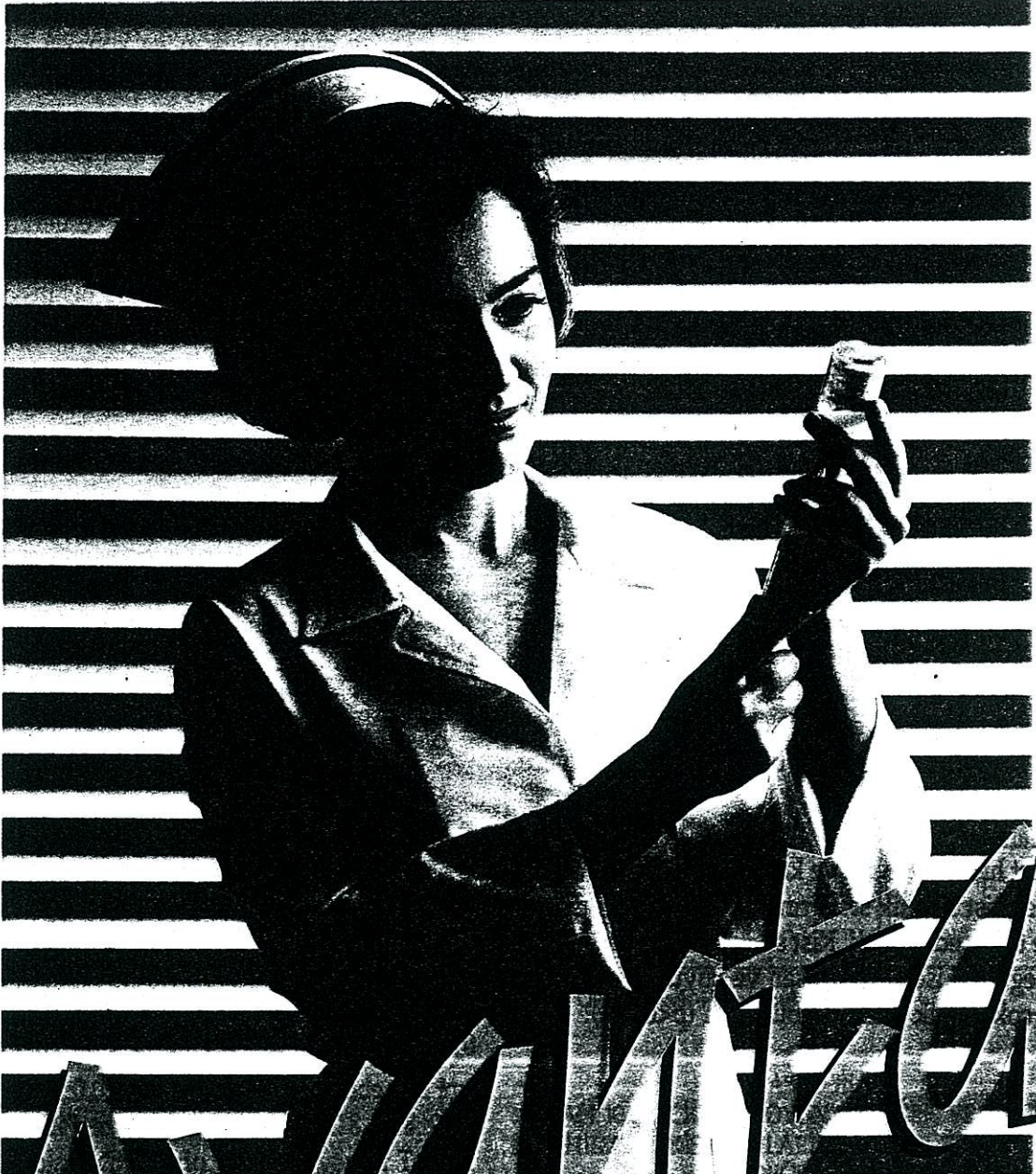


Hastane enfeksiyonlarının tedavisinde



AVANTAJ

Üriner sistem, solunum yolu, karın boşluğu, cilt ve yumuşak doku, kemik ve eklem, jenital yol ve inflamatuvar pelvis enfeksiyonlarında günlük mutad doz iki eşit doza bölünmüş olarak 2-4 gramdır. Komplikasyonsuz gonorede 500 mg'lık tek bir IM doz yeterlidir.



