

Tiroid Nodülleri: Genel Özellikleri ve Tanı Metodları

Halis Aksoy*, Süleyman Alıcı**

Özet: Bu yazıda tiroid nodüllerinin genel özellikleriyle tanı ve ayırıcı tanıdaki metodlar gözden geçirilmiştir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TİAB) önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, tanı metodları

GİRİŞ

Tiroid nodülünü, normal tiroid dokusu içerisindeki izole şişlik olarak tanımlamak mümkündür. Bu bir klinik tarifdir. Palpe edilemeyen ve ancak ultrasonografi ile saptanan küçük nodüller de olabilir. Batı ülkelerinde prevalans %4-7 arasında değişmekte (1), otopsielerde bu oran %38-50'ye kadar varmakta olup (2) çoğunluğunu iyi huylu oluşumlar meydana getirmektedir. Bunlar; benign adenomalar, paratiroid ve tireglossal kistler, bir lobun agenezisi veya cerrahi olarak çıkarılmış olmasına bağlı nodül izlenimi veren kompanse hipertrofiler, bazan Hashimoto tiroditisi de dediğimiz kronik lenfositir tiroditler ve subakut tiroditlerle tiroid içi kanamaların meydana getirdiği nodülasyonlardır.

Nodüllerin, değişik istatistikî kaynaklarda %1-7.3'ünün malign olduğu bildirilmiştir (3,4). Nodüllerin iyi ve kötü huylu olabilmeleri tanı ve tedavi şekilleri üzerinde farklı uygulama ve düşüncelere neden olabilmektedir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesine paralel olarak tanı yöntemlerinde de büyük ilerlemeler olmaktadır. Yeni sintigrafi metodları, küçük nodüller oluşumları bile yakalayabilen gelişmiş ultrasonografi cihazları, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin (TİAB) yaygın kullanımı ve sonografi yardımı ile daha küçük nodüllere ulaşabilme imkanları, sitolojik tecrübelerin artması, nodül hakkında daha çok bilgi edinebilmemize ve dolayısıyla daha doğru tedavi tarzı uygulayabilmemize imkan sağlamaktadır.

Bu yazımızda tiroid nodüllerinin, özellikle benign ve malign neoplazmlarının nitelikleriyle tanı yöntemlerini ve tedavi prensiplerini kısaca gözden geçireceğiz. Yeri geldikçe non-neoplastik diğer nedenlere de değineceğiz.

*Prof.Dr. Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hast. ABD, Van

**Yrd.Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hast. ABD, Van

Yazışma adresi: Prof.Dr.Halis AKSOY, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD, Van

TİROD NEOPLAZMLARI

Tiroid neoplazmları, gland içerisinde meydana gelen tümör yapısındaki nodüller oluşumlarıdır. Tiroid neoplazmları diğer tümörlerde de olduğu gibi iyi ve kötü huylular olarak iki grupta incelenir.

A-Benign Neoplazmlar

Adenomlar ve teratomlardır. Teratomlar çok nadirdir. Adenomlar kapsüllüdürler. Neoplazm dokusu kapsülü işgal etmemiştir. Etiyolojileri hakkında kesin bir bilgi yoktur. Tiroid hormonu verildiğinde adenomanın küçülmesinden dolayı TSH'nin adenom oluşmasında ve büyümesinde etkili olduğu tahmin edilmektedir. Patolojik anatomik olarak papiller, foliküler ve Hürthle hücreli adenomalar olarak sınıflandırılırlar.

Adenomların %70'i, sintigrafide radyoaktif iyodu tutmadıkları için soğuk nodül, %20'si diğer tiroid dokusu kadar aldığı için normoaktif veya ılık nodül diye adlandırılır. Bu iki tür adenomlar ötiroiddirler. T3, T4, TSH değerleri normal sınırlardadır. Geri kalan %10'unda ise nodül, radyoaktif iyodu diğer doku kısımlarından daha fazla toplar (5). Bu tür oluşumlara "sıcak nodül" denir. Sıcak nodüller hipertiroidi nedeni olabilirler. Hipertiroidiye sebep olanların çapı genellikle 3 cm'den büyüktür. Sıcak nodüller T3 tireotoksikozuna daha sık neden olurlar (6).

