

17.539
378-42
585
387

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Doç. Dr. Bülent ALIÇ

TİROİD HASTALIKLARININ TEŞHİSİNDE İNCE İĞNE BİYOPSİSİNİN TANISAL DEĞERİ

(İHTİSAS TEZİ)

Dr. M. Ali SUN

37013

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No:	0037013
Tasnif No:	612.44
	SUN
	1987

DİYARBAKIR — 1987

İÇİNDEKİLER.....	SAYFA
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-3
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	4-5
BULGULAR.....	6-7
.....	8-9-10-11-12-13
TARTIŞMA.....	14-15
SONUÇ.....	16
ÖZET.....	17
SUMMARY.....	18
KAYNAKLAR.....	19

G İ R İ Ő

Tiroid hastalıklarında kullanılan bir çok tanı yöntemi benign ve malign lezyonları ayırd etmeyi amaçlamıştır. Sintigrafi, ultrasonografi ve termografi, bunlardan bir kağıdır. Buna rağmen benign ve malign lezyonların preoperatif dönemdeki değeriendirimi oldukça güç ve yanıltıcı olabilmektedir. Tiroid nodüllerinin, ince iğne aspirasyon biyopsi ile ameliyattan önce değeriendirme yöntemi halen bir çok araştırmacı tarafından uygulanmakta olan, aynı zamanda sonuçları üzerinde önemli tartışmalar yapıla gelen bir konudur.

GENEL BİLGİLER :

Tiroid hastalıkları arasında kanser, halen çözümlenmemiş önemli bir problem teşkil eder. Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler giderek artan sıklıkta kanser teşhisiyle ilgili teknikleri kullanmaya dönüşmüştür. Geçen 10 yıllık sürede nodüler tiroid hastalıklarının tanısı için, ultrasonografi, sintigrafi ve ince iğne biyopsisinin geniş oranda uygulandığı dikkati çeker. Bununla birlikte bu ayırmada kullanılan teşhis yöntemlerinin güvenilirlik dereceleri aynı değildir.

Ultrasonografi ve sintigrafi ; soğuk nodüllerde kanser insidansı % 20-30 olduğu için soğuk nodülden sıcak nodülü ayırt etmeye yardımcıdır.(3,4)

Ultrasonografi tiroid bezinin boyutlarını, içindeki nodüllerin sayısını ve boyutlarını doğru bir şekilde verir. B- Mode ve Gray-Scale ultrason ; nodüllerin % 90 dan daha büyük bir doğruluk ile solid, kistik veya karışık lezyonlar olarak ayrılabilir. Ultrasonografi, sintigrafinin tersine bezin aktivitesi üzerinde bilgi vermez. (5) Preoperatif olarak tanı amacıyla ultrasonografide kistik olduğu tesbit edilmiş lezyonlarda aspirasyon ve sitolojik inceleme yapılabilir.(7) Sintigrafi, palpabl bir tiroid nodülünü araştırmak için köşe taşı oluşturur. Çoğu merkezde 1131 veya 1123 özellikle tiroid bezinin anormal bölgelerinin fonksiyonuyla ilgili daha çok bilgi sağladığı için Technetium 99'a tercih edilir.(3) Sintigrafi de fazla iodye tutulan nodüller görülür. Böylece Radiod sintigrafisi nonfonksiyonlu soğuk nodülden sıcak nodülü veya otonom nodülü ayırt etmeye yardımcı olmaktadır. Malign bir lezyon, sintigrafide soğuk bir alan olarak gözlenir. Böylece nodüller izotop tutma kabiliyetine göre sınıflandırılmışlardır. Fonksiyonsuz nodüller soğuktur. Fonksiyon yapan nodüller genellikle sıcaktır. Buna karşılık sintigrafide isthmus yakınındaki veya periferindeki nodüllerin sınırlarını gösterebilme yeteneği sınırlıdır. Bundan başka bir nodülün gerçek fonksiyonel durumunun yanlış sınıflandırılması, fonksiyon gösteren normal doku, fonksiyon göstermeyen bir nodülün üzerini örttüğü zaman vukubulabilir. Buna rağmen bu problemler oblik görüntüler yapılarak çözümlenebilir.

Tümörler genellikle ^{131}I 'i tutmazlar. Bu takdirde yüksek miktarda T.S.H. verildikten sonra sintigrafi tekrarlanmalıdır. Bu şekilde çok defa tümör ve metastazlarının tesbiti mümkün olur.(6)

Tiroid nodüllerinin kanser olabilme ihtimali klinik yaklaşımın esasını teşkil eder. Öncelikle etkili faktörler şunlardır : Hastanın yaşı, seks, heredite, daha önce radyasyona maruz kalıp kalmadığıdır. Nodülün sintigrafi, ultrasonografi ve T.S.H. supresyon testi sonuçları göz önüne alınır. Önce iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ile cerrahi histoloji arasındaki ilişki tiroid nodüllerinin daha sağlıklı bir değerlendirmesine olanak sağlar.

YÖNTEM VE GEREÇLER :

Nisan-1985; Mayıs - 1986 tarihleri arasında geçen 13 aylık sürede D.Ü.T.F. Genel cerrahi Anabilim dalında, Tiroid hastalıkları şikayetleri ile başvuran 110 hasta üzerinde bu araştırma yapılmıştır.

