

BİR ARAŞTIRMA

Selim Nodüler Guvatrın L-Tiroksin (L-T4) ile Supresyon Tedavisinin Ultrasonografik Takip ile Değerlendirilmesi

Selahattin KOLOĞLU Nilgün BAŞKAL *
Rana TOKTAŞ**, Ali Rıza UYSAL*,
Yahya LALELİ**, L.BilkayKOLOĞLU**

GİRİŞ

Tiroid bezindeki fokal veya lokalize büyüme klinik bir ifade olan "Nodüler Hiperplazi" deyimini tanımlanmaktadır. Bu deyim içine; adenomlar, adenomatöz hiperplaziler, fokal tiroidit, primer kanser, metastatik kanser, lenfoma, postoperatif nodüler residivler ve piramidal lobun nodüler hiperplazileri girmektedir. Ancak, habisleşmeler ve prognoz bakımından farklı oluşları ile ayırıcı tanıda dikkate alınmaları gereken bazı selim fokal diffüz yapılar da bu deyim içine girmektedir. Bunlar, lokalize hiperplazi, lobülasyon, tiroidin hemigenezisi, piramidal lobun diffüz hiperplazisi, spontan olarak kaybolan tiroid içi selim kanamaları, dermoid kist, kist hidatik, soğuk apse ile tiroid bölgesi ve civarındaki ektopik tiroid dokusudur (24,29,36,46,54,55). Bu yapılar, sintigrafik olarak diffüz, homojen, ultrasonografik olarak izoekoik, homojen oluşları, çevreden ekojenite farklılığı göstermemeleri ve şüphesiz, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) ile tanınırlar (9,11,24,27,29,34,36,39,40,45,47,53,56,58).

Nodüler guvatr vakalarının ayırıcı tanısının çok büyük bir dikkatle yapılması doğru tedavi yönteminin belirlenmesi bakımından çok önemlidir. Çünkü bugün, bütün dünyadan bildirilmiş olan çok sayıda vaka ve çalışmalara rağmen, tiroidin toksik olmayan nodüllerinin tedavisi konusunda tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmiş tek ve kesin bir yöntem henüz bulunmamakla beraber, temel amaç, hastaları gereksiz cerrahi

müdahaleden korumak olmalıdır (8,26,36,45,51). Bu tip nodüllerin ayrıntılı inceleme yapılmadan hemen cerrahiye verilmesi görüşü artık tarihe malolmuştur. Ötiroid nodüllerin tedavi prensipleri dikkate alınırken cerrahi endikasyonu belirlemede, postoperatif dönemde görülebilecek olan, hipotiroidi, hipoparatiroidi, yarada hematoma, nedbede inestetik keloid ve "Recurrans" sinir felci gibi komplikasyonların yanında, postoperatif yüksek residiv riskine karşı tüm olanaklardan yararlanarak titizlikle karar verilmelidir (7,8,12,16,19,21,30,32,35,37,43,44,51,60,61). Aksi halde önemli bir bölümü dahili tedavi ile şifa bulacak olan pek çok selim nodüler hiperplazi vakası gereksiz cerrahi tedaviye tabi tutulmuş olacaktır. Bu nedenle, cerrahi endikasyon özellikle bir Endokrinoloji veya Dahiliye uzmanı tarafından değerlendirilecek sintigrafik, ultrasonografik incelemeler ve TİAB ile klinik tabloya göre konulmalıdır.

Kesin cerrahi endikasyonun dışında nodüler guvatrın tiroid hormonu ile supressif tedavisi özel bir önem kazanmaktadır. Ayrıntılı incelemeleri takiben kesin olarak malign olmayan veya malignite şüphesi bulunmayan, selim tekveya multinodüler guvatrlarda, tiroglossal kanal hiperplazilerinde ve nodüllü Hashimoto vakalarında uygulanan tiroid hormonu supresyon tedavisi ile başarılı sonuçlar alınırken bu uygulama postoperatif residivlerin önlenmesinde veya postoperatif gelişen nodüllerin tedavisinde de çok

*A.Ü.Tıp Fak. İbn-i Sina Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. A.B.D.

**Düzen Laboratuvarı, ANKARA.

yararlı olmaktadır (3,6,10,13,14,21,23,25,26,28,41,49,57). Nitekim, residiv vakalarını incelediğimiz bir çalışmamızda, postoperatif uzun süreli ve nisbeten düzenli olarak tiroid hormonu alanların toplam residiv grubu içindeki oranı sadece %9.7 olduğu halde, supressif tedaviyi uygulamayanlarda bu oranın %75.1'i bulunduğunu saptamıştık. Yine aynı çalışmada, tedaviyi bir süre uygulayıp kesenlerde bu oranı %15.2 olarak bulmuştuk (33 a).

Tıbbi literatürde, tiroid hormonu ile supressif tedavinin sonuçları konusunda değişik bildirimler mevcuttur. Bu konuda farklı bildirimlerin oluşu, nodulun çapının, boyutlarının ölçümündeki uyumsuzluklara ve kullanılan tiroid hormonlarının doz ve tipi ile tedavinin süresine bağlıdır (3,4,6,8,10,14,23,25,26,36,41,49). Supressif tedavinin değerlendirilmesinde en iyi takip yöntemi tiroid ultrasonografisi (TUS) olarak görülmektedir (22,36,40,47,56,58). TUS ile takip, klinik kriterlerden daha üstün ve objektif olmaktadır. Literatürde, 6 aylık supressif tedavinin TUS ile değerlendirildiği bir çalışmada, L-Tiroksin ile efektif supresyona rağmen soliter tiroid nodüllerinin çapında küçülme olmadığı bildirilmiştir. Muhtemelen takip süresinin çok kısa oluşu (6 ay) bu sonuçta etkili olmuştur (22).

Bir endemik guvatr ülkesi olan Türkiye'de, tiroid hormonu ile supressif tedavinin toplum sağlığı açısından önemi inkar edilemez. Önemli olan, bu tedavinin başarılı olup olmadığının değerlendirilmesidir. İşte bu noktada, yani tedavinin izlenmesinde en büyük yardımcı bugün için tiroidin ultrasonografik incelemesidir. Bu nedenlerle, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB), tiroid ultrasonografisi (TUS) ve tiroid sintigrafisi gibi modern tanı yöntemleri ile incelediğimiz ve klinik olarak kompresyon belirtileri gözlenmeyen, şüpheli dahi olsa maligniteyi düşürecek herhangi bir semptom veya belirtinin saptanmadığı, hikayesinde radyasyona maruz kalmadığı bilinen, nodüler guvatrlar ile postoperatif nodüler residivlerde ve lokalise hiperplaziler ile ötiroid hale gelmiş toksik nodüler guvatr vakalarında 1-7 yıl süreyle L-Tiroksin (L-T4) ile uyguladığımız supressif tedavinin ultrasonografik takip ile değerlendirilmesini yapmaya karar verdik. Elde ettiğimiz sonuçlar ile bu konudaki boşluğu dolduracağımızı umuyoruz.

MATERYAL VE METOD

1982 ile 1989 yılları arasında nodüler guvatr tesbit ederek ayrıntılı incelemelerden sonra L-T4 ile supressif tedavi uyguladığımız vakalarımızdan 122 si tek nödüllü, 127 si multipl (çok) nödüllü olan 249 hastanın ve postoperatif residiv **nodul** tesbit ederek bu tedaviye aldığımız 59 vakanın takip ve değerlendirmelerini tiroid ultrasonografisi ile yaptık. Yine bu dönemde TUS ile lokalize hiperplazi tesbit edilerek L-T4 ile supresyon tedavisine aldığımız 25 vaka ile, 16 toksik nodüler guvatr vakasında antitiroid tedavi ile L-T4 kombine tedavisinin değerlendirilmesinde de TUS'ini kullandık.

1. gruptaki Ötiroid Diffüz Nodüler Guvatrlı (ÖDNG) 122 vakanın 114'ü kadın, 8'i erkek olup, yaş dağılımı 15-65 arasında (ortalama yaş 36.63]. 2. gruptaki Ötiroid Diffüz Multinodüler Guvatrlı (ÖDMNG) 127 hastanın 115'i kadın, 12'si erkek, yaş dağılımı 14-74 (ortalama yaş 35.55), 3. gruptaki 59 postoperatif nodüler residiv vakasının ise 57'si kadın, 2'si erkek, yaş dağılımı 14-68 (ortalama yaş 35.05) olup 39'u tek nödüllü, 20'si multipl nödüllü idi. 4. gruptaki lokalize hiperplazili 25 vakanın 22'si kadın, 3'ü erkek, yaş dağılımı 18-50 (ortalama yaş 30.12). 5. gruptaki Toksik nodüler guvatrlı 16 vakının 15'i kadın, 1'i erkek, yaş dağılımı 13-54 (ortalama yaş 39.87) olup 7'si tek nödüllü, 9'u multipl nödüllü idi (Tablo 1).

