

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON SİTOLOJİLERİNİN
BETHESDA SİSTEMİNE GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

**REEVALUATION OF THYROID FINE-NEEDLE ASPIRATION ACCORDING TO
BETHESDA SYSTEM AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION**

Uzmanlık Tezi

Dr.Muhammet KOLOMUÇ

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Şafak ERSÖZ

Trabzon-2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR:	I
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
Tiroidin Embriyolojisi.....	2
Tiroidin Anatomisi.....	3-4
Tiroidin Histoloji ve Fizyolojisi.....	5-6
Tiroid Nodüllerinin Oluşumu.....	7-8
Tiroidin Muayene Yöntemleri.....	9
Tiroid İmaj (Görüntüleme) Testleri... ..	10-12
İğne Biopsisi.....	13-22
Sitolojik olarak lezyonların görünümü.....	22-24
Sitolojide Tanımlar ve İstatistikler.....	24-25
MATERYAL VE METOD	26-27
BULGULAR	28-42
TARTIŞMA	43-47
SONUÇ	48-49
TÜRKÇE ÖZET	50
İNGİLİZCE ÖZET	51
KAYNAKLAR	52-56

KISALTMALAR

İİA: İnce iğne aspirasyonu

AFC-US: Önemi belirsiz atipik folliküler hücreler

FN: Folliküler neoplazm

H.N: Hürthle hücreli neoplazm

N.G: Nodüler guatr

H.Tiroiditi: Hashimoto tiroiditi

F.A: Folliküler adenom

H.A: Hürthle hücreli adenom

F.K: Folliküler karsinom

H.K: Hürthle hücreli karsinom

PTK: Papiller tiroid karsinomu

TİİAS: Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi

USG: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Erişkin insanlarda soliter palpable nodül insidansı % 1-10 arasında değişmekle birlikte, endemik guatr bölgelerinde daha siktir. Tiroid bezindeki nodüllerin % 5'den azı maligndir (1). Tüm kanserlerin % 1.5'ini oluşturmaktadır. Bu oran düşük olsa da, bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken dönemde tedavi edildiği takdirde; yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle, erken tanılar çok önemlidir. Tiroid nodüllerinde klinik ve diagnostik yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve USG ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte, benign ve malign lezyonların ayırımı bu testlerle kesin olarak yapılamamaktadır (1). Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojileri (İİAS) bu nodüllerin değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında ve tedavinin yönlendirilmesinde etkin rolü vardır. Bu nedenden dolayı tiroid nodüllerin patolojisi hakkında daha doğru bilgilere ulaşmak için İİAS'si yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Son iki dekada ince iğne aspirasyon sitolojilerinin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemi ve kullanımı artmaktadır (%73). Bu kullanım üniversite hastanelerinde daha fazladır (3).

Biz bu çalışmamızda tiroid ince iğne aspirasyon sitolojileri sonuçları ile histopatolojik inceleme bulgularını karşılaştırmak, tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerini yeni Bethesda sistemine göre tekrar değerlendirmek ve histopatolojik korelasyon yaparak tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin ne derece etkili bir tanı yöntemi olduğunu araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin bezdir ve üç primordial taslaktan oluşur. Medial taslak farengeal dōşemeden, lateral taslaklar 4.farengeal poşun kaudal kısmından gelişir. Embriyoda tiroid primordiumu erişkin dilinin foramen çekuma uyan alanda orta hat yapısı gibi görülür. Buradan orta boyunda orta hat boyunca tiroglossal duktus komponenti gibi aşağıya iner ve son pozisyonuna ulaşır. Sonra ikinci bronşial yarıktan hiyoid kemik oluşur. Tiroglossal kanal genelde bu kemiğin önünde yer alır ve suprahyoid ve infrahyoid kısmına bölünür. Normal durumlarda tiroglossal kanal oblitere olur ve kaybolur, normal durumların % 40'ında piramidal lob eseri gibi kalır. Aynı zamanda tiroid primordiumu laterale doğru genişler ve tiroid loblarını oluşturur (4). Tiroid bezinin ana kısmı, faringeal epitelin evaginasyonu sonucu gelişir ve bu ön boyundaki normal yerine iner (5). Bir tiroid lobunun agenezisi olabilir. Mikroskopik olarak 9. haftada çevre vasküler mezenşimin invazyonu ile follikül epitelyum hücre kordon ve tabakalarını oluşturur, 10. haftada kordonlar küçük hücresel gruplara bölünür ve her birinden follikül lümenleri oluşur. 12. haftada kolloid sekresyonu görülür. 14. haftada tiroid bezi follikül hücreleri ile dōşeli iyi gelişmiş folliküllerden oluşur ve lümeninde tiroglobülin pozitif kolloid bulunur (4). Birçok doku veya organ embriyolojik gelişim esnasında tiroid bezinden geçip aşağıya doğru indiklerinden mediastinum, perikard, kalp veya diafragma gibi ektopik odaklarda tiroid dokusu görülebilir. Bu ektopik tiroid dokularında nadiren kist veya tümör gelişebilmektedir (1).

ANATOMİ

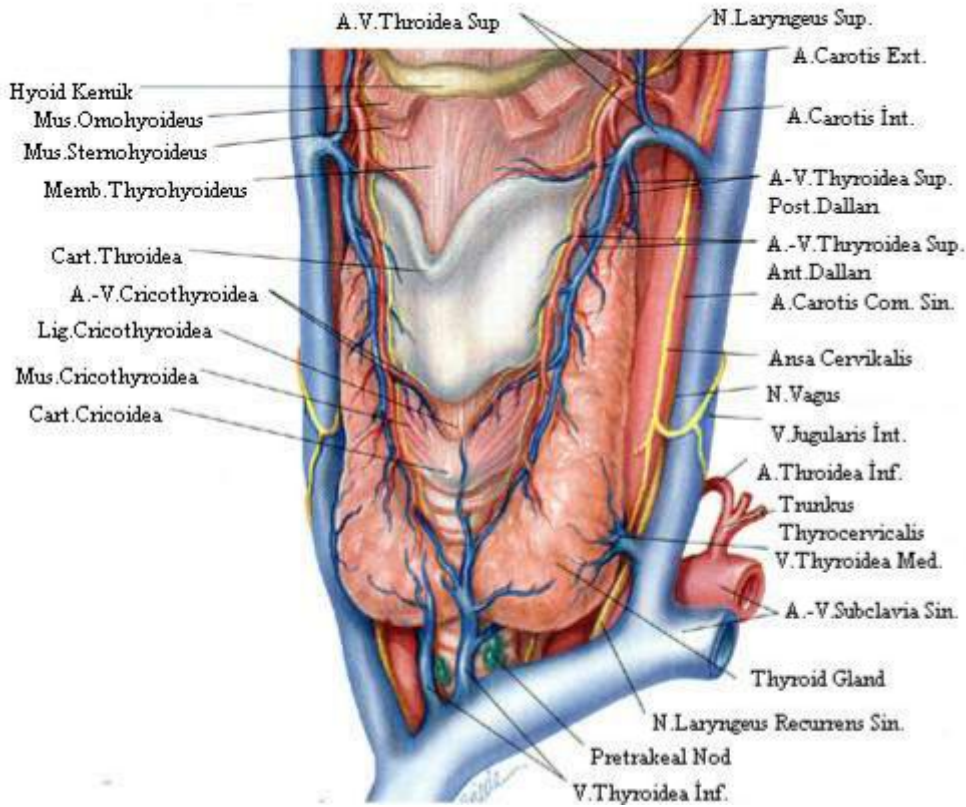
Tiroid bezi anatomisi: Dar bir isthmusla birleşen sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur. Damardan zengin bir organdır ve pretrakeal derin fasya tabakasıyla çevrilidir. Bu tabaka tiroid bezinin larinks ve trakeaya yapışmasını sağlar. Armut şeklindeki her bir lobu yukarı doğru ve trakeanın önünde durmaktadır, tabanı 4-5. trakeal halkanın altına kadar uzanır. Piramidal lob sıklıkla vardır ve isthmusdan yukarı doğru, genelde orta hattın soluna doğru uzanıyor. Fibröz veya kas bandı sıklıkla piramidal lobu hiyoid kemiğe bağlar (6).

Damarlar: Süperior, inferior tiroid arterler ve bazen arteria tiroidea ima ile beslenir. Arterler bezin yüzeyinde diğerleri ile anastomozlaşır. Süperior tiroid arter, eksternal karotid arterin dalıdır. Inferior tiroid arter ise subklavyen arterden çıkan trunkus tiroservikalisin dalıdır. Arteria tiroidea ima arkus aortadan veya brankiosefalik arterden çıkar. Tiroid bezinin kan akım hızı 5 ml/gr/dk'dır. Süperior ve orta tiroid venler vena jugularis internaya, inferior tiroid ven toraksta sol brankiosefalik vene dökülür (6).

Lenfatikler: Tiroid bezinin lenfatikleri, esas olarak laterale doğru derin servikal lenf nodlarına direne olur. Lenfatik kapiller bir ağ tüm tiroid folliküllerini sarar, yüzeysel subkapsüler lenf pleksusuna açılır. Birkaç lenfatik damar paratrakeal nodlara doğru iner (6).

Sinirler: Tiroid glandı otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarak kan damarlarının etrafında pleksus halinde tiroid glandına girer. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'un yan dalları olan N. laryngeus süperior ve N.laryngeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir. N. laryngeus süperior orta konstriktör kas üzerinde seyredip internal ve eksternal dallara ayrılır. Internal dal tirohiyoid membranı delip vokal kordların ve fossa piriformis'in alt konstriktör ve krikotiroid kaslara (vokal kordu geren) motor dallar gönderir. Sağda N. vagus subclavian arterini birinci bölümü üzerinden geçerken N. Laryngeus inferior'u verir. Bu sinirin ansı subclavian damarın arkusu arkasından geçerek boyunda trachea ve özofagus arasından yukarıya çıkar. Krikotiroid membranı delerek larenkse girer (1).

N. laryngeus inferior tiroid bezi ve inferior tiroid arterinin çıkan dalı ile çok yakın komşuluk içinde bulunduğundan kolaylıkla yaralanabilir. Solda N. vagus aorta arkusunu çaprazlayıp ligamentum arteriosum'un hemen lateralinde sol laryngeal inferior siniri verir. Bu sinir yukarı doğru çıkarken boyunda büyük trakeobronşial lenf düğümleriyle yakın seyredir. Bu düğümlerin metastatik karsinomlarında sinirin tutulumuna bağlı olarak ses meydana gelir. Sinir yukarıya çıkarken trakea'ya yakın seyredir. N. laryngeus inferior, M. krikotiroides hariç, bütün larenks kaslarına motor dallar verir (Şekil 1).



Şekil 1: Tiroid bezinin arter, ven ve sinirleri görülmektedir.(7)

TİROİD HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid Bezinin Histolojisi: Tiroid bezinin ana yapısını 20-30 milyon kadar follikül oluşturur. Bezi çevreleyen konnektif doku bezin içine septalar vererek bu follikülleri sararak lobülere ayırır. Her lobül yaklaşık 20-40 follikül içerir (8).

Follikül yapıları genelde ışık mikroskopi ile görülmeyen bazal membran üzerine dizilmiş, tek sıra kolumnar epitelle döşeli, oval-yuvarlak görünümündedir. Follikül epitelinin çekirdekleri büyük ve veziküler olup, hücrenin santralinde ya da bazal membrana yakındır. Genellikle kolumnar olan hücreler hiperfonksiyon durumunda yüksek prizmatik olur, çekirdek genişlemiş ve lümeninde az miktarda kolloid bulunur. Hipofonksiyon durumunda ise follikül hücreleri yassılaştırmış, çekirdek oval ve lümen kolloid ile doludur (8).

Follikül lümenini dolduran kolloid aktif sekrete bezlerde zayıf eozinofilik daha çok bazofilik, inaktif bezlerde ise zayıf bazofilik daha çok eozinofilik boyanır. Kolloid içerdiği glikoprotein materyalden dolayı PAS ve AB (Alcian blue) boyanır, tiroglobulin ile de immünreaktivite gösterir (8).

Tiroid bezinde ayrıca parafolliküler C hücreleri bulunur. Bu hücreler tahmini olarak bezin % 1' inden azını oluşturur. Bu hücreler tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur ve ışık mikroskopunda ayırmak zordur. Follikül hücrelerinden daha büyük, H&E ile daha soluk boyanan, nükleusu ekzantrik yerleşimli, mitokondrilerden zengin hücrelerdir. Gümüşleme ile sitoplazmalarında siyah renkli granüller görülebilir (8).

Tiroid Bezinin Fizyolojisi: Tiroid bezi vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi, genellikle T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroksin ve triiyodotironin hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynarlar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. Tiroid bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan kalsitonini salgılar (9).

