

Benign Kistik Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografi Eşliğinde Perkütan Etanol Enjeksiyonu ile Tedavisi

Benign Cystic Thyroid Nodules Treated With Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection
Endokrinoloji ve Metabolizma

Başvuru: 28.05.2013
Kabul: 20.11.2013
Yayın: 24.12.2013

Ayşenur Özdeya¹

¹ Dr.Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), seçilmiş tiroid nodüllerinde cerrahi dışı tedavide kullanılan minimal invazif bir yöntemdir. Bu teknik basit, nodül küçülmesinde etkin ve nüks oranı düşük bir yöntemdir. Yan etkisinin yok denecek kadar az olması, işlem sonrası ek bir tedaviye ihtiyaç duyulmaması, gerektiğinde tekrarlanabilir olması, farklı tedavi yaklaşımlarını olanaklı kılması ve daha maliyet etkin olması bu yöntemin cerrahi tedaviye göre avantajlarıdır. Bu nedenle, genel izlenim PEE tedavisinin tiroid kistleri için başlangıç tedavisinde birinci basamak prosedür olmasıdır. Bu çalışmada benzer şikayet ve klinikle başvuran ve yapılan tetkik ve değerlendirmeler sonucu ultrasonografi (USG) eşliğinde PEE tedavisi uygulanan 4 olgu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Benign kistik tiroid nodülü, Perkütan etanol enjeksiyonu*

Abstract

Percutaneous ethanol injection (PEI), is a minimally invasive procedure which is used for treating selected thyroid nodules nonsurgically. This technique (which is usually effective with a single session) is simple and efficient for nodule shrinkage and has low recurrence rate. The advantages of this method over surgery are its little or no side effects, no need for additional treatment after the procedure (like L-thyroxine replacement), reproducibility when necessary, not interfering with different treatment approaches, and being more cost-effective. Therefore, PEI is the first-line procedure for the thyroid cysts initial treatment as a general opinion. In this study, we presented four cases with similar clinical manifestations who were treated with ultrasound-guided PEI.

Keywords: *Benign cystic thyroid nodules, Percutaneous ethanol injection*

Giriş

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) genellikle küçük hepatosellüler karsinom, metastatik karaciğer lezyonları, primer veya sekonder paratiroid adenom ve sporadik olarak da diğer benign endokrin neoplazmların tedavisinde kullanılmaktadır. Seçilmiş tiroid nodüllerinde de cerrahi dışı tedavide kullanılan minimal invazif bir yöntemdir. İlk olarak tiroid nodüllerinin (otonom) tedavisinde PEE kullanımı Livraghi ve ark. çalışması ile 1990 da klinik uygulamaya girmiştir¹. Daha sonraki çalışmalarda genellikle PEE soğuk benign tiroid nodülleri² ve tiroid kistleri³ tedavisi için önerilmiştir. Sıvı komponenti dominant olan kistik nodüller tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %32'sini oluşturmaktadır⁴. Kistik nodüllerde ilk uygulamadan 1-3 ay sonra bazal volüme göre %50 oranında hacimsel küçülme tedavi başarısının göstergesidir. Bu oranda küçülme olmadığı takdirde 3 ile 6. aydan sonra işlem tekrarlanabilir. Çok büyük veya multilobule kistlerde birden fazla enjeksiyon gerekebilir. Kistik nodüllerde üç seferden fazla işlem yapılması önerilmemekte ve bu girişimlerden sonra başarı sağlanamamış ise cerrahi tedavi önerilmektedir⁵. PEE saf kistik veya kistik komponenti dominant olan kompleks nodüllerin tedavisinde cerrahiye alternatif olan etkin bir işlemdir. Ayrıca küçük, kolay erişilebilir sıcak nodülü olanlar, radyoyot tedavisini reddedenler ve cerrahi morbidite riski yüksek olanlar gibi seçilmiş hastalarda da PEE uygulanabilir.