Ayrıntılı bilgi için: PFIZER İLAÇLARI A.Ş.
Ortaköy, İstanbul. Tel: 160 22 10

Cefobid* IM/IV
(Cefoperazone Sodium PFIZER)

* Museccel isim

KLİNİK ÇALIŞMALAR

TİROİD AMELİYATLARININ YÖNLENDİRİLMESİNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ İLE FROZEN SECTION' UN KARŞILAŞTIRILMASI

A COMPARISON OF FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY AND FROZEN SECTION IN THE MANAGEMENT OF THYROIDECTOMIES

Dr. İskender SAYEK*, Dr. Gülüm ALTACA*, Dr. Şevket RUACAN**,
Dr. Demirali ONAT*, Dr. Ayşe AYHAN**, Dr. Metin ÇAKMAKÇI*.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi* ve Patoloji** ABD / ANKARA

ÖZET: 1984-1989 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimda-
lında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İAB) yapıldıktan sonra tiroidektomi uygulanan 261 hasta
prospektif olarak incelendi. Bu hastalardan ameliyat sırasında frozen section (F/S) yapılan 178
hasta, İAB ve F/S sonuçları açısından karşılaştırıldı. Her iki yöntemin de duyarlılığı %69 oranın-
daydı ($p>0,05$). İAB'lerin özgürlüğü %91, yalancı pozitifliği %7,9, genel doğruluğu %88,76 di. F/
S'ların özgürlüğü %98,7, yalancı pozitifliği %1,12, genel doğruluğu %94,94 di. Yalancı negatiflik
İAB ve F/S'larda aynı olup %3,93 tü ($p>0,05$). İAB ve F/S sonuçlarının, özellikle duyarlılık ve ya-
lancı negatiflik oranlarında paralellik göstermesine dayanarak, tek başına, İAB'nın, cerrahi hasta
seçiminde ve tiroid karsinomalarının ameliyat öncesi tanısında kullanılabilir değerli bir yön-
tem olduğu söylenebilir.

SUMMARY: At Hacettepe University, School of Medicine, 261 thyroidectomies were perfor-
med after fine-needle aspiration biopsies (FNA) by a clinical research group from General Sur-
gery Department in a period of six years (1984-1989). Those patients were prospectively analysed.
Frozen sections (F/S) were performed for 178 of these patients, and FNA and F/S results were
compared. Sensitivity was same in the two groups (69%) ($p>0,05$). Specificity was 91%, false posi-
tivity was 7.3%, overall accuracy 88.76% by FNA, while specificity 98.7%, false positivity 1.12%,
overall accuracy 94.94% by F/S. False negative rates were same in the two groups, 3.93% by the
two methods ($p>0,05$). The fact that sensitivity and false negative rates being similar by FNA and
F/Y demonstrates that FNA, without the need for F/S, is adequate for preoperative diagnosis of
thyroid carcinomas and for selecting patients for surgery.

GİRİŞ

Tiroid nodüllerine yaklaşım seçimi çoğu zaman tartışma konusu olmuştur. İğne aspirasyon biyopsi-
si (İAB) yöntemi ilk kez 1930 yılında Martin ve Ellis tarafından tanımlanmıştır (20). Ancak, tiroid ince iğ-
ne aspirasyon yönteminin yaygın kullanıma geç-
mesi 1960'lı yıllardan sonra olmuştur ve palpe edile-
bilen tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde
etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (19).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal yöntem
olarak kabul edilmesindeki kararsızlık, aspire edilen
materyalin yorumu için deneyimli sitopatolog ge-
rekmesi nedeniyledir. Komplikasyon oranının yok
denecek kadar azlığı ve ayrıca kolay ve ucuz bir
yöntem olması, çeşitli merkezleri bu konuda araştır-
ma yapmaya yöneltmiştir.