Tiroid hormonlarının Yapımı ve Salgılanması: Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık % 93'ü tiroksin ve % 7'i triiyodotironin'dir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı sonunda dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Bu yüzden işlevsel olarak ikiside önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır, ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık gösterir. Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir, fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarlarda bulunur ve kanda kalış süresi çok daha kısadır (9).

Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi: Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı folliküllerden (100-300 mikron çapında) oluşur, bunlar follikül içine salgı yapan kübik epitel hücrelerle çevrilidir. Kolloidin ana bileşeni, molekül içinde tiroid hormonlarını kapsayan bir büyük glikoprotein olan tiroglobulindir. Salgı folliküle girdikten sonra, vücutta işlev görebilmesi için, önce follikül epitelinden geriye kana alınması gerekir. Tiroid bezinin kan akımı dakikada bez ağırlığının yaklaşık beş katı kadardır (9).

Tiroksin Yapımı için İyot Gereklidir: Tiroksinin normal oluşumu için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 miligram veya yaklaşık 1 mg/hafta iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için basit sofrta tuzu, yaklaşık olarak 100.000'de bir oranında sodyum iyodür katılarak iyotlanır (9).

İyodür Pompası (İyodür Tutulması): Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve folliküllerine taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının iyodürü aktif olarak hücre içine pompalamak gibi özel bir yeteneği vardır. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodür kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 katına kadar yükselebilir. İyodür tutulmasının hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi önemli ölçüde azaltır (9).

NODÜLLERİN OLUŞUMU

Guatr, tiroid glandının diffüz ya da nodüler genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini artırmaktadır. Dolaşımdaki immün faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit non-toksik guatrda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür. Bazı fizyolojik ve patolojik stimullara karşı tiroid bezinde hipertrofi meydana gelir. Esasen de hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapabilmek için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, folliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya neden olur. Nükleuslar genişler, hiperkromatik hal alır. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntılar yapar (1).

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvolüsyon); diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır. Follikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Follikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde kolloidle dolu yassı follikül epitelyum hücreleri ile çevrili büyük folliküller görülür. Buna folliküllerin “tükenme”atrofisi denir (1).

İnvolüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazen follikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla, değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplazi ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada bağ doku yapımı da artar.

Bu yeni oluşan folliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir (1).

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalıklarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve difüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar (1).

Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyon, hiperinvolüsyon ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (1).

Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösteriyorsa, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösteriyorsa soğuk nodül oluşur (1).

TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ

Nodüler guatrli veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun benign ve malign olup olmadığıdır.

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınlıkından, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla habaset riski taşır. Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr Graves'e oranla daha fazladır. Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda selimdirler. Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün malign olma şansı multinodüler olandan daha fazladır (10).

Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, titreşim ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır (10):

- 0: Nonpalpable; normal gelen tiroid,
- 1 a: Palpabl; ancak baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,
- 1 b: Palpabl; ve baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,
- 2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,
- 3: Uzaktan fark edilebilen tiroid,

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trakeanın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği, boyun cildine fiske olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı saptanabilir. Beş mm veya daha büyük tiroid kitleleri tiroid nodülünü düşündürür.

TİROİD İMAJ (GÖRÜNTÜLEME) TESTLERİ

1: Tiroid Sintigrafisi (Scan): Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (11,12). Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır. Nodüler guatrlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı % 6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı % 2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise % 1-2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (11,12). Sintigrafinin bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri olup ayrıca birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir (tedavinin şeklini değiştirebileceğinden önemlidir).

2-Tiroid Ultrasonografisi: Transdüser ile ses dalgaları hastaya uygulandığında, ses dalgaları değişik yoğunluktaki dokulardan farklı sürelerde yansiyacaktır. Bu farklı ses yansımaları tekrar elektrik enerjisine dönüştürülüp, osiliskopa yansıtılabilir veya polaroid filmlere kalıcı kayıt yapılabilir (13,14).

Tiroidin uygun yapısı ve yüzeysel yerleşiminden dolayı 1955 yılından beri bu organın incelenmelerinde ultrasonografi kullanılmaktadır.

Tiroid nodüllerinde ultrasonografi şu amaçlarla kullanılabilir (13,15):

1-Başlangıç tanılarında;

- a) Nodülün solid, kompleks veya kistik olduğunun ayırt edilmesinde,
- b) Klinikte soliter nodül bulunanlarda, non-palpabl nodül araştırılmasında,
- c) Neoplazm riski yüksek olanlarda, non-palpabl nodül araştırılmasında,
- d) Boyun bölgesinde yapı bozukluğunun incelenmesinde,
- e) Adenopatilerin tespitinde.

2-İğne biyopsisine yardımcı olarak;

- a) Solid komponentin lokalizasyonunda
- b) Sıvı dolu alanların lokalizasyonunda

3-Supresyon tedavisine karar vermede ve takibinde;

- a) Büyüklük değişimlerinde objektif gözlem için,
- b) Büyüme nedeninin tespitinde

Normal tiroid glandı “B-Mode” ultrasonografisi ile çevre dokulardan farklı , belirgin görüntü verir. Trachea'nın ön yüzü görülürse de ekolar lümeni hava dolu trachea'dan geçemediğinden, bütün lümeni veya trachea'nın kesitini görebilmek imkansızdır. İnternal juguler ven ve karotis kesit olarak incelendiğinde, sonolusent boşluklar şeklinde görülebilirler. Servikal vertebral ve kemik dokusu ultrasonografik dalgaları geçirmediğinden U şeklinde eko vermeyen alanlar olarak görülürler. Sternocleidomastoid adaleler düşük eko gösterirler (16,17).

Özofagus real-time incelemelerde su içilerek görülebilir. “B-Mode” ultrasonografide kistik lezyonlar sonolusent olarak görülürler. Kist duvarında akustik impedans çevre dokulardan ve kist sıvısından farklı olduğundan belirgin olarak izlenebilir. Ultrasonografide sonolusent bir kitle görülürse basit kist, eskimiş kan veya kistik olabilir. Preoperatif olarak tanı amacıyla ultrasonografide kistik olduğu tespit edilmiş lezyonlarda aspirasyon ve sitolojik inceleme yapılabilir (16,17).

Solid tiroid lezyonları “Gray scale” ultrasonografide genellikle belirgin eko verir.

Ancak ses dalgalarının arka duvara ulaşana kadar zayıflamasından dolayı belirgin olarak izlenemezler. Özellikle adenomlar ultrasonografide halo oluşumu gösterirler.

Kistik tiroid lezyonları ultrasonografik olarak kısmen kistik ve kısmen solid görünüm

verirler. Kistik yapının nedeni, genellikle solid yapının daha sonra kistik jenerasyona uğraması ve intranodüler kanamadır (16,17).

Non-toksik diffüz guatr, tiroditler ve toksik diffüz guatrdaki ultrasonografide genellikle glandın normalden büyük olduğu görülür. Toksik guatrlarda diğerlerine göre daha muntazam elde edilir. Bazen tiroditlerde ödem ve lenfoid infiltrasyona bağlı olarak ultrasonografide eko dağılımı parçalı olarak görülür. Ancak aynı durum özellikle eskimiş guatrlarda dejenerasyon odaklarına bağlı olarak izlenebilir (16,17).

Boyunda bulunan dermoid kist, tiroglossal kist gibi nedenlerle meydana gelen kitlelerde ultrasonografi ile tetkik edilebilir. Her iki tip tiroid glandına yandaş kitleler özellikle eko verirler. Tiroid hastalarının takibinde ultrasonografinin esas olarak tanısal değeri vardır. Sadece malignite olasılığı düşük olan, çapı 4 cm.'den küçük, kist sıvısında malign hücre bulunmayan ve berrak renkte olan, aspirasyondan sonra nüks etmeyen kistik lezyonlarda; hastanın ameliyata engel olacak yandaş rahatsızlıkları varsa tedavi amacıyla aspirasyon uygulanabilir (16-18).

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON SİTOLOJİSİ (TİİAS):

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yapılarak trypanosoma izole etmişlerdir. 1921 yılında Guthrie, habis lenfomalarda iğne biopsisini bildirmiştir. 1930'da Martin ve Ellis ilk olarak vücudun çeşitli yerlerine uyguladıkları 65 iğne aspirasyon biopsisi serisini bildirmişlerdir. 3 yıl sonra Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biopsisi serisini yayınlamıştır (1).

Tiroid glandına iğne aspirasyon biopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır (1). Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur.

Tiroid aspirasyon biopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

I- Kalın İğne Biopsisi:

12-15 no tru-cut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1.8-2.6 mm arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1.5 cm ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltte delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki-üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir.

Neoplazmın dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laryngeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır (1).

II- Aspirasyon Biopsisi:

Bu yöntemde iki tür iğne kullanılır:

a) Wim-Silverman iğneleri : 16-19 nolu dış çapı 1.1-1.7 mm olan iğnelerdir. Bunda lokal anestezi gerekli değildir. 1-1.5 cm. çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununlada tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, lareneal sinir hasarı, trakea fonksiyonu, ağrının fazla olması risklerini taşır (1).

b) İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS): Bu metoda 20-27 no, dış çapı 0.4- 0.9 mm olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik incelenmesi yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (1). Uygulamada genellikle 20-22 no. ve dış çapı 0.6-0.7 mm olan iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no'dan büyük iğneler daha etkilidir.

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu ;

- a) Biopsi alma süresi kısaldır,
- b) Cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur,
- c) Küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar.

Eğer anestezi gerekecek olursa %1 lidocain (ksylocaine) 1 ml'lik disposable insülin enjektörü ile ya da 28 no iğne infiltrasyon anestezisi yapılır.

Küçük nodüllerde İİAS'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır (1).

İnce iğne aspirasyon sitolojisinin uygulanışı :

Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen İİAS için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominan elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 saniye kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer (Şekil 2). Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenini boyunca ileri geri hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır.

Sitoloji materyali bazı durumlarda kitleye yakın yerlerde bulunan kan, sıvı ve iltihap elemanları ile kontamine olabilir. Bu da tanıda yanılgılara sebebiyet verebilir. Bu durumlarda ikinci bir lam püskürtülmüş materyalin yakınına getirilip hafifçe dokundurulur. Birinci lamın uzun eksenine paralel olarak lam üzerinde hareket ettirilir ve uzaklaştırılır.

Böylece sıvı ve kan materyaldan uzaklaştırılmış olur. Yayımlar hazırlandıktan sonra kurumasına izin vermeden tespit solüsyonuna konur ve patoloji laboratuvarına gönderilir (1).

İİAS'nin Komplikasyonları:

İlk uygulamaların yapıldığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak iğnenin girdiği trakt boyunca, lenf kanallarına ve venöz sistemine tümör yayılması olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan yüzbinlerce iğne aspirasyon sitolojisinde bunun klinik olarak önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (1). Engzell ve arkadaşları, pleomorfik adenomlu 147 hastayı 10 yıl boyunca takip ettiklerini ve hiçbir lokal nükse rastlamadıklarını bildirmişlerdir (19).

Zajicek ve arkadaşları, tiroid iğne aspirasyon sitolojisi uyguladıkları 1023 olguda sadece subkutan hematoma rastladıklarını ve başka hiçbir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir (20).

İİAS uygulandığında yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Genel olarak bu durum aşağıdaki nedenlere bağlıdır (1).



Şekil 2: İnce iğne aspirasyon sitolojisi; tiroid nodülüne medialden laterale doğru yaklaşarak gerçekleştirilir. Trakea veya larinks penetrasyonundan ve lateraldeki rekürrent larengeal sinir ve büyük damarlardan kaçınılır (3).

I) Biopsi Yapılırken Yapılan Hatalar:**a) Nodülden Yetersiz Materyal Alınması:**

1) Hastanın pozisyonu ve kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar sonucu nodüle ulaşamama,

2) Yetersiz negatif basınç uygulanması ve /veya iğnenin uzun eksenini boyunca yapılan hareketlerin yetersiz olması (1).

b) Hücreden Fakir Materyal Alınması:

1) Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solid dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir.

2) Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir.

3) Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir (1).

II) Materyalin Sitopatolojik Yorumunda Yapılan Hatalar:

a) Deneyimsiz sitopatolojistin yorum hatalarına,

b) Çeşitli merkezlerdeki tiroid ince iğne aspirasyonunun patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,

c) Aspire edilen materyalin habaset teshişi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına bağlı olabilir (1).

III) Tümörün Kendisine Bağlı Olarak Yanlış Negatif Sonuçlar Alınabilir:

Belli başlı nedenleri şunlardır:

a) Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir,

b) Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir,

c) Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir,

d) Tümör de hemorajik nekroz sonucu habis hücreler kan ile dilüe olabilir.