Tablo -1

Hasta Gruplarının Cins ve Yaş Dağılımı

Tanı	Sayı	E/K	Yaş	Ortalama
1. Grup	ÖDNG	122	8/114	15-65 (36.63)
2. Grup	ÖDMNG	127	12/115	14-74 (35.55)
3. Grup	Post-operatif Residiv	59	2/57	14-68 (35.05)
	-Tek nodul	(39)		
	-Multipl nodul	(20)		
4. Grup	Lx>kalaze Hiperplazi	(25)	3/22	18-50 (30.12)
5. Grup	Toksik nodüler Guvatr	16	1/15	13-54 (39.87)
	-Tek nodul	(7)		
	-Multipl nodul	(9)		
TOPIA.M		349	26/323	13-74 (35.44)

ÖDNG: Ötiroid Diffüz Nodüler Guvatrlı

ÖDMNG: Ötiroid Diffüz Multinodüler Guvatrlı

E/K: Erkek/Kadın

Tablo - 2

Tiroid Miperplazisinin Sintigrafik ve Ultrasonografik özellikleri

		ÖDNO	ÖDMNG	Residiv Nodul	Lokelize Hiperplazi	Toksik Nodul
SİNTİGRAFI	Hipoaktif	75	93	33	-	
	Normoaktif	34	20	16	25	6
	Hiperaktif	13	14	10	-	10
ULTRASONOGRAFI	Kistik	41	50	13		3
	Solid	40	14	22		6
	Heterojen	37	63	24	-	7
	Izoekoik	4			25	

Tedavi öncesinde hastaların tanısal değerlendirilmelerinde ve takiplerinde klinik durumlarına göre, total ve serbest tiroid hormon düzeyleri (**T₃**, **T₄**, **ST₃**, **ST₄**), tiroid stimule edici hormon (TSH), antimikrozomal antikor (Anti-M), gereğinde antitiroglobulin antikor (Anti-Tg) ölçümleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarı ve Düzen Laboratuvarında yapıldı. Bütün vakalarda teknesyum (Tc 99m) ile tiroidin sintigrafik incelemesi ile nodüllerin aktiviteleri belirlendi. Yine bütün vakalarda tedavi öncesinde Düzen Laboratuvarında "Combison 320-5 model, Kretz-Technic" yüksek rezolüsyonlu, kompüterize doppler sonografi cihazı ile, 5 MHz, sektör prob ve doku eşdüzeyi yastık altında aynı standart intensite düzeyinde (slope 37, Near 37, Gain 37) tedavi öncesinde yapılan ultrasonografik inceleme ile nodüllerin ekojenik yapıları tesbit edildi. Burada, nodüllerin kistik, solid heterojen veya izoekoik karakterleri, yani eko entansitesi belirlendikten başka, nodüllerin boyutları da dikkatle tesbit edildi.

L-T₄ ile supressif tedavi, olağan olarak bir defada veya ikiye bölünerek 150-200 µg/günlük doz ile, toleransı düşük nadir bazı vakalarda ise 100 µg/günlük doz ile yapıldı.

Bu tedavi süresinde, 3-4 aylık, bazı vakalarda 6 aylık, bazı vakalarda 6 aylık aralar ile ultrasonografik incelemeler tekrar edilerek, nodüllerin boyutlarındaki ve eko entansitesindeki değişiklikler değerlendirildi. Tablo 2'de bütün gruplardaki vakaların sintigrafik ve ultrasonografik incelemeye göre özellikleri verildi.

Bazı hastaların kabul etmemeleri nedeniyle hepsine uygulanamadıysa da büyük bir kısmına tedavi öncesinde, bir kısmına da tedavi sırasında TİAB'si yapıldı.

Vakaların takip süreleri 1-7 yıl arasında değişiyordu.

Değerlendirme ve Sonuçlar

Tedavi sırasında ultrasonografik olarak tesbit edilen nodülün boyutlarındaki değişikliklere göre başarı veya başarısızlık değerlendirmeleri aşağıdaki derecelendirme kriterlerine göre yapıldı:

1. **Nodul** tamamen kayboldu (mükemmel sonuç),
2. **Nodul** küçüldü (iyi sonuç),
3. Nodülde değişiklik olmadı (tatmin edici sonuç),
4. a-Nodül önce küçüldü, kayboldu, sonra yeniden büyüdü,
b-Mevcut nodülden başka bir bölgede yeni bir **nodul** belirdi
(Tatmin edici olmayan sonuçlar),
Q.Nodul giderek daha da büyüdü (tatmin edici olmayan sonuç).

Bu derecelendirmeye göre, 1-2 ve 3 numaralı sonuçlar "Başarılı Cevap", 4 a-b ve 0 numaralı sonuçlar ise "Başarısız Cevap" olarak kabul edildi.

Grupların tedaviye verdikleri cevaplara göre elde edilen sonuçlar Tablo 3'de toplu olarak verildi. Buna göre:

A. ÖDNG'h 122 vakanın 46'ında (%37.70) nodul tamamen kaybolurken, 34'ünde (%27.86) gözlenen sürede küçüldü ve 18'inde (%14.75) değişmedi. 22 vakada (%18.03) yeni bir nodul oluşurken, 2 vakada ise (%1.63) noduldu büyüme

Tablo - 3

L-T4 Supresyon Tedavisi ile Nodüler Guvatr Vakalarında Elde Edilen Sonuçlar

NODÜLDEKİ DEĞİŞİKLİKLER		ÖDNG n:122 Sayı (%)	ÖDMNG n:127 Sayı (%)	POSTOPERATİF RESİDİV	
				Tek nodul Sayı (%)	Multipl nodul Sayı (%)
BAŞARILI CEVAP	Tek nodulun cevap örneği:				
	- Kayboldu (1)	46 (37.70)	19 (14.%)	13 (33.33)	1 (5.00)
	- Küçüldü (2)	34 (27.86)	17 (13.38)	12(30.76)	3 (15.00)
	- Değişmedi (3)	18 (14.75)	16 (12.59)	11 (28.20)	3 (15.00)
	Multipl Nodüllerdeki kombine cevap örnekleri:				
	-1 + 2		16(12.59)		5 (25.00)
-1 + 3		13(10.23)		-	
-2 + 3		5 (3.93)		-	
-1 + 2 + 3		6 (4.72)		-	
TOPLAM BAŞARI ORANI		(80.31)	(72.4)	(92.29)	(60.00)
BAŞARISIZ CEVAP	Tek nodulun Cevap örneği:				
	- Önce küçüldü, sonra büyüdü (4a)	-		1 (2.56)	
	- Yenö nodul oluştu (4b)	22 (18.03)		-	
	- Büyüdü (0)	2 (1.63)		2(5.12)	
	Multipl Nodüllerdeki kombine Cevap Örnekleri:				
	-0 + 1+2 + 3		11 (8.65)		3 (15.00)
-4a + 1+2 + 3		2 (1.57)		1 (5.00)	
-4b + 0 + 1+2 + 3		22 (17.32)		4 (20.00)	
TOPLAM BAŞARISIZLIK ORANI		(19.66)	(27.54)	(7.68)	(40.00)

Tablo - 4

Hasta Gruplarında Başarılı Cevapların Tedavi Süresine Göre Dağılımı

	Başarılı Cevap	3 ay - 3 yıl		3 yıldan uzun	
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
ÖDNG (n:12)	77	77(78.57)	21	21(%21,42)	
ÖDMNG (n:127)	92	67(72.82)	25	25(%27.17)	
Residiv(n:59)					
-Tek nodul (n:39)	36	22 (%61.11)	14	14(%38.88)	
-Multipl nodul (n:20)	12	11 (%91.66)	1	1 (%8.33)	
Lokelize Hiperplazi "(25)	25	25 (%100)			
Toksik Nodüler Guvatr (Tek ve Multipl n:16)	16	16 (%100)			

tesbit edildi. Buna göre bu grupta başarı oranı %80.31 iken, başarısızlık oranı %19.66'dır. Başarının değerlendirilmesinde sadece tam kaybolma ve küçülme oranları dikkate alınır başarı oranı %65.56 olmaktadır.

