

The Result of Fine- Needle- Aspiration of Thyroid Nodule in Patient Referred to Imam Hospital Sari 2003-2011

Adeleh Bahar,
Zahra Kashi,
Azra Akha

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 8, 2011 ; Accepted June 16, 2012)

Abstract

Background and purpose: The prevalence of malignancy in thyroid nodules have been reported 1-10%. Epidemiological studies suggest that thyroid cancer incidence is rising over the last 20 years. The aim of this study was to evaluate the results of fine needle aspiration of thyroid nodules in patients referred to Imam Khomeini hospital in recent decades (2003-2011) in Sari.

Materials and methods: This is a cross sectional, retrospective study. The results of cytology were recorded and compared with pathology results. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of fine needle aspiration for prediction of malignancy were assessed.

Results: The study population included 2002 patients with thyroid nodules, 210 cases were male (10.5%) and 1792 women (89.5%). Cytology results in 1598 cases (79.8%) were benign, 205(10.2 %) unsatisfactory, 53(2.6 %) suspicious and 146 (7.3 %) malignant. 217 reports of pathology results of patients with thyroidectomy were available, 153(70.5%) specimens were benign and 64 (29.5%) malignant. The sensitivity of fine needle biopsy was 81.2% and specificity, 75.1%. positive predictive value(PPV) and negative predictive value(NPV) were 63.4% and 93.5 percent respectively.

Conclusion: According to the results of this study, thyroid fine needle aspiration is still a good way to predict thyroid malignancy and the incidence of thyroid malignancy in our patients has not increased in recent decades.

Key words: Thyroid nodules, thyroid malignancy, FNA, fine needle aspiration

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(90): 11-16 (Persian).

بررسی نتایج آسپیراسیون سوزنی ظریف در بیماران با ندول تیروئید مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر ساری- سال های ۱۳۸۹-۱۳۸۲

عادلہ بہار

زہرا کاشی

عذرا اخی

چکیده

سابقہ و ہدف: شیوع بدخیمی در گرہ تیروئید بین ۱۰-۱ درصد گزارش شدہ است و مطالعات ہمہ گیرشناسی حاکی از آن است کہ شیوع سرطان تیروئید طی ۲۰ سال اخیر رو بہ افزایش است. ہدف از انجام این مطالعہ بررسی نتیجہ آسپیراسیون سوزنی ظریف ندولہای تیروئید در بیماران مراجعہ کنندہ بہ مرکز آموزشی- درمانی امام خمینی (رہ) شہر ساری در بین سالہای ۸۹-۸۲ بود.

مواد و روش ہا: مطالعہ حاضر یک مطالعہ cross sectional و رتروسپکتیو است کہ پروندہ بیماران کہ جہت نمونہ برداری ندول تیروئید بین سالہای ۸۹-۸۲ بہ بیمارستان امام خمینی مراجعہ داشتند مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی انواع سیتولوژی محاسبہ شد و با استفادہ از نتیجہ پاتولوژی، حساسیت و اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آسپیراسیون سوزنی ظریف در پیشگوی بدخیمی تیروئید ارزیابی گردید.

یافتہ ہا: جمعیت مورد مطالعہ شامل ۲۰۰۲ بیمار با ندول تیروئید بود کہ ۲۱۰ مورد مرد (۱۰/۵ درصد) و ۱۷۹۲ مورد زن (۸۹/۵ درصد) بودند. نتیجہ سیتولوژی ۱۵۹۸ مورد (۷۹/۸ درصد) خوش خیم، ۲۰۵ مورد ناکافی (۱۰/۲ درصد)، ۵۳ مورد مشکوک (۲/۶ درصد) و ۱۴۶ مورد (۷/۳ درصد) بدخیم گزارش شد. از کل بیماران بررسی شدہ در ۲۱۷ مورد نمونہ تیروئید کتومی آنہا جہت بررسی ہیستوپاتولوژی در دسترس بود کہ از این تعداد، ۱۵۳ مورد (۷۰/۵ درصد) خوش خیم و ۶۴ مورد (۲۹/۵ درصد) بدخیم گزارش گردید. میزان حساسیت نمونہ برداری سوزنی ظریف در یافتن گرہہای بدخیم تیروئید ۸۱/۲ درصد و میزان ویژگی یا اختصاصی بودن آن ۷۵/۱ درصد محاسبہ شد. ارزش اخباری مثبت ۶۳/۴ درصد و ارزش اخباری منفی ۹۳/۵ درصد بہ دست آمد.