İncelenen 110 hastanın 92 si kadın (% 83,6), 18'i (% 16,3) erkektir. En genç hasta 13, en yaşlı hasta 70 yaşındadır. Yaş ortalaması 33,2 yıldır.

Fizik muayene, sintigrafi ve ultrasonografi incelemeleri ile 97 (% 88) nodüler goitre, 13 (%11,8) diffüz goitre saptandı. Olgularımızda ince iğneli dış çapı 0,6 - 0,9 mm. 10 cc'lik steril plastik enjektörler ile aspirasyon biyopsisi yapıldı.

Biyopsi oturtularak ve boyun hafif gergin durumda yapılmıştır. Hiç bir olguda anestezi kullanılmadı. Boyun ön yüzünde alkol iod ile gerekli temizlik yapıldıktan sonra bir elle nodül tutulup diğer elle enjektörün iğnesi ile nodülün ortasına kadar girildi. Diffüz goitrelerde aynı işlem direkt olarak tiroid bezine yapıldı. Daha sonra enjektörün içinde negatif bakiye yaptırılarak, iğne değişik yerlere ileri geri oynatılıp, iğne lümeninin hücre kümeleri ile dolması sağlandı. Yeteri kadar materyal alındığına emin olununca, önce enjektör iğneden ayrıldı. Daha sonrada iğne çıkartıldı. İğnedeki hücre kümeleri enjektörle kuru ve temiz bir lam üzerine püskürtülerek, diğer bir lam ile yayıldı. Tek nodülde bir kere yapılan biyopsi, multinodüler olan olgularda birden çok ; her nodüle ayrı ayrı yapılmıştır. Sonra

lam üzerindeki materyal alkol ile tesbit edildi.

Yayma yapılan lam, aynı gün sitolog tarafından incelendi. İncelemede (Hematoksilen - Eozin) boya kullanıldı. Preperatlar, hücre değişimlerine göre (Papanicolaou sistemi ile) sınıflandırıldı. Histopatolojik olarak üç gruba ayrılmıştır.

1. Bening lezyonlar (Class I ve Class II)

Class I : Atipik veya anormal hücrelerin bulunmaması.

Class II: Malignite için geçerli olmaksızın atipik sitolojik görünümün mevcut oluşu.

2. Malignite şüpheli lezyonlar (Class III) Sitolojik görünümler malign imajı veriyor. Fakat kesin olarak malign tanımlanamıyor.

3. Malign lezyonlar (Class IV ve Class V)

Class IV. Sitolojik olarak kuvvetle malignite imajı veriyor.

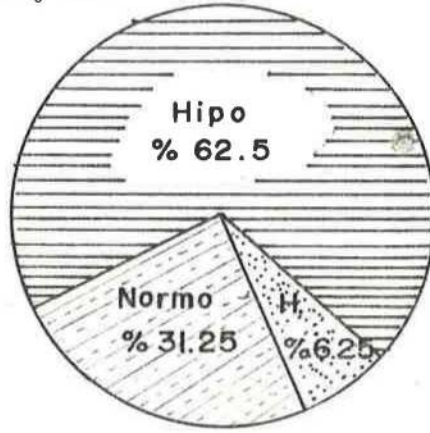
Class V. Sitolojik olarak kesin maligniteyi ifade eder(1)

BULGULAR :

Olgularımızda sintigrafi sonuçları grafik 1, grafik 11 ve grafik 111'de özetlenmiştir.



GRAFİK: I



GRAFİK: II



GRAFİK: III

Grafik 1 : Soliter nodüler goitre için sintigrafi bulgularına göre dağılımı.

Grafik 11: Multinodüler goitre için sintigrafi bulgularına göre dağılımı.

Grafik 111: Diffüz goitre için sintigrafi bulgularına göre dağılımı.

Soliter nodüllü olgulardan aspirasyon biyopsisi yapılan 32' sinde (% 96, 97) sintigrafide hipoaktivite, 1'inde (% 3,03) Normoaktivitede saptandı. Hiperaktivite yoktu.

Multinodüler olgulardan, aspirasyon biyopsisi yapılan 40'da (% 62,5) hipoaktivite, 20'de (% 31,25) normoaktivite, 4'de (%6,25) hiperaktivite belirlendi.

Diffüz tiroid hiperplazili olgularda aspirasyon biyopsisi yapılan 11 'de (% 84, 62) normoaktivite 2'de (% 15,38)hiperaktivite belirlendi. Hipoaktivite yoktu.

Olgularımızda ultrasonografi sonuçları grafik IV, grafik V ve grafik VI 'de özetlenmiştir.



GRAFİK: IV



GRAFİK: V



GRAFİK: VI

Grafik IV : Soliter nodüler goitreinin ultrasonografi bulgularına göre dağılımı.

Grafik V : Multinodüler goitreinin ultrasonografi bulgularına göre dağılımı.

Grafik VI : Diffüz goitreinin ultrasonografi bulgularına göre dağılımı.

Soliter nodüllü olgularda aspirasyon biyopsisi yapılan ; 27 sinde (% 81,82) ultrasonografide düşük eko, 3'ünde (% 9,09) normal eko, 3 'ünde (% 9,09) yüksek eko bulundu.

