

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI NDA 2005- 2015 YILLARI
ARASINDA YAPILAN İNTRAOPERATİF PATOLOJİ KONSÜLTASYON
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan DİNDAR

Trabzon 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI NDA 2005- 2015 YILLARI
ARASINDA YAPILAN İNTRAOPERATİF PATOLOJİ KONSÜLTASYON
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan DİNDAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadriye YILDIZ

Trabzon 2016

ÖNSÖZ

Her konuda olduğu gibi bu tezin oluşturulmasında da beni yalnız bırakmayan ve bana sonsuz bir inançla destek olan sevgili eşim Tuğba DİNDAR, şu an bu tezi yazabilecek konuma gelmemi sağlayan, manevi ve maddi desteğini bir an olsun esirgemeyen annem ve babam sayın Firdevs- Ali DİNDAR, tez yapım aşamasında beni yönlendirip destekleyen, tez danışmanım, sayın Prof. Dr. Kadriye YILDIZ ve akademik hayatımda emeği geçen tüm hocalarım...

Varlığınız için sonsuz teşekkürler...



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
1. FS Tanımı.....	3
1. FS Endikasyonları.....	5
2. FS Kontrendikasyonları.....	6
3. FS Sınırlılıkları.....	6
4. FS da Hata Nedenleri.....	7
2. FS ın Sistemlere Göre Sınırlılıkları ve Endikasyonları.....	7
1. Genitoüriner Sistem.....	7
2. Kadın Genital Sistem.....	8
3. Akciğer.....	9
4. Tiroid.....	10
5. Meme.....	10
6. Santral Sinir Sistemi (SSS).....	12
7. Gastrointestinal Sistem (GİS).....	12
8. Lenf Nodu.....	15
9. Paratiroid.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	20
1. SSS.....	22

2. Lenf Nodu.....	24
3. Paratiroid.....	25
4. Meme.....	26
5. GİS.....	27
6. Akciğer.....	29
7. Over.....	30
8. Üreter.....	32
9. Tiroid.....	33
10. Böbrek.....	35
11. Hepatopankreatikobilier Sistem.....	36
12. FS Bildirilme Süreleri.....	37
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62

ÖZET

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda 01.01.2005- 01.01.2015 tarihleri arasında raporlarına ulaşılabilen tüm FS olgularının sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 12.11.2013 tarihinden sonraki FS materyallerinin bölümümüzce karşılanma zamanından sonucun bildirilme zamanına kadar geçen süre de incelenmiştir.

Bu incelemeleri yapma amaçlarımızdan biri tanı uyumsuzluklarına yol açan nedenleri irdelemek ve buna göre ileriye yönelik çıkarımlar yapmaktır. Diğer bir amacımız ise anabilim dalımızın kalite kontrolüdür.

Hangi yıllarda ne kadar FS yapıldığı, sistemlere göre dağılımı, ertelenen tanı oranları, sistemlere göre ve genel olarak saptanan yanlış pozitif, yanlış negatif, minor hata ve doğruluk oranları değerlendirilmiş ve laboratuvarımız için tekniğin spesifitesi ve sensitivitesi belirlenmiştir. Ayrıca FS yöntemine hangi amaçlarla başvurulduğu gözden geçirilmiş ve hataların nerden kaynaklandığı araştırılmıştır.

Bu süreçte bölümümüzce toplam 1245 olguya FS çalışılmış, ancak 1095 olgunun raporlarına ulaşıp değerlendirilmiştir. 1034 (%96,8) olguya doğru tanı verilmiş, 26 (%2,3) olgunun tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Yanlış tanı verilen 35 (%3,2) olgunun 19 (%1,8) u yanlış (-), 14 (%1,3) ü minör hata, 2 (%0,1) si ise yanlış (+) olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımızın tümü literatürle uyumlu bulunmuştur.

FS materyallerinin bölümümüzce karşılanma zamanından sonucun bildirilme zamanına kadar geçen sürenin incelenmesi amacıyla 128 vaka değerlendirilmiştir. Bildirilme süreleri 7- 44 dakika arasında değişmektedir ve ortalama süre 20,85 dakikadır.

Sonuç olarak diğer uygulamalarda da olduğu gibi FS uygulaması sınırlılıkları ve endikasyonları dahilinde kullanıldığında güvenilir bir tanı yöntemidir.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

In our study, the results of all Frozen Section (FS) material reports that could be reached between the dates of 01.01.2005-01.01.2015 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Pathology, were evaluated retrospectively. In addition, the time period between the acceptance time to our department and the reporting time via telecom of the FS materials that have been examined since 11.12.2013.

The first aim of this study is to examine and recognize mismatches and making forward inferences accordingly to these findings. Another aim is making a quality control of our department.

In our study, the number of FS materials sorted by years and the distribution of FS materials by systems and their delayed diagnosis rates were analyzed. Then false positives, false negatives, minor errors and accuracy rates of the FS materials were evaluated according to systems and overall assessments. Thus, the specificity and the sensitivity of this technique were determined for our lab. Also the purposes of the usage of FS methods were reviewed and reasons of the errors were investigated.

In this process FS method has been applied to 1245 cases at our lab , but only 1095 case reports were accessible and evaluated. 1034 (96.8%) patients given the correct diagnosis, 26 (2.3%) patients diagnosis left to the usual histology slice. Misdiagnosis of the 35 (3.2%) patients, 19 (1.8%) false (-), 14 (1.3%)minor errors, 2 (0.1%)false (+) are considered. All our results were consistent with the literature.

128 cases were evaluated with the purpose of examining the time period between the acceptance time to our department and the reporting time (by phone) of the FS materials that have been examined. The time period varies between 7-44 minutes, the average time was 20.85 minutes.

Consequently as in other applications, FS is a reliable diagnostic method if is used within the limitations and indications.

ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Hasan Dindar
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 27/07/1985 KAYSERİ
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: KTÜ Tıp Fakültesi/ Patoloji Anabilim Dalı
A.5.	İletişim bilgileri : hasandndr@hotmail.com/ 05304155532

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	-Kayseri Ahmet Paşa İlkokulu: 1992-1997 -Kayseri Dedeman Ortaokulu: 1997-2000 -Kayseri Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi: 2000-2004 -KTÜ Tıp Fakültesi:2004-2011 -KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı:2012- Halen görev yapmakta
------	--

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	-Trabzon Verem Savaş Dispanseri: 2011-2012 -KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı: 2012- Halen görev yapmakta
------	---

KISALTMALAR

FS : Frozen section

İİAS : İnce iğne aspirasyon sitolojisi

SSS : Santral sinir sistemi

GİS : Gastrointestinal sistem



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Sinir pleksuslarındaki matür ve immatür ganglion hücreleri



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: FS doğruluk oranları, sensitivite ve spesifite yüzdelерinin dokulara göre dağılımı

Tablo 2: FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 3: SSS FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 4: Lenf nodu FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 5: Meme FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 6: GIS organlarının FS sonuçlarının dağılımı

Tablo 7: Akciğer frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 8: Over FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 9: Üreter FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 10: Tiroid frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 11: Böbrek frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tablo 12: Hepatopankreatobilier sistem organlarının FS sonuçlarının dağılımı

Tablo 13: Vakaların bildirilme süreleri dağılımı

Tablo 14: Bildirilme süresi 15 dakikadan kısa olan vakaların dağılımı

Tablo 15: Bildirilme süresi 30 dakikadan uzun olan vakaların dağılımı

1. GİRİŞ

Modern cerrahi; hemostaz, cerrahi teknikler, anestezi yöntemleri ve enfeksiyon kontrolündeki gelişmeler sayesinde şekillenmiştir (1, 2). Zamanla cerrahlar ameliyat sırasında bulunan bir büyümenin iyi huylu mu, kötü huylu mu olduğunu, bulaşıcı olup olmadığını tespit etmek istemişlerdir (3). Bunun sonucuna göre kötü huylu bir büyüme bulunduğu zaman, bu bölge tipik olarak ameliyat edilemez ve hasta kısa sürede kaybedilirdi. Bu nedenle, cerrahlar taze dokunun mikroskopik incelemesinin intraoperatif teşhis amaçlı kullanılıp kullanılmayacağını ve dolayısıyla cerrahi prosedürü etkileyip etkilemeyeceğini araştırmışlardır (3).

Dr. William Mayo'nun "hasta hala masadayken siz patologların biz cerrahlara büyümenin kanser olup olmadığını söyleyebilecek bir yol bulmanızı dilerdim" dediği kaydedilmiştir (4).

Frozen section (FS), cerrahi işlem sürerken alınan doku örneklerinde hızlı tanı koyulmasını sağlayan bir tekniktir (5). Amacı; lezyonun niteliğini (benign- malign), cerrahi sınırların durumunu, biyopsi örneğinin lezyonu temsil edip etmediğini belirlemek ve nihai olarak tedaviyi yönlendirmektir (6).

Çalışmamızda, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanılarına ulaşılabilen olgularda 2005-2015 yılları arasında yapılan FS -intraoperatif patoloji konsültasyonu- sonuçları retrospektif olarak değerlendirilecek olup tanı uyumsuzluklarına yol açan nedenler belirlenip buna göre ileriye yönelik çıkarımlar sağlanacaktır. Araştırmanın amacı; FS uygulamasının organlara göre sınırlılıklarını ve endikasyonlarını belirlemek, kesin tanılarla FS sonuçlarını kıyaslayarak organlara göre analiz etmek ve elde edilen sonuçlarla FS uygulamasının her bir organda ve bazı spesifik hastalıklarda duyarlılığını ortaya çıkarmaktır. Ayrıca FS raporlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi patoloji laboratuvarlarının kalite kontrol prosedürü için de önemlidir (7-9).

2. GENEL BİLGİ

Dokuların dondurulma işlemi ilk kez 1882 yılında teşhis amacıyla biyopsi ve otopsi materyalleri kullanılarak Glasgow Western Infirmary' de yapılmıştır. Fakat bu dondurulmuş dokular intraoperatif teşhis için kullanılmamıştır (10). 1889 yılında John C. Warren intraoperatif olarak deri biyopsisinin çok detaylı olmayan bir incelemesini yapmıştır (11). 1891' de John Hopkins Hastanesi' nde, tıp doktoru William Welch -William Halstead tarafından gerçekleştirilen cerrahi bir operasyon sırasında- meme dokusunu incelemek için karbondioksit ile dokuyu dondurarak işleme almıştır fakat Welch'in FS yapması ve yorumlaması çok uzun sürmüştür ve Halstead patoloji sonuçlarını öğrenmeden ameliyatı tamamlamıştır (12). 1895' de James H. Wright dondurma işleminden önce dokuları formalin içerisinde birkaç dakika kaynatıldığı yeni bir teknik tanımlamıştır (11). Yine 1895 yılında Johns Hopkins' te tıp doktoru Thomas Cullen, FS tekniğini taze dokuları formalin içinde fikse ederek tarif edip, ilk yazılı yayını yapmıştır. Diğer birçok kurumda frozen kesit tekniği konusunda sayısız varyasyon yapılmış ve birkaç yazar bunu icat ettiğini iddia etmiştir (13,14). Buluşun kimin tarafından yapıldığı konusunda değişik görüşler olmasına rağmen, FS tekniği Mayo Klinik' den Louis Wilson' a atfedilmiştir (2).

Dr. Wilson 1 Ocak 1905 de patoloji alanındaki çalışmalarına başlamıştır. St. Mary's Hastanesi' nde kısa sürede bilimsel ve analitik çalışmalarıyla cerrahi ve otopsi materyallerini gruplayıp fotoğraflayarak incelemiştir. Otopsi oranlarını %22 den %70 e çıkarmıştır. Tüm bu çabaları sayesinde FS tekniği konusunda en bilinen kişi olmayı başarmıştır. Dr. Wilson, ameliyat sırasında alınan dokuların değerlendirilmesi için yeni metodların geliştirilmesi gerektiğini düşünmüştür. Çocukluğundan kalma bir botanik tutkusu ve daha önceki lise biyoloji öğretmenliği tecrübesi ile Dr. Wilson bir keşif yapmak istemiştir. Çeşitli preparatları boyamak için metilen mavisi ve sentetik bir anilin boyası kullanmıştır. Dokuyu kesmek için değişik teknikler denemiş ve materyali yaşlı sünger doku katmanları arasına yerleştirerek bir jilet yardımıyla eliyle kesebildiğini fark etmiştir. Dokuları dondurmak için sadece soğuk Ocak ayı havasını (-29°C) kullanmıştır ve birkaç dakikalığına pencerenin

dışına yerleştirmiştir. Kesilenler daha sonra metilen mavisi boyasının içine daldırıp, tuzlu solüsyonla yıkamış ve glukoz karışımı kullanarak cam lamalar üzerine yerleştirmiştir. Sonraki bir kaç hafta ameliyatta alınmış çok çeşitli örnekleri çalışmış ve farklı histopatolojik görüntülerin bu yeni boya ile nasıl görüldüğünü tanı haline gelmiştir. Daha sonra FS gözlemlerini geleneksel metodlarla hazırlanmış doku kesitleriyle karşılaştırmıştır. Sonraları dondurma, kesme ve boyama prosedürlerinin her aşamasını standart hale getirmiştir. Spencer otomatik dondurma mikrotomunu bir karbondioksit eklentisi ile dondurmada ve kesit almada kullanmıştır (4,15). Nisan 1905' te, Dr. Wilson bu prosedürü rahatlıkla uygulayarak cerraha 5 dakika içinde, çoğunlukla da 2 dakika kadar az bir sürede teşhisini bildirebilmiştir. Dr. Wilson bazı modifikasyonlar ile halen Mayo Klinik' te kullanılan ideal metodolojiyi bulana kadar çeşitli teknikler denemiştir. Bu frozen kesit tekniğinin ilk tanımı olmasa da, doktor hak ettiği şekilde, ilk güvenilir intraoperatif FS tekniğinin geliştirilmesi ile ünlenmiştir (4,12,16,17,18). Ancak diğer teknikleri geliştiren önceki araştırmacılara atıfta bulunmadığı için eleştirilmiştir (2,19). 2 Aralık 1905 de Dr. Wilson' ın FS tekniğinin detayları Journal of the American Medical Association ' da yayınlanmıştır (20).

Zamanla frozen kesit, cerrahide hızlı ve doğru teşhis için çok değerli bir araç haline gelmiş ve cerrahın daha karmaşık prosedürlere girişebilmesini sağlamıştır.

Cerrahlar ve jinekologlar FS kullanımı ile patoloğun teşhisteki önemini anlayınca biyopsinin kullanımı ve güvenilirliği de artmıştır. Sonuç olarak FS sayesinde patoloğun klinik bir teşhisçi ve danışman olarak tanınması sağlanmıştır (3).

1959 yılından sonra da kriostatın geliştirilmesi ile kolay, ince ve güvenilir kesitler elde edilmiştir ve FS in yaygın olarak kullanımı benimsenmiştir (21-23).

2.1 FS Tanımı

FS cerrahi işlem sürerken alınan doku örneklerine hızlı tanı koyulmasını sağlayan bir tekniktir (5). Cerrah açısından bu yöntem her zamankinden daha çabuk patolojik tanı almanın bir yoludur. Bu durum yöntemin başlıca endikasyonunu

oluşturmakla birlikte zaman zaman gereksiz yere kullanımına da fırsat vermektedir. Patolog açısından ise FS hem emek hem deneyim gerektiren bir işlem olmakla birlikte çok kısa sürede doğru tanı verilmesini gerektirdiğinden yorucu bir histopatoloji yöntemidir (24).

Günümüzde pek çok merkez sadece sitoloji ile dondurarak kesit almaksızın tanı vermekte, ayrıca patologlar gerektiğinde ameliyathaneye de giderek örnekleme yer ve şekli konusunda fikir vermekte olduğundan artık FS yerine intraoperatif patoloji konsültasyonu terimi daha popüler olmuştur (25).

FS yöntemiyle konulan tanıların parafin takibi ile ulaşılan tanılarla karşılaştırılmasıyla elde edilen doğruluk oranı, kabaca o patoloji bölümünün tanısal yetkinliğinin bir göstergesi olmakta ve bu yönüyle önemli bir kalite kontrolü oluşturmaktadır. Yöntemin yanlış payının ve sorunlarının irdelenmesi bu yöntemden değişik beklentileri olan cerrahların eğitimleri açısından da yararlıdır (24). Çünkü Dehner ve Rosai' ye göre FS istemlerinin %44 ü acil tedaviyi yönlendirici olup, %42 sinde istem sırasında operasyon bitmiş ve FS cerrahın merakını giderme amaçlı yapılmıştır (cerrahi tatmin) (26). Ne yazık ki, bazı cerrahlar zaman alıcı, pahalı ve bazen stresli olan bu prosedürü, meraklarını gidermek, normal anatomik yapıları tanımaktaki yetersizliklerini telafi etmek veya hasta yakınlarına hemen sonuçları bildirme isteği gibi yanlış amaçlarla kullanmaktadır (27).

Ackerman ve Ramirez, patoloğun, cerrahın entellektüel merakını tatmin edecek bir kişi veya bir teknisyen olarak görülmesinden yana olmadıklarını belirtmişlerdir (23).

Cerrahın FS a ihtiyaç olup olmadığına karar vermesi için kendine sorması gereken çok basit bir soru vardır: 'FS incelemesinin sonucu herhangi bir şekilde cerrahi prosedürü etkileyecek mi?' Eğer cevap hayırsa, prosedür gereksizdir (27).

Weiss ve arkadaşları bir üniversite hastanesinde yaptıkları çalışmada cerrahların %43 ünün ortalama FS sürelerini, %89 unun dondurulamayan dokuları ve %92 sinin taze doku gerektiren çalışmaları bilmediğini göstermişlerdir (28).

FS uygulama sıklığı opere edilen vakaların %5- 15 i kadar olmalıdır. Bu oran %15 den fazla ise cerrahi bir istismar söz konusudur (26).

Patoloğun teşhis becerisini önemli bilgileri kendine saklayarak test etmeye kalkan cerrah, sorumsuz ve profesyonelliğe aykırı davranıyor ve hastanın iyiliğini riske atarak tehlikeli bir oyun oynuyor demektir. Teşhis sezgisinin zayıf olduğu zannedileceğinden korkarak daha fazla klinik bilgi istemekten çekinen patoloğ da aynı derecede sorumsuz davranmaktadır. Cerrahlar ve patoloğlar arasında, açık bir iletişim ve karşılıklı güven dolu ortam sağlanması, hastanın mümkün olan en iyi patolojik teşhisten en hızlı şekilde (zaman kaybı olmadan) faydalanmasını güvence altına alacaktır (29). FS gerekliliğine (endikasyonuna) karar verecek olan öncelikle patoloğdur (30).

Cerrah patoloğu şüpheli durumlarda tanı vermeye zorlamamalı, bu durumu anlayışla karşılamalı ve patoloğun FS yapmayı uygun görmediği durumlarda reddetmesini kabul etmelidir (31). Patoloğ da FS yönteminin kısıtlılık ve yanıltıcı noktalarını iyi bilmelidir. Cerraha karar veremediği durumlarda açıkça söyleyebilmelidir. Özellikle yanlış pozitif sonuç vermektan kaçınmalı, konservatif davranmalıdır (30). FS; tecrübe, klinik tıp ve patoloji bilgisi, iyi bir muhakeme, aşırıya kaçmayan tutucu yaklaşım ve yöntemin kısıtlılıkları, eksiklikleri konusunda hassas bir farkındalık gerektirir (27).