استنتاج: با توجہ بہ نتیجہ بہ دست آمدہ، نمونہ برداری تیروئید همچنان بہ عنوان روش مناسبی جہت پیش بینی بدخیمی تیروئید است و در بیماران ما شیوع بدخیمی تیروئید در طی سالہای ۸۹-۸۲ افزایش نیافتہ است.

واژہ های کلیدی: ندول تیروئیدی، نمونہ برداری سوزنی تیروئید، بدخیمی تیروئید

مقدمہ

یکی از شایع ترین علل مراجعہ بیماران بہ کلینیک بیماریہای غدد اختلات تیروئید بہ ویژه ضایعات گرہہای منفرد یا متعدد است. شیوع گرہ متعدد تیروئید در امریکای شمالی از ۷-۴ درصد و در کشور ما حدود

E mail: zkashi@yahoo.com

مؤلف مسئول: زہرا کاشی- ساری: بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

۱. گرہ داخلی، دانشکدہ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۸/۱۷ تاریخ ارجاع جہت اصلاحات: ۹۰/۱۱/۳ تاریخ تصویب: ۹۱/۳/۲۷

۸/۳ درصد در زنان و ۳ درصد در مردان و به طور کلی حدود ۵/۹ درصد گزارش شده است (۱-۳). گرچه شیوع بدخیمی در گره تیروئید بین ۱۰-۱ درصد برآورد شده است اما مطالعات همه گیرشناسی حاکی از آن است که شیوع سرطان تیروئید طی ۲۰ سال گذشته رو به افزایش است (۴-۶) نمونه برداری سوزنی تیروئید روش اصلی و اولیه بررسی گره‌های بزرگ تر از ۱۰ میلی‌متر است (۷). در مطالعات مختلف این روش از حساسیت حدود ۶۵-۹۸ درصد و ویژگی حدود ۷۲-۱۰۰ درصد برخوردار بوده است (۸-۹). هدف اصلی آسپیراسیون سوزنی کشف ضایعات بدخیم تیروئید نیازمند به جراحی است. این اقدام تشخیصی روشی ساده و مقرون به صرفه است (۱۰) و در تمام گروه‌های سنی از قابلیت یکسانی برخوردار است (۱۱).

در مطالعات مختلف نتایج سیتولوژیک آسپیراسیون سوزنی گره تیروئید در ۶۸-۷۸ درصد ندول‌ها خوش خیم، ۲۳-۵/۸ درصد بدخیم (۱۲-۱۴) و همچنین ارزش اخباری مثبت ۱۰۰-۴۶ درصد و ارزش اخباری منفی آن ۹۷-۶۹ درصد گزارش شده است (۱۵-۱۷).

با توجه به افزایش شیوع سرطان تیروئید طی ۳۰ سال گذشته (۵) و این که افزایش ید دریافتی می‌تواند سبب افزایش بروز ندول تیروئید گردد (۲۰)، هدف از انجام این مطالعه بررسی نتایج آسپیراسیون سوزنی ظریف ندول‌های تیروئید در بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی (ره) شهر ساری طی سال‌های ۸۹-۸۲ بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه cross sectional و رتروسپکتیو بود. ابتدا پرونده بیماران که جهت نمونه برداری ندول تیروئید بین سال‌های ۸۹-۸۲ به بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه داشتند مورد بررسی و اطلاعات مربوط به سن، جنس، تعداد گره، اندازه گره (بر اساس نتایج سونوگرافی) از پرونده خارج و در

