

Endemik Benign Nodüler Guatr Hastalarında Tiroksin Supresyon Tedavisinin Etkinliği: Tiroksin Rutin Olarak Kullanılmalı mı?

THE EFFECT OF THYROXINE SUPPRESSIVE THERAPY IN ENDEMIC BENIGN NODULAR GOITER: SHOULD THYROXINE BE USED ROUTINELY?

Dr. Tahsin ÇOLAK*, Dr. Aziz YAZAR**, Dr. Musa DİRLİK*,
Dr. Cengiz PATA**, Dr. Arzu KANIK***, Dr. Ahmet DAĞ*

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi AD,
(**) İç Hastalıkları AD, (***) Bioistatistik AD, MERSİN

ÖZET

Amaç: Endemik benign ötiroid nodüler guatr olgularında tiroksin supresyon tedavisinin etkinliğinin araştırılmasıdır.

Durum değerlendirmesi: Benign nodüler guatr olgularında tiroksin supresyon tedavisi rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak etkinliği tartışmalıdır. Özellikle endemik guatrda sporadik guatr olgularına kıyasla daha az etkili olduğu bildirilmektedir.

Yöntem: Bu çalışmada, günde 100 µgr tiroksin verilen, soliter nodüllü 18 (grup I) ve multinodüler guatrli 101 (grup II) hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirmede ST3, ST4, TSH değerleri ve USG ölçümlerine göre nodül hacimleri kriter olarak alındı. Tüm olgularda iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştı. İlk değerlendirme ile son değerlendirme karşılaştırıldı.

Çıkarımlar: Ortalama takip süresi 12.83±6.16 ay idi. Tiroksin supresyon tedavisi her iki grupta ST3, ST4 değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmede. TSH grup I'de anlamlı düzeyde düşmezken, grup II'de anlamlı düzeyde düşmüştü. Son değerlendirmede nodül volümü grup I (1.53±2.29'dan 1.84±2.82 ml'ye arttı) ve grup II'de (3.39±5.23'ten 3.06±4.64 ml'ye düştü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p > 0.05). Grup I ve II sırasıyla beş (%27.7) ve 17 (%16.8) hastada tedavi etkili olurken grup I'de 11 (%61) ve grup II'de 69 (%68.3) hastada etkisiz oldu.

Sonuç: Tiroksin supresyon tedavisinin benign nodüler guatrli hastalarda başarı oranı düşük bulundu. Endemik nodüler guatr olgularında rutin kullanımı yeniden gözden geçirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Endemik guatr, nodüler tiroid, nodül volümü, tiroksin supresyon tedavisi

SUMMARY

We retrospectively evaluated the effect of thyrotropin suppressive therapy with thyroxine on the volume of benign-solitary single nodule and dominant nodule of multinodular goiter in a relatively low iodine intake area. In this study, 119 euthyroid patients with a benign, predominantly solid, single nodule (n=18) or multinodular goiter (n=101), who received 100 microg of thyroxine daily, were evaluated. Patients were admitted to the study after evaluation of thyroid biochemical parameters (FT3, FT4, TSH), ultrasound examination, and fine needle aspiration biopsy. First and last evaluations were compared.

At the end of the study, mean follow-up was 12.83 ± 6.16 (3-25). Five of 18 (27.7%) patients with single-solid nodule had 50% or more regression of the nodular volume (responders). Seventeen of 101 (16.8%) patients had 50% or more regression of the dominant nodule volumes. On the other hand, treatment was not evaluated as successful in 11 of 18 (61%) patients in group 1 and 69 of 101 (68.3%) patients in group 2. We concluded that thyroxine suppressive therapy might be partially effective in arresting the growth or reducing the volume of small endemic euthyroid goiter, thus requiring a more careful evaluation in routine usefulness.

