magiran.com

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۲۱۱ ـ ۲۰۷ (پاییز ۱۳۸۳)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی تأثیر تزریق داخل گره‌ای اتانول ۹۶٪ در درمان گره‌های سرد منفرد خوش‌خیم مقاوم به سرکوب با لووتیروکسین

دکترحبیب ا. . . مصطفوی، دکتر محمدحسین دباغ‌منش

چکیده

مقدمه: در مؤثر بودن سرکوب گره‌های سرد منفرد خوش‌خیم با لووتیروکسین، اختلاف نظر وجود دارد. تزریق داخل گره‌ای به عنوان یک روش جایگزین در درمان گره‌های سرد مطرح است. هدف از این مطالعه بررسی میزان اثر بخشی تزریق اتانول در گره‌های سردی که به درمان لووتیروکسین جواب نداده بودند و مشخص کردن میزان جواب تزریق اتانول بر گره‌های خوش‌خیم با خصوصیت‌های سیتوپاتولوژیک مختلف است. موارد روش‌ها: ۵۰ بیمار دارای گرهٔ سرد خوش‌خیم که به ۶ ماه درمان با سرکوب لووتیروکسین جواب نداده‌اند وارد مطالعه شدند. حجم گره با کمک سونوگرافی محاسبه و سپس تزریق اتانول در سه نوبت به داخل گره انجام شد. حجم گره و اندازهٔ آن توسط سونوگرافی قبل و ۳ ماه بعد از تزریق بررسی شد. میزان ارتباط کاهش اندازهٔ گره با ویژگی‌های بالینی فرد بیمار و ویژگی‌های سیتوپاتولوژیک گره مورد توجه قرار گرفت. یافته‌ها: متوسط حجم گره قبل از درمان با اتانول ۸/۳۷±۲۰/۸۳ سی‌سی و سه ماه بعد از آخرین تزریق اتانول ۸/۷±۱۲/۸۸ بود (p<۰/۰۰۱). میزان جواب مناسب (کاهش مساوی یا بیشتر از ۵۰٪) در ۳۶٪ از بیماران دیده شد. ارتباط معنی‌داری بین پارامترهای بالینی و جواب سیتوپاتولوژیک یا اندازهٔ اولیهٔ گره با میزان کاهش در حجم گره به دست نیامد. نتیجه‌گیری: تزریق اتانول می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مناسب برای گره‌های تیروئید که به لووتیروکسین جواب نداده‌اند، در نظر گرفته شود. کاهش اندازهٔ گره وابسته به سن و ویژگی‌های سیتوپاتولوژیک گره یا اندازهٔ گره قبل از تزریق با اتانول نیست.

واژگان کلیدی: گرهٔ سرد، اتانول، تزریق درون گره‌ای، لووتیروکسین، گواتر

مقدمه

تزریق اتانول از طریق پوست (PEI)[i] در درمان چندین بیماری از جمله هپاتوسلولار کارسینوما، ضایعات متاستاتیک کبد، بعضی از تومورهای خوش‌خیم مانند آدنوماهای تولید کنندهٔ آلدوسترون و آدنوماهای پاراتیروئید انجام شده است.[۱-۵]

استفاده از PEI در درمان برای اولین بار توسط لیوراگی و همکارانش در سال ۱۹۹۰ معرفی شد.[۶] از آن زمان چندین مطالعه نشان داده است که استفاده از الکل می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر و جایگزین برای جراحی و ید رادیواکتیو در درمان آدنوماهای اتونوم استفاده گردد و کاهش حجم ۲۱ تا ۸۸٪ در مطالعات دیده شده[۷-۱۳] و حتی اثرات استفادهٔ توأم ید رادیواکتیو همراه با تزریق الکل در درمان ادنوماهای اتونوم بزرگ بیان شده است.[۱۴]

با اینکه عوارض استفاده از این روش زیاد است، اکثر

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز
نشانی مکاتبه: شیراز، فلکهٔ نمازی، بیمارستان نمازی ،دفتر بخش داخلی، گروه غدد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز، دکتر حبیب‌اله مصطفوی
E-mail: dabbaghm@sums.ac.ir

i-Percutaneous ethanol injection

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

موارد مانند درد موضعی در محل تزریق کم اهمیت است. در موارد نادری فلج تارهای صوتی به طور موقت یا ترومبوز وریدی دیده می‌شود.