پرسشنامه ثبت شد. سپس با مراجعه به بخش پاتولوژی، نتایج سیتولوژی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج سیتولوژی بر اساس گزارش بخش پاتولوژی به چهار دسته: خوش خیم، ناکافی، مشکوک و بدخیم تقسیم شد. در بیمارانی که تیروئید آن‌ها به هر دلیل اعم از سیتولوژی مشکوک یا بدخیمی یا موارد دیگر تحت جراحی قرار گرفته شده بود نتایج پاتولوژی مورد بررسی قرار گرفته، با نتایج سیتولوژی مقایسه گردید. پس از جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS، از آمار توصیفی جهت بررسی فراوانی و میانگین داده‌ها استفاده شد و در نهایت با استفاده از نتایج پاتولوژی حساسیت و اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آسپیراسیون سوزنی ظریف محاسبه گردید و با $(p < 0/05)$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ابتدا آن دسته از بیمارانی که در طی سال‌های ۸۹-۸۲ جهت انجام نمونه برداری سوزنی تیروئید به این مرکز مراجعه کرده بودند، مشخص و نتیجه سیتولوژی آن‌ها استخراج شد. همچنین آن دسته از بیمارانی که پس از نمونه برداری تحت عمل جراحی تیروئید قرار گرفته بودند مشخص و نتیجه پاتولوژی آن‌ها ثبت شده و مورد ارزیابی قرار گرفت. جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۰۰۲ بیمار با ندول تیروئیدی، شامل ۲۱۰ مورد مرد (۱۰/۵ درصد) و ۱۷۹۲ مورد زن (۸۹/۵ درصد) بود و میانگین سنی بیماران $42/6 \pm 13/4$ سال با طیف سنی ۸۳-۹ سال بود. در ۱۹۵۸ مورد، منفرد یا متعدد بودن گره‌ها و موقعیت مکانی گره نمونه برداری شده در پرونده ثبت شده بود. ۶۶ درصد افراد ندول متعدد و ۳۴ درصد ندول منفرد داشتند. ۱۰۳۷ مورد از ندول‌ها (۵۳ درصد) در لوب راست، در ۷۸۶ بیمار (۴۰/۱ درصد) ندول در لوب چپ، در ۴۴ مورد (۲/۲ درصد) هر دو لوب و در ۹۱ مورد باقی مانده (۴/۷ درصد) در ایسموس قرار داشت. طبق گزارش

جدول شماره ۱: مقایسه نتایج سیتولوژی و پاتولوژی در نمونه های بیماران تیروئیدکتومی شده مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) - ساری - سال های ۸۹-۸۲

سیتولوژی	پاتولوژی	بدخیم درصد	خوش خیم درصد	جمع کل درصد
بدخیم	۶۸/۳	۳۱/۷	۱۰۰	
خوش خیم	۶/۵	۹۳/۵	۱۰۰	
مشکوک	۵۰	۵۰	۱۰۰	

میزان حساسیت نمونه برداری سوزنی ظریف در یافتن گره های بدخیم تیروئید ۸۱/۲ درصد و میزان ویژگی یا اختصاصی بودن آن ۷۵/۱ درصد محاسبه شد. ارزش اخباری مثبت (Positive predictive value) ۶۳/۴ درصد و ارزش اخباری منفی (Negative predictive value) ۹۳/۵ درصد به دست آمد.

