazla tedavi alanlar grup B (14-58 ay, n=28) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (**p=NS**) (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların genel özellikleri ve başlangıç laboratuvar parametreleri

	Grup A	Grup B	Grup B*	P	GENEL
Hasta Sayısı	32	28	20		60
Cinsiyet (K/E)	25/7	23/5	17/3		48/12
Yaş (Yıl)	40(15-64)	39(22-68)	39(22-68)	NS	40(15-68)
TSH (μ IU/mL)	0,89 (0,25-2,40)	0,93 (0,25-4,16)	0,93 (0,25-4,16)	NS	0,91 (0,25-4,16)
FT3 (pg/mL)	3,99 \pm 0,86	3,88 \pm 0,92	3,83 \pm 0,77	NS	3,94 \pm 0,88
FT4 (ng/mL)	1,23 \pm 0,31	1,19 \pm 0,28	1,19 \pm 0,25	NS	1,21 \pm 0,29
Tedavi Süresi (Ay)	12	19(14-58)	24(18-58)		12(12-58)
Bazal TSH < 1 olanlar(n)	23	16	12		39

NS=Anlamlı Değil

* Tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan hastalar

Başlangıç TSH düzeyleri normale göre hafif düşük olan hastalar (n=11) TRH testi ile değerlendirilerek TRH'ya TSH cevaplarının normal olduğu gözlemlendi.

Dominant nodülü USG ile solid olan toplam hasta sayısı 37 idi. Hastaların 33'ü kadın, 4'ü erkek olup yaş ortalamaları 40 (22-68) yıl olarak bulundu. Hasta gruplarının başlangıç değerlerine bakıldığında hem grup A'nın hem de Grup B'nin yine benzer özellikte olduğu görüldü (p=NS) (Tablo 5).

Tablo 5: Her iki tiroid lobunda dominant nodülleri solid olan hastaların genel özellikleri ve başlangıç laboratuvar parametreleri

	Grup A	Grup B	Grup B*	P	GENEL
Hasta Sayısı	14	23	17		37
Cinsiyet (K/E)	13/1	20/3	15/2		33/4
Yaş (Yıl)	38(30-56)	39(22-68)	39(22-68)	NS	40(15-68)
TSH (μIU/mL)	0,89 (0,25-1,68)	0,92 (0,29-4,16)	0,93 (0,29-4,16)	NS	0,91 (0,25-4,18)
FT3 (pg/mL)	3,70 \pm 0,87	3,89 \pm 0,97	3,76 \pm 0,79	NS	3,82 \pm 0,92
FT4 (ng/mL)	1,33 \pm 0,28	1,21 \pm 0,28	1,21 \pm 0,25	NS	1,26 \pm 0,28
Tedavi Süresi (Ay)	12	19(14-58)	24(18-58)		12(12-58)

NS=Anlamlı Değil

* Tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan hastalar

Hastaların (n=60) doğum yerleri dikkate alındığında %43'ünün Antalya, %20'sinin Isparta, %5'inin Burdur ilinden oldukları saptanmıştır.

Hastaların (n=60) tiroid sintigrafi sonuçlarına göre %68,4'ünde hipoaktif nodül, %13,3'ünde hipoaktif(dominant nodül) ve hiperaktif nodül, %5'inde normoaktif nodül, %3,3'ünde hipoaktif(dominant nodül) ve normoaktif nodül, %10'unda diffüz tutulum olduğu gözlenmiştir. Gruplara göre sintigrafik görüntüleme sonuçları aşağıda verilmiştir(**Tablo 6**).Tiroid sintigrafisinde tutulumun diffüz olduğu olgularda USG ile nodül görüldüğü, ancak boyutlarının küçük olması nedeniyle görüntülenemediği anlaşılmıştır.

Tablo 6: Hastaların sintigrafik görüntüleme özellikleri

Sintigrafik Görünüm	Grup A (%) (n=32)	Grup B (%) (n=28)	Genel (%) (n=60)
Hipoaktif Nodül	65,7(21)	71,4 (20)	68,4 (41)
Hipo-Hiperaktif Nodül	15,6 (5)	10,7 (3)	13,3 (8)
Normoaktif Nodül	-----	10,7 (3)	5 (3)
Hipo-Normoaktif Nodül	3,1(1)	3,6 (1)	3,3(2)
Diffüz tutulum	15,6(5)	3,6(1)	10(6)

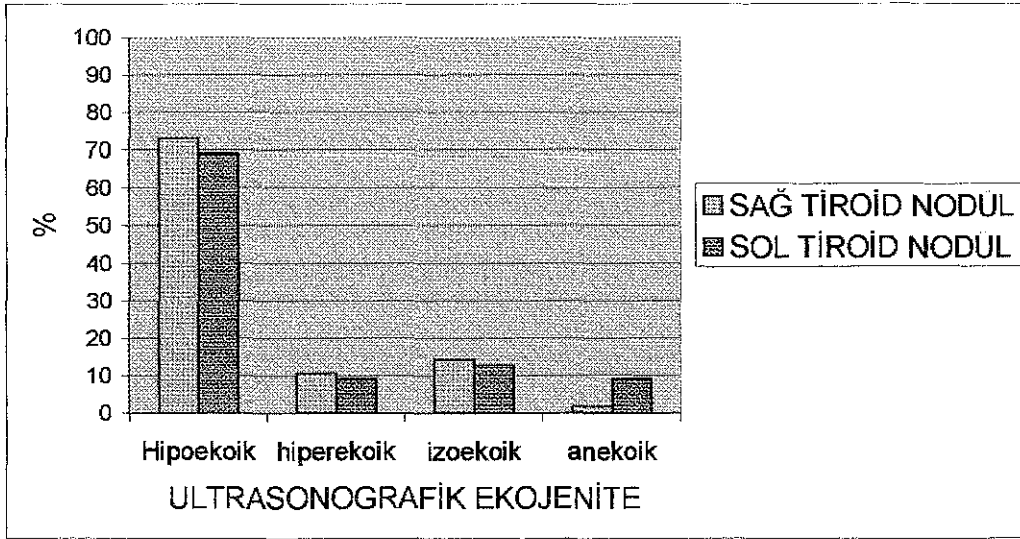
(*) Hasta sayısı

Ultrasonografi:

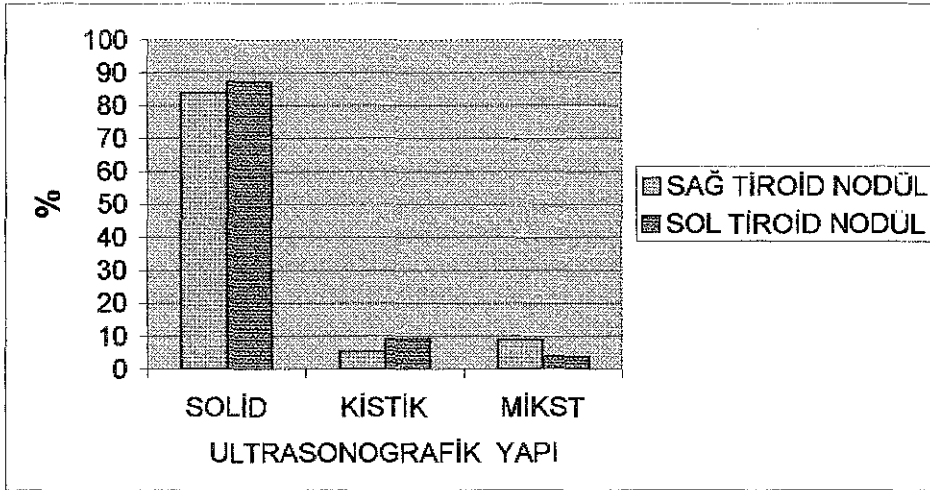
Ultrasonografik incelemelerde, 7,5 MHz lineer prob içeren Toshiba marka ultrasonografi kullanılmıştır. Ultrasonografi, tiroid bezi ve nodülleri değerlendirmek amacıyla 1'er yıllık aralarla Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda görevli hekimler tarafından yapılmıştır. Ultrasonografik ölçümler 2 boyutlu (yatay ve dikey çap) kayıt edilmiş olduğundan volüm hesabı yapılamamış olup onun yerine çaplar değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında ultrasonografi ile ölçülen tiroid ve nodül boyutları kayıtlar incelenerek elde edilmiştir.

