



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA SİSTEMİ TEMELİNDE TİROİD ASPİRASYON
SİTOLOJİ TANILARI İLE CERRAHİ TİROİDEKTOMİLERİN
HİSTOPATOLOJİK TANILARININ KORELASYONU**

Dr.Mehmet Berati KALELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2016



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BETHESDA SİSTEMİ TEMELİNDE TİROİD ASPİRASYON
SİTOLOJİ TANILARI İLE CERRAHİ TİROİDEKTOMİLERİN
HİSTOPATOLOJİK TANILARININ KORELASYONU**

Dr. Mehmet Berati KALELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Akgül ARICI

TOKAT
2016

TEŞEKKÜR

Hekimlik meseleğinin en önemli aşamalarından biri olan asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile yol gösterici olan, hoşgörü ve sabır ile asistanlık sürecini en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, saygı değer hocam Prof.Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU'na, iyi bir patolog olmam konusunda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık tezimi hazırlamamda büyük emeği geçen saygı değer hocam Yrd.Doç.Dr. Akgül ARICI 'ya, iyi bir asistanlık eğitimi almam konusunda elinden gelen yardımı gösteren saygı değer hocam Yrd.Doç.Dr. ÖMER ALICI'ya, ayrılışı ile üzüldüğümüz uzmanlık eğitimime kısa bir süre de olsa katkı sağlayan saygı değer hocam Yrd.Doç.Dr. Fatma MARKOÇ'a, uzmanlık tezimin istatistik analizlerini hesaplarken yardımlarının esirgemeyen Öğr.Gör. Osman DEMİR hocama, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca sürekli bir aile gibi beraber çalıştığımız, asistanlık sürecini mutlu huzurlu geçirmemi sağlayan her zaman dost olarak gördüğüm labaratuvar görevlilerimiz ve sekreteryamıza, asistanlık sürecimin her aşamasında desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

BETHESDA SİSTEMİ TEMELİNDE TİROİD ASPİRASYON SİTOLOJİ TANILARI İLE CERRAHİ TİROİDEKTOMİLERİN HİSTOPATOLOJİK TANILARININ KORELASYONU

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) sitolojik değerlendirmesi, tiroid nodüllerinde maligniteyi ekarte etmek ve uygun tedaviyi belirlemek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, TİİAB sitolojik tanı kategorileri ile tiroidektomi materyali histopatolojik tanıları karşılaştırılarak nodüler tiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde TİİAB sitolojik değerlendirme yönteminin etkinliğinin analizi hedeflenmiştir.

Çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi'nde 2004-2014 yılları arasında nodüler tiroid hastalığı nedeniyle TİİAB uygulanmış ve takibinde tiroidektomi yapılarak histopatolojik değerlendirmesi yapılmış 422 olguda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Tiroid aspirasyon yaymalarının değerlendirilmesinde Bethesda Sınıflandırması esas alındı. Olgular; tanısız olmayan materyal (TOM), benign, önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), folliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ), malignite şüpheli (MŞ) ve malign kategorilerine ayrıldı. Sitolojik tanı kategorileri ile önce histopatolojik değerlendirme sonuçları benign ve malign kategorilerde karşılaştırıldı. Daha sonra spesifik histopatolojik tanı kategorilerinin her birinin Bethesda tanı kategorileri ile karşılaştırması yapılmıştır. Özgüllük (spesifite), duyarlılık (sensivite), yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan 422 olgunun 332'si (%78,7) kadın, 90'ı (%21,3) erkek idi. Yaş ortalaması kadın hastalarda 47,36 ($\pm 12,15$), erkeklerde 53,21 ($\pm 12,05$) olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu 355 (%84,1) olguda benign, 67 (%15,9) olguda malign idi. Bethesda tanı kategorilerine göre olgular; 95 olgu (%22,5) TOM, 205 olgu (%48,6) benign, 64 olgu (%15,2) ÖBA/ÖBFL, 27 olgu (%6,4) FN/FNŞ, 15 olgu (%3,6) MŞ ve 16 olgu (%3,8) malign şeklinde dağıldı. Çalışmamızda özgüllük oranı %100, duyarlılık oranı %53,3 ve yanlış negatiflik oranı %6,8 olup yanlış

pozitiflik izlenmedi. MŞ sitolojik tanı olgular pozitif kabul edildiğinde duyarlılık oranı %61, özgüllük oranı %95,5 olup yanlış pozitiflik oranı %29 olarak saptandı.

TİİAB incelemesi, tiroid nodüllerinin incelemesinde altın standarttır. Çalışmamızda yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik, özgüllük ve duyarlılık oranları literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Tiroid, İnce iğne aspirasyon biyopsi, Bethesda Sınıflandırması, Tiroidektomi



ABSTRACT

THYROID ASPIRATION CYTOLOGY DIAGNOSIS ON THE BASIS OF BETHESDA SYSTEM AND CORRELATION OF HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS WITH SURGICAL THYROIDECTOMY

Thyroid fine needle aspiration biopsy (TFNAB) is accepted as the most reliable method to determine the appropriate treatment and to exclude malignancy in thyroid nodules. In this study, aimed to determine the efficiency of TFNAB procedure in nodular thyroid lesions by comparing TFNAB the cytologic diagnoses and thyroidectomy histopathological diagnoses.

The study was carried out retrospectively in 442 cases performed TFNAB procedure and subsequently thyroidectomy due to nodular thyroid lesion in Health Research and Application Center of Gaziosmanpaşa University between 2004 and 2014 years. The Bethesda Classification System for evaluation of TFNAB cytology was based in the study. The cases according to this system were grouped; non-diagnostic material (ND), benign, atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS), follicular neoplasm (FN) or suspicious for a follicular neoplasm (SFN), suspicious for malignancy (SM) and malignant categories. The categories of cytologic diagnosis and histopathological results classified as benign and malignant were compared. Subsequently, the distribution of Bethesda cytological diagnosis according to the specific histopathological diagnoses categories was done. The rates of specificity, sensitivity, false positivity and false negativity were calculated.

Of the 422 subjects included in the study, 332 (78.7%) were female while 90 (21.3%) were male. The average ages of female and male patients were 47,36 and 53,21 respectively. Histopathological examination results were benign in 355 cases (84,1%), while malignant in 67 cases (15,9%). The distribution of the cases according to the Bethesda categories was as following; 95 cases (22.5%) in ND category, 205 cases (48.6%) in the category of benign, 64 cases (15.2%) in the category of AUS/FLUS, 27 cases (6.4%) in the category of FN/SFN, 15 cases (3.6%) in the category of SM and 16 cases (3.8%) in the category of malignant. While the

rate of specificity was 100%, the rate of sensitivity was 53,3%, the rate of false negativity was 6.8% in the our study. Any false positive case was determined. When accepted as positive the cases in SM category, the rates of sensitivity, specificity and false positivity were as 61%, 95,5% and 29%.

TFNAB is the gold standard in the evaluation of thyroid nodules. In our study the rates of specificity, sensitivity, false negative and false positive were similar to those of reports in literature.

Key words: Thyroid, Fine needle aspiration biopsy, Bethesda Classification System
Thyroidectomy.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	3
2.2 Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.3 Tiroid Bezinin Histolojisi	4
2.4 Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi	6
2.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşımında Taşınması	7
2.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	8
2.7. Hipertiroidi ve Hipotiroidi Nedenleri	8
2.7.1. Graves Hastalığı	9
2.7.2 Multinodüler Guatr	10
2.8. Tiroiditler	10
2.8.1. Hashimoto Tiroiditi	10
2.8.2. Subakut (Granulomatöz) Tiroidit	11

2.8.3. Subakut Lenfositik (Postpartum) Tiroidit	11
2.8.4. Riedel Tiroiditi	11
2.8.5. Akut Tiroidit (Süpüratif Tiroidit)	12
2.9. Tiroid Tümörleri	12
2.9.1. Folliküler Adenom	13
2.9.2. Tiroid Kanserleri	13
2.10. Tiroid Tümörlerinde Tanı Yöntemleri	23
2.10.1. Tiroid Ultrasonografisi	24
2.10.2. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi	25
2.11. TİİAB Yorumlanması	25
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	54
3.1. TİİAB Yaymalarının Sitolojik Değerlendirilmesi	54
3.2. Tiroidektomi Materyallerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi	55
3.3. İstatiksel Analiz	55
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Bezi Uyarıcı Hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

ST3: Serbest Triiyodotironin

ST4: Serbest Tiroksin

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

MNG: Multinodüler Guatr

NG: Nodüler Guatr

USG: Ultrasonografi

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

CK19: Sitokeratin 19

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1

CEA: Karsino Embriyojenik Antijen

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

FVPTK: Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

ÖBA/ÖBFL: Önemi Belirsiz Atipi/ Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon

FN/FNŞ: Folliküler neoplazi/Folliküler neoplazi Şüphesi

H&E: Hematoksilen&Eozin

MGG: May-Grunwald-Giems

TOM: Tanısal Olmayan Materyal

MŞ: Malignite Şüphesi

MPİDTT: Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Differansiye Tiroid Tümörü

FAHHV: Folliküler Adenom Hurtle Hücreli Varyant

FKHHV: Folliküler Karsinom Hurtle Hücreli Varyant

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
1. Bethesda Sitolojik Tanı kategorilerinin Benign/Malign Histopatolojik Tanı Kategorilerine Dağılımı	61
2. Tiroid Malignitelerinin Bethesda Sınıflandırmasına Göre Dağılımı	67



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
1. Multinodüler Guatr	40
2. Hahimoto Tiroiditi	40
3. Folliküler Adenom	41
4. Folliküler Adenom Hurtle Hücreli Varyant	41
5. Tiroid Papiller Karsinomu	42
6. Tiroid Papiller Karsinomu	42
7. Tiroid Papiller Karsinomu	43
8. Tiroid Papiller Karsinomu	43
9. Folliküler Karsinom	44
10. Folliküler Karsinom	44
11. Folliküler Karsinom Hurtle Hücreli Varyant	45
12. Az Differansiye Karsinom	45
13. Az Differansiye Karsinom	46
14. Anaplastik Karsinom	46
15. Anaplastik Karsinom	47
16. Sitolojik Yaymada Tanısal Olmayan Materyal	47
17. Sitolojik Yaymada Kolloid Materyal	48
18. Sitolojik Yaymada Kolloid Materyal	48
19. Sitolojik Yaymada Kistik Değişiklikler	49
20. Sitolojik Yaymada Benign Tirosit Grubu	49
21. Sitolojik Yaymada Mikrofollikül Formasyonu	50
22. Sitolojik Yaymada Tiroid Papiller Karsinomu	50

23. Sitolojik Yaymada Tiroid Papiller Karsinomu	51
24. Sitolojik Yaymada Tiroid Papiller Karsinomu	51
25. Sitolojik Yaymada Tiroid Papiller Karsinomu	52
26. Sitolojik Yaymada Az Differansiye Karsinom	52
27. Sitolojik Yaymada Anaplastik Karsinom	53
28. Sitolojik Yaymada Anaplastik Karsinom	53



TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Hipertiroidi ve Hipotiroidi Klinik Bulguları	8
2. Primer ve Sekonder Hipertiroidi Nedenleri	9
3. Primer ve Sekonder Hipotiroidi Nedenleri	9
4. Tiroid Nodüllerinde Ayırıcı Tanı	12
5. Tiroid Karsinom Görülme Riskini Artıran Durumlar	14
6. Tiroid Papiller Karsinomu Nükleer Özellikleri	15
7. Tiroid Papiller Karsinomu Varyantları	16
8. Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları	24
9. Bethesda Sınıflandırması	26
10. TİİAB İncelemesi Bethesda Sınıflandırmasında Farklı Kategorilerde Malignite Riski ve Önerilen Klinik Yaklaşım	27
11. Sitolojik İncelemede Tiroid Papiller Karsinomu Nükleer Özellikleri	35
12. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	57
13. Cinsiyete ve Histopatolojik Tanılara Göre Olguların Yaş Ortalaması	57
14. Histopatolojik Tanıların Cinsiyete Göre Dağılımı	57
15. TİİAB İncelemesi Sitolojik Tanılarının Genel Dağılımı	58
16. Malign Tiroid Nodüllerinin Genel Dağılımı	59
17. Tiroid Papiller Karsinomu Varyantlarının Genel Dağılımı	59
18. Cinsiyete Göre Malign Nodüllerin Genel Dağılımı	60
19. Histopatolojik Tanılara Göre Nodül Sayısının Dağılımı	60
20. Bethesda Sınıflandırması Tanı Kategorilerinde Yeralan Olgularda Histopatolojik İncelemede Benign/Malign Tanı Dağılımı	61
21. Sitolojik İncelemede TOM Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	62

22. Sitolojik İncelemede Benign Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	63
23. Sitolojik İncelemede ÖBA/ÖBFL Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	64
24. Sitolojik İncelemede FN/FNŞ Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	64
25. Sitolojik İncelemede MŞ Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	65
26. Sitolojik İncelemede Malign Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları	66
27. Histopatolojik Tanıların Bethesda Kategorilerine Göre Dağılımı	66
28. Bethesda Sınıflandırması Tanıları Dağılımı	69
29. Bethesda Sınıflandırması Kategorilerinde Malign Tiroid Nodülü Görülme Oranları	75

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi hastalıkları toplumda özellikle kadınlarda sık olarak karşımıza çıkan sağlık problemlerindedir. Guatr gibi yaygın olarak karşımıza çıkan malignite açısından risk taşımayan durumlar olduğu gibi, neoplastik nodüller de yer almaktadır. Bölgesel değişimler izlenmekle beraber toplumda ortalama olarak %4-10 oranında tiroid nodülüne rastlanmaktadır. Tüm tiroid nodüllerinin ancak % 5 kadarı malign karakterdedir.

Tiroid nodülleri değerlendirilirken nodül sayısı, nodülün kıvamı ve boyutu, ultrasonografik ve sintigrafik özellikleri, tiroid hormon profili ile tiroid otoantikörleri yardımcı olmaktadır. Ancak en değerli tanı yöntemi Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi (TİİAB) incelemesidir. TİİAB işlemi uygulanması pratik, komplikasyonu az, maliyeti düşük bir yöntem olup, doğru tanı verme oranı yüksek olmakla birlikte yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik gibi durumlar da karşımıza çıkabilmektedir. Bütün tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi yöntemi uygulanması; gereksiz cerrahi girişimlere bağlı olarak sürekli tiroid hormon replasman tedavisine bağlı kalınmasına, cerrahiye bağlı mortalite ve komplikasyon riski artışına, gereksiz maliyet artışına neden olacaktır. Bu nedenle cerrahi tedavi yöntemi uygulanacak tiroid nodüllerinin doğru şekilde seçilmesi çok önemlidir.

Benign tiroid nodüllerinde eğer medikal tedaviden yanıt alınabiliyor, kozmetik sorun ya da çevre dokulara bası bulgularına rastlanmıyorsa bu tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi yöntemi uygulanmasına gerek yoktur. TİİAB incelemesi ile tiroid nodülünde malignite varlığı saptanması ya da malignitenin ekarte edilememesi durumlarında cerrahi tedavi endikasyonu ortaya çıkmaktadır. TİİAB incelemesi ile benign kategorisine alınan tiroid nodüllerinde kozmetik sorunlar, çevre dokulara bası bulgusu ya da medikal tedaviye dirençli tiroid hormon panel bozuklukları durumlarında da bu nodüllerin cerrahi tedaviye aday gruba dahil edilmesi gerekmektedir. Ancak bu durumlar dışında izlenen benign kategorideki tiroid nodüllerinde cerrahi tedaviye gerek yoktur.

TİİAB işlemleri genelde yüksek tanı doğruluk oranına sahip olsa da farklı merkezler arasında tanı doğruluk oranları ve yanlış pozitiflik ile yanlış negatiflik oranları değişebilmektedir.

Tez çalışmamızdaki amacımız, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi'nde 2004-2014 yılları arasında nodüler tiroid hastalığı nedeniyle TİİAB sitolojik incelemesi uygulanmış ve takibinde tiroidektomi yapılarak histopatolojik değerlendirme uygulanan hastalarda TİİAB sitolojik incelemesinin duyarlılığını ve özgüllüğünü saptamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi Yunanca thyreos (kalkan) kelimesinden gelmektedir. Embriyolojik olarak ilk gelişen endokrin bez olup, fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ilkel farinks tabanında, orta hatta endodermal bir kalınlaşmayla oluşmaya başlamaktadır. Bu kalınlaşma kısa sürede küçük bir kese halini alıp tiroid taslağını oluşturur. İlerleyen günlerde embriyo ve dil yapısı büyürken gelişen tiroid bezi boyundan aşağı inerek, hiyoid kemik ve larinks kıkırdaklarının ventraline geçer. Bu geçişten sonra tiroid bezi tiroglossal kanal denilen dar bir tüple dile bağlanır. Başlangıçta tiroid taslağının içi boş iken kısa sürede solid hücre topluluğu haline gelir. Trakea ikinci ve üçüncü halkalarının önünde uzanan isthmus ile iki lateral loba ayrılır. Tiroid bezi yedinci haftada son şeklini ve sıklıkla lokalize olduğu son yerini alır. Bu dönemde tiroglossal kanal dejenere olup ortadan kalkar. Ancak bazı kişilerde tiroglossal kanalın proksimal açıklığı dilin dorsumunda küçük bir çukur olarak devamlılığını sürdürür ve bu durum insanların yaklaşık %50' sinde isthmustan yukarı doğru bir piramidal lob uzanımına neden olur. Piramidal lob triglossal kanalın distal ucunun kalıntısı olup hiyoid kemiğe, fibröz doku veya levator ani düz kası ile tutunur. Tiroid taslağı esas olarak solid endodermal hücrelerden oluşmakta olup, haftalar içerisinde bu hücreleri mezenşimal vasküler yapılar sarmaktadır. Onuncu haftaya gelindiğinde lümen yapısına sahip tek katlı follikül hücreleri ile döşenme gösteren normal tiroid bezi morfolojisi oluşmaktadır. Onbirinci haftada ise tiroid follikül yapıları artık kolloid materyal üretmeye ve tiroid hormonu sentezlemeye başlar. Otuzbeşinci haftaya gelindiğinde ise üretilen tiroid hormonları yaklaşık olarak yetişkin bir insandaki düzeyine ulaşır. (1,4,8).