بحث

مطالعه حاضر که بر روی ۲۰۰۲ نمونه سیتولوژی از نمونه برداری سوزنی گره تیروئید انجام شد بر اساس نتایج سیتولوژی ۱۵۹۸ مورد از گره های بررسی شده (۷۹/۸ درصد) خوش خیم ۲۰۵ مورد ناکافی (۱۰/۲ درصد)، ۵۳ مورد مشکوک (۲/۷ درصد) و ۱۴۶ مورد (۷/۳ درصد) بدخیم بودند. در مطالعه انجام شده حدود ۱۰ سال قبل در این مرکز بر روی ۲۵۰ مورد نمونه آسپیراسیون سوزنی گره تیروئید، ۸۷/۲ درصد نمونه ها خوش خیم و ۱۱/۲ درصد انواع بدخیمی تیروئید بودند (۲۴). اما در تعدادی دیگر از مطالعات شیوع سیتولوژی خوش خیم از ۹۳/۹-۶۸/۶ درصد، بدخیمی از ۲۲-۵/۲ درصد، نمونه های مشکوک بین ۶/۴-۳ درصد و نمونه های ناکافی حدود ۱۰/۳-۱/۲ درصد گزارش شدند (۱۴-۱۲، ۲۴). در این مطالعه ۸۹/۵ درصد بیماران زن و ۱۰/۵ درصد مرد بودند که این آمار مشابه با مطالعه قبلی انجام شده در این مرکز و همچنین مطالعات متعدد دیگر، شیوع بالاتر اختلالات تیروئید و اتوایمیون را در زنان نشان می دهد (۱۴-۱۲، ۲۳، ۲۴).

سیتولوژی، ۱۵۹۸ مورد از گره های نمونه برداری شده (۷۹/۸ درصد) خوش خیم، ۲۰۵ مورد ناکافی (۱۰/۲ درصد)، ۵۳ مورد مشکوک (۲/۷ درصد) و ۱۴۶ مورد (۷/۳ درصد) بدخیم بودند. میزان بدخیمی در مردان ۹/۵ درصد و در زنان ۷ درصد بود ($p=0/08$). سن افراد با گره بدخیم با افراد بدون بدخیمی اختلاف معنی دار نداشت ($p=0/2$ ، $41/2 \pm 11/7$ در مقابل $39/7 \pm 13/3$).

۵۶/۷ درصد از گره های بدخیم در سمت راست بود و میزان بدخیمی در گره های منفرد و متعدد به ترتیب ۸/۶ و ۵ درصد بود ($p=0/006$). نتایج سونوگرافی و اندازه ندول در ۱۷۹۲ بیمار در پرونده ثبت شده بود در ۱۶ مورد از بیماران (۰/۹ درصد) اندازه ندول نمونه برداری شده کوچک تر از ۱۰mm بود. در ۱۴۳۵ مورد (۸۰/۱ درصد) اندازه ندول بین ۱۰-۴۰ میلی متر و در باقی بیماران، ۳۴۱ مورد (۱۹ درصد) سایز ندول بزرگ تر از ۴۰ میلی متر بود. بیشترین شانس بدخیمی بر اساس سیتولوژی به ترتیب عبارت بود از: ۸/۵ درصد در ندول های با اندازه بزرگ تر از ۴۰ میلی متر، ۷/۱ درصد در ندول های با اندازه ندول بین ۱۰-۴۰ میلی متر و هیچ کدام از ندول های با اندازه کوچک تر از ۱۰mm بدخیم گزارش نشد. از کل بیماران بررسی شده در مجموع ۲۱۷ مورد نمونه تیروئیدکتومی آنها جهت بررسی هیستوپاتولوژی در دسترس بود از این تعداد، ۱۵۳ مورد (۷۰/۵ درصد) خوش خیم و ۶۴ مورد (۲۹/۵ درصد) بدخیم گزارش گردید. طبق گزارش پاتولوژی موارد بدخیم شامل ۵۸ مورد (۹۰/۶ درصد) پاپیلاری، ۱ مورد (۱/۶ درصد) موارد فولیکولر، ۱ مورد (۱/۶ درصد) مدولاری، ۲ مورد (۳/۱ درصد) آناپلاستیک و ۲ مورد (۳/۱ درصد) هرتل سل کارسینوما بودند. از ۱۲۳ مورد که در سیتولوژی خوش خیم گزارش شده بودند ۸ مورد (۶/۵ درصد) در پاتولوژی بدخیم گزارش شد. جدول شماره ۱ مقایسه نتایج سیتولوژی و پاتولوژی را در بیماران تیروئیدکتومی شده نشان می دهد.