Elde edilen başarılı cevapların tedavi süresine göre dağılımındaki değerlendirmede ise, vakaların 55'inde (%78.57) ilk üç yılda, 21'inde (%21,42) ise üç yıldan uzun sürede cevapların alındığı tesbit edilmiştir. Tablo 4'de tüm vaka gruplarının tedaviye verdikleri başarılı cevapların süreye göre dağılımı verilmiştir. Bu gruptaki vakaların tedaviye verdikleri cevap örneklerine göre ultrasonografik ve sinliografik özellikleri Tablo 5'de görülmektedir. Kabul eden 71 vakaya TİAB'si yapılmış ve 1 vaka dışında selim sonuçlar elde edilmiştir. Bu vakanın ilk incelemeleri sonunda kendisine cerrahi endikasyon konulmasına rağmen, hastanın hem TİAB'ni geciktirmesi, hem de cerrahiyi uzun süre reddetmesi nedeniyle kendisine L-T4 supresyon tedavisi uygulanmıştır, bu tedavi altında **nodulun** boyut-

Tablo - 5

ÖDNG Vakalarının Cevap Gruplarına Göre Ultrasonografik ve Sintigrafik özellikleri

CEVAP ÖRNEĞİ	ULTRASONOGRAFİ				SİNTİGRAFİ		
	Kistik	Solid	Heterojen	İzoeknik	Hipoaktif	Normoaktif	Hiperaktif
A) Başarılı Cevap							
-Kayboldu	12	11	20	3	26	15	5
-Küçüldü	8	20	5	1	24	7	3
-Değişmedi	4	7	7	-	11	2	5
B) Başarısız Cevap							
-Yeni nodul oluştu	17	2	3	-	12	10	-
-Büyüdü	-	-	2	-	2	-	-

Tablo - 6

Kabul Eden Hastalarda Yapılan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİAB) Sonuçları

TİAB	ÖDNG	Residiv Vakaları		
		ÖDMNG	Tek Nodul	Multipl Nodü
Class II				
-Régressif	43	53	6	15
Değişiklik				
-Kolloid Kist	7	8	2	-
-Hemorajik Kist	10	5	2	-
-Akut Tiroidit	1	-	1	-
-Subakut Tiroidit	1	-	-	-
-Kronik Tiroidit	7	8	3	-
-Foliküler Adenom	1	1	-	1
Class V				
-Papiller Kanser*	1	-	-	-
TOPLAM	71	75	14	16

larında bir miktar küçülme kaydedilmiştir. Hastanın daha sonra razı olduğu TİAB ile "Papiller Ca" saptanmış ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Patolojik inceleme sonuçları da tanıyı desteklemiştir. Tablo 6'da bütün vaka gruplarının TİAB sonuçları verilmiştir.

Başarısız cevap örneği veren veya TİAB ile kesin malignite ve şüpheli örnek tesbit edilen 7 vaka (6 kadın, 1 erkek) cerrahi verilmiş, bunlardan, yukarıda ayrıntılı bilgi verilen ve TİAB'nde habis lezyon tesbit edilen 1 vakanın dışında diğerlerinde selim lezyonlar bulunmuştur (Tablo 7).

B. ÖDMNG'li 127 vakanın değerlendirilmesinde nodüllerin herbirinin cevabına göre çeşitli kombinasyonlar elde edildi. Nodüllerin hepsinde kaybolma, küçülme ve değişmeme gibi başarılı

Tablo - 7

Cerrahiye Verilen ÖDNG Vakalarının özellikleri

Hasta, yaşı, cinsi	TİAB	Operasyon	Patoloji
E.E, 45, Erkek	Hemorajik Kist	Bilateral Subtotal tiroidektomi (BSTT)	Kistik dejenerasyon gösteren nodul
G.C, 38, Kadın	Hemorajik Kist	BSTT	Kistik ve nodüller Guvatr
K.B, 45, Kadın	-	Sağ total, sol subtotal tiroidektomi	Nodüler Kolloidal Guvatr
T.A, 24, Kadın	Papiller Kanser*	Sağ total, sol subtotal tiroidektomi	Papiller Kanser
U.M, 31, Kadın	Foliküler Adenom	Sağ total, sol Subtotal tiroidektomi	Lenfositik Tiroidit
Y.S, 33, Kadın	Hemorajik Kist	BSTT	Nodüler Kolloidal Guvatr
Y.B, 41, Kadın	Hashimoto	Sağ Total, sol subtotal tiroidektomi	Hashimoto

* Bu vakaya ait ayrıntılı bilgi metin içerisinde verilmiştir.

cevapların yanında, kaybolma örneği ile küçülme ve değişmeme, küçülme örneği ile değişikliğin olmadığı kombinasyonlar da başarılı cevaplar olarak değerlendirildi. Benzer kombinasyonlu değerlendirme, başarısız cevaplarda da dikkate alındı. Buna göre, vakaların %72.4 ünde başarılı cevap alınırken, %27.54 ünde başarısız cevaplar tesbit edildi (Tablo 3). Bu grupta kombinasyonlar dikkate alınmazsa başarı oranı %53.52 olmaktadır. Başarılı cevapların vakaların büyük bir kısmında (%72.82) ilk 3 yılda, daha azında ise (%27.27) 3 yıldan daha uzun vakada (%40) başarısız cevap

Tablo - 8

ÖDMNG Vakalarının Tedaviye Cevap Örneklerine Göre Ultrasonografik ve Sintigrafik özellikleri (n:127)

CEVAPÖRNEĞİ	ULTRASONOGRAM				SİNTİGRAFI	
	Kistik	Solid	Heterojen	Hipoaktif	Normoaktif	İliperaktif
A) Başarılı Cevap						
-Kayboldu (1)	8	2	9	10	7	2
-Küçüldü (2)	9	3	5	14	1	2
-Değişmedi (3)	3	2	11	6	7	3
-1+2 + 3 kombinasyonları	11	2	27	33	5	2
B) Başarısız Cevap						
-Büyüdü (0)	2	1	1	3	-	1
-Yeni nodul oluştu ve kombinasyonlar	17	4	10	27	-	4

Tablo - 9

Cerrahiye Verilen ÖDMNG Vakalarının Özellikleri

Hasta, yaşı, cinsi	TİAB	Operasyon	Patoloji
Ç.F, 28, Kadın	Foliküler Adenom	Bilateral Subtotal Tiroidektomi (BSTT)	Nodüler Kolloidal Guvatr
G.T.,31,Kadın	—	BSTT	Nodüler Kolloidal Guvatr
G.H,23,Kadın		Sağsubtotal, sol total tiroidektomi	Nodüler Kolloidal Guvatr
Ö.E,36,Kadın	Régressif değişiklik	BSTT	Nodüler Kolloidal Guvatr

binasyonlar dikkate alındığında 12 vakada (%60) başarılı cevap, 8 vakada (%40) başarısız cevap örnekleri tesbit edildi. Kombinasyonlar dikkate alınmadığında ise başarı oranları tek nodüllü vakalarda %64.09, multipl nodüllü vakalarda %45 olmaktadır. Residiv nodüllerde de cevapların çoğunun ilk 3 yılda alındığı tesbit edildi. Vakaların ultrasonografik ve sintigrafik değerlendirme sonuçları Tablo 10'da verildi. 16 vakaya TİAB yapıldı ve hepsinde selim bulgular saptandı (Tablo 6). Residiv multinodüler guvatrlardan sadece 1'i tedavinin başarısızlığı nedeni ile cerrahiye verilmişse de selim lezyon tesbit edilmiştir.

D. Lokalize hiperplazili 25 vakanın hepsinde küçülme örneği şeklinde başarılı cevap alındı.

E. 7'si tek, 9'u multipl nodüllü 16 toksik nodüler guvatrlı hastada da klinik ve laboratuvar olarak ö tiroid oldukları dönemde antitiroid tedavisine eklenen düşük dozda (100 µg) L-T4 tedavisi ile başarılı cevap örnekleri elde edilmiştir. Bu grupta da, küçülme örneği tesbit edilmesine rağmen 1 multinodüler guvatr vakasına cerrahi girişim uygulanmış ve selim lezyon bulunmuştur.