2.2.Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön bölümünde yer alan endokrin bezdir. Tiroid bezinin ön ve arka yüzünde toplam dört adet paratiroid bezi bulunmaktadır. Tiroid bezi trakeal C2 ve C3 halkarının ön yüzlerini çaprazlayan ve her iki lateral lobu birbirine bağlayan isthmus lobu ve iki adet lateral lobdan oluşmaktadır. Toplumda %10 oranında isthmus lobu görülmeyebilmektedir. Tiroid bezi servikal fasyanın ön ve

arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılıdır. Önünde sternohiyoides ve sternotiroides kasları, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Arka yüzde ise trakea ve özofagus ile komşuluk halindedir. Tiroid bezi yaklaşık olarak 15-45 gram ağırlığında olup insandan insana farklılık gösterir. Tiroid bezinin her bir lateral lobunun boyu yaklaşık olarak 4 cm, eni 2 cm, kalınlığı ise 2 cm olup, istmus lobu ise 1,5 cm genişliğinde, 5 mm kalınlığındadır. Bazı insanlarda tiroglossal kanal kalıntısında bulunan epitelin aşırı proliferasyonu sonucunda ektopik tiroid dokusu oluşabilmektedir. Bunlardan en sık rastlanana %0.03 oranında lingual tiroid bezi olup bunların dışında juguler venin lateralinde, intratorasik bölgede ektopik tiroid dokusu bulunabilmektedir (2).

Kanlanması çok zengin olan tiroid bezinin üst kısımları arteria karotis eksternanın ilk dalı olan arteria tiroidea superior ile arka ve alt kısımları subklaviyan arterin dalı olan arteria tiroidea inferior ile beslenirken nadiren de trunkus brakiosefalikusdan ya da arkus aortadan köken alan arteria tiroidea ima da tiroidin kanlanmasına katkıda bulunmaktadır. Tiroid bezinin venleri ise internal juguler vene drene olan vena tiroidea superior ve vena tiroidea media ile vena brakiosefalikusa drene olan vena tiroidea inferiorudur (2).

Tiroid bezininin süperior ve medial bölgelerinin lenfatik drenajı internal juguler vene ve derin servikal lenf nodlarına drene olurken, inferior bölgesinin lenfatik drenajı ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olmaktadır (2).

Tiroidin bezinin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile sağlanmakta olup, sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal ganglionlar tarafından, parasempatik lifler ise vagus tarafından kontrol edilmektedir (2).

2.3. Tiroid Bezi Histoloji

Tiroid bezine ait lateral lobları ve isthmus lobunu servikal fasyanın devamı olan fibröz bağ dokusundan bir kapsül kuşatmaktadır. Bu kapsülün altında parankime komşu ikinci bir kapsül yapısı yer almakta olup, bu kapsül tiroid bezinin kendi kapsülüdür. Bu kapsülden ayrılan bağ doku elemanları septumlar oluşturarak tiroid parankimini her biri yaklaşık 20-40 follikül yapısından oluşan bölümlere

ayırmaktadır. Tiroid parankimi follikül epiteli adı verilen tek sıralı epitelle döşeli ortasında ise kolloid materyal içeren farklı boyutlardaki tiroid folliküllerinden oluşmaktadır. Tiroid follikülleri tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Follikülü döşeyen hücrelerin apikal yüzleri lümende yer alan kolloid materyal ile bazal yüzleri ise bazal membran ile temas halindedir. Follikül epitel hücreleri, hafif bazofilik sitoplazmalı, büyük, oval, veziküler karakterde, sentrik ya da bazal membrana yakın yerleşimli nukleuslu ve bir ya da iki nukleol içermektedir. Follikülü döşeyen epitel sentez aktivitesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Aktif olmayan follikül hücreleri tek katlı yassı epitel özelliğinde olup follikül lümeni kolloid materyal ile dolu görünümündedir. Aktif sentez yapan follikül epitel hücresi tek katlı prizmatik karakterde olup follikül lümeninde kolloid materyal kullanıma bağlı olarak azalmaktadır. Follikül epitel hücreleri tarafından sentezlenen ve follikülün lümeninde biriktirilen PAS boyası ile pozitif reaksiyon veren iyotlu glikoprotein yapısında olan madde tiroglobulinden zengin kolloid materyaldir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlanarak lümende depolanır. Gerekliğinde tiroglobulinden ayrılarak tiroid follikül epitel hücrelerinin bazal yüzünden folliküllerin arasında yer alan interstisyel bağ dokusu içindeki kan ve lenf kapillerlerine boşaltılıp sistemik dolaşıma katılır. Tiroid bezi sentezlediği hormonu ekstrasellüler olarak depolayan tek endokrin organdır (3,4,9)

Ayrıca tiroid parankiminde bulunan follikül epitel hücreleri gibi endokrin fonksiyona sahip ikinci hücre tipi parafolliküler C hücreleridir. Bu hücreler follikül epitel hücrelerinden daha büyük boyutta, ekzantrik nukleuslu ve mitokondriden zengin hücreler olup, bunlar follikül epitelinin hücreleri arasında veya interstisyel bağ dokusu içinde bulunurlar. Parafolliküler C hücreleri hiçbir zaman follikül lümenine komşu olmazlar. İnterstisyel bağ doku içerisinde tek tek veya küçük gruplar halinde bulunurlar. Parafolliküler C hücrelerinden kan kalsiyum seviyesini düşüren ve kemiğin osteoklastlarca rezorpsiyon kapasitesini azaltan kalsitonin salgılanır. Salgıladıkları kalsitonini ekzositoz ile kapiller ağ aracılığıyla sistemik dolaşıma gönderirler (3,4).

Tiroid follikül epitel hücreleri embriyolojik olarak endoderm, parafolliküler C hücreleri ise nöral krest orjinli hücrelerdir. Ayrıca tiroid parankiminde bağ doku alanlarında pencere kapillerler, vazomotor ve sempatik sinir lifleri mevcuttur (3,4).

2.4. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi

Tiroid bezi, hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve onun kontrolünde hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) uyarımı ile kontrolü olarak uyarılarak triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonları salgılamaktadır. Tiroid bezinin salgıladığı hormonların %93'ü T4, %7 si ise T3 olarak salgılanmaktadır. Ancak salgılanan T4'ün büyük kısmı periferde vasküler dolaşımında T3' e çevrilerek etki gösterir (4-8).

T3 ve T4 sentezlenmesi öncelikle tiroglobulin adı verilen glikoprotein sentezlenmesi ile başlar. Tiroglobulin endoplazmik retikulum ve golgi içerisinde sentezlenip follikül içerisinde bulunan kolloid materyale aktarılan bir glikoproteindir. Bu tiroglobuline peptit bağıyla bağlı olan tirozin moleküllerinin gerekli durumlarda iyotlanması ve kondensasyonu ile T3 ve T4 sentezlenmektedir. Tiroglobulin tiroid follikül hücrelerinde sentezlenir ve ekzositoz yolu ile kolloid materyal içerisinde biriktirilir. Hormon salgılanma uyarısı geldiği zaman tiroglobulin içeren kolloid materyal follikül hücreleri içerisine pinositik veziküller aracılığıyla alınarak lizozomlarla birleşir. Proteaz enzimleri sayesinde T3 ve T4 hormonları üretir ve kapillerler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilir. Tiroid follikül hücreleri dolaşımda yer alan iyotun iyot pompası ile aktif transportu, tiroglobulin sentezlenmesi ve tiroglobulinden tiroid hormonları sentezlenmesi gibi üç ana fonksiyona sahiptir. Follikül hücrelerince sistemik dolaşımdan alınan iyot molekülü tirozin peroksidaz enzimi ile hızla okside edilerek tiroglobuline tutunmuş tirozine bağlanır. Bu şekilde üretilen monoiyodotirozin (MIT) tekrar iyotlanarak (DIT) diiyodotirozini oluşturmaktadır. İki tane DIT molekülü bir araya gelerek T4'ü oluştururken, bir adet MIT ve bir adet DIT molekülü birleşerek T3'ü oluşturur. Üretilen moleküllerden MIT ve DIT sistemik dolaşıma salgılanmazken T3 ve T4 kapillerler aracılığıyla dolaşıma verilir (4-8).

Tiroid hormonlarının sentezlenmesi için diyetle iyot alınması şarttır. Günlük tiroid bezi normal fonksiyonları yerine getirebilmek için en az 150 uq iyot, ortalama ise 500 uq miktarında iyot alınması gerekmektedir. Alınan iyot tiroid hormonları üretimi için kullanılmaktadır. Üretilen bu hormonlar daha sonra işlevleri sona erince karaciğer ve böbrekte metabolize edilirler. (4-8).

2.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşımında Taşınması

Normalde plazma T4 düzeyi 8 uq/dL iken, T3 düzeyi 0,15 uq/dL civarındadır. Her iki molekülün de büyük kısmı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınmaktadır. Ancak fizyolojik olarak etkin tiroid hormonları serbest olarak plazma proteinlerine bağlanmadan dolaşan az miktardaki kısımlardır. Bu seviye vücudun ihtiyacına göre ayarlanmakta olup plazma proteinlerine bağlı olan ve serbest olan kısımlar arasında bir dengede tutulmaktadır. Tiroid hormonlarını bağlayan plazma proteinleri albumin, tiroksin bağlayan prealbumin ve tiroksin bağlayan globulindir. Bu üç proteinden tiroid hormonları bağlama afinitesi en yüksek olan tiroksin bağlayan globulindir. Normalde plazma T4 düzeyinin ancak %0.02 kadarı, T3'ün ise %0,2 kadarı serbest olarak dolaşmaktadır. Dolaşımda T4 hormonun %45'i, T3'e çevrilerek etki etmektedir. Yani tiroid hormonun asıl etki gösteren kısmı serbest triiyodotironindir (sT3). Dolaşımdaki T3'ün sadece %13'ü tiroid bezi tarafından sentezlenmekte, olup geri kalan büyük kısmı 5-deiyodinaz enzimi ile katalizlenen T4'ün deiyodinizasyonundan elde edilmektedir. Bu enzimin 3 alt tipi vardır; tip I karaciğer ve böbrekte, tip II beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda, tip III ise plasenta ve beyinde yer almaktadır. T3'ün yarı ömrü T4'e göre daha kısa olup etkinliği 4 kat daha fazladır (5-8).

Tiroid hormonları salgılanması özellikle kandaki sT3 ve serbest tiroksin (sT4) düzeyine bağlı olarak TSH kontrolündedir. Bu hormon seviyelerinde olası düşüş durumlarında artan TSH ile tiroid bezi hormon sentezlemesi için uyarılır. Tam tersi olarak artmış sT3 ve sT4 durumlarında TSH salgılanması baskılanır ve tiroiz bezinin hormon üretimi durdurulmaktadır. Tiroid bezi vücudun 2-3 ay boyunca ihtiyacı olacak hormon miktarını depolayabilmektedir. Dolayısıyla olası tiroid bezi hormon üretim azlığı yaratan durumlarda hormon seviyesindeki düşmeler hemen görülmemektedir (6-8).

2.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonları hücre nükleusunda bulunan reseptörleri aktive ederek etki gösterirler. Tiroid hormonları uyarımı sonrasında hücre bazında mitokondri sayı ve aktivite artışı, hücresel protein sentez artışı, metabolik aktivite ve bazal metabolizma hızı artışı meydana gelmektedir. Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasında glikolizi ve glukoneogenezi uyarıcı etki ile kan glukoz düzeyini artırıcı etkiler göstermektedir. Yağ metabolizmasında lipolizi ve serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu artırıcı etkiler meydana getirmektedir. Ayrıca tiroid hormonlarının uyarımı plazmada kolesterol ve trigliserid miktarını azaltmaktadır (5-8).

Tiroid hormonlarının kandaki seviyesinin artışı ya da azalması sonucunda hastalarda çeşitli klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Serbest tiroid hormonlarının kanda fazla olarak izlendiği durumda hipertiroidi klinik tablosu meydana gelirken, serbest tiroid hormonlarının dolaşımında azaldığı durumlarda ise hipotiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır (5-8) (Tablo 1).

Tablo 1. Hipertiroidi ve Hipotiroidi Klinik Bulguları

Hipertiroidi Klinik Bulguları	Hipotiroidi Klinik Bulguları
Taşikardi	Bradikardi
Kilo kaybı	Kilo alımı
Aşırı terleme-sıcak intoleransı	Üşüme
Parmaklarda tremor	Yorgunluk uyku hali
Diyare	Konstipasyon
Ekzoftalmi	Miksödem tablosu
Sinirlilik	Çocuklarda mental gerilik

2.7. Hipertiroidi ve Hipotiroidi Nedenleri

Primer hipertiroidi, tiroid bezi kökenli nedenlerden dolayı tiroid hormonları artışı ile karakterize hipertiroidi tablosunun ortaya çıkmasıdır. Burada neden olan hastalık tiroid bezi kaynaklı olması ile sekonder yani tiroid bezi dışı kaynaklı hipertiroididen ayrılmaktadır (5-8,10) (Tablo 2).

Tablo 2.Primer ve Sekonder Hipertiroidi Nedenleri

Primer hipertiroidi	Sekonder hipertiroidi
<ul style="list-style-type: none">• Graves Hastalığı• Multinodüler Guatr• Hiperfonksiyone adenom• Tiroid Karsinomu• İyot ile İndüklenen Hipertiroidizm	<ul style="list-style-type: none">• TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu

Primer hipotiroidi, tiroid bezi kökenli nedenlerden dolayı tiroid hormonlarının azalması ile karakterize hipotiroidi tablosunun ortaya çıkmasıdır. Burada neden olan hastalık tiroid bezi kaynaklı olması ile sekonder yani tiroid bezi dışı kaynaklı hipotiroididen ayrılmaktadır (5-8,10) (Tablo 3).

Tablo 3. Primer ve sekonder hipotiroidi nedenleri

Primer Hipotiroidi	Sekonder Hipotiroidi
<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün Hipotiroidizm (Hashimoto Tiroiditi)• Tiroidektomi veya radyoterapi sonrası• Tiroid Hormon Rezistan Sendromu• Tiroid Agenezisi veya Hipoplazisi• İyot Yetersizliği• İlaçlar (lityum)• Konjenital Tiroid Hormon Sentez Defektleri	<ul style="list-style-type: none">• Hipofiz yetmezliği

2.7.1. Graves Hastalığı:

20 ile 40 yaşları arasında kadınlarda sık olarak görülen Graves hastalığı endojen hipertiroidizm nedenleri arasında en sık karşımıza çıkan hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olan Graves hastalığından TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorlar sorumludur. Sürekli uyarılan tiroid bezinde aşırı büyüme, kanlanma artışı ve fazla miktarda tiroid hormonu üretilmesi sonucunda hipertiroidi tablosu ortaya çıkmaktadır (8,10,11,13).

Makroskopik olarak tiroid bezinin incelenmesinde nodül yapıları izlenmeksizin diffüz tarzda büyüme ve kanlanma artışı dikkati çekmektedir. Mikroskopik incelemede follikül hücrelerinde hiperplazi ile aşırı kolloid kullanıma bağlı olarak folliküller içerisindeki kolloid materyalde yeniklikler izlenmektedir (9-11,13).

2.7.2. Multinodüler Guatr

Multinodüler guatr (MNG) tiroid bezinde farklı büyüklüklerde multipl nodüllerin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Genelde iyot eksikliği olan bölgelerde kompensatuar mekanizma ile tiroid bezinin hiperplazi ve hipertrofiye uğraması ile oluşmaktadır (8,10,11).

Makroskopik incelemede kolloidden zengin, farklı boyutlarda, sarı renkte, çevreden düzgün sınırlı multipl nodüller izlenmektedir. Bu nodüllerde yer yer kanama alanları ile kalsifikasyon alanları izlenebilmektedir. Mikroskopik incelemede ise kolloidden zengin, farklı boyutlarda tek sıralı epitel hücreleri ile döşeli folliküllerden oluşan çok sayıda nodül yapısı izlenmektedir.(8,9-11) (Resim 1).