Keywords: Endemic goiter, nodular thyroid, nodule volume, thyroxine suppressive therapy

Günümüzde guatr tüm dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde mevcuttur ve buna bağlı olarak gelişen rahatsızlıklar önemli bir sağlık problemidir. Guatrlı hastaların yaklaşık %75'i iyot eksikliği olan az gelişmiş ülkelerde yaşamaktadır ve bu olguların büyük bir kısmı multinodüler guatr (MNG) tipindedir (1). Türkiye'de guatr insidansı halen %30.3 tür (2). Bir çok çalışma malign ve benign nodüllerin ayırımı üzerinde yoğunlaşmıştır (3,4,5,6). Ancak benign tiroid nodüllerinde tedavi stratejisinde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Benign tiroid nodüllerinde tiroksin supresyon tedavisi yaygın bir tedavi (7) olmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır (8,9,10,11). Lokal büyüme faktörleri ve lokal büyümeyi sağlayıcı mutasyonlar nodüllerin tiroid stimüle edici hormondan (TSH) bağımsız büyümelerinde önemli rol oynadığı (12,13) ve endemik bölgelerde bu mutasyonlara daha sık rastlandığı bildirilmektedir (1). Bu da tiroksin tedavisinin etkinliğini azaltabilir. Bununla birlikte ülkemizde de benign tiroid nodülü olan hastalarda cerrahi dışı ana tedavi yöntemi tiroksinle supresyondur.

Bu çalışmanın amacı endemik bölgede yaşayan nodüler guatrlı hastalarda tiroksin tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Dahiliye polikliniğinde ayaktan takip edilen 119 ötiroid, guatr hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların tümüne $100 \mu\text{gr}$ levotiroksin sodyum (Levotiron tablet, Abdi İbrahim, İstanbul) verilmişti. İnce iğne aspirasyon biopsisinin (İİAB) benign, ultrasonografide (USG) soliter veya dominant nodülü solid olan multiple nodüllü, serum kalsiyum düzeyi normal, beraberinde majör bir hastalığı (özellikle kardiyovasküler) ve hamile olmayan, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü bulunmayan ve herhangi bir boyun cerrahisi geçirmemiş olan hastalar değerlendirildi. Hastaların serbest triiyodotironin (ST3), serbest tiroksin (ST4),

TSH değerleri ve USG bulguları kriter olarak alındı. USG yüksek rezölüsyonlu 7 megahertz lineer propla yapılmıştı. Hastaların hormon düzeyleri her altı haftada, İİAB her altı ayda ve tiroid USG'leri her üç ayda bir yapılmıştı. İİAB sonuçları şüpheli veya malign sitoloji olarak rapor edilmiş olanlar çalışmaya dahil edilmedi. USG değerlendirilmede, nodüller sayısal olarak tespit edildi ve nodülün hacimi (multinodüler guatrda en büyük dominant nodül) elipsoit formülüne göre ($\text{volüm} = \pi \times \text{anteroposterior uzunluk (cm)} \times \text{genişlik (cm)} \times \text{uzunluk (cm)} / 6$) hesaplandı (14). USG sonucuna göre soliter nodülü olan hastalar (Grup 1) ve multinodüllü hastalar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların polikliniğimize ilk başvuru sırasındaki ST3, ST4, TSH ve USG bulgularıyla çalışma bitimindeki aynı parametreler karşılaştırıldı. TSH'nın $1 \mu\text{IU/ml}$ 'nin altı değerleri suprese olmuş kabul edildi. USG ölçümlerine göre nodül hacminde %50 ve daha üstü küçülme olması tam cevap, %50-20 azalma olması parsiyel cevap ve %20'den az küçülme olması yanıtız olarak değerlendirildi (15,16).

İstatistiksel analiz: SPSS 9.00 versiyonu kullanılarak 'tekrarlanan ölçümlü varyant analizi modeli' uygulandı. Modelde ilk ve son değerler bağımlı değişken, yaş ve takip süresi kovaryant değişken olarak alınmıştır. Çalışmada maksimum I. tip hata %5 olarak kabul edildi. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 119 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı 108 kadın (%90.8), 11 erkek (%9.2) idi. Hastaların yaş ortalaması 46.21 ± 10.99 yıl, ortalama takip süresi 12.83 ± 6.16 ay idi. Onsekiz (%15.1) hastada soliter nodül vardı (grup I), geri kalan 101 hastada multinodüler guatr tanısı konmuştu (grup II). USG kontrollerinde 38 hastada iki (%31.9), 41 hastada üç (%34.5) ve 22 hastada

TABLO 1: HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR KARAKTERİSTİKLERİ

	Grup I	Grup II
Olgu sayısı	18	101
Cinsiyet (K/E)	17.Oca	91/10
Yaş (yıl)	42.33 ± 12.72	46.91 ± 10.57
Takip süre (ay)	14.38 ± 5.31	12.55 ± 6.28

dört ve daha çok (%18.5) makro nodül vardı.