گره‌های تیروئید در ۶۶ درصد افراد مورد مطالعه متعدد و در ۳۴ درصد موارد منفرد بود در حالی که نتایج مطالعات دیگر از ندول منفرد حدود ۹۲/۳-۸۰/۸ درصد و از ندول متعدد ۱۹/۲-۷/۷ درصد بود که شاید به این دلیل باشد که تعیین متعدد یا منفرد بودن ندول در آن مطالعات توسط معاینه صورت گرفت در حالی که در این مطالعه تعداد گره توسط سونوگرافی گزارش شده بود (۲۳، ۲۴).

در مطالعه ما اکثر گره‌ها در لوب راست (۵۳ درصد)، ۴۰/۱ درصد در لوب چپ، ۲/۲ درصد در هر دو لوب و ۴/۷ درصد در ایسموس قرار داشتند که مشابه با دیگر مطالعات انجام شده است (۲۳، ۲۴) در این تحقیق میزان بدخیمی در مردان ۹/۵ درصد و در زنان ۷ درصد به دست آمد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/08$) که مشابه مطالعه تقوی و همکاران بود ($p=0/07$) (۱۳) البته در مطالعات دیگر نیز میزان بدخیمی در مردان بیشتر ذکر گردید (۱۲، ۲۴).

میزان حساسیت نمونه‌برداری سوزنی ظریف در یافتن گره‌های بدخیم تیروئید ۸۱/۲ درصد و میزان ویژگی یا اختصاصی بودن آن ۷۵/۱ درصد محاسبه شد. ارزش اخباری مثبت (Positive predictive value) ۶۳/۴ درصد و ارزش اخباری منفی (Negative predictive value) ۹۳/۵ درصد به دست آمد، که این مقادیر در مطالعه تقوی و همکاران به ترتیب ۸۲/۳ درصد، ۷۸/۹ درصد، ۷۷/۸ درصد و ۸۳/۳ درصد بود (۱۳) ولی در مطالعه توحیدی و همکاران به ترتیب مقادیر حساسیت، ویژگی، ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی ۸۶/۷ درصد، ۸۲/۷ درصد، ۷۲/۲ درصد و ۹۲/۳ درصد گزارش شد (۱۲) در دیگر مطالعات نیز که با گستردگی متفاوتی از جهت تعداد نمونه است، شاخص حساسیت بین ۶۱/۹ تا ۹۸ درصد و شاخص ویژگی بین ۷۳/۲ تا ۱۰۰ درصد متغیر بوده است (۲۰-۲۲). همان‌طور که مشاهده گردید از کل بیماران بیوپسی شده که احتیاج به مداخله جراحی داشتند ۶/۵ درصد بدخیم

بودند، ولی ۹۳/۵ درصد بقیه ندول‌ها با توجه به نتایج آسپیراسیون نیاز به مداخله جراحی پیدا نکردند. در نتیجه با توجه به ارزش اخباری منفی به دست آمده، با اطمینان ۹۳/۵ درصد می‌توان بیان کرد که نمونه‌های آسپیراسیون سوزنی گره تیروئید که از نظر سیتولوژی منفی باشند از نظر پاتولوژی هم منفی خواهند بود. این آمار نشان می‌دهد که استفاده از این روش تا چه اندازه می‌تواند در کاهش اعمال جراحی تیروئید مؤثر باشد که موجب کاهش شدید هزینه‌های درمان و عوارض خطرناک جراحی‌های غیر ضروری است و در نهایت می‌توان به این مطلب اشاره کرد که با توجه به اعتبار بالینی آسپیراسیون سوزنی آن را به عنوان اولین اقدام تشخیصی و قابل اعتمادترین آزمایش منفرد در ارزیابی اکثر ندول‌های تیروئیدی مطرح نمود. با این وجود کاربرد آن تنها در کنار مشاهده بالینی پیشنهاد و هرگز جایگزین آن نمی‌گردد. از محدودیت‌های این مطالعه در دسترس نبودن تست عملکرد تیروئید، جهت مقایسه سطح TSH با نتایج سیتولوژی بود. که توصیه می‌شود در مطالعات بعدی انجام شود.

