

Elazığ İli Keban İlçesinde Nodüler Guatr Prevalansı ve Tiroid Nodüllerinin Sitolojik Değerlendirilmesi

PREVALANCE OF NODULAR GOITRE AND CYTOLOGICAL EVALUATION OF THYROID NODULES AT KEBAN COUNTY IN ELAZIĞ

Dr. Yusuf ÖZKAN,^a Dr. Ramis ÇOLAK,^a Dr. Muzaffer KEÇECİ,^b Dr. Halil DOĞAN,^b
Dr. Hüseyin ATASEVEN,^b Dr. Hayrettin YEKELER^c

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ^bİç Hastalıkları AD, ^cPatoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Tiroid bezinin her türlü büyümesine guatr denilmektedir. Tiroid bezi, palpe edilebilen, görülebilen veya teknik yöntemlerle saptanabilen bir veya birden fazla nodül oluşturabilir. Tiroid glandında palpasyonla saptanabilen nodül oranı %4-7 civarındadır. Nodüllerin çoğu, özellikle multinodüler olanların benign olma yüzdesi fazladır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) poliklinik şartlarında uygulanabilen, kolay, yan etkisi olmayan, ucuz bir tanı yöntemidir. Ayrıca malign-benign ayrımı için preoperatif olarak kullanılan en iyi tetkiktir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Elazığ ili Keban ilçesinde nodüler guatr prevalansı ve tespit edilen nodüllerin TİİAB ile sitolojik değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya, 15-88 yaşları arasında toplam 253 kişi alındı. Palpasyonla 138 kişi normal, 115 kişi ise guatr olarak değerlendirildi. Ultrasonografi (USG) ile değerlendirildiklerinde 58 kişide tiroid bezinin büyümüş olduğu, 195 kişide ise normal değerler içerisinde olduğu saptandı. USG de Guatr olanların 26'sında (%45) nodül tespit edilmezken, 32'inde (%55) nodül tespit edildi. Guatr olmayanların 167'sinde (%86) nodül tespit edilmezken, 28'inde (%14) nodül tespit edildi. Toplam vakaların ise 60'ında (%24) nodüler tiroid yapısı tespit edilirken, 193'ünde (%76) nodül tespit edilmedi. Guatr olan ve guatr olmayan gruplarda tiroid nodüler yapısı karşılaştırıldığında; guatr olan grupta nodüler yapı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda tespit edildi (p=0.0001).

Sonuç: USG'de, 1 cm ve üzerinde büyüklüğe sahip nodülü olan 32 kişiye TİİAB yapıldı. Vakaların 6'sında yetersiz materyal olarak değerlendirilirken, 2 vakada kronik lenfositik tiroidit, 1 vakada Hurtle hücreli adenom, 2 vakada benign hiperplazi, 21 vakada ise class II benign nodüler guatr tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Nodüler guatr,
tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2:185-190

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.05.2004

Bu çalışma 26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yusuf ÖZKAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
23200, ELAZIĞ

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2

Abstract

Objective: Goiter is defined as enlargement of thyroid gland of every type. Thyroid gland may develop one or more nodules that are palpable, visible or detectable by other techniques. Frequency of the nodules in the thyroid gland as determined by palpation is about 4 to 7%. Most of the nodules, especially multiple nodules are more likely to be benign. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the thyroid gland is a cost-effective and simple diagnostic method without side effects that can be applied in outpatient settings. Furthermore, it is the diagnostic method of choice used to discriminate benign and malignant nodules.

Material and Methods: In our study, prevalence of nodular goiter was evaluated and nodules determined were analyzed by FNAB of the thyroid gland.

Results: 253 subjects aged 15 to 88 years were recruited into the study. 138 subjects were considered to be normal by palpation and remaining 115 subjects to have goiter. Ultrasound examination revealed that thyroid gland had enlarged in 58 subjects and within normal limits in the remaining 195 subjects. Ultrasound examination of the subjects with goiter showed that 26 of these subjects (45%) didn't have nodule in the thyroid tissue whereas 32 of them (55%) had thyroid nodules. Ultrasound examination of the subjects without goiter showed that 167 of these subjects (86%) didn't have nodule in the thyroid tissue whereas 28 of them (14%) had thyroid nodules. Nodular thyroid tissue was determined in 60 subjects out of the entire population studied (24%), whereas no nodular structure was determined in 193 subjects (76%). Nodule formation was found to be significantly higher in the subjects with goiter when the groups with and without goiter were compared for nodular thyroid formation (p = 0.0001).