Olgu Sunumu

Bu çalışmada benzer şikayet ve klinikle başvuran ve yapılan tetkik ve değerlendirmeler sonucu USG eşliğinde PEE tedavisi uygulanan 4 olgu sunulmaktadır.

Daha önce tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile benign olduğu tespit edilen kistik nodüllere sahip hastalara USG eşliğinde PEE tedavisi önerildi. Hastalara işlemin olası yan etkileri ve faydaları anlatılarak, bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı. Enjeksiyon işlemi için, içinde yabancı cisim veya partikül olması ihtimaline karşın kağıt filtreden geçirilmiş olan %96 konsantrasyondaki etanol, aspire edilen sıvının yaklaşık %20-50'si oranında kullanıldı. Ayrıca işlem esnasında yeterli kist sıvısı aspirasyonu sağlamak için 21 gauge iğne kullanılırken, etanol enjeksiyonunda enjeksiyonu daha yavaş ve kontrollü yapabilmeye olanak sağlayan 27 gauge dental iğneler kullanıldı. 4 olguda da işlem sonrası yaklaşık 3-5 dakika süren, boyun ve çeneye vuran ağrı dışında herhangi bir şikayet ve komplikasyon gözlenmedi.

Hacim azalma oranı; (hacim azalma oranı [%] = hacmi azalma [başlangıç hacmi - tedaviden sonra son hacim] / başlangıç hacmi × 100%) formülü ile hesaplandı.

Olgu 1: 34 yaşında bayan hasta, boyun sağ tarafında şişlik şikayeti ile başvurdu.

Tiroid USG de tiroid lob boyutları sağda hafif artmış (R: 21x22x46mm, L: 15x15x42mm), gland konturları düzgün, parankim eko paterni homojen olup; sağ lob posteroinferiorda 16,7x16,7x17 mm (4,74ml) boyutlarında ekojen septasyonlarla ayrılmış kistik nodül, sol lob orta zon antero lateralde 9,5x 7 mm izohipoekojen heterojen solid nodül mevcuttu.

Tiroid fonksiyon testinde (TFT) FT3:3,58 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,18 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl), TSH:1,13 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Anti-TPO:2,8 IU/mL (0-9 IU/mL) Anti-TG:0,5 IU/mL (0-4 IU/mL) olarak negatif ölçüldü.

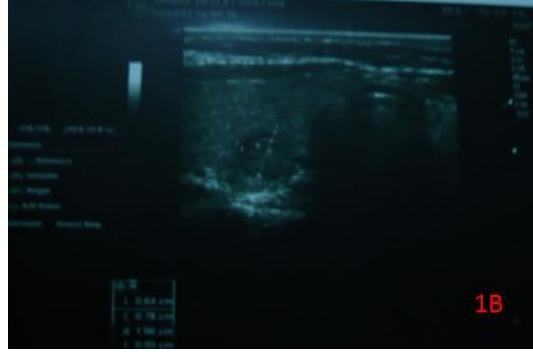
Kistik nodüldeki kist sıvısı (3,5 ml sarohemorajik) USG eşliğinde aspire edildi. 1,5 ml etanol yine USG eşliğinde dikkatli ve yavaş bir şekilde kist boşluğuna enjekte edildi.

1 ay sonra kontrole çağrılan hasta boynundaki şişliğin kaybolduğunu ifade etti. Kontrol TFT'de FT3:3,35 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,01 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:1,73 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Yapılan tiroid USG de nodül boyutlarının 7,8x6,4x7,5 mm (0,37 ml) ye gerilediği saptandı.

Hacim azalma oranı [%]=4,74-0,37/4,74x100= %92,19 olarak hesaplandı (Şekil 1).