2.1.1 FS Endikasyonları

1. Lezyonun önceden tanısı olmadığı zaman hızlı tanı koymak
2. Bilinen malign lezyonların rezeksiyon sınırlarını saptamak
3. Lokal olarak gelişen benign bir hastalığın yayılımının uzanımını ve lokal rezeksiyon alanını saptamak
4. Operasyon esnasında şüpheli bulguları değerlendirmek
5. Çıkarılan dokuların tanı için yeterliliğini saptamak
6. Cerrahi işlem öncesinde kesin teşhisi doğrulamak -örneğin meme ve tiroide ince iğne aspirasyon biyopsisini (İİAS) takiben-
7. Dokuları tanımak -örneğin vagus siniri, üreter gibi-
8. Özel koşullar altında uygun şekilde işlemek için taze doku elde etmek

-örneğin kolonun anjiyodisplazisine vasküler enjeksiyon çalışmaları-

9. İkincil incelemeler için taze doku elde etmek -örnek olarak hücre belirteç çalışmaları, DNA çalışmaları, karyotip çıkarma, östrojen ve progesteron reseptör durumu verilebilmekle birlikte teknolojiye gelişmeler sayesinde bu tekniklerin bazıları parafine gömülmüş materyal ile de yapılabilmektedir (32).

2.1.2 FS Kontrendikasyonları

1. Cerrahların merakı
2. Yapısal olarak fragil lezyonlar, yalnızca küçük miktarda tanısal materyal, FS artefaktı ile geriye dönüşsüz olarak morfolojik bulguları hasar görebilen dokular -örneğin kolonik polipler-
3. Boyutları 1 santimetreden küçük meme lezyonları
4. Çok sayıda lenf nodlarından yalnızca büyük olanına FS yapılmalı, diğerleri sitolojik olarak *-imprint, squash-* incelenmeli (6)
5. FS esnasında sınırlı örnekleme ile hatalı sonuç verilebilecek lezyonlar -örneğin folliküler tiroid karsinomunda kapsüller ve vasküler invazyon-
6. Hastanın aile öyküsü (33)

2.1.3 FS Sınırlılıkları

FS doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilecek durumların başında hızlı yorum gereksinimi nedeniyle zaman sıkıntısı gelmektedir. Diğer bir olumsuzluk da parafin tekniğindeki kadar çok sayıda örnek ve kesit alınamamasıdır. Örnekleme birçok vakada birkaç kesitle sınırlıdır ve patoloğun da yorumlamak için çok kısıtlı bir zamanı vardır. Fakat kesin tanı için yapılan parafin kesitlerde tüm spesimenden çok sayıda örnekleme yapma avantajı olduğu için mikroskopik malign odakların dahi örneklenip tanı konma olasılığı artar (34-38).

FS teşhisi teknik nedenlerden dolayı da zorlaşabilir. Dondurma prosedürüne, doku veya boyama metodolojisine bağlı gelişebilen problemler yanı sıra, FS da doku

dehidrate olmadığı için hücre ayrıntıları, fikse edilen dokular kadar net değildir ve kesitler daha kalındır. Bu da standart parafin kesitlere oranla düşük histopatolojik ayrıntı, nükleer detayın ve sitolojik özelliklerin net seçilememesine sebep olur (36, 37,39). Yine aynı şekilde FS dan artan dokuların parafin kesitleri de dokunun dondurulup çözülmesinden dolayı ideal değildir ve birtakım artefaktlar taşır (37,38,40). Ayrıca hasta hakkında yeterli klinik bilginin çoğu zaman elde edilememesi de diğer bir sınırlılıktır (35).

2.1.4 FS da Hata Nedenleri

FS sırasında yanlış bildirilen tanıların en sık sebebi %45 oranla doku örnekleme hatası sonucunda yapılan kesitte lezyonun olmamasıdır. Bu durum birkaç şekilde oluşabilir:

- a)Operasyon sırasında lezyon cerrah tarafından örneklenememiştir.
- b)Makroskopik olarak lezyon patolog tarafından yanlış değerlendirilmiş ve dondurulan materyalde temsil edilememiştir.
- c)Lezyon dondurulan materyalde temsil edilmiştir fakat frozen kesit sınırlı sayıda yapılabildiği için kesitte mevcut değildir, buna denk gelen parafinli kesitte lezyon vardır. Sadece frozen sırasında derin kesilmemiştir.

Yanlış bildirilen tanıların ikinci sık sebebi %40 oranla mikroskopik inceleme ve yorumlama hatasıdır. Diğer nedenler %18 oranla teknik hata -katlanma, dokunun heterojen boyanması, azalmış sitolojik detay- ve %5 oranla yetersiz klinik bilgidir (26,41).

2.2 FS ın Sistemlere Göre Sınırlılık ve Endikasyonları

2.2.1 Genitoüriner Sistem

Renal tümörün histolojik teşhisine, cerrahi işlemin türünü genellikle değiştirmedeğinden nadiren gerek duyulur. Ancak invaziv ürotelyal karsinom ile

yüksek dereceli renal hücreli karsinomun ayrıcı tanısını cerrahi prosedürleri farklı olduğu için yapmak gerekir.

FS da böbreğin makroskopik incelenmesi çok önemlidir. Tümör yerleşimi, çevre dokuyla ilişkisi, sınırları, perirenal hiler doku invazyonu, heterojenite, tümör rengi, kistik değişiklikler, nekroz, vasküler, üreteral ve perirenal cerrahi sınırların makroskopik değerlendirilmesi son derece faydalıdır.

Organa sınırlı renal tümörlerde güncel standart tedavi renal fonksiyonları korumak için parsiyel nefrektomidir. Bu yüzden en sık FS isteklerinden biri parsiyel nefrektomide cerrahi sınır değerlendirmesidir (42,43). Pozitif cerrahi sınır hasta üzerinde minimal etkiye sahip olduğundan bu yüzden yapılacak tamamlayıcı nefrektomi gereksizdir. Çoğu durumda renal hücreli karsinom veya benign bir renal tümör tanısı FS için yeterlidir.

Testis dokusundan testis koruyucu cerrahi olasılığı için testiküler-paratestiküler lezyonların teşhisi amacıyla FS istenebilir (43).

Radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu; kasa invaziv mesane kanseri, rekürren tümör veya intravezikal tedaviye dirençli tümörler için standart tedavidir. FS için en sık neden üreter, üretra ve nadiren yumuşak doku kesi yerlerinin durumunun değerlendirilmesidir.

Üreteral ve üretral cerrahi sınırda displazi/ karsinoma insitu teşhisi FS da zor olduğu için 3 geniş kategoriye ayrılabilir:

- 1-Non- displastik
- 2-Sınıflandırılmayan atipi
- 3-Yüksek dereceli displazi/ karsinoma insitu/ invaziv karsinom (44,45)

2.2.2 Kadın Genital Sistem

Serviks için FS da displazi derecesinin değerlendirilmesi önerilmez çünkü donma artefaktı nükleer boyutun değerlendirilmesini zorlaştırır ve gereksiz histerektomilere sebep olabilir. Histerektomi yapılacak servikal karsinoma in situ ve yüksek grade displazili hastalarda koni biyopsi yapılmaktadır. İnvazyon olup

olmadığı, tümörün derinliği, endoservikal tutulum olup olmadığı ve yan cerrahi sınırlar değerlendirilmektedir. Koni biyopsi spesmenlerinde invaziv karsinom saptama doğruluğu oldukça yüksek olmasına rağmen FS prosedürünün bazı sınırlamaları vardır. Zaman kısıtlılığı sebebiyle blok sayısı ve kesiti sınırlıdır, fokal lezyonlar saptanmayabilir (46).

Endometrium karsinomlarında derin myometriyal, servikal, adneksiyal veya lenfovasküler invazyon varlığı paraaortik lenf nodu diseksiyonu gerektirdiğinden histerektominin FS ile incelenmesi önerilir (6).

Frozen kesitlerde iyi diferansiye adenokarsinomun atipili kompleks hiperplaziden ayırımı zordur, tanının parafin kesitlere ertelenmesi ve tüm spesmenin örnekleme gerekir (46).

Uterustaki en sık tümörler leiomyomlardır ve FS ile sellüler düz kas neoplazmalarını değerlendirmek zordur. Kesin tanı için en önemli faktör mitoz sayısı olduğundan, artefaktlar ve apoptozun mitotik figürlerle karışabildiğinden leiomyomun leiomyosarkomdan ayırımı açısından kesin tanı sıklıkla parafin kesitlere ertelenmelidir (46).

Over kitlelerinde FS genellikle radikal cerrahi öncesi malign ya da borderline düşünülen over kitlelerinin histolojik olarak doğrulanması ya da benign düşünülen olgularda laparoskopik cerrahi sırasında malignensiyi dışlamak için yapılır. Malignensiyi dışlamak için kitlenin her santimetresi başına en az 1 kesit örneklenmelidir ki bu sınırlı zaman sebebiyle imkansızdır.

Over lezyonlarında en sık yapılan hatalardan biri primer over kaynaklı neoplazmlarla, metastatik tümörlerin karıştırılmasıdır. Bu sebeple önceki ilgili biyopsilerin patoloğa iletilmesi intraoperatif bulgular kadar önemlidir (47).

2.2.3 Akciğer

Preoperatif tanı yöntemleri ile akciğer kanserli olguların %75- 80 ine tanı konulabilmektedir. Tanı konulamayan olgular intraoperatif olarak değerlendirilmektedir (48).

FS in akciğerin özellikle perifere yerleşmiş lezyonlarında büyük önemi vardır. Genellikle preoperatif tanı konulamayan periferik lezyonlar intraoperatif olarak yeterince örneklendikten sonra FS çalışılır. FS sonucu benign bir olaysa lezyonun bulunduğu bölgenin kama rezeksiyonla çıkartılması yeterli olacaktır. Ancak FS sonucu malign ise uygun cerrahi rezeksiyon yapılacaktır. Bir patoloğun akciğerdeki bir lezyona FS ile tanı koyması çok önemlidir çünkü ikinci bir torakotomi hasta için önemli bir morbidite riski taşıyacaktır (49).

2.2.4 Tiroid

Papiller karsinomu belirleme açısından İİAS sonuçları FS sonuçları ile uyumlu olduğu için frozen kesitin rolü giderek azalmaktadır (50).

Fakat foliküler lezyonlardaki malignensiyi kapsül veya lenfovasküler invazyon belirlediğinden, folliküler adenomu karsinomdan ayırma noktasında İİAS yetersiz kalmaktadır (51).

Foliküler lezyon amacıyla yapılan FS kesitleri de genelde gerçek kapsül ve vasküler invazyonu belirleme açısından yetersiz olmaktadır ve kesin tanı genelde ertelenmektedir (52).

Tiroid lezyonlarında FS kullanımı, maliyeti ve operasyon süresini de arttırdığından, üzerinde gerçek bir konsensusun olmadığı tartışmalı bir konudur (53).

2.2.5 Meme

Meme dokusunda FS örnekleme, hızlı ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemdir (54).

FS endikasyonları:

1- İİAS veya kor biyopsisi yapılmamış veya yetersiz olan karsinom öntanılarının doğrulanması

2- Karsinom rezeksiyon sınırlarının belirlenmesi

-Eğer tümör makroskopik olarak bir cerrahi kenara yakınsa, bu kenarın örnekleme FS endikasyonu olabilir. Fakat memede cerrahi kenarların yağ dokudan oluşması nedeniyle tümör yanlılıkla cerrahi sınırdan serbest sonlanıyor gibi görünebilir. Yağ dokunun donması ve kesilmesi çok zordur.

-Cerrahi sınırın FS ile değerlendirilmesi sonraki incelemeyi zorlaştırır, güvenilirliğini azaltır.

-İntraoperatif sınır inceleme makroskopik bulgudan bağımsız düşünülemez. Makroskopik gözlem temel inceleme yöntemidir. Tümör kitlesine çok uzak ve özelliksiz bir sınırın incelenmesi gereksizdir. Bunun için alınacak çok sayıda kesit hastanın fazla anestezide maruz kalmasına sebep olur (54).

-Marjinlerin durumu lokal rekürrensi önlemez. Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lumpektomi sonrasında tüm marjinlerde tümör invazyonu bulunduğu halde kemo-radyoterapi sonrası yaklaşık %5 inde lokal rekürrens olmuştur (55).

-Bu nedenlerle tüm cerrahi sınırlar en doğru şekilde parafinli kesitler sonrasında verilebilir (54).

3- Flow sitometri, ER, PR ve proliferatif markırları çalışmak için malign lezyondan taze materyal sağlamak amaçlı (56)

4- H.A. Oberman' ın ileri sürdüğü nadir bir endikasyon da anksiyeteli, acil tanıda ısrar eden hasta profili

Memede FS için ana endikasyon tanı olup günümüzde yerini preoperatif kor biyopsi veya İİAS ye bırakmaktadır.

Cerrahi sınırların kritik olduğu vakalarda da 6 kenarın örnekleme çok zaman alacağından, cerrah tarafından seçilip kritik olan tarafın FS a gönderilmesi önerilmektedir (57).

FS endikasyonu için lezyonun çapı çok önemlidir. Şüpheli lezyon 1 santimetreden küçük ise, frozen artefaktı lezyonu permanent tanı için suboptimal yapabileceğinden, FS kontrendikedir (58).

FS da papiller neoplazm şüphesi varsa tanı rutin takibe bırakılmalıdır (59).

2.2.6 Santral Sinir Sistemi (SSS)

Beyin FS biyopsilerindeki ilk amaç kesin tanının verilebilmesi için dokunun yeterli örneklenmesidir. Bunun için de patolog ile cerrahın iletişimi çok önemlidir. SSS nde bir çok lezyon (özellikle gliomlar) heterojenöz yapıdadır. Yani lezyonun farklı alanları farklı görünüm ve derecede olabilir. Bu yüzden cerrah lezyonun makroskopik olarak en yüksek dereceli yerini örneklemelidir. Örneğin tümör grade 4 gibi görünüyor ve FS sonucu düşük grade astrositom gelmişse ilave doku gönderilmesi gerekmektedir.

188 adet stereotaktik beyin FS biyopsisinin örneklendiği bir çalışmada vakaların üçte ikisi ilk biyopside doğru tanı alabilmiş %16 vaka tekrarlayan (4 e kadar) biyopsilere ihtiyaç duymuştur.

FS tanısı patoloğa da daha sonra gönderilecek dokuların planlamasını yapmak açısından faydalı olabilir. Örneğin FS da enfeksiyöz ajan düşünülüyorsa diğer örnekler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilebilir, elektron mikroskobu çalışılacaksa kalan dokular formaldehit yerine glutaraldehit solüsyonunda gönderilebilir, lenfoma düşünülen vakalarda flow sitometri de çalışılabilmesi açısından gönderilen doku miktarının fazla olması gerekebilir veya prion hastalıklarında, (ki FS endikasyonu yoktur) dondurulmuş blokla gönderilmesi gerekmektedir.

2156 vakanın incelendiği büyük bir seride FS ile kesin tanı arasında %2,7 vakalık uyuşmazlık saptanmıştır. En sık hatalar, iğsi lezyonlar (menengioma-schwannom), oligodendroglioma- astrositom ayrımı ve yanlışlıkla lenfoma tanısı verilmesi olarak saptanmıştır (60).

2.2.7 Gastrointestinal Sistem (GİS)

Özofagus

Özofagusun epitelyal tümörlerinin tanısı genelde preoperatif biyopsiyle konulduğu için FS a çok nadir gerek duyulur.

Non epitelial tümörlerin benign veya malign olması ve tiplendirme konularında FS istenebilir.

Tipik leiomyomlar mide ve barsakların aksine özofagusun en sık görülen mezenkimal tümörleri olduğundan bu tanı FS da unutulmamalıdır (61).

Mide

Özofagusun aksine bir çok gastrektomi spesmeninde FS, tanı ve özellikle de cerrahi sınırların durumu amacıyla istenebilir.

Klinik olarak gastrik kanser şüphesi varsa ve biyopsi sonucu negatifse, FS gastrik kanser şüphesi sebebiyle yapılabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomların tanısı ve bu vakaların marjinlerinin değerlendirilmesi FS kesitlerde çok zor olabilmektedir. Bu yüzden bazı vakalarda hızlı müsin boyamalarla veya sitokeratin için hızlı immünohistokimyasal boyama çalışılarak FS sırasında yardım alınabilir (61).

Mide küçük kurvaturda proksimal kısımda yer alan ülserler dışında FS endikasyonu yoktur çünkü küçük kurvatur proksimalinde yer alan ülserlerde implantasyon riskine rağmen lezyon benign ise sınırlı tedavi, malign ise total gastrektomi yapılması gerekmektedir (62).

İnce barsak

Karsinomlar, gastrointestinal stromal tümörler (GIST), inflamatuvar barsak hastalığı ve iskemi gibi lezyonların rezeksiyon sınırlarının durumu amacıyla FS istenebilir.

İnce barsağın primer tümörleri çok nadir olduğu için rezeksiyon marjinlerinin lezyona uzaklığının ne kadar olması gerektiği hakkında kesin çalışma yoktur.

İnflamatuvar barsak hastalığında malignite gelişim komplikasyonu söz konusu olabileceğinden benign yada malign olmasına bakılmadan rezeksiyon genelde gereklidir. Bu vakaların rezeksiyon sınırları FS ile değerlendirilirken adenokarsinom veya yüksek dereceli displazinin var olabileceği unutulmamalıdır (61).

Appendiks

Appendiksin primer adenokarsinomları nadirdir. Genelde akut apandisit tablosuyla başvurduğu için preoperatif tanı konulamamaktadır.

FS da primer adenokarsinom tanısı appendikal marjinler sağlam olsa bile sağ hemikolektomiye gerektirir.

Endometriozis ve divertikülit gibi benign durumlarda da FS istenebilmektedir(61).

Kolon

Çoğu lezyonda kolektomi spesmenlerinin cerrahi sınırları gros olarak belirlenir. Primer adenokarsinomlarda intraoperatif olarak tümörün distal kenarı distal rezeksiyon marjinine makroskopik olarak 2,5 cm den yakın olacaksa FS endikasyonu vardır.

Kolonik duvarda serozal veya intramural yerleşimli şüpheli metastatik karsinom odağı varlığında da FS yapılabilir.

