

# Multinodüler Guatrlı Hastalarda Levotiroksinle Supresyon Tedavisinin Etkinliđi

## THE EFFECTIVENESS OF LEVOTHYROXINE SUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH MULTINODULAR GOITER

Dr. Ergün ERDEM, Dr. Birol BOSTANCI, Dr. Akın ÖZDEN,  
Dr. Uđur SUNGURTEKİN, Dr. Mehmet NEŞŞAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, DENİZLİ

### ÖZET

**Amaç:** Levotiroksinle supresyon tedavisinin ötiroid multinodüler guatrlı hastalarda nodül çapları değişimi üzerindeki etkinliğini ortaya koymak.

**Durum Deđerlendirmesi:** Ötiroid multinodüler guatrın takip ve tedavisinde değerşik öneriler mevcuttur. Bir kısım otörler bu tür nodüllere levotiroksinle supresyon önerirken, bir kısım otörler ise supresyon yapmaksızın yıllık muayene ve TSH ölçümü ile takip önermektedir.

**Yöntem:** Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya alınan 110 hasta sırasıyla iki gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalara herhangi bir tedavi verilmezken II. gruptaki hastalara levotiroksinle supresyon tedavisi uygulandı. Hastaların nodül çapları ultrasonografik olarak başlangıçta ve bir yıl sonunda ölçüldü. Nodül çaplarının değerşim oranları ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

**Çıkarımlar:** I. grupta (n=53) 10 hastada nodül çapında büyüme saptandı. II. grupta (n=42) 8 hastada nodül çapında büyüme, 6 hastada küçülme saptandı. Nodül çapında küçülme açısından fark anlamlı bulunurken ( $p < 0.01$ ), büyüme ve genel olarak çap değerşim oranları açısından nodüller arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Multinodüler guatrlı hastalarda, uzun süre ilaç kullanma zorunluluğu, özellikle yaşlı ve postmenapozal hastalarda ilaca bağlı subklinik hipertiroidi ortaya çıkması ve genel olarak nodül çapları arasındaki farklılığın anlamsız olması nedeniyle supresyon yapmaksızın takibin uygun olduğu kanaatine vardık.

**Anahtar kelimeler:** Multinodüler guatr, levotiroksin, supresyon

### SUMMARY

The use of thyroid hormone for suppression therapy of multinodular goiter is controversial. The aim of this study is to evaluate the efficacy of levothyroxine suppression therapy in patients with multinodular goiter.

Ninety-five patients with multinodular goiter treated between September 1994 and December 1996 were prospectively evaluated. The patients were divided into two groups. Group I consisted of fifty-three patients and the patients in this group did not receive levothyroxine suppression therapy. There were forty-two patients in group II and the patients in this group received levothyroxine, 100 mgr per day. The baseline serum TSH levels were kept between 0.1-0.5 mU/L range during the suppression therapy. Ultrasonography was used to measure the diameter of the dominant thyroid nodules before and after therapy. The length of follow-up was 12 months.

After 1 year of follow-up, statistically significant difference in the reduction rate of the diameter of

dominant nodules was demonstrated between the two groups ( $p < 0.01$ ). However there were no statistically significant difference in increment of diameter or overall alteration of the nodules between the two groups ( $p > 0.05$ ). Subclinical hyperthyroidism was detected in six of the patients in the group which received suppression therapy.

In conclusion, in spite of the demonstration of significant nodule diameter reduction, we do not advocate thyroid hormone suppression therapy in patients with multinodular goiter, because there were no significant difference in increment of diameter or overall alteration of the nodules, and because of the potential disadvantages such as obligation of long-term usage and subclinical hyperthyroidism, especially in old and postmenopausal patients.

**Key words:** Multinodular goiter, levothyroxine, suppression

Tiroide nodül, en sık karşılaşılan problemlerden birisidir. Tiroid nodülleri tek veya multiple olabildiği gibi toksik veya non toksik olabilir. Tiroidin benign ya da malign bütün hastalıkları klinik olarak kendini nodülle belli edebilir. Bu nedenle tiroide nodül saptanan olgularda nodülün natürünün mutlaka ortaya konulması gerekir. Tiroid nodüllerinde tedavi endikasyonları, hipertiroidizm, malignite şüphesi, guatra bağlı bası semptomları ve kozmetik nedenlerdir (1).

Nodüllerin en sık sebebi iyot eksikliğidir. Patolojik olarak folliküler hücrelerde hiperplazi saptanır. Nodüller çoğu kez asemptomatiktir. Hasta tarafından veya muayene esnasında tesadüfen saptanır. Nodüllerin % 80'i ötiroiddir.