در پایان نتیجه‌گیری می‌شود که شیوع بدخیمی تیروئید در منطقه ما نسبت به ۱۰ سال قبل افزایش نداشته است و اندازه گره و منفرد بودن آن از عوامل مهم خطر بدخیمی هستند و همچنین نمونه‌برداری از تیروئید همچنان به عنوان یک روش تشخیصی ساده و مقرون به صرفه و با دقت تشخیصی بالا توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از زحمات خانم دکتر آتشگاهیان به‌عنوان پایان‌نامه دانشجویی ایشان و همه همکاران بخش پاتولوژی و بخش نمونه‌برداری تیروئید بیمارستان امام خمینی (ره) که در جمع‌آوری اطلاعات طرح و همچنین معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که نهایت همکاری جهت تأمین هزینه طرح را داشتند تقدیر و تشکر نمایند.

References

- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69(3): 537-540.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313(7): 428-436.
- Azizi F. Guide for diagnosis and treatment of thyroid nodules. Guidelines collection for diagnosis and treatment of endocrine glands diseases and metabolism. First edition; 1383: 21-24.
- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(1): 44-49.
- Deandrea M, Gallone G, Veglio M, Balsamo A, Grassi A, Sapelli S, et al. Thyroid cancer histotype changes as observed in a major general hospital in a 21-year period. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(2): 52-58.
- Reynolds P, Elkin EP, Layefsky ME, Lee GM. Cancer in California school employees, 1988-1992. *Am J Ind Med* 1999; 36(2): 271-278.
- Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
- Kini U, Buch A, Bantwal G. Role of FNA in the medical management of minimally enlarged thyroid. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(3): 196-200.
- Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(6): 769-75.
- Atkinson BF, Silverman JF. Atlas of difficult diagnosis in cytopathology. First Edition 1998; 448-449.
- Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 2001; 85(4): 313-317.
- Tohidi M, Mousavi SA, Hadaegh F, Sobhani SAR. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid nodules: An 8-year analysis in Hormozgan. *Iran J Endocrinol Metab* 2005; 7(25): 30-21.
- Taghavi M., Rajabian R. study of 450 cases of thyroid nodules and evaluation of diagnostic accuracy of fine needle aspiration. *The Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 2007; 19(49): 131-136.
- Hatamipor E, Khosravi A, Amjadimanesh J, et al. Diagnostic evaluation of thyroid nodule fine needle aspiration according to pathologic results. *Armagan Danesh* 2005; 37: 53-58.
- Settakorn J, Chaiwun B. Rang daeng s. fine needle aspiration of the thyroid gland. *J Med Assoethai* 2001; 84(10): 1401-1406.
- Leonard N, Melcher DH. To operate in the assessment of thyroid Swelling. *J Clin Pathol* 1997; 5(11): 941-943.
- Godinho-matosl, Kurtz A. contribution of fine needle aspiration cytology to diagnosis and management of thyroid disease. *J Clin Pathol* 1992; 5(15): 391-395.
- Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after chernobyl. *Nature* 1992; 359: 62.

-
19. Hrafnkelsson J, Tulinius H, gonasson JG, Sig vladason H. papillary thyroid carcinoma in Iceland. A study of the occurrence in families and the coexistence of other primary tumors. *Actaoncol* 1989; 2: 785-788.
 20. Takashi L, Fujimori K. Thyroid function and dietary iodine in the Marshall Island. *Int H Epidemiology* 1999; 28: 742-749.
 21. Welker MJ, orlor D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003; 67: 559-566.
 22. Gharib H. Changing trends in thyroid practice: understanding nodular Thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10: 31-39.
 23. Ghani H, Khameh Chian T, Davoudabadi A, Akbari Jami M. Diagnostic value of FNAC in Thyroidal nodules in Kashan from 1998 to 2000. *Feyz* 2001; 5(18): 75-71.
 24. Zakeri HR, Dejkam R. Thyroid nodule fine needle aspiration in 250 patients in Sari 1376-80. Thesis for general practitioner.