B-Malign Neoplazmlar

Primer veya sekonder olabilirler. Primer tümörlerde de epiteliyal ve nonepiteliyal olarak iki grupta incelenir. Nonepiteliyaller nadirdir.

Etiyoloji

Hayvan tecrübelerinde iyod yetmezliği, uzun süre guatrojenik ilaç kullanılması ve tiroidin eksternal radyasyonu gibi TSH salgısının arttığı çeşitli çalışmalarda tiroid kanseri oluşturulmuştur (5). Bu sonuçlar TSH'nin tümör oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir. İnsanda adenoid, tonsil ve timus büyümeleri için baş ve boyunun eksternal radyasyona tabi tutulduğu çocuklarda, bu çeşit kanserler daha fazla gözükmemektedir (7). Bir başka husus da hayvan tecrübelerinin aksine iyot değil, diyetle iyodun fazla alındığı ve

çevrede iyodun fazla bulunduğu bölgelerde papiller kansere daha sık rastlanılmaktadır (8). I-131 tedavisi tiroid kanser insidansını artırmaz (9).

Epiteliyal olanların en sık görüleni papiller karsinomlardır. Değişik istatistiklere göre tiroid kanserlerinin 1/2-1/3'ünü oluşturur (1,10,11). Patolojik anatomik olarak tümör papiller yapı gösterir. Bazen papiller kanser foliküler kanserle aynı yapı içinde birlikte bulunabilir. Bu mikst tip, papiller kanser gibi klinik seyir gösterir (11,12). Papiller kanser içerisinde %25'e varan oranda kistik dejenerasyon bulunabilir (13). Vakaların bir kısmında psammoma cisimcikleri diye adlandırılan lameller kalsifikasyonlar vardır ve bunlar radyolojik olarak da gözükümler. Papiller kanserler genellikle kapsüllü değildirler. Kenarları takip edilemez. Bazı çalışmalar göstermiştir ki küçük papiller kanser adacıkları normal tiroid yapısı içerisinde sıkça bulunmaktadır. Bu durumun klinik bir önemi yoktur ve yaşam süresini etkilemez (5,14). Papiller kanserlerin en önemli özellikleri yavaş büyümeleridir. Senelerce tiroid bezi içerisinde kalırlar. Yayılmaları, etrafa infiltrasyonla ve lenfatik yolla boyundaki lenf düğümlerindedir (5,8,11,15,16). Gençlerde lenf düğümüne yayılım prognozu değiştirmez (17). Her yaşta gözükümlen papiller kansere, çocuklar ve genç erişkinlerde çok daha sık rastlanır. Yaşlılarda çok nadiren anaplastik tipe dönüşebilir (8,11). İri tümörlülerde, yaşlılarda, ekstratiroidal tutulumlarda (kas, özefagus, larinks) prognoz daha kötüdür. Genç hastalarda uzak metastazların varlığı prognozu etkilemez (11).

Foliküler Kanserler

Tiroid kanserlerinin değişik kaynaklara göre %11-35'ini oluştururlar (5,8,11,18). Çoğu kez kapsüllüdürler ve makroskopik olarak adenoma izlenimi verirlerse de mikroskopide kapsül veya vasküler invazyon veya her ikisi birden görülür (17). Papiller karsinomlulara göre daha yaşlı grubun hastalığıdır. En sık 40-50 yaş grubunda gözükür. Kadınlarda 2-3 misli fazladır. Yayılma, papiller karsinomunun aksine hematojendir. Bu yüzden uzak metastazlara sık rastlanır. Hatta hastaların başvurusu bazan uzak metastazlarla olabilir (12). Akciğer ve kemikler, metastazların en sık olduğu dokulardır. Lenfatik yayılım çok seyrek. Bu yüzden lenfadenopati nadirdir. TİAB ile benign ve malign foliküler neoplazmlar karışabilir. Bazı karsinomalarda da papiller ve foliküler elementler birlikte bulunabilir. Bunlar papiller kanser olarak sınıflandırılırlar ve prognozları da papiller kanser gibidir. Hürthle

hücreli karsinoma foliküler kanserin bir varyantıdır (8).