Şekil 1A : Sağ lob posteroinferiorda 16,7x16,7x17 mm (4,74ml) boyutlarında ekojen septasyonlarla ayrılmış kistik nodül



Şekil 1B : Etanol skleroterapiden 1 ay sonraki kontrolde nodül boyutlarının 7,8x6,4x7,5 mm (0,37 ml) gerilediği saptandı.(hacim azalma oranı = %92,19)

Olgu 2: 26 yaşında bayan hasta, boyun sağ tarafında şişlik şikayeti ile başvurdu.

Tiroid USG de tiroid lob boyutları sağda artmış (R:26x26x48mm, L:14x16x43mm), nodül dışı parankim eko paterni homojen olup; sağ lob orta zonda 21x20,5X22mm (6,50 ml) boyutlarında ekojen septasyonlarla ayrılmış kistik nodül mevcut, sol lobda solid yada kistik nodüler lezyon saptanmadı.

TFT FT3:2,64 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,13 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:1,24uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Anti-TPO:3,2 IU/mL (0-9 IU/mL) Anti-TG:0,8 IU/mL (0-4 IU/mL) olarak negatif ölçüldü.

Kistik nodüldeki kist sıvısı (6 ml serohemorajik) USG eşliğinde aspire edildi. 2 ml etanol yine USG eşliğinde dikkatli ve yavaş bir şekilde kist boşluğuna enjekte edildi.

1 ay sonra kontrole gelen hasta boynundaki şişliğin küçüldüğünü ifade etti. TFT FT3:3,6 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,37ng/dl (0,93-1,7ng/dl), TSH:0,79uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Yapılan tiroid USG de nodül boyutlarının 14,7x12,9x13,2 mm (2,50 ml) ye gerilediği saptandı.

Hacim azalma oranı [%]= $\frac{6,50-2,50}{6,50} \times 100 = \%61,53$ olarak hesaplandı (Şekil 2).



Şekil 2A : Sağ lob orta zonda 21x20,5X22 mm (6,50 ml) boyutlarında ekojen septasyonlarla ayrılmış kistik nodül



Şekil 2B : Etanol skleroterapiden 1 ay sonraki kontrolde nodül boyutlarının 14,7x12,9x13,2 mm (2,50 ml) ye gerilediği saptandı.(hacim azalma oranı = %61,53)

Olgu 3: 23 yaşında bayan hasta, inspeksiyonla da belirgin bir şekilde saptanabilen, boyun sol tarafında şişlik şikayeti ile başvurdu.

Tiroid USG de bilateral tiroid lob boyutları solda daha belirgin olmak üzere artmış (R:31x30x43mm, L:32x33x52mm) , nodül dışı parankim eko paterni homojen olup; sağ lob orta zonda 9,9x9,7mm boyutlarında egg shell kalsifikasyon ve posterior akustik gölgelenmesi olan nodül ve bunun superiorunda anterior yerleşimli 6,5x5 mm lik kistik nodül, sol lobda ise lob boyutlarında büyüme ve dışa taşmaya sebep olan 33x26x32 mm (27,45ml) boyutlarında yeryer geniş kistik açıklıklar içeren heterojen ekoya sahip semisolid nodül (LN1), bu nodülün inferiorunda anterior yerleşimli 17x14,5 mm izoekojen solid nodül (LN2)saptandı.

TFT FT3:3,71 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,09 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:1,3 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Anti-TPO:0,8 IU/mL (0-9 IU/mL) Anti-TG:0,2 IU/mL (0-4 IU/mL) olarak negatif ölçüldü.

Soldaki her iki nodüle TİİAB yapıldı. Sonuçların benign olması ve hastanın operasyon istememesi üzerine LN1 kodlu nodüle PEE tedavisi planlandı. Nodüldeki farklı lokülasyonlarda bulunan hemorajik vasıflı kist sıvısı (8 ml) iğne ucu kist içinde manipule edilerek tek seansda USG eşliğinde aspire edildi. 2,5 ml etanol yine USG eşliğinde dikkatli bir şekilde nodül içinde gezdirilerek kistik boşluklara enjekte edildi.