Multinodüler olgularda, aspirasyon biyopsisi yapılan; 56 sinda (% 87,5) ultrasonografide düşük eko, 2'sinde (% 3,13) normal eko 6'sında (% 9,37) yüksek eko bulundu.

Diffüz tiroid hiperplazili olgularda aspirasyon biyopsisi yapılan 8'inde (% 61,54) ultrasonografide düşük eko, 1'inde (% 7,69) normal eko, 4'ünde (% 30-77) yüksek eko bulundu.

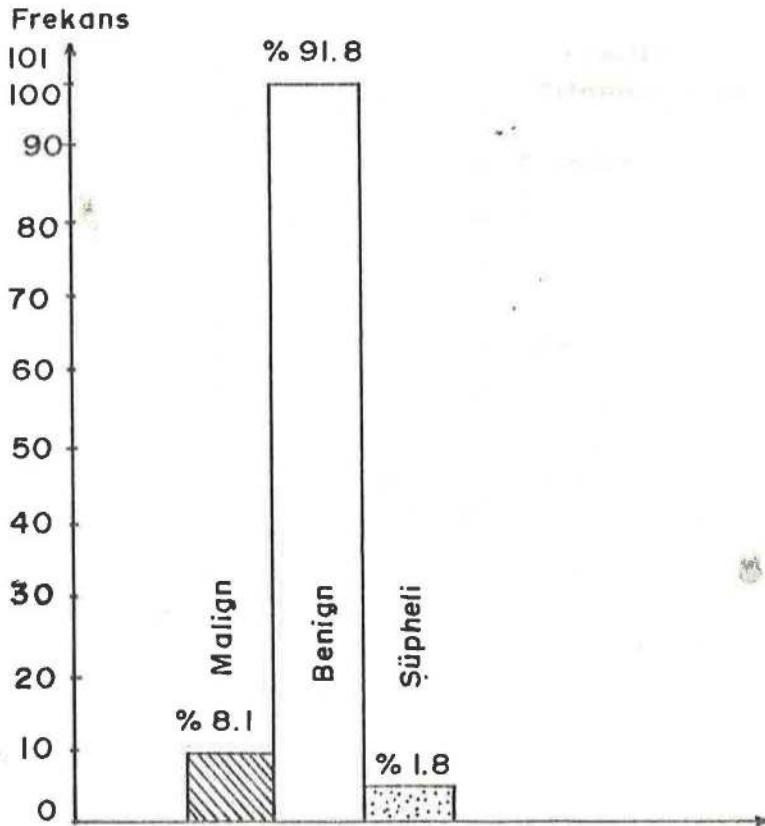
70 yaşında 454 protokol nolu hasta sitolojik olarak malignite (Class IV) görüldü. Akciğer grafisinde ve uzak lenfa ganglionlarında metastaz olduğu tesbit edildiği için ameliyat edilmedi. 65 yaşında 988 protokol nolu hastada sitolojik olarak (Class IV) malign, histopatolojik olarak papiller karsinom bulundu. 52 yaşında 2883 Protokol nolu hastada sitolojik olarak (Class IV) malign kanser bulundu. Servikal lenf biyopsisi ve histopatolojik muayende papillo - folliküler tiroid Ca. bulundu. 60 yaşında 6027 protokol nolu hastada ise sitolojik muayenede benign (Class I - II), histopatolojik muayenede ise adeno Ca. bulundu. Bunda yanlış negatif bir değerlendirme söz konusudur. 46 yaşında 12289 protokol nolu hastada sitolojik olarak (Class III - IIII) malign olabilir histopatolojik olarak fetal tip tiroid adenoma saptandı. 44 yaşında 4780 protokol nolu hastada ise sitolojik olarak (Class 0) (yeterli materyal alınamadı.), histopatolojik olarak maligniteye dönüşmüş tiroidin fetal adenoması bulundu. Bunda yanlış negatif bir değerlendirme vardır. 59 yaşında 13288 Protokol nolu hastada sitolojik olarak (Class V) malign, histopatolojik olarak adeno - papiller Ca bulundu. 51 yaşında 1477 Protokol nolu hastada ise sitolojik olarak (Class IV - V) bulundu. Uzak metastazları olduğu için ameliyat edilmedi. Medikal tedaviye gönderildi. 18 yaşında 4799 protokol nolu hastada sitolojik olarak (Class V) malign, histopatolojik olarak maligniteye dönüşmüş adenom kökenli tiroid Ca mevcuttu.

Serimizde histopatolojik tetkikte malign bulunan lezyonlarda, sintigrafik olarak 9' unda (% 100) hipoaktivite, ultrasonografik olarak 9' unda (% 100) düşük eko saptandı.

Serimizde 2 (% 1,8) olguda hematoma gelişti ve kendiliğinden iyileşti.