2.8. Tiroiditler

Genel olarak tiroid bezinde izlenen iltihap sonucunda bazen hipertiroidi bazen hipotiroidi tabloları oluşturan hastalıkların oluşturduğu gruptur. Ancak bazen tiroidit tablosuna rağmen tiroid hormonlarında herhangi bir bozulma olmaksızın hastalar ötiroidik tabloda olabilmektedir. (9-11,13).

2.8.1 Hashimoto Tiroiditi

40-60 yaş arasında kadınlarda sık görülen otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi, iyot ile beslenmenin yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Patogenezinden tiroid bezindeki TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikorlar olan antitiroglobulin antikoru, antitiroid peroksidaz sorumlu tutulmaktadır. Klinik tablo genel olarak hipotirodi olarak karşımıza çıkmaktadır (8,10,11,13-15).

Makroskopik incelemede tiroid bezi parankimi genel olarak kolloiden fakir, biraz sert kıvamında, soluk kirli beyaz renktedir. Mikroskopik incelemede tiroid bezinde geniş eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, belirgin nukleollü onkositik karakterde Hurtle hücreleri ile çok yaygın germinal merkezleri belirginleşmiş lenfoid folliküller izlenmektedir. Ayrıca plazma hücreleri ile stromada yer yer fibrozis sahaları da izlenebilmektedir (9-11,13,15) (Resim 2).

2.8.2. Subakut (Granulomatöz) Tiroidit

Genelde 30-50 yaş civarında, daha sık olarak kadınlarda, viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkmaktadır. Vücutta ateş ve halsizlik tabloları yanısıra tiroid bezinde ağrı, ısı artışı, kızarıklık ile tiroid bezinin tek veya bilateral büyümesi ile kendini göstermektedir. Hastalık 2-6 hafta içerisinde kendiliğinden gerilemektedir (8,10,11,13).

Mikroskopik incelemede follikül yapılarında harabiyet ve bunun neticesinde folikül lümenlerinden çevreye sızan kolloid materyal ile tiroid parankiminde yoğun nötrofil lökositleri de içeren mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ile multinükleer dev hücreler izlenmektedir (9-11).

2.8.3. Subakut Lenfositik (Postpartum) Tiroidit

Sıklıkla orta yaş kadınlarda postpartum dönemde karşımıza çıkan bu durumun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Klinik tablo çok değişken olabilmektedir. Tiroid bezi ağrısız diffüz olarak büyümüştür (8,10,11).

Mikroskopik incelemede yer yer germinal merkez oluşturmuş lenfoid agregatlar ile plazma hücreleri içeren tiroid bezi parankimi izlenmektedir (9-11).

2.8.4. Riedel Tiroiditi

Genelde 30-60 yaş aralığında kadınlarda görülen ve etiolojisi tam olarak bilinmeyen nadir görülen riedel tiroiditisinde fizik muyanede palpasyonda taş gibi sert tiroid bezi izlenmektedir. Bu özelliğinden dolayı klinik muayenede anaplastik tiroid karsinomu açısından şüphe uyandırmaktadır (9-11,13)

Mikroskopik incelemede ise tiroid parankiminde kronik inflamasyon ve yaygın olarak fibrozis sahalari dikkati çekmektedir (9-11).

2.8.5. Akut Tiroidit (Süpüratif Tiroidit)

Nadir görülen bu hastalık genelde üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonuna sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. En sık etken stafilokokus aureustur. Çocuklarda ve kadınlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Fizik muayenede palpasyonda genelde tek taraflı bazen ise bilateral olarak şişmiş, ağrılı, kızarıklık ve ısı artışı gösteren tiroid bezi izlenmektedir. Tiroid bezine yapılan ince iğne aspirasyonunda enjektöre yoğun püy materyali gelmesi karakteristik tablosudur (8-11,13).

2.9.Tiroid Tümörleri

Tablo 4. Tiroid Nodülleri Ayırıcı Tanı

Benign	Malign
Kolloidal guatr (Multinodüler guatr, Nodüler guatr)	Differansiye karsinomlar (Tiroid papiller karsinomu, Folliküler karsinom)
Tiroid kisti	Az differansiye tiroid karsinomu
Adenom (folliküler adenom)	Andifferansiye (Anaplastik) tiroid karsinomu
Hashimoto Tiroiditi	Medüller karsinom
Granulomatöz Tiroidit	Skuamöz hücreli karsinom
Teratom	Müsinöz karsinom
Lipom	Lenfoma
	Metastatik tümörler
	Sarkom

Tiroid nodülleri ayırıcı tanısında kolloidal guatr, adenomlar, tiroidit tabloları, teratom ve lipom gibi benign durumların yanısıra tiroid follikül hücrelerinden köken alan tiroid papiller karsinomu, folliküler karsinom, az differansiye karsinom, anaplastik karsinom, parafolliküler C hücrelerinden köken alan medüller karsinom, skuamöz hücreli karsinom, müsinöz karsinom, lenfoma, sarkomlar ile metastatik tümörler gibi malign durumlar yer almaktadır (10,11,13)(Tablo 4).

2.9.1 Folliküler Adenom

Tiroid bezinde tek ve büyük bir nodül olarak karşımıza çıkan tiroid adenomu, çoğunlukla ağrısız nonfonksiyonel kitlelerdir. Ancak bu nodülün boyutları büyürse tiroid çevresi dokulara bası semptomları ile ortaya çıkabilmektedir. (10, 11)

Makroskopik incelemede kalın bir kapsülle çevrili ve çevreden düzgün sınırla ayrılmış nodül olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikroskopik incelemede çevre tiroid parankiminden daha farklı morfolojik bir görünüme sahip, mikrofolliküler mimaride, çevre parankimden iyi gelişmiş, kalın fibröz bir kapsül yapısı ile ayrılma gösteren nodül izlenmektedir. Bu nodülde hiçbir alanda kapsül veya damar invazyon bulgusu gözlenmemektedir. (9-11,16) (Resim 3).

Folliküler adenom Hurtle hücreli varyant (FAHHV) ise folliküler adenomaya benzer özelliklere sahip olup nodülü meydana getiren hücreler geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı, nükleoları belirgin onkositik karakterde Hurtle hücreleridir. Onkositik değişiklik birçok benign ya da neoplastik durumda da karşımıza çıkabilmektedir. FAHHV'ta çevre tiroid parankiminden iyi gelişmiş kalın fibröz bir kapsül yapısı ile ayrılma gösteren benign karakterde nodül izlenmekte olup hiçbir alanda kapsül veya damar invazyon bulgusu görülmemektedir. (9-11,17) (Resim 4).

2.9.2.Tiroid Kanseri

Endokrin sistemin en çok görülen kanseri olan tiroid kanserlerinin görülme sıklığı son zamanlarda gittikçe artmaktadır. Günümüzde tiroid kanserlerinin görülme sıklığının artış nedeni tam olarak bilinmese de radyasyon maruziyeti öyküsü ve tıbbi tanı imkanlarının artışı üzerinde durulmaktadır. Görülme sıklığı 9/100.000'dir. Tiroid kanserlerinin görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. Ancak 50 yaşından sonra plato çizmektedir. Genel olarak kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde izlenen tiroid nodüllerinin kanser çıkma ihtimali daha yüksek düzeydedir. Mortalite tiroid kanserlerinin tipine bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak düşük olup, ortalama 9/1.000.000 civarındadır (10, 11, 18-20).

Tablo 5. Tiroid Karsinom Görülme Riskini Artıran Durumlar

- ✓ Soliter ve tek nodül olması
- ✓ Genç hastada nodül olması
- ✓ Erkek hasta
- ✓ Radyasyon maruziyet öyküsü
- ✓ Tiroid sintigrafisinde soğuk nodül varlığı
- ✓ Hashimoto tiroiditi öyküsü
- ✓ Aile öyküsü
- ✓ RET protoonkogen mutasyonu,
- ✓ Nodül boyutunun 4 cm'den büyük olması

Tiroid nodülü izlenen hastalarda nodülün tek ve solid karakterde olması, sintigrafide soğuk nodülün izlenmesi, nodülün 4 cm'den büyük olması, hastanın genç olması, erkek cinsiyeti, boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü, Hashimoto tiroiditi öyküsü varlığı, ailede tiroid kanser öyküsü varlığı durumlarında tiroid kanseri daha sık olarak görülmektedir (10,11, 20) (Tablo 5).

a.Tiroid Papiller Karsinomu

Tiroidin en sık görülen malignitesi tiroid papiller karsinomu olup, tüm tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturmaktadır. Herhangi bir yaşta görülebilse de genelde 40 yaş civarında kadınlarda daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bilinen en önemli risk faktörü boyun bölgesine radyasyon maruziyetidir (19). Ayrıca iyottan fakir beslenme, aile öyküsü, Hashimoto tiroiditi öyküsü, hormonal sorunlar da etiyolojide rol oynamaktadır. Bazen palpabl tiroid nodülü şeklinde bazen de nonpalpabl tiroid nodüllerinin ultrasonografisi ile tanınması sırasında ya da tamamen tesadüf eseri otopside saptanmaktadır. Yapılan otopsilerin %25'inde tiroid papiller karsinom odağına rastlanmaktadır. Fakat bunlar çok küçük boyutlu milimetrik tümör odaklarıdır (10,11).

Tiroid papiller karsinomu lenfatik yol ile yayılma eğiliminde olup nadir de olsa kemik ve akciğere de metastaz yapabilmektedirler (9,19,21). Yavaş seyirli bir tümör olması nedeniyle tiroid papiller karsinomun erken evrede saptanma oranı çok düşük seviyelerdedir. Yavaş seyirli tümör olması nedeniyle mortalite oranı düşüktür. 20 yıllık sağ kalım oranı %90 civarındadır (9,21). Tümörün prognostik faktörleri

tümörün boyutu, ekstratiroidal yayılım olması, lenf nodu tutulumu, damar invazyonu, multifokal tümör odakları ve agresif histolojik alt tipi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (21).

Tiroid bezinde makroskopik olarak birkaç milimetreden çok büyük boyutlara kadar ulaşabilen solid karakterde, gri beyaz renkte, çevreden düzensiz sınırlı tümör sahaları izlenmektedir (9-11).

Mikroskopik incelemede tiroid papiller karsinomu için karakteristik nükleer özelliklere sahip, gerçek bir fibrovasküler kor yapısı içeren papiller yapılardan oluşan tümör sahası izlenmektedir. Ancak her zaman papiller konfigürasyon olmayabilmekte bazen folliküler ya da mikst papiller ve folliküler paternler de görülebilmektedir. Tümör odağındaki tiroid follikül hücrelerinde karakteristیک nükleer özellikler izlenmektedir. Ancak bu tariflenen nükleer özelliklerin herhangi birinin tek başına olması yeterli olmamakta ancak bu nükleer özelliklerin birçoğunun beraber olması durumunda tanı verilebilmektedir. Ayrıca tümöre yer yer distrofik kalsifikasyon alanları olan psammoma cisimleri de eşlik etmektedir. Tümör odağında genel olarak kolloid materyal azalmış olarak izlenmektedir (9-11)(Tablo 6). Tariflenen nükleer özelliklere sahip olup herhangi bir varyantın özelliklerini taşımayan tiroid papiller karsinomu olguları klasik varyant olarak adlandırılmaktadır. (9)(Resim 7 ve 8).

Tablo 6. Tiroid Papiller Karsinomu Nükleer Özellikleri

- ✓ Follikül hücrelerinin soluk nukleuslu olması (çok soluk tozsu kromatin paterni)
- ✓ Follikül hücrelerinde "overlapping" bulgusu (nükleer üst üste binme) (Resim 6)
- ✓ Follikül hücrelerinde intranükleer psödoinklüzyon varlığı (sitoplazmik invajinasyon)
- ✓ Follikül hücrelerinde intranükleer "groove" varlığı (nükleer yarıklanma)(Resim 5)
- ✓ Follikül hücrelerinde kalın nükleer membran izlenmesi,
- ✓ Follikül hücrelerinde nükleer membran düzensizliği
- ✓ Follikül hücrelerinde periferik nükleol varlığı
- ✓ Follikül hücrelerinin "elonge" (iğsilenme) şekilde olması

Tablo 7. Tiroid Papiller Karsinomu Varyantları

1. Folliküler varyant
2. Papiller mikrokarsinoma
3. Tall cell (yüksek kolumnar hücreli) varyant
4. Onkositik Hücreli varyant
5. Diffüz Sklerozan varyant
6. Makrofolliküler varyant
7. Kolumnar Hücreli varyant
8. Solid varyant
9. Berrak Hücreli varyant
10. Kribriform-Morular varyant
11. Mikropapiller varyant:

Tiroid papiller karsinomu bazı alt tiplere ayrılmaktadır. Bu varyantların histopatolojik görünüşleri, prognozları ve klinik seyirleri farklı olduğu için bu ayrım önem taşımaktadır (9,22)(Tablo 7).

1-Folliküler Varyant:

Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (FVPTK), en sık görülen varyant olup tüm tiroid papiller karsinomların %20-30' unu oluşturmaktadır. Histomorfolojik olarak tiroid papiller karsinom odağı belirgin bir kapsül yapısı ile çevrelenmiştir. Bu nedenle folliküler adenom veya karsinomdan ayırt etmek çok önemlidir. Tümör hücrelerinde tiroid papiller karsinomu için tariflenen karakteristik nükleer özelliklerin varlığı ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (9, 22, 23).

2-Papiller Mikrokarsinoma:

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 1 cm'den daha küçük boyutlarda izlenen tiroid papiller karsinom odaklarına, papiller mikrokarsinom tanısı verilmektedir. Genelde rastlantısal olarak saptansa da nadiren lenf düğümü metastazı ile de kendini gösterebilmektedir (9,22,24,26)

3-Tall Cell Varyant:

En agresif varyant olan tall cell varyant, tiroid papiller karsinomunun karakteristik nükleer özelliklerine sahip, uzun eozinofilik sitoplazmalı (yükseklik/en oranı üçten fazla) hücrelerden oluşmaktadır. Metastaz, nüks ve mortalite oranı yüksek seyretmektedir (9,22).

4-Onkositik Varyant:

Tümör, tiroid papiller karsinomunun karakteristik nükleer özelliklerine sahip büyük, geniş, granüler eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nukleollü Hurtle hücrelerinden oluşmaktadır. Onkositik varyant tiroid papiller karsinomu ile folliküler karsinom Hurtle hücreli varyant (FKHHV) ayırıcı tanısı önemlidir. FKHHV'da, tiroid papiller karsinomunda izlenen karakteristik nükleer özellikler görülmez. Hashimoto tiroiditi de ayırıcı tanıda ikinci önemli nokta olup, Hashimoto tiroiditisinde germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküler ile Hurtle hücreleri izlenirken tiroid papiller karsinomunda izlenen nükleer özellikler görülmez (9,22).

5-Diffüz Sklerozan Varyant:

Daha sık olarak 15-30 yaş arasında gençlerde görülmektedir. Belirgin bir kapsül yapısı izlenmeksizin, tek veya her iki tiroid lobunu diffüz tarzda infiltre etmiş, fibrotik stromaya sahip tiroid papiller karsinomu odağı izlenmektedir. Tümörde sıklıkla lenfositik hücre infiltrasyonu, psammom cisimler ve skuamöz metaplazi odakları görülebilmektedir. Genelde predispozan faktör olarak lenfositik tiroiditis zemini karşımıza çıkmaktadır (9,22).

6-Makrofolliküler Varyant:

Tiroid papiller karsinomunun karakteristik nükleer özellikleri ile döşeli hücrelerden oluşan makrofollikler izlenmektedir. Tümör odağının %50'sinden fazlası makrofolliküllerden oluşmaktadır. Makrofollikül yapılarının baskın olması nedeniyle özellikle küçük büyütmede koloidal nodül ile karışabilmektedir. Buna dikkat etmek ve follikül hücrelerinin nükleer özelliklerini dikkatle incelemek gerekmektedir (9,22,25).

7-Kolumnar Hücreli Varyant:

Çok nadir olarak görülmekte olup tüm tiroid papiller karsinomların %0,2'ini oluşturmaktadır. Tümör hücreleri elonge, subnükleer veya supranükleer sitoplazmik vakuoller içeren psödostratifiye karakterdedir. Bazı yazarlar bu varyantı tall cell varyant tiroid papiller karsinomun ekstrem bir formu olarak kabul etmektedir. Papiller, folliküler, trabeküler veya solid patern görülebilmektedir. Karakteristik tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri sık olarak görülmemektedir. Genelde agresif bir davranış sergilemektedir (22).

8-Solid Varyant:

Karakteristik tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklere sahip tümör hücrelerinin solid adalar yapmasından oluşmaktadır. Tüm tiroid papiller karsinomların %3'ünü oluşturmaktadır. Genelde genç erişkinlerde görülmektedir. (22).

