

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Vakalarda Tiroid Nodüllerinin İncelenmesi

Investigation of Thyroid Nodules in Patients with Chronic Renal Failure

İdris Şahin¹, Lokman Eminbeyli², Ömer Etlik³, Rıdvan Mercan², Mustafa Kayan³, Doğan Koca², Cevat Topal¹, Reha Erkoç¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Nefroloji BD

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) tiroid fonksiyonları birçok yolla etkilenmektedir. Ayrıca KBY’de guatr, tiroid nodülü ve tiroid kanseri sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir. Çalışmamızda KBY’li vakalarımızda tiroid nodülü ve guatr sıklığını araştırdık. Ayrıca tiroid nodülü saptanan vakalarda nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Ağustos 2001-Ocak 2003 tarihleri arasında takip edilen, KBY tanısı konulan 226 vaka dahil edildi. Tiroid nodülleri, ultrasonografik (USG) değerlendirme ile araştırıldı. Tüm vakalarda tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimyasal testler yapıldı. Tiroid nodülü saptanan vakalarda nodüllerin İİAB ile sitopatolojik incelemesi yapıldı. Tiroid nodülü saptanan vakalarda tiroid nodülü ile yaş, cinsiyet, KBY süresi renal replasman tedavisi (RRT) arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 124’ü erkek, 102’si kadın, toplam 226 vaka dahil edildi. vakaların 136’sı hemodiyaliz (HD), 21’i sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve 69’u prediyaliz evresinde takip edilmekteydi. Erkek/kadın oranı 1.21 bulundu. Yaş ortalaması 48.81±16.14 yıldır. Toplam 226 vakanın 64’ünde (%28.3) guatr saptandı. KBY’li vakalarımızın 53’ünde (%23.4) USG incelemesiyle nodül saptandı. Tiroid nodülü saptanan vakaların 23’üne tiroid İİAB yapıldı; 30 vakada çeşitli nedenlerle (girişimi kabul etmeme, adres değişikliği, mortalite vb) biyopsi işlemi gerçekleştirilemedi. Yaş ile tiroid nodülü gelişimi arasında belirgin ilişki saptandı (p<0.004). Vakaların büyük bir kısmında tiroid nodülleri benign bulunurken, iki vakada şüpheli sonuç alındı, bir vakadaysa malign nodül saptandı.

Sonuç: KBY’li vakalarda tiroid nodülü ve guatr sıklığı belirgin olarak artmıştır. Sitopatolojik değerlendirmede tiroid nodüllerinin çoğunlukla benign karakterde olduğu görülmüştür. Tiroid nodüllerinin yaşla belirgin bir ilişkisi varken; tiroid fonksiyonları, cinsiyet, serum albümin, PTH, kolesterol düzeyleri, KBY ve RRT süresi ile ilişkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, SAPD, tiroid nodülü, guatr, tiroid İİAB

ABSTRACT

Aim: Chronic renal failure (CRF) affects thyroid functions in multiple ways. Goiter, thyroid nodules and thyroid cancer are more common in

patients with chronic renal failure than in general population. In this study, we aimed to investigate the prevalence of thyroid nodules, and goiter in patients with CRF. Cytopathological evaluation of thyroid nodules was performed using fine needle aspiration biopsy (FNAB).

Material and methods: We included 226 patients who were diagnosed with CRF and were followed up at Department of Nephrology, Yüzüncü Yıl University School of Medicine Training Hospital between August, 2001 and January, 2003. Thyroid nodules were evaluated with ultrasonography. Thyroid function tests and routine biochemical tests were performed in all patients. Cytopathological assessment of thyroid nodules was done by using thyroid fine needle aspiration biopsy. We examined the relationship between thyroid nodules and age, gender, duration of chronic renal failure and renal replacement therapy.

Results: The study included 226 patients (124 male and 102 female; M/F=1.21), consisting of 136 hemodialysis (HD), 21 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), and 69 predialysis patients. Mean age was 48.81±16.14 years. Goiter was detected in 64 of 226 patients (28.3%). Thyroid nodules were found in 53 patients (23.4%) by using ultrasonography (USG). Fine needle thyroid aspiration biopsy was performed in 23 patients and could not be performed in 30 patients for various reasons (e.g. mortality, migration, refusal of the procedure, etc.). We found a statistically significant relationship between age and thyroid nodules (p<0.004). The presence of thyroid nodules and goiter did not relate to gender, modality of renal replacement therapy, or duration of chronic renal failure and renal replacement therapy. In histopathological examination of thyroid nodules, malignancy was detected in one patient, two patients were diagnosed as suspects and the rest was benign.