Anaplastik Kanserler

Kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu gruptaki kanserliler 50 yaşın üstündedirler. Kadın ve erkekte görülme oranı eşit gibidir. Papiller kanserlilerin aksine iyod eksikliği olan bölgelerde daha sık gözükür. Bu tür kanserler etrafı istila ettiği gibi uzak metastazları da çok sıktır. Kliniği süratle bir kütlelenin belirmesi ve etrafı istila etmesine bağlı semptom ve bulgularıdır. Bazen senelerce var olan bir nodülün aniden büyümeye ve etrafa infiltre olmaya başladığı görülür. Böyle bir tablo karşısında, papiller veya foliküler bir karsinomunun anaplastik karakter kazandığı düşünülebilir. İnvazyona bağlı ağrı, ses kısıklığı, stridor, yutma güçlüğü gözükümler. Tümörün kıvamı serttir. Lenfadenopati bulunabilir (8).

Medüller Karsinomlar

C hücreli veya parafoliküler hücreli karsinom olarak da bilinir. Çeşitli istatistiklere göre tiroid karsinomlarındaki nispeti %2-10 arasında değişir. Bu tip kanserlerin %15-30'u ailevidir. Ailevi olanların bazılarında feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisi de bulunur. Bu tabloya "Sipple Sendromu veya multipl endokrin neoplazi-2A" (MEN-2A) denir. Eğer buna ilave olarak mukozal nöroma, marfanoid habitus da varsa MEN-2B'den bahsedilir. Tümör çoğu kez 50 yaşın üstündeki kişilerde görülür. Kadın ve erkekte görülme oranı eşittir. Prezantasyon, nodül yerine bazan rejijonal lenf düğümü şişliği veya metastazların bulunması şeklinde olabilir. MEN-2A'lı hasta, hipertansiyon, hiperkalsemi tablosu ile karşımıza çıkabilir. Medüller karsinom kalsitonin salgılar. Bazan ACTH, serotonin, PG, histamin, somatostatin gibi maddeler de sekrete eder ve bunlara bağlı klinik tablolar oluşur. Kalsitonini salgılayan tümör vakalarının çoğunda serum kalsitonin seviyesi yüksek değildir. Tanıda provakatif testler kullanılır. Bunlar kalsiyum ve pentagastrin infüzyon testleridir. Kalsiyum ve pentagastrin infüzyonu sonucu hipersekresyona bağlı olarak serum kalsitonin seviyesi yükselir. Prekanseroz olan C hücre hiperplazilerinde de provakasyon testleri pozitiftir. Böyle bir durum erken tanınabilirse, tiroidektomi ile hasta kurtarılabilir. C hücreli kanserler hematolojik ve lenfatik yolla yayılırlar. Yaşama süreleri 2-30 yıl arasında değişir (8).

Metastatik Tümörler

Tiroide en çok akciğer, meme ve böbrek kanserleri metastaz yapar.

Tiroidin Nonepiteliyal Malign Tümörleri

Bunlar sarkoma ve lenfomalar olup nadirdirler. Lenfomalar Hashimoto hastalığı ile birlikte bulunabilir. Hashimotolu hastada tiroksin almakta iken tiroide büyüme olursa lenfomadan şüphe edilmelidir (19).