9-Berrak Hücreli Varyant:

Oldukça nadir görülen bu varyant karakteristik tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Bazı olgularda bu hücreler PAS boyası ile pozitif boyanmaktadır. Yer yer papiller organizasyon yer yer ise folliküler ve insular organizasyon izlenmektedir (22).

10-Kribriform-Morular Varyant:

Kribriform yapıların belirgin izlendiği yüksek kolumnar ya da kübik epitelle döşeli tümör alanlarına yer yer skuamoz alanlar veya morular eşlik etmektedir. Follikül hücreleri sık olarak psödoinklüzyon ve groove formasyonları içeren, nükleer membran kalınlığı gösteren atipik hücreler karakterindedir. Bu varyantta vasküler invazyon sık olup lenf nodu metastazı da görülebilmektedir. Diğer tiroid papiller karsinomu varyantlarına göre daha agresif bir seyir sergilemektedir. Genelde familial adenomatozis polipozis sendromundan sorumlu olan APC gen mutasyonu taşıyan insanlarda sık olarak görülmektedir (9,22).

11-Mikropapiller Varyant:

Genelde 65 yaş civarında görülmekle birlikte tüm tiroid papiller karsinomların % 2'sinden daha azını oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak gerçek bir fibrovasküler kora sahip olmayan mikropapiller yapıları eozinofilik sitoplazmalı, nukleus/sitoplazma oranı düşük hücreler döşemektedir.

Tiroid papiller karsinomların %80'inden fazlasında sitokeratin 19 (CK19) ile diffüz ve kuvvetli ekspresyon izlenmektedir (41). Ancak normal tiroid follikül epitel hücrelerinde de CK19 ile ekspresyon izlenebilmektedir. Yani tek başına değerlendirilmeyip sitolojik olarak şüpheli alanlarda kullanılması tanıda yardımcı olmaktadır (9). Galektin-3 tiroid papiller karsinomu da dahil olmak üzere birçok malign tiroid tümöründe kuvvetli sitoplazmik ve nükleer ekspresyon göstermektedir (42). Ayrıca tiroid papiller karsinomların çoğunda HBME-1 ile ince luminal paternde ekspresyon mevcuttur. Ancak onkositik varyantta sitoplazmik ekspresyon görülmektedir. Normal tiroid follikül hücreleri genelde HBME-1 ile negatiftir. (9,40). HBME-1 %96 seviyesinde özgüllük ve %80 seviyesinde duyarlılık oranlarına sahip olup tiroid papiller karsinomunda en yararlı olan imminohistokimyasal parametredir (9,43).

b. Folliküler Karsinom:

Tiroid kanserlerinin %5-10'u folliküler karsinom olup daha çok endemik olarak iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde karşımıza çıkmaktadır. Orta ve ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülmektedir (9-11,19)

Makroskopik incelemede tiroid bezinde genelde büyük boyutlarda bazen ise daha küçük boyutlarda baskın tek tiroid nodülü izlenmektedir. Ancak bu nodülü makroskopik olarak folliküler adenomdan ayırt etmek çok zordur bu nedenle kesin ayırım detaylı mikroskopik inceleme ile elde edilmektedir (9-11).

Mikroskopik incelemede tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri olmaksızın belirgin kalın fibröz bir kapsül yapısı ile çevrelenmiş ve kapsül dışı tiroid parankiminden belirgin farklı bir morfolojik görünüme sahip, kapsül veya damar invazyonu gösteren tümör nodülü şeklinde karşımıza çıkmaktadır (9,16). (Resim 9 ve 10).

Foliküler adenom ile folliküler karsinomun ayırımını yapmak bazen çok zor olabilmektedir. Folliküler adenomda asla kapsül veya damar invazyon bulgusu izlenmemektedir. Folliküler adenom ile folliküler karsinom ayırımı TİİAB incelemesinde yapılamamakta, ancak tiroidektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ile yapılabilmektedir (9-11,16).

Foliküler karsinom hematojen yolla yayılım yapmakta olup, en sık akciğere metastaz yapma eğilimindedir (28). Hastaların bir kısmı uzak organ metastazı ile başvurmaktadır. Mortalite oranı tiroid papiller karsinomundan daha yüksektir. Tümörün boyutu, vasküler invazyon varlığı, ileri yaş kötü prognoza işaret etmektedir (10,11,21).

İmmünohistokimyasal olarak benign ve malign folliküler lezyonların ayırımına yardımcı olmak için galektin-3 ve HBME-1 kullanılmaktadır. Galektin-3 folliküler karsinom da dahil olmak üzere malign tiroid tümörlerinde daha fazla eksprese edilmekte olup folliküler karsinom olgularının %45-90'ında eksprese edilmektedir. Folliküler adenomlarda ise galektin-3 ekspresyonu sık görülmeyp % 0-37 seviyelerindedir (9). Galektin-3 ekspresyonu hiperplastik nodül, nodüler guatr ve normal follikül epitelinde genel olarak görülmez. Ancak bir araştırma hiperplastik nodüllerin %50'sinde galektin-3 eksprese edildiğini gösterilmiştir (38). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda HMBE-1'in follikül hücresi kökenli malign tümörlerde %50-100 oranında eksprese edildiği belirtilmiştir (9,39,40).

Hurtle hücreli tiroid karsinomu, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre folliküler karsinomun alt birimi olsa da bazı araştırmacılar ayrı bir tiroid kanser türü olduğunu iddia etmektedirler. FKHHV'da; geniş, granüler sitoplazmalı, belirgin nukleollü Hurtle hücrelerinden oluşan kalın fibröz kapsülle çevrili tümöral nodülde, kapsül veya damar invazyon bulgusu izlenmektedir. Bazı araştırmacıların FKHHV'ı farklı bir alt tip olarak adlandırmasının nedeni; daha sık boyun lenf nodu metastazı ve daha sık nüks yapmasından kaynaklanmaktadır (9,17,19) (Resim 11).

c. Az Differansiye Tiroid Karsinomu:

Tiroidin iyi differansiye tiroid papiller karsinomu ve folliküler karsinomları ile anaplastik tiroid karsinomu arasında yer alan follikül hücre kökenli bir karsinomdur. Bu kanser türü oldukça agresif davranış göstermekte olup, tanı anında metastaz ve damar invazyon bulgusu sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör sahaları ayrıntılı olarak incelendiğinde bazen fokal alanlarda iyi differansiye tiroid karsinom alanları izlenebilmektedir. Ancak bazen tümör tamamen az differansiye tiroid karsinomundan oluşmaktadır (9,29).

Mikroskopik incelemede sıklıkla solid, yuvalanmalar ya da adalar tarzında gelişim paterni gösteren, küçük uniform boyutlu, hafif pleomorfik tümör hücreleri izlenmektedir. Mikroskopik görünüm yer yer medüller karsinomaya benzemekte bu patern nedeniyle insular karsinom terminolojisi kullanılmaktadır. Kolloid materyalden çok fakir olup tümörde sık mitoz sahalar ile yer yer nekroz alanları izlenmektedir. Anaplastik tiroid karsinomunun tersine az differansiye tiroid karsinomunda bizar hücreler ve dev hücreler görülmemektedir (9,29)(Resim 12, 13).

İmmünohistokimyasal panelde az differansiye tiroid karsinomu, Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1) ve tiroglobulin ile fokal pozitif iken, keratin ile yaygın ekspresyon göstermektedir. TTF-1 ve tiroglobulin ile ekspresyon izlenmesi sayesinde anaplastik tiroid karsinomundan ayrımı daha rahat yapılabilmektedir. Medüller karsinomdan ayrımında ise az differansiye tiroid karsinomunun kalsitonin, kromogranin-A ve Karsino Embriyojenik Antijen (CEA) ile negatif olması yardımcıdır (9,29).

d. Anaplastik/Andifferansiye Tiroid Karsinomu:

Tiroid kanserlerinin % 1'ini oluşturan anaplastik tiroid karsinomu follikül epitel hücrelerinden köken alan kötü differansiye ve en agresif tiroid kanseri tipidir. Fizik muayenede genelde 60 yaşından sonra hızlı büyüyen, taş gibi sert tiroid bezi ile karşımıza çıkmaktadır. Tanı konduğu anda sıklıkla servikal lenf nodu tutulumu, akciğerde metastaz, ekstratiroidal yayılım ve tiroid çevre dokularına infiltrasyon mevcuttur. Prognozu çok kötü olup hastaların çoğu 6 ay içerisinde ölmektedir.

(9-11,29,30). Prognoza en çok etki eden faktörler yaş ve etkin cerrahi operasyondur. Erken yaş iyi prognozlu faktör olsa da anaplastik tiroid karsinomu olgularının çoğu ileri yaşta görülmektedir. Cerrahi operasyonda ise rezide tümör dokusu bırakılması prognoza direkt etki etmektedir (30).

Makroskopik olarak tiroid bezinde taş gibi sert, solid karakterde, gri, beyaz renkte, düzensiz sınırlı tümör sahası izlenmektedir. Mikroskopik incelemede büyük, pleomorfik, devasa boyutlu, hiperkromatik, yer yer epitelooid yer yer ise iğsi şekil almış atipik karakterde hücrelerden oluşan tümör izlenmektedir. Tümörde geniş nekroz ve hemoraji sahalrı, yüksek atipik mitoz oranı ve vasküler invazyon bulgusu sık olarak görülmektedir (9,29,31). Anaplastik tiroid karsinomu büyük pleomorfik dev hücreli tip, sarkomatoid tip, mikst tip, küçük hücreli tip olmak üzere 4 alt tipe ayrılmaktadır (9) (Resim 14 ve 15).

İmmünohistokimyasal boyamada, anaplastik karsinomu pansitokeratin ve vimentin ile sıklıkla pozitif olup, TTF-1 ve tiroglobulin ile negatiftir (9,29,31).

e. Medüller Tiroid Karsinomu:

Tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturan medüller tiroid karsinomu sıklıkla 50-60 yaş civarında kadınlarda karşımıza çıkmaktadır. Medüller tiroid karsinomu nöroendokrin kökenli bir tümör olup parafoliküler yerleşimli C hücrelerinden köken almaktadır. Familial veya sporadik olarak gelişebilmektedir. %25'i herediter olarak görülmektedir. RET protoonkogen mutasyonunun sorumlu olduğu olgularda multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu görülebilmektedir (9-11,19,32)

Yükselmiş serum kalsitonin düzeyi medüller tiroid karsinomunu akla getirmektedir. Serum kalsitonin düzeyi, medüller tiroid karsinomu nedeni ile opere olan hastalarda tümörün nüks durumu takibi için de kullanılabilir. Sıklıkla hematogen yolla metastaz yapmaktadır. Prognozu diğer iyi differansiye tiroid karsinomlarına göre kötüdür. Hastanın ileri yaşta olması, tümörün boyutu, uzak organ metastaz varlığı, erkek cinsiyet, tiroid dışı yayılım varlığı, damar invazyon bulgusu ve operasyon sonrası rezidüe tümör dokusu kalması kötü prognoza işaret etmektedir (9-11,19).

Makroskopik incelemede tiroid bezinde sert kıvamda, solid karakterde, gri, beyaz renkte, sınırları düzensiz tümör sahası izlenmektedir. Mikroskopik incelemede tiroid bezinde fibröz bantlarla ayrılmış, yuvalanmalar, adalar ve kordonlar halinde, küçük yuvarlak, yer yer içsilenmeler gösteren, hiperkromatik, yoğun granüler kromatin paternli, tuz-biber manzarası gösteren atipik hücrelerin oluşturduğu tümör görülmektedir. Tümörde yer yer mitoz ve nekroz alanları da izlenebilmektedir. Nadir olmayarak amiloid materyal birikimi mevcuttur. Amiloid materyal birikimi fazla salgılanan kalsitoninin yapısal değişikliğe uğraması ile oluşmakta ve uygulanan histokimyasal Kongo-Red boyası yardımı ile saptanabilmektedir. Medüller tiroid karsinomunun prekürsör lezyonunun parafoliküler C hücre hiperplazisi olduğu bilinmektedir (9-11)

İmmünohistokimyasal panelde medüller karsinomu tiroglobulin ile negatif olup, TTF-1, kalsitonin, CEA, kromogranin-A ve sinaptofizinin ile pozitifdir (9).

e. Tiroid lenfoması:

Tiroidin primer lenfoması çok ender olarak karşımıza çıkmaktadır. Predispozan faktör olarak Hashimoto tiroiditis zemininde gelişebilmektedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Klinik olarak son zamanlarda hızla büyüyen tiroid bezi durumunda akla primer tiroid lenfomasını getirmek gerekmektedir. Lenfoma alt tiplerinden en sık olarak Non-hodgkin Diffüz Büyük B hücreli tipi görülmektedir (9,19).

2.10. Tiroid Tümörlerinde Tanı Yöntemleri

Tiroid nodüllerinin ve tümörlerinin tanısında hastanın öyküsü, fizik muayenesi, tiroid hormon düzeyleri yanı sıra ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde yapılan TİİAB incelemesi kullanılmaktadır. Fizik muayenede tiroid muayenesinde palpasyonda ele gelen nodül olması, tiroid bezinin sert kıvamda olması ve son zamanlarda tiroid bezinde hızlı büyüme öyküsünün mevcut olması durumlarında tiroid bezi maligniteleri açısından risk taşımaktadır. Ağrılı tiroid bezinin olması tiroidit lehine düşündürmektedir. Ayrıca boyun bölgesinde ortaya çıkan tümöral lenf nodularında da tiroid bezi tümörleri sorgulanması gerekmektedir (33).

Tiroid hormonları, kalsitonin ve tiroglobulin düzeyleri ölçümleri direkt olarak tirodin nodülleri hakkında bilgi vermesede hormonal bozukluğa neden olan bir durumun olup olmadığını anlayarak daha ileri inceleme gerekliliği hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olmaktadır. Ancak bazı tiroid tümörleri tiroid hormonlarında hiçbir değişikliğe yol açmazlar. Tiroglobulin yüksekliği, iyi differansiye tiroid karsinomları tanısında yardımcı olabileceği gibi operasyon sonrası nüks durumu takibi için de kullanılabilir. (34,35).

2.10.1. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid hormon bozukluğu ve fizik muayenede tiroid nodülü saptanan hastalarda ilk yapılması gereken inceleme yöntemi ultrasonografidir. Gebeler ve çocuklar dahil olmak üzere herkeste rahatlıkla kullanılabilir. Ultrasonografi 1 mm çapa kadar olan küçük nodülleri bile saptayıp inceleme imkanı sunmaktadır. Ancak ultrasonografi, yapan kişinin tecrübesine bağlı bir yöntem olması nedeni ile doğru değerlendirme için tecrübeli kişilerce yapılmalıdır. Ultrasonografi çok hassas bir yöntem olmakla birlikte tiroid nodüllerinde kesin tanı vermede en değerli yöntem TİİAB incelemesidir. Şüpheli nodülü temsil etmesi için TİİAB incelemesinin ultrasonografi eşliğinde tecrübeli kişilerce yapılması gerekmektedir. Ultrasonografi ile ayrıca boyun lenf düğümlerini de inceleyip metastaz açısından da bilgi sahibi olunabilmektedir. (33,36,37).

Tablo 8. Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları

Benign lehine	Malignite lehine
İzoekoik yada hiperekoik nodül	Hipoekoik nodül
Makrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
Düzensiz sınır	Düzensiz sınır
Periferik nodüler kanlanma	Artmış intranodüler kanlanma

Ultrasonografi bulgularından tiroid nodülünün izoekoik ya da hiperekoik olması, nodülde makrokalsifikasyon varlığı, nodülün çevre sınırlarının düzensiz olması ve nodülde kanlanmanın periferik ve normal seviyede olması benign tiroid nodülü lehine bulgulardır. Ancak hipoeikoik nodül, nodülde mikrokalsifikasyon

olması, nodülün çevre sınırlarının düzensiz olması ve nodülün kanlanması artışı malign tiroid nodülü lehine bulgulardır (Tablo 8) (18). Saydığımız ultrasonografi bulgularından malignite için en anlamlı olanı nodülün çevre sınırlarının düzensizliğidir (37). Ancak ultrasonografi tek başına yeterli olmayıp şüpheli bir nodül var ise mutlaka TİİAB incelemesi gerekmektedir (33)

2.10.2. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

Şüpheli nodülde ultrasonografiden sonra ilk uygulanacak yöntemdir. Hem ucuz ve pratik hem de komplikasyonu az olan bu yöntem gereksiz cerrahi müdahaleleri önleme açısından çok faydalı bir yöntemdir. Hastalarda hızlı ve doğru bir şekilde triajı sağlamaktadır. TİİAB sitolojik incelemesi Bethesda Sınıflandırmasına göre yapılmaktadır. Böylece patoloğlar arasında tanı verilirken standartizasyon sağlanmaktadır (12).