Yanlış pozitif sonuçlar da sıklıkla sitopatolojistin deneyimsiz olmasına, tiroide sitolojik değişiklikler ve hiperplastik değişiklikler bulunmasına bağlıdır.

İİAB uygulamalarında kitleden yeterli materyal alımı için ultrasonografi rehberliğinden yararlanılabilir. Böylece kitlenin solid kısmından materyel alınabilir ve hematoma, kist lezyonlardan uzaklaşmış olur (13,21).

Yaymaların hazırlanması: Sitoloji laboratuvarında kullanılan standart lam 75 mm x 25 mm boyutlarında ve tercihan bir veya iki kenarı buzlu (rodajlı) olanlardır. Lamlar temiz ve kuru olmalıdır. Aspirasyona başlamadan önce, hastanın yanbaşımda iken, kurşun kalemle lamların üst taraf buzlu uçlarına hastanın adı soyadının baş harfleri ile aspirasyon bölgesinin ismi kaydedilmelidir. Kontaminasyonun önlenmesi için havada kurutulan preparatların çelik preparat taşıyıcılarda taşınması önerilir (22).

İmmünohistokimyasal boyama düşünülen olgularda tüm yüzeyi buzlu olan lamlar ya da alum, albümin ve polilizinli lamlar tercih edilebilir (22).

Yaymalar hazırlanırken, ezilme artefaktını önlemek için yayma işlemi, nazik fakat sabit bir basınçla gerçekleştirilmelidir (22).

Aspirasyon materyalleri 'kuru' ve 'yaş' olmak üzere iki şekilde adlandırılır ve bu iki farklı özellikteki materyallere farklı yayma teknikleri uygulanır (22).

Kuru ya da katı (semi-solid) aspirat; az bir sıvı içerisinde, hücreden zengin bir materyaldir. Bu tip materyal, ikinci bir lamın yardımıyla düz basınç uygulanarak, direkt olarak lama yayılır (22).

a) Aspire materyalden bir damla lamın üst-ortasına damlatılır;

b) Temiz bir lam ya da lamel yardımıyla, iki camın düzlemi birbirine paralel tutulacak şekilde lam/lamel, lamın diğer kısa kenarına doğru hareket ettirilir ve materyalin ezilmemesine dikkat edilir (22).

‘Yaş’ materyal; oldukça fazla sıvı ya da kan içerisinde, hücreden fakir materyaldir. Aspirasyon materyali kanamalı ya da voluminöz bir kist sıvısı ise periferik yayma gibi, indirekt olarak hazırlanabilir (22).

A) Aspire materyalden bir damla lamın bir kenarına damlatılır. Lam ile dik açı oluşturacak şekilde tutulan temiz bir lam ya da lamel ile hücrelerin, lam/lamel kenarı boyunca toplanması sağlanır.

B) Lam/lamel aynı pozisyonda, bir miktar lamın kısa kenarına doğru çekilir.

C) Lamın ortasına gelindiğinde, tutulan lamel/lam alttaki lama paralel konuma indirilerek, biriken doku fragmanları nazik fakat sabit bir basınçla yayılır (22).

Hücrelerin morfolojilerinin iyi korunabilmesi için, yaymaların hızlı bir şekilde kurumaları gereklidir. Ancak kuruma süresini belirleyen en önemli faktör, materyalin ince ve düzgün bir tabaka halinde yayılabilmesidir. Hücre bloğu hazırlamak için doku fragmanları iğne ya da pipetle alınıp, formalinle fiske edilir ve parafin kesitler H&E ile boyanır (22).

Fiksasyon: Yayma hazırlandıktan sonra 10 saniye içinde % 95’lik alkol ya da uygun bir spreysel fiksatif ile tespit edilir. Alkolde fikse edilen yaymalar Papanicolou, H&E ya da sitokimyasal boyalarla boyanabilir. Havada kurumaya bırakılan lamlar Giemsa türevi bir boyayla boyanır. Uluslararası deneyimlere göre bu iki tekniğin birbirini tamamladığı ve birlikte kullanılmasının en ideal olduğu unutulmamalıdır (22).

İmmünohistokimya: çalışılacak preparatlarda havada kurutulmuş lizinli lamlar buzdolabında + 4 derecede 1 hafta süre ile bırakılabilir. İmmün boya işleminden önce 10 dakika süre ile -20 derecede soğutulmuş (derin buzlukta bekletilmiş aseton solüsyonunda

bekletilmesi yeterlidir. İmmün boya işleminin diğer basamakları doku kesitleri ile aynıdır (22).

Yaymaların boyanması: Alkolde fikse edilmiş ve PAP ya da H&E ile boyanmış yaymalar, doku kesitleri ile aspirasyondaki hücrelerin maksimum benzerliğini sağlarlar. Bununla birlikte yaymaların hazırlanması sırasında aspiratlar hızla kuruduklarından fiksasyon ve boyamada üniformiteyi sağlamak kolay değildir. Bu nedenle havada kurumayı takiben kullanılan Giemsa bazlı boyaların en önemli avantajı uygulamalarındaki kolaylık ve hızdır (22).

Papanicolaou içindeki hematoksilen çekirdek boyası olup, kromatin ile çekirdek membranları mavi-mora, çekirdekçiği kırmızı, pembe ya da turuncu renge boyar. Zıt boyalar sitoplazmada mevcut bazı özellikleri belirginleştirir ve nükleus ile kontrastlığı sağlar. Zıt boyalardan Orange G, keratinin mevcudiyetinde, sitoplazmayı sarı ya da turuncu renge boyar. Diğer zıt boya eozin, light green ve son yıllarda terk edilen Bismarck kahverengisinden oluşan bir polikrom karışımıdır. Asidofilik sitoplazmalı hücreler eozin için afinite göstererek pembeden sarıya değişen tonlarda boyanırlar. Bazofilik sitoplazmalı hücreler ise bir bazik boya olan light green ile soluk mavi (siyanofilik) ya da yeşilimsi mavi boyanırlar. Kullanımı giderek azalan Bismarck kahverengisi ile glikojen, keratohyalin granüller ve bazı mantarlarda kahverengi boyanma gözlenir. Alkol fiksasyonu ile alkolde çözülen zıt boyaların kombinasyonu, sitoplazmanın berraklığını koruyarak üç boyutlu gruplarda, alttaki hücrelerin net görünümünü sağlar (22).

Solid lezyonlarda ortalama iki girişimle aspirasyon yapılabilir. İlk girişimde lamalar havada kurutulur. Bu lamalar MGG ile boyanır. İkinci aspirasyonun lamaları alkolde fikse edilir ve PAP ile boyanır. En yüksek tanı doğruluğu bu iki boyanın birlikte kullanılması ile sağlanabilir (22).

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Değerlendirilmesi:

Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin raporlanmasında çeşitli sistemler kullanılmıştır. Ancak en çok kullanılan non-diagnostik, kuşkulu, benign ve malign olarak kategorize edilendir. Bu sisteme göre;

Non-diagnostik: Birçok patolojik eğer aspiratta, minimum en az 10 hücre içeren 6-10 follikül hücre grubu varsa bu aspiratı yeterli olarak değerlendirmektedir. 1996'da Papanicolaou Society of Cytopathology (PSC) grubu bir raporunda yeterlilik kriterinin minimal follikül hücre sayısından ziyade, kolloid miktarının değerlendirilmesinin daha önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu değerler yeterli değilse aspirat non-diagnostik olarak rapor edilirdi (23).Günümüzde halen kabul gören yeterlilik kriteri iyi korunmuş ve iyi boyanmış en az 10 hücre içeren 6 ve üzerinde tiroisit grubu görmektir.

Benign: Benign nodüler guatr, makrofolliküler adenom ve kistik guatrı içermektedir.Bu grupta eğer nodülde büyüme olmazsa cerrahi gerekmez. Kistik nodülde follikül epitel hücreleri az veya hiç olmayabilir, bu sisteme göre örnekler yetersiz olarak değerlendirilmemeli denmektedir (24). Eğer kistik takipte progresif büyüme gösterirse veya tekrarlırsa; tekrar aspirasyon veya öteki araştırmalar önerilir. Çoğu tiroid kistikleri benign, fakat az oranda papiller karsinomda kistik olabilir (23). Günümüzde yalnızca köpüksü makrofajların görüldüğü yaymalar tanısız olmayan grupta yer almaktadır (25).

Kuşkulu: Kuşkulu kategorisi farklı yapıdaki lezyonları içerir ve bu grupta malignensi hızı % 10-60 arasında değişmektedir. Bu kategorideki artmış malignensi riskinden dolayı çoğu hastalarda cerrahi eksizyon yapılır (24).

Malign: Bütün tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin % 5-10' unu bu grup oluşturur. Bunların çoğu papiller tiroid karsinomudur. Yanlış pozitiflik oranı % 1-3 olduğundan bu grup hastalarda genelde cerrahi olarak total tiroidektomi yapılır (24).

Bu kategorilerde raporlamanın ve klinik yaklaşımında standart olmaması nedeniyle tiroid ince iğne aspirasyonlarının değerlendirilmesinde yeni bir sınıflandırmaya gidilmiştir.

Dr.Andrea Abati başkanlığında 2006 yılında National Cancer Instutie'nin (NCI) Web sitesinde (yeni raporlamayı tartışmaya açmak için) multidisipliner bir komite kuruldu. 22-23 Ekim 2007'de NCI'nın bu komitesi Bethesda'da 154 katılımcı ile birlikte toplandı ve Bethesda Terminolojisini oluşturdu. Bu terminolojiye göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojileri 7 kategoriye ayrıldı. 1-Tanı için yetersiz, 2- Benign, 3- Önemi belirsiz folliküler lezyon, 4- Folliküler neoplazi/kuşkusu, 5- Hürthle hücreli neoplazi/kuşkusu, 6- Malignite kuşkusu, 7-Malign. Buna göre;

1- Tanı için yetersiz: En az 6 grup, her birinde en az 10 iyi korunmuş benign hücre yeterlilik kriteri olarak değerlendirilir. Bu kriterin dışında kalanlar; tiroidit (benign), bol kolloid (benign), atipi, yeterliliği sınırlı olarak değerlendirilir (25).

2- Benign: Malignite riski çok düşük (%1'den az), bu kategoriye girenler: Nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, hiperplastik/adenomatoid nodül, kolloidal nodül (25).

3- Önemi belirsiz folliküler lezyon: Diğer kategorilere uymayan olgulardır, hiposelüler ancak mikrofolliküler pattern içeren spesmen, atipik kist epiteli ve değerlendirme güçlüğü yaratan spesmenlerdir. Beklenen malignite oranı % 5-10'dur. Bu grupta önerilen yaklaşım tekrar İİAS ve tekrarlayan önemi belirsizlerde cerrahi yaklaşımdır (25).

4- Folliküler neoplazi kuşkusu: Hücreden zengin, kolloid minimal, belirgin yapısal atipi/mikrofolliküler patern, adenom-karsinom ayırımı yapılamaz, malignite riski % 30, cerrahi kesin tanı için gereklidir (25).

5- Hürthle hücreli neoplazi kuşkusu: Hücreden zengin, kolloid minimal, belirgin yapısal atipi/mikrofolliküler patern (tümüyle Hürthle hücreleri), adenom-karsinom ayırımı yapılamaz. Malignite riski % 30, cerrahi kesin tanı için gereklidir (25).

6- Malignite kuşkusu: Bu gruptaki olguların çoğunluğunu papiller karsinom oluşturmaktadır (%50-75). Bu olgularda operasyon sırasında konsültasyon (frozen kesit veya intraoperatif sitoloji) önerilmektedir. Diğer malignite olasıkları; medüller karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi, metastatik/sekonder tiroid tümörü şüphesi şeklinde raporlanmaktadır (25).

7- Malign: Bu grupta papiller karsinom ve alt tipleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom, malign lenfoma, kötü diferansiye karsinom ve metastazlar oluşturmaktadır (25).

SİTOLOJİK OLARAK LEZYONLARIN GÖRÜNÜMÜ

Nodüler guatr: Sitopatolojik özellikleri geniş bir spektruma sahiptir. Hastalık olayının değişik evrelerini yansıtır. İİAS'inde genelde kolloid ve benign görünümde follikül hücreleri görülmektedir. Kolloid hiperinvolute guatrda bol, hiperplastik alanda az veya yoktur. Hücreler gevşek koheziv gruplar ve doku fragmanları halinde izole edilebilirler. Düzenli folliküller tek tabakalı, petek şeklinde görülür ve hiperplastik guatrda papilla benzeri patern olabilir. Psammom cismi nadiren olabilir, sekonder değişiklikler olarak histiyositler, yabancı cisim tipinde multinükleer dev hücreler, stromal hücreler, kalsifik debri, skuamöz metaplazi de görülebilmektedir (26).