Conclusion: 32 subjects with a thyroid nodule of 1 cm or larger underwent to FNAB of the thyroid gland. The result of FNAB revealed chronic lymphocytic thyroiditis in 2 subjects, Hurtle cell adenoma in 1 subject, benign hyperplasia in 2 subjects and class II benign nodular goiter in 21 subjects whereas the results of FNAB of the thyroid gland were considered as "insufficient material" in 6 subjects.

Key Words: Nodular goiter,
fine needle aspiration biopsy

Tiroid bezi palpe edilebilen, görülebilen veya teknik yöntemlerle saptanabilen bir veya birden fazla nodül oluşturabilir. Tiroid nodülüne sıkça rastlanmakta olup, prevalansı değişiklik göstermektedir.¹ Nodüler guatr, günümüzde dünyada en sık rastlanan bir endokrin patolojidir ve prevalansı

önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. Guatrın endemik olduğu, iyot eksikliği orta veya şiddetli derecede olduğu bölgelerde prevalansı daha yüksektir.¹⁻⁴

Framingham çalışmasında popülasyonda palpe edilebilen tiroid nodülü sıklığı %4.2 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada nodüllerin 1/3'ü multinodüler, 2/3 ise tek soliter nodül olduğu, yaşla birlikte nodül sıklığında artma olduğu ve kadınlarda erkeklerden 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁵ Whickham çalışmasında ise erişkinlerde nodüler guatr insidansının %3.2 olduğu rapor edilmiştir.⁶

Ülkemizde guatr endemiktir. Bu konu üzerinde çalışmalar genellikle palpasyon ile yapılan epidemiyolojik çalışmalardır. Bu çalışmalarda Türkiye'deki guatr prevalansı %30.5 olarak bildirilmiştir. Guatrın en sık görüldüğü yerler ise Doğu Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgeleridir.⁷⁻⁹ Doğu Anadolu bölgesinde olması nedeni ile ilimiz endemik guatr bölgesine girmektedir. Çalışmamızda Guatrın endemik olduğunu Elazığ ili Keban ilçesinde nodüler guatr prevalansı ve tespit edilen nodüllerin TİİAB ile sitolojik değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Keban ilçesi, Elazığ ilinin kuzey batısında yer alan, Elazığ'a uzaklığı 45 km. olan, geçimini tarım, hayvancılıkla sağlayan ve nüfusu 6580 olan bir ilçedir. Endemik guatr bölgesi olduğu tahmin edilmektedir. Elazığ ili Keban ilçesinde yaşayan 15 yaş ve üzerindeki erişkin grup çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce mülki ve idari amirlerden gerekli izinler alındı. Çalışmaya alınacak kişiler Keban Merkez Sağlık Ocağı ev halkı takip fişinden rasgele olarak seçildi ve yaklaşık 350 kişi davet edildi. 160 kişi tarandığı takdirde toplumun tamamını temsil edecekti.¹⁰ Davet edilen bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözel onayları alındı, çalışmaya katılmak isteyen bireyler alındı. Tiroid hastalığı olup olmadığına bakılmadan bireyler değerlendirildi. Sadece tiroid operasyonu geçirmiş olan bireyler değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışmaya 253 kişi katıldı. Tüm katılımcıların tiroid muayenesi aynı endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirildi ve WHO kriterlerine göre evrelendirilmesi yapıldı.¹¹

Tiroid USG'si aynı uzman tarafından yapıldı. Bu amaçla yüksek rezolüsyonlu 5-7.5 MHz'lik yüksek rezolüsyonlu maksimum fokusu 6 cm ve maksimum görüş alanı 6x6 cm olan lineer problara sahip Shimadzu SDU-450 marka ultrasonografi cihazı kullanıldı. Ultrasonografi ile tiroid volümü, ekojenitesi ve nodüler görünümü değerlendirildi. Tiroid volümü hesaplanırken elipsoid formülüne göre, her lob için, boy, en ve derinliği ölçüldü. Üç boyut çarpılıp, $\pi / 6$ ile tekrar çarpıldı. Sağ ve sol lobun hesaplanan volümleri toplanarak toplam volüm elde edildi.^{12,13} İstmus volüme dahil edilmedi. Ayrıca 1 cm'den büyük nodül tespit edilenlerden tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapıldı.