Biz de, tiroid ameliyatlarının yönlendirilmesinde
ince iğne aspirasyon biyopsisi ile frozen section u
(F/S) karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planla-
dık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1984-1989 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilimda-
lında bir çalışma grubu tarafından İAB ve sonrasında çeşitli
tiroidektomi ameliyatları yapılan 178 hasta prospek-
tif olarak incelendi. İAB yapıldıktan sonra ameliyat
edilen toplam 261 hasta mevcuttu. Bunların arasın-
dan ameliyat sırasında F/S yapılan 178 hasta araştır-
ma kapsamına alındı.

İAB tekniği: İAB, hasta sırtüstü yatar pozisyon-
da, baş hafif ekstansiyonda, anestezi uygulanma-

dan, enjektöre takılı 21 ya da 22 numara iğne ile yapıldı. Elde edilen materyal lamlar üzerine yayılarak alkolde fikse edildi ve Patoloji Bölümü'nde hematoxilen-eosin ile boyanarak sitopatolojik yorum yapıldı.

Sitopatolojik Sınıflandırma: Yanlızca kan ve kolloid içeren folliküler hücre bulunmayan ya da az bulunan yayma preparatlar yetersiz kabul edildi.

Yeterli preparatlar follikül hücrelerinin düzenine ve nükleer karakteristiğine göre sınıflandırıldı. Tek tek ya da küçük gruplar halinde, birlikte kolloid içeren ya da içermeyen, normal görünümdeki seyrek yerleşimli folliküler hücreler benign olarak sınıflandırıldı. Follikül hücrelerinin düzenli çekirdekli, büyük kümeler ve tabakalar halinde normalden fazla sellüler olduğu, nükleus boyutlarında ya da dansitesinde düzensizlik olan yayma preparatlar atipik olarak değerlendirildi. Belirgin kromatin ya da büyük çekirdek içeren, hücre çekirdek boyutu ve şeklinde değişkenlik olan ya da papiller karsinomadaki papiller formasyon ve intranükleer inklüzyonlar, medüller karsinomadaki sitoplazmik granüller ve iğ şeklindeki nükleus gibi, neoplazmlara özgü karakteristik görünüm içeren yayma preparatlar malign olarak sınıflandırıldı (3, 8, 19, 22, 24).

İstatistiksel değerlendirme: Duyarlılık ve özgüllük gibi istatistiksel değerlendirme (Tablo 1), daha önce tanımlanmış yöntemlerle yapıldı (11, 12, 15, 21). 178 hastada yapılan İAB ve F/S sonuçları bu yöntemlerle karşılaştırıldı.

**TABLO 1:
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

	Gerçek Pozitif	
Duyarlılık:	_____	x 100
	Gerçek Pozitif + Yalancı Negatif	

	Gerçek Negatif	
Özgüllük:	_____	x 100
	Gerçek Pozitif + Yalancı Pozitif	

	Gerçek Negatif + Gerçek Pozitif	
Genel Doğruluk:	_____	x 100
	Tüm Olgular	

SONUÇLAR

1984-1989 yılları arasında İAB ve cerrahi uygulanan 261 hasta incelendi. 261 aspirasyondan 258'i sitopatolojik inceleme ile yeterli bulundu (%98.85). Bunların arasından 178 hastaya ameliyat sırasında F/S uygulanmıştı. 178 olgunun histolojik tanuları Tablo 2'de gösterilmiştir. Karsinomaların tiplere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. 2 hastada papiller veya folliküler dominans göstermeyen mikst karsinom tesbit edilmiştir.

TABLO 2: HİSTOLOJİK TANILAR

TANI	HASTA SAYISI	%
Basit nodüler guatr	128	71.90
Tiroidit	11	6.17
Adenom	16	8.98
Karsinom	23	12.92
Toplam	178	100.00

TABLO 3: KARSİNOMA TIPLERİ

Karsinoma	Hasta sayısı	%
Papiller	11	47.82
Folliküler	7	30.43
Medüller	3	13.04
Mikst papiller ve folliküler	2	8.69
TOPLAM	23	100.0

İAB ve F/S sonuçları Tablo 4te gösterilmiştir. İAB ve F/S sonuçlarının kesin tanılar ile karşılaştırılması tablo 5'te İAB ve F/S sonuçlarının karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

İAB sonucu atipik olan olguların histolojik tanularının dağılımı %33.33 nodüler guatr, %45.83 karsinom, %8.33 adenom, %12.5 tiroidit şeklindedir.