Tablo 7: Hastaların tiroid bezi loblarının ultrasonografik görüntüleme özellikleri

Tiroid Bezi	Ultrasonografik Görünüm	
	Homojen (%)	Heterojen (%)
Sol Lob	41,7	58,3
Sağ Lob	48,3	51,7



Şekil 1: Hastaların tiroid nodüllerinin ultrasonografik ekojenite özellikleri



Şekil 2: Hastaların tiroid nodüllerinin ultrasonografik yapı özellikleri

Hastaların (n=60) tiroid loblarının ultrasonografik görünümleri (Tablo 7)de gösterilmiştir. Nodüller yönünden bakıldığında; sağda ki dominant nodüllerin %73,2'si hipoekoik, %10,7'si hiperekoik, %14,3'u izoekoik, %1,8'i anekoik olup; %85,7'si solid, %5,4'ü kistik, %8,9'u mikst idi Solda ki dominant nodüllerin %69,1'i hipoekoik, %9,1'i hiperekoik, %12,7'si izoekoik, %9,1'i anekoik olup %87,3'ü solid, %9,1'i kistik, %3,6'sı mikst idi(Şekil 1 ve 2).

Hastaların (n=60) TIAB verileri incelendiğinde %13,2 yetersiz örnekleme, %52,8 Benign nodül, %28,3 kolloid nodül, %3,8 hurtle cell hiperplazisi, %1,9 folliküler neoplazm saptanmıştır(**Tablo 8**). Folliküler neoplazm saptanan 1 hastada tedavi periyodu sonunda tekrarlanan TIAB ile bu tanıyı aldığı ve bu nedenle cerrahi operasyon geçirdiği kayıtlardan anlaşılmış olup patoloji sonucunun benign olduğu gözlenmiştir.

TIAB (n=60)	%
Yetersiz	13,2
Benign Nodül	52,8
Kolloid Nodül	28,3
Hurtle Cell Hiperplazi	3,8
Folliküler Neoplazm	1,9

Tablo 8: Hastaların TIAB verileri

Serum çalışmaları:

Serum serbest T3(ST3), serbest T4(ST4) ve TSH düzeyleri otoanalizör ile ölçülmüş. [Chiron Diagnostics ACS:180 Automated Chemiluminescence System]. ST3 düzeyi pikogram/mililitre (pg/mL); ST4 düzeyi nanogram/mililitre (ng/mL) ; TSH düzeyleri mikroünite/mililitre (μ U /mL) biriminde ölçülmüştür. Ölçümlerin aralıkları: serum ST3 için 0,5-20 pg/mL , ST4 için 0,1-12 ng/mL, TSH için 0,011-150 μ U/mL arasındadır. Başlangıç TSH düzeyleri normale göre hafif düşük olan bazı hastalar (n=11) TRH testi ile değerlendirilmiş olup TRH'ya TSH cevapları normal bulunduğundan çalışmaya dahil edilmişlerdir.

İSTATİSTİK

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Metin içindeki ve tablolardaki değerler dağılımın normal olduğu koşullarda ortalama±standart sapma(SD), dağılımın normal olmadığı yerlerde ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik koşulların sağlandığı durumlarda "paired t-testi", sağlanmadığı koşullarda ise "Wilcoxon Signed Ranks testi" , "Mann-Whitney U testi " ile yapıldı. Tedavi süresine göre (0-12-18 ay) tekrarlı ölçümler için Friedman iki yönlü varyans analizi yapıldı. Verilen tedaviye alınan yanıtlara göre cevapların değerlendirilmesinde " χ^2 ki-kare " testi kullanıldı.

Not : Şekillerde(3-11) üst sınır maksimum, alt sınır minumum, kutunun yüksekliği interquartile range, kutu içindeki yatay çizgi median(ortanca) değerlerini göstermektedir.

SONUÇLAR

Grup A'da elde edilen sonuçlar:

1- **Grup A' da** L-T4 tedavisi ile başlangıç TSH değeri 0,89 (0,25-2,40)'dan 0,56 (0,01-1,96)'ya düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0.015**).

2- Bu grupta ölçülen en büyük nodüllerin çaplarında (mm) 1 yıl sonunda sağ ve sol lobdakilerde her iki boyutta (boyut-1 ve 2) istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (**Tablo 9**)

3- Tiroid loblarının boyutlarına bakacak olursak; 12. ay sonunda tedavi ile tiroid sağ ve sol lobun çaplarında(mm) boyut-1'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken (**p<0,015 ve p<0,003**), boyut-2'de azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi(**Tablo 9**).

4- **Grup A' da** her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olanlarda(n=14) L-T4 tedavisi ile başlangıç TSH değeri 0,92±0,39'dan 0,81±0,49'a düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (**p=NS**) (**Tablo 10**).

5- Bu grupta solid nodülü olanlarda ölçülen en büyük nodüllerin çaplarında (mm) 12 ay sonunda sağ lob boyut-2'de, sol lob boyut-1'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (**p<0,040 ve p<0,046**) (**Tablo 10**).

6-Tiroid lobları boyutlarına bakacak olursak; 12 ay sonunda tedavi ile tiroid sağ ve sol lobun çaplarında(mm) istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi (**p=NS**) (**Tablo 10**).

Tablo 9: Grup A'da (n=32) tedavi öncesi ve sonrası tiroid lobları ve dominant nodül boyutlarının(1. ve 2. boyut) karşılaştırması (mm olarak)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sağ lob (nodül boyutu-1)	15±8	10±7	<0.001
Sağ lob (nodül boyutu-2)	13±7	8±5	<0.003
Sol lob (nodül boyutu-1)	15 (6-35)	12 (0-47)	<0.020
Sol lob (nodül boyutu-2)	13 (3-35)	10 (0-35)	<0,024
Sağ lob (boyut-1)	25±8	23±6	<0.015
Sağ lob (boyut-2)	20±5	20±6	NS
Sol lob (boyut-1)	26(13-50)	23 (8-61)	<0.003
Sol lob (boyut-2)	19(12-42)	19 (6-40)	NS
TSH (µIU/mL)	0,89 (0,25-2,40)	0,56 (0,01-1,96)	<0.015

NS=Anlamlı Değil

Tablo10: Grup A'da her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olanlarda (n=14) tedavi öncesi ve sonrası tiroid bezi ve dominant nodül boyutlarının (1. ve 2. boyut) karşılaştırması (mm olarak)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sağ lob (nodül boyutu-1)	12 (4-26)	10 (0-23)	NS
Sağ lob (nodül boyutu-2)	10 (4-23)	8 (0-18)	<0.040
Sol lob (nodül boyutu-1)	15 (10-20)	12 (0-22)	<0.046
Sol lob (nodül boyutu-2)	13 (8-18)	11 (0-35)	NS
Sağ lob (boyut-1)	22 (13-48)	21 (11-34)	NS
Sağ lob (boyut-2)	19±5	20±5	NS
Sol lob (boyut-1)	25 (17-50)	22 (8-61)	NS
Sol lob (boyut-2)	18±4	19±6	NS
TSH (µIU/mL)	0,92±0,39	0,81±0,49	NS

NS=Anlamlı Değil

Grup B'de elde edilen sonuçlar:**A- Tedavi süresi 12 ayın üzerinde olan(n=28) hastalarda:**

1- TSH takip edilen tedavi süresinin ilk 12 ayında 0,93(0,25-4,16)'den 0,54 (0,01-2,62)'e düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo11**) (**p<0.009**). Tedavi sonunda TSH değeri 0,85(0,01-1,90)'e yükseldi. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (**p=NS**).

2- Bu grupta takip edilen hastalarda ilk 12 ayda ölçülen sağ lobdaki en büyük nodülün 1.boyutu ve sol lobdaki nodülün 2.boyutunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi(**p<0,024** ve **p<0,040**). Diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi (**Tablo 11**) Sol lobdaki en büyük nodülün 1 boyutunda ilk 12 ayda tedaviye cevap yokken tedaviye devam etmekle sadece bu nodülde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (**p<0,046**) (**Şekil 3**) Diğerlerinde tedaviye devam etmekle istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi (**p=NS**). **Şekil 4 ve 5**'de sırasıyla, sol lob nodüllerinin 2.boyutlarında ve sağ lob nodüllerinin 1.boyutlarındaki değişimler görülmektedir.

3-Tiroid bezi boyutlarında tedavinin ilk 12 ayında hem sağ lob hemde sol lobun sadece 1.boyutlarında(mm) istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (**p<0,007** ve **p<0,013**). Tedaviye devam etmekle boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi (**p=NS**) (**Tablo 11**).