2.11. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Yorumlanması

2007 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Konferansı sonucunda TİİAB yorumlanmasına standartizasyon getirilmesi gerekliliği ortaya konmuştur. Klinisyenler ile patoloğlar arasında uyum sağlamak ve klinisyen tarafından açık ve net anlaşılır terminoloji kullanımını sağlamak gerekliliği hissedilmiş olup bunun neticesinde Bethesda Sınıflandırması ortaya konmuştur (Tablo 9). Böylece tiroid nodüllerinde ortak tedavi ve klinik takip şeması oluşturulabilmesi amaçlanmıştır (12) (Tablo 10).

Tablo 9. Bethesda Sınıflandırması

Kategori I-Tanısal olmayan materyal (TOM)

- Sadece kist sıvısı
- Asellüler örnek
- Değerlendirmeye engel olan hücreleri örten kan
- Değerlendirmeye engel olan diğer nedenler

Kategori II-Benign

- Benign folliküler nodül (adenomatoid nodül, kolloidal nodül)
- Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- Granulomatöz tiroidit

Kategori III-Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL)

Kategori IV-Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)

Kategori V-Malignite Şüphesi (MŞ)

- Tiroid papiller karsinomu şüphesi
- Medüller karsinom şüphesi
- Metastatik karsinom şüphesi
- Diğerleri

Kategori VI- Malign

- Tiroid papiller karsinomu
- Az differansiye karsinom
- Medüller tiroid karsinom
- Anaplastik karsinom
- Metastatik karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- Lenfoma

Tablo 10. TİİAB İncelemesi Bethesda Sınıflandırmasında Farklı Kategorilerde Malignite Riski ve Önerilen Klinik Yaklaşım

Tanı ketagorisi	Malignite (%)	Genel klinik yaklaşım
TOM	Değişken	Ultrasonografi eşliğinde TİİAB tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
ÖBA/ÖBFL	5-15	TİİAB tekrarı
FN/FNŞ	15-30	Cerrahi lobektomi
MŞ	60-75	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi

a. Kategori I- Tanısal Olmayan Materyal (TOM)

TİİAB incelemesi için yeterli miktarda hücre komponentinin olması ve artefaktların değerlendirmeye engel olmaması gerekmektedir. Bu durum TİİAB işlemini yapan kişiye, nodülün özelliğine, boyutuna ve çeşitli artifisyel faktörlere bağlıdır. Doğru bir inceleme için ilk gereken yeterli hücre miktarıdır. Bu değer tek preparatta her biri net olarak değerlendirilebilen en az on adet follikül hücresi içeren en az altı adet hücre grubunun varlığıdır. Ancak bazı durumlarda bu hücre sayısı aranmadan da değerlendirme yapılabilmektedir. Bunlardan ilki sitolojik olarak atipik içeren hücreler olduğunda hücre sayısına bakılmaksızın izlenen en ufak atipik değişikliğin dahi rapora not edilmesi gerekmektedir. Yine bol kolloid içeren örneklerde hücre sayısına bakılmadan benign olarak rapor edilebilmektedir. İnflamasyon içeren lenfositik veya Hashimoto tiroiditi, abse gibi durumlarda yaymalar çok sayıda inflamatuvar hücrelerden oluşabilmektedir. Bu yaymalarda follikül hücre minimum sayı kriteri aranmaksızın benign olarak rapor edilebilmektedir (12).

Yetersiz hücre sayısı, kötü boyanma veya örtücü kan ya da diğer nedenlerden dolayı net değerlendirme yapılamadığı durumların ve sadece kist sıvısı izlenen

yaymaların tanısız olmayan materyal(TOM) olarak rapor edilmesi gerekmektedir (12) (Resim 16 ve 19).

TİİAB incelemesinde TOM tanısı alan hastalara üç aydan erken olmamak şartı ile yeniden TİİAB işlemi uygulanması gerekmektedir. Bu üç aylık süreç iğne biyopsisine bağlı oluşabilecek rejeneratif/reaktif değişikliklere bağlı yanlış pozitiflik yapmamak için bu değişikliklerin ortadan kalkması için gerekmektedir. Tekrarlanan TİİAB işlemi sonucunda %60 oranında tanısız sonuç sağlanmaktadır. Bu kategoride izlenen olguların çoğu benign tanısı almaktadır. Ancak TİİAB incelemesinde ardışık olarak iki adet TOM tanısı alan olgularda hasta ya ultrasonografi ile yakın takipe alınmalı ya da hastaya cerrahi müdahale düşünülmelidir (12).

b.Kategori II-Benign

Bu kategori TİİAB incelemesinde en sık verilen tanı kategorisi olup; nodüler guatr, hiperplastik/adenomatoid nodül (sellüleritenin yüksek ama kolloidin az olduğu) ve kolloidal nodülleri (sellüleritenin düşük ama bol kolloidin izlendiği) kapsamaktadır. TİİAB incelemesi benign tanı kategorisi için tanı kriterleri; değişen miktarlarda kolloidal materyal ve sayıca yeterli yani tek preparatta net değerlendirilebilen benign görünümde en az on adet follikül hücresi içeren en az altı adet hücre grubunun varlığıdır. Bazı durumlarda Hurtle hücreleri ve makrofajlar da izlenebilmektedir. Follikül hücreleri ince sitoplazmalı, yaklaşık eritrosit ile aynı boyda, yuvarlak-oval nükleuslu, birbirlerine eşit mesafede tek tabakalı bal peteği görünümünde benign karakterdedir. Kolloidal materyal genelde parlak altın/sarı renğinde olup, Romanowsky boyasında koyu mavi/mor, Papanicolaou boyasında ise yeşil/turuncu/pembe renkte izlenmektedir. İnce kolloid film tabakası gibi zemini kaplayabildiği gibi kaldırım taşı manzarası şeklinde de görülebilmektedir. Yoğun kolloid materyal varlığı ise zemini kaplayan aralarında çatlaklar içeren yoğun gruplar şeklinde görülmektedir (12) (Resim17, 18 ve 20).

Follikül hücreleri benign özelliklerini koruyarak yer yer üç boyutlu gruplar şeklinde de görülebilmektedir. Nadiren mikrofolliküller (onbeşten az sayıda follikül epitel hücresinden meydana gelen en az üçte ikisini tamamlamış halka benzeri morfoljik yapı) ve üst üste binme tarzında görünümde de izlenebilmektedir. Bu

bahsedilen durumlar yaygın olmadıkça önemli bir özellik arz etmemekte olup benign kategoride değerlendirilmektedirler (12).

Özellikle kistik nodüllerde pigment yüklü makrofajlar da izlenebilmektedir. Ayrıca yaygın kolloid materyal içerip hiç follikül epitel hücresi içermeyen örneklerin de benign kolloidal nodül ile uyumlu şekilde rapor edilmesi gerekmektedir (12)

Benign follikül hücreleri ile karışık halde atipi içermeyen Hurtle hücrelerinin izlenmesi benign kategorisinde değerlendirilmektedir. Bu durum multinodüler guatr, hiperplastik nodül ve Hashimoto tiroiditinde karşımıza çıkabilmektedir. Bazen benign nodüllerde folikül hücreleri ve Hurtle hücrelerinde yaygın olmayan nükleer irileşmeler, yarıklar, berraklaşma gibi değişiklikler izlenebilmektedir ancak bunların ağırlık kazanıp daha yaygın hale gelmesi durumunda TİİAB incelemesinde sitolojik tanı kategorisinin yükseltilmesi gerekmektedir (12)

Önemli bir durum kolloidden zengin makrofolliküler paternde olan folliküler adenomlar da genel olarak benign raporu almakta ve bunların ayırıcı tanısı yapılamamaktadır (12).

Graves hastalığında genelde nodül yerine diffüz büyüme söz konusudur ancak bazen nodüller de izlenebilmektedir. Bu nodüllerde izlenen follikül hücreleri benign folliküler nodül ile benzer özellikte olup ayrıca alev hücreleri de gözlenebilmektedir. Alev hücrelerinin sitoplazmasının kenarında vakuoller ve kırmızı saçaklanmalar izlenmekle birlikte bu görünüm patognomatik değildir. (12).

Hashimoto tiroiditinde genelde follikül hücrelerinde minimum sayı kriteri aranmaksızın, yaygın çok sayıda, küçük matür lenfositler ve yer yer daha büyük germinal merkez lenfositleri ile tabakalar halinde ya da tek tek düşmüş geniş granüler sitoplazmalı, büyük nükleuslu, belirgin nükleollü onkositik karakterde Hurtle hücreleri izlenmektedir (12).

Granulatomaz tiroiditte benign folliküler nodüle benzer özellikler yanında mikst iltihabi hücreler ve epiteloid histiyositlerden oluşan granulom yapıları ile çok sayıda multinükleer dev hücreler izlenmektedir (12).

Akut tiroiditte benign folliküler nodül özelliklerine benzer özellikler yanında çok sayıda polimorfonüveli lökositler, fibrin ve nekroz alanları da izlenebilmektedir (12).

Riedel tiroiditinde ise yaymalar sıklıkla asellüler olup sık kollajen bantları izlenmektedir (12).

Ayrıca yaymalarda diffüz ve monoton lenfosit infiltrasyon durumunda akla lenfoma getirilmesi gerekmektedir (12).

TİİAB incelemesi benign tanılı hastaların genellikle 6-18 aylık aralıklarla fizik muayene ve ultrasonografi ile klinik olarak izlenilmesi gerekmektedir. Bu takip dönemi en az 3-5 yıl boyunca yapılmalıdır. Belirgin büyüme, vaskülerite artışı, sınır düzensizliği gösteren nodüllerde tekrar TİİAB incelemesi gerekmektedir (12).

c.Kategori III-Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL)

TİİAB incelemesinde açıkça benign veya malign olmayan lezyonların sınıflandırılması hem klinisyenler açısından hemde patologlar açısından sıkıntı oluşturmaktadır. Bu nedenle nükleer veya yapısal atipi bulguları mevcut olmasına rağmen izlenen atipi bulgularının malign, malignite şüphesi (MŞ) veya folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ) tanı kategorileri için yeterli düzeyde olmadığı olgular önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) tanısı altında toplanmaktadır. Burada izlenen atipik değişiklikler benign kategoride yorumlanamayacak kadar çarpıcı ve dikkat çekicidir. Bu kategoride belirsizliğe yol açan bir diğer neden ise yaymaların kalitesinin yeterli olmadığı durumlardır. Bu durumlar değerlendirmeye engel olan kan veya pıhtı ile yeterince sellüleriteye sahip olmayan yaymalarda izlenen hafif atipi bulgularıdır (12).

Bu kategori ile tiroid nodüllerinde hem klinisyenler hem de patologlar için tanı ve tedavi izlem yolu açısından standartizasyon getirilmektedir. Bu kategoride yer alan olgular malignite riski açısından düşük risk taşımaktadırlar. (12).

"ÖBA/ÖBFL" tanısı verilen durumlar:

- ✓ Sellüleriteden fakir mikrofollikül paternin hakim olduğu ve FN/FNŞ tanı kriterlerinin tam olarak karşılanamadığı durumda, benign folliküler nodüllerde izlenebilen ve normal olarak kabul edilen mikrofollikül formasyonundan daha yoğun mikrofollikül formasyonun izlenmesi durumunda, normosellüler ya da hipersellüler yaymalarda normal olarak kabul edilebilecek düzeyden daha fazla mikrofollikül formasyonu izlenmesi durumunda, hiposellüler yaymalarda Hurtle hücrelerinin baskın olması durumunda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir.
- ✓ Hafif atipi bulguları içeren yaymaların yaymanın kalitesinden dolayı net olarak değerlendirilemediği durumda, genel olarak benign görünümlü ancak fokal alanlarda sınırlı olarak tiroid papiller karsinomu düşündürten nükleer özelliklerin izlenmesi durumunda, follikül hücrelerin bir kısmında nükleer irileşmelerin izlenmesi durumunda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir.
- ✓ Belirgin atipik lenfoid infiltrasyon izlenen ancak izlenen atipi derecesinin MŞ tanısı veremeye yeterli olmadığı durumda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir.
- ✓ Preparasyondan kaynaklanan artifisyel durumlarda nükleuslarda irileşme, nükleer sınır düzensizlikleri görülebilmektedir. Bu durumun artifisyel olduğuna emin olunursa benign tanısı verilebilmektedir. Buna karar vermenin çok zor olduğu durumlarda yaymalara ÖBA/ÖBFL tanısı verilmelidir. Ancak çoğu hücrenin değerlendirilemediği kötü preparasyon durumlarında yaymaların değerlendirme için yeterli olmadığı söylenmesi gerekmektedir.

Ancak tüm bu standartizasyon için yapılan kriterlere ve çalışmalara rağmen bu kategori patolojiler arasında çok değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle literatürde ÖBA/ÖBFL tanısının tüm tiroid sitolojilerinin yaklaşık olarak %7 si civarında olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu kategori gelişimi güzel kullanılmamalıdır (12).

ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalara klinik olarak yakın takip ve uygun bir süre sonrasında tekrar TİİAB işlemi uygulanması gerekmektedir. Bu hastaların yaklaşık %25 kadarı tekrar aynı tanıyı almaktadırlar. Tekrarlayan ÖBA/ÖBFL tanısı alan olgulara uygulanan cerrahi müdahaleler sonucunda bu olguların % 20-25 kadarında malignite tespit edilmiştir (12).

d. Kategori IV- Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)

Patologların 2007 yılından önce yapılan derlemelerde folliküler neoplazi şüphesi taşıyan tiroid sitolojilerine çok farklı terminoloji kullanması nedeniyle standartizasyon getirmek amacıyla FN/FNŞ tanısı ortaya konmuştur. Bu şekilde FN/FNŞ tanısı altında bu karmaşa yaratan duruma çözüm bulunmaya çalışılmaktadır Böylece patologların meslektaşları ve klinisyenler ile arasında uyum sağlanması amaçlanmaktadır (12).

Bu kategorinin amacı folliküler karsinomları belirlemek ve bu olguların cerrahi müdahaleye gitmelerini sağlamaktır. Yani TİİAB incelemesinin amacı folliküler neoplazileri belirlemek değildir çünkü folliküler adenomlar klinik olarak zararsız olup literatürde folliküler adenomların folliküler karsinomaya ilerlediği yönünde çok az kanıt bulunmaktadır (12). Ancak TİİAB incelemesinde folliküler adenom ile folliküler karsinom ve FAHHV ile FKHHV arasında ayrımı yapmak imkansız olup bu ayrım ancak tiroidektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ile yapılabilmektedir (9-11,16)

"FN/FNŞ" tanısı verilen durumlar:

- ✓ Sellüleritenin orta ya da belirgin olduğu, kolloidin olmadığı ya da az olduğu yaymalarda mikrofollikül paternin hakim olduğu durumda, sadece Hurtle hücrelerinin izlendiği durumda FN/FNŞ tanısı verilmektedir. (Resim 21).
- ✓ Mikrofollikül formasyon hakimiyetine ya da Hurtle hücre hakimiyetine rağmen follikül hücrelerinde tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri bariz olarak fark ediliyor ise tanı MŞ olmalıdır.

FN/FNŞ tanısı alan hastaya klinik yaklaşımda cerrahi müdahale ile lobektomi veya total tiroidektomi uygulanması gerekmektedir. Cerrahi müdahale sonrası incelenen materyallerde izlenen nodüllerin %65-85'i neoplastik kategoride yer almaktadır. Malignite oranı ise düşük olup %12-32 seviyelerindedir. İzlenen malignitelerin çoğu %27-68 oranında tiroid papiller karsinomudur. Bu durumun nedeni özellikle FVPTK olgularında nükleer özelliklerin hafif seyretmesi ve fokal alanlarda mikrofolliküllerin izlenmesidir (12).

“Hurtle Hücreli Varyant Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi şüphesi”

Hurtle hücreleri; geniş granüler sitoplazmalı, iri, yuvarlak, oval nükleuslu, belirgin nukleollü onkositik hücre karakterindedir. Hurtle hücreleri; Hashimoto tiroiditi, multinodüler guatr gibi hiperplastik/rejeneratif durumlar yanı sıra, FAHHV ve FKHHV gibi neoplastik durumlarda da karşımıza çıkabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre Hurtle hücreli adenom folliküler adenomun ve Hurtle hücreli karsinom da folliküler karsinomun varyantı olarak kabul edilmektedir. Ancak farklı sitolojik paternlerinden dolayı literatürde ayrı olarak bilgi verilmektedir (12).

FKHHV sık olmayıp toplumda izlenen folliküler karsinomların % 15-20'sini oluşturmaktadır. FAHHV ve FKHHV ayırıcı tanısı TİİAB incelemesinden yapılamamakta olup ancak cerrahi rezeksiyon materyalinden yapılabilmektedir. Çünkü FKHHV tanısı ancak kapsül veya damar invazyon bulgusu izlenerek verilebilmektedir (9-11,12,16,17).