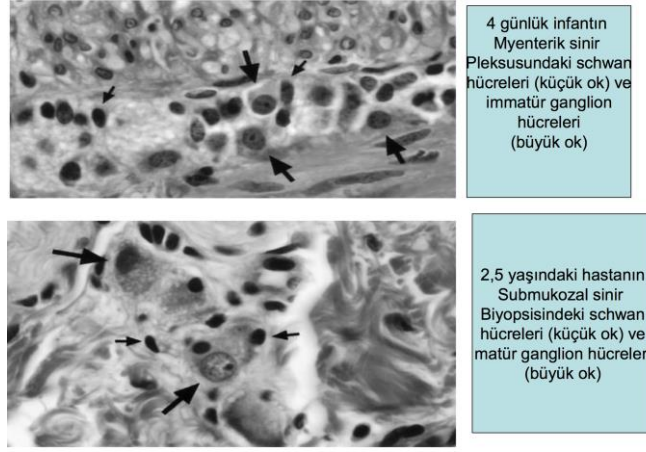
Klinik olarak adenokarsinom düşünölen fakat preoperatif biyopsi sonucu adenom olan vakalarda da FS istenebilir. Fakat bu spesmenlerde örnekleme hatası yapılması muhtemeldir çünkü parafin takip sonrası yapılan seri kesitlerde submukozal invazyon odakları saptanabilmektedir. Böyle durumlarda FS sonucu adenom düşünölse bile örnekleme hatasının olabileceği ve parafin takip sonrası seri kesitlerde invazyon odağı saptanabileceği olasılığı FS raporunda belirtilmelidir.

Multiple organ tutulumlarının olduğu vakalarda primer tümör odağını saptamak amacıyla gönderilen FS ların tanısını immünhistokimya gibi detaylı çalışmalar amacıyla parafin takibe ertelemek gerekir (61).

Hirschsprung hastalığı açısından gönderilen FS larda özellikle 2 yaşından önce ganglion hücrelerinin immatür olması ve boyutlarının komşu schwann hücrelerine yakın olmasından dolayı farkedilmesi zordur (Şekil 1). Ayrıca ganglion hücrelerinin normalde myenterik pleksusta submukozal pleksusa göre daha fazla sayıda olmaları, FS daki yüzeysel alınan biyopsilerde tanı güçlüğu yaratmaktadır.

Bu nedenlerle FS da ganglion hücrelerinin varlığını saptamak parafin takip sonrası ile kıyaslandığında zordur. Tüm spesmenlerdeki FS doğruluk oranı yıllık %99 olan kliniğin yaptığı araştırmada Hirschsprung hastalığı yönünden doğruluk oranı %89, Hirschsprung hastalığının ilk tanısı amacıyla gönderilen FS lardaki

doğruluk oranı ise yalnızca %67 dir. Bu yüzden Hirschsprung hastalığının ilk tanısının FS ile konulması önerilmez (63).



Şekil 1: Sinir pleksuslarındaki matür ve immatür ganglion hücreleri

2.2.8 Lenf Nodu

Lenf nodlarının primer neoplazileri FS tekniğindeki en zor lezyonlardır (64).

Günümüzde lenfoproliferatif hastalıkların teşhisi çoğunlukla immünohistokimya, akım sitometri, sitogenetik ve/veya moleküler incelemeler ile yapılmaktadır (65).

Metastazları saptama konusunda en sık yapılan değerlendirme hatası, lenf nodunun subkapsüler sinüslerindeki tümör hücrelerinin histiyosit olarak yorumlanmasıdır.

Bu yanlışlıktan kaçınmak için ince kesilip iyi boyanmış preparatlar üzerinde inceleme yapmak ve ihtiyaç duyulursa lenf nodunun tamamını FS ile incelemek gerekir.

Hodgkin hastalığının tanısı için ayrıntılı klinik bilgiye ihtiyaç vardır. Bunun sağlanamadığı durumlarda kesin tanıyı parafin takip sonrasına bırakmak gerekir (66).

2.2.9 Paratiroid

Paratiroid cerrahisinde patoloğun majör rolü paratiroid dokusunu tanımak ve normal paratiroid dokularını anormallerinden ayırt edebilmektir.

Paratiroid dokusunu yağ, lenf nodu ve tiroidden ayırt etmek gerekir. Donma sırasında oluşabilen buz kristalleri dokuda stromal yağa benzeyen yarık oluşturabilmekte ve patoloğun lenf nodunu yanlışlıkla paratiroid olarak yorumlamasına sebep olabilmektedir. Bu yüzden dokuyu dondurmadan önce yapılacak imprintler diskoheziv lenfositleri koheziv epitel hücrelerinden ayırdığı için patoloğu potansiyel bir tehlikeden kurtarmaya yardımcı olur. Tiroid dokusunda çok miktarda stromal yağ bulunabilir ve kolloidin de olmaması durumunda yanlışlıkla paratiroid olarak yorumlanabilir. Bazen de paratiroid dokusu tiroidizasyon gösterebilir veya kolloid benzeri materyalin çevresinde mikrofolliküler yapılar oluşturup tiroid hurthle hücrelerine benzeyerek yanlışlıkla tiroid olarak yorumlanabilir. Bu durumlarda paratiroid ve tiroid dokusunun frozen kesit ile ayırımı yapılamayıp tanı immunhistokimyasal boyama için (thyroglobulin ve parathormon) ertelenmelidir.

Primer hiperparatiroidizmin insidansı yaklaşık 1/1000 olup bunların büyük çoğunluğu adenom, daha az oranda hiperplazi ve çok nadir olarak da *double adenom* veya karsinomdur (67).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2005- 01.01.2015 tarihleri arasında raporlarına ulaşılabilen tüm FS olgularının sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 12.11.2013 tarihinden sonraki FS materyallerinin bölümümüzce karşılanma zamanından sonucun bildirilme zamanına kadar geçen süre de incelenmiştir. 2005- 2015 yılları arasında bölümümüzce toplam 1245 olguya FS çalışılmış olup 1095 olgunun raporlarına ulaşıp değerlendirilmiştir. Çalışmamıza konu ettiğimiz olgularda aynı operasyon sırasında farklı endikasyonla da olsa birden fazla materyal FS için incelemeye alındığında tüm FS tanıları tek bir rapor içerisinde kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. Bu dönem içinde FS materyalleri 8 ayrı uzman patolog tarafından rapor edilmiştir.

Intraoperatif olarak bildirilen FS inceleme sonucu, dokunun parafin takip sonrası, gerekiyorsa bazı özel patolojik tetkiklerin de uygulanarak ulaşılan kati rapor sonucu ile kıyaslanmıştır. Sonuçlar 3 ana gruba ayırmıştır: Doğru tanı, parafin takip sonrasına ertelenen tanı ve yanlış tanı. Yanlış tanıları da kendi içinde; “yanlış (+)”, “yanlış (-)” ve bu iki duruma da girmeyen “minör hata” olmak üzere üç sınıfta incelenmiştir. Malignite içermediği halde malignite tanısı verilmesi “yanlış pozitif”, malignite mevcut olduğu halde atlanması ve benignite teşhisi verilmesi “yanlış negatif” olarak değerlendirilmiştir. Doğru tanı alan ve parafin takibe bırakılan olgulara başka işlem yapılmamış olup yanlış tanı alan olgular sebepleriyle irdelenmiştir. Yapılan sınıflama sonucunda çalışılan organlara göre ayrı ayrı istatistiksel olarak sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük) ve doğruluk oranları hesaplanmıştır.

Sensitivite (Duyarlılık) : FS tanısı malign olup, parafin kesitlerde tanısı doğrulanmış vakalar = Toplam pozitif (frozen sonucu malign) / toplam pozitif + yanlış negatif

Spesivite (Özgüllük) : FS tanısı benign olup, parafin kesitlerde tanısı doğrulanan vakalar = Toplam negatif (frozen sonucu benign)/ toplam negatif + yanlış pozitif

Doğruluk oranı : Frozen section sonucu benign olup parafin kesitlerde de benign, malign olup parafin kesitlerde de malign tanısı alan vakalar = Toplam negatif + toplam pozitif / toplam pozitif + toplam negatif + yalancı pozitif + yalancı negatif

Tanısı ertelenen vakalar sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı hesaplamalarına katılmamıştır.

FS için gönderilen materyal bölümümüze ulaştıktan sonra bir asistan ve bir uzman patolog tarafından değerlendirilmiştir. Materyalin makroskopik bulguları rapora yazıldıktan sonra, 1- 7 arasında değişen sayılarda örnek alınmakta ve her bir örnekten *Leica* marka kriyotom ile her lama 5-10 mikronluk 2-6 kesit alınmıştır. Bazı olgularda FS yanısıra sitolojik inceleme de yapılmış olup preparatlar şu şekilde H&E boyası ile boyanmıştır:

1. %96 lık alkol içeren üç ayrı kapta 15 er saniye bekletilir.
2. Musluk suyunda yıkanır.
3. 1- 1,5 dakika Mayer hemotoksileninde bekletilir.
4. Musluk suyunda yıkanır.
5. Eozine daldırılıp çıkarılır.
6. Tekrar musluk suyunda yıkanır.
7. %96 lık alkol içeren 3 ayrı kapta 10 ar saniye bekletilir.
8. Ksilol içeren 3 ayrı kapta 10 ar saniye bekletilir ve ksilolün fazlası temizlenip preparat entellanla kapatılır.

Boyanan kesitler Nikon marka binoküler mikroskopta x100, x200 ve x400 lük büyütmelede uzman patolog tarafından değerlendirilip, sonuç telefonla cerraha bildirilmiştir. FS işlemi sonuçlandıktan sonra FS da dondurularak kesit alınmış dokulardan artan örnek “frozen artığı” ve geri kalan kısım “frozen kalanı” olarak kodlanarak rutin takip işlemi için örneklenmektedir. Bu arada frozen için spesmenin geri kalanı ameliyathaneden sonradan gönderilecek olursa, bu takip edilerek o da aynı gün aynı protokol ile değerlendirilerek takibe alınmıştır. Fakat aynı hastanın FS

amacıyla gönderilmeyen diğer spesmenleri farklı protokol numarasıyla kaydedilip değerlendirilmiştir. FS işlemi için gönderilen küçük materyaller o gün, radikal ameliyat materyalleri fiksasyon için bekletilerek ertesi gün takibe alınmıştır. Parafin kesitler hazır olduktan sonra frozen kesitler ve parafin kesitler özellikle tanı uyumsuzluğu olduğu durumlarda tekrar karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçta hangi yıllarda ne kadar FS yapıldığı, sistemlere göre dağılımı, ertelenen tanı oranları, sistemlere göre ve genel olarak saptanan yanlış pozitif, yanlış negatif, minor hata ve doğruluk oranları değerlendirilmiştir. Tekniğin spesifitesi ve sensitivitesi belirlenmiştir. Ayrıca FS yöntemine hangi amaçlarla başvurulduğu gözden geirilmış ve hataların nereden kaynaklandığı araştırılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 1095 olgu incelenmiş olup 1034 (%96,8) olguya doğru tanı verilmiş, kalanların 26 (%2,3) sının tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Yanlış tanı verilen 35 (%3,2) olgunun 19 (%1,8) u yanlış (-), 14 (%1,3) ü minör hata, 2 (%0,1) si ise yanlış (+) olarak değerlendirilmiştir.

FS doğruluk oranları, sensitivite ve spesifite yüzdelerinin dokulara göre dağılımı Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I. FS doğruluk oranları, sensitivite ve spesifite yüzdelerinin dokulara göre dağılımı

ORGAN	TOPLAM	BENIGN	MALİGN	BORD	TAKİP	YANLIŞ(-)	YANLIŞ(+)	SPESİFİTE (%)	SENSİTİVİTE (%)	DT (%)
SSS	249	119	122	-	4	3	1	99,1	97,6	94,2
LENF NODU	160	104	51	-	2	3	-	100	94,4	98,1
PARA TİROİD	132	53	-	-	1	-	-	100	-	100
MEME	129	42	76	-	2	3	-	100	96,2	96,7
GİS	86	77	5	-	2	1	-	100	83,3	97,6
AKCİĞER	78	41	32	-	3	1	1	97,6	97	97,3
OVER	76	50	9	3	5	1	-	100	90	96
ÜRETER	66	58	5	-	2	1	-	100	83,3	98,4
TİROİD	65	42	13	-	4	5	-	100	72,2	90,1
BÖBREK	54	45	7	-	1	1	-	100	87,5	98,1
KC SK PANK	18	13	5	-	-	-	-	100	100	100
TOPLAM	1095	794	237	3	26	19	2	99,7	92,6	96,8

(Bord:Borderline, DT: Doğru Tanı, KC:Karaciğer, SK:Safra Kesesi, Pank: Pankreas)

FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo II de verilmiştir.

2005 yılında 51 frozen vakası incelenmiş olup 2 (%3,9) yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır. Doğru tanı oranı %96,0 dır.

2006 yılında 60 frozen vakası incelenmiştir. 3 (%5) minör hata, 2 (%3,3) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 1 olgu rutin takibe bırakılmıştır. Doğru tanı oranı %91,5 dir.

2007 yılında 42 frozen vakası incelenmiş olup 1 (%2,3) olgu rutin takibe bırakılmıştır. Doğru tanı oranı %100 dür.

2008 yılında 67 frozen vakası incelenmiştir. 2 (%2,9) olgu rutin takibe bırakılmış, 1 (%1,5) yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır. Doğru tanı oranı %98,4 tür.

2009 yılında 119 frozen vakası incelenmiştir. 3 (%2,5) minör hata, 3 (%2,5) yanlış (-), 2 (%1,7) yanlış (+) değerlendirme yapılmış olup 2 (%1,6) olgu rutin takibe bırakılmıştır. Doğru tanı oranı %93,1 dir.

2010 yılında 114 frozen vakası incelenmiş olup 6 (%5,2) olgu rutin takibe bırakılmış, 2 (%1,8) yanlış (-), 2 (%1,8) minör hata saptanmıştır. Doğru tanı oranı %96,2 dir.

2011 yılında 114 frozen vakası incelenmiştir. 3 (%2,6) minör hata, 1 (%1,7) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 1 olgu rutin takibe bırakılmıştır. Doğru tanı oranı %91,5 dir.

2012 yılında 137 frozen vakası incelenmiş olup 5 (%3,6) olgu rutin takibe bırakılmış, 4 (%3) yanlış (-), 1 (%0,7) minör hata saptanmıştır. Doğru tanı oranı %95,7 dir.

2013 yılında 176 frozen vakası incelenmiş olup 1 (%0,5) olgu rutin takibe bırakılmış, 1 (%0,5) minör hata saptanmıştır. Doğru tanı oranı %99,4 dür.

2014 yılında 215 frozen vakası incelenmiş olup 7 (%3,2) olgu rutin takibe bırakılmış, 3 (%1,4) yanlış (-), 1 (%0,4) minör hata saptanmıştır. Doğru tanı oranı %98 dir.

Tablo II. FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

	Frozen Sayısı	Doğru Tanı (%)	Parafin Takip (%)	Minör Hata (%)	Yanlış (-) (%)	Yanlış (+) (%)
2014	215	98	3,2	0,4	1,4	-
2013	176	99,4	0,5	0,5	-	-
2012	137	96,2	3,6	0,7	3	-
2011	114	95,5	0,8	2,6	1,7	-
2010	114	96,2	5,2	1,8	1,8	1,7
2009	119	93,1	1,6	2,5	2,5	-
2008	67	98,4	2,9	-	1,5	-
2007	42	100	2,3	-	-	-
2006	60	91,5	1,6	5	3,3	-
2005	51	96	-	-	3,9	0,2

4.1 SSS

Çalışmamızda en fazla frozen uygulama 249 olgu ile SSS ne ait olup doğru tanı oranı %94,2 dir. 10 (%4) olguda minör hata saptanmış olup 4 (%1,6) ü rutin takibe bırakılmıştır. 3 (%1,2) yanlış (-), 1 yanlış (+) değerlendirme yapılmıştır.

Yaş aralığı 0-82 olup, cinsiyet dağılımı 131 kadın, 118 erkektir.

SSS FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo III de verilmiştir.

SSS nden 2005 yılında 26 frozen uygulaması yapılmış olup 1 yanlış (-) sonuç elde edilmiştir. Bu vakada frozen sonucu nekrotik materyal olarak bildirilmiş olup takip sonrası nekroz ve diğer komponentler de görüldüğünden tanı glioblastoma multiforme olarak verilmiştir.

2006 yılında 22 frozen uygulaması yapılmış olup 2 minör hata 1 yanlış (-) sonuç elde edilmiştir. Yanlış (-) vakada frozen kesitlerde tümör izlenmemiş fakat rutin takip sonrası seri kesitlerde ependimom saptanmıştır. Diğer 2 vakada da frozen sonucu düşük dereceli glial tümör bildirilmiş olup takip sonrası biri yüksek dereceli glial tümör, diğeri schwannom olarak rapor edilmiştir.

2007 yılında 8, 2008 yılında 13 frozen uygulaması yapılmış olup tamamına doğru tanı verilmiştir.

2009 yılında 31 frozen uygulaması yapılmış olup 2 minör hata, 1 rutin takip ve 1 yanlış (+) sonuç elde edilmiştir. Rutin takibe bırakılan vaka pilositik astrositom olarak raporlanmıştır. Minör hataların birinde frozen sonucu düşük dereceli glial tümör olarak bildirilmiş olup takip sonrası yüksek dereceli glial tümör olarak raporlanmış, diğerinde frozen sonucu menengioma bildirilip kesin tanı ependimoma raporlanmıştır. Yanlış (+) vakada ise frozen sonucu malign neoplazm bildirilip kesin tanı menengioma olarak raporlanmıştır.

2010 yılında 23 frozen uygulaması yapılmış, 2 minör hata saptanmış olup 1 olgu rutin takibe bırakılmıştır. Rutin takibe bırakılan vaka glioblastom olarak sonuçlandırılmış. Minör hataların birinde glial tümör düşünülüp lenfoma, diğerinde ise metastaz düşünülüp glioblastom raporlanmıştır.

2011 yılında 15 frozen uygulaması yapılmış, 1 minör hata saptanmış olup 1 olgu rutin takibe bırakılmıştır. Minör hata olarak değerlendirilen vakada frozen yüksek dereceli glial tümör olarak bildirilip, rutin takip sonrası kesin tanı düşük dereceli glial tümör olarak verilmiştir.

2012 yılında 30 frozen uygulaması yapılmış olup 1 minör hata, 1 rutin takip ve 1 yanlış (-) sonuç elde edilmiştir. Rutin takibe bırakılan vaka kordoma olarak rapor edilmiştir. Yanlış (-) değerlendirilen vakada frozen sonucu normal beyin dokusu düşünülüp kesin tanı diffüz infiltratif astrositom verilmiştir. Minör hata olarak değerlendirilen vakada ise frozen yüksek dereceli glial tümör olarak bildirilip kesin tanı primitif nöroektodermal tümör olarak raporlanmıştır.

2013 yılında 34 frozen uygulaması yapılmış olup 1 minör hata saptanmıştır. Bu vakada frozen düşük dereceli glial tümör olarak bildirilmiş fakat kesin tanı hematomla uyumlu rapor edilmiştir.

2014 yılında 47 frozen uygulaması yapılmış olup 1 minör hata saptanmıştır. Bu vakada frozen yüksek dereceli glial tümör olarak bildirilip, kesin tanı düşük dereceli glial tümör olarak verilmiştir.

Tablo III. SSS FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

SSS	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	47	-	1	-	-
2013	34	-	1	-	-
2012	30	1	1	1	-
2011	15	1	1	-	-
2010	23	1	2	-	-
2009	31	1	2	-	1
2008	13	-	-	-	-
2007	8	-	-	-	-
2006	22	-	2	1	-
2005	26	-	-	1	-

4.2 Lenf Nodu

Frozen uygulaması ikinci sıklıkla 160 olgu ile lenf nodundan çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,1 dir. 3 (%1,8) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 2 (%1,2) vaka rutin takibe bırakılmıştır.