Kronik lenfositik tiroidi (Hashimoto tiroiditis): Hücresellik değişken, genellikle selüler fakat geç evrede atrofi ve fibrozise bağlı olarak hiposelüler olabilir. Değişik oranda iltihabi hücreler ve epitelyal hücre karışımı, epitel hücreleri gevşek koheziv gruplar halinde, pleomorfik, geniş granüler sitoplazmalıdır. Doku fragmanlarında lenfoplazmositer infiltrasyon olabilir, iltihabi hücreler olarak lenfosit, plazma ve histiyosit, zeminde kolloid, stromal hücreler, fibröz doku fragmanları, endotelyal hücreler olabilir (26).

Adenomatöz nodül: Zemin koloidal olup, belirgin olarak makrofolliküler yapı vardır. Papiller tiroid karsinomunun çekirdek özellikleri yoktur. Hücresellik değişken, hücresel tipler olarak folliküler hücreler, makrofajlar, Hürthle hücreleri mevcuttur. Çekirdekleri üniform, yuvarlak, kaba granüler kromatinlidir. Hafif nükleer atipi olabilir, çekirdekçik belirgin değildir (26).

Folliküler neoplazi: Kolloid zeminde az, hiperselüler yaymalardır. Papiller tiroid karsinomunun çekirdek özellikleri yoktur. Kalabalıklaşmış üç boyutlu mikrofolliküler ve trabeküler patern oluşturur (24).

Hürthle hücreli neoplazi: Kolloid zeminde genelde az, hiperselüler, gevşek kohesiv gruplar halinde monomorfik hücrelerdir. Papiller veya folliküler yapılar halinde hücreler genelde büyük, oval-yuvarlak, üniform boyutta, hücre kenarları belirgin, çekirdek/sitoplazma oranları düşüktür. Çekirdekleri tek veya binükle, nadiren multinükleer, merkezi veya periferik yerleşimlidir. Yuvarlak düz nükleer membran, ince granüler, intranükleer sitoplazmik inklüzyon yoktur. Sitoplazmaları geniş granüler, eozinofiliktir. (26).

Papiller Tiroid Karsinomu: Hücresel, fibrovasküler kor içeren üç boyutlu papiller yapılar sık olmamakla birlikte olabilir. Çekirdekleri büyümüş, oval, ince soluk kromatinli, küçük ekzantirik çekirdekli, çentik oluşumu ve psödoinklüzyonları vardır. Bunlara Psammom cismi, multinükleer dev hücreler ve lenfositler eşlik edebilir (24).

Medüller Tiroid Karsinomu:

Majör sitolojik özellikleri; 1) Üniform popülasyonda tek hücreler, 2) Tuz ve biber kromatini, 3) Zeminde amiloid, 4) Genel hücre tipleri; Plazmasitoid, içsel ve poligonal olabilir.

Minor sitolojik özellikleri; Hücresel aspirat, kolloidin olmaması, nükleer psödoinklüzyonlar, binükleasyon ve multinükleasyon, kırmızı sitoplazmik nörosekretuar granüller, seyrek büyümüş atipik hücreler olabilir (24).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: Genelde çok selüler, zemin kirli selüler ve nekrotiktir. Lenfoid hücre popülasyonunun özellikleri; spesifik morfolojik varyant özellikli kötü diferansiye lenfoid hücreler (transformed lenfosit); sentroblastik, immünoblastik, plazmositoma, Burkitt tip, taşlı yüzük tip, anaplastik, belirgin mitoz aktivite, Öteki örneklenmiş alanlarda; Hashimoto tiroiditi özellikleri olabilir. İmmünohistokimyasal olarak CD 20 (+), CD 79 a (+)'dir (26).

Anaplastik Karsinom: Hiperselüler, zemin nekrotik, malign çekirdek özellikleri vardır. nükleer pleomorfizm, nükleer büyüme ve membran düzensizliği, kromatin kümeleşmesi, makronükleol, atipik mitoz, üç hücre tipi (skuamoid, içsel, tümör dev hücreleri), tek hücre paterni ve kalabalıklaşmış gruplar olabilir (24).

Sitolojide Tanımlar ve İstatistikler:

Sitolojik değerlendirmelerin geçerliliğini belirlemede en önemli kriterler duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif ve negatif öngörü değerlerdir.

Gerçek pozitif: Sitolojik ve histolojik olarak malign tanısı alan olguları ifade eder.

Gerçek negatif: Sitolojik ve histolojik olarak benign tanısı alan olguları ifade eder.

Yanlış pozitif: Sitolojik olarak malign, histolojik olarak benign tanısı alan olgular için kullanılır.

Yanlış negatif: Sitolojik olarak benign, histolojik olarak malign tanısı alan olgular için kullanılır.

Duyarlılık; Pozitif (malign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek pozitifliklerin yüzdesidir. Lezyonun varlığını gösterir.

Duyarlılık: $(\text{gerçek-pozitif} / \text{gerçek pozitif} + \text{yanlış negatif}) \times \%100$

Özgüllük; negatif (benign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek negatifliklerin yüzdesidir. Lezyonun olmadığını gösterir.

Özgüllük: $(\text{gerçek-negatif} / \text{gerçek negatif} + \text{yanlış pozitif}) \times \%100$

Pozitif öngörü (prediktif) değeri (P.Ö.D): Pozitif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunma olasılığıdır.

P.Ö.D: $(\text{gerçek-pozitif} / \text{gerçek pozitif} + \text{yanlış pozitif}) \times \% 100$

Negatif öngörü (prediktif) değeri (N.Ö.D): Negatif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunmama olasılığıdır.

N.Ö.D: $(\text{gerçek-negatif} / \text{gerçek negatif} + \text{yanlış negatif}) \times \% 100$

Tanısai doğruluk (Diagnostic accuracy): Doğru çıkan test sonuçlarının yüzdesidir.

Tanısai doğruluk: $(\text{Gerçek pozitif} + \text{Gerçek negatif}) \times 100 / (\text{Gerçek pozitif} + \text{Gerçek negatif} + \text{Yanlış pozitif} + \text{Yanlış negatif}) (22)$.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2003 - Aralık 2008 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde 829 adet tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılmış olup, bu olgulardan 206 hasta daha sonra opere olmuştur. Bu çalışmada opere olan 206 hastanın sitolojileri ve biyopsileri tekrar değerlendirilmiştir. İkiyüzaltı hastanın daha önce yapılmış ince iğne aspirasyon sitoloji sonuçları ile operasyon materyalindeki histopatolojik sonuçlarının korelasyonuna bakılmıştır. Bethesda sisteminden önce ince iğne aspirasyon biyopsileri yetersiz, benign (regresif değişiklikler, nodüler hiperplazi, koloidal guatr, tiroidit), şüpheli (folliküler neoplazm) ve malign (papiller karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom gibi) olarak raporlanmaytayı. Ancak 2007 yılında ABD'de Maryland, Bethesda'da toplanan sitopatologlar yeni bir sınıflandırma üzerinde anlaşmışlardır. Buna göre tiroid İİAS' lerinin raporlanmasında 7 grup oluşturulmuştur.

- 1) Tanı için yetersiz
- 2) Benign
- 3) (Atipik) Önemi belirsiz folliküler hücreler
- 4) Folliküler neoplazi kuşkusu
- 5) Hürthe hücreli neoplazi kuşkusu
- 6) Malignite şüphesi
- 7) Malign

Bu çalışmada opere olan 206 olgunun tiroid İİAS'leri tekrar, Bethesda sistemine göre değerlendirilmiştir. Yeni raporlama sisteminin tanısal doğruluğunu araştırmak, önceki raporlama sistemi ile arasındaki farkları değerlendirmek ve histopatolojik korelasyon için İİAS'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, yalancı pozitiflik, negatif öngörü değeri, yalancı negatiflik, doğruluk oranı hesaplandı.

Bu çalışmada sitolojik tanımlar altı kategoride incelenmiştir: 1- Yetersiz, 2- Benign, 3- AFC-US, 4- FN/ Hürthle hücreli neoplazi, 5- Malignite kuşkusu, 6- Malign (27,28). Bethesda sisteminde FN kuşkusu ve Hürthle hücreli neoplazi kuşkusu ayrı kategoride yer alırken, çalışmamızda biz bu olguları, Hürthle hücreli neoplaziler WHO sınıflamasına göre folliküler neoplaziler başlığı altında varyant olarak ifade edildiği için, tek grup altında ele aldık.

BULGULAR;

İki yüz altı tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin 169'u kadınlardan, 37'si erkek hastalara aitti (K/E, 4.5/1). Bethesda sistemine göre; 48 olgu yetersiz (% 24), 118 olgu benign (% 58), 8 olgu AFC-US (% 4), 19 olgu folliküler neoplazi/Hürthle hücreli neoplazi kuşkusu (% 9), 8 olgu malignite kuşkusu (% 4), 6 olgu malign (% 3) olarak değerlendirildi. Sitolojik tanıların cinsiyete göre dağılımı tablo 1 ve tablo 2'de verilmiştir. Tablo 1'de önceki sisteme göre, Tablo 2'de ise Bethesda sistemine göre tanı alan kategorilerin, cinsiyete göre dağılımı yer almaktadır.

Tablo 1: Önceki sitolojik değerlendirilmenin cinsiyete göre dağılımı

	Yetersiz	Benign	Kuşkulu	Malign
Kadın	40	83	42	4
	% 24	% 49	% 25	% 2
Erkek	8	16	12	1
	% 21	% 43	% 33	% 3
Total	48	99	54	5
	% 22	% 49	% 27	% 2

Tablo 2: Bethesda sitolojik değerlendirmesinin cinsiyete göre dağılımı

	Yetersiz	Benign	AFC-US*	F.N/H.N**	M. Kuşkusu***	Malign
Kadın	40	97	7	15	5	5
	% 23	% 57	% 4	% 9	% 3	% 3
Erkek	8	20	1	4	3	1
	% 21	% 54	% 3	% 11	% 8	% 3
Total	48	117	8	19	8	6
	% 23	% 57	% 4	% 9	% 4	% 3

*AFC-US: Önemi belirsiz atipik folliküler hücreler

**F.N/H.N: Folliküler neoplazm/Hürthle hücreli neoplazi

***M.Kuşkusu: Malignite kuşkusu

Önceki ve Bethesda sistemi kullanılarak tanı alan İİAS'lerin yaş aralıklarına göre dağılımı sırasıyla tablo 3 ve tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Önceki sitolojik değerlendirilmenin yaşa göre dağılımı

	Yetersiz	Benign	Kuşkulu	Malign
=<30 yaş	4	9	9	1
	% 17	% 39	% 39	% 5
31-60 yaş	41	79	39	2
	% 25	% 50	% 24	% 1
=>61 yaş	3	12	6	2
	% 13	% 53	% 26	% 8
Total	48	99	54	5
	% 22	% 49	% 27	% 2

Tablo 4: Bethesda sistemine göre yapılan sitolojik değerlendirmenin yaşa göre dağılımı

	Yetersiz	Benign	AFC-US*	F.N/H.N**	M. kuşkusu ***	Malign
=<30 yaş	4	11	1	4	2	1
	% 17	% 48	% 4	% 18	% 9	% 4
31-60 yaş	40	95	6	11	5	3
	% 25	% 59	% 4	% 7	% 3	% 2
=>61 yaş	3	12	1	4	1	2
	% 13	% 53	% 4	% 17	% 4	% 9
Total	47	118	8	19	8	6
	% 22	% 58	% 4	% 9	% 4	% 3

*AFC-US: Önemi belirsiz atipik folliküler hücreler

**F.N/H.N: Folliküler neoplazm

***M.kuşkusu: malignite kuşkusu

Tablo 5 ve 6'da önceki ve Bethesda sistemine göre değerlendirilen sitolojik incelemenin histopatolojik tanılar ile korelasyonu gösterilmiştir.