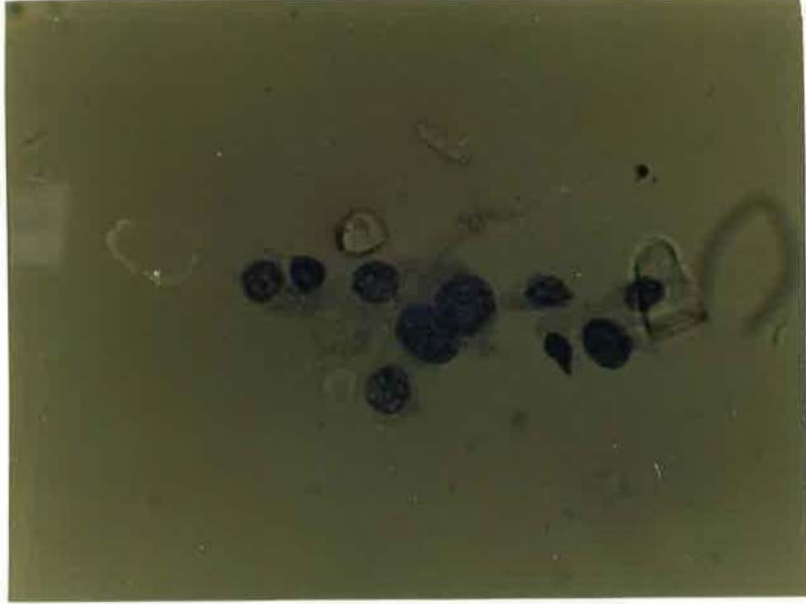
Ameliyat Sonrası Histopatolojik Muayene bulguları	Olgu Sayısı	Ameliyat öncesi Sitolojik muayene bulguları		
		Benign	Malign Olabilir	Malign
1- Papiller Kanser	3 % 2.7	—	—	3 % 2.7
2- Papillo - Follikuler Kanser	1 % 0.9	—	—	1 % 0.9
3- Maligniteye Dö- nüşmüş Tiroidin Fetal Adenomasi	3 % 2.7	2 % 1.8	—	1 % 0.9
4- Ameliyat Edilme- yen Metastazlı Tiro- id Kanseri	2 % 1.8	—	—	2 % 1.8

TABLO: 1- Malign olgularımızın histopatolojik ve sitolojik muayene bulgularının karşılaştırılması.

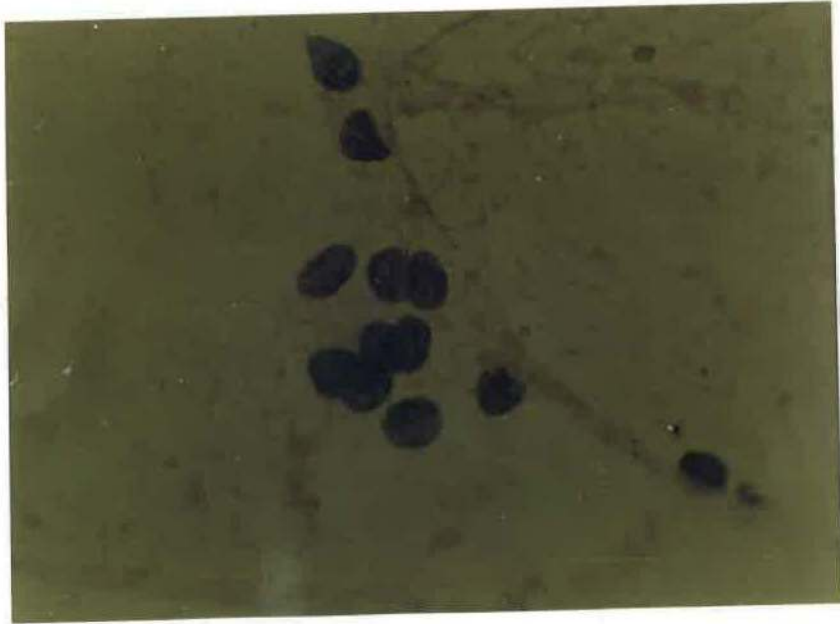


GRAFİK: VII- Nisan 1975, Mayıs 1976 Yılları arası D.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniğine başvuran tiroid hastaları.

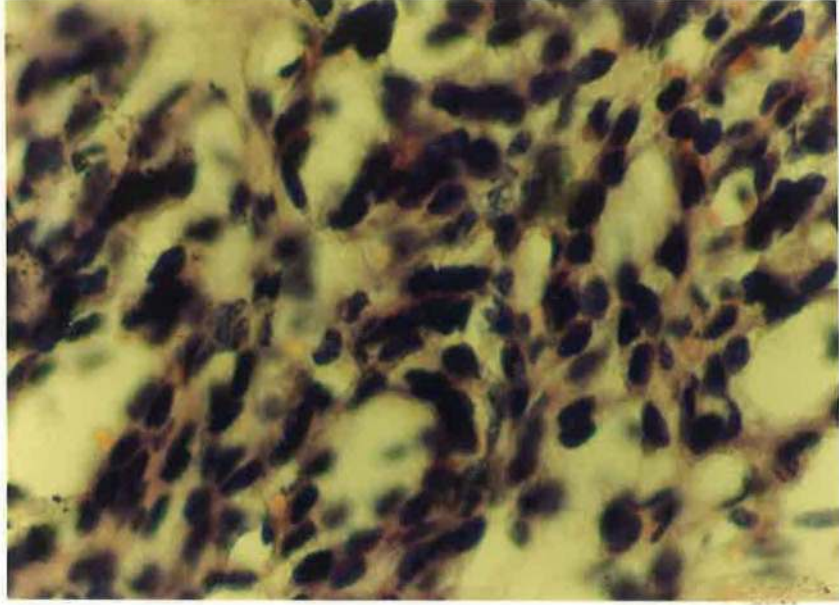
Grafik VII : Nisan 1985, Mayıs 1986 yılları arası D.Ü.T.F. Genel Cerrahi kliniğine başvuran tiroid hastaları.



