

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۲۷ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۴ صفحات ۱۰۵-۱۰۱

بررسی شیوع بدخیمی درگره‌های سرد منفرد تیروئید و تعیین میزان دقت اسپیراسیون، سوزن باریک در ارزیابی گرگ‌های سرد تیروئید

دکتر حبیب اله مصطفوی: دانشیار بخش غدد و متابولیسم گروه تحقیقاتی بخش غدد دانشگاه علوم پزشکی شیراز
E-mail: ha_mostafavi@yahoo.com

دریافت: ۸۳/۵/۱۸، پذیرش: ۸۳/۱۲/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: گرگ‌های تیروئید اختلالات شایعی هستند که بخش زیادی از این گرگ‌ها را گرگ سرد تشکیل می‌دهد. این گرگ‌ها که آنها را گرگ‌های غیر فعال یا با فعالیت کم می‌نامند در اسکن ایزوتوپ ید را کم و یا اصلاً جذب نمی‌نمایند مشخص می‌شوند. این گرگ‌ها (گرگ‌های سرد) میزان بدخیمی در این گرگ‌های سرد نسبت به گرگ‌های دیگر که آنها را گرگ‌های گرم و یا داغ می‌نامند بیشتر است.

روش بررسی: در این بررسی تعدادی از نمونه‌ها مربوط به قبل از مرسوم شدن نمونه برداری با سوزن باریک (FNAB (Fine needle aspiration biopsy) بود و تعداد مربوط به زمانی بود که با روش بالینی بیماران تحت عمل جراحی قرار می‌گرفتند. نتایج حاصل از نمونه برداری با سوزن باریک با مواردی که مورد عمل جراحی قرار گرفته بودند مقایسه شد و نتایج آن در این مطالعه ارائه شد.

یافته‌ها: در مطالعه گذشته نگر ما ۸۰۰ بیمار گرگ سرد تیروئید، اطلاعات لازم از پرونده آنها استخراج و مورد بررسی قرار گرفت. ۶۷۴ نفر از این بیماران ۸۴/۲ درصد، زن و ۱۲۶ نفر (۱۵/۸ درصد) مرد بودند. روی هم رفته نسبت زن به مرد ۵ به ۱ می‌باشد. در ۴۹۱ نفر از بیماران که تحت عمل جراحی قرار گرفته شیوع بدخیمی ۲۳/۳ درصد است. همچنین در مطالعه ما میزان گرگ‌های بدخیم در دهه چهارم زندگی بیشتر از جوانان و افراد مسن می‌باشد. متوسط سن بیماران ما 37.9 ± 0.98 سال و شایعترین علامتی که بخاطر آن مراجعه کرده بودند برجستگی جلو گردن بوده است. شایعترین محل برجستگی نیز طرف راست لوب تیروئید می‌باشد. به منظور بررسی میزان دقت تشخیصی نمونه برداری با سوزن باریک، تشخیص به وسیله نمونه برداری با سوزن باریک قبل از عمل را با نتیجه پاتولوژی بعد از عمل مقایسه نمودیم که در نهایت ۱۴/۲ درصد منفی کاذب (موارد که بدخیم بوده اند و خوش خیم گزارش شده اند) و ۵/۸ درصد مثبت کاذب (مواردی که خوش خیم بوده اند و بدخیم گزارش شده اند و میزان دقت ۹۰٪ بدست آمد.

نتیجه گیری: بنابراین نمونه برداری با سوزن باریک به عنوان یک روش خیلی مفید و کم عارضه در تشخیص بدخیمی در افراد مبتلا به گواترهای ندولر، بخصوص تک گرگی (Single nodule) مطرح شده است و با بکار بردن آن میزان جراحی به نصف کاهش پیدا کرده است. میزان حساسیت تست نمونه برداری با سوزن باریک ۸۵/۸ درصد و ویژگی یا اختصاصیت آن ۹۴/۲ درصد و میزان دقت آن ۹۰ درصد می‌باشد. عوارض عمده درد موضعی و در مواردی خونریزی موضعی می‌باشد. در نهایت بعنوان یک روش آسان تشخیصی در حال حاضر جهت تعیین تکلیف بیماران برای عمل جراحی بکار می‌رود.