Supressif tedavi altında nodüler guvatr vakalarında izleme üç aylık ultrasonografik incelemelerle yapılmıştır. Başarı kriteriyumları saptandıktan sonra bu süre 6 aya kadar uzatılmıştır. TİAB, gerektiğinde ve bilhassa nodulun küçülmemesi veya büyümeye eğiliminin saptandığı koşullarda tekrar edilmiştir.

örnekleri tesbit edidi. Kon sürede alındığı tesbit edildi (Tablo 4). Tablo 8'de ultrasonografik ve sintigrafik inceleme sonuçları görülmektedir. Bu grupta, kabul eden 75 vakaya yapılan TİAB ile selim sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 6). Yine bu grupta başarısız cevap alınarak cerrahiye verilen vaka sayısı 4 olup (4 kadın) hiçbirinde habis lezyon bulunmadı (Tablo 9).

C. Residiv nodüllerden tek nodüllü 39 vakanın 36'sında (%92.29) başarılı cevap örneği alınırken, 3'ünde (%7.68) başarısızlık tesbit edildi (Tablo 3). Bu grupta kabul eden 14 vakaya uygulanan TİAB ile selim sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 6). 20 multinodüler residiv vakasında, kom-

Tablo -10

ÖDMNG Vakalarının Tedaviye Cevap örneklerine Göre Ultrasonografik ve Sintigrafik özellikleri
(n:127)

CEVAPÖRNEĞİ	ULTRASONOGRAFİ			SİNTİGRAFİ		
	Kistik	Solid	Heterojen	Hipoaktif	Normoaktif	Hiperaktif
Residiv Tek nodul n:39						
A) Başarılı Cevap						
-Kayboldu (1)	3	6	4	5	6	2
-Küçüldü (2)	3	7	2	6	3	3
-Değişmedi (3)	3	3	5	6	3	2
B) Başarısız Cevap						
-Büyüdü (0)	-	1	1	2	-	-
Önce küçüldü, sonra büyüdü (4a)	1	-	-	1	-	-
Residiv Multipl nodul n:20						
A) Başarılı Cevap						
-Kayboldu (1)	1	-	-	1	-	-
-Küçüldü (2)	1	2	-	3	-	-
-Değişmedi (3)	-	-	3	1	-	2
-1 + 2 + 3 kombinasyonları	-	1	4	5	-	-
B) Başarısız Cevap						
-Buyudu (0)	-	-	3	1	2	-
-Yeni nodul oluştu	1	2	2	2	2	1
• kombinasyonlar						

TARTIŞMA

Tiroid bezinin ötiroid nodüllerinin tedavisinde çeşitli yöntemler önerilmiştir. Herşeyden evvel hasta için en uygun ve doğru tedavi yönteminin seçilebilmesi için titizlikle yapılacak ayrıntılı incelemelerin gereğini vurgulamak isteriz. Nodüler guvatrlarda tedavi ya cerrahi uygulama, ya da tıbbi kontrol altında tiroid hormonu ile supresyon tedavisi şeklinde yapılmaktadır (36,46,51). Hastaların tanı ve izlenmelerinde çok büyük yararları olan modern yöntemlerin (özellikle TİAB ve TUS) yaygın olarak kullanıma girmesi ve tüm dünyadan tiroid hormonu ile yapılan supressif tedavi ile elde edilen başarılı sonuçların bildirilmesi, bu tip nodüllerin cerrahi tedavisine karşın, mediakal tedavisine üstünlük sağlamıştır (3,6,8,10,11,13,14,23,25,26,34,36,38,41,46,51,53,56,59). Bir nodülde malignite olasılığını düşündüren klinik kriteriyumlar tiroidin habis lezyonunun tanısında, kesin olmamakla beraber ,vakalann bir kısmında tanıya ışık tutabileceğinden daima araştırılmalıdır. Sert, yapışık, tek ve süratli büyüyen nodüllerde habislik şüphesi yüksektir. Hastanın 40 yaşından genç, çocuk ve erkek olması, lokal adenopati

varlığı, çocuklukta baş-boyun ışınlanmasına maruz kalması, metastaz mevcudiyeti, multipl endokrin neoplazi aile öyküsü, trakeal, rekürrens ve larengeal sinirler üzerine baskı belirtileri ile disfoni, disfaji, stridor, dispne gibi kompresyon belirtilerinin bulunması, hipoaktif ve solid nodüllerde cerrahi girişim lehinde karar alınması için gerekli klinik kriteriyumları oluşturmaktadır. TİAB ile malignite veya şüpheli bulguların saptandığı her türlü nodülde cerrahi tedavi uygulanması zorunludur (7,12,15,17,19,35,36,45,46,48,50,52,56,61).

Tiroidin tek ve hipoaktif nodülleride malignite olasılığının %6-21 arasında olabileceği bütün dünyadan bildirilen çeşitli raporlarda mevcuttur (35,36,48,51,52,55,57). Bu oran ülkemizde, Urgancıoğlu ve arkadaşları tarafından %13 (55), Koloğlu ve arkadaşları tarafından iki ayrı seride %12.60 ve %11.70 (33), Erdoğan ve arkadaşları tarafından %14.4 olarak (16 a) verilmiştir. Malignite olasılığının guvatrlarda Cole ve arkadaşları tarafından %10.0 olarak bildirilmiştir (10 a). Yukarıda sıralanan risk faktörlerinin bulunmadığı, ayrıntılı incelemelerde hiçbir malignite lehinde biyolojik belirti saptanmayan ötiroid nodüllere

ccrari tedavi önerilmesi hastada komplikasyonsuz bir sonuç sağlayabilirse de , hemoraji, infeksiyon, solunum güçlüğü, perioperatif ölüm, geçici veya kalıcı hipoparatiroidi, hipotiroidi, vokal kord felci ve residiv gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (7,16,19,21,30,31,37,43,45,60,61). Bizim kliniğimizde tiroid operasyonuna verilen 1182 vakanın komplikasyonlarınm değerlendirilmesinde geç dönemde tesbit edilen komplikasyon oranları şöyledir: Hipotiroidi %26.9, hipoparatiroidi %5, Nervus Recurrens paralizisi %6.9, keloid %1.5 nüks %26.0. Hatta 2 vakada postoperatif unutulmuş yabancı cisim tesbit edilmiştir (16 a). Ayrıca, zaten postoperatif L- T4 ile profilaktik tedavi zorunluluğu böyle guvratlarda cerrahi tedavinin herhangi bir avantajı olmadığını belirlemektedir (33 a). İşte, bu sebeplerle, cerrahi endikasyonun konmasında doğru karar verilmesinin önemi çok büyüktür. Bugün, hastaları gereksiz cerrahi tedaviden koruyacak olan yöntem, güvenilir, ucuz ve uygulanması çok kolay olan TİAB dır. Bütün dünyada yaygın ve rutin bir tanı ve tedavi yöntemi olarak kullanılan TİAB'nin sitopatolojik değerlendirilmesi sonunda malign hastalık bakımından negatif, pozitif veya şüpheli sonuçlar elde edilir. Malignité için pozitif bulguların saptandığı vakaların yanında, şüpheli nodüllerin de operasyona verilmesi gereklidir. Çünkü, şüpheli olup operasyona verilen vakalarda malignité insidansının %15-40 oranında değiştiği rapor edilmiştir. TİAB'nde malignité açısından negatif sonuç elde edilmiş, klinik malignité kriteriumları negatif olan bir nodul için cerrahi müdahalenin gereksizliği aşikardır. TİAB ile yanılma oranı çok azdır. Hatta, tekrarlanan biyopsilerle böyle bir ihtimal kesinlikle ekarte edilebilmektedir. Dünyada, 1940'ların sonları ile 1950 lerin başından beri uygulanmakta olan tiroidin iğne biyopsisinde önceleri, Vim-Silverman biyopsi iğnesi kullanılmışsa da, bazı sakıncaları dolayısıyla bu uygulama yerini, 20-22 kalibre iğneler ile yapılan "ince iğne aspirasyon biyopsisine" bırakmıştır. Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, hiç bir kanser yayılması, lokal implantasyon veya diğer herhangi bir önemli komplikasyon görülmemiştir (1,2,11,24,29,34,36,40,42,45,46,51,553,56,59). Bu tetkik yöntemi ile malign lezyonların tanısı %95-98 gibi yüksek oranları bulmaktadır (36,45,46,56,59).

Bizim kliniğimizde de 1983 yılından beri başarılı bir şekilde uygulanmakta olan TİAB ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılmasında doğruyu değerlendirme oranı %98.9 u bulmaktadır (16 a, 33 b).