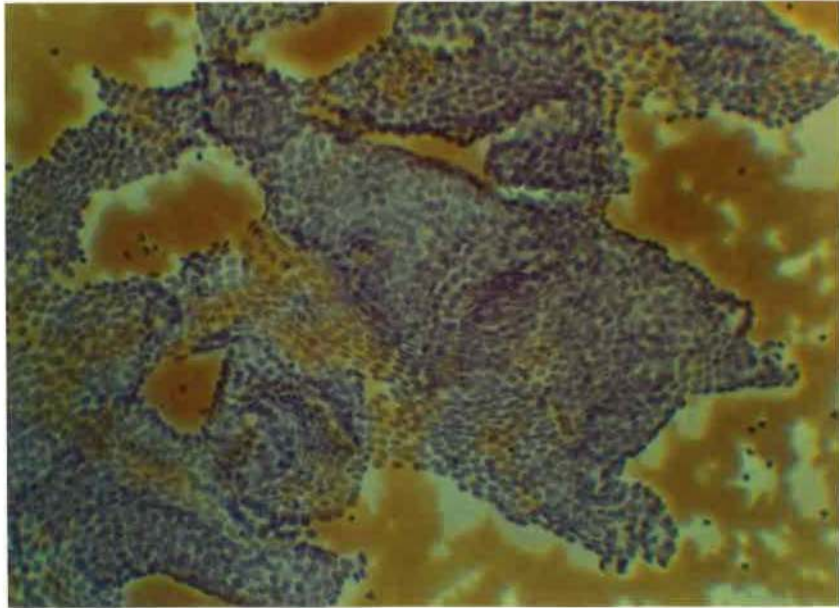
Resim 1 : İnce iğne aspirasyon biyopsisi : Nukleusları hiperkromatik multiple veziküler gösteren, atipik hücreler görülmektedir.



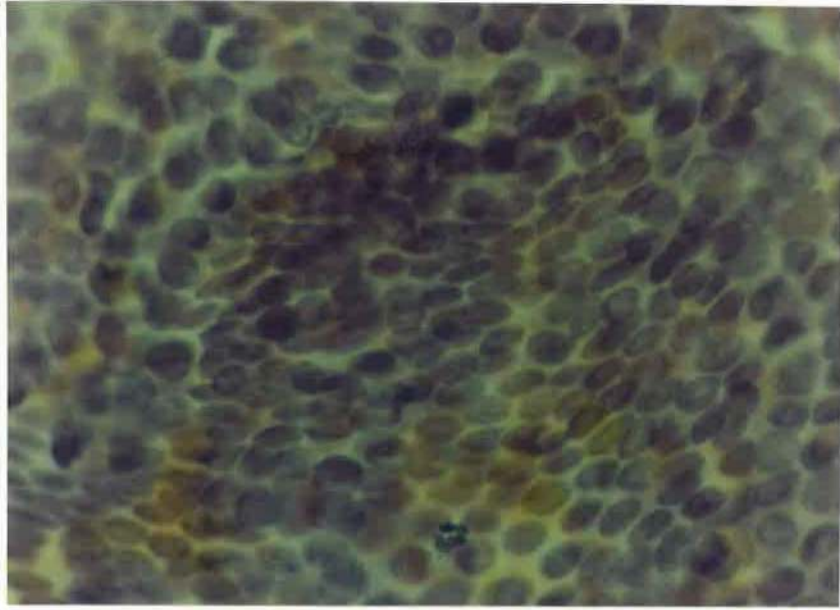
Resim 11 : Smearde, stoplazmaları ayırd edilemiyecek kadar dar, nukleüsleri hiperkromatik, atipik, hücreler yer almaktadır.(ayni hastanın histopatolojik görüntüsü resim 111'tedir.)



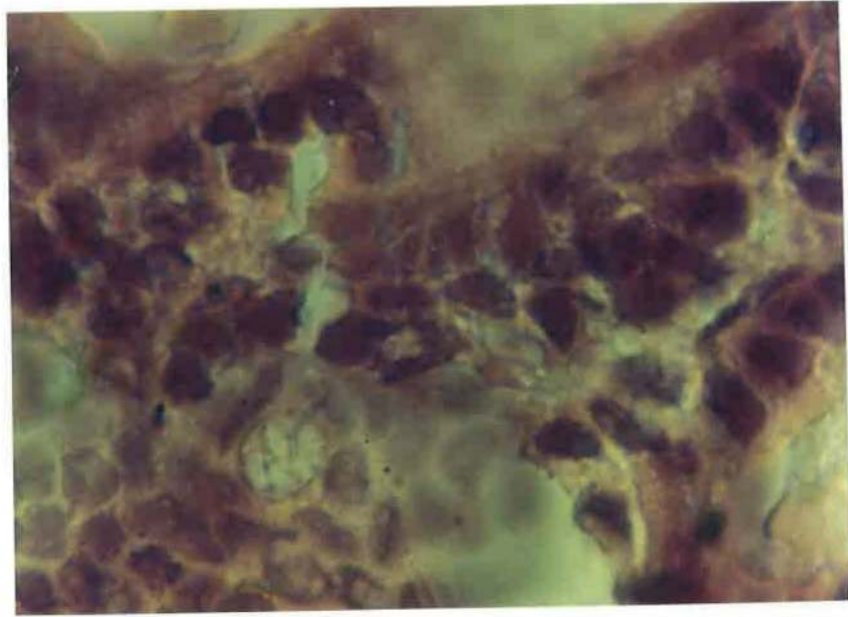
Resim 111 : Bütün alanlarda gland formatif potansiyelini muhafaza eden atipik hücrelerle döşeli hiperkromatik nucleuslu folliküller yer almaktadır.