کلید واژه‌ها: نمونه برداری با سوزن باریک، گرگ سرد، خوش خیم، بدخیم

مقدمه

گرگ‌های قابل لمس در بالغین ساکن آمریکا بسیار شایع می‌باشد شیوع آن ۷-۴ درصد می‌باشد. امکان اتفاق گرگ‌های تیروئیدی در زنها و با افزایش سن شیوع آنها بیشتر می‌شود (۲۱) خوشبختانه احتمال اینکه یک گرگ منفرد بصورت بدخیم باشد حدوداً ۵ درصد می‌باشد (۲ و ۳) در مطالعه ای در تهران در سال ۱۳۷۹ شیوع گرگ‌های تیروئیدی در مردان ۳ درصد و در زنان ۸/۳ درصد در کل جمعیت ۵/۹ درصد بود گرگ‌های سرد منفرد تیروئید بدلیل شانس بدخیم بودن اهمیت دارند و شیوع بدخیمی از ۱ تا ۱۰ درصد موارد ذکر شده است با متوسط ۵٪ (۵). اگر چه درصدی از گرگ‌های سرد تیروئید ممکن است بدخیم باشد (۶ و ۱۰) با توجه به شیوع گواترهای گرگ دار (۶ و ۷) و نادر بودن سرطانهای تیروئید (۶ و ۸) نیازی نیست که همه گرگ‌های

سرد تیروئید با عمل جراحی برداشته شوند (۹) لذا با مطالعه عوامل ریسک فاکتور و متفاوت بودن نظرات متخصصین مختلف بخصوص جراحان که عمل جراحی را پیشنهاد می‌کنند در این مقاله بیشتر به توصیه متخصصین غدد که نمونه برداری با سوزن باریک را بعنوان اولین قدم توصیه می‌نمایند می‌پردازیم و از این رهگذر در بررسی و درمان گرگ‌های سرد منفرد توصیه پرهیز از عمل جراحی را حتی الامکان می‌نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بصورت گذشته نگر انجام شد در یک کلینیک تخصصی غدد درون ریز، که کلیه بیماران بر حسب تشخیص بیماری

طبقه بندی شده بودند و با دسترس داشتن شماره پرونده بیماران دستیابی به پرونده بیماران ممکن بود لذا ضمن مطالعه ۱۶۰۰ پرونده تعداد ۸۰۰ بیمار که دارای تاریخچه، معاینه، اسکن تیروئید، که بیانگر گره سرد بودن ندول منفرد بود و اندازه گیری هورمونهای تیروئید موجود بود نتایج نمونه برداری با سوزن باریک که از یک تا سه مرتبه موجود بود در ۴۹۱ بیمار که بدلائل بالینی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند پاسخهای حاصل از نمونه برداری با سوزن باریک و نتیجه آسیب شناسی برای تعیین ارزش تشخیصی نمونه برداری با سوزن باریک و تعیین درصد نمونه های بدخیم و مثبت و منفی کاذب و مورد مطالعه قرار گرفتند و ارزیابی آماری انجام گرفت و بصورت جمع بندی مقاله حاضر ارائه شد در مطالعات گذشته گره های سرد منفرد را با ارزیابی بالینی جهت جراحی انتخاب می نمودند ولی از اواخر سال ۱۹۷۰ میلادی متخصصین پاتولوژی و غدد با نمونه برداری با سوزن باریک تجربه بیشتری را بدست آوردند انجام نمونه برداری با سوزن باریک را ترویج نمودند این روش نشان داد که منفی کاذب ۵ درصد مثبت کاذب ۵-۱ درصد و با حساسیت و ویژگی بالا در انتخاب بیماران برای عمل جراحی بود. نظر به اینکه پرونده ها در یک دوره ای مورد بررسی قرار گرفتند که بخشی از بیماران با ضوابط بالینی انتخاب می شدند و همانطور که در بالا اظهار شد بعد از سال ۷۰ میلادی نمونه برداری با سوزن باریک مرسوم شد پس بیماران نمونه برداری با سون باریک همه مربوط باین دوره می باشد و منبع اطلاعات مربوط به پرونده ها در دو دوره می باشد.