İşte, ayrıntılı incelemelerden sonra cerrahi tedavinin gereksizliği belirlenen nodüler guvrat vakalarında bugün tedavide tercih edilen yöntem tiroid hormonu ve özellikle L-Tiroksin (L-T4) ile kontrollü supressif tedavidir. Bu tedavi, 1894 yılından beri yapılmaktadır (25). Önceleri sadece klinik takip ile L-T4 supressif tedavisinin başarısı değerlendirildiğinden bu konuda değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Örneğin, Rojeski (46) tarafından 1985'de yapılan bir literatür taramasında, soliter nodüllerde %10-60 arasında kısmi cevap, %0-38 arasında tam cevap (6 ayrı seride) elde edildiği, multipl nodüler vakalarda supressif tedavi ile elde edilen müsait sonuçların tek nodüllere göre iki misli fazla olduğu saptanmıştır. Clark ve arkadaşları, supressif tedavi ile tiroid nodüllerinin 2/3 nin küçüldüğünü, %5-10'unun ise kaybolduğunu bildirmişlerdir (10). Astwood ve arkadaşları, 2/3 vakada nodüllerin gerilediğini bildirdiler (3). Greer ve arkadaşları, 1953 yılında 5 yıllık tedaviden sonra, %76 oranında başarılı sonuç aldıklarını ve bunun %40 mm tam remisyon olduğunu bildirdiler (25). Hill ve arkadaşları, 1974 yılındaki bir yayınlarında, tiroid hormonu ile yapılan supresyon tedavisi ile operasyon endikasyonunun %68.3 den %18.5 a indiğini belirtmektedirler (26).

L-T4 tedavisinin, nodüllü Hashimoto hastalığında (13,38), kistik nodüllerde (14) ve non-toksik nodüler guvratlarda (23) başarı ile uygulandığı yayınlanmıştır.

Bazı yazarlar, L-T4 ile yapılan 3-6 aylık bir tedavi ile, %50 den fazla bir küçülmeyi başarılı cevap olarak kabul etmektedirler (36). Halbuki, bu kadar kısa sürede uygulanan tedavi ile belirli bir sonuç alınması mümkün değildir. Selim bir lezyonda kontrol altında uygulanan supressif tedavinin herhangi bir sakıncası olmadığına göre, böyle sıkı süre ile tedavinin kısıtlanması, tedavinin başarısını gölgeler. Yani, yakın kontrol altında uygulanan ve ultrasonografik incelemeler ve TİAB ile desteklenen bir supressif tedavi ancak olumsuz bir gelişim veya bizim tedavinin başarısızlığına kanıt olarak kabul ettiğimiz kriteriumların saptanması ile

sonlandırılmalıdır. Bu derece süratli bir küçülme, ancak bir kısım diffüz ve lokalize hiperplazi vakasında mümkün olabilir. Bununla beraber ilk üç aylık tedavinin sonucu, başarısızlığın saptanması bakımından önemlidir. Böyle kısa bir sürede, yeterli dozla yapılan tedaviye rağmen ultrasonografik olarak nodulun büyümesi veya yeni bir nodulun belirmesi saptanırsa başarısızlık işareti olarak kabul edilmeli ve hastaya cerrahi tedavi önerilmelidir. Bulm ve arkadaşları (8), bu sürenin hastaya herhangi bir zarar vermeyeceğini vurgulamaktadırlar.

Tedavinin seçilmesi veya yönlendirilmesindeki bugünkü genel eğilim, yalnız habis veya habaset şüphesi olan lezyonların operasyona verilmesi yönündedir. Supressif tedavi ile nodüllerin tam kaybolması, gibi küçülmesi veya değişmemesi de başarılı cevap olarak kabul edilmektedir (8,10,26,36,45,46,51). Nodüler guvatrın TİAB ile değerlendirildikten - sonra L-T4 ile supressif tedaviye konması bugün en çok tercih edilen yöntemdir (11,36,45,46).

L-T4 ile supressif tedavide elde edilecek cevap, nodulun TSH'a bağımlılık derecesine göre olmaktadır. Hem benign, hem de malign tiroid dokusunda TSH reseptörleri ve TSH'a bağlanma cevabı vardır. Ancak bu cevap, adenom ve karsinomlarda daha azdır. Bu farklılık, neoplastik dokuda TSH reseptörlerinin kaybindan veya TSH'a bağlanmanın yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (5,18,36).

Öte yandan, supressif tedaviye cevabın başarısız oluşunun, malign hastalık için spesifik olmadığı da unutulmamalıdır. Literatürde soliter nodüllü, tedaviye cevap vermeyen bir vaka serisinde operayonla tesbit edilen malignité oranı %20-40 iken, bir başka seride bu oran %12 dir (8,46).

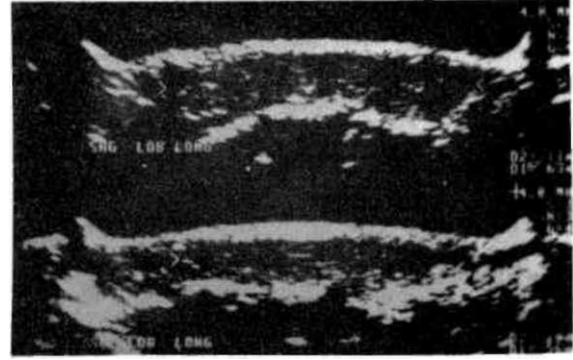
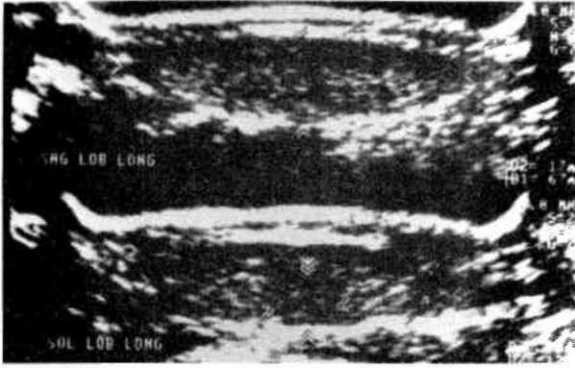
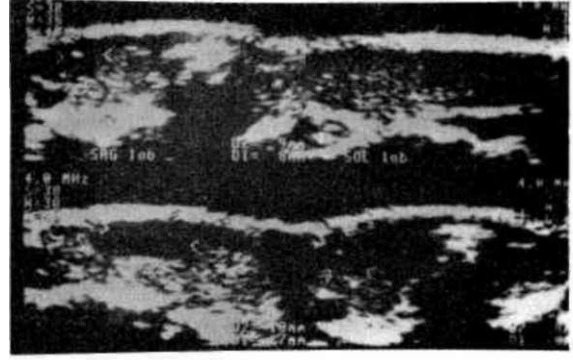
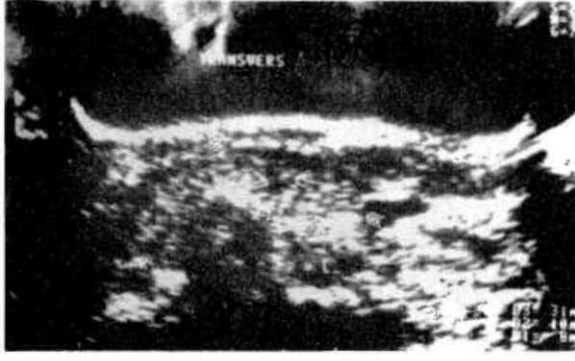
TİAB'nin tanı yanında özellikle kistik nodüllerde kistin aspire edilmesi ile tedavideki yararı da bilinmektedir. Tüm tiroid nodüllerinin %15-25 i kistik nodüllerdir. TİAB ile bu tip nodüllerin %30 unun çapında küçülme olmakta ve aspirasyondan sonra L-T4 supressif tedavisine başarılı cevap alınmaktadır (11,34,36,45,46,51,57). TİAB den sonra sebat eden veya supressif tedaviye cevap vermeyen kistik modüller tüm kistik nodüllerin sadece %1 ini oluşturmaktadır (46).

Daha önce de belirttiğimiz gibi, supressif tedavide elde edilen başarı veya başarısızlığın değerlendirilmesinde farklı sonuçların oluşu, kullanılan tiroid hormonunun tipinin ve dozu ile tedavi süresinin yanında, özellikle nodüllerin boyutlarının ölçümlerindeki uyumsuzluklara bağlıdır. Bu konuda en doğru ve objektif değerlendirme, tiroidin ultrasonografik takibi ile mümkün olmaktadır. TUS ile, tiroidin eko entansitesi ve nodüllerin boyutları kesin olarak belirlenebilmektedir. Ayrıca TUS altında TİAB de yapılabilmektedir (40,45,47,53,56,58).