Yaş aralığı 2- 84 olup, cinsiyet dağılımı 101 kadın, 59 erkektir.

Lenf nodundan 2005 yılında 2, 2006 da 7, 2007 de 4, 2008 de 7, 2009 da 14, 2010 da 8, 2011 de 20, 2012 de 14, 2013 de 35, 2014 de 49 frozen çalışması yapılmıştır. Lenf nodu FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo IV de verilmiştir.

2010 yılında 1 olgunun frozen sonucu rutin takibe bırakılmıştır. Bu vakada servikal bölgeden gönderilen lenf nodu rutin takip sonrası düşük malignite derecesinde B hücreli non- hodgkin lenfoma infiltrasyonu olarak raporlanmıştır.

2013 yılında 1 olgunun frozen sonucu rutin takibe bırakılmıştır. Bu vakada sağ angulus mandibula altındaki lenf nodu değerlendirilmiş olup rutin takip sonrasında ön planda nazofarenkse ait karsinom metastazı olarak rapor edilmiştir.

2014 yılında 2 olgu yanlış (-) değerlendirilmiştir. Vakaların ikisi de meme ca tanılı olup frozen için aksilladan sentinal lenf nodu gönderilmiştir. İkisi de frozen kesitler sonrasında reaktif olarak bildirilmiş fakat rutin takip sonrası derin seri kesitlerde karsinom metastazı saptanmıştır.

Tablo IV. Lenf nodu FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Lenf Nodu	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	49	-	-	2	-
2013	35	1	-	-	-
2012	14	-	-	-	-
2011	20	-	-	-	-
2010	8	1	-	-	-
2009	14	-	-	-	-
2008	7	-	-	1	-
2007	4	-	-	-	-
2006	7	-	-	-	-
2005	2	-	-	-	-

4.3 Paratiroid

Frozen uygulaması üçüncü sıklıkla 132 olgu ile paratiroidden çalışılmış olup doğru tanı oranı %100 dür.

Yaş aralığı 20- 89 olup, cinsiyet dağılımı 61 kadın, 17 erkektir.

2005 yılında 6, 2006 da 7, 2007 de 4, 2008 de 4, 2009 da 11, 2010 da 12, 2011 de 18, 2012 de 16, 2013 de 27, 2014 de 27 frozen çalışması yapılmıştır.

2014 yılında 1 olguya teknik sorun nedeni ile frozen çalışma yapılamamış olup tanı rutin takip sonrasına bırakılmıştır.

4.4 Meme

Frozen uygulaması 129 olguda meme dokusundan çalışılmış olup doğru tanı oranı %96,7 dir. 3 (%2,4) yanlış (-),1 (%0,8) minör hata saptanmış olup 2 (%1,6) olgu rutin takibe bırakılmıştır.

Yaş aralığı 27- 88 olup cinsiyet dağılımı 128 kadın, 1 erkektir.

2005 yılında 4, 2006 da 7, 2007 de 10, 2008 de 9, 2009 da 18, 2010 da 18, 2011 de 16, 2012 de 17, 2013 de 13, 2014 de 11 frozen çalışması yapılmıştır. Meme FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo V de verilmiştir.

2006 da 1 olgu yanlış (-) olarak değerlendirilmiştir. Bu vakada lumpektomi materyali gönderilmiş olup frozen sonucu neoplazm izlenmedi olarak bildirilmiştir. Rutin takip sonrası insitu duktal karsinom ve lenfatik invazyon odakları olarak raporlanmıştır.

2010 da 1 olgunun tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Bu vakada frozen için eksizyonel meme biyopsisi yapılmış olup parafin takip sonrası tanı invaziv duktal karsinom olarak raporlanmıştır.

2011 de 1 minör hata ve 1 yanlış (-) sonuç elde edilmiştir. Yanlış (-) olguda memeden gönderilen eksizyonel biyopsinin frozen tanısı neoplazm negatif olarak bildirilmiş, kesin tanı ise invaziv duktal karsinom olarak raporlanmıştır. Minör hata olarak değerlendirilen olguda lumpektomi materyali gönderilmiş olup frozen tanıda karsinoma in situ bildirilmiştir. Rutin takip sonrası invaziv duktal karsinom olarak raporlanmıştır.

2012 de 1 yanlış (-) sonuç elde edilmiştir. Bu vakada lumpektomi materyali gönderilmiş olup frozen kesit sırasında materyal seri kesitlerle taranmış olup kitle lezyon saptanmamıştır. Parafin takip sonrası incelenen kesitlerde ise sadece lenfovasküler invazyon odakları izlenebilmiştir.

2014 yılında 1 olgunun tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Bu vakada lumpektomi materyali incelenmiş olup parafin takip sonrası kesin tanı intraduktal papillom olarak verilmiştir.

Tablo V. Meme FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Meme	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	11	1	-	-	-
2013	13	-	-	-	-
2012	17	-	-	1	-
2011	16	-	1	1	-
2010	18	1	-	-	-
2009	18	-	-	-	-
2008	9	-	-	-	-
2007	10	-	-	-	-
2006	7	-	-	1	-
2005	4	-	-	-	-

4.5 GİS

Frozen uygulaması için GİS den 86 olgu değerlendirilmiştir. Doğru tanı oranı %97,6 dır. 2 (%2,3) olgu rutin takibe bırakılmış olup 1 (%1,2) yanlış (-), 1 (%1,2) minör hata saptanmıştır. GIS organlarının FS sonuçlarının dağılımı Tablo VI da verilmiştir.

Özofagustan 2010 da 3, 2011 de 1 olmak üzere toplam 4 vakaya frozen uygulanmıştır. Hepsine de doğru tanı verilmiştir. Yaş aralığı 50- 55 olup, cinsiyet dağılımı 1 kadın, 3 erkektir.

Mideden 2005, 2006 ve 2009 yıllarında birer, 2010 yılında 2 frozen vakası çalışılmıştır. 2006 yılındaki tanısı rutin takibe bırakılan vaka haricinde diğerleri doğru tanı almıştır. Takibe bırakılan olguda ise mide mukozasındaki ülser alan frozена gönderilmiş olup rutin takip sonrası ülserasyon, iltihabi granülasyon dokusu

ve fibrozis içeren mide mukozası şeklinde raporlanmıştır. Yaş aralığı 0- 70 olup, cinsiyet dağılımı 2 kadın, 3 erkektir.

İleumdan 2009, 2010 ve 2012 yıllarında birer frozen vakası gönderilmiş olup üçüne de doğru tanı verilmiştir. Yaş aralığı 0- 20 olup, cinsiyet dağılımı 2 kadın, 1 erkektir.

Kolondan 2005 yılında 2, 2006 da 6, 2007 de 3, 2008 de 5, 2009 da 2, 2010 da 5, 2011 de 3, 2012 de 6, 2013 de 16, 2014 de 6 olmak üzere toplam 54 frozen çalışması yapılmıştır. Yaş aralığı 1- 71 olup, cinsiyet dağılımı 16 kadın, 38 erkektir. Doğru tanı oranı %98,1 dir. 1 (%1,8) olgu rutin takibe bırakılmış olup 1 (%1,8) minör hata saptanmıştır. Rutin takibe bırakılan vaka 2008 yılında incelenmiş olup sigmoid kolondan ganglion hücre varlığı amacıyla gönderilmiştir. Parafin takip sonrası matür ganglion hücresi mevcut şeklinde raporlanmıştır. Diğer olgu ise 2006 yılında incelenmiş olup yine ganglion hücre varlığı amacıyla gönderilmiştir. Frozen tanısı şüpheli 1 adet ganglion izlendi olarak bildirilmiş olup takip sonrası kesin tanı ganglion hücresi negatif olarak raporlanmıştır.

Rektumdan 2006 da 2, 2008 de 3, 2009 da 1, 2010 da 2, 2011 de 2, 2012 de 3, 2014 de 2 olmak üzere toplam 15 frozen çalışması yapılmıştır. Yaş aralığı 0-63 olup, cinsiyet dağılımı 7 kadın, 8 erkektir. 2012 de 1 vakada yanlış (-) sonuç elde edilmiş olup diğerleri doğru tanıdır. Bu vakada ganglion hücre varlığı amacıyla frozen gönderilmiş olup frozen kesitler sonrası matür ganglion hücresi görülmemiş fakat parafin takip sonrası kesitlerde yeterli sayıda matür ganglion hücresi saptanmıştır.

Tablo VI. GIS organlarının FS sonuçlarının dağılımı

ORGAN	TOPLAM	BENİGN	MALİGN	BORD	TAKİP	YANLIŞ (-)	YANLIŞ (+)	SPESİFİTE (%)	SENSİTİVİTE (%)	DT (%)
ÖZOFAGUS	4	4	-	-	-	-	-	100	-	100
MİDE	5	2	2	-	1	-	-	100	100	100
İLEUM	3	3	-	-	-	-	-	100	-	100
KOLON	54	50	2	-	1	-	-	100	100	98,1
REKTUM	15	14	1	-	-	1	-	100	50	97,6

4.6 Akciğer

Akciğerden 78 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %97,3 tür. 3 (%3,8) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiş olup, 1 (%1,3) yanlış (-), 1 (%1,3) yanlış (+) değerlendirme yapılmıştır.

Yaş aralığı 18- 76 olup, cinsiyet dağılımı 20 kadın, 58 erkektir.

2005 yılında 2, 2007 de 2, 2008 de 4, 2009 da 4, 2010 da 13, 2011 de 7, 2012 de 7, 2013 de 17, 2014 de 22 frozen çalışması yapılmıştır. Akciğer FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo VII de verilmiştir.

Tanısı rutin takibe bırakılan olguların üçü de 2014 yılında değerlendirilmiş olup her 3 vakada da akciğerden kitle eksizyon materyali gönderilmiştir. Takibe bırakılan bu olguların kesin tanısı karsinoid tümör, kazeifiye granülomatöz iltihap ve lepidik paterni baskın minimal invaziv adenokarsinom olarak raporlanmıştır.

Yanlış (+) değerlendirilen olgu 2009 yılında incelenmiş olup epidermoid karsinom ön tanılı akciğer parankim örneğidir. Olgu frozen kesit sonrası tümör (+) olarak bildirilmiş olup parafin takip sonrası kesitlerde neoplazm izlenmeyen yağ, bağ ve akciğer parankim dokuları şeklinde rapor edilmiştir.

Yanlış (-) değerlendirilen vaka 2008 de incelenmiş olup yine akciğerde kitle amacıyla gönderilmiştir. Frozen kesitlerde granümatöz reaksiyon olarak değerlendirilen olgu parafin takip sonrasında nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma olarak raporlanmıştır.

Tablo VII. Akciğer frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Akciğer	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	22	3	-	-	-
2013	17	-	-	-	-
2012	7	-	-	-	-
2011	7	-	-	-	-
2010	13	-	-	-	-
2009	4	-	-	-	1
2008	4	-	-	1	-
2007	2	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-
2005	2	-	-	-	-

4.7 Over

Overden 76 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %96 dir. 5 (%7,2) olgunun tanısı rutin takip sonrasında ertelenmiş olup, 1 (%1,5) yanlış (-),1 (%1,5) minör hata değerlendirmesi yapılmıştır.

Yaş aralığı 23- 88 dir.

Over FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo VIII de verilmiştir.

2005 yılında 1, 2006 da 2, 2007 de 2, 2008 de 6, 2009 da 11, 2010 da 10, 2011 de 13, 2012 de 10, 2013 de 5, 2014 de 11 frozen olgusu değerlendirilmiştir. 2005- 2008 yılları arasında frozen çalışılan toplam 11 olgunun hepsine doğru tanı verilmiştir.

2009 da 11 frozen çalışılmış olup birinin tanısı rutin takibe bırakılmıştır. Bu vakada kistik materyal frozen kesitlerinde borderline- seröz kist ayrımı net yapılamamış olup parafin kesitler sonrası tanı papiller seröz kist adenofibrom olarak verilmiştir.

2010 da 10 frozen çalışılmış olup ikisinin tanısı rutin takibe bırakılmıştır. Birinde sol salpingooferektomi materyali gönderilmiş olup parafin takip sonrası tanı endometriotik kist olarak verilmiştir. Diğer vakada gönderilen over materyali sellülarite dolayısıyla rutin takibe bırakılmış olup kesin tanı granüloza hücreli tümör olarak verilmiştir.

2011 de 13 frozen çalışılmış olup 1 minör tanı uyumsuzluğu mevcuttur. Bu vakada over dokusu gönderilmiş olup frozen kesitler sonucu benign kist olarak bildirilmiştir. Takip sonrası parafin kesitlerde tanı endoservikal tip borderline müsinöz tümör olarak raporlanmıştır.

2012 de 10 frozen çalışılmış olup 1 yanlış (-) değerlendirme yapılmış, 1 tanı da rutin takibe bırakılmıştır. Yanlış (-) tanı verilen olguda frozen için over gönderilmiş ve frozen tanı torsiyone kist olarak verilmiştir. Rutin takip sonrası kesitlerde tanı nekrotik ve kanamalı karsinom olarak raporlanmıştır.

Takibe bırakılan vakada ise gönderilen over dokusunun frozen kesitler sonrası nekrotik olması ve hücresel özelliklerinin net seçilemediğinden dolayı tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Kesin tanı torsiyone granüloza hücreli tümör olarak rapor edilmiştir.

2013 de 5, 2014 de 11 frozen çalışılmış olup 2014 deki vakanın birinin tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Bu olguda gönderilen over dokusunun frozen kesitlerinde kistin benign- borderline ayrıcı tanısı net yapılamayıp tanı rutin takibe bırakılmış ve takip sonrası kesin tanı borderline seröz tümör olarak verilmiştir.

Tablo VIII. Over FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Over	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	9	1	-	-	-
2013	5	-	-	-	-
2012	10	1	-	1	-
2011	13	-	1	-	-
2010	10	2	-	-	-
2009	11	1	-	-	-
2008	6	-	-	-	-
2007	2	-	-	-	-
2006	2	-	-	-	-
2005	1	-	-	-	-

4.8 Üreter

Üreterden 66 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,4 dür. 2 (%3) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiş olup, 1 (%1,5) yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır.

Yaş aralığı 31- 85 olup, cinsiyet dağılımı 7 kadın, 59 erkektir.

2005 yılında 1, 2008 de 1, 2009 da 12, 2010 da 5, 2011 de 3, 2012 de 14, 2013 de 13, 2014 de 17 frozen çalışması yapılmıştır. Üreter FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo IX da verilmiştir.

2012 de 2 olgunun frozen tanısı rutin takibe bırakılmıştır. Bu vakaların birinde üreter içindeki şüpheli lezyon amacıyla frozen çalışma yapılmış ve parafin takip sonunda lezyon malignite içermeyen fibrotik doku olarak raporlanmıştır. Diğer vaka da benign olarak raporlanmıştır.

2014 de 1 yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır. Bu vakada frozen sonucu benign olarak bildirilmiş olup parafin takip sonrası incelenen seri kesitlerde yüksek dereceli ürotelial karsinom invazyonu saptanmıştır.

Tablo IX. Üreter FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Üreter	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	17	-	-	1	-
2013	13	-	-	-	-
2012	14	2	-	-	-
2011	3	-	-	-	-
2010	5	-	-	-	-
2009	12	-	-	-	-
2008	1	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-
2005	1	-	-	-	-

4.9 Tiroid

Tiroidden 65 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %90,1 dir. 5 (%8,1) yanlış (-), 1 (%1,6) minör hata değerlendirilmiş olup, 4 (%6,1) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiştir. Tiroid FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo X da verilmiştir.

Yaş aralığı 0- 72 olup, cinsiyet dağılımı 45 kadın, 20 erkektir.

2005 yılında 4 frozen incelenmiş olup 1 yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır. Bu vakada gönderilen tiroidektomi materyalinin frozen kesitleri sonucu benign nodül olarak bildirilmiştir. Parafin takip sonrası bu nodül klasik varyant papiller tiroid karsinomu olarak rapor edilmiştir.

2006 da 5 vaka incelenmiş olup hepsine doğru tanı verilmiştir.

2007 de 9 vaka incelenmiş olup birinin tanısı rutin takibe bırakılmıştır. Bu vakada tiroid sağ lobektomi materyali incelenmiş olup parafin takip sonrası hashimato tiroiditi olarak raporlanmıştır.

2008 de 14 vaka incelenmiş olup birinin tanısı rutin takibe bırakılmıştır.

2009 da 8 vaka incelenmiş olup ikisi yanlış (-), biri minor hata olarak değerlendirilmiştir. Yanlış (-) olguların birinde frozen sonucu benign tiroid nodülü olarak bildirilmiş olup takip sonrası tanı minimal invaziv folliküler karsinom olarak verilmiştir. Diğer olgunun ise frozen sonucu neoplazi (-) bildirilmiş olup rutin takip sonrası malign lenfoid hücre infiltrasyonu olarak raporlanmıştır. Minor hatalı olarak değerlendirilen vakada frozen sonucu malignite olabilir şeklinde bildirilmiş olup rutin takip sonrası nodüler koloidal guatr olarak raporlanmıştır.

2010 da 5 vaka incelenmiş olup 2 yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 1 olgunun tanısı rutin takip sonrasına bırakılmıştır. Yanlış (-) olguların biri frozen sonrası total infarkt gösteren nodüler lezyon olarak bildirilmiş olup takip sonrası papiller karsinom olarak tanı almıştır. Diğer frozen sonrası nodüler koloidal guatr olarak bildirilmiş olup takip sonrası papiller tiroid karsinomu olarak raporlanmıştır. Tanısı rutin takip sonrasına bırakılan olguda frozen teknik sebeplerden dolayı çalışılmamıştır.

2011 de 5, 2012 de 8, 2013 de 1 vaka incelenmiş olup hepsi de doğru tanı almıştır.

2014 de 6 vaka incelenmiş olup hepsi doğru tanı almış, birinin tanısı takip sonrasına ertelenmiştir. Bu vakada dokunun boyutu küçük ve yağ doku niteliğinde olduğu ve rutin takibe de doku bırakabilmek amacıyla frozen kesit yapılmamıştır. Takip sonrası tanı normal sınırlarda tiroid dokusu olarak verilmiştir.

Tablo X. Tiroid frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Tiroid	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	6	1	-	-	-
2013	1	-	-	-	-
2012	8	-	-	-	-
2011	5	-	-	-	-
2010	5	1	-	2	-
2009	8	-	1	2	-
2008	14	1	-	-	-
2007	9	1	-	-	-
2006	5	-	-	-	-
2005	4	-	-	1	-

4.10 Böbrek

Böbrekten 54 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,1 dir. 1 (%1,8) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 1 (%1,8) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiştir.

Yaş aralığı 5- 77 olup, cinsiyet dağılımı 17 kadın, 37 erkektir.

2008 de 1, 2009 da 3, 2010 da 5, 2011 de 7, 2012 de 11, 2013 de 10, 2014 de 17 frozen çalışması yapılmıştır. Böbrek FS sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo XI de verilmiştir.