İlk değerlendirmede Grup 1'de ST3, ST4 ve TSH değerleri sırasıyla 5.15 ± 1.50 pmol/L, 17.35 ± 3.20 pmol/L ve 0.782 ± 0.669 uIU/ml, nodüllerin ortalama volümü 1.53 ± 2.29 ml olarak tespit edildi. Grup 2'de ST3, ST4 ve TSH değerleri sırasıyla 5.04 ± 1.18 pmol/L, 16.34 ± 3.80 pmol/L ve 0.951 ± 0.820 uIU/ml dominant nodüllerin ortalama hacimi ise 3.39 ± 5.23 ml idi.

Her iki grupta hastaların ST3, ST4 ve TSH düzeyleri tüm faktörler birlikte değerlendirildiğinde (tedavi süresi, yaş ve nodül sayısı) anlamlı değişiklik göstermedi (p=0.068, p=0.940, p=0.745). Süre (p=0.270, p=0.884, p=0.703) ve yaş (p=0.311, p=0.764, p=0.929) ile olan ilişkileri de anlamlı değildi. ST3 ve ST4'ün nodül sayısı ile ilişkileri anlamlı değilken (p=0.188, p=0.103), TSH ilişkisi anlamlı olarak bulundu (p=0.032).

Son değerlendirmede ise Grup 1'deki ST3, ST4 ve TSH değerleri, 4.52 ± 0.73 pmol/L, 17.15 ± 2.72 pmol/L ve 0.810 ± 0.696 uIU/ml olarak tespit edildi. Bu değişiklik istatistiksel anlam taşımıyordu (p=0.258, p=0.675, p=0.790). Nodül volümü ise ortalama 1.84 ± 2.82 ml olarak bulundu. Bu artma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.262). Grup 2'de

ST3 ve ST4 değerleri 4.77 ± 1.22 pmol/L, 16.44 ± 4.52 pmol/L, istatistiksel olarak anlamlı değişmezken (sırasıyla p=0.219, p=0.831), TSH değeri 0.720 ± 0.695 uIU/ml anlamlı olarak düştü (p=0.002). Dominant nodüllerin ortalama volümü (3.06 ± 4.64 ml) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermedi (p=0.202).

Grup 1 ve II sırasıyla beş (%27.7) ve 17 (%16.8) hastada tam cevap, iki (%11.1) ve 15 (%14.8) hastada parsiyel cevap, dört (%22.2) ve 39 (%38.6) hasta ise refrakter yanıt tespit edildi. Grup 1'de yedi (%38.8), Grup 2'de 30 (%29.7) hastada ise nodüllerde büyüme devam etti. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.442). Grup 1'de beş hastada yeni nodül oluştu. Grup 2'de 17 hastada yeni nodül gözlemlendi. Buna karşılık iki hastada nodüller kayboldu, sekiz hastada ise nodüller azaldı. Dört hastada (Grup 1'de bir, Grup 2'de üç) supresyon tedavisi sırasında hipertiroidi gelişti. Bu sonuç yaştan ve ilk TSH değerinden bağımsızdı.

TARTIŞMA

Guatrın cerrahi dışı ana tedavi programı tiroksin ile TSH supresyonudur ve ülkemizde de

TABLO 2: GRUP I VE GRUP II'DEKİ HASTALARIN İLK VE SON DEĞERLENDİRMEDEKİ HORMON VE NODÜL VOLÜMÜ DEĞİŞİKLİĞİ

	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	P değeri
Grup I			
TSH (uIU/ml)	0.782 ± 0.669	0.810 ± 0.696	0.790
ST3 (pmol/L)	5.15 ± 1.50	4.52 ± 0.73	0.258
ST4 (pmol/L)	17.35 ± 3.20	17.15 ± 2.72	0.675
Nodül volümü (ml)	1.53 ± 2.29	1.84 ± 2.82	0.262
Grup II			
TSH (uIU/ml)	0.951 ± 0.820	0.720 ± 0.695	0.002
ST3 (pmol/L)	5.04 ± 1.18	4.77 ± 1.22	0.219
ST4 (pmol/L)	16.34 ± 3.80	16.44 ± 4.52	0.831
Nodül volümü (ml)	3.39 ± 5.23	3.06 ± 4.64	0.202

