

TOKSİK NODÜLER GUATR VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Uzm. Dr. Dilek Tüzün

MEB Ankara Sağlık Eğitim Merkezi, İç Hastalıkları Uzmanı, Beşevler, Ankara

Günümüzde, dünyada en çok karşımıza çıkan endokrin bozukluk nodüler guatrdir. 500-600 milyon insanda mevcuttur ve genelde endemik iyot eksikliği nedeni ile oluşmaktadır. Adölesan ve genç erişkinlerde, küçük diffüz guatr görülürken yaş ilerledikçe nodülarite ortaya çıkmakta ve irregüler multinodüler guatr daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı daha sıklıkla genç hastalarda görülürken, ötiroid sporadik nodüler guatr iyot replasmanı yapılan erişkinlerde görülür (1).

Multinodüler guatrlı hastaların çoğunda subklinik tirotoksikoz (düşük TSH, normal FT4, FT3) mevcuttur. Yapılan bir çalışmada bu oran %27,5 olarak bulunmuştur (2,1). 1 yıl içinde %2-3 hastada aşikar tirotoksikoz gelişmektedir. TSH supresyonu arttıkça atriyal fibrilasyon riski de artmaktadır. Serum TSH <0.1 mIU/L olduğunda atriyal fibrilasyon riski 3 kat artmaktadır (1).

Toksik nodüler veya multinodüler guatr için tedavi seçenekleri, nodülün veya guatrın boyutu, hastanın yaşı, radyoaktif iyot uptake'i, kompresyona ait semptomların olup olmaması, beraberinde başka bir hastalık olup olmamasına, gebelik veya emzirme döneminde olmasına göre değişmektedir (1).

Ötiroid nodüler guatrlı hastada zamanla tirotok-

sikoz gelişebilir. L-tiroksin, tiyonamidler, cerrahi, radyoaktif tedavisi ve perkutan etanol enjeksiyonu kullanılan tedavilerdir. Ötiroid hastalarda, L-tiroksin bazı hastalarda tiroid hacmini azaltırken, yeniden büyümeyi engellemek için tedavinin devam ettirilmesi gerekir. Tiyonamidler, toksik nodüler guatrdaki daha kesin tedavi öncesi hazırlık için hipertiroidinin kontrolünde kullanılırlar, fakat uzun süreli kullanımı nadirdir. Cerrahi ve iyot¹³¹ tedavisi toksik otonom tiroid nodüllerinde, toksik veya ötiroid multinodüler guatrdaki sıklıkla kullanılan kalıcı tedavi yöntemleridir. Fakat perkutan etanol enjeksiyonu seçilen toksik adenomlarda etkilidir (1).

Ameliyat öncesi hazırlıktan sonra cerrahi işlem, guatrın boyutuna, kompresyon semptomlarına ve hastanın yaşına göre modifiye edilmelidir. Subtotal tiroidektomi (2 gramdan az tiroid dokusu bırakılır) tercih edilmektedir. Bununla %10-20 gibi düşük rekürrens oranı, 1 yılda %89 gibi yüksek hipotiroidi gelişme oranı görülmektedir (3). Operasyon sonrası rekürrens ve postoperatif hipotiroidi gelişme riski cerrahi sonrası kalan dokunun volümü ile ilgilidir. Ne kadar çok tiroid dokusu bırakılırsa rekürrens oranı artacak fakat hipotiroidi oranı azalacaktır (1). Yine non-toksik multinodüler guatrdaki cerrahi sonrası hipotiroidi prevalansı %70'lere ulaşmaktadır (4).

Operasyon sırasında hasta uygun tarzda hazırlanmamış ise tirotoksik kriz gelişebilecektir. %7-10 hastada cerrahiye ait komplikasyonlar görülebilmektedir. %1 tek taraflı, %0.1 çift taraflı rekürren larengeal sinir zedelenmesi, %1 vakada geçici hipoparatiroidi görülebilmektedir (4). Ayrıca kanama, kalıcı vokal kord paralizisi, kalıcı hipoparatiroidi, kötü nebde oluşumu gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (5).