1 ay sonra kontrole çağrılan hasta boynundaki şişliğin küçüldüğünü ifade etti. TFT FT3:3,76 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,28 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:1,26 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Tiroid USG de nodül boyutlarının 29x23x26 mm (17,34 ml) ye gerilediği geniş kistik açıklıkların kaybolduğu ve daha kompakt bir görünüm aldığı saptandı. Hacim azalma oranı [%36,83]. Hastanın aynı nodülüne 2. Perkutan etanol ablasyon tedavisi (PEAT) önerildi. 3 ay sonra yapılan 2.işlemden 5 ml hemorajik vasıflı kistik mayi aspire edilerek 2 ml etanolla ablasyon işlemi yapıldı. 2. işlemden 1 ay sonra kontrole çağrılan hastanın boynundaki şişlik belirgin olarak küçülmüş ve inspeksiyonla saptanamayacak duruma gelmişti. Ölçülen tiroid fonksiyon testlerinde ötiroid status devam ettiği ve yapılan USG'de nodül boyutlarının 24,7x20x21,3 mm (10,52ml) ye gerilediği tespit edildi.

2. işlem sonrası toplam hacim azalma oranı [%]= $27,45-10,52/27,45 \times 100 = \%61,67$ olarak hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3A : Sol lobda 33x26x32 mm (27,45ml) boyutlarında yeryer geniş kistik açıklıklar içeren heterojen ekoya sahip semisolid nodül



Şekil 3B : 3 ay ara ile 2 kez yapılan ve 2.Etanol skleroterapiden 1 ay sonraki kontrolde nodül boyutlarının 24,7x20x21,3 mm (10,52ml) ye gerilediği saptandı. (hacim azalma oranı =%61,67)

Olgu 4: 38 yaşında bayan hasta, boyun sol tarafında şişlik şikayeti ile başvurdu.

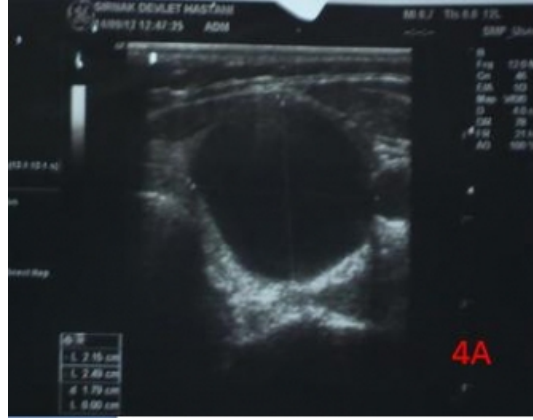
Tiroid USG de tiroid lob boyutları solda artmış (R: 16x14x32mm, L: 26x24x52mm), sağ gland konturları düzgün, parankim eko paterni homojen olup; sol lobda 25x22x41 mm (22,55ml) boyutlarında lobun tamamına yakınına kaplayan kistik nodül mevcuttu.

TFT FT3:3,62 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,22 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl), TSH:3,16 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Anti-TPO:2,3 IU/mL (0-9 IU/mL) Anti-TG:0,7 IU/mL (0-4 IU/mL) olarak negatif ölçüldü.

Kistik nodüldeki kist sıvısı (6 ml saröz mayi) USG eşliğinde aspire edildi. 2 ml etanol yine USG eşliğinde dikkatli ve yavaş bir şekilde kist boşluğuna enjekte edildi.

1 ay sonra kontrole çağrılan hasta, boynundaki şişliğin kaybolduğunu ifade etti. Kontrol TFT'de FT3:3,27 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,15 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:1,77 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak ötiroid saptandı. Tiroid USG de nodül boyutlarının 9,6x7,2x10 mm (6,91 ml) ye gerilediği saptandı. Hastanın 6. ayda yapılan kontrolünde FT3:3,42 pg/ml (2,5-4,3 pg/ml), FT4:1,06 ng/dl (0,93-1,7 ng/dl) TSH:2,3 uIU/ml (0,27-4,2 uIU/ml) olarak TFT'nin ötiroid devam ettiği, Tiroid USG de ise nodülün tamamen kaybolduğu tespit edildi.