İAB sonucu atipik olan olgulardan üçünde İAB yapılan lobun karşı tarafında okült karsinom odağı belirlenmiştir. Bu olguların sonucu gerçek negatif olarak kabul edilmiştir. Yapılan İAB'ler sonucunda komplikasyon görülmemiştir.

TABLO 4: İAB ve F/S SONUÇLARI

İAB SONUCU	HASTA SAYISI	%
Benign	149	83.7
Atipik	24	13.4
Malign	5	2.8
TOPLAM	178	100.0
F/S SONUCU		
Benign	147	82.5
Adenom	13	7.3
Parafin	3	1.6
Malign	15	8.4
TOPLAM	178	100.0

TABLO 5: İAB ve F/S SONUÇLARI İLE KESİN TANILARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İAB	KESİN TANI	F/S	KESİN TANI
Atipik + Malign n=29	Malign: 16 Benign: 13	Parafin + Malign n=18	Malign: 16 Benign: 2
Benign n=149	Malign: 7 Benign: 142	Benign + Adenom n=160	Malign: 7 Benign: 153

TABLO 6: İAB ve F/S SONUÇLARININ İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

	İAB (%)	F/S (%)	İstatistik
Duyarlılık	69.56	69.56	p>0.05
Özgürlük	91.61	98.70	p<0.005
Yalancı negatiflik	3.93	3.93	p>0.05
Yalancı pozitiflik	7.3	1.12	p<0.005
Genel Doğruluk	88.76	94.94	p<0.05

TARTIŞMA

Diferansiye tiroid karsinomalarında birçok cerrah, lobektomiden daha geniş bir ameliyatı yeğlemektedir. Şüpheli tiroid nodülleri tedavisinde gelecekteki yöntem önce tanısal lobektomi, daha sonra F/S ile malignite gösterilirse ve gerekirse daha geniş

bir ameliyat yapılması şeklindedir. Tek bir ameliyatla, diferansiye tiroid karsinomlarında sorunu çözmek isterken, F/S tanısındaki yalancı negatiflikler cerrahi ikinci bir ameliyata yönlendirmektedir (13).

Aspirasyon biyopsileri, cerrahi tedavi gerektiren tiroid nodüllerinin seçimi için kullanılmaktadır. Malign lezyonlarda tanı daha zor olsa da, yüksek riskli lezyonlar az risklilerden bu yöntemle ayrılabilir (13). Dünyada bir çok merkezde, İAB sonucu benign olduğunda, aralıklarla İAB tekrarlanmak üzere hastalar izlenmekte, gereksiz ameliyattan kaçınılmaktadır (4, 5, 22, 25). Tiroid ameliyatları İAB ile yönlendirildiğinde, tiroid nodüllerinde ameliyat sıklığı %25 oranında azalmakta, neoplaziler için yapılan ameliyatlar %30'lardan %50 oranlarına yükselmektedir (1).

Çalışmamızda 178 hastada yapılan İAB'lerin duyarlılığı %69.56, özgüllüğü %91.61 oranındadır. Genel doğruluk %88.76, yalancı pozitiflik %7.3, yalancı negatiflik %3.93 oranındadır. Duyarlılık oranının bizim çalışmamızda %69 olması, belki de 178 olguda tiroid karsinomu sayısının azlığına bağlı olabilir. Literatürdeki İAB sonuçları Tablo 7de gösterilmiştir.