Tiroid nodüllerine takip ve tedavi yaklaşımı konusunda görüş birliği yoktur. Özellikle asemptomatik benign nodüllerin takip ve tedavisinde değişik öneriler mevcuttur. Bir kısım yazarlar bu tür nodüllere levotiroksinle supresyon önerirken (2), bir kısım yazarlar supresyon yapmaksızın yıllık muayene ve TSH ölçümü ile takip önermektedir (3,4,5).

Biz, prospektif çalışmada asemptomatik, benign multinodüler guatrlı hastaların takibinde levotiroksinle supresyonun etkinliğini araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Eylül 1994-Aralık 1996 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya polikliniğe başvuran ve benign multinodüler guatr tanısı alan 110 hasta dahil edildi.

Tiroide nodül nedeniyle başvuran hastalara anamnez ve fizik muayeneden sonra ultrasonografi, sensitif TSH (s-TSH), serbest

T3 (s-T3) ve serbest T4 (s-T4) tetkikleri yapıldı. Tüm olgulara ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İğne biyopsisi birden fazla nodül içeren olgularda dominant nodülden yapıldı. İİAB sonucu malign olanlar, folliküler adenom veya Hurthle hücre içeren yayma tanısı alan olgular malignite şüphesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yetersiz materyal veya aselüler yayma şeklinde sonuç alınanlarda İİAB tekrarlanmış ve benign sonuç alınanlar çalışma kapsamına alınmıştır. İİAB sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tetkikler sonucunda hipertiroidi, malignite şüphesi veya bası belirtileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ötiroid olan 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 98'i kadın, 12'si erkekti ve ortalama yaş 37 idi (21-58). Daha önce tiroide yönelik herhangi bir tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların ultrasonografi ile saptanan nodül sayıları 2-6 (ortalama 3) idi. Takip ve tedavide dominant nodülün en geniş çapı kriter olarak alındı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Her iki gruba sırasıyla 55'er hasta alındı. Ancak birinci grupta 2, ikinci grupta 13 hasta takiplerine gelmediği için çalışma dışı bırakıldı.

Birinci grupta 53 hasta vardı. Bu gruptaki hastalara herhangi bir tedavi yapılmadı. Altı ay aralarla fizik muayene, birinci yıl sonunda muayene ile birlikte s-TSH ve ultrasonografi tetkikleri yapıldı. Ultrasonografi ile nodül çapları ölçüldü.

İkinci grupta 42 hasta vardı. Hastalara 100 mikrogram/gün levotiroksin verildi. Tedavide amaç s-TSH düzeylerini 0.1-0.5 mU/L arasında tutmaktı. Hastalara verilen dozun ayarlaması s-TSH düzeylerine göre yapıldı. Tedavi süresince altıncı ayda fizik muayene ve s-TSH, birinci yılda muayene, s-TSH ve ultrasonografi ile takipler yapıldı.

Bir yıl sonunda hastaların şikayetleri, s-TSH

değerleri ve ultrasonografide saptanan nodül çapları başlangıç değerleriyle karşılaştırıldı. Nodül çaplarında değişiklik olan hasta sayıları arasındaki fark Fisher'in ki-kare testiyle karşılaştırıldı.

**Tablo 1: İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ (İİAB) SONUÇLARI**

İİAB Sonucu	Hasta Sayısı (%)
Nodüler kolloidal goitre	65(%59.10)
Benign sitomorfolojik bulgular	21(%19.09)
Yetersiz materyal	15(%13.63)
Aselüler yayma	9(%8.18)
Toplam	110

### SONUÇLAR

Hastalar altı ay aralarla fizik muayene, onikinci ayda s-TSH ve tiroid ultrasonografisi sonuçlarıyla değerlendirildi. Şikayetleri kaydedildi.

Birinci grupta hastaların şikayetlerinde belirgin değişiklik olmadı. Birinci yıl sonunda yapılan ultrasonografide 10 hastada nodül çapında büyüme olurken, 43 hastada değişiklik saptanmadı. Tüm hastalarda başlangıçta s-TSH değerleri ötiroid sınırlardaydı. Birinci yıl sonunda aynı şekilde bulundu.

İkinci gruptaki hastaların şikayetlerinde de belirgin değişiklik saptanmadı. Sadece üç hasta altıncı aydaki kontrollerinde önceden olmadığı halde ilaca başladıktan sonra sıkıntı hissi ve çarpıntı şikayetlerini bildirdiler. s-TSH düzeyleri altı hastada alt sınırın altına düştü. Ancak klinik olarak belirti saptanmayan bu hastalar subklinik hipertiroidi olarak değerlendirildi. Nodül çapları ise altı hastada küçüldü, sekiz hastada büyüdü, yirmisekiz hastada ise değişmedi. Sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir.