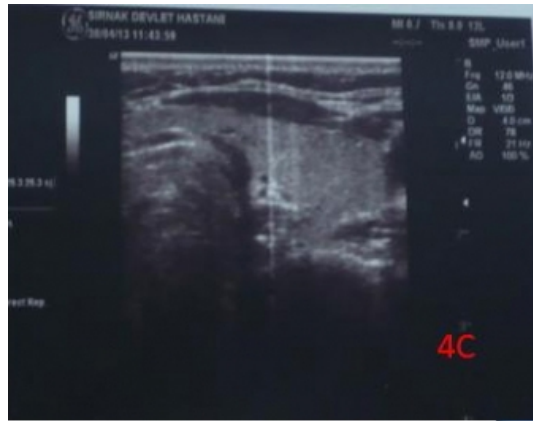
Hacim azalma oranı [%]=22,55-0/22,55x100= %100 olarak hesaplandı (Şekil 4).



Şekil 4A : Sol lobda 25x22x41 mm (22,55ml) boyutlarında lobun tamamına yakınına kaplayan kistik nodül, mevcut



Şekil 4B : Etanol skleroterapiden 1 ay sonraki kontrolde nodül boyutlarının 9,6x7,2x10 mm (6,91 ml) gerilediği saptandı.(hacim azalma oranı = %69,35)



Şekil 4C : Etanol skleroterapiden 6 ay sonraki kontrolde soldaki kistik nodülün tamamen kaybolduğu saptandı.(hacim azalma oranı = %100)

Tartışma ve Sonuç

PEE, seçilmiş uygun tiroid nodüllerine cerrahi dışı tedavide kullanılan ve USG eşliğinde uygulanan minimal invazif bir yöntemdir ^{6,7}. Bu teknik (genelde tek bir seansta etkili olan) basit, nodül büzülmesinde etkin ve komplikasyon riski düşüktür. Nüks sınırlıdır ve ikinci bir enjeksiyon ile tedavi edilebilir. Bu işlemi yapmak kolaydır ve prosedürü azdır. Sadece hafif ve geçici komplikasyonlar oluştuğundan ayaktan prosedür ile yapılabilir ve yatış gerekli değildir.

PEE'nin komplikasyonları enjeksiyon yerinde lokal ağrı, geçici hipertiroidizm, geçici ses kısıklığı, hematoma ve dispne olarak çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir ⁸⁻¹⁰. Enjeksiyon yerinde lokal ağrı, tüm araştırmacılar tarafından bildirilen ve en sık görülen komplikasyondur. Çeneye ve kulağa vuran ağrı başlangıçta oldukça yoğundur. Ancak birkaç saniye içinde bu yoğunluk azalır. Potansiyel olarak, en ciddi komplikasyonu etanolün toksik etkisine bağlı olarak unilaterale rekürren laringeal sinirin geçici paralizisidir. PEE ile tedavi edilen otonom hiperfonksiyonel tiroid nodülleri olan bir hasta grubunda %3,9 oranında unilaterale kord paralizisi bildirilmiştir ¹⁰. Geçici hipertiroidi Antonelli ve ark. ¹¹ ve Kobayashi ve ark. ⁹ tarafından rapor edilmiştir. Bizim olgularımızda enjeksiyon yerinde geçici lokal ağrı dışında hiçbir komplikasyon gözlenmedi.