سرد تیروئید داشتند جهت تشخیص و بررسی های لازم اطلاعات مورد لزوم در فرم مخصوص این کار گردآوری شد و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از این بیماران (۸۴/۲) / ۶۷۴ زن در محدوده سنی ۵-۷۵ سال و (۱۵/۸) / ۱۲۶ نفر مرد در محدوده سنی ۱۶-۷۵ سال بودند میانگین سنی زنان ۳۶/۵ سال و مردان ۳۹/۲ سال بود که میانگین سنی تفاوت آماری قابل توجهی را بین زنان و مردان نشان می داد ($p < 0.05$). بیشترین تعداد بیماران بدخیم و خوش خیم با توجه به گروههای سنی و جنس در محدوده سنی ۳۹-۳۰ سال قرار داشت و مقایسه موارد خوش خیم و بدخیم در رده های سنی مختلف تفاوت آماری $p < 0.05$ ملاحظه شد (نمودار ۱).

نتایج آسیب شناسی در زنان و مردان بیانگر یکسان بودن درصد بدخیمی بود ($p < 0.05$) بیوپسی با سوزن باریک از بین ۴۲۰ مورد خوش خیم، ۳۵۱ را زنان و ۶۹ نفر را مردان تشکیل می دادند که بیشترین آسیب شناسی در زنان گواتر کولوئید ۶۷/۸ درصد و در مردان ۶۳/۸ درصد گواتر کولوئید بود که آسیب شناسی گواتر کولوئیدی در هر دو جنس نسبت به پاتولوژیهای دیگر بیشتر بود. در این مطالعه محل شایع گره منفرد در لب راست بود بطوریکه در ۴۸۷ زن و ۵۴ درصد مردان گره در طرف راست بود.

بررسی شکایت اصلی بیماران در ۹۰/۱ درصد وجود توده ای در گردن شکایت اصلی بیماران دارای ضایعه خوش خیم بود گرچه علامتی مثل خشونت صدا، اشکال در بلع و بزرگی غدد لنفاوی در مورد این بیماران وجود داشت. در موارد سرطانی ۹۳/۷ درصد توده گردنی بعنوان علامت بروز در این بیماران بود و بقیه علائم مثل بزرگی غدد لنفاوی، خشونت صدا و علائم فشاری روی نای و مری با درصد کمتری بود بطور کلی از علامت بروز بیماری نمی توان نسبت به خوش خیم و بدخیم بودن در بیشتر اوقات قضاوت نمود. در ضمن نمونه برداری سوزنی بصورت صددرصد نمی تواند تعیین تکلیف نماید (جدول ۱) و در مواردی نیاز به تکرار انجام آن می باشد.

در مجموع درگیری تیروئید در بیمارها در خانمها حداقل ۳-۲ برابر مردان است بطوریکه این نسبت در مورد آسیب شناسی های مختلف متفاوت است و این نسبتها در سرطان پاپیلاری ۵/۱، فولیکولی ۷/۱ و هر تال ۶/۱ و مدولاری ۲/۱ و آناپلاستیک ۴/۱ در زنان نسبت به مردان می باشد.

در این مطالعه در ۴۹۱ مورد بدلائلی که بآن می پردازیم تحت عمل جراحی قرار گرفتند و نتایج نمونه برداری با سوزن باریک و آسیب شناسی مورد مقایسه قرار گرفتند و میزان خوش خیمی و بدخیمی با اسپیراسیون با سوزن باریک و آسیب شناسی را مشخص نموده و مورد مقایسه و مطالعه آماری قرار گرفتند (جدول ۱ و ۲).

روش انجام نمونه برداری با سوزن باریک

در کلیه گره های منفرد و با اسکن سرد نمونه برداری با سوزن باریک انجام شد. بعد از تمیز کردن پوست روی گره بیوپسی با سوزن باریک دارای مجرای ۲۵-۲۳ بکار میرفت تا بتوان مقدار کافی سلول جهت بررسی آسیب شناسی بدست آورد. گرچه در بعضی مطالعات از لیدوکائین استفاده نموده بودند ولی در مطالعه ما بدون استفاده ماده بی حس کننده بیوپسی انجام شد چون طبق نظر بعضی از مطالعات تزریق لیدوکائین سبب از بین رفتن مرز مشخص گره می شود لذا در این مطالعه ضمن توضیح مراحل انجام بیوپسی از لیدوکائین استفاده نشد سوزن باریک با مجرای ۲۵-۲۳ را به یک سرنج ۱۰ یا ۲۰ سی سی متصل می کردیم و سپس با ورود به ندول و حرکت در چند مسیر اسپیراسیون انجام می شد و بین ۸-۴ اسلاید بصورت اسلایدهای خشک شده در هوا و جهت رنگ آمیزی چند اسلاید تهیه شده با فیکساتور را برای رنگ آمیزی به سیتولوژیست ارسال می نمودیم. بعد از اتمام بیوپسی از بیمار می خواستیم تا چند دقیقه ای روی تخت استراحت نماید و محل اسپیراسیون را ۵-۶ دقیقه تحت فشار قرار دهد و در صورت اطمینان از وضعیت سلامت بیمار بیوپسی تمام شده تلقی می شد.