Conclusion: The prevalence of thyroid nodules and goiter were significantly increased in patients with chronic renal failure. Thyroid nodules were benign on histopathological examination in the majority of the patients. Although there was a significant relationship between thyroid nodules and age; there was no significant relationship between thyroid nodules and thyroid functions, gender, levels of serum cholesterol, parathormon and albumin, or duration of chronic renal failure and renal replacement therapy.

Keywords: Chronic renal failure, CAPD, thyroid nodule, goiter, thyroid FNAB

Nefroloji Dergisi 2004;13 (1) 11-15

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. İdris Şahin

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Nefroloji BD Maraş Cad. 65200 VAN

Tel: (0432) 216 47 10 / 10 37-20 37; GSM: (0532) 447 59 88; Faks: (0432) 216 75 19; e-mail: sahinidris@hotmail.com

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok yolla tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir. Doluşan tiroid hormon konsantrasyonundaki azalma, periferde tiroid hormon metabolizmasındaki değişiklikler, taşıyıcı proteinlere bağlanmadaki bozukluklar, tiroid hormon içeriğinin azalması, tiroid glandındaki iyot depolanmasında artma gibi nedenlere bağlı olarak tiroid fonksiyonları etkilenmektedir (1).

Büyük popülasyonlarda yapılan çalışmalarda erişkinlerde tiroid nodül sıklığı %3-7 oranında bildirilmiştir ve adolesan dönemden itibaren yaşla birlikte artış gösterir (2). KBY'si olan vakalarda tiroid nodülü ve tiroid kanseri görülme sıklığı genel popülasyona göre yaklaşık olarak üç kat yüksektir (3).

Çalışmamızda, KBY tanısı konulan, takipleri yapılan, tiroid USG sonucunda tiroid nodülü saptanan vakalarda, nodüllerin ince iğne aspirasyon materyalinin incelenmesi ve nodüllerin tiroid fonksiyonlarıyla, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya anamnez, klinik ve laboratuvar incelemeleri ile kronik böbrek yetmezliği tanısı konulmuş, serum kreatinin değeri

USG incelemesi yapıldı. USG işlemi, hasta sırt üstü yatar pozisyonda, boyun alttan yastıkla desteklenmiş, arkaya doğru hiperekstansiyon pozisyonunda iken yapıldı. Her iki tiroid lobu standart olarak transvers ve longitudinal pozisyonda tarandı. Tiroid USG işlemi Hitachi EUB 315 (Hitachi, Tokyo, Japonya) cihazı ile 7.5 MHz yüksek frekanslı doğrusal dizi transdüktör (*linear array transducer*) kullanılarak yapılmıştır.

Tiroid USG sonucunda nodül saptanan vakalara, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İİAB, ucuna 22 G iğne takılmış 10 cc'lik enjektör ile gerçekleştirildi. Boyun bölgesi %10'luk povidon iyotla silindi. En az 5 dakika beklendikten sonra biyopsi yapıldı. Hiçbir vakaya lokal anestezi uygulanmadı. İğne ucu negatif basınçla nodülün farklı yerlerine uygulanarak örnekler alındı.

Biyopsi materyalinin sitopatolojik incelemesi yapıldı. Sitopatolojik değerlendirmede, literatürde farklı sınıflandırmalar mevcuttur (5-9). Çalışmamızda İİAB sonuçları malign, şüpheli malign ve benign olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

KBY tanısı alıp total veya subtotal tiroidektomi operasyonu geçirenler, tiroid hormon tedavisi veya antitiroid ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca akut böbrek yetmezliği tanısı alan vakalarla; halen fonksiyone böbreği olan, böbrek transplant alıcısı olan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların serum TSH (tiroid stimulan hormon), to-

Tablo 1. Çalışmaya katılan vakaların renal replasman tedavi çeşitleri, yaş ve KBY takip süreleri