TABLO 7: LİTERATÜRDE İAB SONUÇLARI

	Duyarlılık (%)	Özgürlük (%)	Yalancı Negatiflik (%)	Yalancı Pozitiflik (%)
Rosen 1981 (24)	-	-	26	1
Silverman 1986 (25)	93	95	2.3	3.2
Ramacciotti 1984 (22)	64	-	9	24
Gardiner 1986 (13)	65	91	11.5	-
Hanni 1984 (14)	82	72	-	0
Harsoulis 1986 (15)	89	95	2.6	17.5
Löwhagen 1979 (19)	-	-	2.2	0
Boey 1986 (5)	-	-	4.1	3.3

Ashcraft ve Van Herle'nin inceleme yazısında, çeşitli serilerdeki yalancı negatiflik oranının %2 ile %50 oranında değiştiği bildirilmiştir (2). Boey'in araştırmasında, yayınlanmış yalancı pozitiflik oranı

%0.2-%11.1, yalancı negatiflik oranları ise %3.3-%16.1 arasında değişmektedir (5). Boey, cerrahi olarak tedavi edilmeyen hastalardaki yalancı negatiflik oranının hiç bir zaman bilinmeyeceğine dair kuşku olacağını bildirmekte, ancak yinelenen İAB'ler, gerekirse yapılan kalın iğne aspirasyon biyopsileri ve klinik olarak karsinom kuşkusu olan hastaların ameliyat edilmeleri gibi ölçütlerle, sitolojisi benign olan hastalarda güvenli bir izlem sağlanabileceğini savunmaktadır. Aynı çalışmada, yalancı negatiflik nedenleri, yetersiz doku örneği, yanlış yerden alınan örnekler ve yorum yanlışları olarak özetlenmiştir.

Çalışmamızda sitolojik tanısı atipik olan olgular İAB yapılan hastaların %13.4'ünü oluşturmuştur. Bu grupta olan hastalardan %45.8'inin kesin tanısı karsinomadır. Block ve arkadaşlarının çalışmasında atipik sitolojisi olan olgular, tüm olguların %14'ünü oluşturmuş, bunlardan ancak %61'i ameliyat edilmiş, %18'inin karsinom olduğu gösterilmiştir (4). Çeşitli yayınlarda atipik sitolojisi olan olgularda karsinom insidansı %20 ile %60 arasında değişmektedir (4). Çalışmamızda, yapılan F/S'lardan 3'ünde kesin tanı konulamamış ve patoloji bölümüne "parafin kesin sonucunu bekleyiniz" şeklinde görüş bildirilmiştir. Bu 3 hasta, değerlendirmede İAB'lerdeki atipik sitoloji eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (Tablo 5).

Çalışmamızda histolojik tanılarının %6.17'sini tiroditler oluşturmaktadır. 11 tirodit olgusunda 3 hastada atipik sitoloji, 8 hastada benign sitoloji saptanmıştır. Toplam atipik sitolojisi olan olgularının %12.5'inin histolojik tanısı tirodit olmuştur. tiroditlerde yapılan İAB'lerin yorumunun güç olabileceği, Hashimoto hastalığında benign Hurthle hücreli tümörlerden daha fazla oranda nükleer atipi görüldüğü bildirilmiştir (17).

Kistik lezyonlarda İAB'nin küratif olabileceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülse de (9,25), papiller karsinomada göreceli olarak yüksek oranda kistik dejenerasyon görüldüğü unutulmamalı, özellikle rekürren kistlerde karsinom olasılığı düşünülmelidir (5, 8, 12, 15). Jones ve arkadaşları ise, kistik olmasa da, tiroid neoplazmlarında, İAB'den sonra nekroz ve buna bağlı tümörde involüsyon görülebileceğini belirterek, İAB'den sonra küçülen lezyonların her zaman benign olmadığına işaret etmektedirler (16).