TANI VE YÖNTEMLERİ

Klinik

Tiroid nodülleri nadiren bir şikayete sebep olur. Çoğu kez semptomsuzdurlar. Nodül hasta ya da yakınları veya fizik muayene esnasında doktor tarafından farkedilir. Pek az sayıda hasta ses kısıklığı veya yutma güçlüğü ile başvurur. Klinik muayenede çapı 1 cm'den küçük olanlar fark edilemeyebilirler. Fizik muayene ile nodülün tek ya da multipl olduğunu da anlamak zor olabilir. Mültinodüler guatrların ancak %30'unda muayene ile nodül sayısının birden fazla olduğu saptanabilir. Nodülün benign veya malign olduğuna da klinik olarak karar vermek güç hatta imkansız gibidir. Ailede medüller tiroid kanseri veya çocuklukta baş ve boyun radyasyon uygulaması anamnezi, 20 yaşın altı, 50 yaşın üstündekiler, erkek hastalar, çok sert 4 cm'den büyük, hızla büyüyen nodüller, kas veya trakeaya fiksasyon gibi invazyon belirtileri olanlarda maligniteyi daha çok düşünmelidir (13,20,21,22). Ağrı ve hassasiyet genellikle nodül içerisine kanamayı düşündürür. Benign bir nodülde kanamaya bağlı şikayetler birkaç hafta içerisinde kaybolur. Ağrı ve hassasiyetin invazyon belirtisi olabileceği de hatırdan çıkarılmamalıdır. Tiroideki nodül, bazan bir başka organdan kaynaklanan kansere ait metastaz da olabilir (5,16).

Dr. Miller'in (23) 1977'de "yumuşak 3 cm'den küçük veya difüz büyüme ile birlikte veya mültinodüllü veya çok sert olmayan veya büyümeyen nodüllerin, kanser olması ihtimal dahilinde değildir" sözü bugün geçerliliğini kaybetmiş gibidir. Şöyle ki; yumuşak nodüller de malign olabilirler. Kendal'ın (24) 11 malign nodül vakasının 2'si, Gharip (25) ve ark. nın, 56 kanserli vakasının 5'i yumuşak nodüllüdür. Diğer taraftan bu iki çalışmadaki sert nodülün yarısı benignidir. Büyümeyen nodüllerin kanser olamamasına gelince, Hamburger'in (26) tedavi görmeyen ve kanserli nodülü olan hastalarının %70'inde nodül büyüklüğü hiç değişmemiş, %10'un da 6-24 ay arası süre supresyon tedavisi ile küçülmüştür.

Ses kısıklığı ve trakeal deviasyon, Hashimoto hastalığı ve mültinodüler guatrlılarda da görülebilir. Keza mültinodüler guatrlılarda da soliter nodüllerde görülen oranda kanser riski vardır. Özellikle dominant nodülü bu bakımdan değerlendirmek gerekir. Çocuklardaki soğuk

nodüllerde %30 oranında kanser ihtimali vardır. Bu sebeple soğuk nodüllü çocukların doğrudan cerrahiye verilmeleri tavsiye edilmektedir (16). Tiroid kanserliler genellikle ötiroiddir. Ancak, hipertiroidili vakalarda da malign neoplazm bulunabilir. Dobyns (27) ve ark. nın izlediği 34684 hipertiroidili hastadan 96'sında malign nodül tesbit edilmiştir. Hatta Graves hastalığında tiroid kanseri sıklığının arttığı da bildirilmiştir (28,29). Hashimotolu hastalarda lenfomanın birlikte bulunabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır (16).

Bütün yukarıda arz edilenlerle birlikte, çocuklardaki baş, boyun radyasyonu ve ailevi medüller kanser anemnezi, çabuk büyüyen tiroid tümörü, nodülün etraftaki dokulara fiksasyonu, vokal kord paralizi, rejional lenfadenopati ve uzak metastazların varlığı gibi faktörlerin malignensi lehine önemli klinik veriler olduğunu dikkate almak gerekir (22).

Kan Tetkikleri

TSH, T3, T4, tiroid antikoları ve foliküler kanserlerin nüks ve metastazlarının izlenmesi söz konusu ise tiroglobulin tayinleri yapılmalıdır (5,30).