Tablo 11: Grup B'de (n=28) tedavi öncesi, tedavinin 12. ayı ve tedavi sonunda tiroid lobları ve dominant nodül (1 ve 2 boyut) değişimlerinin karşılaştırılması (mm olarak)

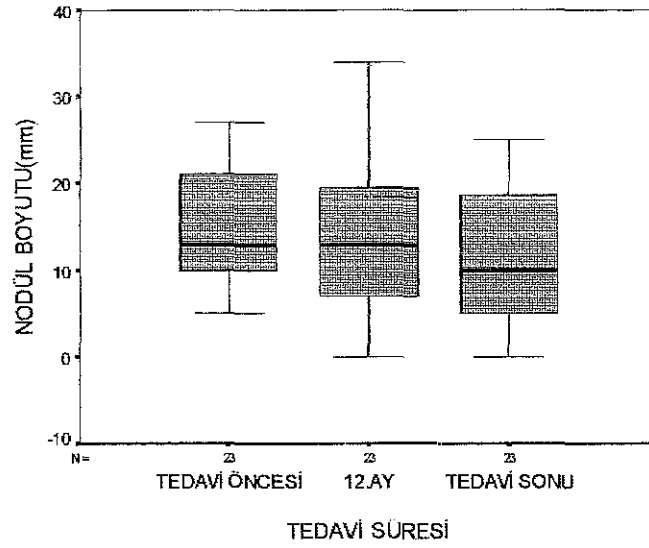
	Tedavi Öncesi	12.Ay	Tedavi Sonu	P	P*	P**
Sağ lob (nodül boyutu-1)	14(5-28)	11(0-33)	9(0-30)	<0,024	NS	<0,024
Sağ lob (nodül boyutu-2)	10(5-26)	10(0-34)	8(0-32)	NS	NS	NS
Sol lob (nodül boyutu-1)	13(5-27)	15(0-34)	8(0-25)	NS	<0,046	<0,004
Sol lob (nodül boyutu-2)	12(5-24)	10(0-22)	6(0-25)	<0,040	NS	<0,004
Sağ lob(boyut-1)	27(14-48)	26(10-40)	23(10-38)	<0,007	NS	NS
Sağ lob (boyut-2)	21±6	22±8	22±7	NS	NS	NS
Sol lob (boyut-1)	24(15-46)	22(14-37)	21(15-45)	<0,013	NS	NS
Sol lob (boyut-2)	19±6	19±6	20±7	NS	NS	NS
TSH (µIU/mL)	0,93 (0,25-4,16)	0,54 (0,01-2,62)	0,85 (0,01-1,90)	<0,009	NS	NS

NS=Anlamlı Değil

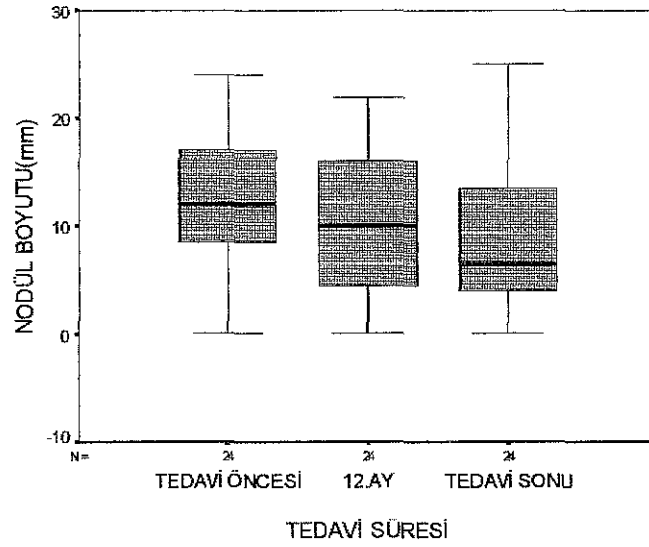
P= Tedavi öncesi ile 12.ay arası

P*=Tedavinin12. ayı ile tedavi sonu arası

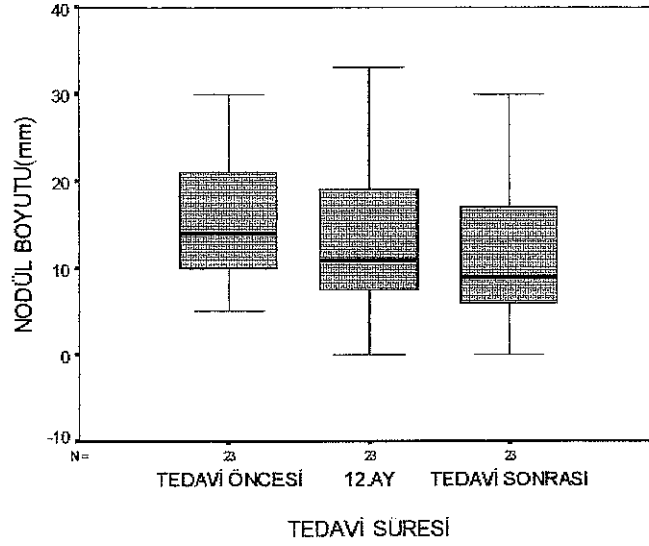
P**=Tedavi öncesi ile tedavi sonu arası



Şekil 3: Grup B'de(n=28) sol lob nodüllerinin 1.boyutlarında tedavi ile değişimler(ortalanca ve minumum-maksimum) *Tedavi öncesi-sonu arası $p<0,004$.*



Şekil 4: Grup B'de(n=28) sol lob nodüllerinin 2 boyutlarında tedavi ile değişimler(ortalanca ve minumum-maksimum). *İlk 12 ayda $p<0,04$, Tedavi öncesi-sonu arası $p<0,004$.*



Şekil 5: Grup B'de (n=28) sağ lob nodüllerinin 1.boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum). İlk 12 ayda $p<0,024$.

B-Tedavi süresi 18 ay ve üzerinde (n=20) olan hastalarda:

- 1- TSH tedavinin ilk 12 ayında 0,93 (0,25-4,16)'den 0,52(0,01-2,27)'ye düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,008$) Tedaviye devam etmekle TSH 0,85(0,01-1,78)'e yükseldi. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=NS$) (Tablo 12)
- 2- Bu hastalarda tedavinin ilk 12 ayında ölçülen dominant nodüllerin çaplarında(mm) sağ lobda boyut-1'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi($p<0,032$) (Şekil 6). Sağ lob boyut-2 ve sol lobdaki nodüllerin her iki boyutunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi($p=NS$). Ancak sol lobdaki nodüllerde tedavinin başlangıcı ile sonu arasında her iki boyutta istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi($p<0,008$ ve $p<0,010$) (Şekil 7 ve 8). Tedavinin 12 ayı ile tedavi sonu arasında ise anlamlı bir azalma gözlenmedi ($p=NS$) (Tablo 12)

- 3- Tiroid bezi boyutlarında tedavinin ilk 12 ayında sadece sol lob boyut-1'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi($p<0,049$). Diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi($p=NS$). Tedaviye devam etmekle her iki lobda da anlamlı bir azalma gözlenmedi($p=NS$) (Tablo 12).

Tablo 12: Grup B'de tedavi süresi 18 ay ve üzeri olan (n=20) hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 12 ayı ve tedavi sonunda tiroid lobları ve dominant nodül (1. ve 2.boyut) değişimlerinin karşılaştırılması (mm olarak)