Elde edilen veriler "SPSS 10.00 for Windows" paket programına yüklendi. Mann-Whitney U, Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Elazığ ili Keban ilçesinde 15 yaş ve üzerinde (15-88 yaşları arasında) 253 kişi çalışmaya katıldı. Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması, ortalama \pm standart sapma olarak; 37.29 ± 17.35 yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınanların 150'si kadın (%59.3) ve 103'ü ise erkekti (%40.7).

Palpasyon ile kadınların 69'unda (%46), erkeklerin 69'unda (%66.99) olmak üzere toplam 138 vakada (%54.54) tiroid palpe edilemedi ve evre 0 olarak değerlendirildi. Kadınların 22'sinde (%14.66), erkeklerin 24'ünde (%23.30) olmak üzere 46 vakada (%18.18) tiroid evre 1a olarak değerlendirildi. Kadınların 25'inde (%16.66), erkeklerin 8'inde (%7.76) olmak üzere 33 vakada (%13.04) evre 1b olarak tespit edildi. Kadınların 31'inde (%20.66), evre 2 olarak tespit edilirken, erkeklerde evre 2 guatr tespit edilmedi. Kadınların 3'ünde (% 2), erkeklerin 2'sinde (%1.94) evre 3

Tablo 1. Ultrasonografi ve Palpasyon arasındaki ilişki

Palpasyon Evresi	Guatr Olan		Guatr Olmayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Evre 0	18	31.03	120	61.53	138	54.54
Evre 1a	8	13.79	38	19.48	46	18.18
Evre 1b	10	17.24	23	11.79	33	13.04
Evre 2	17	29.31	14	7.17	31	12.25
Evre 3	5	8.62	-	-	5	1.97
Toplam	58	100	195	100	253	100

Tablo 2. Ultrasonografi ile Saptanan Tiroid Parankim Özellikleri

Ultrasonografi	Homojen		Heterojen		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Guatr olan	44	21.35	14	29.78	58	22.92
Guatr olmayan	162	78.64	33	70.21	195	77.07
Toplam	206	100	47	100	253	100

guatr tespit edildi. Palpasyon ile belirlenen guatr, kadınların 81'inde (%54) iken erkeklerin ise 34'ünde (%33) tespit edildi. Her iki grupta toplam 115 vakada (%45.45) guatr tespit edildi.

Ultrasonografi ile tespit edilen tiroid volümleri, Gutekunst R.'nin tespit ettiği kriterlere göre; kadınların 37'si (%24.6), erkeklerin 21'i (%20.38) olmak üzere toplam 58 vakada (%22.92) guatr tespit edildi. Gutekunst R.'nin tespit ettiği kriterlere göre; erişkin kadınlarda tiroid volümünün 18 ml ve üzerinde olduğu değerler, erkeklerde ise 25 ml ve üzerinde olduğu değerler guatr olarak kabul edildi.¹⁴

Palpasyonla guatr tespit edilenlerin USG ile elde edilen sonuçla karşılaştırıldığında, palpasyon ile evre 0 olarak tespit edilen 138 vakanın 18'inde (%13) ultrasonografi ile guatr tespit edildi. Evre 1a+b tespit edilen 79 vakanın 18'inde (%23) guatr tespit edilirken, evre 2 tespit edilen 31 vakanın ise 17'sinde (%55) guatr tespit edildi. Palpasyon ile evre 3 olarak tespit edilen vakaların ise tamamında USG ile guatr tespit edildi. USG ile palpasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.0001$). (Tablo 1)

Ultrasonografi ile guatr tespit edilenlerin 44'ünde (%76) homojen tiroid parankimi varken, 14'ünde (%24) heterojen parankim yapısı mevcuttu. Guatr olmayan grupta ise 162 (%83) vakada homojen, 33 (%17) vakada heterojen parankim yapısı tespit edildi. Vakaların toplamında, 206'sı (%81.4) homojen, 47'si (%18.6) heterojen olarak tespit edildi. Guatr olan grupta heterojen parankim yapısı oran olarak daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Ultrasonografik olarak tespit edilen tiroid nodüler yapısı ile guatr arasındaki ilişkide Tablo 2'de görülmektedir.