2009 da 1 yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup bu vakada frozen sonucu neoplazm içermeyen böbrek dokusu olarak bildirilmiştir. Kesin tanı renal hücreli karsinom şeklinde raporlanmıştır.

2012 de 1 tanı rutin takip sonrasına ertelenmiş olup bu vakada böbrekten kist ve kist tabanı gönderilmiştir. Parafin takip sonrasında basit kist ve patolojik bulgu içermeyen kist tabanı şeklinde tanı almıştır.

Tablo XI. Böbrek frozen section sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Böbrek	Frozen Sayısı	Parafin Takip	Minör Hata	Yanlış (-)	Yanlış (+)
2014	17	-	-	-	-
2013	10	-	-	-	-
2012	11	1	-	-	-
2011	7	-	-	-	-
2010	5	-	-	-	-
2009	3	-	-	-	1
2008	1	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-

4.11 Hepatopankreatobilier Sistem

Pankreas, karaciğer ve safra kesesinden gönderilen frozen materyalleri birlikte değerlendirilmiş olup pankreastan 13, karaciğerden 4, safra kesesinden 1 olmak üzere toplam 18 frozen çalışılmıştır. Hepatopankreatobilier sistem organlarının FS sonuçlarının dağılımı Tablo XII de verilmiştir. Doğru tanı oranı %100 dür.

Tablo XII. Hepatopankreatobilier sistem organlarının FS sonuçlarının dağılımı

ORGAN	TOPLAM	BENIGN	MALİGN	BORD	TAKİP	YANLIŞ (-)	YANLIŞ (+)	SPESİFİTE (%)	SENSİTİVİTE (%)	DT (%)
PANKREAS	13	11	2	-	-	-	-	100	100	100
KARACİĞER	4	1	3	-	-	-	-	100	100	100
SAFRA KESESİ	1	1	-	-	-	-	-	100	-	100

4.12 FS Bildirilme Süreleri

Çalışmamızda 12.11.2013 tarihinden sonraki FS materyallerinin bölümümüzce karşılanma zamanından frozen sonucunun bildirilme zamanına kadar geçen süre de incelenmiştir. Toplam 128 vaka değerlendirilmiştir. Vakaların bildirilme süreleri dağılımı Tablo XIII de verilmiştir. Bildirilme süreleri 7- 44 dakika arasında değişmekte olup ortalama 20,85 dakikadır. 21 (%16,4) vakanın bildirilme süresi 15 dakikadan kısa, 98 (%76,5) vakanın bildirilme süresi 15- 30 dakika arasında, 9 (%7) vaka ise 30 dakikadan uzun sürmüştür.

Tablo XIII. Vakaların bildirilme süreleri dağılımı

	>35 dk	30-35 dk	15-30 dk	10-15 dk	<10 dk	Toplam
Vaka Sayısı	3	6	98	18	3	128

Bildirilme süresi 15 dakikadan kısa olan vakaların dağılımı Tablo XIV de verilmiş olup bu 21 vakanın 6 sı böbrek tümör tabanı, 4 ü beyin cerrahisinden

menenjiom öntanlı, 3 ü lenf nodu, 2 si bukkaal mukoza ve pankreastan cerrahi sınır, 2 si akciğerde kitle, 2 si paratiroid adenomu, 1 i medulla spinalisten matür kistik teratom, 1 i de kesilemeyip rutin takibe bırakılan kemik doku olarak gönderilmiştir. Bu vakalardan kemik doku, menenjiomların biri ve gros olarak kitle görülemediğinden frozen kesilmeyip takibe bırakılan bir akciğer örneğinin bildirilme süreleri 10 dakikadan kısadır.

Tablo XIV. Bildirilme süresi 15 dakikadan kısa olan vakaların dağılımı

	Böbrek	Beyin	Lenf nodu	Akciğer	Paratiroid	Cerrahi sınır	Diğer
Vaka Sayısı	6	4	3	2	2	2	2

Bildirilme süresi 30 dakikadan uzun olan vakaların dağılımı Tablo XV de verilmiş olup bu 9 vakanın 3 ü cerrahi sınırlar amacıyla gönderilen meme lumpektomi materyalidir. 2 lenf nodu örneği de çok sayıda örnek içerdiği için 30 dakikadan uzun sürmüştür. Kalan 4 vakanın biri 12 cm çaplı over, 7 cm çaplı kolon, akciğer wedge rezeksiyonu ve paratiroiddir. Lumpektomi materyallerinin ikisinin bildirilme süresi 35 dakikayı geçmiştir.

Tablo XV. Bildirilme süresi 30 dakikadan uzun olan vakaların dağılımı

	Lumpektomi	Lenf nodu	Paratiroid	Over	Kolon	Akciğer
Vaka Sayısı	3	2	1	1	1	1

5. TARTIŞMA

PubMed çalışmaları içerisinde ‘‘frozen kesit’’ ve ‘‘intraoperatif’’ anahtar kelimeleriyle tarama yapıldığında, 1 Ocak 1980 ile 1 Temmuz 2012 arasında 901 adet İngilizce dilde yazılmış makale elde edilmiştir. Bu makalelerin büyük çoğunluğu tek bir organ sistemine yoğunlaşmaktadır. Özellikle 2000 yılından sonra daha belirgin olmak üzere her yıl yayın sayısında artış görölmektedir. Bu da frozen kesitin öneminin gittikçe arttığını göstermektedir.

Frozen işlemi sınırlılıkları bilinerek uygulandığı zaman oldukça güvenilir bir tekniktir. Birçok merkezde doğruluk oranı %92- 98 arasında değişmektedir (Yanlış tanı oranı %2-8 arasında).

Mayo Clinic Rochester- USA gibi büyük bir merkezde incelenen 24880 frozen materyalinde toplam doğruluk oranı %97,8 dir (68).

Malezyada yapılan 4 yıllık çalışmada 215 frozen incelenmiş olup doğruluk oranı %97,56 dır (69).

Çalışmamızda saptadığımız doğruluk oranı % 96,8 olup literatürde bildirilen doğruluk oranları (%92- 98) ile uyumludur.

Frozen incelemelerinde doğruluk oranını değiştirebilecek önemli etmenlerden biri şüphesiz ki patoloğun tecrübesi haricinde, mikroskobik inceleme aşamasına gelmeden önceki dönemdir. Klinik, makroskobik ve görüntüleme verilerinin entegrasyonu ile yanıtlanması gereken soruları anlamak, cerrahi sınırları ve anatomik ilişkileri korumak ve doğru oryantasyonla doğru alanı örneklemek çok önemlidir. Klinik öykü genellikle biyopsi raporlarında belirtilmemekte ve hatta bazen yanlış bildirilmektedir. Bölümümüzde de raporlarda yanlış ön tanı verilmesi azımsanmayacak miktardadır. Elektronik tıbbi kayıta geçildikten sonra doğrudan ilgili öykü ve görüntüleme verilerine belli bir uğraş ve araştırma sonucu ulaşabilmek neyse ki kısmen mümkün olabilmiiştir. Fakat dış merkezdeki bilgilere ulaşım yine de söz konusu değildir. Bu durum da zaten zor olan frozen tanısını daha da zorlaştırmaktadır. Cerrahla patoloğun iletişimi önemlidir çünkü cerrahla kurulan iyi iletişim gereksiz endikasyonları ve gerektiği durumlarda tanıyı ertelemeye karar

vermeyi kolaylaştırır, gereksiz stresi azaltabilir. Patolog cerrahi yöntem ve kısıtlılıkları konusunda bilgilendirmelidir.

Weiss ve arkadaşları bir üniversite hastanesinde çalışan doktorlar arasında yaptıkları çalışmada, cerrahların %43 ünün ortalama FS süresini, %89 unun dondurulamayan dokuları ve %92 sinin taze doku gerektiren çalışmaları bilmediğini saptamışlardır (25). Bu yüzden patoloğun gereken durumlarda tanıyı erteleme insiyatifini kullanması hata oranını azaltır.

Doğruluk oranını arttırmak için gerektiğinde materyali tekrar inceleyebilmek adına herhangi bir makroskopik örnekte olduğu gibi, oryantasyon hatları ve cerrahi sınırlar korunmalı ve gerektiğinde boyanmalıdır. Bölümümüzde büyük çaplı dokular frozen kesit öncesi boyanır ve materyali lokalize etmek amacıyla konulan sütür materyalleri korunur. Mümkün olduğunda örnek üç boyutlu ilişkilerin tekrar kolaylıkla kurulabilmesi amacıyla paralel düzlemlerde dilimlenmelidir. Makroskopik inceleme ve uygun alandan örnekleme başarılı bir intraoperatif konsültasyon için çok önemlidir. Bu yüzden frozen kesit öncesi gerektiğinde araştırma görevlisi ilgili öğretim görevlisi eşliğinde dokuyu incelemektedir. Yapılan araştırmada her ne kadar cerrahi patologların doğru doku örnekleme yapabilmek için gross lezyonları tanıyabilmesi gerekse de, gross teşhislerin vakaların ancak %72 sinde doğru olduğu bildirilmiştir (70).

Bu örnekleme sorunu materyaldeki lezyonun özelliğine göre karşımıza çıkabilir (71). Örneğin, tiroidin mikropapiller karsinomları FS örnekleme sırasında görülemiyebilir veya müsinöz over tümörlerinde tümör heterojenitesi nedeniyle karsinom alanları örneklenmeyebilir. Problemin bir çözümü gönderilen tüm dokuların her parçasının FS ile incelenmesi olabilir. Ancak bu FS yöntemindeki zaman kısıtlılığı sebebiyle mümkün değildir. Makroskopik örnekleme hatası riski, her lezyonun tamamını örnekleyip değerlendiremeyeceğimiz için, parafin kesitlerde de az da olsa vardır.

Frozen incelemelerinde doğruluk oranını etkileyen bir faktör de mikroskopik inceleme sırasında değerlendirmeyi etkileyebilen artefakt oluşumlarıdır. Su frozen kesitte en sık izlenen artefaktır. 4 derecede en yoğunken daha da soğuyunca genişler

ve kristalleşince % 9 oranında genişlemiş olur. Buz kristali histolojik detayı bozarak doku, sitoplazma ve nükleus düzeyinde artefakt yaratır. Bu yüzden bölümümüzde özellikle beyin, müsinöz ve seröz over tümörleri gibi dokularda dondurmadan önce kurutma kağıdı ile su emdirilir.

Standart kriostat ısısı -20 derece olup çoğu doku için uygundur fakat artefaktı azaltmak için bölümümüzde de uyguladığımız gibi beyin ve kıkırdak gibi dokuları daha yüksek, yağlı dokuları ise daha düşük ısılarda dondurmak gerekmektedir.

Çoğu cerrah, patoloğun işinin teknik özellikleri ile ilgili veya teşhisin oluşturulmasında geçirilen mental süreçlerle ilgili öngörü geliştirmez. Ancak cerrahları uzmanlığımız ile ilgili ince noktalar hakkında eğiterek makul olmayan istekleri azaltabiliriz (29).

Doğru tanı oranını artırabilecek bir faktör de bazı dokularda histolojik kesitlerin yanı sıra intraoperatif sitoloji çalışmasının da yapılmasıdır. Bölümümüzde özellikle lenf nodu ve beyin lezyonlarında histolojik kesit yanı sıra rutin olarak *imprint* ve *squash* çalışmaları yapılmaktadır.

Doğru tanı oranını etkileyen faktörler arasında patoloğun tecrübesi de önemli olmakla birlikte literatürde bu konuda farklı görüşler mevcuttur.

Howanitz ve arkadaşları, 34 değişik hastaneden 1952 FS vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında verilerinin, daha çok sayıda FS yapan hastanelerin, daha az sayıda FS yapan hastanelerden daha iyi performans gösterdiğine işaret etmediğini belirtmişlerdir (72).

Rogers ve arkadaşları 1414 FS vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında hataların azaltılmasında en önemli faktörün tecrübe olmadığını belirtmişlerdir (71).

Dehner ve arkadaşları ise tecrübeli patologların hata oranının tecrübesiz olanlara oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir (73).

Dankwa ve arkadaşları; hata ve tanı erteleme oranlarının düşüklüğünü patoloğlarının tecrübelerine bağlamışlardır (74).

Bredahl ve Simonsen'a göre yorumlamadaki hata oranı, iki gözlemcinin olduğu durumlarda düşebilir ve gerekli olan birkaç vakada ise bu oranı 3 gözlemci ile düşürmek mümkündür (75).

Patoloğun tecrübeli, dikkatli olması ve gereken durumlarda tanıyı erteleme inisiyatifini kullanması hata oranını azaltır. Gerekli durumlarda imkanı varsa vakayı konsulte etmelidir (25).

Patoloğun tanıyı ertelerken özür dileyici olmasına gerek yoktur. Bazen değerlendirmesine dayanarak, alınan dokunun lezyonu iyi temsil ettiğini fakat yine de tanı için kalıcı kesitlerin beklenmesi gerektiğini ek olarak söyleyebilir (27). Tanıyı erteleme FS yönteminin kısıtlamalarının bir sonucudur (76,77). Gerektiği zaman tanıyı ertelemek yöntemin güvenilirliğini artırır, hata riskini azaltabilir, ancak bu, cerrahın hızlı teşhise olan ihtiyacı ile dengelenmelidir (71).

Çalışmamızda tanı doğruluk oranı %96,8 dir (tanı uyumsuzluk (yanlış tanı) oranı %3,2). Bu oran literatürde belirtilen oranlar (%92-98) ile uyumlu olup kabul edilebilir sınır aralığındadır.

Bazı CAP Q-Probes ve Q-Tracks programlarının sonuçlarını bildiren araştırma çalışmaları tanı uyumsuzluk oranlarının yaklaşık %2 olduğunu ve bu kalite göstergesini izleyen laboratuvarların zaman içinde performanslarını arttırdığını göstermiştir (7, 9).

Mayo Klinik Rochester- USA da yapılan çalışmada tanı uyumsuzluğu %1- 4 arasında değişmektedir (68).

Mayo Klinik ve Bristol Royal Infirmary'nin tek kurumluk çalışmalarında uyumsuzluk oranlarını yaklaşık %2 olarak bulmuşlardır (74, 78).

Dicle Tıp Dergisi' nde yayınlanan "Bir üniversite hastanesinde 5 yıllık intraoperatif patoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi" isimli çalışmada tanı uyumsuzluk oranı yaklaşık %2,9 dur. Ankara Patoloji Bülteni nde yayınlanan "Bir tanı yöntemi olarak Frozen Section: 1316 olgunun değerlendirilmesi" isimli çalışmada tanı uyumsuzluk oranı yaklaşık %1,4 dür.

Çalışmamızda yanlış tanı verilen 35 (%3,2) olgunun 19 (%1,8) u yanlış (-), 14 (%1,3) ü minör hata, 2 (%0,1) si ise yanlış (+) olarak değerlendirilmiştir. Parafin takibe bırakılan vaka sayısı 26 (%2,3) dır.

Literatürde hata sebeplerinin oranları yapılan çalışmalarda değişkendir (7,71,72,74).

Dicle Tıp Dergisi' nde yayınlanan adı geçen çalışmada yanlış (-) tanı %2,15, yanlış (+) tanı %0,77 bulunmuştur. Parafin takibe bırakılan olgu oranı ise %7,56 dır.

Ankara Patoloji Bülteni' nde yayınlanan "Bir tanı yöntemi olarak Frozen Section: 1316 olgunun değerlendirilmesi" isimli çalışmada yanlış (+) tanılar %0,3, yanlış (-) tanılar %1,1 bulunmuştur.

Çalışmamızda parafin takibe bırakılan vaka oranı %2,3 olup literatürde belirtilen %0,5- 10 oranı ile uyumludur (79, 80).

Çalışmamızda en fazla frozen uygulama 249 olgu ile SSS ne ait olup doğru tanı oranı %94,2 dir. 10 (%4) olguda minör hata saptanmış olup 4 (%1,6) ü rutin takibe bırakılmıştır. 3 (%1,2) yanlış (-), 1 yanlış (+) değerlendirme yapılmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde %85- 90 dan fazla tanısal doğruluk bildirmiştir (81).

Neoplazmların bir çok tipi dahil olmak üzere SSS ni etkileyen bir çok hastalıkta tek başına morfolojik özelliklerle doğru intraoperatif tanı koymak mümkün olmayabilir. Bu nedenle o hastanın klinik prezentasyonu bağlamında tanıya gitmek en iyisidir. SSS nde başarılı intraoperatif tanı için anahtar bilgiler hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi ve radyolojik görüntülerdir. Bu bilgiler ışığında gönderilen

materyali üçe bölmek en iyisidir. Frozen kesit için doku, sitolojik preparat için doku -her ikisi de intraoperatif tanı için- ve kesin tanı için formalinle fikse edilmiş dondurulmamış doku. İntraoperatif sitoloji için daha yoğun hücresellik nedeniyle imprint preparatlar yerine *squash* yayma preparatları tercih edilmelidir (82).

Çalışmamızdaki yanlış (-) sonuçların birinde frozen sonucu nekrotik materyal olarak bildirilmiş olup takip sonrası tanı glioblastoma multiforme olarak verilmiştir. Bu vakada frozen için dondurulan kesitlerde sadece nekroz odağı denk gelmiş olup parafin takip sonrası kesitlerde bizar hücreler saptanmıştır. Bu hata, dondurulan materyalin tamamının örneklenmesinin mümkün olamayacağı için FS yönteminin kısıtlılığında kaynaklanmaktadır. Bir başka yanlış (-) vakamızda da yine aynı şekilde frozen kesitlerde tümör hücreleri izlenememiş fakat takip sonrası seri kesitlerde ependimom saptanmıştır. Son vakada ise frozen sonucu normal beyin dokusu olarak bildirilmiş fakat kesin tanıda diffüz infiltratif astrositom verilmiştir. Glial tümörler bazen homojen olmayıp normal beyin parankimi ile geçiş zonunda daha düşük grade izlenip lezyon santralinde daha yüksek grade sergileyebileceğinden geçiş zonundan gönderilen örnek hem normal beyin dokusu hem de glial tümör içerebilir (83).

SSS ndeki minör hatalı olguların ikisinde FS sonucu düşük dereceli glial tümör bildirilmiş olup takip sonrası yüksek dereceli glial tümör olarak raporlanmış, diğer ikisinde frozen yüksek dereceli glial tümör olarak bildirilip, kesin tanı düşük dereceli glial tümör olarak raporlanmıştır. Başka 2 vakada frozen düşük dereceli glial tümör olarak bildirilmiş fakat kesin tanı birinde hematomla uyumlu, diğerinde schwannom olarak raporlanmıştır. Düşük dereceli astrositomların frozen kesitleri hemen her zaman ağır artefakt gösterir ve genellikle nükleer boyutun, atipinin, pleomorfizmin yada sitoplazmik diferansiyasyonun belirlenmesi güçtür. Ayrıca sellülarite genellikle düşüktür ve hatta neoplazm tanısından emin olmak zordur, yanlışlıkla normal beyin dokusu olarak değerlendirilebilir. Neoplastik nükleusların şayet varsa normal nükleuslarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi sıklıkla

intraoperatif tanı için anahtardır ve değerlendirilmesi sitolojik preparatlarda daha kolaydır (84).