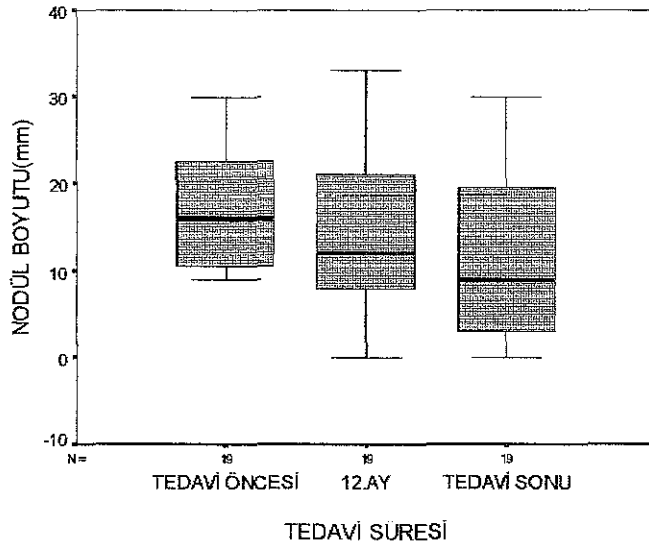
	Tedavi Öncesi	12.Ay	Tedavi Sonu	P	P*	P**
Sağ lob (nodül boyutu-1)	15(9-27)	12(0-33)	10(0-30)	<0,032	NS	<0,012
Sağ lob (nodül boyutu-2)	10(5-25)	10(0-34)	10(0-32)	NS	NS	NS
Sol lob (nodül boyutu-1)	13(5-27)	14(0-34)	7(0-25)	NS	NS	<0,008
Sol lob (nodül boyutu-2)	13(5-24)	10(0-22)	7(0-25)	NS	NS	<0,010
Sağ lob(boyut-1)	27(17-48)	26(12-45)	24(18-38)	NS	NS	NS
Sağ lob (boyut-2)	21(12-34)	23(12-45)	23(15-42)	NS	NS	NS
Sol lob (boyut-1)	22(15-46)	22(14-37)	21(15-45)	<0,049	NS	NS
Sol lob boyutu-2	20(8-35)	20(10-31)	19(10-32)	NS	NS	NS
TSH (μ IU/mL)	0,93 (0,25-4,16)	0,52 (0,01-2,27)	0,85 (0,01-1,78)	<0,008	NS	NS

NS=Anlamlı Değil

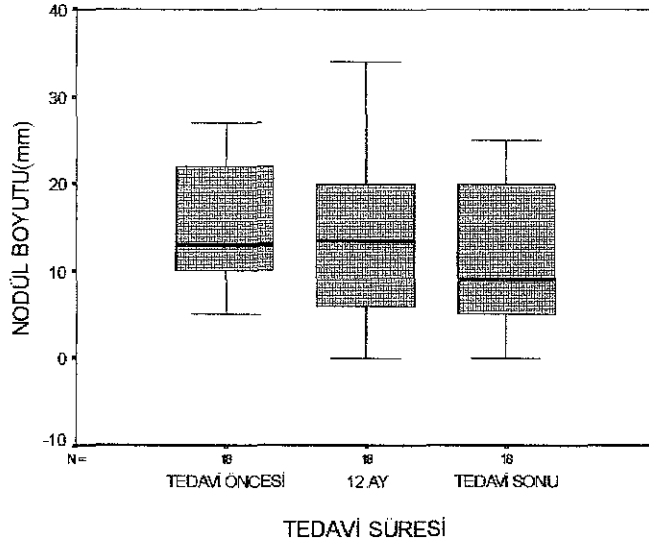
P= Tedavi öncesi ile 12.ay arası

P*=Tedavinin12 ayı ile tedavi sonu arası

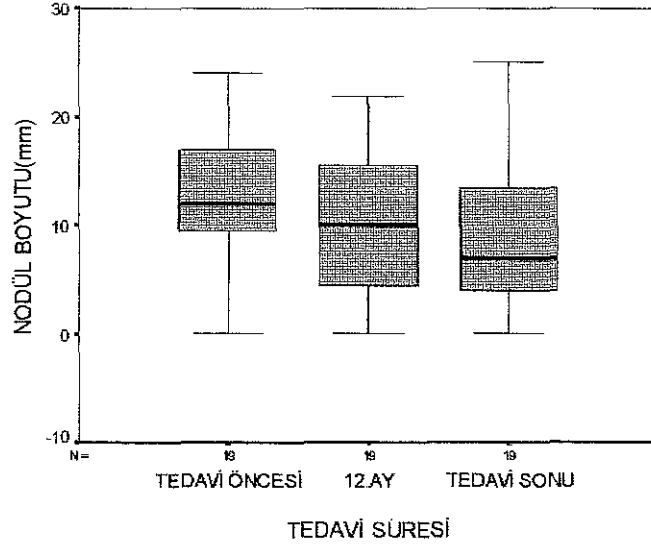
P**=Tedavi öncesi ile tedavi sonu arası



Şekil 6: Grup B'de tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan (n=20) hastalarda sağ lob nodüllerinin 1.boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum) *ilk 12 ayda* $p<0,032$.



Şekil 7: Grup B'de tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan (n=20) hastalarda sol lob nodüllerinin 1.boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum) *Tedavi öncesi- sonu arası* $p<0,008$.



Şekil 8: Grup B'de tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan (n=20) hastalarda sol lob nodüllerinin 2.boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum)Tedavi öncesi –sonu arası $p<0,010$.

C- Tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olup her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olan(n=17) hastalarda:

1-TSH tedavinin ilk 12 ayında 0,93(0,29-4,16)'den 0,50(0,24-2,27)'ye düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,028$). Tedaviye devam etmekle TSH 0,92(0,01-1,78)'ye yükseldi. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=NS$) (Tablo 13).

2- Bu hastalarda tedavinin ilk 12 ayında ölçülen en büyük nodüllerin çaplarında(mm) sol lobda her iki boyutta istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,036$ ve $p<0,043$) (Şekil 9 ve 10). Ancak sağ lobda bulunan nodüllerde anlamlı azalma gözlenmedi($p=NS$). Tedaviye devam etmekle sağ

lob boyut-1'de tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi($p<0,033$) (Şekil 11). Tedavinin 12.ayını ile sonu arasında hiçbirinde anlamlı azalma gözlenmedi($p=NS$) (Tablo 13).

3-Tiroid bezi loblarının çaplarında (mm) tedavinin ilk 12 ayında sadece sağ lob boyut-2'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi($p<0,049$). Tedaviye devam etmekle boyutlarda anlamlı azalma gözlenmedi($p=NS$).

Tablo 13: Grup B'de her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olup tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan hastalarda (n=17) tedavi öncesi, tedavinin 12.ayını ve tedavi sonunda tiroid lobları ve dominant nodül (1. ve 2.boyut) değişimlerinin karşılaştırılması (mm olarak)

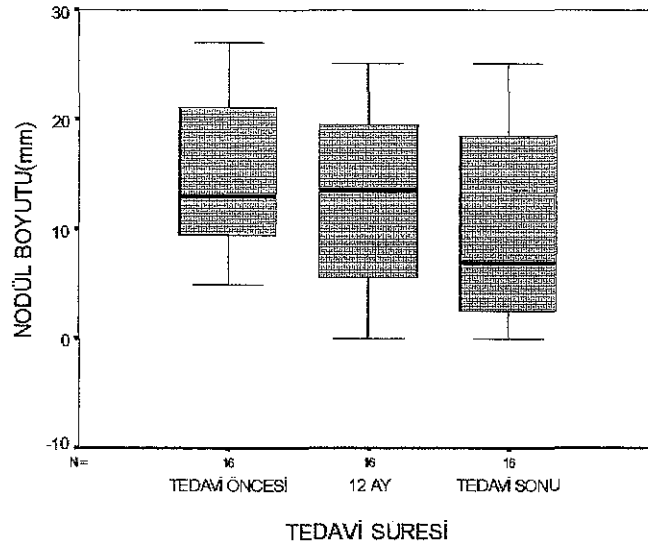
	Tedavi Öncesi	12.Ay	Tedavi Sonu	P	P*	P**
Sağ lob (nodül boyutu-1)	14(9-27)	13(0-33)	11(0-30)	NS	NS	<0,033
Sağ lob (nodül boyutu-2)	11(5-25)	11(0-34)	12(0-32)	NS	NS	NS
Sol lob (nodül boyutu-1)	15±7	12±8	10±9	<0,036	NS	<0,012
Sol lob (nodul boyutu-2)	14±6	10±7	8±8	<0,013	NS	<0,006
Sağ lob(boyut-1)	28(17-48)	26(18-40)	23(18-38)	NS	NS	NS
Sağ lob (boyut-2)	23(12-34)	24(12-45)	23(15-42)	0,049	NS	NS
Sol lob (boyut-1)	23(15-46)	23(14-37)	21(15-45)	NS	NS	NS
Sol lob boyutu-2	20±7	20±6	19±7	NS	NS	NS
TSH (µIU/mL)	0,93 (0,29-4,16)	0,50 (0,24-2,27)	0,92 (0,01-1,78)	<0,028	NS	NS