یافته ها

از مجموع ۱۶۰۰ پرونده بیماران تیروئیدی دارای شماره پرونده و نام در بایگانی هشتصد پرونده که اطلاعات کامل مربوط به گره های

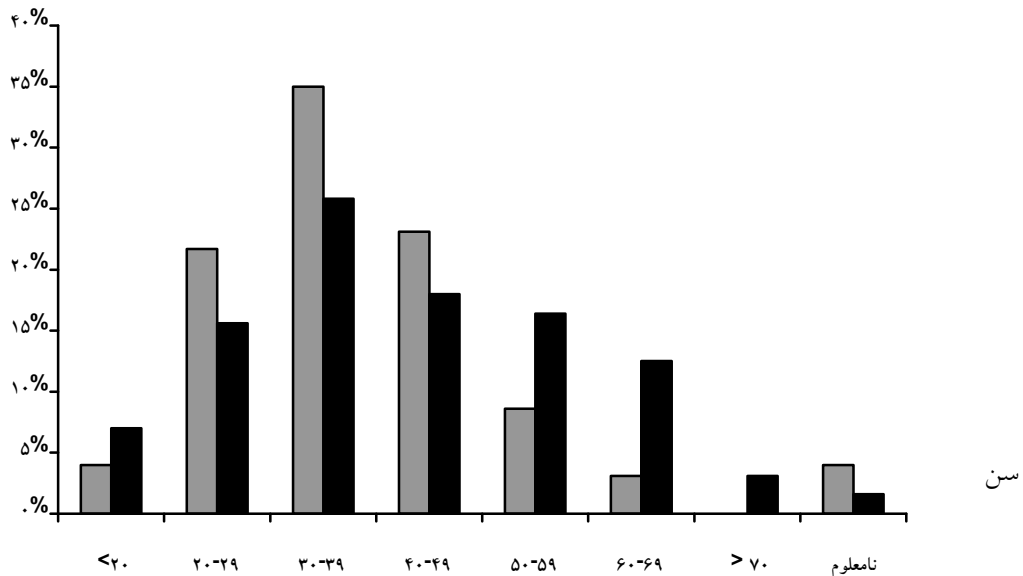
جدول ۱: نتایج نمونه برداری سوزنی در بیماران با گره سرد تیروئید

| نتیجه نمونه برداری | تعداد | درصد |
|--------------------|-------|------|
| نمونه ناکافی است | ۱۶ | ۲ |
| خوش خیم | ۵۷۵ | ۷۱/۹ |
| بدخیم | ۱۳۴ | ۱۶/۷ |
| مشکوک به بدخیمی | ۴ | ۰/۵ |

| انجام نشده است | | ۷۱ | ۸۹ | مجموع | | |
|---|---------|------|-------------------|-------|------|-------------------|
| | | ۸۰۰ | ۱۰۰ | | | |
| جدول ۲: میزان خوش خیمی و بدخیمی در بیماران گره سرد تیروئید مورد مطالعه نمونه برداری با سوزن باریک | | | | | | |
| نوع ضایعه جنس | خوش خیم | | | بدخیم | | |
| | تعداد | درصد | دامنه تغییرات سنی | تعداد | درصد | دامنه تغییرات سنی |
| زن | ۳۵۱ | ۸۳/۶ | ۵-۶۵ | ۱۰۴ | ۸۱/۲ | ۱۴-۷۵ |
| مرد | ۶۹ | ۱۶/۴ | ۲۱-۶۲ | ۲۴ | ۱۸/۸ | ۱۶-۷۵ |
| مجموع | ۴۲۰ | ۱۰۰ | ۵-۶۵ | ۱۲۸ | ۱۰۰ | ۱۴-۷۵ |