rutin olarak uygulanmaktadır. Çalışmamızda soliter nodülü olan hastalarda yapılan tiroksin supresyon tedavisinin etkinliği sınırlı olmuştur. Hastaların ancak %27.7'sinde (5/18) başarı sağlandı. Buna karşılık %38.8 (7/18) hastada büyüme devam ederken, %22.2 (4/18) hastada nodülde değişim tespit edilmedi ve beş hastada yeni nodül oluşumu gözlemlendi. Hastalarımızın tiroksinle supresyon tedavisi, soliter nodüllü hastaların %61'inde başarısız olduğu gözlemlendi. Soliter nodüllerin genel değerlendirmesinde ise yaklaşık 14 aylık takip sürecinde ortalama nodül volümünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan büyüme tespit edildi. Literatürde de guatr olgularında tiroksin supresyon tedavisinin başarısı tartışmalıdır. Ötiroid, soliter benign nodüllerde kısa süreli (6-12 ay) tiroksin tedavisiyle plaseboyu karşılaştıran beş randomize çalışma vardır. Bu çalışmalardan üçünde tiroksin tedavisinin yararlı olduğu rapor edilmiştir (17,18,19). Bir çalışmada nodül volümü tiroksin alan hastalarda plasebo grubuna göre daha çok düşmesine rağmen fark istatistiksel anlam taşımamıştır (20). Son çalışmada ise hastaların %39'unda nodüllerde %50 azalma saptanmış ve istatistiksel anlam bulunmuştur (21). Benign soliter tiroid nodüllerinde uzun dönem (beş yıl) tiroksin tedavisinin etkinliğini araştıran tek bir prospektif randomize plasebo kontrollü çalışma vardır (22). Bu çalışmada nodülde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme sağlanamadığı ancak kontrol grubunda tedavi grubuna oranla anlamlı derecede nodül volümünün arttığı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir prospektif çalışmada soliter soğuk nodülü olan hastalar 12 ay izlenmiş ve nodül volümünde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir küçülme tespit edilmediği rapor edilmiştir (23).

Çalışmamızda multinodüler guatrli olgularda tiroksin supresyon tedavisi %16.8 (17/101) oranında dominant nodül hacminde %50 veya daha fazla küçülme sağlarken, %15.8'inde (15/101) parsiyel cevap alındı. Olguların %38.6'sında (39/101) değişme olmadığı ve olguların %29.7'sinde (30/101) ise büyümenin devam ettiği saptandı. Yaklaşık 13 aylık takip sürecinde dominant nodüllerin ortalama hacminde 3.39'dan 3.06'ya düştüğü saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.202$). Bu grupta 17 hastada yeni nodül oluşumu gözlenirken, iki hastada nodüller kayboldu ve sekiz olguda ise nodül sayısı azaldı. Multinodüler guatrli olgularımızda, tiroksinle supresyon tedavisi %68.3 hastada başarısız olurken, ancak hastalarımızın

%16.8'inde başarılı olmuştur. Multinodüler guatrli hastalarda yapılmış tek bir prospektif plasebo kontrollü randomize çalışma rapor edilmiştir (24). Bu çalışmada hastaların %58'inde total volümde %13'ten daha fazla azalma tespit edilmiştir. Tedavi kesildiğinde tiroid volümü tedavi öncesi değerlerine geri dönmüştür. Büyük ölçekli multinodüler guatrli hastaların çoğunda otonom tiroid hormon salgılandığı ve subklinik hipertiroidiye yol açtığı ve tiroksin verilmesinin aşikar hipertiroidiye yol açabileceği vurgulanmıştır (25). Dahası multinodüler guatrli hastalarda uzun dönem tiroksin tedavisinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair hiçbir bilgi olmadığı bildirilmiştir (7). Düffüz nontoksik guatrli hastalarda tiroksin tedavisinin volümü azaltmada etkili olduğu (26), ancak tiroksin supresyon tedavisi sonlandırıldığında tiroid glandı kısa sürede supresyon öncesi duruma geldiği rapor edilmiştir (27). Nodüllerin büyümesinde ana neden iyot eksikliği olsa da, lokal büyüme faktörleri ve lokal büyümeyi sağlayıcı mutasyonlar nodüllerin TSH'dan bağımsız büyümelerinde önemli rol oynadığı (12,13) ve endemik bölgelerde lokal büyüme faktörlerinin ve büyümeyi sağlayıcı mutasyonların sporadik guatr olgularına göre çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (1). Tiroksinle TSH supresyonu erken dönemde düffüz guatr olgularında kısmen etkili olduğu ancak büyük multinodüler guatrli hastalarda genellikle etkili olmadığı da bildirilmiştir (28). Endemik bölgede yaşayan büyük nodüler guatrli hastalarda zamanla bezin otonomi kazandığı ve kendi boyutunu büyüttüğü rapor edilmiştir (29). Ülkemizde yapılan düffüz ve nodüler guatr hastalarını birlikte değerlendiren bir çalışmada altı aylık takip sonucunda, hastaların yaklaşık yarısında parsiyel cevap (%10-49) alındığı rapor edilmiştir (30). Sonuç olarak, bu çalışmada nodüler guatr olgularında tiroksinle supresyon tedavisinin başarı oranının düşük olduğu saptandı. Bununla birlikte endemik nodüler guatr olgularında tiroksin supresyon tedavisinin etkinliğini araştıran prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV: Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 1991;15:205-206.
2. Erdogan C, Erdogan MF, Delange F, Sav H, Gullu S, Kamel N: Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goiter areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. *Eur J Epidemiol*