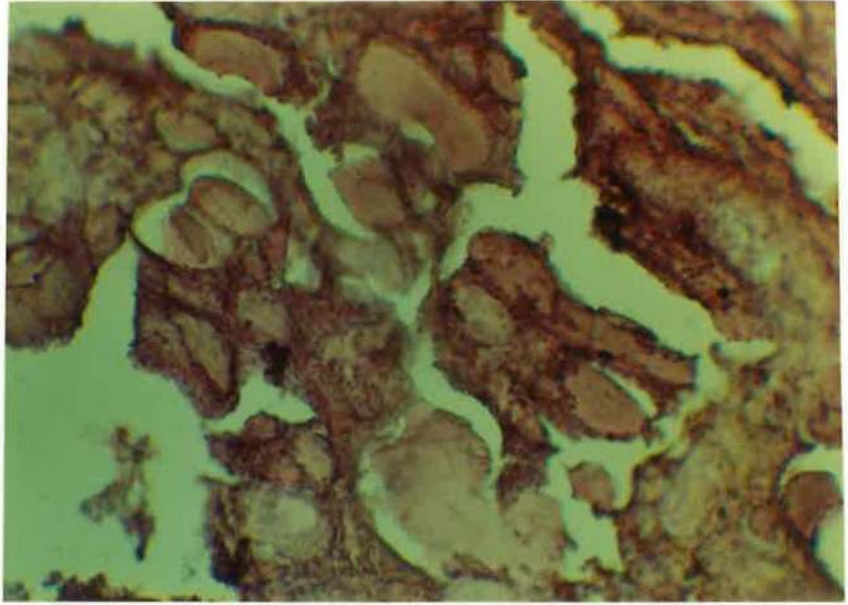
Resim IV : Smearde küçük büyütmede hemolize aritrositler içerisinde lenfositler, sağ köşeden sol köşeye kadar büyük bir plaker yer almaktadır. Atipik hücreler serotiptir.



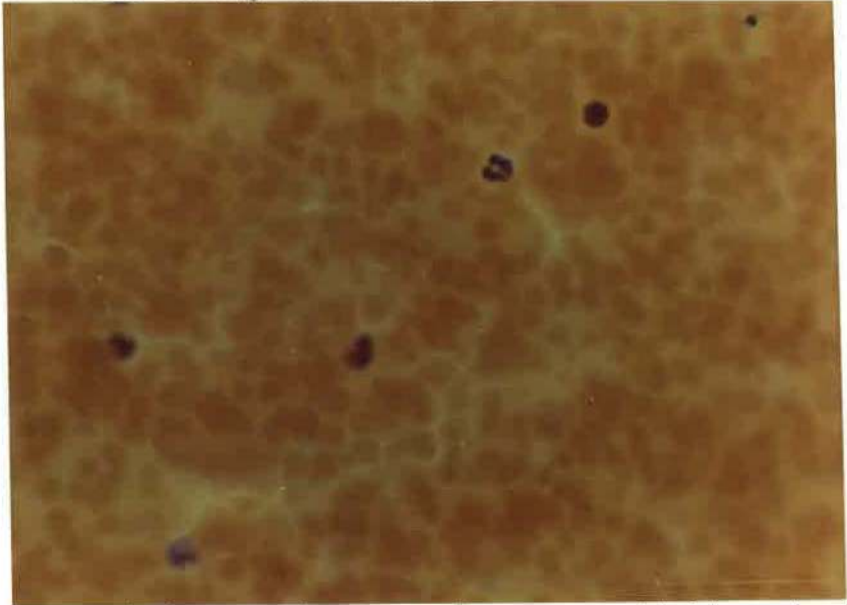
Resim V : Aynı plakalardan yapılan büyütmelerde stoplazmaları dar, az belirgin, atipik hücreler, aşağıda ortaya yakın epitel hücresinde atipik mitoz yer almaktadır.



Resim VI : Yer yer papiller projeksiyonlar yapan stereotip atipik hücreler fotoğrafın orta kısmında yer almaktadır. Sözü edilen orta kısımda dev nucleuslu hücrede yer almaktadır. Kromatin şebekesinin atipik beraber görünümü dikkati çekicidir.