Tablo 5: Bethesda sitolojik değerlendirmesinin histolojik korelasyonu

	N.G.	H.tiroiditis	FA	HA	FK	HK	PTK	*Diğer lezy.
Yetersiz	40	3	1	0	0	0	4	0
Sit.%	% 84	% 6	% 2	% 0	% 0	% 0	% 8	% 0
Benign	107	7	2	0	0	0	1	0
Sit.%	% 90	% 7	% 2	% 0	% 0	% 0	% 1	% 0
AFC-US	5	0	0	0	0	0	3	0
Sit.%	% 62	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	% 38	% 0
FN/H.N	8	1	2	3	2	2	1	0
Sit.%	% 43	% 5	% 10	% 17	% 10	% 10	% 5	% 0
M. kuşkusu	3	0	0	0	0	0	5	0
Sit.%	% 38	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	% 62	% 0
Malign	0	0	0	0	0	0	4	2
Sit.%	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	% 67	% 33
Toplam	163	11	5	3	2	2	18	2
Sit.%	% 78	% 5	% 4	% 2	% 1	% 1	% 8	% 1

*Diğer lezyonları; 1 Lenfoma, 1 Medüller karsinom

Tablo 6: Önceki sitolojik değerlendirmenin histopatolojik korelasyonu

	N.G.	H.tiroiditis	FA	HA	FC	HC	PCT	*Diğer lez.
Yetersiz	40	3	1	0	0	0	4	0
Sit.% si	% 83	% 6	% 2	% 0	% 0	% 0	% 9	% 0
Benign	92	4	2	0	0	0	1	0
Sit.% si	% 93	% 4	% 2	% 0	% 0	% 0	% 1	% 0
Kuşkulu	31	4	2	3	2	2	10	0
Sit.% si	% 57	% 6	% 4	% 5	% 4	% 4	% 20	% 0
Malign	0	0	0	0	0	0	3	2
Sit.% si	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	% 0	%60	% 40
Toplam	163	11	5	3	2	2	18	2
Sit.% si	% 77	% 5	% 3	% 2	% 1	% 1	% 10	% 1

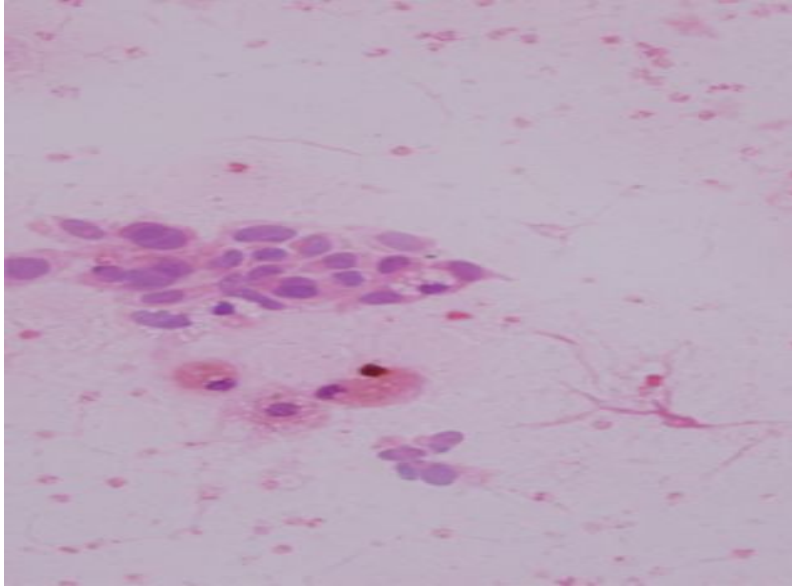
*Diğer lezyonları; 1 Lenfoma,1 medüller karsinom

Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin malignensi tanısı için Bethesda sistemine göre değerlendirildiğinde; duyarlılık % 85.7, özgüllük % 100 olarak bulundu. Bu değerlendirme önceki sisteme göre de; duyarlılık % 83.3, özgüllük % 100 olarak bulundu.

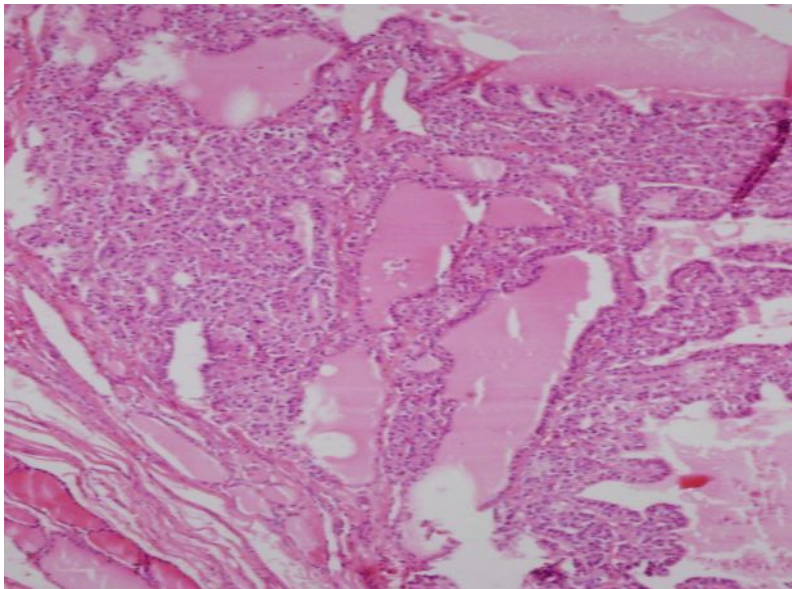
Non-diagnostik olarak değerlendirilen 48 vaka daha sonra klinik semptomlara bağlı olarak opere edildi ve bunların 40'ı nodüler guatr, 3'ü Hashimoto tiroiditi, 1'i folliküler adenom, 4'ü papiller tiroid karsinomu olarak rapor edildi. (Tablo 5, Tablo 6). Bu kategoride cinsiyet açısından belirgin bir fark bulunamadı.

Sitolojik olarak benign kabul edilen tiroid nodüllerinin çoğu nodüler guatr ve Hashimoto tiroiditi olarak raporlanmıştır. Bu kategoride yaş ve cinsiyet açısından farklılık vardır. Erkeklerde ve genç yaş grubunda düşük insidans saptanmıştır (Tablo 1,2,3,4). Sitolojik olarak benign olarak rapor edilen 1 olgu histopatolojik değerlendirmede papiller tiroid karsinomu olarak rapor edilmiştir. Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinde; FA/FK ve HA/HK ayırımı yapılamadığı daha önceki çalışmalarda da belirtilmekte olup, en büyük uyumsuzluk bu grupta olmaktadır (24).

Sitolojik olarak AFC-US olarak değerlendirilen 8 olgunun histopatolojik karşılıklarına gelince 5'i nodüler guatr (% 62.5), 3'ü papiller tiroid karsinomu (% 37.5) olarak raporlandı. (Resim 1, Resim 2)

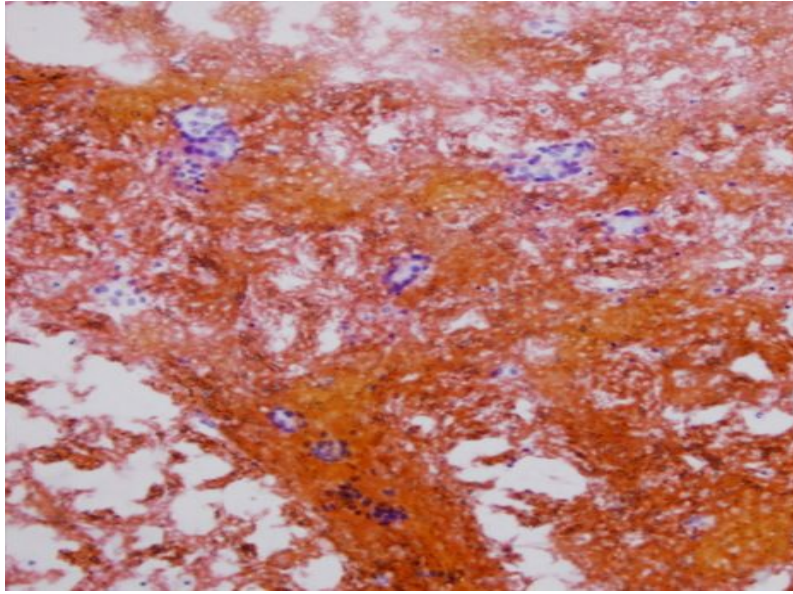


Resim 1; AFC-US, önemi belirsiz atipik folliküler hücreler: Bazı tiroisitlerde çekirdeklerde irileşme, pleomorfizm, mikrofollikül oluşumu, (H&E, x400)

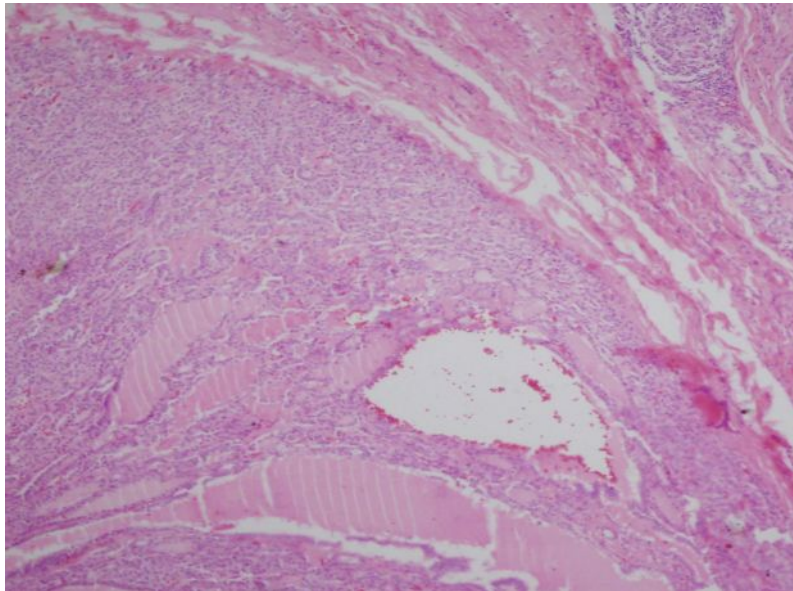


Resim 2; Hiperplazi alanları içeren kistik dejenere tiroid nodülü, (H&E, x100)

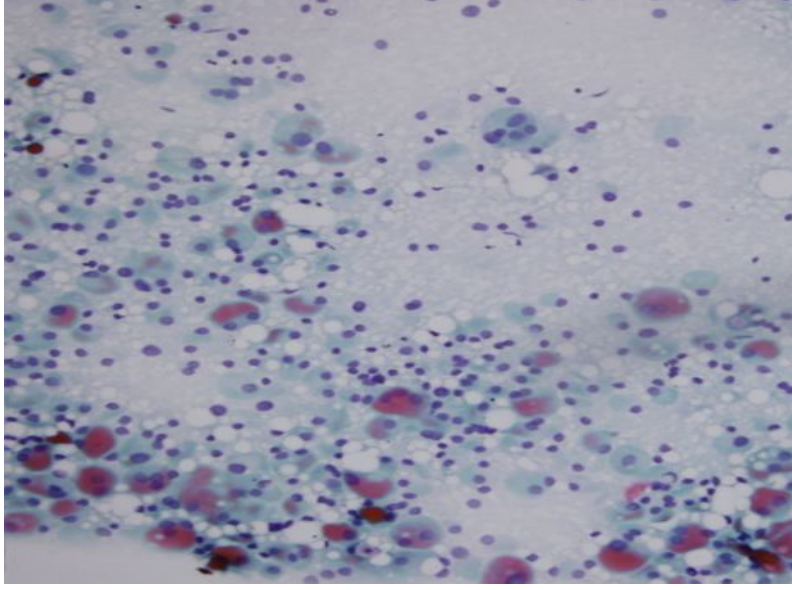
Sitolojik olarak FN/HN kuşkusunu olarak değerlendirilen 19 vakadan; 8'i (% 42.1) nodüler guatr , 1'i (% 5.3) Hashimoto tiroiditi, 2'si (% 10.5) folliküler adenom, 3'ü (% 15.8) Hürthle hücreli adenom, 2'si (% 10.5) Folliküler karsinom, 2'si (% 10.5) Hürthle hücreli karsinom, 1'i (% 5.3) Papiller tiroid karsinom olarak tanı almıştır.