Kalın iğne aspirasyon biyopsileri ile benzer doğruluk oranları elde edilmekte, ancak kalın iğne aspirasyon biyopsilerinin komplikasyonları daha fazla olmaktadır (23). İAB ile süpheli olan lezyonlarda kalın iğne aspirasyon biyopsileri yararlı olabilmektedir (6, 18, 23). İAB'lerin komplikasyonu yok denecek kadar azdır. Bir seride 111 hastada 16 kez komplikasyon oluşmuş, bunlar 13 hastada hafif ağrı, 3 hastada bölgesel şişlik, 2 hastada cilt altında hematoma, 1 hastada vazo-vagal senkop şeklinde olmuştur (22). Şimdiye kadar yayınlanmış İAB'ler içinde tiroide metastaz yapmış renal hücreli karsinomu olan bir olguda iğne traktusu implantasyonu görülmüştür (28). Diğer yayınlarda tiroid İAB'lerinde, minör intraglandüler hematoma, geçici bradikardi, trakeal delinme ve laringeal sinirin geçici zedelenmesinin çok az oranda görüldüğü bildirilmiştir (10, 22, 25). Çalışmamızda yapılan İAB'lerde komplikasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda 178 hastada yapılan F/S'ların duyarlılığı %69.56, özgüllüğü %98.7, yalancı pozitifliği %1.12, yalancı negatifliği %3.93 oranındadır. F/S'ların özgürlük oranının İAB'lerden biraz daha yüksek olmasına karşın, duyarlılık oranları her ikisinde de %69 bulunmuştur. Genel doğruluk oranı F/S'de daha yüksek, yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür. Ancak yalancı negatiflik oranı İAB ve F/S'de aynı olup, her ikisinde de %3.93'tür. İAB ve F/S arasında duyarlılık ve yalancı negatiflik açısından istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0.05$). Özgüllük ($p<0.005$), yalancı pozitiflik ($p<0.005$) ve genel doğruluk ($p<0.05$) oranları açısından İAB ve F/S arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur. Karsinomların tanısı açısından düşünüldüğünde, duyarlılık ve yalancı negatiflik oranları gözönüne alınırsa, İAB ve F/S'nin tanısallık değerleri arasında bir fark olmadığı görülmektedir. Hamburger ve arkadaşları 359 hastada İAB ve F/S sonuçlarını karşılaştırmışlar, İAB'nin %91, F/S'nin %70 oranında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (13). Böylece F/S için ayrıca para ve zaman harcamaktansa, İAB'lerin tek başına tanıda ve ameliyatın yönlendirilmesinde yeterli olacağını ileri sürmüşlerdir.

Walsh de atipik olgularda veya iyi diferansiyeli karsinom olgularında F/S'nin İAB'den üstün olmadığını bildirmiştir ((27). Folliküler adenom ve iyi fe-

ransiye folliküler karsinom arasındamki ayırıcı tanının F/S ile güç yapılabildiği, seri olarak kapsül ve damar kesitlerinin alınması gerektiği çeşitli yayınlarda ildirilmektedir (25, 26). Hatta, seri kesitler alınsa da folliküler neoplazmların histolojik tanısında, deneyimli patologlar arasında bile görüş ayrılıkları olabilmektedir (25). Chonkich de, çalışmalarında F/S'da %4.8 oranında tanısız yanlışlık yapıldığını, bunların %92'sinde tanının benigninden maligne değiştiğini bildirmiştir (7).

F/S ile %5-50 oranında yalancı negatiflik görülebilmektedir. Bu de, İAB'lerin bir çok yayında bildirilen yalancı negatiflik oranında yüksektir (25). Çalışmamızda yalancı negatiflik İAB ve F/S'da, ikisinde de %3.93 oranındadır ($p>0.05$).