Ultrasonografi ile değerlendirildiğinde her iki gruptaki nodüller 86 hastada solid, 24 hastada kistikti (aynı anda kistik ve solid nodül içeren hastalarda dominant nodül dikkate alınmıştır). Kistik nodül saptanan hastaların 18'inde nodül mikst, 6'sında pür kistik yapıdaydı. Kontrollerine gelerek çalışmaya dahil edilen 95 hastanın nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine göre dağılımı Tablo III'te verilmiştir. Birinci grupta nodül çapında

büyüme saptanan on hastadan, sekizinde nodül solid, birinde kistik, birinde ise mixt yapıdaydı. İkinci grupta ise, çapında küçülme saptanan nodüllerin beşi solid, biri mixt, büyüme saptanan nodüllerin altısı solid, biri mixt ve biri kistikti.

**Tablo 2: BİR YILLIK TAKİP SONUNDA HER İKİ GRUPTA NODÜLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNİN SONUÇLARI**

	I.GRUP	II.GRUP
Nodül Çapı		
Değişiklik yok	43	28
Büyüme	10	8
Küçülme	-	6
Toplam	53	42

Her iki gruptaki hastalar nodül çaplarında değişim açısından istatistiksel olarak ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Nodül çapında küçülme açısından fark anlamlı bulunurken ( $p < 0.01$ ), büyüme ve genel olarak çap değişim oranları açısından nodüller arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p$  symbol 62  $\chi^2$  "Symbol"  $\leq 10$  0.05).

**Tablo 3: HER İKİ GRUPTAKİ NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI**

	I.GRUP	II.GRUP
Solid	40	35
Kistik	4	2
Mixt	9	5
Toplam	53	42

### TARTIŞMA

Tiroidde nodül en sık karşılaşılan hastalıklar arasında yer almaktadır. Tiroidde nodül saptanan hastalarda öncelikle nodülün yapısı ve tiroidin fonksiyonel durumu ortaya konmalı ve nodülün benign-malign ayırımı yapılmalıdır.

Nodül saptanan hastada tiroidin fonksiyonel durumunu ortaya çıkarmak için ilk basamakta s-TSH bakılması yeterlidir (6,7). Çünkü tek

başına s-TSH ölçümüyle subklinik tiroid hastalıklarını ortaya koymak mümkündür (8,9). Çalışmamızda hastaların tümüne s-TSH bakılmış ve ötiroid olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tiroid ultrasonografisi, tiroid bezinin yapısını, nodüllerin yeri, sayısı ve çapı, solid veya kistik olup olmadığını ortaya koyar (3). Ayrıca okkült nodüllerin saptanmasını sağlar, palpe edilemeyen nodüllere ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

Nodül için cerrahi girişim endikasyonu konmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi halen en etkili yöntemdir (8). Çalışmamızda tüm olgulara iğne biyopsisi yaptık. Sonucu şüpheli veya malign olanlar çalışma dışı bırakıldı. Biyopsinin sonucu tatmin edici olmazsa mutlaka tekrar edilmelidir.

Nodüllerin takibinin nasıl yapılacağı halen tartışma konusudur. Genel olarak malignite şüphesi, bası belirtileri, hipertiroidizm ve kozmetik nedenlerle medikal veya cerrahi tedavi uygulanması gerekliliği konusunda görüş birliği vardır (1). Ancak bu endikasyonlara sahip olmayan benign multinodüler tiroidi olan hastaların takip ve tedavileri konusu halen tartışmalıdır (3,10). Birkısım otörler, levotiroksin ile supresyon tedavisi önermektedirler (2). Bu tedavi TSH'nın tiroid follikül hücreleri üzerine olan tirotrofik etkisini suprese etmek esasına dayanır. Tedavinin amacı TSH düzeylerini normal sınırlar içinde tutmaktır. Bu tedavi esnasında özellikle yaşlı ve postmenapozal hastalarda subklinik hipertiroidizm ortaya çıkabilir (1,3,4, 11,12). Supresyon için günlük 100 mikrogramlık doz yeterlidir. Ancak TSH düzeylerine bakılarak doz ayarlaması yapılabilir. Burch'e göre supresyon tedavisi ile TSH 0.1-0.5 mU/L sınırları içinde tutulmalıdır (13).

Supresyon tedavisinin süresi ile ilgili görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar bir yıllık takip sonucunda nodülde küçülme olmuyorsa tedavinin kesilmesini, küçülme varsa s-TSH değerlerini normal sınırlarda tutarak düşük doz supresyon yapılmasını önermektedirler (10). Bu tedavinin süresi nodül çapındaki değişme ve ilaca bağlı yan etkilerin ortaya çıkıp çıkmamasına göre belirlenmeli, her hasta için yarar/risk oranı ayrı ayrı değerlendirilmelidir (2, 14).