NS=Anlamlı Değil

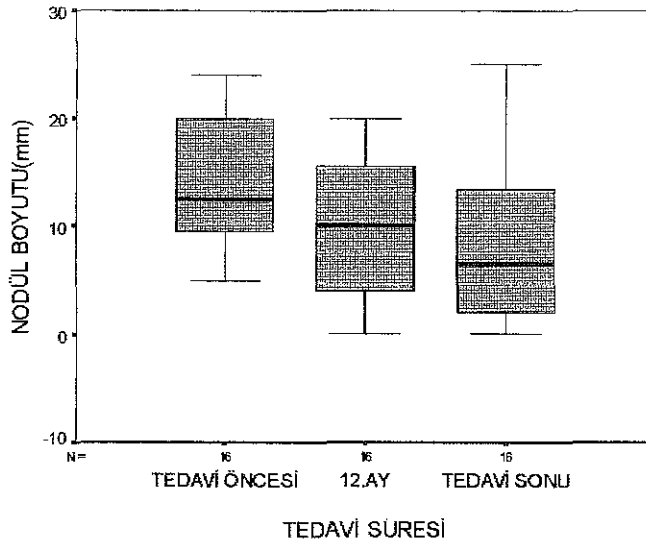
P= Tedavi öncesi ile 12.ay arası

P*=Tedavinin12 ayını ile tedavi sonu arası

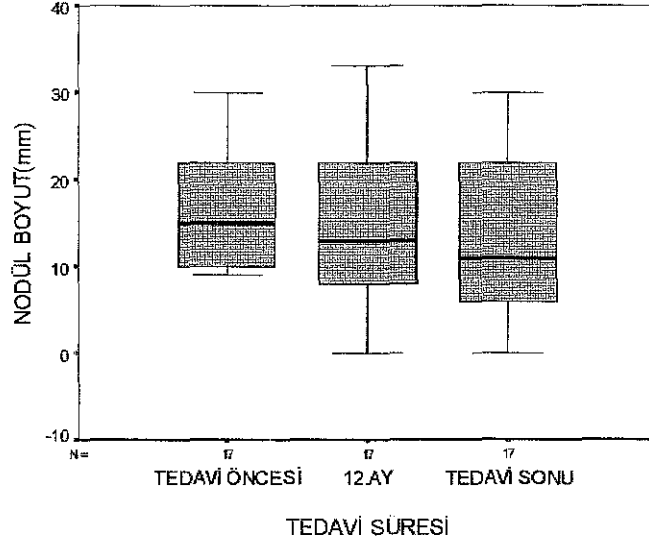
P**=Tedavi öncesi ile tedavi sonu arası



Şekil 9: Grup B'de her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olup tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan (n=17) hastalarda sol lob nodüllerinin 1. boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum) *İlk 12 ayda p <0,036, Tedavi öncesi-sonu arası p<0,012*



Şekil 10: Grup B'de her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olan (n=17) hastalarda sol lob nodüllerinin 2 boyutlarında tedavi ile değişimler(ortanca ve minimum-maksimum) *İlk 12 ayda p <0,043*



Şekil 11: Grup B'de her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olan (n=17) hastalarda sağ lob nodüllerinin 1.boyutlarındatedavi ile değişimler(ortanca ve mininum-maksimum) *Tedavi öncesi-sonu arası p <0,033*

	ARTTI		DEĞİŞMEDİ		AZALDI	
	TSH < 1	TSH > 1	TSH < 1	TSH > 1	TSH < 1	TSH > 1
Sağ (nodül boyutu-1)	8	3	3	2	25	15
Sağ (nodül boyutu-2)	11	4	6	5	19	11
Sol (nodül boyutu-1)	7	7	5	5	24	7
Sol (nodül boyutu-2)	8	9	6	3	22	7
Sağ lob (boyut-1)	29	14	2	2	8	5
Sağ lob (boyut-2)	15	11	8	1	16	9
Sol lob (boyut-1)	4	2	5	7	26	12
Sol lob (boyut-2)	18	10	4	2	17	9

Tablo 14: Hastaların (n=60) başlangıç TSH düzeylerine göre tedavi ile tiroid lobları ve nodüllerin boyutlarındaki değişimlerin dağılımı.

Tüm hastalar (n=60) başlangıç TSH düzeylerine göre (TSH <1 μ IU/mL ve >1 μ IU/mL) incelendiğinde, genellikle tiroid lobları ve nodül boyutlarının 12 aylık tedavi ile boyutlarında azalma olduğu görüldü(**Tablo 14**) Hastaların tedaviye verdikleri cevap ile başlangıç TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (**p=NS**)

TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık görülmekte olup genellikle benignedir. Tiroidin nodüler hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de özel bir önem taşımaktadır. Ülkemiz de endemik guatr bölgelerinin varlığına rağmen, uzun yıllar yeterli iyod profilaksisi uygulanmaması nedeniyle gelişen tiroid hastalıkları multinodüler olma eğilimindedir. Ülkemizin endemik guatr bölgelerinin başında Karadeniz Bölgesi yer almakla birlikte Güney Batı Anadolu'nun da endemik guatr bölgesi olduğu iyi bilinmektedir[5]. Bu çalışma, Güney Batı Anadolu'nun önemli referans hastanelerinden biri olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, uzun yıllar nodüler guatr olgularında TSH süpresyonu ile tiroid bezi ve nodul boyutunun küçültülmesi veya en azından büyümemesi amacıyla kullanılan levotiroksin tedavisinin ve tedavi süresine göre etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Literatür taramalarımızda gördüğümüz kadarıyla yapılan çalışmaların çoğunluğu soliter nodüler guatr üzerine olup süpresyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği özellikle ötiroid multinodüler guatr olguları üzerine çalışmalar oldukça azdır. Yine bu bilgiler ışığında, bu olgulardaki çalışmaların sayısını artırarak tedavideki tartışmalara bir cevap bulabilmek diğer bir amacımız olmuştur.

Nodüler tiroid hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir[4]. Çalışmamızda bu bilgiye paralel olarak hastaların çoğunluğunu kadınlar (%80) oluşturmaktadır. Bu farklılık kadın cinsine bağlı herediter bir predispozisyondan veya demir eksikliğinin kadınlarda daha sık görülmesinden kaynaklanabilir[89].

Literatürde, levotiroksin süpresyon tedavisinde optimal TSH baskılanmasının hangi düzeyde olacağı tanımlanmamış olmakla birlikte çoğu hastada TSH düzeyinin 0,1-0,5 mIU/L arasında tutulacak şekilde hafif süpresyonunun uygun olacağı bildirilmektedir[56,74,75]. Her iki hasta grubunda da TSH düzeylerinde tedavinin 12. ayında tedavi öncesine göre anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p < 0,015$ ve $p < 0,009$). Süpresyon tedavisi sırasında elde edilen TSH düzeyi literatürde önerilen düzeylere oldukça yakındır. (grup A'da tedavi öncesi %95 CI:0,76-1,13 ve tedavi sonunda :0,46-0,79; grup B'de tedavi öncesi %95 CI:0,82-1,41; tedavinin 12. ayında : 0,47-0,96 ve tedavi sonunda; 0,59- 1,01). Tiroid bezi ve nodül boyutunun, L-T4 süpresyon tedavisine verdiği cevapları değerlendirecek olursak; Grup A'da hastalar 12 ay süre ile tedavi almışlardı. Bu grupta tiroid bezi sağ ve sol lobundaki dominant nodüllerin tedavi öncesi ve sonrası USG ile ölçülen her iki çapında istatistiksel olarak anlamlı küçülme oldu (sağ : $p < 0,001$ ve $p < 0,003$ sol: $p < 0,020$ ve $p < 0,024$). Tiroid bezinin sağ ve sol lobunda tedavi ile 1 çapında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken (sağ: $p < 0,015$ ve sol: $p < 0,003$) 2 çaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p = NS$).