Resim VII : Goitrelerde folliküllerin çevresinde yassı epitel metaplazilerine sık olarak rastlanmaktadır. Resimde folliküllerin çevresinde odaklar yapan yassı epitel metaplazileri görülmektedir. Bunlar daima bening natürdedir.



Resim VIII : Aynı vakadan yapılan smearde yassı epitelin metaplazilerini ponskiyon ile alınamadığı, aynı vakadan yapılan ponskiyondan izlenmiştir. Yukarıdaki resimde kısmen hemolize eritrositlerle birlikte bir kaç leukosit ve lenfosit görülmektedir.

TARTIŞMA :

İnce iğne aspirasyon biyopsisi yöntemi, yaklaşık 35 yıldır uygulanan bir tanı yöntemidir. Ortaya atıldığı günden bu yana hakkında tartışmalar yapılagelmekte, travma, kanser hücresi implantasyonu ve false negatif sonuç gibi yönlerden eleştirilmekte idi. (8)

Tiroiddeki regresif değişiklikler, normal asini hücreleri kolloid endothel hücreleri ve makrofajların görülmesi ile kolayca tanımlanabilir. İyi bir aspirasyon tekniği ve tecrübeli histologlar sayesinde, doğru ve yüksek oranda (% 80) tiroid Ca teşhisi koymaya muvaffak olunabilir. Bir negatif bulgu tiroid tümörühakkında karar verdirmez. Bu nedenle çabuk büyüyen, sert, fonksiyon görmeyen tiroid nodülü mevcudiyetinde, ameliyatla biyopsi ve donuk kesi muayenesinde gecikilmemelidir. (9)

Hurtle oncocyte hücreli adenom veya folliküler adenomda hücreyel atipi görülmediğinden rahatlıkla ayırım mümkündür. Kolloid ve hemorajik kistler tanıda sorun oluşturmazlar.

İnce iğne biyopsisi ile sitolojik analizin bildirilen doğruluğu % 50 gibi düşük bir orandan % 97 gibi çok yüksek bir orana kadar değişmektedir. Bu oran biyopsiyi yapan doktorlar ile sitologların tecrübesine görede değişir. Yeterli materyal, nodüllerin % 94 ila % 97 sinde elde edilebilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, basit bir hata olduğu zaman yanlış netice verebilir. Böyle hatalara, 1 cm'den daha küçük lezyonlarda rastlanabilir. Çünkü teknik bakımdan nodülün içine iğneyi yerleştirmek güçtür.

Yeterli materyal elde edildiği varsayılırsa, üç sitolojik netice mümkündür. 1 - Malign lezyonlar (Class IV - V), 2 - Malign olabilen lezyonlar (Class III), Benign lezyonlar (Class I-II).

Aspirasyon materyalinin % 60'tan daha fazlası benigindir. % 5'i maligndir. Geri kalanı şüpheli veya tayin edilemeyen grub içindedir. Şüpheli lezyonlarda malign hastalık sıklığı % 15'ten % 40 a kadar değişir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde şüpheli olan veya belirlenemeyen lezyonları değerlendirmek için etkili bir metod henüz bulunmamıştır. Kalın iğne biyopsisi veya insizyonal iğne biyopsisi ince aspirasyon biyopsisi ile elde edilenlere benzer. Bir şekilde doğruluk oranına sahiptir. Fakat invazivdirler. (10) İnce iğne biyopsisi ile belirlenemeyen lezyonlardan, kalın iğne ile yeniden biyopsi bazan daha kesin teşhis verir.

Serimizde 2 (% 1,8) ^{yanlış} negatif sonuç vardır. Yanlış pozitif bulgu yoktur. Bu konuda tecrübeli bir çok klinikte yanlış pozitif pek görülmesede (% 0 - 9) yanlış negatif bulgu oldukça yüksektir. (% 1-6) (2,) bulguların doğruluğunda en önemli iki faktör: Aspirasyon materyalinin yeterli olması ve sitopatoloğun bu konudaki deneyimidir. (2)

İnce iğne biyopsisi yapıldığında, tümör hücrelerinin dokulara enokülasyonu, hematoma, trakea delinmesi, geçici larengeal palsy ve enfeksiyon görülebilir. (11)

SONUÇ :

Bu çalışmada tiroid hastalıklarının teşhisinde ince iğne biyopsisi, sintigrafi ve ultrasonografi arasındaki ilişkiler incelendi.

Nisan - 1985, Mayıs 1986 yılları arasında D.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniğine tiroid hastalıkları ile başvuran hastalarda ince iğne biyopsisi, sintigrafi ve ultrasonografi yapılarak, sonuçları histopatolojik muayene bulguları ile karşılaştırılmıştır. 9 (8,1) olguda tiroid kanseri, 101 (% 91,8) benign goitre saptandı. 2 (%1,8) yanlış negatif bulgu vardır. Yanlış pozitif sonuç bulunamadı. Tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde, aspirasyon biyopsisi yararlı bir tanı yöntemidir. Özellikle sonuç malign çıktığı zaman, patolojinin ameliyattan önce bilinmesi ve gerek cerrahın gerekse hastanın uygulanacak cerrahi girişime önceden hazırlanması veya olayın inoperabilitesinin saptanarak gereksiz ve küratif olamayacak bir ameliyattan kaçınılmasında önemli faydalar sağlar. Fakat ~~altı~~ nodüler tiroidlerin tedavisi amacıyla başvurularak bir prosedür olarak görülmemelidir. Hele uygulayıcı ve sitologun bu konudaki deneyimleri sınırlı ise, % 50 ye kadar çıkabilen yanlış oranı ile güvenilirlikten uzak bir girişim olarak nitelendirilebilir. Ancak sonuç menfi çıktığında kesin bir anlam ifade etmez. Nitekim histopatolojik sonuç malign çıkan 2 (% 1,8) olgu,ince iğne aspirasyon biyopsisinin patolojik tetkikle atlanmıştır.