Serimizde nodüller ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde her iki grupta toplam sadece 6 olguda pür kistik nodül saptanmıştır. Bu nedenle supresyon tedavisinin etkinliğinde,

nodülün kistik ya da solid olmasının önemi olup olmadığı hakkında görüş belirtmek için olgu sayımız yetersizdir. Bu konunun aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Son yıllarda yapılan birçok araştırmada supresyon tedavisinin nodül çapı üzerine etkisi olmadığı ve subklinik hipertiroidiye yol açabileceği gösterilmiştir (3,4,11,12). Ayrıca bir çalışmada supresyon tedavisi öncesi ve sonrasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve bu tedavinin follikül hücre yapısına bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (14).

Tiroid supresyon tedavisi sırasında nodülün çapının değişmesi veya büyümesi operasyon için bir endikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak benign tiroid nodüllerinin çoğunun hacminin supresyon tedavisiyle küçülmemesi ve malign olan nodüllerin % 13-15 oranında supresyon tedavisiyle küçülebilmesi nedeniyle supresyon tedavisine verilen yanıt, nodülün benign-malign ayırımının yapılmasında kısıtlı bir değere sahiptir (13).

Tiroide soliter nodül olgularında da supresyon tedavisinin etkinliğini araştırmak üzere değişik çalışmalar yapılmıştır. Bazı otörler supresyonun nodül çapı üzerine küçültücü etkisi olduğunu bildirirken (15) bazı otörler etkisiz olduğu görüşündedirler (11).

Çalışmamızda supresyon yapılan grupta gözlenen nodül küçülmesi supresyon yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ancak nodüllerin büyümesi ve genel olarak değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca supresyon tedavisi hiçbir hastada nodülün tamamen kaybolmasını sağlamamış, supresyon tedavisi sonucunda altı hastada subklinik hipertiroidi ortaya çıkmıştır. Hastaların uzun bir süre hergün ilaç alma zorunluluğunun olması, supresyon alan ve almayan grupta klinik olarak şikayetlerde belirgin farklılık olmaması, özellikle yaşlı hastalarda subklinik hipertiroidizm belirtilerinin ortaya çıkması nedeniyle multinodüler guatrli hastalarda supresyon tedavisinin gerekli olmadığı görüşündeyiz.

Sonuç olarak tedavi endikasyonu bulunmayan multinodüler guatrli olan olgulara yaklaşımı şu şekilde özetleyebiliriz: Önce s-TSH ile tiroidin fonksiyonel durumu ortaya konulup ultrasonografi ile tiroid bezi ve nodüllerinin özellikleri saptanmalı, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik tanı konmalı, hastalar yıllık s-TSH ve ultrasonografi ile takip edilmelidir. Nodüller üzerine anlamlı bir etkisi olmadığından ve sub-

linik hipertiroidizme yol açabileceğinden nodüllerin takibi esnasında levotiroksin ile supresyon tedavisine gerek olmadığı görüşündeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Hurley D, Gharib H: Evaluation and management of multinodular goiter. In: Shindo ML, Singer PA, eds. Otolaryngologic Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 29 (4): 527-540.
2. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993; 15: 119: 492-502 .
3. Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. Am J Med 1995: 99: 642-650.
4. Rolla AR: Thyroid nodules in elderly. Clin Geriatr Med 1995: 11: 259-269.
5. Wemeau JL: Is it appropriate to treat thyroid nodules with thyroid hormone. Ann Endocrinol Paris 1993: 54:269-272.
6. Carr D, McLeod DT, Parry G et al: Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: Comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones, and clinical assesment. Clin Endocrinol 1988: 28: 325-333.
7. Leeper RD, Shimaoka K: Treatment of metastatic thyroid cancer. Clin Endocrinol Metab 1980: 9: 383-404.
8. Dworkin HJ, Meier DA, Kaplan M: Advances in the management of patients with thyroid disease.

Semin Nucl Med 1995: 25: 205-220.

9. Ladenson PW: Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter and thyroid cancer. Clin Chem 1996: 42: 183-187.
10. Koutras DA: The medical treatment of non toxic goiter. several questions remain. Thyroidology 1993: 5: 49-55.
11. Papini E, Bacci E, Panunzi CM, Fabbrini et al: A prospective randomised trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. Clin Endocrin Oxf 1993: 38:507-513.
12. Ross DS: Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic non toxic goiter. Thyroid 1992: 2: 263-269.
13. Burch HB: Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinology and Met Clin North Am 1995: 24 : 663-710.
14. Cooper DS: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. J Clin Endocrinol Metab 1995: 80: 331-334.
15. Frest AR, Sidawy MK: Effect of suppressive therapy on thyroid fine needle aspiration cytology. Acta Cytol 1995: 39: 402-408.
16. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, et al: Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. Ann Intern Med 1995:122:1-8.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Ergün ERDEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
DENİZLİ