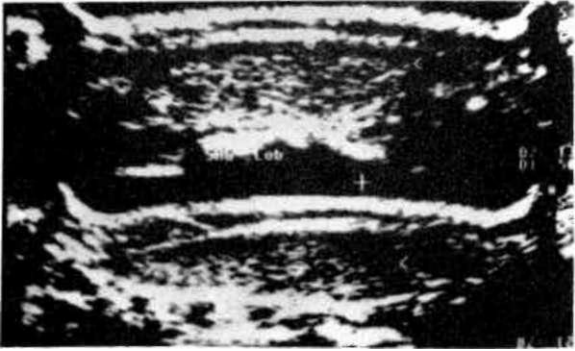
Biz, ayrıntılı ön incelemeden sonra L-T4 ile supressif tedavi uygulamaya karar verip izlediğimiz binlerce hastamızdan bu seride belirttiğimiz 349 vakayı ultrasonografik olarak yakından takip ettik. L-T4 dozunun yeterli oluşu (günde 150-200 mg) ve takip süresinin uzun oluşu (1-7 yıl), sonuçların değerlendirilmesinde şüpheli bir nokta kalmamasında etkili oldu. Gerçekten, Gharib ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, L-T4 ile başarılı supresyona rağmen ultrasonografik olarak soliter nodüllerin boyutlarının küçülmemesinde takip süresinin 6 ay oluşu etkili olmuştur (22). TUS ile takibi tercih etmemizin sebepleri şunlardı:

- Palpasyonla nodüler hiperplazi olarak tesbit edilen bazı selim fokal diffüz yapıların belirlenebilmesi,
- Palpasyonla kayb olduğu sanılan nodüllerin küçülmüş olarak devam ettiklerinin tesbit edilebilmesi,
- Nodulun boyutlarının ve eko entansitesinin değerlendirilebilmesi,
- Ağrılı hiperplazilerde palpasyonun yapılamayışı,
- Yeni beliren küçük nodüllerin tesbit edilebilmesi,
- Tiroid parankiminde düzelme örneğinin tesbit edilebilmesi.

Tek nodüllü ve multil nodüllü guvatr vakalarının ayrı ayrı değerlendirmelerini yaptığımızda, nodulun kaybolması küçülmesi ve değişmemesi ile bunların kombinasyonlarından oluşan başarı oranının tek nodüllerde %80.31, multipl nodüllerde %72.4 olduğunu saptadık. L-T4 supressif tedavisine nodulun verdiği cevabın başarılı olarak değerlendirilmesinde tek başına kaybolma örneğini alırsak ÖDNG grubundaki



Şekil 2. (a,b)

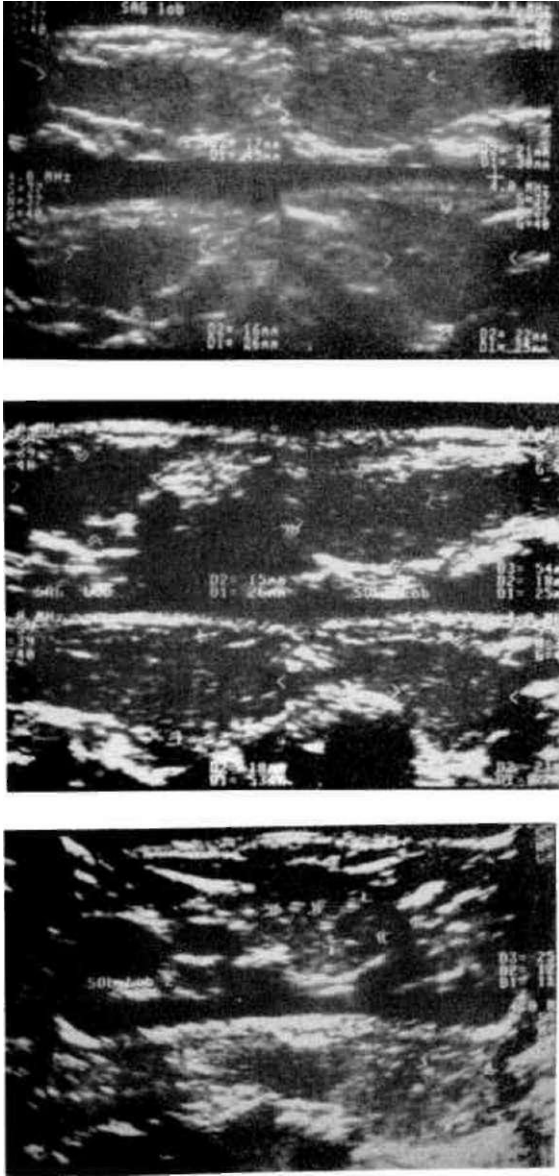


Şekil 1. (a,b,c)

başarı oranı %37.70, ÖDMNG grubundaki başarı oranı %14.96 idi. Küçülme örneğine göre başarı oranları, tek nodüllerde %27.86, multipl nodüllerde %13.38, değişim örneğine göre başarı oranları tek nodüllerde %14.75, multipl nodüllü grupta %12.59 idi. Tam kaybolma ve küçülme oranları beraber dikkate alınırsa, tek nodüllerde başarı oranı %65.56 ı bulmaktadır. Multinodüler vakalarda ise, sadece tam kaybolma ve küçülme örnekleri ile bunların kombinasyonları

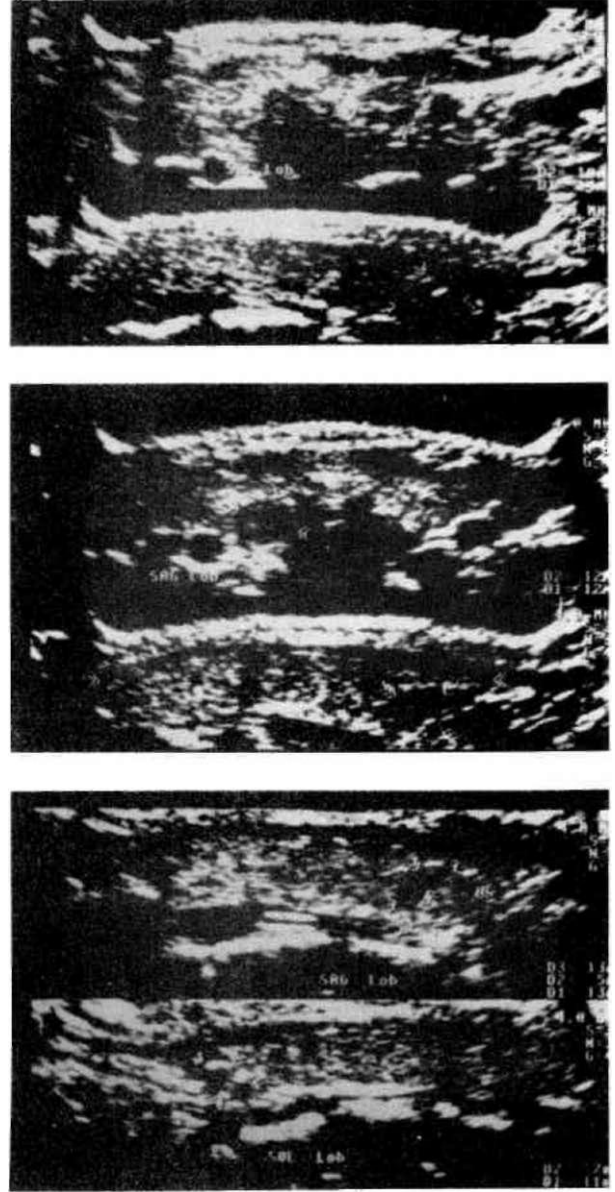
dikkate alındığında başarı oranı %53.52 olmaktadır. Literatürde multinodüler guvatrlarda başarı oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Her iki grupta da yeterli TSH supresyonu yapılmış ve başarılı cevaplar ilk üç yıl içinde elde edilmiştir. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen pek çok sonuçtan daha çarpıcı bir başarı örneğini vermiştir. Aslında, **TUS** ile takip edemediğimiz vaka sayımız da çok fazladır. Bunlardaki klinik gözlemlerimizde bu sonuçlara paraleldir. **TUS** ile takipte, düzelme örneğinin tesbit edilebilmesi de bir avantajdır. Nitekim, tedavi öncesinde azalmış veya artmış eko örneği veren alanlarda, giderek izoekoik yapının tesbit edilmesi, nodulun sınırlarını kaybolması ile kistik yapılarda semisolid eko örneğinin belirmesi şeklinde olan düzelme örnekleri tüm vaka gruplarımızda tesbit edilmiştir (Şekil 1-4).