PEI برای درمان گره‌های سرد و خوش‌خیم و کیست‌های تیروئید استفاده شده است. در مطالعه‌ای تزریق اتانول باعث ۴۷٪ کاهش در حجم گره شده بود در حالی که در گروهی که تنها تحت درمان با لووتیروکسین بودند ۹٪ کاهش حجم در اندازهٔ گره دیده شد.[۱۵]

گره‌های سرد امروزه تحت درمان لووتیروکسین و جراحی قرار می‌گیرند اما حداقل دربارهٔ گره‌های منفردی که همراه با گواتر نیستند، اینکه با درمان با لووتیروکسین سایز گره کاهش پیدا می‌کند، اختلاف نظر وجود دارد. با توجه به این مسأله، برای یافتن راهکارهای جدید تلاش‌هایی انجام شده است. در مطالعات انجام شده، اطلاعات دقیقی از نتایج درمان با الکل در گره‌های سردی که با دوز سرکوب لووتیروکسین تحت درمان بوده‌اند و در نهایت پاسخی به الکل نداده‌اند، در دست نیست. هدف از این مطالعه بررسی اثرات این روش درمانی بر این گونه گره‌ها و همچنین میزان جواب به درمان بر اساس نوع پاتولوژی گره است.

مواد و روش‌ها

مطالعه بر ۵۰ بیمار (۴۶ زن و ۴ مرد) با سن متوسط ۸/۷±۳۳/۶ انجام گرفت که شرایط زیر را دارا بودند:

وضعیت یوتیروئید با گرهٔ سرد منفرد که پاسخ پاتولوژی در دو ـ سه نوبت آسپیراسیون سوزنی گره، خوش‌خیم گزارش شده بود، حداقل ۶ ماه با دوز سرکوب لووتیروکسین (TSH<۰/۰۱) درمان شده بودند و در پیگیری انجام شده، حجم گره‌ها پس از درمان با لووتیروکسین، کاهش نشان نداده بود.

زنان باردار و افرادی که نتایج آسپیراسیون سوزنی آنها مشکوک یا بدخیم بود، گزارش نشدند. در ابتدای مطالعه آزمون‌های TSH (IRMA، کیت DPC)، T_4 (کاوش یار، ایران)، T_3 (کاوش یار، ایران)، T_3RU (کیت Diasorin) درخواست شده بود. محدودهٔ طبیعی هورمون‌ها به ترتیب، TSH ۰/۳-۳/۹ μIU/mL، T_4: ۴/۵-۱۲/۵ μg/dL، T_3: ۷۸-۲۰۰ و T_3RU: ۳۵٪-۲۵٪ بود. سونوگرافی با پروب ۷/۵ مگاهرتز (Liner) و با دستگاه Pie medical scanner 250 انجام شد. ابعاد گره توسط دستگاه به دقت تعیین شده و نرم‌افزار موجود در دستگاه حجم گره را دقیقاً محاسبه می‌کرد. در ضمن از اسکن تکنسیم نیز جهت بررسی گره‌ها استفاده شد. با توجه به بزرگترین قطر گره در سونوگرافی بر اساس سانتی‌متر به همان میزان بر حسب سی‌سی اتانول ۹۶٪ با سوزن شماره ۲۲ داخل گره تزریق می‌شد. سعی شد که تزریق‌ها در وسط گره انجام گیرد و در سه نوبت دیگر به فاصلهٔ هر ده روز این تزریق تکرار شد. سه ماه پس از آخرین تزریق، مجدداً سونوگرافی توسط سونوگرافیست که از مراحل تحقیق مطلع نبود، انجام و ابعاد و حجم دقیق گره محاسبه شد. میزان جواب به درمان بر اساس کاهش حجم گره بیان شد که مقادیر مساوی یا بیشتر از ۵۰٪ به عنوان کاهش حجم مؤثر گره و مقادیر بین ۲۵٪ تا ۵۰٪ به عنوان پاسخ متوسط و کمتر از ۲۵ درصد به عنوان عدم پاسخ به درمان تلقی گردید.

در ابتدای مطالعه رضایت کتبی شرکت در تحقیق از بیماران اخذ گردید و آنالیز نتایج انجام شده توسط نرم‌افزار SPSS و با آزمون t زوجی انجام شد.