Bir diğer minör hatalı olguda frozen sonucu menenjiom bildirilip kesin tanı ependimom olarak raporlanmıştır. Başka 2 vakanın birinde glial tümör düşünülüp lenfoma, diğerinde ise metastaz düşünülüp glioblastom raporlanmıştır. Metastatik tümörlerde nükleuslar atipik ve pleomorfik olup kromatin sıklıkla kaba bir şekilde kümelenmiştir. Mitotik şekiller sıklıkla yaygındır ve beyinde hemen her zaman tümör hücre nekrozu vardır. Bu yüzden ayırıcı tanıda ilk olarak glioblastom düşünölmelidir (85). Minör hatalı son olguda ise frozen yüksek dereceli glial tümör olarak bildirilip, kesin tanı primitif nöroektodermal tümör olarak raporlanmıştır.

Rutin takibe bırakılan olgular pilositik astrositom, glioblastom ve kordoma olarak raporlanmıştır.

SSS ndeki 1 yanlış (+) vakada ise frozen sonucu malign neoplazm bildirilip kesin tanı menenjiom olarak raporlanmıştır.

Çalışmamızda lenf nodundan 160 frozen vakası çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,1 dir. 3 (%1,8) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 2 (%1,2) vaka rutin takibe bırakılmıştır. Literatürde lenf nodlarındaki doğruluk oranı %94,3- %100 arasındadır (86).

Lenfoproliferatif hastalıkların teşhisi çoğunlukla immünhistokimya, akım sitometri, sitogenetik veya moleküler incelemeler ile yapıldığı için frozen örneklemesine daha çok metastazları saptama konusunda başvurulmaktadır (65).

Bu konudaki en sık değerlendirme hatası da subkapsüler sinüslerindeki tümör hücrelerinin histiyosit olarak yorumlanmasıdır. Bunu önleyebilmek için ihtiyaç duyulursa lenf nodunun tamamını FS ile incelemek gerekir (66).

Yanlış (-) değerlendirilen olgularda hastanın daha önce meme karsinom tanısı olup frozen için aksilladan sentinal lenf nodu gönderilmiştir. Frozen kesitler sonrasında reaktif lenf nodu olarak bildirilmiş fakat rutin takip sonrası derin seri kesitlerde karsinom metastazı saptanmıştır.

Sentinal lenf nodu drenaj havzasında bulunan lenfatik sıvıyı alan ilk lenf nodudur. Bu yüzden metastatik birikimlerin ilk bu bölgede ortaya çıkması beklenir. Geçmişte her invaziv meme kanserli hastaya mastektomi yada eksizyonel lumpektomi ile birlikte en azından alt aksiler diseksiyon yapıldı. İlk kez melanomla bağlantılı olarak kullanılan sentinal lenf nodülü kavramı, etkin bir biçimde meme kanserine uyarlanmış ve zamanla meme koruyucu cerrahinin bir parçası olarak yerini almıştır. Tanı doğruluğunu artırabilmek adına sentinal lenf nodundaki tümörün doğru saptanması, kısmen inceleyen patoloğun uzmanlığına ve tekniğe bağlıdır. Bu konudaki eski yayınlarda %10-30 arasında bildirilen yanlış negatiflik oranları; lenf nodunun bütününe dondurulamadığı yada histolojik değerlendirme için birden fazla düzeyden kesit alınmadığı eksik örneklemeyle ilgili olabilir. Günümüzde makro metastazlar için yanlış negatiflik oranları kurumlara bağlı olarak %3 ün altına inmiştir (87).

Sentinal nodül frozen kesiti değerlendirilmesinde, diğer dokularda olduğu gibi, makroskopik inceleme anahtar rol oynamaktadır. Makroskopik olarak görülebilen herhangi bir metastaz varsa buradan örnekleme yapılması, yoksa tüm lenf nodülünü dondurmak gerekmektedir. Artefaktları ve doku dökülmelerini göz önüne alarak, sayısı konusunda uzlaşma olmamasına karşın histolojik inceleme birden fazla düzeyde yapılmalıdır. Bir miktar örnekleme hatası işlemin doğasında bulunmakla birlikte, yanlış negatiflik, kabul edilen ancak en aza indirilmesi gereken, fakat bütünüyle yok edilemeyecek bir durumdur (88).

Chicago Üniversitesinde sentinal lenf nodu incelenmesi 2000 yılından beri yaygın olarak yapılmakta olup 2002- 2006 yılları arasında 12 yanlış negatif olgudan 11 i frozen kesit artefaktları ve örnekleme hatasıdır. Diğer 1 olgu ise mikro metastaz olup gözden kaçırılmıştır. Yanlış pozitif hiçbir olgu yoktur (89). Çalışmamızda da yanlış pozitif olgu saptanmamıştır.

Rutin takibe bırakılan vaka sayımız 2 olup parafin takip sonrasında düşük malignite derecesinde B hücreli non- hodgkin lenfoma infiltrasyonu ve ön planda nazofarenkse ait karsinom metastazı olarak raporlandırılmıştır.

Çalışmamızda paratiroiden 132 olguya frozen uygulaması yapılmış olup doğru tanı oranı %100 dür.

FS, paratiroidi paratiroid olmayan dokudan ayırmakta çok etkili, doğruluk oranı %99 dan yüksek olan bir işlemdir (90).

FS artefaktı, örnekleme hatası ve paratiroidi sellüler bir tiroid nodülünden ayıramama, FS da yanlış tanı verilmesinde en sık görülen nedenlerdir (90).

Paratiroidin frozen olarak incelenmesinin amacı öncelikle dokuyu tanımadır. Makraskobik olarak paratiroid bezi; tiroid nodülleri, küçük lenf nodülleri, aberran timus dokusu ve hatta yağ ile karışabilir (91).

Paratiroid kanseri çok nadir olarak izlendiğinden genel olarak operasyon esnasındaki sorun; söz konusu irileşmiş bezin adenom mu yoksa hiperplazi mi olduğudur. Bu ayırım için zaman içinde farklı kriterler geliştirilmiş olsa da hepsinde de istisnalar saptanmış olup, tek bir bezin tutarlı ve doğru bir biçimde adenom ya da hiperplazi olarak sınıflandırılabilmesi hemen hemen imkansızdır. Adenom tanısı ancak cerrah bir dominant bez bulunduğunu ve diğer bezlerin küçük olduğunu belirttiğinde yada serum paratiroid hormon düzeyinin dominant bezin çıkarılmasını takiben intraoperatif olarak belirgin düşme gösterdiği durumlarda verilmelidir. Aksi takdirde bu ayırımı yapmaya çalışmak gereksiz ve tanı doğruluğunu etkileyebilecek bir işlemdir. Bunun yerine dokunun paratiroid olduğunu onaylamak ve ağırlığını belirterek, örneğin büyümüş paratiroid bezi olduğunu bildirmek tercih edilmelidir (92).

Memeden 129 olguya frozen uygulaması yapılmış olup doğru tanı oranı %96,7 dir. 3 (%2,4) yanlış (-), 1 (%0,8) minör hata saptanmış olup 2 (%1,6) olgu rutin takibe bırakılmıştır.

Frozen kesitin meme kanseri yönetimindeki kullanımını gittikçe azalmaktadır. Çünkü FS için ana endikasyon tanı olup günümüzde yerini preoperatif kor biyopsi veya ince iğne aspirasyon sitolojisine bırakmaktadır (93).

Cerrahi sınır amaçlı yapılan frozenlarda 6 marjinin de örneklenmesi uygun bulunmayıp, cerrah tarafından seçilip kritik olan tarafın FS a gönderilmesi önerilmektedir (57). Üstelik, Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lumpektomi

sonrasında tüm marjinlerde tümör invazyonu bulunduğu halde kemo-radyoterapi sonrası yalnızca yaklaşık %5 inde lokal rekürrens olmuştur. Bu da meme kanserinde FS kullanımının azalmasının sebeplerindedir (55).

Meme FS larında güvenilirlik yüksektir, yanlış negatif oranı %1 den az, tanı erteleme oranı %5 den azdır (94).

Çalışmamızdaki yanlış negatif olgularda frozen kesitlerle neoplazm saptanamamış olup rutin takip sonrası lenfatik invazyon odakları mevcut olarak raporlanmıştır. Bu olgularda frozen kesit, birkaç hücre boyutundaki odaklar halinde temsil edilebilen lenfatik alanlara denk gelmemiş olup takip sonrası seri kesitlerde ancak saptanabilmiştir.

Minör hata olarak yorumlanan bir olgumuzda ise lumpektomi materyali gönderilmiş olup frozen tanıda invaziv alanlar net olarak saptanamadığından karsinoma in situ düşünülmüştür. Parafin takip sonrası invazyon odaklarının görülmesiyle vaka invaziv duktal karsinom olarak raporlanmıştır.

Tanısı rutin takip sonrasına bırakılan 2 vakanın birinde tanı invaziv duktal karsinom olarak verilmiştir. Diğerinde ise lezyonun papiller nitelikte olmasından dolayı tanı takip sonrasına ertelenmiş ve intraduktal papillom olarak raporlanmıştır. Çünkü bu lezyonlarda invaziv alan değerlendirilmesi zordur ve FS da papiller neoplazm şüphesi varlığında tanı rutin takibe bırakılmalıdır (59).

Gastrointestinal sistemden 86 olgu frozen tekniğiyle değerlendirilmiştir. Doğru tanı oranı %97,6 dır. 2 (%2,3) olgu rutin takibe bırakılmış olup 1 (%1,2) yanlış (-), 1 (%1,2) minör hata saptanmıştır. Literatürdeki doğruluk oranı %94,3-%99 arasındadır (95). Değerlendirmemiz literatürle uyumludur.

Özofagus, mide, ileum, kolon ve rektumdan incelemeler yapılmıştır.

Özofagus olgularının tamamı doğru tanı almıştır. Materyaller tümör cerrahi sınır amacıyla gönderilmiş olup hepsi de negatiftir. Özefajektomilerde patoloğa en sık olarak rezeksiyon sınırlarının yeterliliğini değerlendirmesi için başvurulur. Bu tür materyallerde distal cerrahi uç genelde negatiftir. Bu nedenle distal ucun sadece makroskobik olarak değerlendirilmesi yeterlidir. Proksimal uç genelde tümöre daha yakındır. Dolayısıyla frozen inceleme genelde buradan istenmektedir. Özofagusta

skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda proksimal sınırın tümöre uzaklığının en az 3 cm olması gerekmektedir. Bu karsinomların multifokal olabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle rezeksiyon sınırının sadece makroskopik olarak incelenmesi cerrahi sınırın temiz olduğunu söylemek için yeterli olmayabilir. Buna ek olarak rezeksiyon sınırında bazen makroskopik olarak gözlenemeyen skuamöz displazi de saptanabilir. (96) Patologdan nadiren özofageal endoskopik mukozal rezeksiyon materyalinin sınırlarının yeterliliğinin değerlendirilmesi de istenebilir.

Çalışmamızda mideden 1 vakanın tanısı ertelenmiş olup diğerleri doğru tanı almıştır. Bu vaka da rutin takip sonrası ülserasyon, iltihabi granülasyon dokusu ve fibrozis içeren mide mukozası şeklinde raporlanmıştır. Materyaller kanser tanısı veya rezeksiyon sınırlarının durumunun belirlenmesi amacıyla gönderilmiştir. Midede rezeksiyon sınırlarının değerlendirilmesi genelde sorunsuzdur. Ancak rezeksiyon midenin diffüz yada taşlı yüzük hücreli karsinomu nedeniyle yapıyorsa güçlüklerle karşılaşılabilir. Çünkü bu hücreler histiyositlere, plazma hücrelerine ya da lenfositlere benzeyen, oldukça küçük boyutlu, kendini belli etmeyen hücreler olabilir. Burada patoloğun rezeksiyon yeterliliğini değerlendirmeden önce rezeksiyonu yapılan karsinomun histolojisinden haberdar olması önemli bir noktadır. Diffüz mide karsinomlu hastaların frozen incelemelerinde ayıca hızlı sitokeratin yada hızlı müsin boyaları da önerilmektedir. Ancak günlük pratikte bunların yararlılığı hala tam olarak kesinlik kazanmamıştır (97).

İleum materyallerinin tamamı da doğru tanı almıştır. Ganglion hücre varlığı amacıyla çalışılmıştır.

Kolondan gönderilen materyallerde 1 (%1,8) olgu rutin takibe bırakılmış ve 1 (%1,8) minör hata saptanmıştır. Doğru tanı oranı %98,1 dir. Tanısı ertelenen vaka sigmoid kolondan ganglion hücre varlığı amacıyla gönderilmiştir. Parafin takip sonrası matür ganglion hücresi mevcut şeklinde raporlanmıştır. Minör hata saptanan olgu ise yine ganglion hücre varlığı amacıyla gönderilmiştir. Frozen tanıda şüpheli 1 adet ganglion hücresi izlenmiş olup takip sonrası kesin tanıda ganglion hücresi negatiftir.

Rektum materyallerinde ise 1 vaka yanlış (-) değerlendirilmiştir. Bu vakada yine ganglion hücre varlığı amacıyla frozen gönderilmiş olup frozen kesitler sonrası matür ganglion hücresi görülmemiş fakat parafin takip sonrası seri kesitlerde yeterli sayıda matür ganglion hücresi saptanmıştır. Kolon materyallerinin hemen hepsi Hirschsprung hastalığı nedeniyle çalışılmıştır.

Yakın zamanda yayınlanan birkaç seride frozen ve parafin kesitler arasındaki uyumsuzluk oranı %3-10 olarak bildirilmiştir (63). Hatalı ganglion hücresi yokluğu tanısı (yanlış pozitif) gereksiz barsak segmenti rezeksiyonuna neden olurken, yanlış negatif tanı da önemli postoperatif morbitideyle sonuçlanabilir ve hastanın tekrar opere olmasına neden olabilir. Hirschsprung hastalığında ilk tanısız biyopsi materyalinin, frozen ve parafin kesit arasındaki uyumun düşük (%67) olduğundan, intraoperatif frozen kesitle incelenmesi önerilmez (63). Bu nedenle tanı için alınan biyopsinin frozenla değerlendirilmemesi, rutin takip sonrasına bırakılması önerilmektedir. Frozen değerlendirmesi için gönderilen materyalde ilk belirlenmesi gereken, dokunun yeterliliğidir. Yeterli sayıda sinir kesitini garanti altına almak için biyopsi materyali tercihen tam kat barsak duvarını temsil etmeli, en az 0,5 cm (ideali 1 cm) uzunlukta olmalıdır ya da en azından çevresinin yarısını kapsamalıdır (98). Normalden kalın kesit almak ve hematoksilende fazla bekletmek (90 saniye) ganglion hücrelerinin sitolojik özelliklerinin gözlenmesini kolaylaştırabilir. Ganglion hücreleri myenterik pleksuslarda submukozal pleksuslara göre daha belirgindir ve daha kolay görülmekle birlikte herhangi birinde ganglion hücresi saptamak her ikisinde de ganglion hücresi varlığını ifade eder (99). Kısmen artmış kıvrımlanmaya bağlı olarak, Hirschsprung hastalığında tutulan barsak segmentinde sinir yoğunluğu fazla görülür (100). Alınan biyopside normal ganglionik bölgeler görülse de ganglion hücreleri sadece fokal olarak ve hipertrofik sinir pleksuslarında görülüyorsa, geçiş bölgesi histolojisi izlenimi alındığı cerraha bildirilmelidir.

Akciğerden 78 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %97,3 tür. 3 (%3,8) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiş olup, 1 (%1,3) yanlış (-), 1 (%1,3) yanlış (+) değerlendirme yapılmıştır. Literatürde %2,6 oranında yanlış tanı bildirilmiş olup, değerlendirmemiz literatürle uyumludur (8).

Çalışmamızda 3 olgunun tanısı rutin takibe bırakılmış olup her 3 vakada da akciğerden kitle eksizyon materyali gönderilmiştir. Bu olguların kesin tanısı karsinoid tümör, kazeifiye granüloamatöz iltihap ve lepidik paterni baskın minimal invaziv adenokarsinom olarak raporlanmıştır.

Yanlış (+) değerlendirilen olguda frozen için akciğer parankim örneği gönderilmiş olup ön tanı epidermoid karsinomdur. Frozen sırasında tümör (+) olarak bildirilmiş olup parafin takip sonrası kesitlerde neoplazm saptanamamış, yağ, bağ ve akciğer parankim dokuları şeklinde rapor edilmiştir. Diğer tüm yanlış (+) tanılarda olduğu gibi patoloğun yorum hatasından kaynaklanmaktadır.

Yanlış (-) değerlendirilen vakada yine akciğerde kitle amacıyla frozen istenmiş olup intraoperatif kesitlerde granüloamatöz reaksiyon olarak değerlendirilen olgu parafin takip sonrasında nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma olarak raporlanmıştır.

Chigago Üniversitesinde 2005- 2011 yılları arasında frozen kesit uygulanan 317 akciğer biyopsisi incelenmiştir. Bunların 123 ü (%39) benign, 194 ü (%61) maligndir. Spesifik tanı 22 malign olguda (%11) kalıcı kesitlere bırakılmıştır. Bu olgularda son tanılar içinde lenfoma, büyük hücreli karsinom, sarkom ve diğer tanılar bulunmaktadır. Toplam 10 (%3) olguda son tanı frozen kesit tanısından farklı bulunmuştur (101).

Akciğer materyallerinde tanı doğruluğunu artırmak amacıyla özellikle insitu komponenti belirlemede tümör nodülüyle birlikte komşu akciğer parankiminin de bir kısmını dondurmak faydalı olabilir. Visseral plevral infiltrasyon, 3 cm den küçük tümörlerin cerrahi evrelemesinde önemli olduğu için, olabildiğince nodülün plevraya en yakın alanlarını frozen kesit için kullanmamak gerekmektedir (102).

Cerrahi olarak rezektabl malign periferik akciğer nodülleri için major klinik soru küçük hücreli mi, küçük hücreli dışı karsinom mu olduğudur. Eğer frozen incelemede ayırım yapılamıyorsa kesin tanı ileri cerrahi uygulamalarla birlikte ertelenmelidir. Çünkü küçük hücreli karsinomda evre 1 hastalık dışında tipik olarak rezeksiyon yapılmaz, buna karşılık küçük hücreli dışı karsinomlarda mümkün olan

tüm durumlarda cerrahi rezeksiyon (lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu) gerekmektedir (103).

Herhangi bir akciğer biyopsisinin makroskopik incelenmesinde 5 mm den küçük rastlantısal nodüllere frozen yapılmamalıdır. Bu küçük nodüller klinik olarak kaygı verici olmayıp, sıklıkla frozen dışı kesitlerde daha iyi incelenen atipik adenomatöz hiperplazi veya benign lezyonları içermektedir (104).