L-T4 ile supressif tedaviye karsinomlarda da cevap alınabileceği bilinmektedir (5,18,36). Bu nedenle, tedavi öncesinde doğru kararın verilmesinin önemi çok büyüktür. Biz de, ODNG'11



Şekil 3. (a,b,c)

vakalarımızdan birinde yaptığımız ön incelemelerden sonra hastaya cerrahi müdahale endikasyonu koymamıza rağmen, hastanın TİAB ve cerrahiye istememesi nedeniyle L-T4 supressif tedavisini uygulayarak nodulun boyutlarının küçüldüğünü saptadık. Ancak, daha sonra hastanın TİAB'ne razı olması ile biyopside "Papiller Ca" tesbiti, hastanın



Şekil 4. (a,b,c)

cerrahiye razı olmasını sağladı; patolojik olarak da bu tanı doğrulandı.

L-T4 supressif tedavisine başarısız cevap olarak cerrahiye verdiğimiz hastalarımızdan hiçbirinde malignite tesbit etmedik. Bu sonuç, hastalarımızı inceleme ve tedavi yöntemlerimizin başarısının bir kanıtıdır.

Residiv tek nodüllerde başarı oranı %92,29 olarak bulunurken, residiv multinodüler vakalarda bu oran daha düşüktür (%60). Her iki grupta da

tam kaybolma ve küçülme örnekleri ile sadece bunların kombinasyonları dikkate alınarak yapılan değerlendirmede başarı oranları, tek nodüllerde %64.09, multinodüllerde %45 olmaktadır. Bu sonuçlar, özellikle residiv nodüllerin önlenmesi için postoperatif dönemde L-T4 ile profilaktik tedavinin önemini belirtmektedir. Şüphesiz, uygulanacak tedavi aynı olmakla beraber, residue müsaade edilmemesi daha mantıklıdır (33 a).

Lokalize hiperplazili vaka grubunda L-T4 tedavisi ile %100 küçülme örneği şeklinde başarılı olunması, bu hastaların gereksiz cerrahiden korunmasını sağlamaktadır.

Bir kısım toksik nodüler guvatr vakamızda ötiroidi sağlandıktan sonra antitiroid tedaviye düşük doz L-T4 eklenmesiyle de başarılı sonuçlar elde ettik. Bu kombine tedavi ile bu hastalar da gereksiz cerrahiden korunmuşlardır.

Literatürde, nodüllü Hashimeto vakalarında L-T4 ile başarılı supresyon cevapları bildirilmiştir (13,38). Biz de 6'sı tek nodüllü, 7'si multinodüllü ve 3'ü residiv tek nodüllü olan Hashimotolu hastalarımızda başarılı cevaplar elde ettik. Sadece 2 vakada başarısız cevap aldık.

Tedavi uyguladığımız vakalarımızın hiçbirinde ilaca ait herhangi bir önemli yan etki tesbit etmedik.

Sonuç olarak, aşağıdaki hususların önemini bir kez daha hatırlatmak istiyoruz:

1. Nodüler guvatr vakalarında doğru tedavi yönteminin tesbit edilebilmesi için, hastalar ayrıntılı bir şekilde ve titizlikle incelenmelidirler.

2. Klinik tablo ile birlikte TİAB, TUS ve sintigrafik uygulamalarla nodüler guvatrlar incelen-

meli ve sonuçlar özellikle bir Endokrinolog veya Dahiliye uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

3. Mutlak endikasyonun dışında, cerrahinin komplikasyonları dikkate alınarak vakaların gereksiz cerrahiye verilmesine izin verilmemelidir.

4. Bu çalışmadaki ve literatürdeki pek çok yayındaki sonuçlar, L-T4 ile supressif tedavinin başarısını göstermektedir.

5. Tedavinin takibi kontrollü olmalıdır. Özellikle TUS ve TİAB'nin bu konuda kesin yararı bütün dünyada kanıtlanmıştır. TUS ile takip, klinik kriterlerden daha üstün ve objektif olmaktadır.

6. Neoplazik dokuda da L-T4 supressif tedavisine cevap alınabileceği unutulmamalı, bu nedenle tedavi öncesi özellikle TİAB ile lezyonun selim veya habisliği kesin olarak saptanmalıdır.

7. En usta ellerin bile nodul olarak değerlendirilebileceği fokal diffüz yapıların ayırıcı tanıda dikkate alınarak TUS ile değerlendirilmesi gereği unutulmamalıdır.

8. L-T4 ile supressif tedavide başarılı cevabın sadece nodulun kaybolması olmayıp, küçülme ve değişiklik olmaması, stabil kalması şeklinde de olduğu bilinmelidir. Çünkü, bu nodüllerin de, kontrol altında tutulmak ve uygun tedaviye devam etmek koşulu ile kaybolmaları olasılığı büyüktür. Ayrıca, başarılı cevapta TUS ile eko entansitesindeki müsait değişikliklerin tesbitinin düzelme örneğinin kanıtı olduğu bilinmelidir.

9. Unutulmamalıdır ki, bir "endemik guvatr ülkesi" olan Türkiye'de tiroidin ötiroid nodüllerinde doğru tedavi kararının verilmesi toplum sağlığı açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Acar H, Salih M, Baç B, Başkan S, Kayabalı İ: Soliter tiroid nodüllerinin tanısında, sintigrafi, ultrasonogram' ve patolojik muayene bulgularının karşılaştırılması. A.Tıp Mec. 36:385, 1983.
2. Acar H, Baç B, Ekinci C, Kayabalı İ: Tiroid nodüllerinin tanısında ince iğne biyopsisi ve histolojik sonuçların karşılaştırılması. A.Tıp Mec. 36:497, 1983.
3. Astwood EB, Cassidy CE, Aurbach GD Treatment of goiter and thyroid nodules with thyrioid. JAMA 174:459, 1960.
4. Badillo J, Lessman. EM, Marchetta IC, Sokal JE: Treatment of nontoxic goiter with thyroxine. Lancet. 1:812, 1954.
5. Balme HW: Metastatic carcinoma of the thyroid succesfully treated with thyroxine. Lancet. 1:812, 1954.
6. Bernstein RS, Robbins J: Intermittent therapy with L-Thyroxine, N.Eng. J. of Med. 281: 1444,1969.
7. Berrios QE, Leysen A, Dowson J: Psychiatric morbidity following total and partial thyroidectomy. Acta Psych. Scand. 72:369,1985.