Guatr olanların 26'sında (%45) nodül tespit edilmezken, 32'inde (%55) nodül tespit edildi. Guatr olmayanların ise 167'sinde (%86) nodül tespit edilmezken, 28'inde (%14) nodül tespit edildi. Toplam vakaların ise 60'ında (%24) nodüler tiroid yapısı tespit edilirken, 193'ünde (%76) nodül tespit edilmedi. Guatr olan ve guatr olmayan gruplarda tiroid nodüler yapısı karşılaştırıldığında; guatr olan grupta nodüler yapı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda tespit edildi ($p=0.0001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ultrasonografide Tiroidin Nodüler Yapısı ile Guatr İlişkisi

Ultrasonografi	Nodül olmayan		Soliter Nodül		Multi Nodül		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Guatr Olan	26	13.47	12	41.37	20	64.51	58	22.92
Guatr Olmayan	167	86.52	17	58.62	11	35.48	195	77.07
Toplam	193	100	29	100	31	100	253	100

Ultrasonografik incelemede, 1 cm ve üzerinde büyüklüğe sahip olan nodüllerden TİİAB yapıldı. Biyopsisi yapılan 32 kişinin patolojik incelemesi, aynı patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Vakaların 6'sından alınan materyal yetersiz olduğu için değerlendirme yapılamadı. Diğer vakaların biyopsi incelemesinde maligniteye rastlanmadı. 2 vakada kronik lenfositik tiroidit, 1 vakada Hurtle hücreli adenom, 2 vakada benign hiperplazi, 21 vakada ise class II benign nodüler guatr tespit edildi.

Tartışma

Tiroid glandında palpasyonla saptanabilen nodül oranı %4-7 civarındadır.^{5,15} Nodüler guatr prevalansı önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. Guatrın endemik olduğu, iyot eksikliği orta veya şiddetli derecede olduğu bölgelerde prevalans daha yüksektir.¹⁻⁴ Altmış yaş üstündeki İskandinav kadınlarının, tiroid nodülü prevalansı %6 olarak bildirilmiştir.¹⁶ İyot alımının yeterli olduğu Amerika gibi ülkelerde bile nodüler guatr prevalansı %4 bulunmuştur.⁵ 1000 kişilik gönüllü bireylerde yapılan çalışmada, katılımcıların %34.7'sinde bir veya daha fazla nodül olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Yapılan çalışmalar 50 yaşın üzerindeki bireylerin %50'sinde nodül olduğunu göstermiştir.¹⁸

Endemik guatr ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Karadeniz bölgesi endemik guatr bakımından başta gelmektedir. Bu bölgemizi sırasıyla, Doğu Anadolu, Ege, Marmara, İç Anadolu, Akdeniz ve en sonuncu olarak Güneydoğu Anadolu bölgeleri izlemektedir.¹⁹ Ülkemizin endemik guatr bölgesi olarak bilinen Karadeniz bölgesinde nodüler hiperplazi prevalansı %5.2 olarak saptanmış-

tır.²⁰ Yine ülkemizde 1881 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %33'ünde nodül tespit edilmiştir.²¹ Urgancıoğlu ve Hatemi Türkiye'de 115 yerleşim biriminde toplam guatr prevalansını %30.5, nodüler guatr prevalansını da %1.8 olarak bildirmişlerdir.¹⁹ Erdoğan ve arkadaşları²² 1997 yılında 9-11 yaş grubunda USG ile yaptıkları çalışmada Ankara, Kastamonu, Bayburt ve Trabzon'da guatr prevalansını sırası ile %26, %42.6, %45.3, %46.3 olarak bulmuşlardır. Uygun V ve ark.²³ Elazığ Arıcak ilçesinde 6-15 yaş grubu öğrencilerde guatr prevalansını %87 olarak bulmuşlardır. Karadeniz Bölgesi'nde yer alan Sinop ili Ayancık ilçesinde toplam 2638 kişiyi içeren taramada guatr prevalansı %20.5 olarak bulunmuştur. Bu prevalans kadınlar için %26.5, erkekler için ise %10.6 olarak tespit edilmiştir.²⁴ Bizim bölgemizde palpasyonla ile belirlenen guatr, kadınlarda %54, erkeklerde ise %33 oranında idi. Her iki grupta toplam olarak %45.45 guatr tespit edildi.