Akciğer karsinomu sıklıkla inflamatuvar reaksiyon veya organize pnömoni ile çevrelenir. Lezyon kısmen nekrotik olabilir ve nekrotizan granülomu düşündürülebilir. Bu nedenle eğer akciğer kanseri şüpheli dokuda ilk kesitler açıkça karsinomu ortaya koymuyorsa, intraoperatif tanıyı kesinleştirmeden önce frozen dokudan derin kesitler veya ideali lezyonun merkezinden olmak üzere bir başka bölgeden örnekleme yapılmalıdır. Eğer ilk kesitlerde sadece az sayıda atipik hücre varsa ve klinik olarak nodülden şüpheleniliyor ancak ilk kesitlerde görülüyorsa frozen dokudan yine derin kesitler yapılmalıdır (105).

Overden 76 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %96 dir. 5 (%7,2) olgunun tanısı rutin takip sonrasında ertelenmiş olup, 1 (%1,5) yanlış (-), 1 (%1,5) minör hatalı değerlendirme yapılmıştır.

Over tümörlerinde FS teşhisinin doğruluğu %89,8- 97 dir ve malign ve benign tümörlerde sensitivite ve spesifite borderline olanlara oranla daha yüksektir (106-108).

Over kitlelerinde preoperatif dönemde maligniteyi desteklemesi amacıyla yapılabilen ultrason çalışmalarında solid- kistik görüntü malignite yönünde kuşku uyandırmakla birlikte, olguların yalnızca %25 inde bu öntanı doğrulanmaktadır. Bu amaçla yapılan serum belirteçleri ise Evre 1 over tümörlerinin yalnızca ¼ ünde yüksek saptanabilmiştir. Lokalize görülen lezyonların evrelemesinde ¼ olguda diğer diğer bölgelerde de tutulum mevcuttur (47).

Bu durum over tümörlerinde FS inönemini göstermekte olup frozen incelemede malignitenin atlanması daha düşük evrelemeye yol açarken, yanlış pozitif tanı ise gereksiz fertilité kaybı ile sonuçlanabilir.

Borderline tümörlerin invaziv olanlara oranla prognozu daha iyidir ve 5 yıl hayatta kalma oranı %95 den fazladır. İnvaziv tümörlere göre daha erken evrede tanı alırlar (yaklaşık %70' i evre 1) (109,110).

Borderline tümörleri ameliyathanede doğru bir şekilde teşhis edebilmek, uygun olduğu durumlarda doğurganlığı koruyan cerrahi girişimler yapma imkanı sunar (111,112). FS a dayalı olarak kritik intraoperatif kararlar verilir. Dolayısıyla borderline tümörlerinin tanısında frozen kesitlerin doğru değerlendirilmesi önem taşır (113). Literatürde borderline tümörlerde %44-78 lik sensitivite bildirilmiştir (113-116). Borderline over tümörlerinde sensitivite diğer over tümörlerine oranla düşüktür (117). Borderline tümörlerin morfolojik heterojenitesi kısmi olarak bu sonucu doğurur. Bu yüzden tanı doğruluğunu artırabilmek için frozen kesitlerde borderline düşünülen vakalarda birden fazla kesit yapmak önemli olabilir.

Solid alanlar veya çıkıntılar barındırmayan, iç yüzü düzgün, uniloküle kistlere frozen kesit yapılmadan da makroskopik olarak basit kist tanısı verilebilir.

Uniloküle çikolata kisti görünümü endometriozisi işaret eder ve solid bir komponent veya diğer klinik malignite belirteçleri yoksa frozen kesit yapılmadan olası tanı verilebilir (118).

Müsinöz tümörlerde hata payı seröz tümörlere göre daha yüksektir (119, 120). Bunun nedeni müsinöz tümörlerin ortalama çapının daha büyük olması ve genelde benign maligne çeşitli lezyon türleri içerebildiğinden heterojen yapıda olmasıdır (36, 113, 116). Seröz neoplaziler ise genellikle homojen yapı sergilemektedir (36, 113). Müsinöz tümörlerin ve çapları 20 santimetreden daha büyük olan tümörlerin, frozen kesitte invazyon bölgelerinin örneklenememe ihtimalinden dolayı, FS ile eksik teşhis edilme olasılığı vardır (113, 116).

Müsinöz tümörlerde frozen kesitin teşhis doğruluğunu arttırmak için çok sayıda kesit (tümör çapının her 10 santimetresi için en az 1 kesit) yapılması önerilmektedir (116, 121).

Çalışmamızda 1 yanlış negatif değerlendirme yapılmış olup frozen tanıda gönderilen doku torsiyone kist olarak değerlendirilmiş ve paraffin kesitlerde nekrotik ve kanamalı karsinom olarak raporlanmıştır. Frozen materyali daha sonra seri

kesitlerle taranmıştır fakat materyalin tamamının nekrotik ve kanamalı olması nedeniyle kistik yapı çeperi yeterince okunamamıştır. Daha sonra ayrıca gönderilen karşı over dokusunda da yapısı ancak yer yer okunabilen, frozen için gönderilen overle benzer nitelikte neoplastik gelişim izlenmesi üzerine nekrotik ve kanamalı karsinom tanısı verilmiştir.

Minör tanı uyumsuzluğu olarak değerlendirilen 1 vaka mevcut olup frozen kesitler sonucu benign kist olarak bildirilmiştir. Takip sonrası parafin kesitlerde tanı endoservikal tip borderline müsinöz tümör olarak raporlanmıştır. Bu vakada overin 12 cm çapta olması ve müsinöz borderline tümörlerin nispeten heterojen yapıda olmasından dolayı takip sonrası kesitlerde saptanan hafif atipi bulguları, mikropapilla oluşumları ve tabakalanma artışı, frozen kesitlerde saptanmamıştır.

5 olgunun tanısı rutin takibe bırakılmıştır. Takibe bırakılma sebepleri ise; borderline- seröz kistadenom ve benign- borderline kistadenom ayırıcı tanısının net yapılamaması, sellülarite dolayısıyla granüloza hücreli tümörün dışlanamaması, nekrozdaki hücreli özelliklerin net seçilememesidir.

Üreterden 66 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,4 dür. 2 (%3) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiş olup, 1 (%1,5) yanlış (-) değerlendirme yapılmıştır.

Mesane ürotelyal karsinomun cerrahi rezeksiyonu ile ilgili ana soru, proksimal üreter cerrahi sınırdaki karsinomun bulunup bulunmadığıdır. Üreter cerrahi sınırın değerlendirilmesinde frozen incelemesinin şu an için en azından tartışmalı ve muhtemelen endikasyon dışı olduğu söylenebilir (122, 123).

Radikal sistektomi esnasında üreter cerrahi sınırlarının frozen incelemesi hakkındaki 20 yıldan daha geriye uzanan çeşitli çalışmalarda, üreterlerin yaklaşık %9 unun karsinom veya displazi gösterdiği belirtilmiştir (124).

Başka bir çalışmaya göre üreteral sınırlarda yüksek dereceli displazi/ karsinoma insitu varlığı %4,8- 9 dur ve saptanırsa bir miktar daha üreteral doku çıkarılmalıdır. Malign üreteral cerrahi sınırların tekrarlayan rezeksiyonlarla negatif kılınması yapılan 17 olgulu çalışmanın sadece 7 sinde mümkün olabilmektedir (44, 45).

Üreter cerrahi sınırlarında frozen incelemenin rolü şu nedenlerden dolayı sorgulanmaktadır: (i) Üreter cerrahi sınırında karsinom varlığı üst üriner sistem nüks riskini artırsa da, muhtemelen düşük oranda (%4,9 ile %17) ve yaşam süresi ile ilişkisiz olması; (ii) üreter cerrahi sınırı için frozen incelemesinin spesifitesi yüksek olsa da (%99 a varan) sadece %45-75 gibi orta derecede bir sensitiviteye sahip olması; (iii) bazı çalışmaların birden fazla yapılan tekrar rezeksiyonlara rağmen, olguların sadece yarısından azında üreter cerrahi sınırı negatife değiştirdiğini göstermesi; (iv) üst üriner sistemde oluşabilecek nüksün, pozitif cerrahi sınıra yada tüm üreter içine uzanan tümör olasılığına bağlı olup olmadığının belirsizliğidir. Tüm üreter içine uzanan tümör olasılığının, 1980- 2008 yılları arasında 6300 den fazla hastanın dahil edildiği, 9 geniş serili çalışmayı kapsayan büyük bir meta analizde, risk faktörü olduğu gösterilmiştir (125).

Raj ve arkadaşları, üreteral ilişkiyi tespit için frozen kesitin çok hassas ve özgül olduğunu ancak, negatif üreteral sınır elde edilene kadar sıralı üreteral kesim stratejisinin anastomoz alanında veya üst alanlarda tekrarlama riskini yok etmediğini veya toplam hayatta kalma oranını yükseltmediğini belirtmişlerdir. (126) Son olarak, üst yollarda tekrarlama insidansının düşük olması ve üst yollarda tekrarlama ile hayatta kalma arasındaki zayıf ilişki nedenleriyle, verilerinin üreteral ilişkinin değerlendirilmesinde rutin intraoperatif frozen kesit yapılmasını desteklemediğini belirtmişlerdir (126).

Çalışmamızda 1 yanlış negatif olgu saptanmış olup frozen kesitlerde neoplazm negatif bulunmuştur. Parafin takip sonrası incelenen seri kesitlerde olgu yüksek dereceli ürotelyal karsinom invazyonu olarak raporlanmıştır.

Rutin takibe bırakılan 2 olgu ise malignite içermeyen fibrotik doku ve malignite içermeyen üreter dokusu olarak raporlanmıştır.

Tiroidden 65 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %90,1 dir. 5 (%8,1) yanlış (-), 1 (%1,6) minör hata değerlendirilmiş olup, 4 (%6,1) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiştir.

Çalışmamızda yanlış negatif olguların dördünde frozen kesit sonucu benign nodül olarak bildirilmiştir. Parafin takip sonrası nodüllerin ikisi klasik varyant

papiller tiroid karsinomu, diğlerleri minimal invaziv folliküler karsinom ve malign lenfoid hücre infiltrasyonu olarak rapor edilmiştir. 1 olgu ise frozen sonrası total infarkt gösteren nodüler lezyon olarak bildirilmiş olup takip sonrası seri kesitler incelenerek papiller karsinom olarak raporlanmıştır.

Minor hatalı olarak değerlendirilen vakada frozen sonucu malignite olabilir şeklinde bildirilmiş olup rutin takip sonrası nodüler koloidal guatr olarak raporlanmıştır.

Tanısı rutin takip sonrasına ertelenen olgulardan biri teknik sebeplerden dolayı çalışılmamış olup diğlerleri hashimato tiroiditi ve normal sınırlarda tiroid dokusu olarak raporlanmıştır.

Tiroide FS da tanı erteleme oranı yüksek olsa da, doğruluk oranı da yüksektir (32). Literatürde tiroid frozen kesitinin doğruluk oranı genellikle %90 ile %97 arasında yüksek değerlerdedir (127,129). Literatürde İİAS nin tanısal doğruluk oranı %70-97 dir. Fakat İİAS nin çok yaygın olarak kullanılıyor olması, frozen kesitin doğruluğunu biraz düşürmüştür. Adenomatöz nodüllerin ve tiroiditin iğne aspirasyonu ile teşhisi çoğunlukla mümkün olduğundan bu lezyonlarda cerrahi müdahale ve kısmen frozen kesit olasılığı azalmıştır. Yani İİAS, frozen açısından tanısı daha zor olan folliküler neoplazmlar nedeniyle opere olan hasta sayısını arttırmıştır (90). İİAS tiroidektomi materyallerindeki malignite insidansını % 15 ten % 30 oranına çıkarmış, benign lezyonlarda yapılan operasyonları 2/3 den 1/3 e indirmiştir (130).

Hamburger' in makalesinde iğne biyopsisinin, frozen kesit incelemelerinin %99 unu gereksiz kılabilceği öne sürülmektedir (131). FS ın rutin kullanımdan kaldırılması önerilmektedir (24). Chen ve arkadaşları daha fazla zaman ve maliyete rağmen, yeterli ve ilave bilgi sağlayamadığını öne sürerek frozen kesitin cerrahi tedaviye yardımcı olmadığı sonucuna varmışlardır (132).

İİAS ve FS sonuçlarının benign olması, klinik olarak malignite düşünülüyorsa maligniteyi ekarte ettirmemektedir (133, 134). Çünkü indeks nodülden ayrı olarak rastlanabilecek karsinom (%20-30) olasılığı ve tümör boyutunun küçüklüğüne bağlı örnekleme hatası yapılması mümkündür (90, 135).

Lobektomi esnasında frozen kesit ile benign teşhisi konan fakat ertesı gün lobun başka bir yerinde mikroskopik olarak bir papiller karsinom keşfedilen bir çok vaka vardır. Benzer bir şekilde multinodüler bir guatrda sadece baskın nodül frozen kesit ile örneklenmiş olabilir, fakat ertesı gün örneklenen ayrı bir nodül eş zamanlı malign bir lezyona işaret edebilir (90). Bir seride papiller mikrokarsinomlar (<1 cm) tüm tiroid malignitelerinin %34 kadarını oluşturmaktadır. Dikkatli bir gözlemci küçük ve okült papiller mikrokarsinomları makroskobik olarak tanımalıdır çünkü bu lezyonlar, hastalığın iyi bilinen özelliği olan bilateralite ve multifokalite olasılığı taşımaktadır (136).

Foliküler neoplazilerde tanı histolojik kesitlerde invazyonu saptayarak konulduğundan, imprintler de dahil olmak üzere sitolojik preparatlar folliküler adenom ve folliküler karsinom arasında ayırım yapmayı sağlayamaz. Ayrıca küçük lezyonlarda (<5 mm) frozen endikasyonu olmayıp sadece imprintle inceleme yapılmalıdır.

Böbrekten 54 olguda frozen çalışılmış olup doğru tanı oranı %98,1 dir. 1 (%1,8) yanlış (-) değerlendirme yapılmış olup 1 (%1,8) olgunun tanısı rutin takip sonrasına ertelenmiştir.

Çalışmamızdaki yanlış (-) olarak değerlendirilen olguda frozen sonucu neoplazm içermeyen böbrek dokusu olarak bildirilmiş olup kesin tanı renal hücreli karsinom şeklinde raporlanmıştır.

Tanısı rutin takip sonrasına ertelenen vakada böbrekten kist ve kist tabanı gönderilmiş olup kesin tanı basit kist ve patolojik bulgu içermeyen kist tabanı olarak raporlanmıştır.

Böbrek lezyonlarında frozen inceleme isteği üç ana konuda odaklanmaktadır: (i) Tümörün saptanması veya tümör olduğunun onaylanması, (ii) tümör hücre türü, (iii) parsiyel nefrektomide cerrahi sınır.

Gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile solid veya kistik kitlelerin ameliyat öncesi tanısı genelde sorun olmamaktadır. Parsiyel nefrektomi son yıllarda yaygın olarak kullanılmakta olup küçük böbrek kitlelerinde (<4 cm) bugün parsiyel nefrektomi standart tedavi yöntemidir. (iii)

Böbrekte en sık FS isteklerinden biri parsiyel nefrektomide cerrahi sınır değerlendirmesidir. Pozitif cerrahi sınır oranı %1,75- %5,26 dır. Pozitif cerrahi sınır hasta üzerinde minimal etkiye sahip olduğundan bu yüzden yapılacak tamamlayıcı nefrektomi gereksizdir (42, 43).

İntraoperatif konsültasyon sırasında nefrektomi materyalinin makroskopik değerlendirilmesi, ilgili tümörlerin ayırımında ve cerrahi sınırın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Nefrektomi sırasında renal parankimal epitelial tümörlerin histolojik tipinin belirlenmesi çok önemli değildir. Fakat ürotelyal karsinomun fark edilmesi ek olarak üreterin tamamıyla çıkartılmasına neden olur. Sık görülen renal hücreli karsinomlar makroskopik olarak tek ve sınırlıdır, rengi alt türüne göre değişiklik gösterir. Ürotelyal karsinomlar ise yerleşim açısından pelvikaliksiyel sistemi tutar, gri yada beyaz renktedir, genellikle sınırları çok belirgin değildir, invaziv olduklarında renal parankime düzensiz yayılım gösterirler. Bazen sadece makroskopik değerlendirme bu iki tümörün ayırımını sağlayabilir (137).

Çalışmamızda hepatopankreatobilier sistem için pankreastan 13, karaciğerden 4, safra kesesinden 1 olmak üzere toplam 18 frozen çalışılmıştır. Doğru tanı oranı %100 dür.

Literatürde pankreastan çalışılan FS larda doğruluk oranı % 90 ın üzerindedir. 1970- 1980 yılları arasında bu oran %65- 86 arasında bildirilmiştir. Cioc ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada pankreas FS larında rezeksiyon sınırlarını belirlemede %100, pankreatik lezyonları ve metastazlarını belirlemede %98,3 doğruluk oranı saptamışlardır (138).

Pankreas lezyonlarında verilebilecek malignite tanısı ile hasta yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir sürece gireceğinden, mümkün olduğunca konservatif davranmak gerekmektedir (139).

Hepatosellüler karsinomla, sirozlu karaciğerde displazili geniş rejeneratif nodülün ayırımı frozen sectionda mümkün olmayabilir. Eğer lezyon tamamen eksize edilecek ve cerrahiye etkilemeyecekse lezyonun tanısını ertelemek en iyi karardır (140).

CAP, frozen işleminin gerçekleştirilme süresinin izlenmesini kalite güvencesi amacıyla zorunlu kılmaktadır. Frozen işleminin gerçekleştirilme süresi için CAP standartlarına göre örneklerin %90'ının örneğin teslim alınmasından sonra 20 dakika içerisinde yorumlanarak bildirilmesi gerekmektedir. Fakat bu standardizasyona, tüm cerrahi sınırların değerlendirilmesi gibi aynı zamanda tek bir örnek üzerinde birden fazla ardışık incelemeler yapılan vakalar dahil edilmemekte ve hatta radyolojik inceleme veya departman içi yoğun konsültasyon gereği gibi ek incelemeler veya korelasyon gerektiren karmaşık durumlar da analiz dışında bırakılmaktadır (141).

Çalışmamızda frozen işleminin gerçekleştirilme süresi amacıyla 128 vaka değerlendirilmiştir. Bildirilme süreleri 7- 44 dakika arasında değişmekte olup ortalama 20,85 dakikadır. Aynı zamanda tek bir örnek üzerinde birden fazla ardışık incelemeler yapılan vakalar analiz dışında bırakıldığı zaman ortalama süre 20,19 olarak saptanmıştır. Bu süre de literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bildirilme süresi 30 dakikadan uzun süren 9 vakanın 3 ü cerrahi sınırlar amacıyla gönderilen meme lumpektomi materyalidir. 6 cerrahi sınır ve 1 tümör örnekleme olmak üzere toplam 7 ayrı inceleme gerektirdiğinden süre uzamakta olup bu gibi örneklemler CAP tarafından da analiz dışı bırakılmıştır. FS a cerrahi sınır amaçlı gönderilen meme tümörlerinde tümör kitlesine çok uzak ve özelliksiz bir sınırın incelenmesi gereksizdir çünkü yağ dokunun donması ve kesilmesi çok zordur ve marjinlerin yağ doku olması nedeniyle tümör yanlışlıkla serbest sonlanıyor gibi görünebilir. Bunun için alınacak çok sayıda kesit hastanın fazla anesteziye de maruz kalmasına sebep olur. Bu nedenlerle tüm cerrahi sınırlar en doğru şekilde permanent tanıda verilmelidir (54).