8. Blum M., Rotschild M: Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold nodule. JAMA. 243:242,1980.
9. Brendel AJ, Guigt M, Jeandot R, Lefort G, Manciet G: Thallium -201 imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J.Nucl. Med. 29:1515,1988.
10. Clark OH: TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J.Surg. 5:39,1987.
11. Cnle GT: Treatment of thyroid cysts by aspiration. Surgery. 59:210, 1966.
12. Criie GT: The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obstet. 102:161, 1956.
13. Crile GJr. Hazard JB.: Incidence of cancer in struma lymphomatosa. Surg. Gynec. Obstet. 125:101,1962.
14. Cowen K.D., Reed JW., Farris B1.: The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. A.J. of Med. 68:853, 1980.
15. Degroot LJ., Reilly M., Pinnamencni K., Refetoff S.: Retrospective and prospective study of radiation induced thyroid disease. A. J. of Med.74:852, 1983.
16. Düren E.: Guvatrm cerrahi tedavisinde residiv problemi. Endokrin Yıllığı 38, 1976.
- 16a. Erdoğan G., Koloğlu S., Kamel N., Başkal N., Bağcı M.: 328 Tiroid Ca vakasının takip ve tedavi sonuçları, Ankara Cerrahi Derneği Cerrahi günleri. 14 Nisan 1989.
17. Favus MJ., Schneider AB., Stachura ME., Arnold JE., YunRyo U., Pinsey SM, Colman M., Arnold M.: Thyroid cancer occuring as a late consequence of head and neck irradiation. N.Eng. J. of Med. 294:1019, 1976.
18. Field JB., Margeret GB., Chov CY., Kerins ME., liirsen RP., Kotani M, Kariya T., Dekker A.: Effects of thyroid stimulating hormone on human thyroid carcinoma and adjacent normal tissue. JCEM. 47:1052, 1978.
19. Geerdsen JP., Hee P.: Nontoxic goitre I)Surgical complications and long term prognosis. Acta Chir. Scande. 148:221,1982.
20. Geerdsen JP., Hee P.: Nontoxic goitre. II) A study of the pituitary-thyroid axis in 14 recurrent cases. Acta Chir. Scand 148:225, 1982.
21. Geerdsen JP., Frolund L: Recurrence of nontoxic goitre with and without postoperative thyroid nodules. N. Eng. J. of Med. 317:70, 1987.
22. Glassford G.II. Fowler EE, Cole WII.: The treatment of non-toxic goitre with desiccated thyroid. Resumts and evaluation. Surgery. 621, 1965.
24. Gerenspan IS., Rapaport B., Kolb FO.: Thyroid Gland. Basic and Clinical Endocrinology. Editors: Greenspan FS., Forsham PH. Lange Medical Publications. Second edition. 143,1986.
25. Greer MA., Astwood EB.: Treatment of simple goiter with thyroid. JCEM. 13: 312, 1953.
26. Hill LD., Beebe HO., Hipper R, Jones HW.: Thyroid suppression. Arch. Surg. 108:403, 1974.
27. Hoefnagel CA., Deeprat CC, Zanin I., vander Schoot JB.: New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. Clin. Nucl. Med. 13:159, 1988.
28. Ichya Y., Nakashima T., Gnuasekara R, Kuwabaa Y., Ayabe Z., Sakurai T., Masuda K.: Coexistence of a nonfunctioning thyroid nodules in Plummer's disease demonstrated y thallium 201 imagign. Clin Nucl. Med. 13:117,1988.
29. Ingbar SH.: Thyroid. Williams Textbook of Endocrinology. Editors: Wilson JD., Foster DW. Saunders Company Seventh edition. 682,1985.w
30. iversen O., Nielsen OV., Bagge E.: surgical treatment of nontoxic goitre. Danish Med. Bull. 10:66,1963.
31. Jenny H., Block MA., Horn RC, Miller JM.: Recurrence following surgery for benign thyroid nodules. Arch. Surg. 92:525,1966.
32. Johansen R, Gardner RE., Galante M., Marchi EF., Ixdwich W.: An experimental study of thyroid regeneration following subtotal thyroidecomy. Surg. Gynec. and Obst. 93:303,1951.
33. Koloğlu S., Uysal AR; 1971-1987 yıllarındaki iki ayrı serimizde tiroid kanserleri ve iyot profilaksisi ile tiroid ca arasındaki ilişki. Optimal Tıp Dergisi. 1:5,1988.
- 33a. Koloğlu S., Başkal N., Uysal AR, Koloğlu LB.: Posttiroidektomik residivin önlenmesinde ameliyatı takiben uygulanan tiroid hormonu supresyon tedavisinin önemi. A.Tıp Fak. Bülteni. 10:467,1988.
- 33b. Koloğlu S., Erdoğan G., Kamel N., Uysal A.R, Ekincie., Başkal N., Gürsoy G.: Tiroidin ince iğne aspirasyonu biyopsisinin tanı ve tedavideki önemi ve yararları Türkliye Klinikleri9:387, 1989
34. Köhler F., Köhler H.: Aspiration biopsy cytology of the thyroid gland. Prog. Surg. 19:30,1988.
35. Liechry RD. Stoffel PT., Zimmerman DE., Silverberg SG.: Solitary thyroid nodules. Arch. Surg. 112: 59,1977.
36. Molitch ME., Beck RJ., Dreismen M., Gottlieb JE., Pauker SG.: The col thyroid nodule, an analysis of diagnostic and therapeutic options. Endoc. Rev. 5:185,1984.
37. Martensson H., Terins J.: Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. Arch. Surg. 120: 475,1985.
38. Mc Conahey WM. Woolner CB., Black MB., Raymond IK.: Effect of desiccated thyroid in lymphocyticthyroiditis. JCEML. 19:45,1959.
39. Meignan M., Begon F., Galle P.: Flourescent thyroid scanning. Chapter 7,176, Atlas of Nucl. Med.
40. Miskin M., Rosen IR, Walfish PG.: B-Mode ultrasonography in assesment of thyroid gland lesions, ann. int. Med. 79:505, 1973.
41. Nilsson G., Petterson U., Levin K., Hughes R: Studies on replacement and suppressive dosages of L-thyroxine. Acta Med. Scand 202:257,1977.
42. Onaran N. Özkan AU., Ekinci C: Tiroid lezyonlanntn sitolojik tanısında imprint yönteminin değeri. Acta One. Turc. 19:122,1986.

43. Percieve R C , Margraves W A . , Kanis J A . : The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy. Acta Endoc. 109:220,1985.
44. Piercy J E . , Lange M L ; Recurrent goitre. The Lancet 177, 1957.
45. Reasner C A . , Issley W i . Thyroid scanning in patients with suspected thyroid disease. Ann hit Med 102:209,1985.
46. Rojeski M T . , Gharib H . : Nodular Thyroid disease. N. Eng. J. of Med. 313:428, 1985.
47. Rosen I B . , Walfish P G . , Miskin M . : The use of B mode ultrasonography in changing indications for thyroid operations. Surg. Gynec. Obstet. 130:193, 1974.
48. Sandler M P . , Felmeth B . , Salhany K E . , Patton J A . : 'ITiroid carcinoma masqueradingas a solitary benign hyperfunctioning nodule. Clin. Nucl. Med. 13:410, 1988.
49. Skkadde C B . , Slaunwhite W R . , Aceto T . , Murray K . : Administration of thyroxine once a week. J C E M . 39:759, 1974.
50. Swelstad J . , Seanton E I " . , Murphy D E . , Garces R . , Khandekes J D . : Thyroid disease following irradiation for benign conditions. Arch. Surg. 112: 380, 1977.
51. Thomas C O . , Buckwalter J A . , Staab E V . , Kerr C Y - : Evaluation of dominant thyroid masse, ann. Surg. **183:463**, 1976.
52. Thompson N W . , Dunn E L . , Batsakis J O . , Nishiyama R I L : Hurthle cell lesions of the thyroid gland, surg. Gynec. Obst. 139:555,1974.
53. Van Herle A J , Rich P . , **Ljung B M E** , Aschraft M A . , Solomon D M . , **Keeler F B . : The thyroid nodule.** Ann. Int. Med. 96:221,1982.
54. VanSande **J** , Lamy R , Lecocq **R** , Michine **N** , Rocmans P . , Cochaux **P** , Meckel **L** , Dumans J E . : Pathogenesis of automonous thyroid nodules. **JCEM**. 66:570,1988.
55. Urgancıoğlu i . , **Hatemi H .** , Düren **E** . , Öz **P** . , Ünal **G** . , Seyahi V . , Kıpırcıoğlu **T** . , **Cebeci H** , Berkarda Ş . , Özpaçacı T . , Ozan S : Tiroid nódüllerinin klinik önemi ve istatistik sonuçlarımız. Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi 12: 163, 1981.
56. Walfish F P . , Hazani **E** , Strawbridge H T G . , Miskin M . , Rosen I B . : Combined ultrasound and needle aspiration cytology thyroid **nodule.** Ann. Int. Med. 87: 270,1977.
57. Walfish P G . , **Miskin M .** , **Rosen I B .** , Strawbridge **H T G . : Application of a special diagnostic techniques in the management of nodular goitre.** Can. Med. Assoc. Jour. 115:35,1976.
- 58.** Walfish **P G** . **Hazani E** , Strawbridge **I T** . , Miskin M . , Rosen **I B : A** prospective study of combined ultrasonography **and needle** aspiration biopsy in the assesment of the hypofunctioning thyroid nodule. Surgery 82:474.1977.
59. Wartofsky L . , Oertel Y C : Fine needle aspiration of thyroid nodules, chap **8** , 193, **Atlas** of Nucl. Med.
60. Wingert D J . , **Friesen S R** . , Iliopoulos **J L** . , Pierce **G E** . , Thomas . III . , **Herrnreck A S . : Post-thyroidectomy hypocalcemia.** **The Am J of Med** 152:606,1986.
61. Yetkin E . : **Tiroid cerrahisi nasıl yapılmalı.** **Ulusal Cerrahi Dergisi.** 1:73. 1986.