USG ile tespit edilebilen nodül sıklığı %19-67 arasında değişmektedir (25). Fırat M. ve ark. (26) 907 hastayı palpasyon ve USG ile değerlendirdikleri çalışmada, palpasyonla normal buldukları 25 hastanın 12'sinde solid nodül, 13'ünde multipl nodül tespit etmişlerdir. Palpasyonla diffüz guatr olarak değerlendirilen 261 hasta USG ile değerlendirildiğinde 5 (%1.9) hasta normal, 19 (%7.3) hasta diffüz guatr, 82 (%31.5) hasta solid nodül, 155 (%59.3) hasta ise MNG olarak değerlendirilmiştir. Palpasyonla soliter nodül olarak değerlendirilen 460 hasta USG ile değerlendirildiğinde, 9 (%2) hasta normal, 9 (%2) hasta diffüz guatr, 184 (%40) hasta solid nodül, 258 (%56) hasta ise MNG olarak değerlendirilmiştir. Biz çalışma popülasyonumuzda, palpasyonla 138 kişiyi normal, 115 kişiyi

115 kişiyi ise guatr olarak değerlendirdik. Aynı bireyler USG ile Gutekuntst R.'nin tespit ettiği kriterlere göre değerlendirildiklerinde 58 kişide tiroid bezinin büyümüş olduğu, 195 kişide ise normal değerler içerisinde olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda USG ile %24 oranında nodüler guatr tespit ettik.

USG'nin yaygın olarak kullanıma girmesi ve boyun bölgesinin USG ile incelenmesinin artması üzerine nonpalpabl tiroid nodülleri tespit edilmeye başlandı.²⁷ Palpe edilemeyecek kadar küçük asemptomatik olan bu nodüllere tiroid insidentalomalara denilmektedir. İnsidental tiroid nodüllerinde malignite oranı palpabl nodüllerde olduğu kadar bulunmuştur.^{27,28} Mayo kliniğinde normal tiroid glandı bulunan bin kişiden oluşan bir otopsi serisinde yaşa bağlı olarak her iki cinste tiroit bezinin ağırlığında artış olduğu, otopsi vakalarının %50'sinde tek veya birden fazla nodülün saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarında nodüler guatr insidansının kadınlarda erkeklerle oranla daha fazla olduğu ve tiroid kanseri insidansının ise %2.1 olduğu rapor edilmiştir.²⁹ Urgancıoğlu ve arkadaşlarının²¹ 204 hastada yaptıkları çalışmada hipoaktif nodüllerde %9.9, nonfonksiyonel nodüllerde %20, multinodüler guatrda %3.7 oranında malignite tespit etmişlerdir. Hiperaktif ve normoaktif nodüllerde malignite bulamamışlardır.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) poliklinik şartlarında uygulanabilen, kolay, yan etkisi olmayan ucuz bir tanı yöntemidir. Ayrıca malign-benign ayırımı için preoperatif olarak kullanılan en iyi tetkiktir.^{2,30} Ertürk E. ve ark.³¹ yaptıkları çalışmada 968 hastayı TİİAB ile değerlendirdiler. Sitolojik değerlendirmede, 17 (%1.8) hastada malign lezyon, 20 (%2.1) hastada Hashimoto tiroiditi, 5 (%0.5) hastada subakut tiroidit, 6 (%0.6) hastada şüpheli folliküler proliferasyon, 165 (%17.0) hastada yetersiz materyal ve 755 (%80) hastada ise benign lezyon tespit ettiklerini bildirdiler. Markoç ve arkadaşları³² 1271 TİİAB'ı değerlendirdiklerinde 954 olgu benign, 81 olgu şüpheli, 27 olgu malign ve 208 olgu da yetersiz materyal tanıları koymuşlardır. Bizim çalışmamızda biyopsisi yapılan 32 kişinin patolojik incelemesinde

vakaların 6'sından alınan materyal yetersiz olduğu için değerlendirme yapılamadı. İki vaka da kronik lenfositik tiroidit, 1 vakada Hurtle hücreli adenom, 2 vakada benign hiperplazi, 21 vakada ise class II benign nodüler guatr tespit edildi.