Grup B hastalarında tiroid loblarının ve nodüllerinin tedaviye verdikleri cevaplar nodül tipi ve tedavi süresi yönünden değerlendirildi. Grup B'ye genel olarak bakıldığında ($n = 28$) hastaların tedaviye verdikleri cevapların grup A'ya benzer şekilde çoğunlukla ilk 12 ay içinde olduğu gözlemlendi. Tiroid bezi sağ lobu dominant nodüllerin 1 çapında (boyut-1) tedavinin ilk 12. ayında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p < 0,024$). Sol lobdaki dominant nodüllerde ise boyut-2'de anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0,040$). Sadece sol lobdaki nodüllerde boyut-1 tedaviye devam etmekle anlamlı derecede azaldı

($p<0,046$). Diğerlerinde tedaviye devam etmekle anlamlı azalma gözlenmedi. Aynı şekilde tiroid bezi her iki lobunda boyut-1'de anlamlı azalma olurken ($p<0,007$ ve $p<0,013$) boyut-2'de anlamlı azalma gözlenmedi. Tedavi süresi 18 ay ve üzerinde olan hastaların ($n=20$) tedaviye cevapları değerlendirildiğinde, süpresyon tedavisine alınan cevabın daha az olduğu gözlemlendi. Bu cevapların daha çok ilk 12 aylık tedavi döneminde oldukları tespit edildi. Sol lobdaki nodüllerin ilk 12 ayda tedaviye cevap vermedikleri halde tedavi öncesi ile sonu arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdikleri görüldü ($p<0,008$ ve $p<0,010$). Burada ki anlamlılık, tedavi öncesi ile sonu arasında boyutlarda azalmanın bariz olması ve yine TSH'nın bir miktar süpresyondan kurtulmasına rağmen başlangıca göre düşük olmasından kaynaklanabilir. Tedavinin uzaması ile cevaptaki azalmanın, TSH'nın ilk 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma göstermesine karşın tedavi devam ederken bu süpresyondan kurtulmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, literatürde L-T4 ile süpresyon tedavisi altında nodüllerin tam olarak kaybolması dışında küçülmesi veya değişmemesinin de başarılı cevap olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir[87]. Bu bilgiler ışığında tek çapta istatistiksel olarak anlamlı küçülme olmasına rağmen, 2. çapta istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmasa bile küçülme veya aynı şekilde kalma durumunda da o nodülün tedaviye cevap verdiği kabul edilebilir. Bu durum nodülün heterojen yapıya sahip olması ile açıklanabilir[39,88].

Çalışmamızda her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü bulunan hastaların L-T4 tedavisine verdikleri cevapları değerlendirdiğimizde; grup A'da ($n=14$) sadece sağ lob nodül boyutu-2 ve sol lob nodül boyutu-1 dışında ($p<0,035$ ve $p<0,029$) istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi. Bu durum, majör uyarıcı

olduğu kabul edilen TSH'nin 12 aylık tedavi süresinde solid nodülü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılanamamasına bağlı olabilir ($p=NS$). Grup B'de ise her iki tiroid lobunda sadece solid nodülü olup tedavi süresi 18 ay ve üstünde olan hastalarda ($n=17$) tedavinin ilk 12 ayında tedaviye cevap alındığı, tedaviye devam etmekle cevabın olmadığı gözlemlendi. Burada grup A'dan farklı olarak ilk 12 ayda cevabın daha fazla olması TSH'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmasına ($p<0,028$) bağlı olabilir. Tedaviye devam etmekle cevabın azalmasının yine TSH'nin süpresyondan kurtulmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Tüm hastaların verdikleri cevap başlangıç TSH düzeylerine göre incelendiğinde sayısal verilerde genellikle ilk 12 ayda nodül ve tiroid bezi boyutlarında azalma olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucu yorumlamak oldukça güçtür.

L-T4 süpresif tedavisinde sürenin ne olduğu konusunda halen yoğun tartışmalar mevcuttur. Literatürde yapılan çalışmalar arasında da tedavinin etkinliği ve süresi konusunda değişik sonuçlar vardır. 3-6 ay süreyle yapılan kontrolsüz çalışmalarda, genellikle tedaviye %27-56 arasında cevap alındığı bildirilmektedir. Bu çalışmaların çoğu soliter nodül üzerine yapılmıştır. MNG üzerine yapılan bir çalışmada ise multipl nodüllerin tedaviye cevabının soliter(%56-34) olanlara göre daha az (%27) olduğu görülmektedir[50,61]. Burada dikkati çeken bulgu iki çalışmanın da endemik guatr bölgesinden olmasına rağmen MNG'da cevabın daha az olmasıdır. Bu MNG'in gelişimi için daha uzun bir zamanın geçmesi ve nodüllerin heterojen olması ile ilgili olabilir. Yine de MNG'da cevabın daha az olmasına rağmen tedaviye cevabın iyod eksikliği olan bölgelerde (endemik bölgeler) daha iyi olduğu bildirilmektedir[50]. İyod eksikliği durumunda tiroidin TSH'ya cevabının arttığı bilinmekte olup

süpresif tedavi ile majör uyararı olduğu kabul edilen TSH'nin baskılanması, bu bölgelerdeki nodüllerin tedaviye daha iyi cevap vermesini açıklayabilir. Çalışmamızda da hastaların çoğu(%70) endemik guatr bölgelerinden biri olan Güney Batı Anadolu'dan[5] olup L-T4 süpresif tedavisine cevap almamızın bir nedeni olabilir. Hansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 ay verilen L-T4 süpresyonu ile nodüllerde küçülmenin ilk 3 ayda görüldüğü, kalan 9 ayda nodül boyutlarında değişikliğin olmadığı, tedavinin kesilmesi ile takip eden 3 ayda nodüllerin başlangıç değerlerine geri döndüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda farklı olarak nodüllerin boyutları 12 ay arayla kontrol edilmiş olup ilk 3 ayda cevap alıp almadığımızı bilmemekteyiz. Altı ay arayla tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. La Rosa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma tedaviye cevabın nodülün sitolojik özelliğine de bağlı olabileceğini düşündürmüştür[60]. Bu çalışma da kolloid nodüllerde cevap oranı fazla(%62) iken hiperplastik, fibrotik, kistik ve kalsifikasyon gelişmiş nodüllerde ise cevabın olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda nodüllerin %28,3'ü kolloid yapıda olup yukardaki çalışma ile uyumlu olarak kistik komponent %10'un altındaydı. Yine aynı çalışmada tedaviye cevap veren nodüllerin genellikle 2,5 cm'den daha küçük nodüller olduğu bildirilmektedir[60]. Çalışmamızda da tiroid bezinin her iki lobundaki ortalama nodül çapları 2.5 cm'den küçüktü. Yapılan uzun süreli çalışmalardan birinde (18 ay) nodüllerde küçülme olmakla birlikte çoğu nodülün boyutunda değişikliğin olmadığı ve süpresyon tedavisinin nodülün seyrini değiştirmedeği bildirilmektedir[57]. Bilindiği gibi, iyod profleksisi veya L-T4 tedavisinin endemik guatr bölgelerinde guatr olgularını tam olarak eradike edememesi iyod yetersizliğinin yegane faktör olmadığını desteklemektedir[19]. Literatürdeki

tiroid nodüler hastalığı ile ilgili süpresif tedavi verilen çalışmaların çoğunda tedavi ile elde edilen cevap, tedavinin kesilmesi ile kaybolmuş ve nodüller takip eden sürede başlangıç değerlerine geri dönmüştür[59]. Ancak bizim çalışmamızda bu bulguyu destekleyecek şekilde tedavi sonrası takip eden tedavisiz dönemlere ilişkin cevaplara bakılmamıştır. Ayrıca süpresif tedavi ile replasman tedavisi arasında bir farkın olmadığını bildiren çalışmalar da vardır[63]. Sonuç olarak, L-T4 tedavisinin ilk 12 ayda tiroid nodül ve boyutları üzerine etkisi belirgin iken, daha uzun süreli tedavide etkisinin yok denecek kadar az olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında, L-T4 süpresif tedavisinin olası yan etkileri de düşünülerek, uzun süreli süpresyon tedavisi yerine 12 aylık süpresyon ve arkasından devam edilecek, özellikle yurdumuzda endemik iyod eksikliğinin de bulunması nedeniyle, TSH'nin normal sınırlar içinde tutulacağı replasman tedavisinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Biz bu çalışmanın bölgemizde yapılan bu konudaki çalışmaların öncüsü olduğuna, ileride daha homojen grupların çalışmaya alındığı, çalışmaya alınan kişilerin içme sularında iyod düzeylerine bakıldığı, otoantikörlere bağlı nodüler hastalığın ekarte edildiği, USG kontrollerin 3-6 ayda bir değerlendirildiği ve volum hesabının yapıldığı, L-T4 dozunun hem replasman hemde süpresyon tedavisi şeklinde verilerek karşılaştırıldığı randomize, prospektif, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