Hasta grubu	Hasta sayısı n	Yaş (yıl)		Takip-tedavi süresi (ay)	
		Alt-üst sınır	Ortalama	Alt-üst sınır	Ortalama
Hemodiyaliz	136	17-77	49.04±15.58	1-108	29.92±29.76
SAPD	21	16-71	43.00±17.99	1-34	10.33±10.22 ^a
Prediyaliz	69	17-81	50.12±16.51	1-180	22.30±34.30
KBY (toplam)	226	16-86	48.81±16.14	1-180	28.81±32.08

a: p < 0.05

2.0 mg/dl'nin üzerinde olan ve prediyaliz dönemde izlenen vakalar, ünitemizde hemodiyaliz (HD) tedavisi gören veya başka merkezde HD gören ancak çeşitli nedenlerle ünitemize yatırılan vakalar, ünitemizde sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi gören hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen vakaların tiroid nodülleri fizik muayene ve ultrasonografik (USG) inceleme ile konuldu. Tüm hastaların ultrasonografik incelemeleri iki farklı radyolog tarafından yapıldı. Tiroid ve paratiroid

Tablo 2: KBY'li hastalarda USG değerlendirme ile elde edilen guatr ve tiroid nodül sonuçları

USG sonucu	Vaka sayısı (n)	Oran (%)
Normal	162	71.7
Tek nodül	28	12.4
İki nodül	12	5.3
Multinodüler	13	5.7
Diffüz guatr	11	4.9
Toplam	226	100

Tablo 3: Farklı RRT modalitesi alan vakalarda tiroid nodül oranları

Hasta grubu	Tiroid nodül (+)	Tiroid nodül (-)	Oran (%)	P değeri
Hemodiyaliz	40	96	29.4	AD
SAPD	7	14	33.3	AD
Prediyaliz	17	52	24.6	AD
Toplam	64	162	28.7	AD

AD: Anlamlı değil

Tablo 4: Tiroid nodülü olan ve olmayan vakaların tiroid hormon düzeyleri, yaş, renal replasman tedavi süreleri ve bazı laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Parametre	Tiroid nodül (+)(n=53)	Tiroid nodül (-) (n=173)	P değeri
Yaş (yıl)	50.7 ± 13.4	48.0 ± 17.1	AD
KBY süresi (ay)	30.9 ± 33.6	26.7 ± 25.9	AD
HD süresi (ay)	26.7 ± 25.9	19.5 ± 21.9	AD
PD süresi (ay)	6.60 ± 3.22	12.2 ± 12.0	AD
Kolesterol	152.9 ± 48.8	152.9 ± 51.0	AD
Albümin	3.29 ± 0.69	3.26 ± 0.59	AD
PTH	361.3 ± 404.9	331.6 ± 285.5	AD
TT3	58.9 ± 17.8	59.4 ± 19.1	AD
TT4	5.88 ± 2.25	6.40 ± 4.88	AD
ST3	2.27 ± 0.85	2.27 ± 0.92	AD
ST4	0.98 ± 0.44	0.93 ± 0.30	AD
TSH	1.74 ± 2.25	1.90 ± 1.58	AD

Tablo 5: Tiroid nodülü saptanan vakaların sonuçları

Nodül sayısı	Biyopsi (+)	Biyopsi (-)	Benign	Malign	Şüpheli
1	9	19	8	0	1
2	6	6	5	0	1
>2	8	5	5	1	2
Toplam	23	30	18	1	4

tal T3 (TT3), total T4 (TT4), serbest T3 (ST3), serbest T4 (ST4) düzey tayinleri IMMULITE 2000 (BIODPC, Los Angeles, ABD) cihazında radyoimmunoassay (RIA) metodu ile Immulyte marka ticari kitlerle çalışıldı. TSH için birim olarak $\mu\text{IU/ml}$, TT3 ve ST4 için ng/ml , TT4 için $\mu\text{g/ml}$, ST3 için pg/ml kullanıldı.