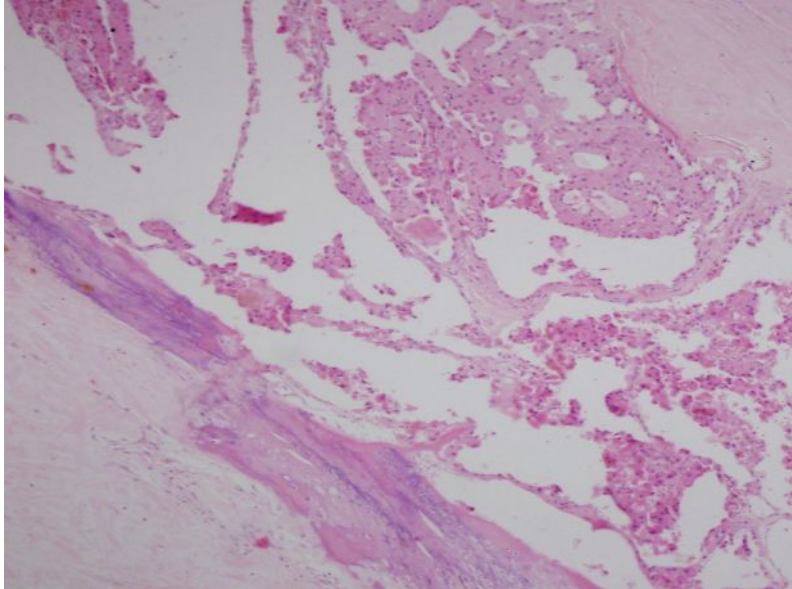
Resim 3; Folliküler neoplazi, mikrofollikül oluşumları görülmekte, (Giemsa, x100)



Resim 4; Folliküler adenom, çevre tiroid dokusundan düzgün fibröz kapsülle ayrılan, genelde küçük çaplı follikül yapılarından oluşan neoplazm izlenmekte, (H&E, x40)

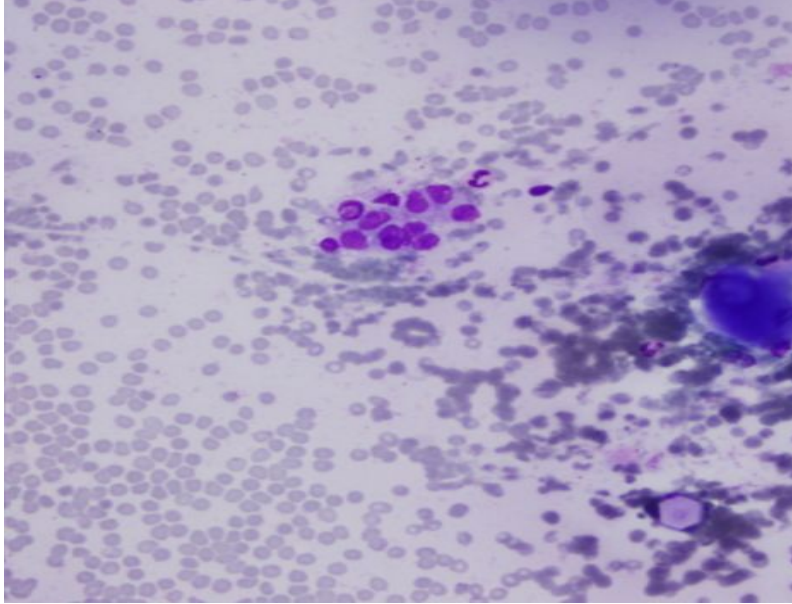


Resim5; Hürthle hücreli neoplazi, pigmente köpüksü makrofajlar ve onkositik hücreler, (Pap x200)

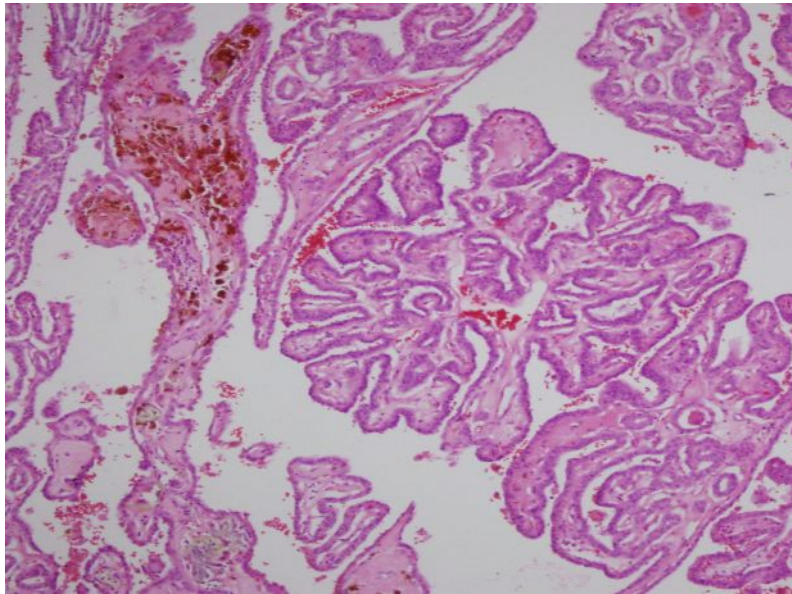


Resim 6; Minimal invaziv folliküler hücreli karsinom (Hürthle hücreli tip), kapsül invazyonu görülmekte, (H&E, x200)

Sitolojik olarak 8 vaka malignite açısından kuşkulu olarak değerlendirildi. Bu kategoride insidans erkeklerde ve genç yaş grubunda daha sık olarak saptandı. (Tablo 2,4). Bu 8 olgunun 3'ü (% 37.5) nodüler guatr, 5'i (% 62.5) papiller tiroid karsinomu olarak histopatolojik olarak saptanmıştır. Resim 7 ve 8'de sitolojide malignite açısından kuşkulu şekilde raporlanan olgulardan birinin mikrografileri görülmektedir.

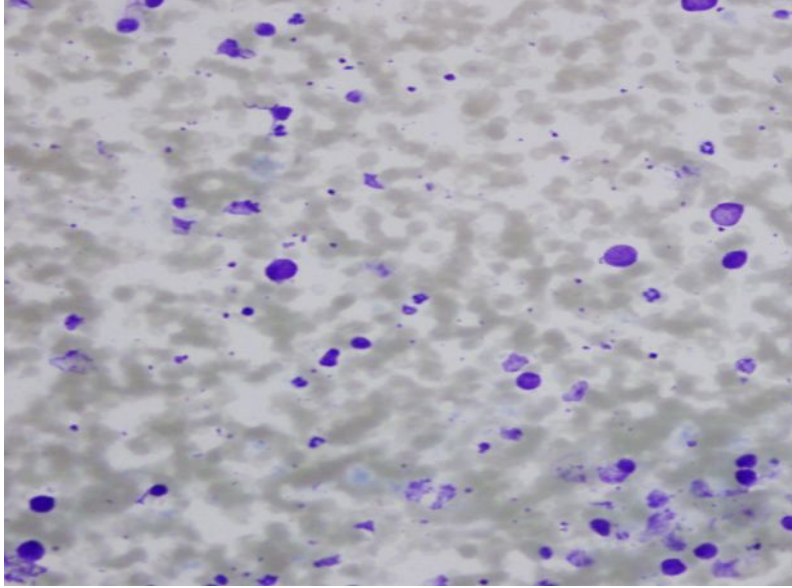


Resim 7; Malignite açısından kuşkulu: tiroisit grubunda çekirdeklerde hafifçe irileşme ve çekirdeklerden birinde nükleer psödoinklüzyon görülmektedir. (Giemsa x200)

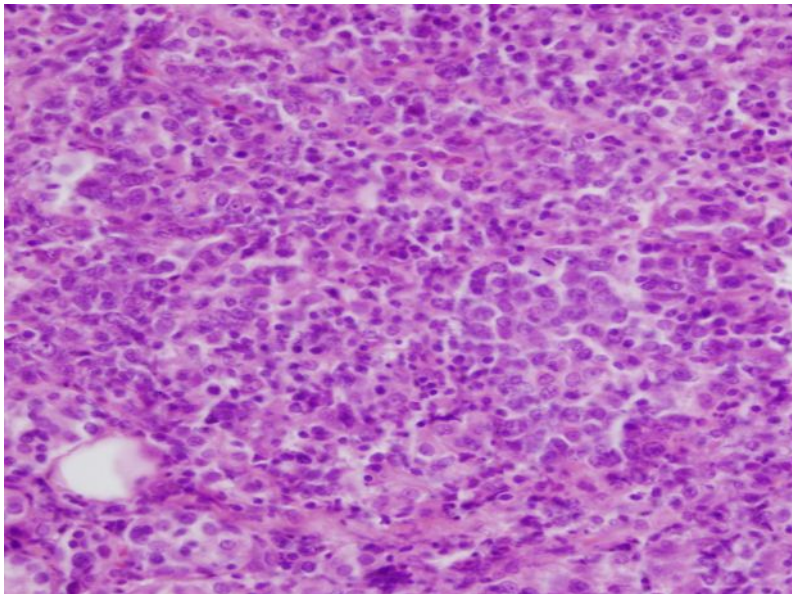


Resim 8; Papiller tiroid karsinomu: Fibrovasküler kora sahip papiller yapılar halinde düzenlenmiş, atipik follikül epitel hücrelerinden oluşan neoplazm görülmekte, (H&E x100)

Sitolojik olarak 6 vaka malign olarak rapor edilmiştir. Bunlardan 4'ü (%66.7) papiller tiroid karsinomu, 2'si (%33.3) lenfoma ve tiroid medüller karsinomu tanısı almıştır. Histopatolojik olarak lenfoma tanısı alan olgunun mikroskopik görünümüleri Resim 9, Resim 10'da görülmektedir.



Resim 9; Malign sitoloji, dar sitoplazmalı, düzensiz kontürlü, iri çekirdekli atipik lenfoid hücreler (Giemsa x200).



Resim 10; Büyük B hücreli Non-Hodgkin lenfoma: Tiroid dokusunu diffüz ortadan kaldıran atipik lenfoid infiltrasyon (H&E x200).

Histopatolojik olarak malign olarak rapor edilen 24 vakadan 18'si papiller tiroid karsinomu, 2'si folliküler karsinom, 2'si hürthle hücreli karsinom, 1'i lenfoma, ve 1'i medüller karsinomdan oluşmaktadır. Bu vakalar malignansi oranı cinsiyete göre kadınlarda (% 14), erkeklerde (% 8), yaş dağılımına göre 0-30 yaş grubunda % 12, 31-60 yaş grubunda % 12, 61 yaş ve üzerinde olanlarda % 26 olarak saptanmıştır (Tablo 7-8).

Tablo 7: Yaşa göre histopatolojik tanıları

	Nodüler guatr	H.tiroiditis	FA	HA	FC	HC	PCT	*Diğer lezy.
=<30 yaş	16	1	1	2	0	0	3	0
Yaş %	% 70	% 4	% 4	% 9	% 0	% 0	%13	% 0
31-60 yaş	132	9	4	0	1	1	13	0
Yaş %	% 82	% 5	% 3	% 0	% 1	% 1	% 8	% 0
=>60 yaş	15	1	0	1	1	1	2	2
Yaş %	% 66	% 4	% 0	% 4	% 4	% 4	% 9	% 9
Total	163	11	5	3	2	2	18	2
Yaş %	% 80	% 6	% 2	% 1	% 1	% 1	% 8	% 1

*Diğer lezyonları; 1 Lenfoma, 1 medüller karsinom

Tablo 8: Cinsiyete göre histopatolojik tanılar

	N.G.	H. Tiroiditi	F.A	H.A	F.C	H.C	PCT	Diğer lezy.*
Kadın	132	11	2	3	2	2	16	1
Cins. %	% 79	% 6	% 1	% 2	% 1	% 1	% 9	% 1
Erkek	31	0	3	0	0	0	2	1
Cins. %	% 84	% 0	% 8	% 0	% 0	% 0	% 5	% 3
Total	163	11	5	3	2	2	18	2
Cins. %	% 79	% 5	% 3	% 2	% 1	% 1	% 8	% 1

*Diğer lezyonları; 1 Lenfoma, 1 medüller karsinom

Bu bulgular eşliğinde: önceki sitolojik değerlendirmeye göre olgularda; (Tablo 9)

Pozitif öngörü değeri $5 \times 100 / 5 + 0 = \% 100$

Negatif öngörü değeri $98 \times 100 / 98 + 1 = \% 98.9$

Tablo 9: Önceki sitolojik değerlendirmeye göre histopatolojik korelasyon

	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign
Sitoloji-benign	99	1
Sitoloji %	% 99	% 1
Sitoloji-malign	0	5
Sitoloji %	% 0	%100
Total	99	6
Sitoloji%	% 94	% 6

Yeni sitolojik değerlendirmeye göre (Bethesda) olgularda; (Tablo 10)

Pozitif ngr değeri $6 \times 100 / 6 + 0 = \% 100$

Negatif ngr değeri $116 \times 100 / 116 + 1 = \% 99$

Tanısal doğruluk oranı $(6 + 116 / 6 + 116 + 1) \times 100 = \% 99$

Yanlış negatif oran $1 \times 100 / 1 + 6 = 14.2$

Tablo 10: Yeni sitolojik değerlendirmeye göre histopatolojik korelasyon

	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign	total
Sitoloji-benign	116	1	117
Sitoloji %	% 99	% 1	% 100
Sitoloji-malign	0	6	6
Sitoloji %	% 0	%100	% 100
Total	116	7	123
Sitoloji %	% 94	% 6	% 100

TARTIŞMA:

İnce iğne aspirasyon sitolojisi; tiroid nodüllerinin operasyon öncesi değerlendirmesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir (29-32). Amaç benign ve malign lezyonları ayırmak ve gereksiz operasyonu önlemektir (29). Altı kategori kullanılarak 206 olguluk serimizde; 47 olgu yetersiz (% 22), 122 olgu benign (% 58), 8 olgu AFC-US (% 4), 19 olgu folliküler neoplazi kuşkusu (% 9), 8 olgu malignite kuşkusu (% 4), 6 olgu malign (% 3) olarak raporlanmıştır. Yaş ve cinsiyet değerlendirilmesine göre; kadınlarda ve orta-ileri yaş grubunda malignensi sıklığında artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 31-60 yaş arası hastalarda papiller tiroid karsinom sıklığında artış mevcuttur.