Bir çalışmada, 101 olguya radyoiyot, 29 olguya da cerrahi tedavi uygulanmış, 10 olguya ise herhangi bir tedavi yapılmamıştır. Tirotoksik tedavi başarısı %100 olmuş, ancak 9 yıllık takipte, radyoiyot alanların %12'sinde, cerrahi tedavi grubunun %41'inde hipotiroidi gelişmiştir (6).

Türkiye gibi endemik guatr bölgelerinde, nodülü olan her hastanın opere edilmesi, tiroid kanserinin nodüllerin %10'unda olduğu düşünülürse, maliyeti çok artırır ve birçok cerrahi komplikasyona neden olabilir. Bu nedenle, öncelikle nodülün benign-malign ayrımını yapılmalı ve cerrahi endikasyonlar dikkatle araştırılmalıdır. Özellikle solid, soliter hipoaktif, nonfonksiyonel nodüllerde malignite oranı yüksektir (7). Çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot eksikliğine bağlı olarak değişmekle birlikte %9-26 oranında malignite sıklığı bildirilmiştir (7). Türkiye'de 204 hastada yapılan bir çalışmada, hipoaktif nodüllerde %9.9, nonfonksiyonel nodüllerde %20, multinodüler guatrda %3.70 oranında malignite saptanırken, hiperaktif ve normoaktif nodüllerde malignite bulunmamıştır (7).

Radyoiyot tedavisi, etkili, güvenli ve göreceli olarak ucuz olması nedeni ile 1940'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (8). Radyoiyot tedavisi, Graves Hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr ve bununla beraber medikal tedaviye cevap vermeyen veya tiroidektomi sonrasında nüks eden hipertiroidizm vakalarında da uygulanabilir (9). Toksik adenomlar, hipertiroidinin en sık sebeplerinden biridir. Toksik adenom nedeni ile hipertiroidi tablosunda olan hastaların iyot¹³¹ ile tedavi edilebileceğini gösteren pek çok çalış-

ma mevcuttur (10). Toksik multinodüler guatrli hastalarda radyoiyot tedavisi verilimi konusunda da yapılan pek çok çalışma mevcuttur (1, 11).

Toksik multinodüler guatrli hastaların çoğunda iyot¹³¹ tedavisi tercih edilmektedir. Benzer iyot¹³¹ dozları hem toksik hem de nontoksik multinodüler guatrli hastalara uygulanmaktadır. Toksik multinodüler guatrli hastalara uygulanan standart dozlar 5-150 mCi arasında değişmektedir (1). Bir çalışmada toksik multinodüler guatrda ötiroidiyi sağlamak için Graves hastalığına göre 2-5 kat daha yüksek dozların (7.4k Bq/g (200µCi /g) kullanılması gerektiği bildirilmiştir (12).

Yapılan birçok çalışmada radyoiyot tedavisinin maliyet açısından uygun olduğu da ortaya konmuştur (12).

Hipotiroidizm insidansını etkileyen birtakım faktörlerin olduğu ileri sürülmüştür; tiroidin sitoplazmik antijenlerine karşı antikörlerin olması hipotiroidi oluşumunda rol oynayabilir, hastanın yaşının 55'in üstünde olması ile hipotiroidi insidansı artar, radyoiyot tedavisi öncesinde antitiroid ilaçların kullanılması ile hipotiroidizm insidansı azalır, uygulanan radyoiyot dozu arttıkça hipotiroidi insidansı artmaktadır.

İyot¹³¹ tedavisinden sonra hipotiroidi gelişim oranı ektranodüler dokunun iyot¹³¹ uptake'ine bağlıdır (1). 4-6 cm gibi büyük nodüllerde iyot¹³¹ tedavisi başarısız olabilmektedir.