"Hurtle hücreli varyant folliküler neoplazi/neoplazi şüphesi" tanısı verilen durumlar:

- ✓ Sadece Hurtle hücrelerinden oluşan orta derecede veya ileri derecede sellüler yaymalarda FN/FNŞ tanısı verilmelidir. Bu olgularda rapora FN/FNŞ Hurtle hücreli tip açıklayıcı ifadeyi yazmak gerekmektedir. Ancak tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerini taşıyan Hurtle hücreleri içeren yaymalara MŞ ya da malign tanısı verilmesi gerekmektedir (12)

e. Kategori V-Malignite Şüphesi (MŞ)

Malign tanısını kesin olarak veremediğimiz ancak malignite için kuvvetli şüphemiz olduğu durumlarda kullanılan bu kategorinin içerisinde farklı malignitelere ait şüpheli yaymalar yer almaktadır. Ancak folliküler karsinom bu kategoride yer almamaktadır (12).

"MŞ" tanısı verilen durumlar:

- ✓ Orta ya da ileri derecede sellüler yaymalarda benign follikül hücreleri ile fokal olarak tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerini gösteren follikül hücreleri varlığı durumunda, sellüleritenin az olduğu yaymalarda tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri gösteren follikül hücreleri varlığı durumunda, kistik nodüllerde follikül hücrelerinde tiroid papiller karsinomu kuşkusunu uyandıran nükleer değişikliklerin yaygın izlenmesi durumunda MŞ tanısı verilmektedir.
- ✓ Kohezyon göstermeyen, plazmositoid görünümde, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, küçük ya da orta boyutta, yer yer nükleol içeren, monoton hücrelerin görülmesi durumu medüller tiroid karsinomu için şüpheli olup bu durumda MŞ tanısı verilmektedir.
- ✓ Sellüleriteden zengin çok sayıda monomorfik lenfoid hücre içeren yaymalar lenfoma için şüpheli olup bu yaymalara MŞ tanısı verilmektedir.
- ✓ Natürü spesifiye edilemeyen ve malignite için şüphe barındıran atipik hücreler içeren yaymalara MŞ tanısı verilmektedir.

MŞ tanılı tiroid sitolojilerinde en çok tanı tiroid papiller karsinomu şüphesi olarak verilmektedir. Ancak tiroid papiller karsinomu için karakteristik olan nükleer özelliklerin bazıları lenfositik tiroiditlerde, kistik nodüllerde döküleyici epitelde ve radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda da görülebilmektedir (12).

MŞ tiroid sitolojilerinde klinik yaklaşım cerrahi müdahale ile lobektomi ya da total tiroidektomi şeklinde olmaktadır. Ancak MŞ tiroid sitolojilerinde verilen tanı kesin olmadığından klinisyenlere cerrahi müdahale esnasında frozen ile intraoperatif inceleme yönteminin kullanılması seçeneğini de sunulmaktadır (12).

f. Kategori VI- Malign

1-Tiroid Papiller Karsinomu:

Genel olarak tiroidin en sık malign neoplazmı tiroid papiller karsinomu olup tiroidin tüm malignitelerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. En sık olarak üçüncü ve dördüncü dekada görülmekte olup kadınların erkelere göre 3 kat üstünlüğü söz konusudur. Tüm TİİAB tanılarının genel olarak %4-8'ini oluşturmaktadır.

TİİAB'lerinde tiroid papiller karsinomu tanısı vermek için bahsedilen karakteristik nükleer özelliklerin yaygın olarak izlenmesi gerekmektedir (9,12) (Tablo 11).

Bazı yaymalarda gerçek fibrovasküler korlu papiller yapılar izlenebildiği gibi bazende sinsityal tabakalar izlenebilmektedir. Kolloid materyal miktarı değişken olup yer yer psammoma cisimleri ve multinükleer dev hücreler ile skuamöz ve Hurtle hücre metaplazisi görülebilmektedir (9,12) (Resim 22).

Tablo 11. Sitolojik İncelemede Tiroid Papiller Karsinomu Nükleer Özellikleri (Resim 23, 24 ve 25)

- ✓ İri, "elonge" şekilde (iğsilenme gösteren) nükleus
- ✓ Periferal nukleol
- ✓ "Groove" (nükleer yarıklanma)
- ✓ İntranükleer psödoinklüzyon
- ✓ "Overlapping" (nükleer üst üste binme)
- ✓ Soluk nükleus
- ✓ Düzensiz kenarlı nukleuslar
- ✓ Nükleer membran belirginliği
- ✓ Kalabalık sellüler yayma

Tiroid papiller karsinomu varyantlarının TİİAB incelemesinde ayırt edilmesi çok zor olup bu aşamada çok gerekli değildir çünlü tedavide ilk basamak hepsinde cerrahi tiroidektomidir. Tiroidektomi sonrası rezeksiyon materyalinden alt tiplendirme yapmak daha kolay ve mantıklı olacaktır (12).

a.Foliküler Varyant

En sık görülen varyant olup tüm tiroid papiller karsinomların %30'unu oluşturmaktadır. FVPTK'da nükleer özelliklerin derecesi olgundan olguya değişiklik göstermekte olup fokal olarak mikrofolliküler izlenebilmektedir. Papiller ve papilla benzeri yapılar, psammoma cisimleri ve dev hücreler genellikle izlenmez. Bazı olgularda nükleer özelliklerinin hafif olması ve mikrofolliküler paternin yaygın olması nedeniyle olgu TİİAB incelemesinde FN/FNŞ tanısı almaktadır (9,12).

b.Makrofolliküler Varyant

Tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip follikül hücrelerinin makrofollikül oluşturması ile karakterizedir. Yaymaların % 50'sinden fazlasında makrofolliküler patern hakimdir. Zeminde genelde bol miktarda ince kolloid materyal izlenirken bazen kalın damla kolloid materyal de izlenebilmektedir. Bu yaymalar küçük büyütmede benign tiroid nodülü ile karışabilmektedir. Ancak büyük büyütme ile incelendiğinde follikül hücrelerinde tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerin varlığı dikkati çekmektedir (9,12).

c.Onkositik Varyant

Tümör hücreleri tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri gösteren geniş granüler sitoplazmalı, belirgin nukleollü onkositik karakterdedir. Onkositik varyant tiroid papiller karsinomu tanısı için yaygın ve hakim olan tümör hücrelerinin onkositik hücreler olması gerekmekte olup, fokal olarak onkositik hücreler bütün tiroid papiller karsinomu varyantlarında görülebilmektedir. Ayrıcı tanıda Hurtle hücreli neoplaziler ve Hashimoto tiroiditi yer almakta olup zeminde lenfositlerin izlenmemesi ve onkositik hücrelerde tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerin varlığı tanı koydurucudur. (9,12).

d.Kistik Varyant

Yaymalarda ince sulu kolloid materyal ile makrofajlar ve histiyositoid tarzda/hipervakuollü tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip tümör hücreleri izlenmektedir. Tümör hücreleri papilla benzeri yapılar, tabakalar ve küçük gruplar oluşturmaktadır. Ayrıcı tanıda özellikle benign kistik nodüllerden ayrılması gerekmektedir. Follikül hücrelerinde izlenen tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri benign kistik lezyonlarda izlenmemektedir (9,12).

e.Warthin Benzeri Varyant

Yaymalarda tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip onkositik hücreler ile zeminde yoğun lenfoplazmasitik hücreler izlenmektedir. Yaymalarda fibrovasküler korlu papiller yapılar ile papilla benzeri yapılar sıklıkla izlenmektedir (9,12)

f. Uzun Hücreli (Tall Cell) Varyant

Yaymalarda tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip hücreler; uzunlukları genişliklerinin en az üç katı olan, sitoplazmaları yoğun geniş granüler karakterde, elonge biçimli hücrelerdir. Bu hücreler papiller ve papilla benzeri yapılar oluşturmaktadır. Bu varyantın tanısı için tariflenen uzun hücreler tümör hücrelerinin az %50'sini oluşturmak zorundadır (9,12).

g.Kolumnar Hücreli Varyant

Yaymalarda tiroid papiller karsinomu nükleer özelliklerine sahip hücreler kolumnar karakterde, hiperkromatik ve oval nukleuslu, supranükleer ya da subnükleer vakuollere sahip hücreleridir. Bu hücreler papilla benzeri yapılar, kümeler ve ince tabakalar oluşturmaktadır (9,12).

2-Medüller Tiroid Karsinomu

Orta ya da ileri derecede sellüler görünümlü yaymalarda, hafif/orta derecede pleomorfik, yer yer ince yer ise kaba kromatin paternli, plazmasitoid, yuvarlak veya iğsi şekilli tümöral hücreler izlenmektedir. Tümör hücrelerinde yer yer sitoplazmik uzantılar dikkati çekmektedir. Bu hücreler parafoliküler C hücre kökenlidir. Yaymalarda tümör hücreleri sınırsız benzeri gruplar halinde, trabeküller paternde veya tek tek dağılır tarzda yerleşim göstermektedir. Ayrıca yaymalarda amiloid materyali birikimi de görülebilmektedir (9,12).

3- Az Differansiye Tiroid Karsinomu

Yaymalarda yer yer tek tek düşmüş yer yer insülar, solid veya trabeküler paternde, dar sitoplazmalı, nukleus/sitoplazma oranı yüksek, hiperkromatik, uniform görünümde tümöral karakterde follikül hücreleri izlenmektedir (Resim 26). Tümör hücrelerinde nükleer atipi dolgudan olguya değişkenlik göstermektedir. Tümörde sık olarak mitoz, apoptoz ve nekrotik zemin mevcuttur. Yaymalarda kolloid materyal çok az izlenmektedir. (9,12).

Bazı olgularda az diferansiye tiroid karsinomunun tiroid papiller karsinomundan dediferansiye olduğunu ispatlayan psödoinklüzyonlar ve groove yapıları gözlenebilmektedir. (9,12).

Anaplastik tiroid karsinomu gibi yüksek nükleer pleomorfizm, yüksek atipi ve sarkomatoid özellikler az diferansiye tiroid karsinomunda gözlenmemektedir (9,12)

4-Andifferansiye/Anaplastik Tiroid Karsinomu

Orta veya yüksek sellüleriteli yaymalarda, epitelooid ya da iğsi şekilli, yüksek derecede pleomorfik, yer yer devasa boyutlu ve bizar görünümde, yer yer plazmositoid ve rabdoid şekilde tümör hücreleri izlenmektedir (Resim 27 ve 28). Tümör hücreleri tek tek ya da gruplar halinde izlenmektedir. Atipik mitotik figürler, nekrotik ve inflamatuvar zemin sık olarak görülmektedir. Bazı olgularda osteoklast benzeri nonneoplastik dev hücreler mevcuttur. Tümörün çevre dokulara infiltrasyonundan kaynaklı olarak yaymalarda iskelet kası gibi tiroid dışı doku elemanları da izlenebilmektedir. (9,12).

Tümörde anaplastik tiroid karsinomu dışında iyi diferansiye tiroid karsinom hücreleri de izlenebilmektedir. Bu durum anaplastik tiroid karsinomunun karsinogenetik mekanizmalar ile iyi diferansiye bir tiroid karsinomunun dediferansiasyonu ile oluştuğu görüşünü desteklemektedir (9,12).

5- Skuamöz Hücreli Karsinom

Yaymalarda büyük, pleomorfik, keratinize atipik hücreler izlenmektedir. Yer yer nekroz varlığı gözlenmektedir. Ancak tümörün metastaz mı yoksa tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomu mu olduğunu TİİAB incelemesinden ayırt etmek mümkün olmadığı için klinik değerlendirme gerekmektedir (9,12).

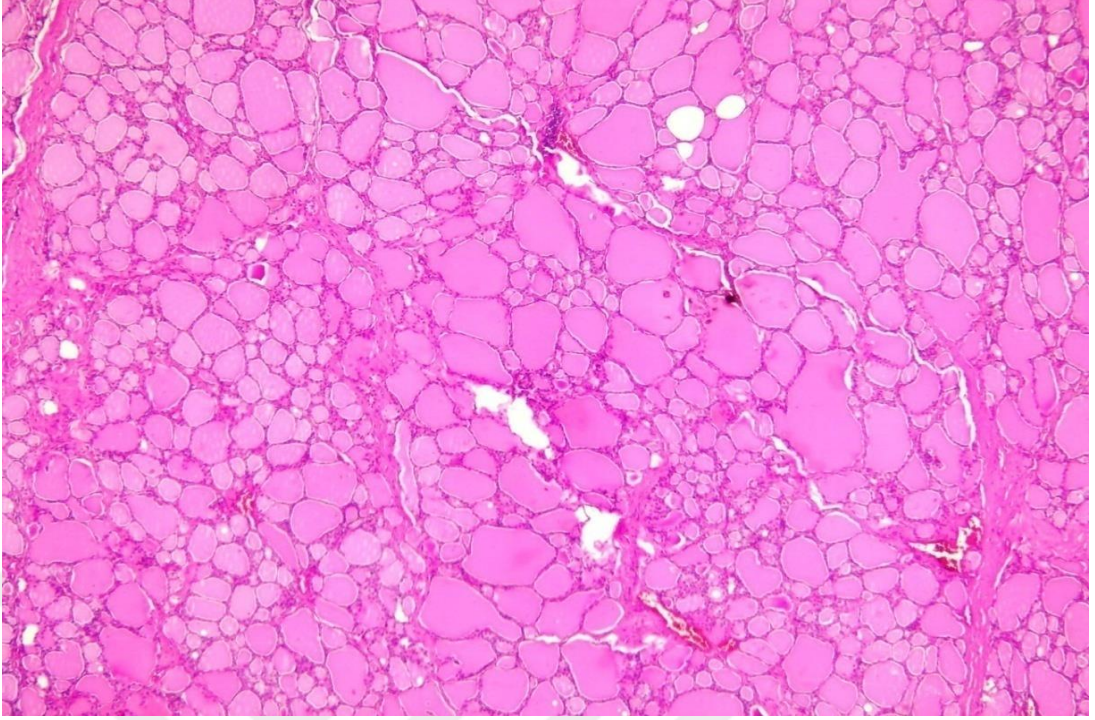
6- Metastatik Tümörler ve Lenfoma

Tiroid bezine nadir de olsa meme, melanom, böbrek, akciğer, kolon tümörlerinin metastazları görülebilmektedir (9,12).

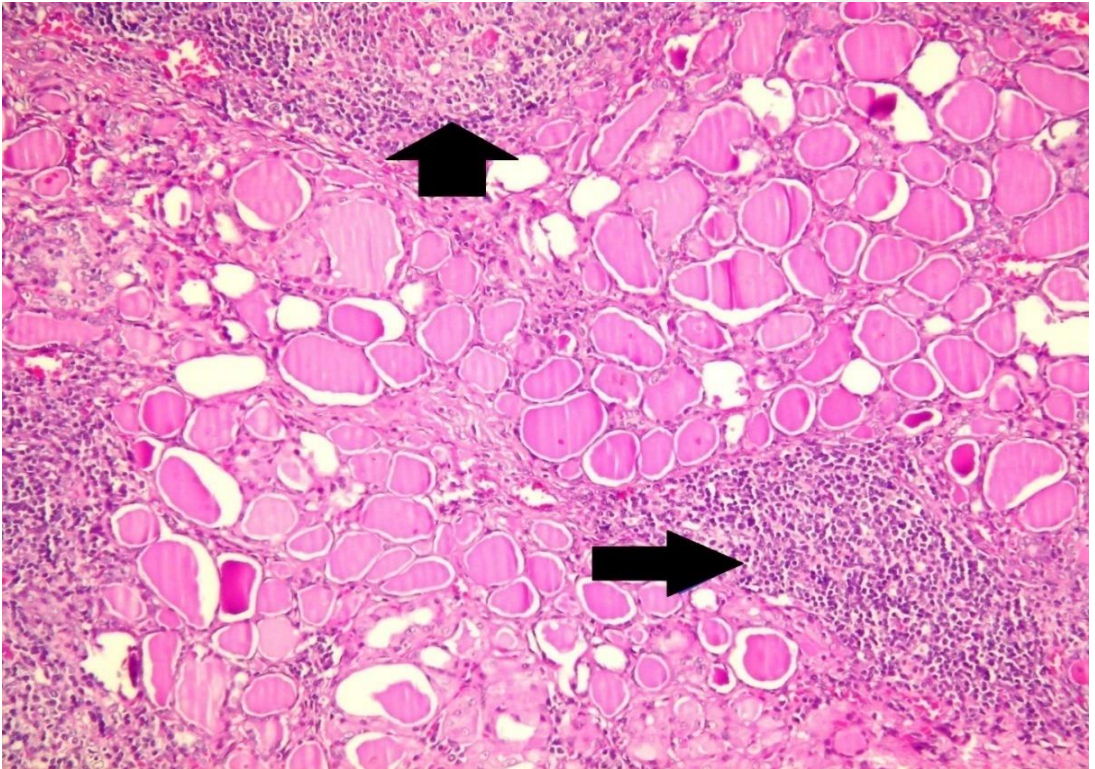
Tiroidin primer lenfoması sıklıkla B hücreli Non-hodgkin lenfoma olup bazen de sekonder olarak yayılan lenfomalar tiroidi tutabilmektedir. Primer tiroid lenfoması için Hashimoto tiroiditisi predispozan faktör olarak bilinmektedir (9,12).