ÖZET

Nodüler tiroid hastalığı, sık görülmekte olup genel popülasyonda, kadınlarda daha fazla olmak üzere %4-7 arasındadır. USG incelemeleri ve otopsi ile bu oran %50'lere çıkmaktadır. Tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Yapılan USG inceleme ile klinik olarak palpe edilen soliter nodüllerin bir çoğunun altında multinodüler olduğu görülmüştür. Levotiroksin, tiroid bezi ve nodül boyutunun azaltılması en azından daha da büyümemesi amacıyla supresyon tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavinin etkinliği ve ne kadar süreceği halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, 12 ay ve 12 aydan uzun süre verilen L-T4 tedavisinin ötiroid multinodüler guatr olgularında tiroid bezi ve nodül çapları üzerine etkinliği historikal prospektif olarak değerlendirilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran ve dosyalarında yeterli veri bulunan 48'i kadın, 12'si erkek toplam 60 hastanın (Ortalama yaşları 41 ± 11 yıl) kayıtları incelenmiştir. Hastaların hepsinde multinodüler guatr mevcuttu ve FT3, FT4, bazal TSH ve TSH düzeyleri hafif düşük olan 11 hastanın TRH'ya TSH yanıtları normaldi. Hastalar ötiroid multinodüler guatr nedeniyle düzenli olarak levotiroksin kullanmıştı. Tedavi sürelerinin farklı olması nedeniyle hastalar 12 ay tedavi alanlar (grup A, n=32) ve 12 aydan uzun süre tedavi alanlar (grup B, n=28, 14-58 ay) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası USG ile değerlendirildi. Grup A'da tedavi ile TSH $0,95 \pm 0,51$ 'den $0,63 \pm 0,45$ 'e düştü ($p < 0,015$). Bu grupta ölçülen en büyük nodülün çaplarında (mm) 1 yıl sonunda başlangıca göre anlamlı azalma tesbit edildi. Sağ löbdaki nodüller (mm olarak); boyut-1'de 15 ± 8 vs 10 ± 7 ($p < 0,001$), boyut-2'de 13 ± 7 vs 8 ± 5 ($p < 0,003$).

Soldaki nodüllerde (mm olarak); boyut-1'de 16 ± 7 vs 14 ± 11 ($p<0,02$), boyut-2'de 16 ± 9 vs 12 ± 9 ($p<0,024$). Tiroid boyutları büyük çaplarda anlamlı olarak düşerken (sağ lob; 25 ± 8 vs 23 ± 6 $p<0,015$, sol lob; 27 ± 9 vs 24 ± 10 $p<0,003$) küçük çaplarda (sağ lob; 20 ± 5 vs 20 ± 6 $p=NS$, sol lob; 20 ± 7 vs 20 ± 7 $p=NS$) anlamlı olarak düşmedi. Grup B'de tedavi ile tedavinin ilk 12 ayında TSH $1,12\pm0,76$ 'dan $0,72\pm0,6$ 'e düştü ($p<0,009$). Tedaviye devam etmekle $0,80\pm0,54$ 'e yükseldi ($p=NS$) Bu grupta takip edilen son bir yılda sol lobdaki nodülboyut-2 ve sağ lobdaki nodül boyut-1'in dışında anlamlı değişiklik tespit edilmedi (sağ lobdaki nodüller; 15 ± 7 vs 13 ± 8 $p<0,024$, 12 ± 7 vs 13 ± 9 $p=NS$, sol lobdaki nodüller; 15 ± 7 vs 14 ± 9 $p=NS$, 12 ± 6 vs 10 ± 7 $p<0,040$) Tiroid boyutları büyük çaplarda (sağ lob; 26 ± 7 vs 25 ± 6 $p<0,007$, sol lob; 25 ± 8 vs 23 ± 5 $p<0,013$), küçük çaplarda (sağ lob; 21 ± 6 vs 22 ± 8 $p=NS$, sol lob; 19 ± 6 vs 19 ± 6 $p=NS$) anlamlı düşme görülmedi. Ancak bu grupta tedaviye yanıt grup A'ya göre oldukça azdı. Tedaviye devam etmekle tiroid ve nodül boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı cevap alınamadı. Solid nodüllerin tedaviye verdiği cevaplar değerlendirildiğinde; Grup A' da solid nodülü olanlarda L-T4 tedavisi ile başlangıç TSH değeri $0,81\pm0,46$ 'dan $0,76\pm0,48$ 'e düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=NS$). Bu grupta solid nodülü olanlarda ölçülen en büyük nodüllerin çaplarında (mm) 1 yıl sonunda sağ lob boyut-2'de, sol lob boyut-1'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,035$ ve $p<0,029$) Ancak tiroid bezi boyutunda istatistiksel olarak anlamlı küçülme yoktu. Grup B' de solid nodülü olanlarda($n=23$) L-T4 tedavisi ile başlangıç TSH değeri $1,10\pm0,80$ 'den $0,64\pm0,45$ 'e düştü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$). Ancak, bu grupta solid nodülü olanlarda tedaviye devam etmekle sonunda sağ ve sol tiroid bezi boyutu ve ölçülen en büyük nodüllerin çaplarında (mm) istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi.

(p=NS). Sonuç olarak levotiroksin tedavisinin ilk 12 ayda tiroid ve nodül boyutları üzerine küçültücü etkisi belirgin iken, daha uzun süreli tedavide anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Nodüllerin tedavinin kesilmesi ile büyüme potansiyellerinin olması, tedavi süresi tartışmalı olduğundan ve sonuçlarımız da gözönüne alınırsa ; uzun süreli supresyon tedavisi yerine 12 aylık supresyon ve arkasından devam edilecek, özellikle yurdumuzda endemik iyod eksikliğide bulunması nedeniyle, TSH'nin normal sınırlar içinde tutulacağı replasman tedavisinin daha uygun olacağı düşünmekteyiz. Bu konuda daha uzun süreli, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 Gharib H, Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1997;26 :778-801.
- 2 Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease; Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428-35.
- 3.Chiristensen S.B, Ericson UB, Janzon L.The prevalance of thyroiddisorders in a middle-aged female population with special references to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir Scand* 1984;150:13.
4. Tunbridge WMG,Evered DC,Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community:The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
5. Koloğlu S. Tiroid -genel görüşler. *Temel ve Klinik Endokrinoloji*.1 baskı, 137-227,1996.
6. Hatemi H, Urgancıoğlu U. Endemic goiter and iodine deficiency in Turkey, In iodine deficiency in Europe(Edited by F Delange et al) Plenum Press New York pp:427-430, 1993.
7. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J surgery* 1991; 15(2): 205-15.

8. Lupescu, A , A petrovici: Ultrastructure of the thyroid gland. Karger, Basel 1968
9. Catt KJ The thyroid gland. Lancet 1970; 1: 1383-85.
10. Copra IJ, et al. Pathway of metabolism of thyroid hormones. Recent Progr Hormone Res 1978;34:521-25.
11. CodyV Thyroid hormones: crystal structure, molecular conformation, binding and structure-function relationship. Recent Progr Hormone Res.1978;34:437-39.
12. Greenspan FS and B Rapoport. Thyroid gland; Basic and Clinical Endocrinology(ed.:FS. Greenspan and P.H. Forsham) Lange, Los Altos 1986: 143-47.
13. Griffin JE. The thyroid; Textbook of Endocrine Physiology Oxford U Press, New York ,1988 ; 222-27.
14. Delange F, Ermans AM: Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD (ed.) Werner and Ingbar's The Thyroid. (6th edn). pp.368-390, JB Lippincott Company, Philadelphia,1991.
15. Nicoloff, JT and Spencer CA . The use and misuse of sensitive thyrotropin assays Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990; 71: 553-8.

- 16 Marine D: Etiology and prevention of simple goiter *Medicine* 1924; 3 :453-56.
- 17 Atay K III 1935 Ulusal Cerrahi Kurultayına Rapor Kader Basımevi İstanbul (3rd National Congress of Surgery, İstanbul).
- 18 Onat AR 1948 X Milli Türk Tıp Kongresi Ankara, Kader Basımevi İstanbul (10th National Congress of Medicine, Ankara).
- 19 Koloğlu S, Koloğlu LB 1977 Türkiye' de endemik guatr'ın etyopatogenezi İstanbul Tıp Kurultayı Tutanakları İstanbul, 63.
- 20 Koloğlu S, Koloğlu LB. Doğu Karadeniz Bölgesi guatr endemisinde tabii guatrojenlerin rolü üzerinde inceleme. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1968;21:421-26.
21. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Uslu I ve arkadaşları. Endemik Guatr Taramalarının 2. Değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim* 1987:36-38.
22. Urgancıoğlu I, Hatemi H 1989 Türkiye' de endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fak., Nükleer Tıp Bilim Dalı yayın no:14, İstanbul.