یافته‌ها

در درمان بیماران با اتانول (PEI) به جز درد و سوزش گذرا در محل تزریق عارضهٔ خاصی دیده نشد. در نمونه‌گیری سوزنی انجام شده پاسخ پاتولوژی در ۱۷ نفر گره آدنوماتو و در ۳۳ نفر گرهٔ کلوئید بود. حجم متوسط گره‌ها در ابتدای مطالعه ۱۱/۳±۲۰/۸۳ سی‌سی، کوچکترین گره ۴ سی‌سی و بزرگترین گره ۴۶ سی‌سی بود که در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های کلینیکی و پاراکلینیکی افراد تحت بررسی که دارای گرهٔ سرد تیروئید بودند

خصوصیت	مقدار
سن (سال)	۸/۷±۳۳/۱۶
تعداد مردان (نفر)	۴
تعداد زنان (نفر)	۴۶
حجم متوسط گره‌ها قبل از تزریق (سی‌سی)	۱۱/۳±۲۰/۸۳
حداقل حجم گره (سی‌سی)	۴
حداکثر حجم گره (سی‌سی)	۴۶
گرهٔ آدنوماتو (نفر)	۱۷
گرهٔ کلوئیدی (نفر)	۳۳

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

magiran.com

جدول ۲- مقایسهٔ سن و تغییرات حجم گره قبل و بعد از درمان با اتانول به تفکیک میزان کاهش حجم گره براساس سونوگرافی

خصوصیت	کاهش کمتر از ۵۰٪ در حجم گره	کاهش ۵۰٪ یا بیشتر در حجم گره
سن	۳۳/۵۶ ± ۱۰/۵	۳۳/۸۳ ± ۷/۷۶
حجم گره قبل از تزریق (سی‌سی)	۲۰/۷۸ ±۱۲/۱	۲۰/۹۲ ± ۹/۸۶
حجم گره بعد از تزریق (سی‌سی)	۱۵/۳۱±۹/۵۷	۸/۵۶ ± ۶/۴۸*

*p< ۰/۰۰۱

بعد از تزریق اتانول، متوسط حجم گره‌ها ۱۲/۸۸±۸/۷ سی‌سی بود که به طور میانگین ۷/۹۲±۵/۷۱ (معادل ۳۸/۱ درصد) کاهش نشان می‌داد (p<۰/۰۰۱). حجم گره‌ها حداقل بدون تغییر بود و حداکثر ۲۴ سی‌سی از مقدار اولیه کاهش نشان داده بود.

کاهش حجم بیش از ۷۵٪ (معادل ۷۸٪ درصد) در یک بیمار و کاهش حجم ۵۰٪ یا بیشتر (۳۶٪) در ۱۸ بیمار دیده شد. در ۳۵ بیمار (۷۰٪ از کل بیماران) کاهش حجم بیش از ۲۵٪ گزارش گردید.

متوسط سن افرادی که ۵۰٪ یا بیشتر کاهش اندازهٔ گره داشتند ۳۳/۸۳±۷/۷۶ سال و آنها که کمتر از ۵۰٪ کاهش در اندازهٔ گره داشتند ۳۳/۵۶±۱۰/۵ سال بود که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. از ۴ مردی که تحت درمان قرار گرفتند دو مورد کاهش حجم بیشتر از ۵۰٪ نشان دادند (جدول ۲).

اندازهٔ متوسط گره‌ها پیش از تزریق در گروهی که ۵۰٪ یا بیشتر کاهش اندازهٔ گره داشتند ۲۰/۹۲±۹/۸۶ سی‌سی و گروهی که کمتر از ۵۰٪ کاهش داشتند ۲۰/۷۸±۱۲/۱ سی‌سی بود که اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین متوسط اندازهٔ گره‌هایی که بیش از ۵۰٪ کاهش نشان می‌دادند، بعد از تزریق ۸/۵۶±۶/۴۸ و در آنهایی که کمتر از ۵۰٪ جواب داده بودند ۱۵/۳۱±۹/۵۷ به دست آمد که این اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

در گروهی که جواب پاتولوژی نمونه‌گیری سوزنی آنها گرهٔ کلوئیدی بود (۳۳ نفر)، میانگین حجم گره‌ها قبل از تزریق ۲۱/۶۰±۱۱/۶ سی‌سی و در گروهی که گرهٔ آدنوماتوز داشتند (۱۷ نفر) ۲۰/۲۸±۶ سی‌سی گزارش شد که این اختلاف در ابتدا معنی‌دار نبود. پس از تزریق، حجم متوسط گره‌های کلوئیدی ۱۲/۹۶±۹/۴۶ سی‌سی و در گره‌های آدنوماتوز ۱۲/۶۸±۷/۲۶ سی‌سی بود که باز هم این اختلاف از آماری معنی‌دار نبود.