ÖZET :

Tiroid hastalıklarının teşhisinde ince biyopsisinin tanısal değeri :

Nisan 1985 - Mayıs 1986 yılları arasında Genel Cerrahi Kliniğine tiroid hastalıkları ile başvuran hastalarda ince ~~igne~~ **igne biyopsi**, sintigrafi ve ultrasonografi ~~yapılarak~~ sonuçları histopatolojik muayene bulguları ile karşılaştırılmıştır.

İncelenen 110 hastanın 92'si kadın (% 83,6), 18'i erkektir. (% 16,3) yaş ortalaması 33,2 yıldır.

Fizik muayene, sintigrafi ve ultrasonografi bulguları ile 97 (% 88) modüler goitre, 13 (% 11,8) diffüz goitde saptandı. Bunlarda ince iğneli (dış çapı 9,6 - 9 mm.) 10 cc lik plastik enjektörler ile aspirasyon biyopsisi yapıldı. Yayma yapılan lam, aynı gün sitolog tarafından incelendi. Materyalin boyanmasında Hematoksilen - Eozin kullanıldı. Preperatlar, hücre değişimlerine göre ve Papanicolaou sistemiyle tanımlandı. Sonuçlar histopatolojik muayene bulguları ile karşılaştırılmıştır. 2 (% 1,8) yanlış negatif bulgu vardır. Yanlış pozitif sonuç alınamadı.

Tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde, ince iğne aspirasyon biyopsisinin yararlı bir tanı yöntemi olduğu kanısına varıldı. Pozitif sonuç alındığında anlamlı olmasına karşın, negatif sonuçlar anlam ifade etmezler ve yöntemi uygulayanların deneyimsizliği oranında güvenilirliğini yitiren bir prosedürdür.

SUMMARY :

The diagnostic value of fine needle biopsy in thyroid diseases :

Fine needle biopsy, scintigraphy and ultrasonography was performed in 110 patients with thyroid diseases admitted to the General Surgery department of the Dicle University Medical School, between April - 1985 - May 1986 and the results were compared with the pathological findings.

Our series consisted of 92 female (83,6 %) and 18 male (16,3 %) patients. The average age was 33,2 years. 97 (88 %) nodules goitre and 13 (11,8 %) diffuse goitre cases were determined by physical examination scanning and ultrasonography,

Aspiration biopsy employing a fine - bore needle (external diameter, 0,6-0,9 mm.) plastic injectors were performed in these patients. The smear was examined by cytology on same day. Hematoxylin and eosin was used to dye the prepareate. The specimens were classified according to cellular changes using the Papanicolaou system. The results were compared with the histopathological findings. 2 false negative results were obtained. There were no false positive results.

Fine needle aspiration biopsy was found to be a valuable diagnostic tool in the preoperative evaluation of thyroid nodules. Despite the significant of positive results, negative results have no meaning and this procedure loses reliability with the inexperience of its employing.

KAYNAKLAR :

1. Iapanicolaou G.H. : Atlas of exfoliative cytology Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1956
2. Kayabali İ., Ekinci C., Baç B., Acar H. T. Tiroid nodüllerinin tanısında, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik sonuçların karşılaştırılması. Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara. Cilt : 36. Sayı 4,
3. Udaya M., Kabdi M.D. Laboratory Evaluation of Anatomik Disorders of the thyroid, Veterans Administration Medical Center Desmoines, Iowa 183, November 1983
4. Davis - Christopher Textbook of Surgery, 2 : 221, 1977
5. Schreck H., Müller H., und Grebe S.F. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse Abteilung für Nuclearmedizin, Universitätsklinik Gießen Springer, verlag 461, 1984
6. Değerli Ü. Genel Cerrahi İstanbul Tıp Fak. 123. 1986
7. Ergin K., Acar H. Tiroid Cerrahisi Ankara, 61, 1985
8. Irving S, Rosen M.D. Vallance C. Reevaluation of needle aspiration Cytology in detection of thyroid cancer. 747. March, 1987
9. Hegglin Siegenthaler Morousgobenvon Walter Siegenthaler Un Redaktioneller Mit O, rbeit van mara Hegglin.
10. John Booy, M.D.C. Fine -needle aspiration versus drill needle biopsy of thyroid nodules. A. controlled Clinical Dec. 30, 1981 Hong Ko
11. Svend Borup Christensen. Prediction of Malignancy in the Solitary thyroid Nodule By physical Examination, thyroid scan fine needle biopsy and serum thyroglobulin From the Departments of Surgery Malmö General Hospital, Malmö, Sweden. 150:433-439-1984