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. *Post Hoc* Tukey testi ile anlamlı farklılık gösteren grup saptandı. Ayrıca bazı karşılaştırmalar için χ^2 testi, Student *t* testi kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar SPSS for Windows bilgisayar programının 10.0 versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya 124'ü erkek, 102'si kadın toplam 226 vaka dahil edildi. Vakaların 136'sı hemodiyaliz (HD), 21'i sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve 69'u prediyaliz evresinde takip edilmekteydi. Erkek/kadın oranı 1.21 bulundu. Yaş ortalaması 48.81 ± 16.14 yılı. Vakalarımızın yaş ve takip süreleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Toplam 226 vakanın 65'inde (%28.76) guatr saptandı. KBY'li vakalarımızın 53'ünde (%23.45) tiroid USG ile nodül saptandı. Tiroid nodülü saptanan vakaların 23'üne tiroid İİAB yapılırken; 30 vakada çeşitli nedenlerle (girişimi kabul etmeme, adres değişikliği, mortalite v.b.) biyopsi işlemi gerçekleştirilemedi (**Tablo 2, 3, 5**).

Tiroid nodülü saptanan ve saptanmayan vakaları-mızdaki KBY ve renal replasman tedavisi (RRT) sürele-ri, tiroid hormon sonuçları, PTH, albümin, kolesterol sonuçları **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Yaşla tiroid nodülü gelişimi arasında istatistiksel ola-rak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.004$).

Tartışma

Yapılan çalışmalar, KBY'li hastalarda tiroid bezi hac-minin sağlıklı kontrollere göre arttığını göstermiştir. Sağ-lıklı kişilerde ortalama tiroid hacmi 17 ml (10-22 ml) iken üremik vakalarda bu değer 24 ml (8-43 ml) bulun-muştur. Tiroid hacimlerindeki değişikliklerin tiroid fonk-siyonları üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (4).

KBY'li hastalarda guatr sıklığı değişkenlik göstermek-tedir. İngiltere ve Danimarka'da KBY'li populasyonda gu-atr sıklığı %0 olarak bildirilirken; ABD'de bu oran %58 olarak bildirilmiştir (4,10). Lin ve arkadaşları ise 221 üre-mik hastayı kapsayan çalışmalarında nodüler guatr oranını %54.8 bulmuşlardır. Bu oran sağlıklı kontrollerde %21.5 olarak bulunmuştur (11). Miki ve arkadaşları ise, yaptıkları çalışmada, hemodiyalize giren kadın hastalarda tiroid nodül sıklığını %55, sağlıklı kadınlarda %21 olarak bulmuşlardır (12). Öte yandan, Aksoy ve arkadaşları Van yöresinde sağlıklı popülasyonda guatr sıklığını %12.1 ola-rak saptamıştı (13). Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde guatr sıklığını araştırmamıza karşın; KBY populasyonu-muzda guatr sıklığını %28.7 olarak saptadık. Her iki ça-lışma farklı zamanlarda ve farklı popülasyonlarda yapı-lmasına rağmen guatr oranları arasında belirgin farklılık mevcuttu (**Tablo 3**). Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

KBY'li hastalarda tiroid nodül sıklığı açısından fark-lı serilerde farklı tanı metotları ile farklı sonuçlar bildi-rilmiştir. Otopsi serilerinde %50-75 arasında oranlar bil-dirilirken; yüksek rezolüsyonlu USG ile %13-40 arasın-da nodül sıklığı bildirilmiştir (2). Çalışmamızda tiroid nodül sıklığını USG yöntemiyle tüm KBY vakalarında %24.3 olarak saptadık. Sonuçlarımız literatür bulgularını desteklemektedir (**Tablo 3**).

Lin ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, tiroid nodül varlığının yaş, hemodiyaliz süresi, serum parathormon (PTH) ve TSH düzeyleri ile ilişkisini saptamamışlardır (12). Çalışmamızda yaş, RRT modalitesi, serum PTH, al-bümin, kolesterol düzeyleri ile tiroid nodül gelişimi ara-sında ilişki saptanmamıştır (**Tablo 4**).

Lin ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada renal replasman tedavisi (RRT) tipinin guatr sıklığı üzerine et-kisinin olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hem hemodiyaliz, hem de periton diyalizi tedavisinin tiroid nodülü sıklığı üzerine etkisi saptanmadı (Tablo 3,4).