Toksik multinodüler guatrda radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidi gelişme riski Graves hastalığına göre daha düşüktür. Bunun sebebi de multinodüler guatrda otonom nodüllerin geri kalan tiroid dokusunu suprese etmesinden kaynaklanmaktadır (12).

Toksik soliter ve multinodüler guatrli hastalarda yapılan çalışmalarda radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidi insidansı %1'den %64'e kadar değişmektedir (11).

Nygaard ve arkadaşları soliter toksik tiroid nodülü olan 62 hastayı 1 yıl boyunca izlemişler. Bu çalışmada iyot¹³¹ dozu, iyot uptake ve tiroid hac-

mine göre hesaplanıp 3.7mBq/g şeklinde verilmiştir. 53 hastada tek doz, 6 hastada 2. doz, 3 hastada 3-5. dozlar verilmiş, iyot¹³¹ tedavisinden sonra 36 ay içinde %8 hastada hipotiroidi gelişmiştir (10).

Huysmans ve arkadaşları toksik multinodüler guatrli hastalardan oluşan iki grup hastaya radyoaktif iyot tedavisi vermişler. Grup A'da 45 hasta düşük doz radyoaktif iyot ile tedavi edilmiş (150 MBq) ve grup B'de 58 hastaya tiroid ağırlığına ve radyoaktif iyot uptake'ine göre (1085-3.7MBq/g) tedavi verilmiştir. Ortalama 4.3±0.2 yıl ve 5.2±0.3 yıl izlenmiştir. İzlem sonunda hipertiroidi grup A'da % 73, grup B'de % 88 oranında tedavi edilmiştir. Her iki grupta da hipotiroidi oranı %7'dir. Grup B'de ötiroidiye ulaşma süresi (0.6 yıl) grup A'ya göre (1,5 yıl) daha kısa bulunmuştur. Toksik multinodüler guatrli hastalar radyoaktif iyot ile etkili olarak tedavi edilebilirler. Hipotiroidi riski tedavi sonrası düşük olarak izlenmektedir. Tiroid ağırlığı ve RAIU'ya göre radyoaktif iyot dozu ayarlanıp tedavi edilen hastalar, düşük doz alanlara göre daha kısa sürede ötiroid hale gelmektedir ve hipotiroidi insidansı düşük olmaktadır (11).

Yapılan bir çalışmada ortalama 30.7 mCi radyoaktif iyot tedavisi ile 3 ayda hipertiroidi ortadan kaldırılmıştır. Hipotiroidi %10-15 hastada görülmüştür (3). Diğer bir çalışmada ise iyot¹³¹ ile oluşan hipotiroidi %2-100 hastada 4 yıllık süre içinde %30-40 oranında görülmektedir (1).

Son yıllarda pek çok çalışma göstermiştir ki iyot¹³¹ tedavisi ile tiroid hacminde azalma olmaktadır (4).

Hansen ve arkadaşları multinodüler toksik guatrli olan 25 hastayı radyoaktif iyot tedavisi sonrası 1 yıl izlemişler. Bu vakalarda radyoaktif iyot tedavisinin seçilme nedenleri operasyonun yüksek risk taşıması, hastanın operasyonu istememesi veya daha önceden tiroidektomi geçirmesiymiş. Hastalara 3.7 MBq/g olmak üzere ortalama 555(244-1021) MBq iyot¹³¹ verilmiş. Hastaların tü-

münde tiroid volümlerinde gerileme olmuş ve bu gerileme 73.2±6.4 ml'den 43.2 ±5.1 ml'ye olmuştur. 1 yıllık izlemede 23 hasta ötiroid kalırken, 2 hastada tedaviden 2-3 ay sonra geçici hipotiroidi gelişmiştir. Diffüz non-toksik guatrli hastalarda tiroksin veya triiyodotironin ile supresyon tedavisi sonucunda tiroid volümünde %20-30 azalma olurken, bu multinodüler guatrli hastalarda anti-tiroid tedavi ile olmamaktadır (13).