Sonuç olarak İAB, cerrahi hasta seçiminde ve tiroid karsinomlarının ameliyat öncesi tanısında kullanılacak değerli bir yöntemdir. Ameliyat sırasındaki plan için ise, en az F/S kadar etkilidir. F/S, ancak, ameliyattan önce tesbit edilemeyen nodüllerde ve olası lenf nodu metastazlarının tanısında değerli olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Al-Sayer HM, Krukowski ZH, Williams AMM ve ark.: Fine needle aspiration cytology in isolated thyroid swellings: a prospective two year evaluation. *Br Med J*. 290: 1490 - 1492, 1985.
2. Ashcraft MW, Van Herle AJ: Management of thyroid nodules: II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*. 3: 297-322, 1981.
3. Barney PL: Pathology of thyroid cancer: Summary and update. *Laryngoscope* 94: 525-527, 1984.
4. Block MA, Miller JM, Kini SR: The potential impact of needle biopsy on surgery for thyroid nodules. *World J Surg*. 4: 737-745, 1980.
5. Boey J, Hsu C, Collins RJ: False-negative errors in fine-needle aspiration biopsy of dominant thyroid nodules: A prospective follow-up study. *World J Surg*. 10: 623-630, 1986.
6. Boey J, Hsu C, Wong J ve ark.: Fine-needle aspiration versus drill-needle biopsy of thyroid nodules: A controlled clinical trial. *Surgery* 91 (6): 611-615, 1982.
7. Chonkich GD, Petti CH, Goral W: Total thyroidectomy in the treatment of thyroid disease. *Laryngoscope* 97: 897-900, 1987.
8. Chu EW, Hanson TA, Goldman JM ve ark.: Study of cells in fine needle aspirations of the thyroid gland. *Acta Cytologica* 23 (4): 309-314, 1979.
9. Galle C, Hawk WA: Aspiration biopsy of thyroid nodules. *surg Gynecol Obstet* 136: 241-245, 1973.
10. Friedman NM: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Postgrad med*. 78 (6): 55-62, 1985.
11. Galen RS, Gambino SR: Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnosis. *Jonh Wiley and AMA*, New York, 1976.
12. Gardiner GW, Souza FM, Carydis B ve ark.: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: Results of a fiveyear experience and discussion of its clinical limitations. *J Otolaryngol*. 15 (3): 161-165, 1986.
13. Hamburger JI, Hamburger SW: Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 98 (2): 307-312, 1985.
14. Hanni CL, Bratt HJ, Dean RE ve ark.: Fine needle aspiration biopsy: a reliable diagnostic tool in the management of thyroid nodules. *Am Surg*. 50 (9) 485-487, 1984.
15. Harsoulis P, Leontsini M, Economou A ve ark.: Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: Comparative study of 213 operated patients. *Br J Surg*. 73 (6): 461-464, 1986.
16. Jones JD, Pittman DL, Sanders LR: Necrosis of thyroid nodules after fine needle aspiration. *Acta Cytologica* 29 -32, 1985.
17. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI: Problems in the cytologic diagnosis of the cold thyroid nodule in patients with lymphocytic thyroiditis. *Acta Cytologica* 25 (5): 506-512, 1981.
18. Lo Gerfo P, Colacchio T, Caushaj ve ark: Comparison of fine-needle and coarse-needle biopsies in evaluating thyroid nodules. *Surgery* 92 (5): 835-838, 1982.
19. Löwhagen T, Granberg P, Lundall G: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *SCNA* 59 (1): 3-18, 1979.
20. Martin HE, Ellis EB: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg*. 92: 169-181, 1930.
21. Malone JM, Bean B, Laguna J ve ark.: Diagnosis of carotid artery stenosis. Comparison of oculoplethysmography and Boppler supraorbital epamination. *Ann Surg*. 191: 347-354, 1980.
22. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu EW ve ark.: Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch intern Med*. 144: 1169-1173, 1984.
23. Rojeski MT, Charib H: Nodular thyroid disease: Evaluation and management. *N Engl J Med*. 313 (7): 428-434, 1985.
24. Rosen IB, Wallace C, Strawbridge Hg ve ark.: Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 90 (4): 747-756, 1981.
25. Silverman JF, West RL, Larkin W ve ark.: The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *cancer* 57 (6): 1164-1169, 1986.
26. Wade JSH: The management of malignant thyroid tumors. *Br J Surg*. 70: 253-255, 1983.
27. Walfish PC, Ilazani E, Strawbridge HTC ve ark.: Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assesment and management of hypo-functioning thyroid hodule. *Ann int Med*. 87: 270-274, 1977.
28. Wang Chiu-an, Vickery AL, Maloof F: Needle biopsy of the thyroid. *Surg Gynecol Übstet*. 143: 365-368, 1976.