Sintigrafi

Bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından muhtelif hastalıklarda ve bu arada nodüler guatrlı hastalarda farklı şekilde tutulmasının değerlendirilmesi olarak bilinen bir metoddur. Bu maksatla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeleri I-131 ve Tech-99' dır. Radyoaktif maddeyi hiç tutmuyorsa soğuk, normal tutuyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca tutuyorsa sıcak nodülden bahsedildiğini daha önce arz etmiştik. Sintigrafi 1cm den küçük nonpalpabl nodülleri çoğu kez göstermez (2,31). Malign nodüller genellikle soğuk nodüllerdir. Ancak, sıcak nodüller de malign olabilir (1). Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede I-131 kullanılmalıdır. Çünkü Tech-99 bazı malign nodüllerde de tutularak sıcak nodül görünümü verebilir (5). Bundan başka retrosternal guatr ve nodüller için de I-131 tercih edilmelidir. Tech-99 bu tür oluşumları göstermeyebilir (6,32). Gebeler ve emzirenlerde çocuğun radyoizotoptan etkilenmesini önleme bakımından 'Fluorescent thyroid scanning' de kullanılan tekniklerden birisidir. Bu usulle tiroid, radyoaktif americium-241 den kaynaklanan gamma ışınlamaya tabi tutulur. Bu ışınlar tiroid içerisindeki iyoda geçici olarak radyoaktivite kazandırır ve bu radyoaktivite dedektörlerce kaydedilir (6,32). Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir. Yeni geliştirilen radyoaktif fosfor, selenometionin, thchlorid, Ga,

sitratla yapılan sintigrafilerin ayırıcı tanıda faydalı olabileceği ifade edilmekte ancak henüz rutin uygulanmamaktadır (5). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) skenleri pahalı olmaları yüzünden nadiren retrosternal guatrları görüntülemek için kullanılmaktadır (5).

Ultrasonografi

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin incelenmesinde çok faydalanılan bir metoddur. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 mm çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir (1,2,33).

Ultrasonografi ile nodülün kistik, solid veya semi solid (semikistik) olduğu, ekojenitesi, nodülün etrafında ince berrak bir halka olarak tanımlanan ve bazılarında iyi huyluluk belirtisi sayılan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgilerde elde edilir. Nodülün hacmi hesap edilebilir (1). Sonografi ile ölçülen boyutlar patolojik anatomik boyutlara kesin uyar (13). Nodülün tek veya çok sayıda olduğu sonografi ile kolayca anlaşılır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, %30-40 vakada multipl olduğu görülmüştür. Bu tür kistler oldukça nadirdir (9,13). Kistik ve solid komponentlerin bir arada bulunduğu mikst lezyonlar, ister malign ister benign olsun, nodülün kistik dejenerasyonuna gitmesiyle oluşur. Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir (34). Yüzde elliye kadar varan oranlar rapor edilmiştir (35).

Malign-benign ayırımı yapmada her ne kadar ultrasonografiyi, halo işareti ve konulan diğer bazı kriterlerle, TİAB'la kıyaslayanlar varsa da (1,36) ultrasonografik metodla bu ayırım mümkün değildir (37).

Sonografi nodül boyutlarını izlemeye yararlı olabilir. Benign olarak düşünülen ve tiroid hormonu ile supresyon tedavisine tabi tutulan vakalarda nodülün boyutlarının değişip değişmediğini gösterir. Böylece tedavinin sonucu ortaya çıkar. Bir başka önemli husus da TİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, bilinen usulle başarısız olan ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak TİAB'ın yapılabilmesidir (33).