جدول ۳: تعیین درصد خوش خیمی و بدخیمی در ۴۹۱ مورد آسیب شناسی بیماران که تحت عمل جراحی قرار گرفته اند.

| آسیب شناسی نمونه برداری سوزنی | خوش خیم | | بدخیم | |
|-------------------------------|---------|------|-------|------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد |
| خوش خیم | ۳۵۶ | ۹۴/۲ | ۱۶ | ۱۴/۲ |
| بدخیم | ۲۲ | ۵/۸ | ۹۷ | ۸۵/۵ |
| کل | ۳۷۸ | ۱۰۰ | ۱۱۳ | ۱۰۰ |



نمودار ۱: شیوع موارد خوش خیمی و بدخیمی در بیماران مورد مطالعه بر حسب رده سنی

در این مطالعه گذشته نگر گره های سرد منفرد (۲/۸۴) / ۶۷۴ نفر را زنان و (۸/۱۵) / ۱۲۶ نفر را مردان تشکیل می دادند بطوریکه نسبت زنان به مردان ۵/۱ بود که با مقایسه با مطالعات دیگر این نسبت بالاتر از نسبت بدست آمده در مطالعات دیگر بود در مطالعه ای در شهر شیراز سال ۱۳۷۰ عمل جراحی تیروئیدی روی ۸۴۵ بیمار انجام شده بود نسبت زن به مرد ۴ به ۱ بود (۱۵) شیوع بیشتر گره های تیروئیدی در زنان نسبت به مردان را می توان بعلت وجود کمبود ید در ایران و مناطق مختلف آن (۱۶ و ۱۷ و ۱۸) توجیه نمود و با توجه به این مطلب که بعلت شیردهی و بارداری زنان بیشتر در معرض تشدید کمبود ید می باشند.

درصد منفی کاذب ۲/۱۴ (مواردی که بدخیم بوده اند ولی خوش خیم گزارش شده اند) و در ۸/۵ درصد موارد مثبت کاذب بوده اند (مواردی که خوش خیم بوده اند ولی بدخیم گزارش شده اند). میزان حساسیت تست نمونه برداری سوزنی (درصد تشخیص بدخیمی در مواردی که آسیب شناسی بدخیم گزارش نموده اند) ۸/۸۵ درصد ویژگی یا اختصاصیت نمونه برداری سوزنی (درصد تشخیص خوش خیمی در نمونه برداری با سوزن باریک از بین کسانی که پاتولوژی خوش خیم داشته اند) ۲/۹۴ درصد بود.

بحث و نتیجه گیری

از سال ۱۹۷۰ میلادی با استفاده از نمونه برداری با سوزن باریک گره‌های منفرد سرد را نمونه برداری می‌کردند در صورت بدخیم بودن عمل جراحی صورت می‌گرفت در این مطالعه در ۴۹۱ نفر که هم نتیجه پاتولوژی بعد از عمل جراحی و نتیجه نمونه برداری با سوزن باریک موجود بود برای تعیین دقت نمونه برداری با سوزن باریک و موارد مثبت و منفی کاذب نتیجه عمل جراحی و نمونه برداری با سوزن باریک را مقایسه نمودیم و در حدود ۱۴/۲ درصد موارد بصورت منفی کاذب بود یعنی موارد با نمونه برداری با سوزن باریک بدخیم بوده اند ولی خوش خیم گزارش شده اند و در ۵/۸ درصد بصورت مثبت کاذب گزارش شد یعنی ندولهای خوش خیم بوده اند ولی بدخیم گزارش شده اند. میزان حساسیت تست نمونه برداری با سوزن باریک (تشخیص درصد مواردی بدخیم از بین مواردی که پاتولوژی بدخیم گزارش داده اند) حدود ۸۵/۸ بود درصد ویژگی یا اختصاصیت نمونه برداری با سوزن باریک (درصد موارد خوش خیم در بین افراد نمونه برداری با سوزن باریک انجام شده از میان کسانی که در آسیب شناسی خوش خیم گزارش شده اند) ۹۴/۲ درصد بدست آمد و در مجموع نمونه برداری با سوزن باریک دقتی در حدود ۹۰ درصد داشت که فعلاً "بعنوان یک روش رایج برای تشخیص ضایعات بدخیم تیروئیدی بعنوان یک اقدام اولیه بکار می‌رود.