- 23 Gharib TGH, Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Int Med* 1997;126:226-31.
- 24 Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular thyroid growth. *Endocr Rev* 1989; 10:125-29.
- 25 Berghout A, Wiersinga WM, Smits N, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990; 89:602-08.
26. Elte JWF, Bussemaker JK, Haak A . The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J* 1990; 66:186-90.
27. Kopp P, Kimura ET, Aeschimann S, et al. Polyclonal and monoclonal nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:134-39.
28. Holzapfel AP, Fuhrer D, Wonerow P, et al. Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4233-92.

29. Tassi V, Di Cerbo A, Porcellini A, Papini E, Cisternino C, et al. Screening of thyrotropin receptor mutations by fine-needle aspiration biopsy in autonomous functioning thyroid nodules in multinodular goiters. *Thyroid* 1999;9:353-57.
30. Studer H, Gerber H, Peter HJ: Multinodular goiter In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology*. WB Saunders Company, 1989, vol 1, p 722.
31. Masini-Repiso AM, Cobanillas AM, Bonaventura M, Coleoni AH. Dissociation of thyrotropin-dependent enzyme activities, reduced iodide transport, and preserved iodide organification in nonfunctioning adenoma and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:39-43.
32. Cassano C, Baschieri L, Andreani D: Etude de 48 cas de goitre simple avec élévation de la clearance rénale de l'iode, in Pitt-Rivers R (ed): *Advances in Thyroid Research*. Oxford, Pergamon Press, 1961, p 307.
33. Langer P: Antithyroid action in rats of small doses of some naturally occurring compounds. *Endocrinology* 79:1117,1966.
34. Langer P & Greer MA (eds). *Antithyroid substances and naturally occurring goitrogens*. 1977, S Karger. Basel.
35. Parker RH, Beierwaltes WH: Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:21-27.

- 36 McGirr EM: Sporadic goiter due to dysmorphogenesis, in Astwood EB (ed): Clinical Endocrinology. New York, Grune & Stratton Inc, 1960, vol 1, p 133.
- 37 Niepomnyszcz H, Altschuler N, Korob MH, Degrossi OJ: Iodide-peroxidase activity in human thyroid. I. Studies on non-toxic nodular goiter. Acta Endocrinol 62:192, 1969.
- 38 Peter HJ, Studer H, Forster R, Gerber H: The pathogenesis of "hot" and "cold" follicles in multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 941-50.
- 39 Masini-Repiso AM, Cabanillas AM, Bonaterra M, Coleoni AH. Dissociation of thyrotropin-dependent enzyme activities, reduced iodide transport, and preserved iodide organification in nonfunctioning thyroid adenoma and multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:39-44.
- 40 Cheng YL, Birman KD, Schaudies RP, Ahmann AJ, d' Avis J, Geelhoed GW, Wartofsky L: Effects of epidermal growth factor on thyroglobulin and adenosine 3',5'-monophosphate production by cultured human thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:771-77.
41. Sugeno A, Masuda H, Komatsu M, Jokojama S, Shimizu T, Fujimori M, Kobajashi S, Iida F. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome, and study of epidermal growth factor receptor. Brit J Surg 1992;79:404-10.

- 42 Maciel RM, Moses AC, Villone G, Tramontano D, Ingbar SH: Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture. *J Clin Invest* 1988; 82:1546-52.
- 43 Phillips ID, Becks GP, Logan A, Wang JF, Smith C et al Altered expression of insulin growth factor-1 (IGF-I) and IGF binding proteins during rat hyperplasia and involution. *Growth Factors* 1994;10:207-15.
- 44 Takahashi S-I, Conti M, Van Wyk JJ: Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor-I dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FRTL-5 cells: Mediation by an autocrine amplification factor(s). *Endocrinology* 1990;126:736-40
- 45 Thompson SD, Franklyn JA, Watkinson JC, et al Fibroblast growth factors 1 and 2 and fibroblast growth factor receptor 1 are elevated in thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1336-41.
- 46 Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules A double-blind controlled clinical study. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:70-5.
47. T. Morita, H. Tamai, A. Ohshima, et al Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. *J Clin. Endocrinol Metab* 1989;69:227-30.

48. Cheung PS, Lee JM, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study *World J Surg*. 1989;13:818-22.
49. Reverter J, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:25-28.
50. Celani MF, Mariani M, Mariani G. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules. *Acta endocrinol (Copenh)*. 1990;123:603-08.
51. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990; 336:193-7.
52. Badillo J, Shimaoka K, Lessmann EM, et al. Treatment of nontoxic goiter with sodium liothyronine. A double-blind study. *JAMA* 1963; 184:151-58.
53. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. *Compr Ther*. 1996;22:239-50.
54. Smith SA, Gharib H. Thyroid nodulè suppression. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. 1991;2:107-24.

55. Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 331-34.
56. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24; 663-710.
57. Kuo Sw, Hu CA, et al. Efficacy of thyroxine-suppressive therapy and its relation to serum thyroglobulin levels in solitary nontoxic thyroid nodules. *J Formos Med Assoc* 1993;92:55-60.
58. Mainini E, Martinelli I, Morandi G, et al. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:796-9
59. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, et al. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating solitary benign cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995; 122:1-8.
60. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4385-7.
61. Celani MF. Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:326-32.

62 Diacinti D, Salabe GB, Olivieri A, D'Ersmo E, Tornei E, Lotz-Salabe H, De Martinis C. efficacy of L-Thyroxin(L-T4) therapy on the volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter. *Minevra Medica* 1992;83:745-51.

63 Paggi A, Persegani-Trimarchi C, Russo P, Mastropasqua M, Mosetti MA, Losi T, Leri O. Solitary nodular disease and multinodular goiters: a retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy. *Endocr Res* 1999;25:229-38.

64 Gullu S, Gurses MA, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocrine journal* 1999;46:221-26.

65 Papini E, Bacci V, Panunzi C, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:507-13.

66 Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.

67 Wartofsky L. Does replacement thyroxine therapy cause osteoporosis? *Advances in Endocrinology and metabolism.* 1993;114:1097-101.

68. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al. Long-term L-thyroxine is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259:3137-41.
69. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113:265-9.
70. Kung AWC, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991; 265:2688-91.
71. Lehmke J, Bogner U, Felsenberg D, et al. Determination of bone mineral density by qualitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36:511-7.
72. Földes J, Tarjan G, Szathmari M, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39:521-7.
73. Duncan WE, Chang A, et al. Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on the bone mineral density of women treated with thyroid hormone. *Thyroid*. 1994;4:183-90

74. Wartofsky L. Levothyroxin therapy and osteoporosis. An end to the controversy? *Arch Intern Med* 1995;155:1130-1
75. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:344-50.
76. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:334-8
77. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin levels as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 33:1249-52.
78. Scheible W, Leopold GR, Woo VL, Gosink BB. High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology* 1979; 133:413-7.
79. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, et al. High resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology* 1982; 145:431-5.
80. Crocker EF, Jellins J. Grey scale ultrasound examination of the thyroid. *Med J Aust* 1978; 2: 224-28.
81. Lees WR, Vahl SP, et al. The role of ultrasound scanning in the diagnosis of thyroid swellings. *Br J Surg* 1978;65:681-4

82 Thijs Lg. Diagnostic ultrasound in clinical thyroid investigation. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:709-16

83. Ashcraft MW Van Herle AJ. Management of thyroid nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. Head Neck Surg 1981; 3: 297-322.

84 Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. I. History and physical examination, blood tests, x-ray tests, and ultrasonography Head Neck Surg 1981; 3:216-30.

85 Nassani SN, Bard R. Evaluation of solid thyroid neoplasm by gray scale and real-time ultrasonography: the halo sign. Ultrasound Med Biol 1978;4:323-4.

86 Proper RA, Scolnick ML, et al. The nonspecificity of the thyroid halo sign JCU 1980; 8:129-32.

87 Koloğlu S, Başkal N, Toktaş R, Uysal R, Laleli Y, Koloğlu LB. Selim nodüler guatrın L-tiroksin (L-T4) ile sũpresyon tedavisinin ultrasonografik takip ile değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri 1989;9:464-77

88. Peter HJ, Berber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. J Clin Invest 1985; 76:1992.

89. Beard JL, Borel MJ & Derr j. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron -deficiency anemia American Journal of Clinical Nutrition 1990;52:813-19.

AKÜ
Merkez Kütüphanesi