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında en önemli yöntemdir. Uzun yıllardan beri bilinmekle beraber son yılda benign ve malign nodüllerin ayırıcı tanısında ve cerrahi endikasyon koymada en önemli ve en çok kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

Nodüle 20-25 kalibreli ince iğne ile girip aspire edilen hücre ve hücre topluluklarının boyanarak incelenmesi esasına dayanır (1,15). Biyopsi yapanın ve sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir. Deneyimli ellerde %97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilmektedir (1). Yeterli aspirasyon her yaymada 6 küme hücre bulunması olarak tarif edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, degenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir (4). Bazan da tümörün küçüklüğü, ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması yeterli materyal elde edilememesine neden olabilir. Küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda ultrason yardımıyla sonuç elde edilebilir (20).

Patoloji sonuçları genellikle benign, malign ve şüpheli olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılır (38). Şüpheli kategori, malign olup olmadığına kesin karar verilemeyen nodüller grubudur. Önceden bahsedildiği gibi yetersiz materyal de bir dördüncü grubu oluşturur (39). Yöntemin sensitivitesi için %85-100, spesifitesi için %47-100 arası değişen rakamlar bildirilmiştir (13,18,21,34). Kalın iğne ve kesme iğnesi ile yapılan biyopsilerdeki rakamlar TİAB'la bildirilen sensitivite ve spesifite rakamlardan çok fazla farklı olmamakla beraber bu çeşit iğnelere yapılan biyopsilerde komplikasyonlar oldukça fazladır. Halbuki TİAB ile komplikasyon yok denecek kadar azdır (15,32,40). TİAB'ın bir başka avantajı da cerrahi planlamada Frozen section kadar aydınlatıcı olmasıdır (41,42). TİAB'la foliküler ve Hürthle hücreli benign neoplazmları bu türlerin kanserlerinden ayırmak zordur. Malign olup olmadığına karar verilemeyerek şüpheli kategoriye konulan ve cerrahiye verilmesi gereken vakaların önemli bir kısmını böyle neoplazmlar oluşturmaktadır.

Kistik komponentli mikst nodüllerde aspire edilen sıvıda hücre bulunması güç olabilir. Bu tür nodüllerde sonografi yardımıyla materyal alınmaya gayret edilmeli, kistik materyel de boşaltılmaya çalışılmalıdır.

Benign kategoride olup supresyon tedavisine rağmen küçülmeyen nodüllerde TİAB tekrar edilmelidir (43). Benign nodüllerin takibinde yanlış negativiteyi azaltmak için TİAB'ı belli aralıklarla tekrar etmek, özellikle tiroid hormonuyla supresyon tedavisinden istifade etmeyenler için mantıklı gelmektedir.

Thyroid nodüleri General Aspects and Diagnostic methods

Abstract: *In this text general aspects of thyroid nodules and methods in diagnoses and differential diagnoses was reviewed. Importance of fine needle aspiration biopsy was emphasized.*