Literatür incelendiğinde görülmüştür ki; ince iğne aspirasyon sitolojileri tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde duyarlılığı % 69-88, özgüllüğü % 45-91, pozitif öngörü değeri % 28-71, negatif öngörü değeri % 74-94 ve tanısal doğruluk oranı % 53-86'dır (33-36). Chao ve arkadaşları 619 olguluk serisinde duyarlılığı % 86.1, özgüllüğü % 59.7 ve tanısal doğruluk oranını % 64.6 olarak rapor etmişlerdir (33). Caraci ve arkadaşları 206 vakalık serisinde duyarlılık % 88, özgüllüğü % 45 ve tanısal doğruluk oranını % 53 olarak saptamışlardır (34). Brook ve arkadaşları 564 vakalık serisinde duyarlılığı % 87, özgüllüğü % 46 ve tanısal doğruluk oranını % 68 olarak rapor etmişlerdir (35). Türkiye'den Nart ve arkadaşları 291 olguluk serisinde duyarlılığı % 43, özgüllüğü % 68, pozitif öngörü değeri % 80, negatif öngörü değeri % 72 ve tanısal doğruluk oranını % 73 olarak saptamışlardır (29). Bizim değerlerimiz önceki (eski) sitolojik çalışmada; duyarlılığı % 83.3, özgüllüğü % 100, pozitif öngörü değeri % 100 ve negatif öngörü değeri % 98.9 olarak saptanmıştır. Olgular Bethesda sistemine göre yeniden değerlendirdiğimizde; duyarlılığı % 85.7, özgüllüğü % 100, pozitif öngörü değeri % 100, negatif öngörü değeri % 99 oranında saptadık. Bizim bulgularımız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk oranlarımızın yüksek olduğu görülmektedir. Bizim serimizde özellikle yanlış pozitif olgunun olmaması özgüllüğü ve pozitif öngörü değerini % 100 oranına getirmektedir.

Literatürde yanlış pozitif değerlerin % 0- % 2.5 olduğu rapor edilmiş fakat Chao ve arkadaşları bunun % 11.4 gibi olabileceğini saptamıştır (33). Bizim serimizde yanlış pozitif olgu görülmemiştir.

İnce iğne aspirasyon sitolojisinde yanlış negatif oranının literatürdeki değerleri % 0-29 oranında olabileceği gösterilmiş (30, 34, 36-39). Fakat Morgan ve arkadaşları 253 vakalık çalışmasında yanlış negatif oranının % 46 olarak saptamıştır (40). Bizim çalışmamızda yanlış negatiflik oranı % 14.2 olarak bulunmuştur. Yanlış negatif tanıda en sık sebep örnekleme hatalarıdır (29). Nodülün yorumlanması, kistik papiller tiroid karsinomu ve mikrokarsinomun bulunması diğer önemli hatalardandır (24, 28). Bu seride; 18 papiller tiroid karsinomu tanısı almış olgunun 4'ü sitolojik olarak non-diagnostik, 1'i benign olarak raporlanmıştır. 3 olgu sitolojik olarak AFC-US, 1 olgu folliküler neoplazi kuşkusu olarak rapor edildi. Diğer 9 olgu sitolojik olarak malign ve malignansi açısından kuşkulu olarak rapor edilmiştir. Malignite kuşkusu tanısı alan olguların soliter nodülden yeniden ince iğne aspirasyonu sitolojisinin yapılması tanısal doğruluğu artıracaktır (29).

Benign tiroid lezyonların tanısı; yeterli örneklerde yapılmalıdır, ancak örnek yeterli olmasa dahi, atipik hücrelerin bulunması halinde bu belirtilmelidir. Klinik bilgi, özellikle fizik muayene ve görüntüleme çalışmaları; örnek yeterliliğini belirlemede önemlidir. USG ile saptanmış basit kistik nodülde yeterlilik açısından folliküler hücreler gerekmez. Ters olarak sert, sıkı solid nodülde epitelyal hücrelerin yeterli sayıda olması çok önemlidir. Sürpriz olmayan bir şey var ki eğer aynı sitopatolog hem aspirasyonu alırsa ve hem de değerlendirirse doğru tanı şansı çok daha artmaktadır (28).

Örnek hatalarına dikkat çekmek için; iyi bilinen bir şey var ki, benign tiroid nodülü ile birlikte aynı anda malignansinin olabilmesidir ve USG eşliğinde aspirasyonun alınması örnekleme hatasını azaltabilir. Yeterli spesmende sitolojik bulguların yanlış değerlendirmesi ile oluşabilecek hatalar sık değildir. Bu hataların iki major sebebi kistik papiller karsinom ve folliküler neoplazidir. Kistik papiller karsinomda; genelde tanı koyduracak klasik çekirdek ve yapısal özellikleri olan epitel hücrelerinin az sayıda olması, köpüksü makrofajların bulunması papiller karsinom tanısını engelleyen özelliklerdir (28).

Adenomatöz (hiperplastik) nodül ile folliküler neoplazi ayırımı, sitomorfolojik bulguların benzerliği nedeniyle, her zaman mümkün değildir ve çoğu çalışmada konu edilmiştir (41-45) . Ancak yine de hiperplastik nodülleri folliküler neoplazilerden ayırmaya yardımcı olabilecek sitolojik özellikler vardır. Hiperplastik nodüllerde, folliküler hücreler büyük, kendi üzerine katlantı oluşturan tek tabakalı gruplar halindedir. Folliküler hücre tabakalarında bazal membran benzeri materyal ile çevrili iyi oluşmuş makrofolliküller bulunabilir. Folliküler neoplazide hücreler sıklıkla sinsityal kümeler, 3 boyutlu ve gevşek koheziv gruplar (özellikle mikrofolliküler) oluştururlar. İzole, intakt follikül hücreleri de görülür. Follikül hücreleri temiz bir zeminde bulunurlar. Belirgin bir bazal membran matriksi yoktur. Folliküler neoplazide çekirdekler büyümüştür. Folliküler neoplazi tanısı alan İİAS olgularının bir kısmında histopatolojik olarak folliküler varyant papiller tiroid karsinomu rapor edilmektedir. Bunun nedeni folliküler varyant papiller tiroid karsinomunun mikrofollikül yapıları içermesi ve nükleer psödoinklüzyon ve çentik oluşumunun klasik tip papiller karsinoma göre daha az olmasıdır. Bizim serimizde sitolojik olarak folliküler neoplazi kuşkusu tanısı alan bir olgu histopatolojide folliküler varyant papiller tiroid karsinomu tanısı almıştır. Folliküler adenom ve karsinom ayırımı histolojik zeminde kapsüler ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesiyle sağlanabilir (42). FA/FK ayırımında güvenilir sitolojik özellikler yoktur. Yang ve arkadaşlarının raporunda sınırlı deneyime dayanarak belirtilen özelliklere göre Folliküler karsinom yaymaları daha selülerdir. Follikül sınırları belirsizdir ve çekirdek sitoplazma oranı artmıştır. Sitolojik zeminde folliküler adenom ve karsinom ayırımının yapılması önerilmemektedir. Hashimoto tiroiditis ve lenfoma ayırımı da zor olabilir, lenfomanın grade ve yaygınlığına bağlı olarak. Tiroidin primer lenfomaları genelde Hashimoto tiroidit zemininden gelişir (28).

Birkaç klinik klavuz önerilmekle birlikte, tiroid nodüllü hastaların ince iğne aspirasyon tanı kategorilerine göre yönetimi tartışmalıdır. Yetersizlik oranının % 10-30 oranında değişebileceği, ancak % 20'den fazla olan durumlarda bunun teknik probleme bağlı olduğu belirtilmektedir (24). Yetersiz spesmenli hastalara tekrar USG eşliğinde ince iğne aspirasyon sitolojisi önerilmektedir. Çünkü yetersiz materyalli olguların tekrarlayan İİAS'lerinde malignite oranı Yang ve arkadaşlarının çalışmasında % 8.5 olarak hesaplanmıştır. Negatif sitolojili hastalarda klinik takip önerilmektedir. Ancak eğer nodül hızlı büyüyorsa ve diğer klinik semptomlar varsa, tekrar ince iğne aspirasyon sitolojisi gerekebilir. Bu grup hastalarda

malignansi insidansı diğer hastalara göre oldukça düşüktür (28). Yeni bir çalışmada başlangıçtaki sitolojik tanısı benign olan hastalara daha sonra tekrar ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılmış ve bunlarda önemli oranda malignensi saptanmıştır (46). Ancak bazı araştırmacılar tekrar ince iğne aspirasyon sitolojisi önermemektedir. Çünkü hem etkinliği yok, hem de tiroid kanserleri yavaş biyolojik davranışa sahip tümörlerdendir. (47).

AFC-US; genelde benign tiroid lezyonlarını düşündürmektedir. Fakat folliküler neoplazi ve papiller tiroid karsinomu olasılığı tamamen dışlanamamaktadır. Bu grupta malignensi hızı benign kategorize edilenlere göre daha fazladır (28). Bizim serimizde 8 hasta AFC-US olarak kategorize edilmiş, histopatolojik olarak bunların 5'inde nodüler guatr, 3'ünde papiller tiroid karsinomu saptanmıştır.

Sitolojik olarak folliküler neoplazi tanısı almış hastaların değerlendirilmesi karışık bir konudur ve birçok faktörden etkilenebilir. Bu kategoride malignensi hızı literatürde % 20-60 arasında değişmektedir (28). Bizim çalışmamızda folliküler neoplazi kategorisinde yer alan 19 olgu opere edilmiştir. Beş olguda (% 25) malign tümör (2'si folliküler karsinom, 2'si hürthle hücreli karsinom ve 1'i folliküler varyant papiller tiroid karsinomu) saptanmıştır. Yüksek malignite riskinden dolayı, çoğu klinisyen cerrahi olarak tiroid nodülünün çıkarılmasını önermektedir. Bazı çalışmalarda nodül 2 cm'den daha fazla ise malignensi riskinin yüksek olduğu görülmüş, ancak bazı araştırmacılar nodülün boyutu ve malignensi potansiyeli arasında ilişki olmadığını gözlemlemişlerdir (48).

Malignensi açısından kuşkulu tiroid nodüllü hastalarda tiroid kanser riski yüksektir (24). Bizim serimizde; 8 hasta bu kategoride yer almaktadır. 5'inde (% 62.5) papiller tiroid karsinomu saptanmıştır. Malignensi açısından kuşkulu kategorisi; folliküler karsinom dışındaki malignensiler için kullanılmalıdır (28).

Malign kategorisinde yanlış pozitif sonuçlar nadirdir. Çoğu raporda % 2'den azdır (28). Bizim çalışmamızda yanlış (+) olgu yoktur.

Özet olarak tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin tiroid malignensilerin tanısı için uygun, ucuz ve relatif olarak doğru yoldur. Önceki sitolojik değerlendirme ve Bethesda sisteminin karşılaştırıldığı çalışmamızda ikisi arasında özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri açısından benzerlik bulunmaktadır. Bethesda sisteminde

duyarlılığın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Önceki sitolojide yer alan kuşkulu kategorisinin ayrıntılanması açısından Bethesda sisteminin daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇ:

- Benign/malign ayırımında önceki sitolojik değerlendirmeye göre duyarlılığı % 83.3, özgüllüğü % 100, pozitif öngörü değeri % 100, negatif öngörü değeri % 98.9 ve tanısal doğruluk oranı % 99 olup, literatüre göre bizim oranlarımız üst sınırlardadır.
- Benign/malign ayırımında tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji yaymaları Bethesda sistemine göre değerlendirildiğinde; duyarlılığı % 85.7, özgüllüğü % 100, pozitif öngörü değeri % 100, negatif öngörü değeri % 99 ve tanısal doğruluk oranını % 99 olarak bulunmuştur. İki sistem arasında belirgin bir farklılık bulunmamasına karşı, önceki sitolojide yer alan kuşkulu kategorisinin ayrıntılanması açısından Bethesda sisteminin daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.
- Sitolojik olarak 48 olgu (% 22) non-diagnostik olarak değerlendirilmiştir. Non-diagnostik (yetersiz) materyallerin oranı literatüre göre biraz fazladır (%20). Literatüre göre % 20'nin üzerindeki yetersiz materyal sonuçlarının teknik hataya bağlı olduğu vurgulanmaktadır.
- Sitolojik olarak 117 olgu (% 57) benign olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların histopatolojileri nodüler guatr ve Hashimoto tiroiditi olarak rapor edilmiştir. Yalnızca 1 olguda papiller tiroid karsinomu saptanmıştır. Yanlış negatiflik oranı literatürde % 46 kadar olabileceği literatürde belirtilmektedir. Bizim serimizde de oran 14.2 dir.
- Sitolojik olarak Bethesda sistemine göre 8 olgu (% 4) AFC-US tanısı almıştır. Histopatolojik olarak bunların 5'i nodüler guatr, 3'ü papiller tiroid karsinomu tanısı almıştır. Buna göre AFC-US tanıları tekrarlayan aspirasyon sitolojileri için adaydır. Azımsanmayacak bir oranda (% 37.5) papiller tiroid karsinom saptanmıştır.
- Sitolojik olarak 19 olgu (% 9) FN/HN kuşkusu olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların histopatolojik değerlendirmesinde; 8'i nodüler (adenomatöz) guatr, 1'i Hashimoto tiroiditi, 2'si folliküler adenom, 3'ü Hürthle hücreli adenom, 2'si folliküler karsinom, 2'si Hürthle hücreli karsinom, 1'i Papiller tiroid karsinomu olarak rapor edilmiştir. Bu grupta Hürthle hücreli neoplazi ve Hashimoto tiroiditinin ayırımında

zorluk çekilmiştir (1 olgu). Bazı adenomatöz guatrların folliküler neoplazm ile ayrımının yapılamadığı görülmüştür.