Folikül hücresinden fakir yaymalarda zeminde çok sayıda lenfoglandüler cisim ile monomorfik lenfoid hücre infiltrasyonu lenfomayı düşündürmekte olup bu yaymalara sitolojik incelemede malign tanısı verilmektedir. Lenfoma ile lenfositik tiroiditin ayırımı önemli bir nokta olup lenfositik tiroiditin tersine lenfomada Hurtle hücreleri izlenmemektedir. Ayrıca lenfomada izlenen lenfoid hücreler monomorfik karakterde iken lenfositik tiroiditte izlenen lenfoid hücreler polimorfik karakterdedir (12).

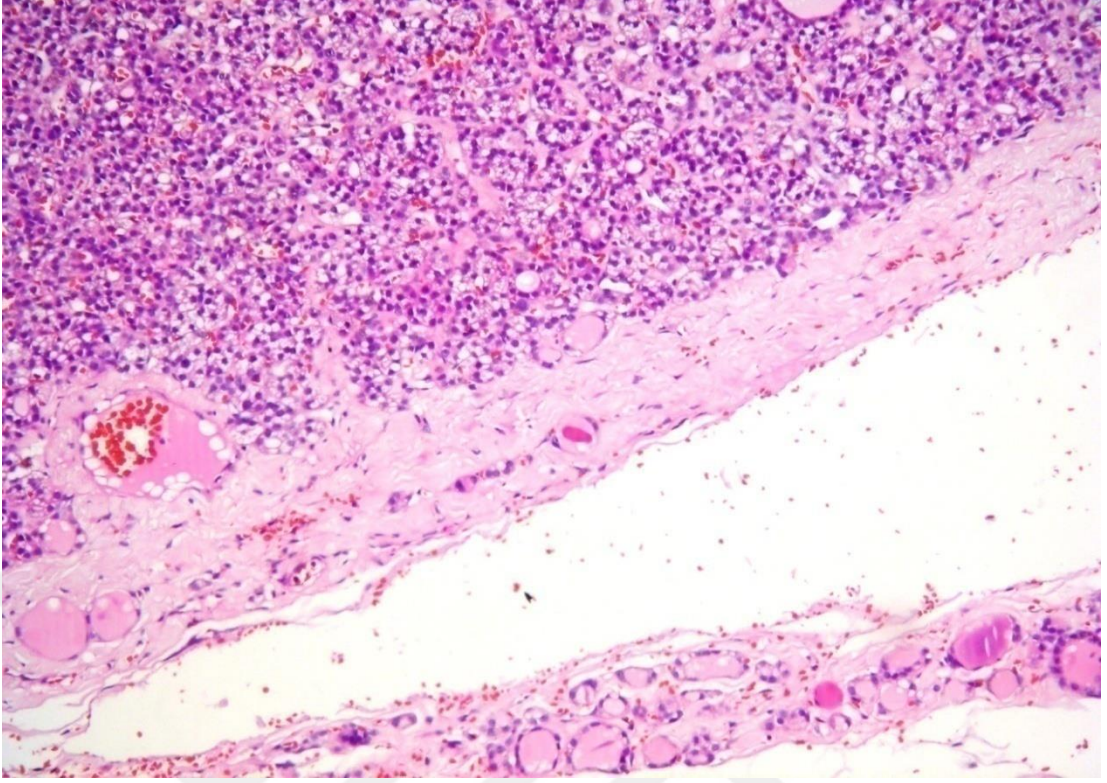




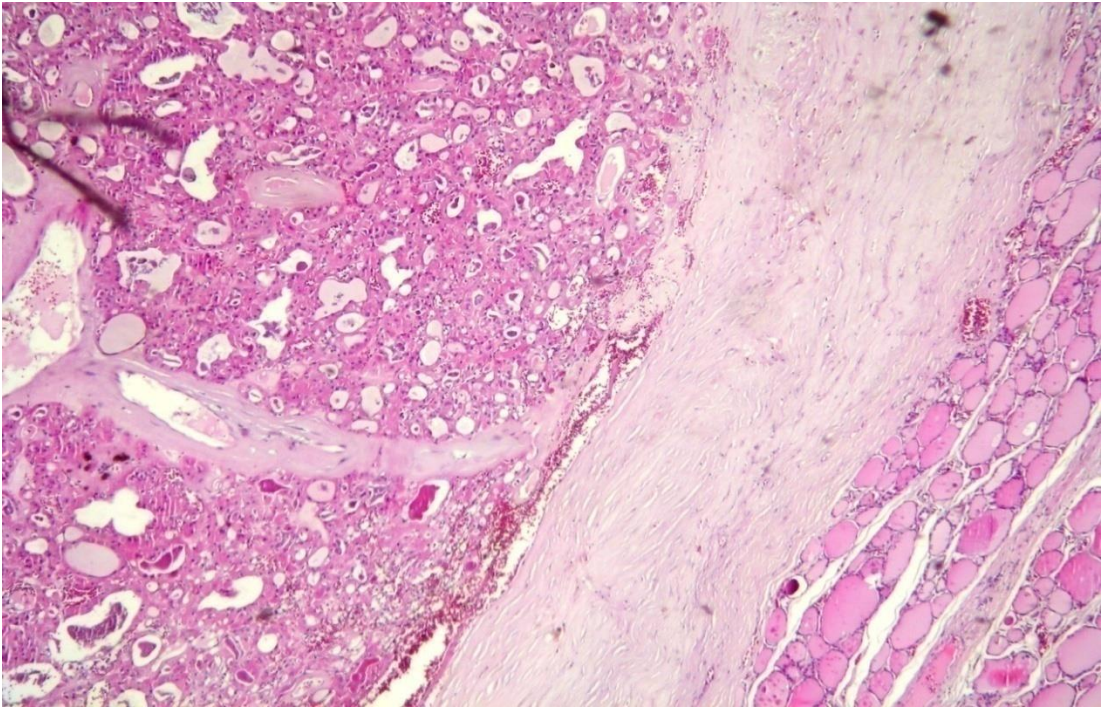
Resim 1. Nodüler guatrda sayıca artmış ve genişlemiş kolloid ile dolu follüküller (H&E x 10)



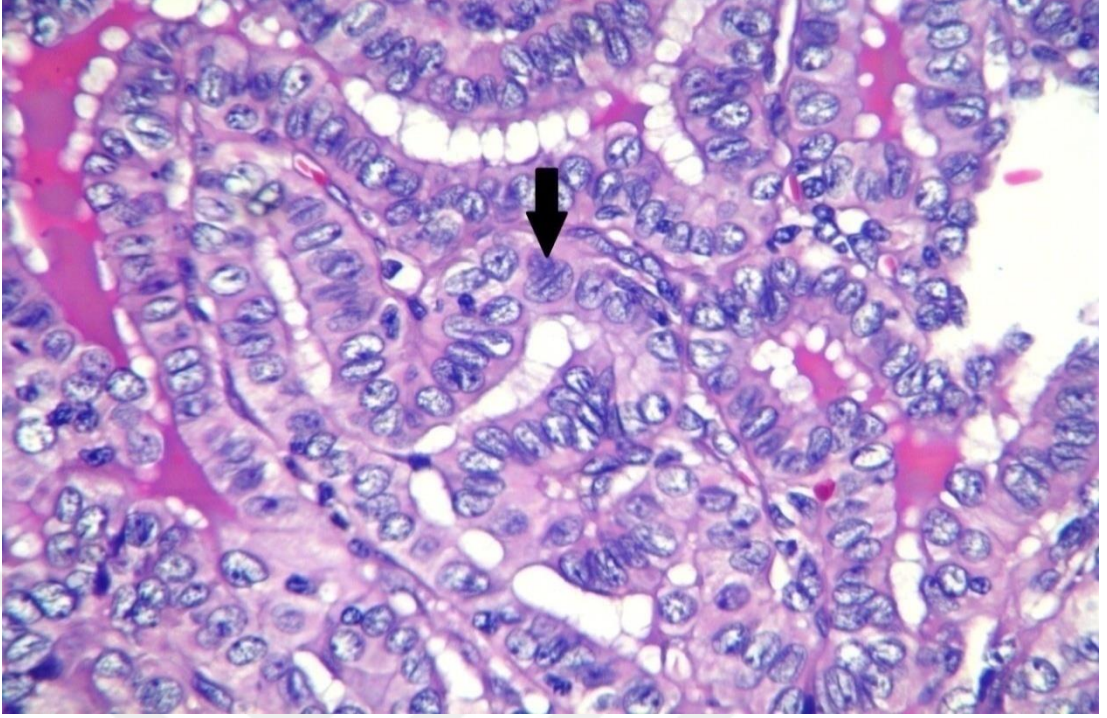
Resim.2. Hashimoto tiroiditinde metaplastik Hürtle hücreleri ile döşeli follüküller ve stromada germinal merkez içeren lenfoid follükül yapıları (oklar) (H&E x 20).



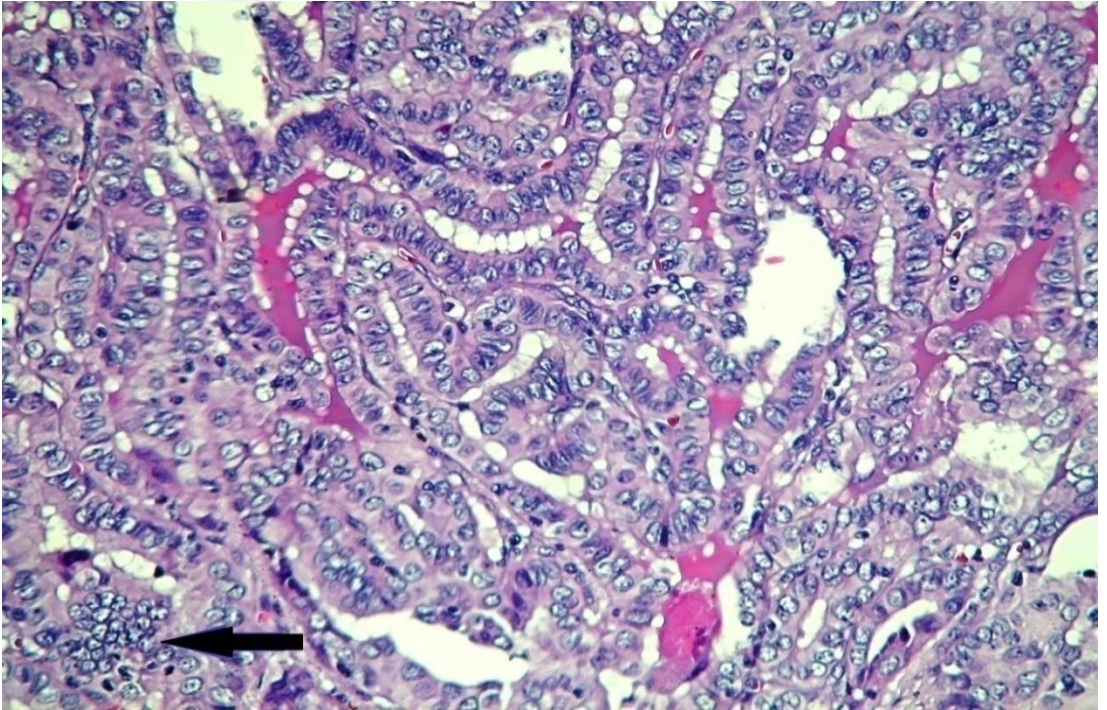
Resim 3. Folliküler adenomda kalın fibröz kapsül ile çevrenme ve mikrofolliküller organizasyon (H&E x 20).



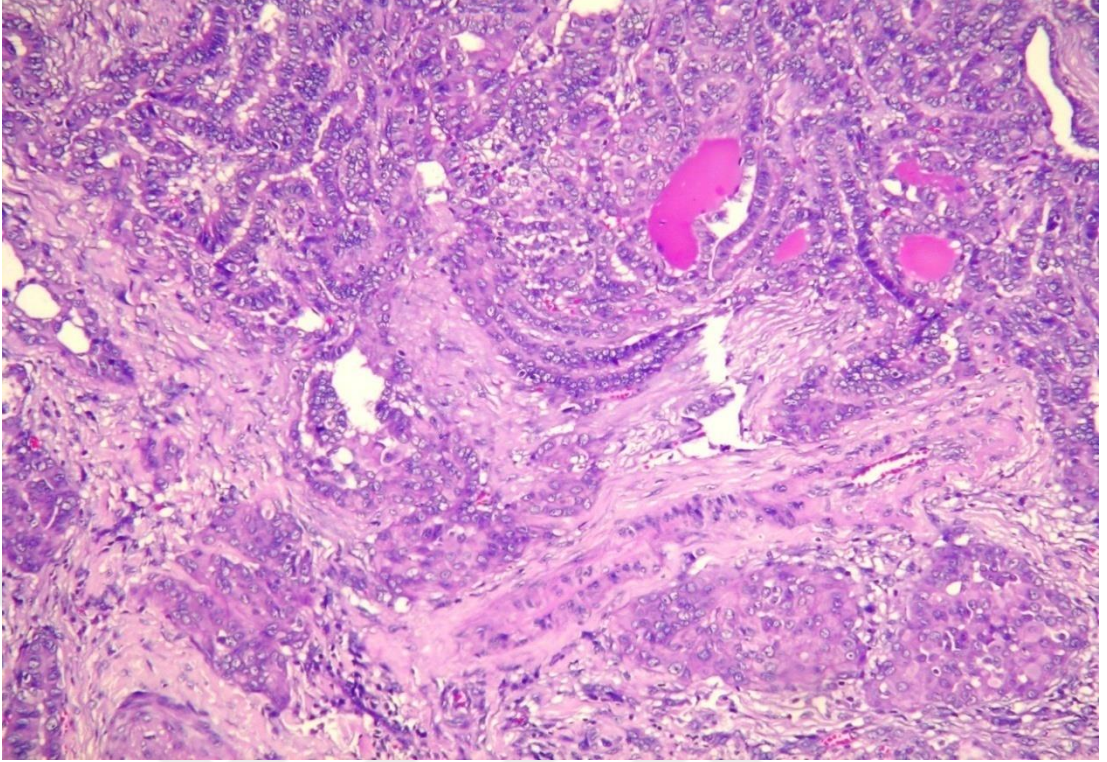
Resim 4. Folliküler adenom Hürtle hücreli varyantta mikrofolliküler mimari ve kalın fibröz kapsül yapısı (H&E x 20)



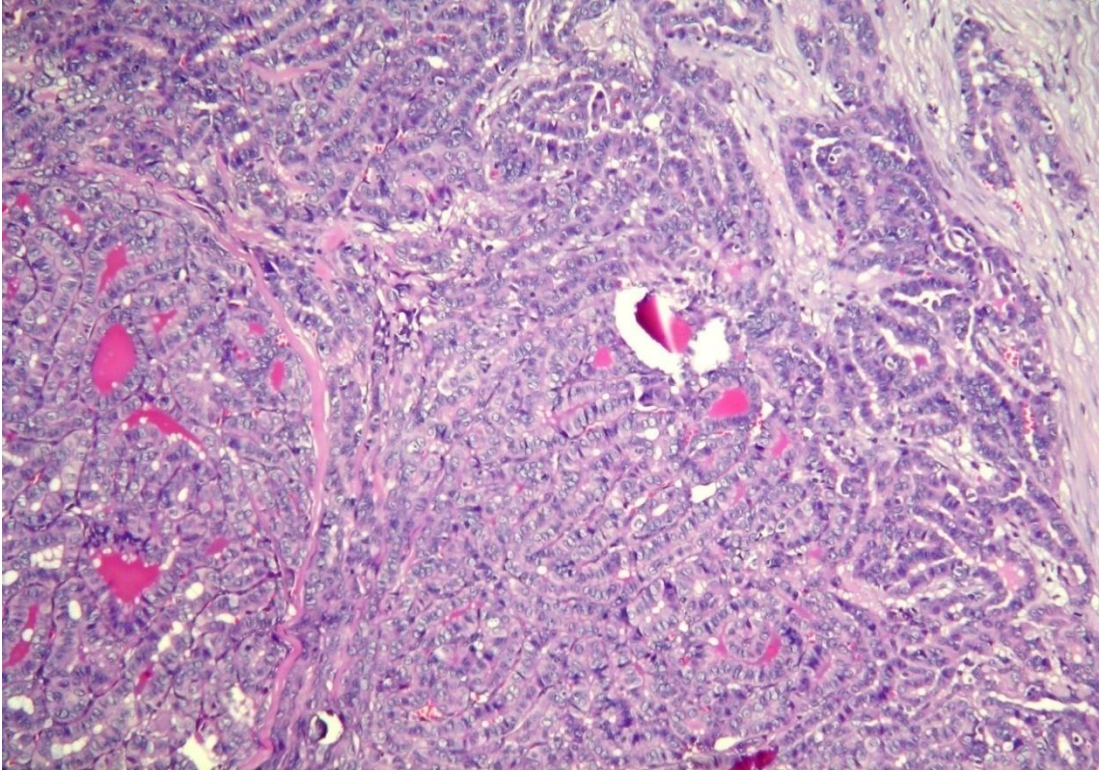
Resim 5. Tiroid papiller karsinomunda tiroisit nükleuslarında yaygın olarak izlenen "groove" (nükleer yarıklanma-ok), nükleer psödoinklüzyon, elongasyon(iğsilenme) ve overlapping (nükleer üst üste binme) bulguları (H&E x 40).