Tiroidin kistik lezyonlarının PEE ile tedavisinde yan etki yok denecek kadar azdır ¹². Kistin etrafındaki fibröz bir kapsül varlığı ve duyarlı sinirlerin bulunmaması normal çevre tiroid doku içine etanolün kazara sızmasını ve ağrıyı önler. Bu durum kistik nodüllere PEE işleminin daha güvenilir olmasını sağlar ¹³. Yan etkiler, hasta seçimine, enjeksiyonların sayısına ve operatörün becerisine de bağlıdır.

Bazen yüksek viskozite nedeniyle kistik sıvı aspire edilmesi zordur; bu durumda, etanol tekrarlanan instilasyonu tavsiye edilir. Etanol, bir difüzyon mekanizması ile dokuda dağılır; hücrel dehidratasyon ve protein denatürasyonunu indükler, bu da koagülasyon nekrozu ve reaktif fibrozis tarafından takip edilir ¹.

Kistik nodüllerin aspirasyonu nodül volümünü küçültmesine rağmen %80'e varan oranlarda nüks ile sonuçlanır ve genellikle cerrahi tedaviye gerek duyulur ^{14,15}. Prospektif randomize çalışmalar nodül volümünü küçültmede, PEE'nin sadece kist aspirasyonuna göre belirgin bir şekilde üstün olduğunu göstermiştir. Bazal volüme göre %50'den daha fazla bir küçülme, başarı kriteri olarak alındığında PEE ile tedavi edilen vakalarda %72-95 arasında bu küçülmenin sağlandığı gösterilmiştir ⁵. Bizim olgularımızdan saf kistik nodülü olanlarda (olgu 1,2 ve 4) bu başarı, işlem sonrası 1.ayda %100 iken, miks nodülü olan olguda ise 2. işlem sonrası %100 başarı sağlanmıştır. Ayrıca PEE tedavisinden sonra tiroid kistinde rekürrens oranı %5-20 olarak oldukça düşüktür ^{5,16} ve en iyi sonuçlar semptomatik veya dev kistik nodüllerde elde edilmiştir ¹⁷. Tek enjeksiyonun hastaların üçte ikisinde tedavi edici etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir ¹⁶. Saf kistik nodüllerin tedavisinde %88,8 küçülme oranı sağlanırken, miks nodüllerde ortalama %65,8 oranında başarı elde edilmiştir ¹⁶. Bizim olgularımızda saf kistik nodülü olanlarda hacim küçülme oranı ortalama 1. ay sonunda %74,35, miks nodülü olan olgumuzda (olgu 3) ise 1. ayda oran %36,83 iken 3 ay sonra tekrarlanan 2. işlemde 1 ay sonraki kontrolde oran %61,67 olarak hesaplandı.

PEE, tiroid nodülleri için bir alternatif tedavidir. Ancak, kanserojen etkisinin üzerine bazı endişeler artmaktadır. PEE tedavisinden önce ve sonra tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi (TİİAS) örneklerinin özelliklerinin karşılaştırıldığı Song ve ark. ⁵⁵ vakalık çalışmasında PEE sonrası hiçbir olağandışı sitolojik değişiklik görülmediği bildirilmektedir. Benign TİİAS örneklerinde nekrotik zemin ve çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı PEE tarafından tiroid nodülündeki doku hasarının göstergesidir ^{18,19}. Gianna ve ark. ³⁹ vakalık çalışmasında, tanısal bulgular ve hücrel özellikler tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Tanısal olmayan / yetersiz sonuçların (% 2.5 'ten % 18,9' a) oranında bir artış olmasına karşın herhangi bir malign olgu gözlenmemiştir ¹⁹. Yine Çakır ve ark. ⁸ vakalık çalışmasında hastaların %75 de başlangıca göre %50 den fazla volüm küçülmesinin gerçekleştiği ve 1 yıl sonunda yapılan TİİAB sonrası sitolojik bulguların benign olduğu saptanmıştır ²⁰.