Kaptein ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, hemo-diyalize giren vakalarda hemodiyaliz süresi ile guatr sıklığı arasında ilişki saptamıştır. Hemodiyaliz süresi art-tıkça guatr sıklığının da arttığı bildirilmiştir. Bir yıldan uzun süredir hemodiyalize girenlerde guatr sıklığı %50 iken; bir yıldan daha kısa süredir hemodiyaliz tedavisi görenlerde guatr sıklığı %39 bulunmuştur (10). Öte yan-dan başka bir çalışmada ise guatr ile hemodiyaliz süre-si arasında ilişki saptanmamıştır (11). Çalışmamızda he-modiyaliz süresinin hem tiroid nodülü gelişimi, hem de guatr gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda tiroid nodülleri için kadın/er-kek oranı 4-5/1 olarak bildirilmiştir (2,5,6). Çalışmamız-da KBY populasyonumuzda kadın hastalarda erkek hastalara göre daha fazla tiroid nodülü saptandı, ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.09$).

Tiroid nodüllerinde biyopsi en seçkin tanı yöntemi-dir. Hem tanı değeri yüksektir, hem de komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Özellikle İİAB en seçkin tanı yöntemi olmuştur (2). Tiroid İİAB sonucu %60 vakada benign gelmektedir. Vakaların % 20'sinde sonuç malign gelmekte, kalan %20 vakada ise şüpheli sonuç gelmek-tedir (14,15). Çalışmamızda tiroid nodülü saptanan tüm vakalara biyopsi yapılması planlandı, ancak belirtilen işlemi kabul etmeme, adres değişikliği, mortalite gibi çeşitli nedenlerle biyopsi işlemi vakaların önemli bir kısmında yapılamadı. Biyopsi yapılan vakalarımızın yaklaşık olarak %80'inde sonuç benign, %5'inde ma-lign, %15'inde ise şüpheli gelmiştir. Bulgularımız litera-türle paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak; KBY'li vakalarda tiroid nodülü ve gu-atr sıklığı belirgin olarak daha yüksektir. Sitopatolojik değerlendirilmede, tiroid nodülleri çoğunlukla benign karakterde görülmüştür. KBY hastalarındaki tiroid no-düllerinin tiroid fonksiyonları, yaş, cinsiyet, KBY ve RRT süresi, serum albümin, PTH, kolesterol, tiroid oto-antikörleri ile ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Lim VS. Thyroid metabolism. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Massry and Glasscock Textbook of Nephrology. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth edition, London, 2000, pp: 1361-1365.
2. Wartofsky L, Ahmann AJ. The thyroid nodule. In: Becker KL (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Third edition, London, 2000, pp: 374-382.
3. Kaptein EM. Abnormalities of thyroid function in chronic dialysis patients. In: Nissenson AR, Fine RN (eds). Dialysis therapy. Han-ley & Belfus Inc, 3rd edition, Philadelphia, 2001, pp: 361-373.
4. Hegedus J, Andersen JR, Poulsen LR, Perrild H, Holm B, Gund-toft E, Hansen JM. Thyroid gland volume and serum concentrati-

- ons of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985; 40:171-174.
5. Gürel FS. Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2:21-26.
 6. Miller JM. Evaluation of thyroid nodules: Accent on needle biopsy. *Med Clin North Am* 1985;69:1063-1077.
 7. Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assesment of thyroid swellings. *J Clin Pathol* 1997;50:941-943.
 8. Şen N, Akbulut M, Çallı Demirkan B, Düzcen E. Nisan 1996-Haziran 2001 döneminde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İncelenen tiroid ince iğne aspirasyonlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;7:33-37.
 9. Kılıçturgay S, Özgüç H, İrgil C, Sadıkoğlu Y, Yerci Ö, Bilgel H. Tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi karara etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1993;9:260-267.
 10. Kaptein EM, Quinon-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ, Massry SG. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:187-197.
 11. Lin CC, Chen TW, Ng YY, Chou YH, Yang WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:516-521.
 12. Miki H, Oshimo K, İnoue H, Kawano M, Tanaka K, Komaki K, Uyama T, Kawauchi M, Minakuchi J, Kawashima S, Monden Y. Thyroid nodules in female uremic patients on maintenance hemodialysis. *J Surg Oncol* 1993;54:216-218.
 13. Aksoy H, Erkoç R, Sayarlioğlu M, Dilek İ, İlhan M, Alıcı S, Topal C, Uygan İ. Van ili çevresinde guatr tarama çalışması ve 60 yaş üzeri bireylerde tiroid fonksiyonları. XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 1998, İstanbul.
 14. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 1993;328(8):553-9.
 15. Burch HB. Evaluation and management of the thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24 (4):663-710.