Key Words: *Thyroid nodules, diagnostic methods*

Kaynaklar

- Rich P: The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine* 6:221-32, 1982.
- Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu ŞW, et. al.: Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 144:1169-73, 1984.
- Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al.: Suppressive therapy with levothyroxin for solitary thyroid nodules. *N Eng J Med* 317:70-75,1987.
- La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al.: Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 67: 2137-41, 1991.
- De Groott LJ: Thyroid neoplasia, *Endocrinology* Vol. I. third ed. De Groott et al. (Eds). Grune&Stratton 834-54, 1995.
- Hamburger JI: Clinical exercises in *Internal Medicine Thyroid Disease*. Vol.I W.B Saunders Comp. Philadelphia, 1978.
- Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, et al.: Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Eng J Med* 292:171-5, 1975.
- Oertel JE: Livolsi. *Pathology of Thyroid Diseases* Werner's the Thyroid 5 th. Ed. Ingbar S.H. Braverman L.E.(eds) J.B. Lippincott comp. Pp 651-86, 1986.
- Holm LE, Dahlqvist İ, Engs M, et al.: Malignant thyroid tumors after iodine -131 therapy. *N Eng J Med* 303:188-91,1980.
- Belfiore A, La Rose GL, La Parto GA, et al.: Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevuance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The Am J of Med* 93: 363-69,1992.
- Brooks JR, Stanner HF, Brooks DC, et al.: Surgical therapy to thyroid carcinoma. A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 104(6): 940-6, 1988.
- Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruhers ZS, et al.: Papillary and follicular thyroid cancer. *The Am J of Med* 83:479-88, 1987.
- de Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 150:1422-7, 1990.
- Pelizzo M, Protto A, Rubello D,et al.: High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumor* 76(3): 255-7, 1990.
- Hamburger JI, Miller JM, Kini SR, et al.: Clinical pathological evaluation of thyroid nodules . and book and Atlas Private Publication, 1979 pp:37-47.
- Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland In: Williams textbook of endocrinology 8th. Ed. Wilson JD, Foster DW. 8 Eds 9. WB. Saunders Comp. Philadelphia, 1992, pp.470-5.
- Schmidt RJ. Wang C: Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid . diagnoses, treatment and results. *Surgery* 100(6): 1068-76, 1986.
- Ballagh RH, Crammer H, Lampe HB, et al.: Accuracy of fine needle aspiration in the preoperative diagnosis of thyroid neoplasia. *The Journal of Otolaryngology* 23(5):360-5 ,1994.
- Hamburger JI, Miller JM, Kini SR, et al.: Lymphoma of the thyroid. *Annals of Intrnal Med* 99: 685-93, 1983.
- Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al.: Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in manegement of nodular thyroid disease. *The Am Surgeon* 59:415-8, 1993.
- Hamming JF, Gosling BM, Vansteen GJ,et al.: The value of fine needle biopsy in patient with nodular thyroid disease divited to in groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 150:113-6, 1990.
- Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 74(2): 231-5, 1992.
- Miller MJ: An approach to the thyroid nodule. *Endocrinology and diabetes* Ed. Krytton. JL. Grune and Stratton, Inc. 111-120, 1975.
- Kendall LW, Condon RE: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *The Lancet* 1071-3, 1969.
- Gharib H, Goellner JR, Zinmeister AR, et al.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Annals of Internal Med* 101:25-8, 1994.
- Hamburger JI: Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med* 147:97-9, 1987.
- Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al.: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 38:976-98, 1974.
- Belfiore A, Garofalo MR, Giuffriada D, et al.: Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:830-5, 1990.
- Mazzaferri EL: Thyroid cancer and Graves disease *J Clin Edoc Metab* 70: 826-9, 1990.
- Beierwaltes WH: Carcinoma of follicular epithel Werner's *The thyroid* 5th. Ed. Ingrabrs HT. Braveranele JB. Lippincoffcomtt comp 1319-28, 1986.
- Reasner CA, Isley WL: Thyroid scanning in patients with suspected thyroid disease. *Ann Intern Med* 102(2):209-10, 1985.
- Koloğlu S: Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler.

- Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 10(5): 354-62, 1990.
33. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al.: Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181(3):683-7, 1991.
 34. Cusick EL, Molntosh CA, Krukawski ZH, et al.: Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 301:318-1, 1990.
 35. Sykes D: The solitary thyroid nodule. *Br J Surg* 68:510-2, 1981.
 36. Watters AK, Wattess DAK, Ahuja AT, Şuans RM, et al: Role of US in the management of thyroid nodules. *The Am J Surg* 164:654-7, 1992.
 37. Hamburger JI, et al. Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules . *Arch Pathol Lab Med* 113:1035-41, 1989.
 38. Block MA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *The Am J Surg* 146:72-8, 1983.
 39. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 328(8):553-9, 1993.
 40. Harsoulis P, Leontsini M, Economov A, et al: Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer; comparative study of 213 operated patients. *Br J Surg* 73:461-4, 1986.
 41. Pepper GM. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. *Arch Intern Med* 149:594-6, 1989.
 42. Hall TL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 63:718-25, 1989.
 43. Schwartz AE. The place fine needle biopsy in the diagnosis of nodules of the thyroid. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 155:54-8, 1982.