- 2000;16:1131-1134.
3. Sheppard MC, Franklyn JA: Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:398-401.
 4. Ridgway EC: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74: 231-235.
 5. Mazzaferri EL: Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
 6. Singer PA: Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:557-591.
 7. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;20: 1438-1447.
 8. Mazzaferri EL, Santos ET, Rofagha- Keyhani S: Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1998;72:1177-1211.
 9. Mandel SJ, Brent GA, Reed Larsen P: L-T4 Therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492-502.
 10. Cooper DS: Thyroxine suppressive therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;2:331-334.
 11. Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995;99:642-650.
 12. Studer H, Derwahl M: Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Revs* 1995;4:411-426.
 13. Morosini PP, Taccaliti A, Montironi R, Scarpelli M, Diamanti L, Simonella G, Mancini V, Petrelli MD, Mantero F: TGF- β 1 immunohistochemistry in goiter: comparison of patients with recurrence or non-recurrence. *Thyroid* 1996;5:417-422.
 14. Schible W, Leopold GR, Woo VL, Gosink BB: High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology* 1979;133:413-417.
 15. Celani MF: Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101 :326-332.
 16. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnszajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G: Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7 :691-697.
 17. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA: Suppressive therapy with L-T4 for solitary thyroid nodules. A double blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987;317:70-75.
 18. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A: Suppressive therapy with L-T4 for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:25-28.
 19. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodule: a double blind controlled clinical study and cumulative meta analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-3885.
 20. Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbrini R, Bizzarri G, Petrucci L, Giammaroco V, La Medica P, Masala M: A prospective randomized trial of L-T4 suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38: 507-513.
 21. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Cullo D, Vigneri R, Belfiore A: L-T4 and potassium iodine are both effective in treating benign solitary cold nodules of thyroid. *An Intern Med* 1995;122:1-8.
 22. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM: Long term Changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;63:780-783.
 23. Uzunköy A, Coşkun A, Nazlıgül Y, Karaoğlanoğlu M, Akıncı F: Soliter tiroid nodüllerinin tedavisinde levotiroksin supresyon tedavisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 2000; 14:8-10.
 24. Berghout A, Wiersinga WM, Derxhage HA, Snits NJ, Touber JH: Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goiter. *Lancet* 1990;336: 193-197.
 25. Toft AD: Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994;331:174-180.
 26. Perrild H, Hansen JM, Hegedus L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, Johansen K: Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goiter evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol* 1982;100:382-387.
 27. Diacinati D, Salbe GB, Oliveri A, D'Erasmus E, Tomei E, Lotz-Salbe H, De Martinis C: Efficacy of L-thyroxine (L-T4) therapy on the volume of thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter. *Minerva Med* 1992;83:745-751.
 28. Greenspan FS: The problem of the multinodular goiter. *Med Clin North Am* 1991;75:195-209.
 29. Vermiglio F, Benvenega S, Melluso R, Catalfamo S, Princi P Jr, Battiato S, Consolo F, Trimarchi F: Increased serum thyroglobulin concentrations and impaired thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in euthyroid subjects with endemic goiter in Sicily: their relation to goiter size and nodularity. *J Endocrinol Invest* 1986;9:389-396.
 30. Güllü S, Gürses MA, Baskal N, Uysal AR, Kamel AN, Erdoğan G: Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocr J* 1999; 46:221-226.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Tahsin ÇOLAK

Mersin Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD
Eski Otogar yanı 33070 MERSİN, İÇEL