- Sitolojik olarak 8 olgu (% 4) malignite açısından kuşkulu olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların histopatolojik değerlendirilmesinde; 3'ü nodüler guatr, 5'i papiller tiroid karsinomu olarak rapor edilmiştir.
- Sitolojik olarak 6 olgu (% 3) malign olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların histopatolojik değerlendirilmesinde; 4'ü papiller tiroid karsinomu, 1'i medüller karsinom, 1'i lenfoma olarak rapor edilmiştir. Yanlış pozitif olgumuz yoktur.
- Yeni Bethesda sistemine göre tiroid sitolojilerinin 7 tanısal kategorisi tiroid nodüllü hastaları özelliklerine göre ayırmada çok faydalıdır. Bethesda sisteminin kliniğe yansması, kuşkulu sitoloji kavramının ayrıntılandırılmasıyla daha anlaşılır olmuştur.

(ÖZET)

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİLERİNİN BETHESDA SİSTEMİNE GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

GİRİŞ: Yeni önerilen Bethesda sistemine göre; tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinde 7 diagnostik kategori kullanılmaktadır. Bu kategorileri kullanarak bizim patoloji bölümündeki ince iğne aspirasyon sitolojisindeki deneyimler; sitolojik histolojik korelasyonlar, hataların sebepleri ve klinik değerlendirmeler önemle çalışıldı.

METOD: Kurumsal bilgi temelinde tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin retrospektif araştırmasıyla hastaların sitolojik bilgileri elde edildi. Sitolojik teşhisler yetersiz, benign, önemi belirsiz atipik folliküler hücreler, folliküler neoplazm, hürthle hücreli neoplazm, malignansi için şüpheli, malign olarak tekrar sınıflandırıldı. Bu çalışmada ince iğne aspirasyon sitolojisi ve devamında cerrahisi olan 206 hasta mevcuttur.

SONUÇLAR: 206 iğne aspirasyon sitolojisinin; % 24'ü yetersiz, % 58'i benign, % 4'ü AFC-US, % 9'u folliküler neoplazm (hürthle hücreli neoplazmı da içeriyor), % 4'ü malignansi için kuşkulu, % 3'ü malignant olarak sınıflandırıldı. Bu kategorilerde histolojik olarak doğrulanmış malignansi oranları sırasıyla % 8, % 1, % 38, % 25, % 62, % 100 dür. Teşhisteki hataların sebepleri; yetersiz spesmen, örnekleme hatası ve folliküler adenom ve hiperplastik nodüller arasındaki üst üste binen sitolojik özelliklerdir. Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin önceki değerlendirmeye göre malignensi teşhisindeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 83.3 ve % 100' dür. Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin Bethesda sistemine göre değerlendirildiğinde malignensi teşhisindeki duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 85.7 ve % 100' dür.

SONUÇ: Şimdiki bulgulara göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi tiroid malignansilerin uygun teşhisini sağlıyor. 7 teşhis kategorisi; klinik takip veya cerrahi değerlendirmede hastalar için faydalıdır.

(SUMMARY)

REEVALUATION OF THYROID FINE-NEEDLE ASPIRATION ACCORDING TO BETHESDA SYSTEM AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION

BACKGROUND: The Bethesda system recently proposed seven diagnostic categories for the classification of thyroid fine-needle aspiration (FNA) cytology. Using these categories, the experience with FNA from our pathology department was studied with emphasis on cytologic-histologic correlation, source of errors, and clinical management.

METHODS: Patient cytology data were retrieved by a retrospective search of thyroid FNA in the institutional databases. Cytologic diagnosis were classified as unsatisfactory, benign, atypical follicular cell of unknown significance, suspicious for follicular neoplasm (FN), suspicious for Hürthle cell neoplasm, suspicious for malignancy, and positive for malignancy. The present study included 206 consecutive patients who underwent FNA, and subsequently surgery.

RESULTS: Of 206 FNA samples, 24 % were classified as unsatisfactory, 58 % were classified as benign, 4 % were classified as AFC-US, 9 % were classified as suspicious for FN (including Hürthle cell neoplasm), 4 % were classified as suspicious for malignancy, and 3 % were classified as malignant. The rates for histologically confirmed malignancy in these categories were 8 %, 1 %, 38 %, 25 %, 62 % and 100 %, respectively. Sources of errors included diagnoses on inadequate specimens, sample errors, and overlapping cytologic features between hyperplastic nodules and follicular adenoma. The sensitivity and specificity of thyroid FNA for the diagnosis of malignancy were 83.3 % and 100 %, for previous cytologic results, respectively. The sensitivity and specificity of thyroid FNA for the diagnosis of malignancy were 85.7 % and 100 %, for Bethesda system cytologic results, respectively.

CONCLUSIONS: The current results indicated that FNA provides an accurate diagnosis of thyroid nodules. The seven diagnostic categories were beneficial for triaging patients for either clinical follow-up or surgical management.

KAYNAKLAR:

- 1- Taşkara B: Hipoaktif Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin tanısal değeri, Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL-2006.
- 2- Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW: Fine-needle aspiration of follicular lesion of thyroid. Diagnosis and follow-up. Cytojournal, 3(9):1-6, 2006.
- 3- Blansfield JA, Sack MJ, Kukkora JS: Recent experience with preoperative fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in a community hospital. Arch Surg, 137(7):818-821, 2002
- 4- Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9. Ed, Mosby, Philadelphia, 2004, pp.515-517.
- 5- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Robbins Basic Pathology, 7. Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2003, p.726.
- 6- Snell RS: Clinical Anatomy for Medical Student, 4. ed., Little-Brown Comp, Boston, 1992, pp.752-754.
- 7- Erbil OA: Tiroid kanserinin tiroid fonksiyonu ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-2005.
- 8- Stephen S. Sternberg MD: Histology for Pathologist, Second edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp.1075-1085.

9- Guyton & HALL: Tıbbi Fizyoloji (çev. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ), 11.Basım, Nobel Tıp,İstanbul, 2007, s.931-933.

10- Kocalar F: Tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL-2008.

11- Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC: Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition, Lippincott Raven, Philadelphia, 1997, pp.135-143.

12-. Wilson AG, O'Mara RE: Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Ed., Lippincot Raven, Philadelphia, 1997, pp.113-131.

13- Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company, New York, 1989, pp.389-397.

14-Lepolt GR: Ultrasonography of superficially located structures, Radiol Clin North Am; 18: 161, 1980.

15- Studer H, Ramelli F: Simple goitre and its variants: Euthyroid and hyperthyroid multinoduler goiters. Endoc Rev; (3): 40-61, 1982.

16-Acar H, Salih M, Baç B ve ark: Solter tiroid nodüllerinin tanısında sintigrafi, ultrasonografi ve patolojik muayene sonuçlarının karşılaştırılması. A.Ü.T.F.Mec; 36: 3, 1983.

17-Vardarelli E: Tiroid nodüllerinin tanısında sintigrafi, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi. Uzmanlık tezi, 1990.

18- Wolf B S, Nakagawa H, Yeh HC: Visualization of the thyroid gland with computed Tomography, Radiology; 123: 368, 1987.

19- U.Engzell, P.L.Esposti, C.Rubio, A.Sigurdson, J. Zajicek: Investigation on tumour spread in connection with aspiration biopsy. *Acta Radiologica*;10:(4);385-398,1971.

20- Clark HO: *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 6.ed.: The CV Mosby Company, Missouri, 1985, pp. 456-459.

21- Middlesworth VL: *The thyroid gland: A practical clinical treatise*. Year Book Publisheres.Inc. Chiacago-London, 1986.

22- Önal BÜ: Kanser Tanısında Sitopatolojinin Rolü ve İnce iğne Aspirasyon Ünitesinin Fonksiyonu, T.C.Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı;2001, s.31-60.

23- Suen KC: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *CMAJ*; 167(5):491-495, 2002.

24- Clark DP and Faquin WC: *Thyroid Cytopathology*. First ed, Springer, Boston, 2005 pp.1-178,

25- Ali SZ, Cibas ES: *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, First ed, Springer, 2010, pp.1-3.

26- Kini S.R.: *Thyroid Cytopathology. An atlas and Text*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2008, pp.17-26.

27- Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC: Thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution; *Thyroid*, 19 (11):1215-1223, 2009.

28- Yang J, Schnading V, Logrono R, Wasserman P G: Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Study of 4703 Patients With Histolojic and Clinical correlations; *Canser (Cancer Cytopathology)*, 111(5); 306-315, 2007.

29- Nart D, Ertan Y, Argon A, Sezak M, Veral A, Makay Ö, Paker İ, Tunçyürek M: Role of Fine Needle Aspiration Cytology and Intraoperative Diagnosis in the Diagnosis of Thyroid Nodules; Turkish Journal of Pathology, 26(1): 48-54, 2010.

30- Gharib H: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules; advantages, limitation and effect. Mayo Clin Proc, 69:44-49,1994.

31- Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB: Role fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of papillary thyroid carcinoma subtypes. World J Surg, 28:880-885, 2004.

32- Silverman JC, West LR, Larkin EW, Park KH: Role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. Cancer, 57: 1164-1170, 1986.

33- Chao TC, Lin JD, Chao HH, Hsueh C, Chen MF: Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. Ann Surg Oncol, 14:712-718, 2007.

34- Caraci P, Aversa S, Mussa A, Pancani G, Ondolo C, Conticello S: Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. Br J Surg, 89: 797-801, 2002.

35- Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, Shah J: Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. Ann Surg Oncol, 8:92-100, 2001.

36- Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Friersons HF, Hanks JB: Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. J Am Coll Surg, 187: 494-502, 1998.

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, 124:1201-1205, 1989.

38- Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH: Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. Surgery, 101:632-635, 1987.

- 39- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME: Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37895 patients. *Cancer*, 90:357-363, 2000.
- 40- Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS: Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how usefull is it ? *ANZ J Surg*, 73:480-483, 2003.
- 41- Baloch ZW, Livolsi VA: Follicular-patterned lesions of thyroid. The bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*,117:143-150, 2002.
- 42- LiVolsi VA, Baloch ZW: Follicular neoplasms of the thyroid. View, biases and experience. *Adv Anat Pathol*, 11:279-287, 2004.
- 43- Poller DN, Ibrahim AK, Cummings MH, Mikel JJ, Boote D, Perry M: Fine needle aspiration of thyroid. Importance of an indeterminate diagnostic category. *Cancer (Cancer Cytopathol)*, 90:239-244, 2000.
- 44- Yang GCH, Liebeskind D, Messina AV: Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of thyroid? Diagnosis and histologic follow-up of 147 cases. *Cancer (Cancer Cytopathol)*,99:69-74, 2003.
- 45- Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE,et al: Fine needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*,186:702-710,2003.
- 46- Flanagan MB, Otori NP, Cattry SE, Hunt JL: Repaet thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic result. *Am J Clin Pathol*,125:698-702, 2006.
- 47- Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK: Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid*,10:489-492, 2000.
- 48- Miller B, Burkey S, Lindberg G, Snyder W, Nwariahu FE: Prevalance of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg*,188:459-462, 2004.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON SİTOLOJİLERİNİN
BETHESDA SİSTEMİNE GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

**REEVALUATION OF THYROID FINE-NEEDLE ASPIRATION ACCORDING TO
BETHESDA SYSTEM AND HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION**

Uzmanlık Tezi

Dr.Muhammet KOLOMUÇ

Trabzon-2010