Sonuç olarak, Elazığ ili Keban ilçesinde palpasyon ile belirlenen guatr, kadınların %54'ünde erkeklerin ise %33'ünde tespit edildi. Her iki grupta toplam %45.45 oranında guatr tespit edildi. Guatr olanların %55'inde, guatr olmayanların ise %14'ünde nodül tespit edildi. Toplam vakaların ise %24'ünde nodüler tiroid yapısı tespit edildi. Sitolojik değerlendirilmesi yapılan 32 nodülün hiç birinde maligniteye rastlanmadı.

KAYNAKLAR

1. Hatemi H, Erdil TY, Uslu İ. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi. Klinik Tiroid. Ed: H. Hatemi, T. Kabalak, G. Erdoğan. Kelebek Matbaacılık. Aralık 2001 İstanbul. 329-33.
2. P. Reed Larsen, Terry F. Davies, Ian D. Hay. The Thyroid Gland. Williams Textbook of Endocrinology 9th ed. Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 483-4.
3. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid 1994; 4:107-28.
4. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 474-82.
5. 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; 69:537-40.
6. Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. Clin Endocrinol 1977; 7:481-93.
7. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R ve ark. Türkiye'nin iyot durumu ve Guatr prevalansı. 1. Türkiye Tiroid Hastalıkları kongresi Sözel/poster bildiri Özetleri, 2-3 Haziran 2000, İstanbul, SMP-3.
8. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Uslu İ ve ark. Endemik Guatr taramalarının 2. değerlendirilmesi. Klinik Gelişim 1987; 36-8.
9. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Türkiye'de Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bilim Dalı Yayın no:14, İstanbul, 1989.
10. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, Biyoistatistik (3. Baskı) Hatiboğlu yayınları No.3, Hatiboğlu yayınevi. Ankara, 1990; 214-37.
11. WHO/UNICEF/ICCIDD, Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodination. WHO, Geneva, 1994.

12. Kurtoglu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 1997; 32: 4-13.
13. Hehrmann R. Tiroid bezi hastalıkları. Nedenleri, tanı, korunma ve tedavi. Editör; Taşan E. Yüce reklam, dağıtım ve yayıncılık, Tavashlı matbaacılık 3. baskı Ekim 1999, 1-163.
14. Hintze G, Windeler J, Baumert J, et al. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *Acta Endocrinologica* 1991; 124: 12-8.
15. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313:428-36.
16. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Trell E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir Scand* 1984; 150(1):13-9.
17. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: Detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 87-90.
18. McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control*. May-Jun 2000; 7(3):223-8.
19. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye’de endemik guatr. Çetin matbaacılık. İstanbul, 1996; 3. baskı: 5-68.
20. Koloğlu S, Türkiye’de endemik Guatr. Elif Matbaacılık, 1984; Ankara.
21. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Hatemi H, ed. 1997: 104.
22. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F ve ark. Türkiye’de endemik guatr etyolojisinin araştırılması. Ankara, Kastamonu, Trabzon ve Bayburt illerinde iyot durumu. XXI Ulusal Endokrinoloji kongresi İstanbul, Kongre Özet Kitabı, 1998: 25-7.
23. Uygun V, Güvenç H. Elazığ kırsal alanlarında ilkökul öğrencileri arasında guatr sıklığı. *T. Klin. Pediatri* 1993; 2:232-4.
24. Sazova O, Teker G, Kendir M. Sinop İli Ayancık İlçesinde Guatr Prevalans Çalışması. *Haseki Tıp Bülteni* 2001; 39(4):259-63.
25. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. Feb 2003; 1;67(3):559-66.
26. Fırat M, Güney E, Özgen AG, Kabalak T. Comparison of Palpation and Ultrasonography in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2002; 6, 3, 117-20.
27. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* Feb 1, 1997; 126(3):226-31.
28. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* Mar; 2000; 29(1):187-203.
29. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol* 1955; 15:1270-80.
30. Hamburger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinmeister AR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost care. *Am J Med* 1982; 73:381-4.
31. Ertürk E, Tuncel E, Yerci Ö, Gürsoy N, İmamoğlu Ş, Arınık A. Fine Needle Aspiration Biopsy in The Evaluation of Nodular Thyroid Disease. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1997; 1, 1, 008-012.
32. Markoç F, Canöz Ö, Soyuer I, Öztür F. Tiroid İnce Aspirasyon Sitolojisi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 1999; 21(3):146-9.