ندولهای منفرد بصورت بدون علامت خاص بالینی می‌باشند عملیات با وجود توده گردنی بروز می‌نمایند با توجه به دقت و ارزانی نمونه برداری با سوزن باریک بنظر می‌رسد که این روش اولین برخورد تشخیصی در بیماران دارای گره منفرد باشد که این نوع برخورد باعث کاهش تعداد عملهای جراحی می‌شود و سلامت بیماران بهتر حفظ می‌شود (۱۹ و ۱۸). در ضمن عوارض نمونه برداری با سوزن باریک عبارتند از درد موضعی، هماتوما در موارد محدود و ورود به نای در مواردی که در مرکز ما بیوپسی سوزنی انجام دادیم بیشترین شکایت درد موضعی بود و یک مورد خونریزی که در ناحیه قفسه سینه بود که باعث تغییر رنگی در ناحیه قفسه سینه شد ولی بطور کلی عوارض جدی در انجام بیوپسی دیده نمی‌شود در تجربه دیگران یک مورد از ادامه سلولهای پاپیلاری کارسینوما در مسیر عبور سوزن در یک بیمار ۲۴ ساله دیده شده است که این بعنوان یک عارضه بسیار نادر می‌باشد (۲۰). بطور کلی تست نمونه برداری با سوزن باریک دقتی حدود ۹۰ درصد داشت که این یافته‌ها به پزشک کمک می‌کند. تا مواردی که نیاز به عمل جراحی ندارند را دقیق تر تشخیص دهد و از عوارض یک جراحی غیر ضرور پرخطر جلوگیری نماید.

محل شایع گره تیروئید در ۴۸/۷ درصد زنان و ۵۴ درصد مردان در لب راست بود و از نظر شیوع محل گره تیروئید تفاوتی بین زنان و مردان نبود نظر به اینکه لب راست تیروئید بطور طبیعی بزرگتر و پرخون تر است و در بیماریها تیروئید درگیری لب راست بیشتر می‌باشد که در این خصوص با مطالعات کلاسیک مطابقت دارد. بررسی شکایت بالینی بیماران در حدود ۹۰/۱ درصد از وجود توده ای در جلو گردن شکایت داشتند و در تعداد کمی از بیماران اشکال در بلع، تنگی نفس و بزرگی غدد لنفاوی شکایت داشتند. در موارد بدخیم ۹۳/۷ درصد از برجستگی جلوگردن شکایت داشته و بقیه علائم با درصد کمی یکی از علائم بروز بودند ولی بطور کلی نمی‌توان از نحوه علائم بروز موارد خوش خیم و بدخیم را از هم جدا کرد. از موارد خوش خیم ۴۲۰ بودند که ۳۵۱ نفر زن و ۶۹ نفر را مرد تشکیل می‌داد که آسیب شناسی موارد خوش خیم در زنان ۶۷/۸ درصد گواتر کولوئیدی را تشکیل می‌داد و در مردان ۶۳/۸ را گواتر کولوئیدی تشکیل می‌داد بطوریکه در هر دو جنس بیشترین پاتولوژی را گواتر کولوئیدی و کمترین درصد را هر تِل سل بخود اختصاص می‌داد مقایسه نمونه برداری با سوزن باریک و آسیب شناسی بیماران دو نمودار (۳ و ۲) و تفاوتها منعکس کننده موارد منفی کاذب و مثبت می‌باشد.

در مورد تک تک سرطانها در تمامی موارد شیوع در خانمها نسبت به آقایان بیشتر بود بطوریکه پاپیلاری کارسینوما نسبت ۵/۱ بود بیشترین میانگین سنی در مدولاری کارسینوما خانمها بود ولی در مردان بیشترین میانگین سنی متعلق به هر تِل سل کارسینوما بود. در مجموع شیوع گره‌های منفرد در زنان بیشتر است و عمده این گرهها در هر دو جنس خوش خیم می‌باشند. عمده گره‌های منفرد تیروئید یوتیروئید هستند مگر در موارد ندولهای داغ که ۵ درصد را تشکیل می‌دهند و ندولهای حاصل از هاشیموتو و ندولهای داغ در هر دو علامت بروز وجود توده گردنی تیروئید است ولی با اندازه گیری TSH قابل افتراق هستند.