Yapılan bir çalışmada soliter toksik tiroid nodülü olan 62 hasta 1 yıl boyunca izlenmiştir. Radyoaktif iyot 3.7 mBq/g şeklinde verilmiştir. 53 hastada tek doz, 6 hastada 2.doz, 3 hastada 3-5. dozlar verilmiştir. 1 doz sonrasında 3 ay sonunda tiroid volümünde %35, 2 yıl sonrasında %45 gerileme olmuştur (10).

Toksik adenomlara radyoaktif iyot uzun süredir başarılı olarak kullanılmaktadır. İyot¹³¹ foliküler hücre nekrozuna ve yeterli DNA hasarı yaparak hücrelerin replikasyonuna engel olmaktadır. Radyoaktif iyot doz seçimi hala tartışmalıdır (20 mCi'nin altı düşük, üstü ise yüksek) (1).

Başka bir çalışmaya göre hastalar (45 hasta) yüksek doz terapi ile yani 10 mCi'nin üstünde bir doz ile tedavi edilmişlerdir. 3-4 ay içinde %96 oranında başarı sağlanmış ve ortalama 35mCi doz ile %8 oranında geçici hipotiroidi görülmüştür.

Düşük doz radyoaktif iyot tedavisi başarılı olmaktadır. Fakat 3 ay içinde, özellikle 10 mCi'nin altındaki dozlarda, %25 oranında tedavi dozunun tekrarlanması gerekmektedir (1).

Toksik multinodüler guatrli hastaların genelde beraberinde başka hastalıkları da olduğundan tedavideki amaç tek doz tedavi ile hipertiroidinin ortadan kaldırılmasıdır. İyot¹³¹ dozu arttığında 3 ayda persistan hipertiroidi prevalansı da artmaktadır (3).

İyot¹³¹ tedavisi sonrası guatr volümünde akut artışlar kompresyona neden olup, bu da üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir fakat bu sık görülmemektedir (1).

Radyasyon tiroiditi sadece %2-3 hastada görülmekte, genelde hafif olup kısa süreli olmaktadır. İyot¹³¹ tedavisinden 3-10 ay sonra %3-4 hastada otoimmün hipertiroidi görülmektedir. İyot¹³¹ tedavisi sırasında serum TSH reseptör antikor konsantrasyonları negatif iken hipertirodinin gelişmesi ile bunlar pozitif hale gelmekte ve RAIU düzeyleri artmakta ve Graves hastalığının tipik sintigrafik görünümü oluşmaktadır. Tüm hastalarda antitiroid ilaçlar hipertiroidiyi kontrol altına almakta ve bu genelde geçici olmaktadır. Radyasyon ile indüklenen tiroid antijenleri otoimmün cevabı stimüle etmekte ve TSH reseptör antikorları ve sonrasında hipertiroidi oluşmaktadır (1,12).

Bir çalışmada büyük multinodüler guatrı olan 38 hastanın herbirine ayda 15 mCi olacak şekilde 4 ay radyoyot verilmiştir. Tedavi öncesinde hastaların 20'sinin hipertiroid, 18'inin ötiroid olduğu saptanmıştır. Hastalar 6-45 (ortalama 18) ay takip edilmiştir. Hastaların %84'ünde basıya bağlı semptomlarda azalma, %84'ünde bezde küçülme olmuştur. 3. ayda %31, 18. ayda %66 oranında hipotiroidizm gelişmiştir. Tedavi öncesinde ötiroid ve hipertiroid olan hastalar arasında tedavi sonuçları açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada fraksiyone yüksek doz radyoyot verilmiştir. Bu nedenle hipotiroidi insidansı yüksektir. Bununla beraber radyoyot büyük ve bası semptomlarına yol açan multinodüler guatr tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (14). Yine başka bir çalışmada iyot¹³¹ tedavisi sonrasında trakeal deviasyonda %20, trakeal lümen daralmasında %36 oranında düzelme olmuştur ve %66 hastada trakeal kompresyona ait semptomatik iyileşme sağlanmıştır (1).