Cerrahi tedavi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi sırasında kistik doku dışındaki normal tiroid dokusu da ya eksiz edilmekte ya da tahrip edilmektedir. Sonrasında da hastalar ömür boyu süren L-tiroksin replasman tedavisi almak zorunda kalmaktadır. Tiroid hormonları stres hormonu olup farklı fiziksel ve psikolojik stres altında ve günün farklı saatlerinde vücudun ihtiyacı farklılık göstermektedir. Kronik ilaç kullanımındaki uyumsuzluklar ve en iyi koşullarda bile normal fizyolojik fonksiyonları taklit etmenin imkansız olduğu da göz önüne alınca, hastaların replasman alırken bile zaman zaman hipertiroidi-hipotiroidi peryotlarına girdiği gözlenmektedir. Hatta çeşitli sebepler nedeniyle tedaviyi bırakmaları sonucu ciddi hipotiroidi tablosu ile tekrar tekrar başvurumaktadırlar. Bu durum hastalarda hem başka hastalıkların oluşmasına (lipid metabolizma bozukluğu, insülin direnci ve diyabet sıklığında artış, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon vs.) zemin hazırlamakta ve hem de ciddi performans (fiziksel ve ruhsal) kaybına yol açmaktadır.

Sonuç olarak; hospitalizasyon gerektirmeyen, iş gücü kaybına yol açmayan, gerektiğinde tekrarlanabilir ve sonraki tedavi yaklaşımlarını olanaklı kılan, işlem öncesi uzun ve maliyetli hazırlık gerektirmeyen, işlem sonrası çok kısa sürede hastanın sosyal hayatına ve işine dönmesine imkan veren, maliyet etkin olan PEE tedavisi özellikle TİİAB ile malignitenin ekarte edildiği bası semptomu ve /veya kozmetik yakınmaları olan kistik (saf, süngerimsi veya miks) tiroid nodüllerinin tedavisinde birinci basamak tedavi olarak benimsenmeli ya da cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmelidir.

Kaynaklar

1. Livraghi T, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. Radiology. 1990 Jun;175(3):827-9.
2. Goletti O, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. J Clin Ultrasound. 1994 Mar-Apr; 22(3):175-8.
3. Monzani F, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Mar;78(3):800-2.
4. De Los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Arch Intern Med. 1990 Jul;150(7):1422-7.
5. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5773-7.
6. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Sep;36(3):707-35.
7. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs 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.
8. Ryan WG, Dwarakanathan A. Minor complication of thyroid cyst sclerosis with tetracycline. Arch Intern Med. 1986 Jan;146(1):201-2.
9. Kobayashi A, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. J Clin Endocrinol Med. 1992 Jul;75(1):21-4.
10. Lippi F, et al. 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.
11. Antonelli A, et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in the treatment of thyroid cysts. Clin Investig. 1994 Dec;72(12):971-4.
12. Pacini F. Role of percutaneous ethanol injection in management of nodular lesions of the thyroid gland. J Nucl Med. 2003 Feb;44(2):211-2.
13. Monzani F, et al. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Jan;46(1): 9-15.
14. Clark OH, Okerlund MD, Cavalieri RR, Greenspan FS. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid,

- and thyroglossal duct cysts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Jun;48(6):983-8.
15. Jensen F, Rasmussen SN. The treatment of thyroid cysts by ultrasonographically guided fine needle aspiration. *Acta Chir Scand.* 1976;142(3):209-11.
 16. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):269-75.
 17. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Jul;2(7):384-94.
 18. Song DE, Kim YM, Gong G. Cytomorphological changes after ultrasound guided percutaneous ethanol injection in benign thyroid nodules. *Cytopathology.* 2009 Jun;20(3):183-7.
 19. Schrut GC, et al. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules. *Endocr Pathol.* 2011 Jun;22(2):79-85.
 20. Çakır B, et al. Treatment of cystic thyroid nodules with percutaneous ethanol injection. *Endokrinolojide Diyalog.* 2011;8(4):162-5.