Bildirilme süresi 30 dakikadan uzun süren vakaların 2 si de lenf nodu örneklemedir. Birinde 4, diğerinde 3 adet lenf nodu gönderilmiş olup hepsi de (bazıları kesilerek her 2 yüzü de ayrı ayrı örneklenmiştir) ayrıca dondurulmuş ve incelenmiştir. Diğer 12 cm çaplı over dokusu olup malignensiyi dışlamak için kitlenin her santimetresi başına en az 1 kesit örneklenmelidir ki bu sınırlı zaman sebebiyle imkansızdır (16). Bu yüzden olabildiğince fazla örnekleme yapılmalıdır ve bu da bildirilme süresini uzatmaktadır.

FS hizmetinin zamanında gerçekleşmesi konusundaki klinisyenin olumsuz izlenimi, laboratuvar performansından ziyade örneğın transportu ile ilgili olabilir. CAP' ın frozen işleminin gerçekleştirilme süresi standardı laboratuvar tarafından örneğın kabul edilmesi öncesindeki taşıma süresini içermemektedir (141).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- FS, lezyonun niteliğini (benign/ malign) ve cerrahi sınırların durumunu belirlemek, biyopsi örneğinin lezyonu temsil edip etmediğini saptamak ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla yapılmıştır ve yapılmaktadır.
- 2- Diğer uygulamalarda da olduğu gibi FS uygulaması sınırlılıkları ve endikasyonları dahilinde kullanıldığında güvenilir bir tanı yöntemidir.
- 3- Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz sistem ve organlara göre FS uygulamasının sınırlılık, endikasyon ve kontrendikasyonları, literatürle paralel seyretmektedir.
- 4- Patolog FS tekniğinin güvenilirliğini artırmak adına gereken durumlarda tanıyı erteleme insiyatifini kullanmalıdır. Yine aynı amaçla bazı dokularda histolojik kesitlerin yanı sıra intraoperatif sitoloji (*imprint ve squash*) çalışmalarından da faydalanmalı ve olası yorumlama hatalarının önüne geçebilmek için de gerektiğinde bir yada iki gözlemciden konsültasyon istemelidir.
- 5- Çalışmamızda doğru tanı oranı en yüksek olan organ paratiroid (%100), en düşük olan organ tiroid (%90,1) olup literatürde bu oranlar merkezlere göre değişkenlik göstermektedir.
- 6- FS sonuçlarımızı çalışmamıza konu yapmaktaki amaçlarımızdan biri, tanı uyumsuzluklarına yol açan nedenleri irdelemek ve buna göre ileriye yönelik çıkarımlar yapmaktır. Diğer bir amacımız ise kalite kontrol idi. Laboratuvarımızdaki tanı doğruluk oranları literatürde belirtilen doğruluk oranları ile kıyaslandığında belirtilen doğruluk oranları (%92-98) ile uyumlu ve %96,8 oranı ile ortalamanın da üzerinde olduğu görülmüş ve FS in güvenilir bir tanı yöntemi olduğu laboratuvarımız çalışmaları ile de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gal AA. In search of the origins of modern surgical pathology. *Adv Anat Pathol.* 2001;8(1):1-13.
2. Wright JR. The development of the frozen section technique, the evolution of surgical biopsy, and the origins of surgical pathology. *Bull Hist Med.* 1985;59(3):295-326.
3. Gal AA. The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1532-5.
4. Clapesattle H. *The Doctors Mayo.* Minneapolis, Minn: University of Minnesota Press; 1941. p. 441–447.
5. Kuzey GC. *Temel Patoloji.* Edited by Gamze Mocan Kuzey. Gunes tıp kitapevi; 2007. p10.
6. Usubütün A, Küçükali T. Cerrahi patolojide ve jinekolojik onkolojide Frozen Section. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1999; (16) 1, 46-48.
7. Raab SS, Tworek JA, Souers R, Zarbo RJ. The value of monitoring frozen section-permanent section correlation data over time. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(3):337-42.
8. White VA, Trotter MJ Intraoperative consultation/final diagnosis correlation: relationship to tissue type and pathologic process. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(1):29-36.

9. Gephardt GN, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section consultations. A college of American Pathologists Q-Probes study of 90,538 cases in 461 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120(9):804-9.
10. Jacyna, LS. The laboratory and the clinic: the impact of pathology on surgical diagnosis in the Glasgow Western Infirmary, 1875–1910. *Bull Hist Med.* 1988; 62:384–406.
11. Lechago J. The frozen section: pathology in the trenches. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1529-31.
12. Wright JR. The development of the frozen section technique, the evolution of surgical biopsy, and the origins of surgical pathology. *Bull Hist Med.* 1985; 59:295–326.
13. Gal AA. In search of the origins of modern surgical pathology. *Adv Anat Pathol.* 2001;8:1–13.
14. Goss GR. Frozen section: the stat test of clinical pathology. *Adv Med Lab.* 2001;13:8–12.
15. Mayo WJ. The diagnostic value of microscopic examination of frozen fresh tissue. *Surg Gynecol Obstet.* 1929;49:859–860.
16. Hellwig CA. Biopsy in tumors. *Arch Pathol.* 1932;13:607–653.
17. Rosen G. Beginnings of surgical biopsy. *Am J Surg Pathol.* 1977;1:361–364.
18. Bloodgood JC. When cancer becomes a microscopic disease there must be tissue diagnosis in the operating room. *JAMA.* 1927;88:1022–1023.

19. Fisher JE, Burger PC, Perlman EJ, Dickman PS, Parham DM, Savell VHJr, Hutchison RE, Paidas CN, Lev ER. The frozen section yesterday and today: pediatric solid tumors--crucial issues. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4(3):252- 66.
20. Wilson LB. A method for the rapid preparation of fresh tissues for the microscope. *JAMA.* 1905;45:17-37.
21. Agnantis NJ, Apostolikas N, Christodoulou I, Petrakis C, Garas J. The reliability of frozen-section diagnosis in various breast lesions: a study based on 3451 biopsies. *Recent Results Cancer Res.* 1984;90:205-10.
22. Klionsky B, Smith OD. Application of the refrigerated microtome in surgical pathology. *Am J Clin Pathol.* 1960;33:144-51.
23. Ackerman LV, Rosai J. The indications for and limitations of frozen section diagnosis; a review of 1269 consecutive frozen section diagnoses. *BJ Surg.* 1959;46(198):336-50.
24. Celasun B, Aksu A, Safali M, Evren G, Gunhan O, Finci R. Bir Tanı Yöntemi Olarak 'Frozen Section' 1316 Olgunun Değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1992; 9(1): 41-8.
25. Karadağ N, Peker Ö. Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde 1994-1998 yılları arasında yapılan intraoperatif patoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *The Turkish Journal of Pathology.* 2001;17(1-2):14-17.
26. Zarbo RJ, Hoffman GG, Howanitz PJ. Interinstitutional comparison of Frozen Section consultation. A College of American Pathologists Q-Probe study of 79,647

consultation in 297 North American Institutions. Arch Pathol Lab Med. 1991;1151:1187-1194.

27. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. Edited by Juan Rosai. St. Louis The C.V. Mosby Company; 2004. Chapter 1, p. 9.

28. Weiss SW, Willis J, Jansen J, Goldblum J, Greenfield L. Frozen section consultation. Utilization patterns and knowledge base of surgical faculty at a university hospital. Am J Clin Pathol. 1995;104:294-298.

29. Fechner RE. Frozen section (intraoperative consultation). Hum Pathol. 1988;19(9):999-1000.

30. Saltzstein SL, Nahum AM. Frozen section diagnosis: accuracy and errors; uses and abuses. Laryngoscope. 1973;83(7):1128-43.

31. Jennings ER, Landers JW. The use of frozen section in cancer diagnosis. Surg Gynecol Obstet. 1957;104(1):60-2.

32. Challis D. Broadsheet number 41: frozen section and intra-operative diagnosis. Pathology. 1997;29(2):165-74.

33. Acs G, Baloch ZW, Livolsi VA. Intraoperative consultation: an historical perspective. Semin Diagn Pathol. 2002;19(4):190-1.

34. Horn RC. What can be expected of the surgical pathologist from frozen section examinations. Surg Clin North Am. 1962;42:443-54.

35. Breuer MJ. Frozen-Section Biopsy At Operation. Am. Jour.Clin Pathol. 1937;1:53-69.

36. Boriboonhirunsarn D, Sermboo N. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(5):394-9.
37. Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. *Arch Surg.* 1989;124(10):1201-5.
38. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1993;166(4):353-6.
39. Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1565-74.
40. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(4):392-400.
41. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1544-57.
42. Raz O, Mendlovic Z, Shilo Y. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology.* 2010;75(2):277-80.
43. Shen SS, Truong LD, Ro JY, Ayala AG. Use of frozen section in genitourinary pathology. *Pathology.* 2012;44(5):427-33.

44. Gakis G, Schilling D, Perner S. Sequential resection of malignant ureteral margins at radical cystectomy: a critical assessment of the value of frozen section analysis. *World J Urol.* 2011; 29(4):451–456.
45. Truong LD, Krishnan B, Shen SS. Intraoperative pathology consultation for kidney and urinary bladder specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(1):1585-601.
46. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(128390):1544-57.
47. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):237-54.
48. Nashef SAM, Kakadellis JG, Hasleton PS. Histological examination of peroperative frozen sections in suspected lung cancer. *Thorax.* 1993;48:388-9.
49. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology.* 8th ed. Edited by Juan Rosai. St Louis: Mosby; 1996; p. 388.
50. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu B. Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity. *Canadian Journal of Surgery.* 2004;47(1):29–33.
51. Davidov T, Trooskin SZ, Shanker BA. Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. *Surgery.* 2010;148(6):1294–1299.
52. LiVolsi VA, Baloch ZW. “Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions,” *Endocrine Pathology*, vol. 16, no. 4, pp. 285–294, 2005.

53. Miller MC, Rubin CJ, Cunnane. Intraoperative pathologic examination: cost effectiveness and clinical value in patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion. *Thyroid*. 2007; 17(6): 557–565.
54. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimen. A clinically oriented approach. Review article, anatomic pathology. *Am J Clinical Pathol*. 98;1:125-37.
55. Weber S, Storm FK, Stiit J, Mahui DM. The role of frozen sections analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am*. 1997; 8: 273-277
56. Robert E, Fechner DL. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol*. 1993;100: 92-93.
57. Wick MR, Mills ES. Evaluation of surgical margins in anatomic pathology: technical, conceptual and clinical considerations. *Semin Diag Pathol*. 2002; 19(4): 207-218.
58. Fechner RE. Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103: 6-7.
59. Silva EG, Bastakis JG, Guarda LA, Kraemer BB, Scheithauer BW. The role of pathologist in frozen section. United States and Canadian Division of the International Academy of Pathology, Inc. Short Course 45.
60. Prayson RA, Napekoski NM. Frozen Section Library: Central Nervous System, Frozen Section Library 6, DOI 10.1007/978-1-4419-7579-9_1, Springer Science, Business Media, LLC 2011.

61. Younes M. Frozen section of the gastrointestinal tract, appendix, and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129(12): 1558-64.
62. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. Chapter 11, pp 671
63. Maia DM. The reliability of frozen-section diagnosis in the pathologic evaluation of Hirschsprung's disease. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(1):1675-7.
64. Scopa CD, Melachrinou M, Panagiotopoulou C, Grekou AN. Frozen section diagnosis: a quality control study. *Int Surg.* 1990; 75(3): 195-7.
65. Solomon AC, Kossev PM. Frozen sections in hematopathology. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):255-62.
66. Celasun B, Aksu A, Safali M, Evren G, Gunhan O, Finci R. Bir Tanı Yöntemi Olarak 'Frozen Section' 1316 Olgunun Değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1992; 9(1): 41-8.
67. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129(1):1575-84.
68. Ferreiro JA, Myers JL, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70(1): 1137-41.
69. Khoo JJ. An audit of intraoperative frozen section in Johor. *Med J Malaysia.* 2004 Mar;59(1):70-5

70. Pitts HH, Sturdy JH, Coady CJ. Frozen sections. II. Value in cases of suspected malignancy. *Can Med Assoc J.* 1958; 79(2): 110-3.
71. Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P. Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 1987; 111(6): 514-7.
72. Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114(4): 355-9.
73. Dehner LP, Rosai J. Frozen section examination in surgical pathology: a retrospective study of one year experience, comprising 778 cases. *Minn Med.* 1977;60(2):3-94.
74. Dankwa EK, Davies JD. Frozen section diagnosis: an audit. *J Clin Pathol.* 1985; 38(11):1235-40.
75. Bredahl E, Simonsen J. Routine performance of intra-operative frozen section microscopy, with particular reference to diagnostic accuracy. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1970;212:Suppl 212:104-111.
76. Nakazawa H, Rosen P, Lana N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. *Am J Clin Pathol.* 1968; 49(1): 41-51.
77. Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114(4):355-9.

78. Ferreiro JA, Myers JL, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70(12): 1137-41.
79. Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol.* 1974; 61(6):769-77.
80. Dahlin DC. Seventy-five years' experience with frozen sections at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(11):721-3.
81. Plesec P. T, Prayson A. R. Frozen section discrepancy in the evaluation of central nervous system tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1532- 1540.
82. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 378-379.
83. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 386.
84. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 384-385.
85. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 389-390.
86. Sertcelik A. A study on frozen section technique. *Ankara Tıp Bülteni* .1987; 9: 29-34.
87. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 156-158.

88. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 158-159.
89. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 156.
90. Anton RC, Wheeler TM Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(128390):1575-84.
91. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 254.
92. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 255-256.
93. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 148.
94. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume two, ninth edition. Edited by Juan Rosai. St. Louis The C.V. Mosby Company; 2004. p.1793-1794.
95. Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. Cancer. 1986; 57(2): 377-9.
96. Tsutsui S, Kuwano H., Watanabe M., Kitamura M., Sugimachi K. Resection margin for squamous cell carcinoma of the esophagus. Annals of surgery. 1995; 222(2): 193.

97. Matsusaka S, Nagareda T, Yamasaki H, Kitayama Y, Okada T, Maeda S. Immunohistochemical evaluation for intraoperative rapid pathological assessment of the gastric margin. *World journal of surgery* 2003; 27(6): 715-718.
98. Berrebi D, Fouquet V, Lagausie P, Carricaburu E, Ferkdadji L, Chomette P, Aigrain Y. Duhamel operation vs neonatal transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: which are the changes for pathologists?. *Journal of pediatric surgery*. 2007; 42(4): 688-691.
99. Smith B. Pre-and postnatal development of the ganglion cells of the rectum and its surgical implications. *Journal of pediatric surgery*. 1968; 3(3): 386-391.
100. Monforte-Munoz H, Gonzalez-Gomez I, Rowland JM., Landing BH. Increased submucosal nerve trunk caliber in aganglionosis: a "positive" and objective finding in suction biopsies and segmental resections in Hirschsprung's disease. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1998; 122(8): 721.
101. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 96.
102. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 90.
103. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 90-91.
104. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 93.
105. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 97.

106. Wootipoom V, Dechsukhum C, Hanprasertpong J, Lim A. Accuracy of intraoperative frozen section in diagnosis of ovarian tumors. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(5): 577-82.
107. Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998; 24(3): 189-95.
108. Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol.* 1991; 43(1): 61-3.
109. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer.* 1986; 58(9):2052-65.
110. Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwartz PE. Borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(5):1088-94.
111. Papadimitriou DS, Martin-Hirsch P, Kitchener HC, Lolis DE, Dalkalitsis N, Paraskevaidis E. Recurrent borderline ovarian tumours after conservative management in women wishing to retain their fertility. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20(2): 94-7.
112. Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(5): 775-81.

113. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171(3): 823-6.
114. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(2): 395-9.
115. Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 1991; 41(3): 189-92.
116. Tangjitgamol S, Jesadapatrakul S, Manusirivithaya S, Sheanakul C. Accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(2): 212-9.
117. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tongaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol.* 2006; 4:128390.
118. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 70.
119. Kayikcioglu F, Pata O, Cengiz S, Tulunay G, Boran N, YalvaçS, Köse MF. Accuracy of frozen section diagnosis in borderline ovarian malignancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 49(3): 187-9.

120. Usubütün A, Altinok G, Küçükali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77(10): 1013-6.
121. Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH. Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol.* 1998; 70(1):105-10.
122. Raj GV, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, Dalbagni G. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. *Cancer,* 2006; 107(9):2167-2172.
123. Johnson DE, Wishnow KI, Tenney D. Are frozen-section examinations of ureteral margins required for all patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer?. *Urology.* 1989; 33(6): 451-454.
124. Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA, Frank I. Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. *The Journal of urology.* 2010; 183(1):81-86.
125. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer who is at risk?. *The Journal of urology.* 2009; 182(6): 2632-2637.
126. Raj VG, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, Herr H, Olgac S, Dalbagni G. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urethelial cancer. *Cancer.* 2006; 107: 2167-72.
127. McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1996; 172: 658-661.

128. Bouvet M, Feldman JI, Gill GN, Dillmann WH, Nahum AM, Russack V, Robbins T. Surgical Management of the Thyroid Nodule : Patient Selection Based on the Results of Fine-Needle Aspiration Cytology. *Laryngoscope*. 1992; 102: 1353-1356.
129. Taneri F, Poyraz A, Salman B, Tekin E, Akyurek N, Bayram O, Onuk E. Using imprint and frozen sections in determining the surgical strategies for thyroid pathologies. *Endocr Regul*. 2001; 35(2): 71-4.
130. Wool MS: Thyroid Nodules: The place of fine-needle aspiration biopsy in management. *Postgrad Med*. 1993; 79(1):111-122.
131. Hamburger JI, Hamburger SW. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery*. 1985; 98: 307-312.
132. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg*. 1995; 222(1):101-6.
133. MCHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine- needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg*. 1993; 166: 353-356.
134. Piromalli D, Martelli G, Prato ID, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules. Analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol*. 1992; 50: 247-250.
135. Rose RG, Kelsey MP, Russel WO, Ibanez ML, White EC, Clark RL. Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. *Am J Surg*. 1963; 106: 494-500.

136. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary?.
The American journal of surgical pathology. 2013; 37(2), 282-286.
137. Raisanen J. Biyopsilerin Yorumu: Frozen İnceleme. In: Hekimgil M, editör.
2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 168.
138. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section
diagnosis of pancreatic lesions. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(10):1169
139. Harris PL. Pancreatic Cancer: Unreliability of frozen section in diagnosis.
Southern Medical Journal. 1985; 78: 1053-1056.
140. Lechago J. Frozen section examination of liver, gallbladder, and 7878
pancreas. Arch Pathol Lab Med. 2005; 129(128390):1610-8.
141. Novista, Zarbo RJ. İnterinstitutional comparizon of frozen section turnaround
time.A College of American Pathologist Q-Probes study of 32868 frozen section
in 700 hospitals. Arch Pathol Lab Med. 1997; 121(6):559-567.