بحث

بیماری گره‌های خوش‌خیم تیروئید یک بیماری شایع است. در جمعیت آمریکا ۷-۴٪ این گره‌ها قابل لمس است.[۱۶] برای درمان این گره‌ها اختلاف نظر زیادی بین متخصصان وجود دارد.

اولین مطالعه توسط آستوود و همکارانش در سال ۱۹۶۰ نشان داد که کاهش حجم گره یا درمان با مصرف لووتیروکسین دیده می‌شود.[۱۷] چندین مطالعه این مسأله را تأیید کرد[۱۸،۱۹] و از طرف دیگر مطالعات دیگر نتایج مخالفی نشان داد.[۲۳-۲۰]

در متاآنالیزی که توسط جینا و همکارانش روی اطلاعات موجود از چندین مطالعه انجام گرفت، تأثیر قابل توجهی در استفاده از لووتیروکسین برای درمان گره‌های منفرد خوش‌خیم تیروئید دیده نشد.[۲۴] از طرفی استفادهٔ درازمدت از لووتیروکسین آثاری بر تراکم استخوان و نیز تأثیرات قلبی - عروقی دارد.[۲۷-۲۵]

به نظر می‌رسد برای توصیهٔ عمومی مصرف لووتیروکسین برای درمان گره‌های منفرد خوش‌خیم سرد مطالعات دیگری لازم است؛ از این رو، سایر روش‌های درمانی مانند PEI مورد توجه بود، و احتمالاً PEI می‌تواند به عنوان یک روش جایگزین مطرح باشد. در این روش، الکل تزریق شده در بافت انتشار می‌یابد و باعث کم آبی سلول شده در پی آن نکروز انعقادی و فیبروز واکنشی رخ می‌دهد.

در این مطالعه، در افرادی که با وجود دریافت دوز سرکوب کنندهٔ لووتیروکسین، پاسخ لازم برای کاهش حجم گره نشان نداده بودند کاهش حجم گره (متوسط حجم گره قبل از تزریق۸/۳۷±۲۰/۸۳ سی‌سی و بعد از تزریق

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

۱۲/۸۸±۸/۷) نشان می‌دهد استفاده از PEI تا حدودی کمک کننده است. این مقدار با سایر مطالعات انجام شده که میزان کاهش ۸۰٪-۳۳٪ درصد را در اندازهٔ گره نشان داده‌اند هماهنگ است.[۲۹،۲۸] این مطالعه نشان دهندهٔ این است که در گره‌های سردی که با لووتیروکسین پاسخ نداده‌اند نیز روش PEI می‌تواند کمک کننده باشد و نتایج آن مشابه نتایج تزریق الکل در گره‌هایی است که قبلاً تحت درمان با لووتیروکسین نبوده‌اند.

کاهش حجم ۵۰٪ یا بیشتر در ۳۶٪ بیماران دیده شد و اندازهٔ حجم گره در این گروه قبل از تزریق ۹/۶±۲۰/۹۶ به دست آمد. اندازهٔ حجم گره قبل از تزریق در گره‌ها که کاهش حجم کمتر از ۵۰٪ داشته‌اند ۱۲/۶۲±۲۰/۷۸ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود و نشان دهندهٔ این است که حجم گره قبل از تزریق تأثیری در جواب به درمان ندارد. در تأیید این مطلب مطالعهٔ دیگری که توسط کاراچیو انجام شده، نشان داده است که میزان جواب به درمان در گره‌هایی که قبل از درمان حجم کمتر از ۱۵ سی‌سی یا بیشتر داشته‌اند تفاوتی نداشته است.[۲۸]

متوسط سن افرادی که حداقل کاهش ۵۰٪ در اندازهٔ گره داشتند ۷/۷۶±۳۳/۸۶ سال و آنهایی که کمتر از ۵۰٪ کاهش داشتند ۱۵/۵±۳۳/۵۶ بود که اختلاف معنی‌داری بین آنها وجود نداشت و نشان دهنده این مسأله است که سن عامل مهمی در جواب درمان با الکل نیست. در مطالعهٔ زینگریلو و همکارانش نیز دیده شد که ویژگی‌های بالینی و نیز سونوگرافی گره قبل از درمان با اتانول تأثیری در میزان کاهش حجم گره نداشته‌اند.[۲۹]

مقایسهٔ پاسخ به درمان بین گره‌های آدنوماتوز و گره‌های کلوئیدی نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد و این نشان‌دهندهٔ عدم تأثیر نوع پاتولوژیک گره در پاسخ به درمان است.