Tedavi etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden biri radyoyot tedavisi öncesinde ve sonrasında antitiroid ilaç kullanılmasıdır. Hofe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 Graves'li hastaya 10 mCi iyot¹³¹ verilmiştir. Radyoyot tedavisi öncesinde antitiroid ilaç kullanan hastaların %46'sında, ilaç verilmemiş hastaların ise %11'in-

de radyoyot tedavisi tekrarlanmıştır. Bilindiği gibi antitiroid ilaçlar tiroid bezinin radyoyot tedavisine karşı dirençli olmalarına yol açar.

Hastalığın şiddeti radyoyot tedavisinin sonuçlarını etkiler. Serum serbest T4 seviyesi yüksek olan hastalarda tedavi şansı daha azdır. Toksik multinodüler guatrda hipertiroidizm, Graves hastalığına göre hafiftir. Bu nedenle tedaviye daha iyi cevap verirler (15).

Sonuç olarak toksik multinodüler guatr 40 yaş üstü ve iyot eksikliği olan toplumlarda hipertiroidin sık görülen sebeplerindedir. Antitiroid ilaçlar hipertiroidiyi kontrol altına almalarına rağmen ilaç kesildikten sonra nüks oranı yüksek olmaktadır. Ehil ellerde toksik nodüler guatrda cerrahi ile hipertiroidi kontrol altına alınmaktadır fakat hipotiroidi riski yüksek oranda olmaktadır. Bu nedenle günümüzde iyot¹³¹ tedavisi, toksik multinodüler hastalarda güvenle kullanılabilir etkin bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında gelişebilecek en önemli komplikasyon hipotiroidizmdir. Büyük çoğunluğu yaşlı popülasyondan oluşan hastalar düzenli aralıklarla takip edilmeli ve sensitif TSH ölçümleri ile gerekirse tiroksin replasmanları yapılmalıdır.

Referanslar:

1. Freritas J. *Therapeutic Options in the Management of Toxic and Nontoxic Goiter. Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXX, No 2 (April), 2000, S: 88-97.*
2. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ. *Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goitre. Am J Med. 89: 602-608, 1990.*
3. Uy HL, Reasner CA, Samules MH. *Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. Am J Med. 99: 173, 1995.*

-
4. Nygaard B, Faber J, Hegedüs L, Hansen JM. Iodine 131 treatment of nodular non-toxic goitre. *Eur J Endocrinol.* 134: 15-20, 1996. 74
 5. Erdoğan G: Graves Hastalığı: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001, S: 177-192.
 6. Kabalak T: Toksik Nodüler Guatr : Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001, S: 209-213.
 7. Hatemi H, Erdil T, Uslu İ. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi: Klinik Tiroid. Kelebek Matbaacılık, İstanbul 2001, S: 329-332.
 8. Cooper DS: *Treatment of Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's The Thyroid.* Eighth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2000, S: 691-715.
 9. Berg G, Michanek A, Holmberg E. Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow up study. *J Int Med.* 239: 165-171, 1996.
 10. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen K, Ulriksen Peter, Hansen J: Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clinical Endocrinology.* 50: 197-202, 1999.
 11. Huymans DA, Bruijs WC, Van de Ven MT. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large multinodular goitres. *J Nucl Med.* 37: 2072- 2079, 1996.
 12. Beckers C. Iodine-131 therapy of toxic and non-toxic goiters. *QJ Nucl Med.* 43: 291-296, 1999.
 13. Hay JD, Morris JC: Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Werner and Ingbar's the Thyroid.* Lippincott-Raven, 7. edition 1996, S: 566-572.
 14. Howarth DM, Epstein MT, Thomas Pa. Outpatient Management of patients with large multinodular goitres treated with fractionated radioiodine. *Eur J Nucl Med.* 24: 1465, 1997.
 15. Tavintharan S, Sundran FX, Chew LS. Radioiodine therapy and the incidence of hypothyroidism. *Ann Acad Med.* 26:128, 1997.