در مطالعه ما ۴۹۱ مورد بدلالی مورد عمل جراحی قرار گرفته بودند. البته لازم بذکر است در مطالعات گذشته و همچنین در بخشی از مطالعه ما علائم بالینی مورد نظر قرار می‌گرفت و بیماران را برای عمل جراحی انتخاب می‌شدند که در مطالعه ما مواردی که به قبل از سال ۹۷۰ میلادی بود از شواهد جدول صفحه بعد استفاده شده است.

علائم بالینی کمک کننده برای افتراق خوش خیمی و بدخیمی در گره‌های سرد تیروئید

| | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| سن بالای ۲۰ سال و زیر ۶۰ سال | علائم کمک کننده از تاریخچه بیمار |
| تاریخچه اشعه به سر و گردن | |
| جنسیت مذکر | |
| تاریخچه خانوادگی سرطان مدولاری | |
| سفتی ندول | علائم کمک کننده در معاینه بیمار |
| غدد لنفاوی گردنی | |
| چسبندگی به اطراف | |
| خشن شدن صدا | |

References

1. Mazzaferri EL, de los santos ET, Rofyagha-Keyhani. Solitary thyroid nodule : diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 1988; **72**: 1177-1211.
2. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: Evaluation and management *N Engl J Med.* 1985; **313**: 428-436.
3. Belfiore A, La Rosa GL, Laporta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules : Relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity *Am J Med.* 1992; **93**: 363-369.
4. Mazzaferri EL: Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993; **328**:553-559.
5. راهنما برای تشخیص و درمان گره های تیروئیدی. انجمن متخصصین غدد و متابولیسم. صفحه ۱-۶، ۱۳۸۳.
6. Liechty RD, Graham M, Freemeyer P: Benign solitary thyroid nodules. *Surg Gynecol Obstet.* 1965; **121**:571.
7. Kendal LA, Condon BR: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet.* 1969; **1**: 107.
8. Hoffman GL, Thompson NW, Heffron C: The solitary thyroid nodule: A reassessment. *Arch surg.* 1972; **105**: 379.
9. Brooks JR: The solitary thyroid nodule. *Am J Surg.* 1973; **125**: 477.
10. Burrow GN, Mujtaba Q, Livolsi V, Cornog J. The incidence of carcinoma in solitary cold thyroid nodules. *Yale J Biol Med* 51: **13**, 1978.
11. Vande JB, Gaston F A, 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.
12. Van Herle AJ, Rich P Britt-Marie EL. The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1982; **96**: 221.
13. Blum M, Rothschild M: Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold thyroid nodule: surgical detection based on risk factors and three months of suppression. *JAMA.* 1980; **243**: 242.
14. Ridgway EC: Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: SH Ingbar and LE Braverman (eds). *Werner's the thyroid* J.B Lippincott, Phil, 1986, 1377.
15. دکتر منافی علی، ندولهای تیروئید و دقت تشخیص نمونه برداری سوزنی، ۱۳۷۰، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، پایان نامه .
16. Mostafavi H. Prevalence of endemic goiter in Mamasanee an area with sever iodine deficiency. *Shaheed Beheshti University Medical Journal.* 1998; **4**:79-84.
17. Azizi T, Kimigar M. Current status of Iodine deficiency in Islamic Republic of Iran. *EMR health survey.* 1990; **8**: 23-7.
18. Aminorroaya A, Amini M, Rezvanidn H, Kachoei A, Sadri G, Mirdamadi M. et al. Effects of Iodized salt consumption on goiter prevalence in Isfahan. The possible role of goitrogens. *Endocr-Pract-2001 (May-Apr);* **7**(2): 95-80.
19. Gharib H. Fine needle aspiratin biopsy of thyroid nodules. Advantages, limitations and effect. *Mayo clinic Proc* 1994; **69**: 44-49.
20. Hamburger B, Gharib H, Melont LJ. Fine needle aspiration of biopsily thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. 1994; **79**: 335-339.
21. Hales HS, Hsu FSHF: Needle tract implantation of papillary CA of thyroid followig aspiration biopsy. *Acta cytol* 1990; **63**: 718-725.