به نظر می‌رسد روش PEI یک روش جایگزین در موارد عدم جواب به درمان با لووتیروکسین است اما گاهی عوارض جدی مانند بی‌حسی ثابت یک طرفهٔ صورت، افزایش جریان قابل توجه اشک و فیبروز شدید اطراف گره ـ که انجام عمل جراحی را مشکل می‌کند ـ دیده شده است که باید این نکته را در نظر داشت[۳۰] البته ایجاد عوارض تا حدود زیادی بستگی به تعداد تزریق و مهارت فرد انجام دهنده دارد.

در بیمارانی که به عمل جراحی برداشتن گره‌های سرد تمایل ندارند یا خطر عمل جراحی برای آنان بالاست، روش PEI می‌تواند کمک کننده باشد.

References

1. Livraghi T. Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods.Eur Radiol. 2001;11(11):2207-19.
2. Giovannini M. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. Semin Oncol. 2002 Apr;29(2):192-5.
3. Karstrup S, Transbol I, Holm HH, Glenthoj A, Hegedus L. Ultrasound-guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. Br J Radiol. 1989 Dec;62(744):1037-42.
4. Solbiati L, Giangrande A, De Pra L, Bellotti E, Cantu P, Ravetto C. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. Radiology. 1985 Jun; 155(3):607-10.
5. Rossi R, Savastano S, Tommaselli AP, Valentino R, Iaccarino V, Tauchmanova L, Luciano A, Gigante M, Lombardi G. Percutaneous computed tomography-guided ethanol injection in aldosterone-producing adrenocortical adenoma. Eur J Endocrinol. 1995 Mar;132(3):302-5.
6. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Macchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. Radiology. 1994 Feb;190(2):529-33.
7. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, Bellitti P, Papini E, Busnardo B, Angelini F, Pinchera A. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Sep;81(9):3261-4.
8. Martino E, Murtas ML, Loviselli A, Piga M, Petrini L, Miccoli P, Pacini F. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. Surgery. 1992 Dec;112(6):1161-4; discussion 1164-5.
9. Papini E, Panunzi C, Pacella CM, Bizzarri G, Fabbrini R, Petrucci L, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? J Clin Endocrinol Metab. 1993 Feb;76(2):411-6.
10. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Macchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. Radiology. 1994 Feb;190(2):529-33.
11. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, Marzullo P, Assanti AP, Lucci Ret al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

magiran.com

autonomously functioning thyroid nodules. J Endocrinol Invest. 1999 Nov;22(10):752-9.
12. Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP, Colao A, Siciliani M, Lombardi G. Power Doppler ultrasonographic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules. J Ultrasound Med. 2000 Jan;19(1):39-46.
13. Brkljacic B, Sucic M, Bozikov V, Hauser M, Hebrang A. Treatment of autonomous and toxic thyroid adenomas by percutaneous ultrasound-guided ethanol injection. Acta Radiol. 2001 Sep;42(5):477-81.
14. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. J Nucl Med. 2003 Feb;44(2):207-10.
15. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Mar;83(3):830-5.
16. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. Trends Endocrinol Metab. 1994 5(9): 365-9.
17. Astwood EB, Cassidy CE, Aurbach GD. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. JAMA. 1960 Oct 1;174:459-64.
18. Schneeberg NG, Stahl TJ, Maldia G, Menduke H. Regression of goiter by whole thyroid or triiodothyronine. Metabolism. 1962 Oct;11:1054-60.
19. Shimaoka K, Sokal JE. Suppressive therapy of nontoxic goiter. Am J Med. 1974 Oct;57(4):576-83.
20. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. N Engl J Med. 1987 Jul 9;317(2):70-5.
21. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1992 Jan;36(1):25-8.
22. Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbrini R, Bizzarri G, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 May;38(5):507-13.
23. Larijani B, Pajouhi M, Bastanhgh M, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian M. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double blind placebo-controlled clinical trial. Endocr Pract. 1999 Oct 5 (5): 251-6.
24. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep;87(9):4154-9.
25. Blum M. Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules? Ann Intern Med. 1995 Jan 1;122(1):63-4.
26. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med. 1995 Dec;99(6):642-50.
27. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. Clin Endocrinol (Oxf). 1992 Dec;37(6):500-3.
28. Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Cavina E, Miccoli P, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience. Thyroid. 1997 Oct;7(5):699-704.
29. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):3905-7.
30. Bennedbaek FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. Thyroid. 1999 Mar;9(3):225-33.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]