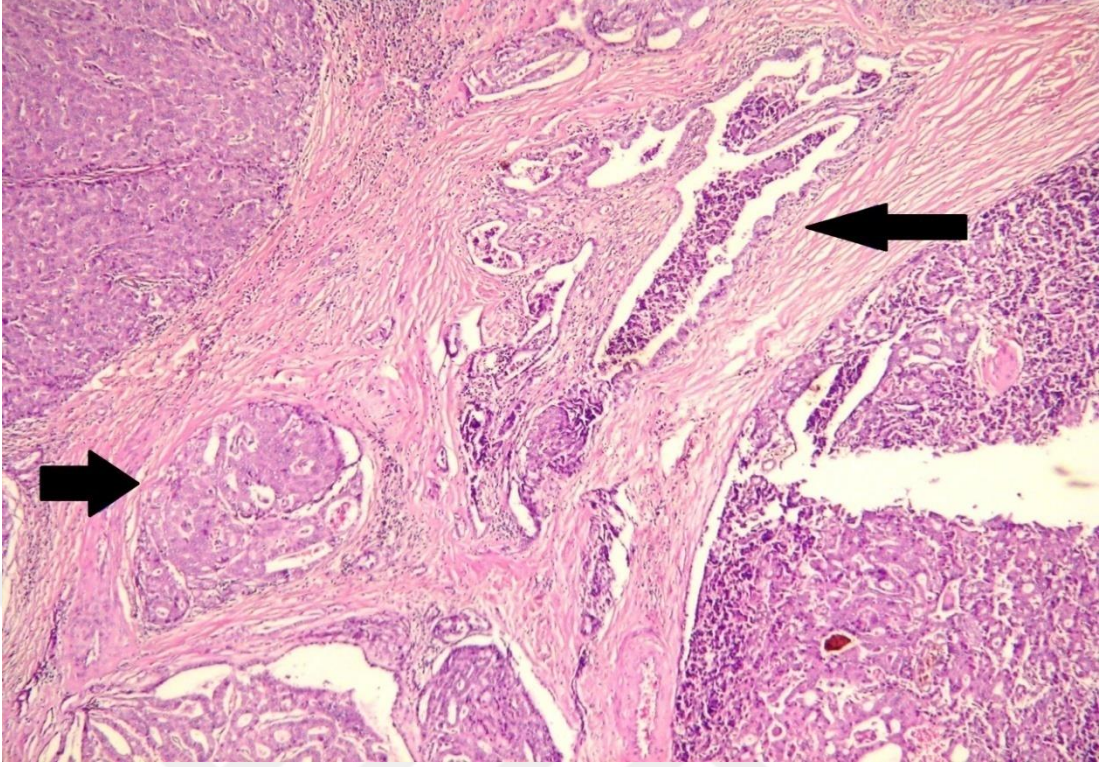
Resim 6. Tiroid papiller karsinomunda karakteristik nükleer değişiklikler (overlapping bulgusu-ok) (H&Ex 20)



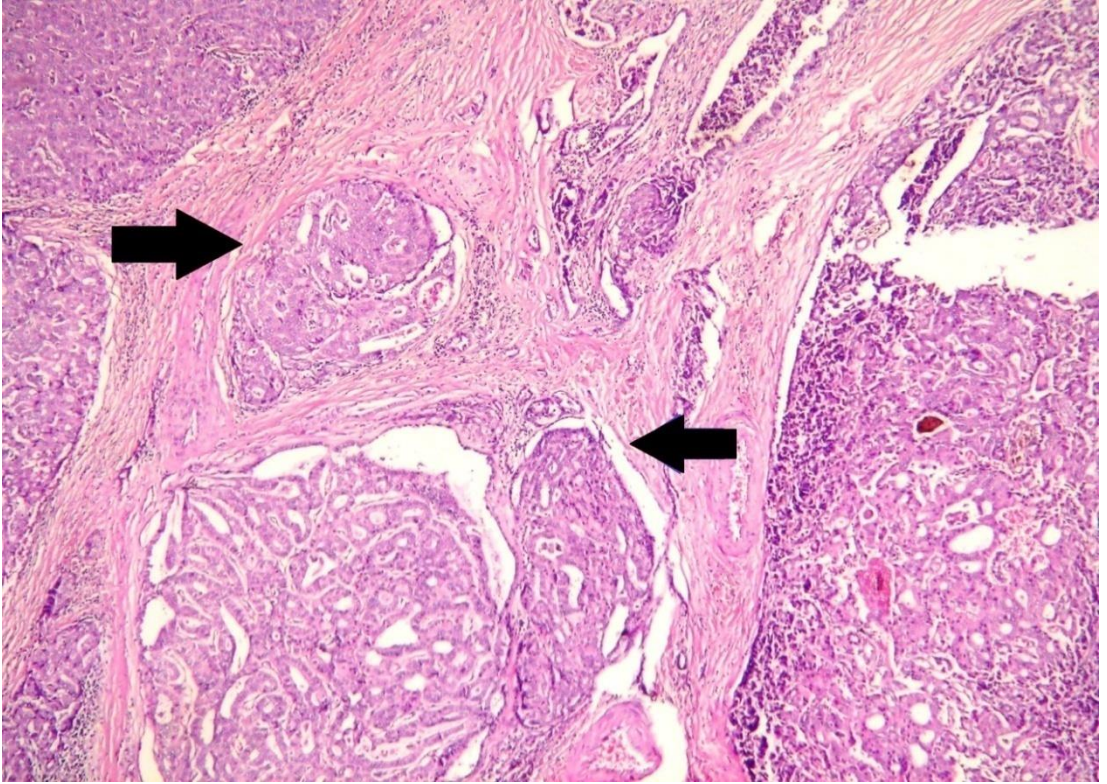
Resim 7.Tiroid papiller karsinomu klasik varyantında izlenen papiller yapılar
(H&Ex 10)



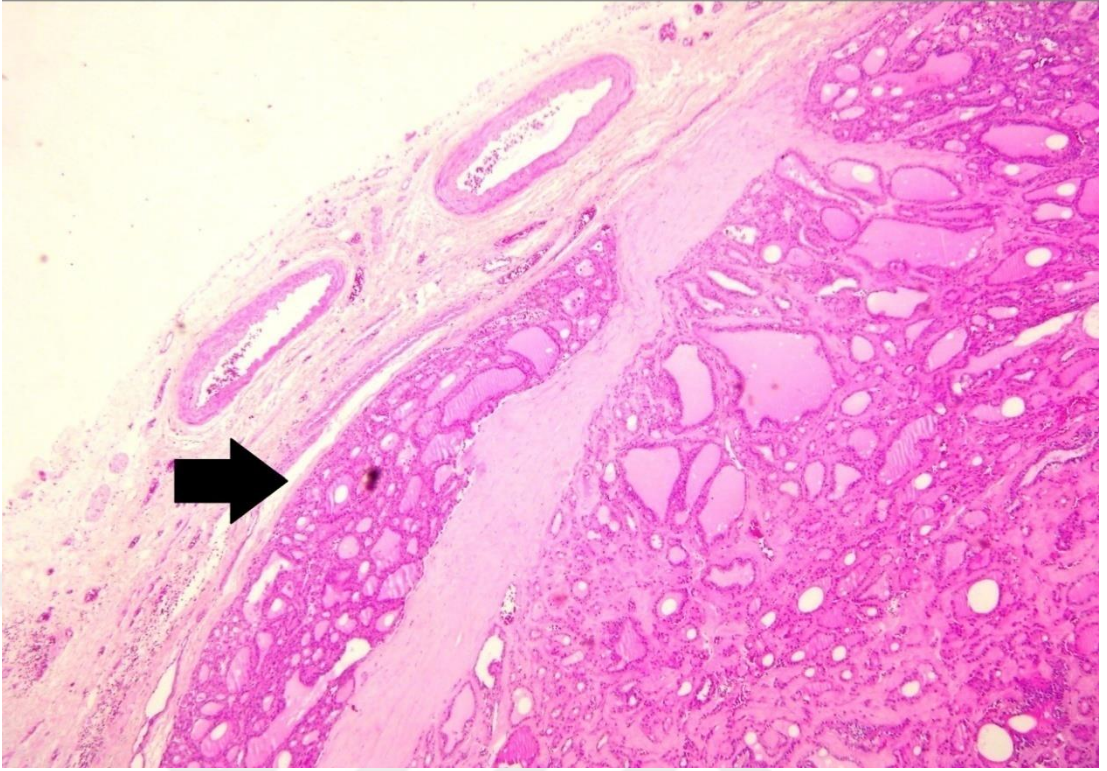
Resim 7.Tiroid papiller karsinomu klasik varyantında izlenen papiller yapılar
(H&Ex 10)



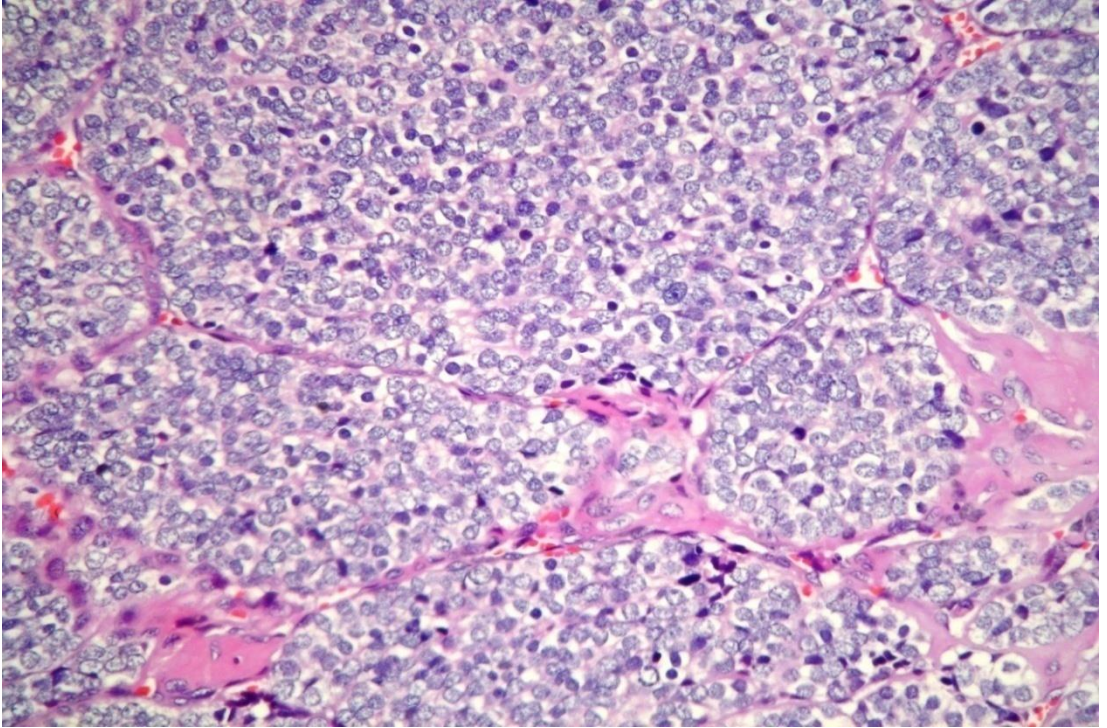
Resim 9. Folliküler karsinomda kapsül invazyonu (oklar) (H&E x 20)



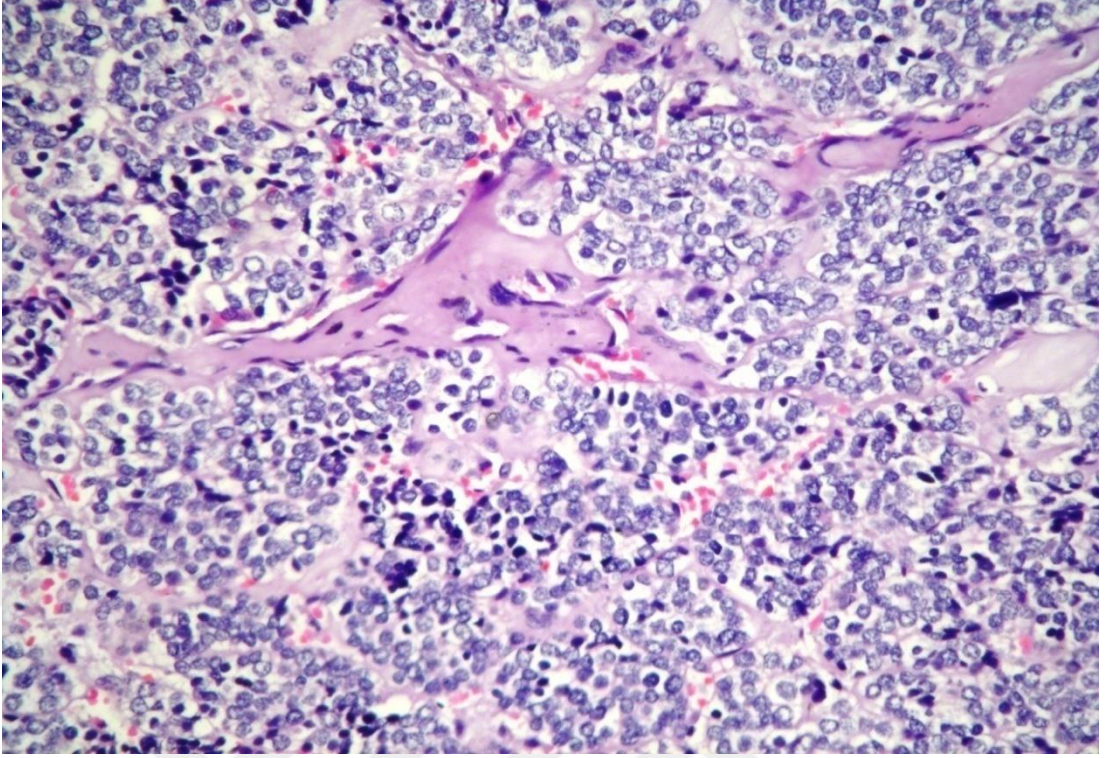
Resim 10. Folliküler karsinomda kapsül invazyonu (oklar) (H&E x 20)



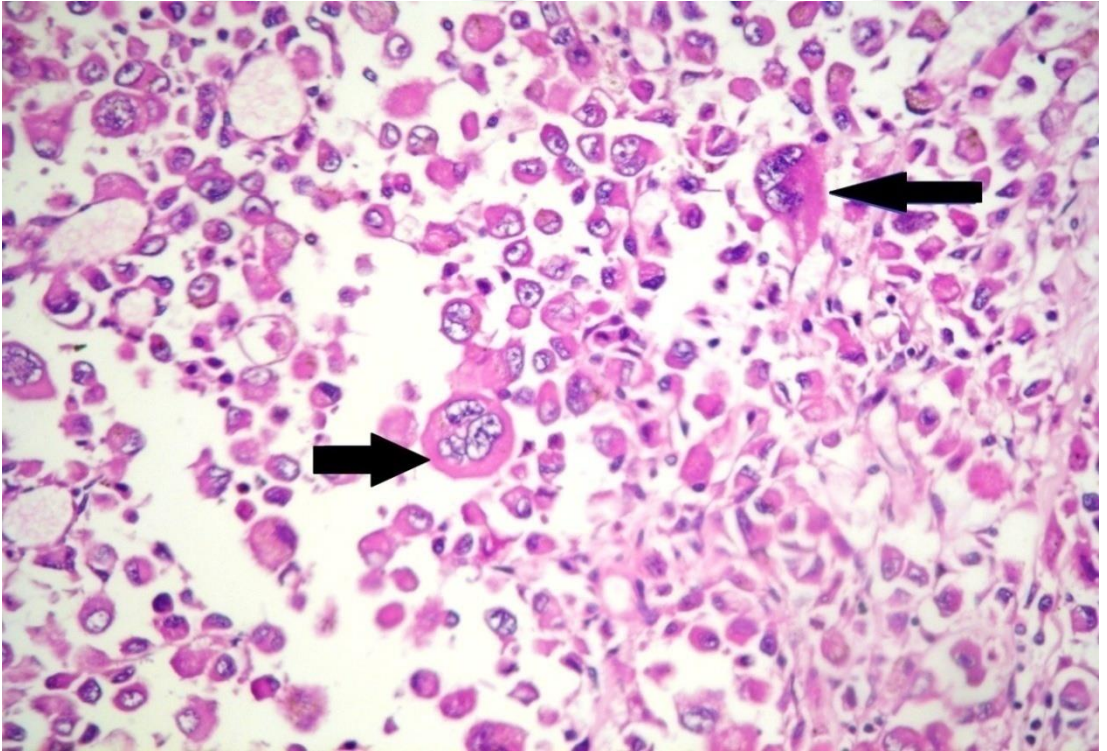
Resim 11. Folliküler karsinom Hurtle hücreli varyantta kapsül invazyonu (ok)
(H&E x 20)



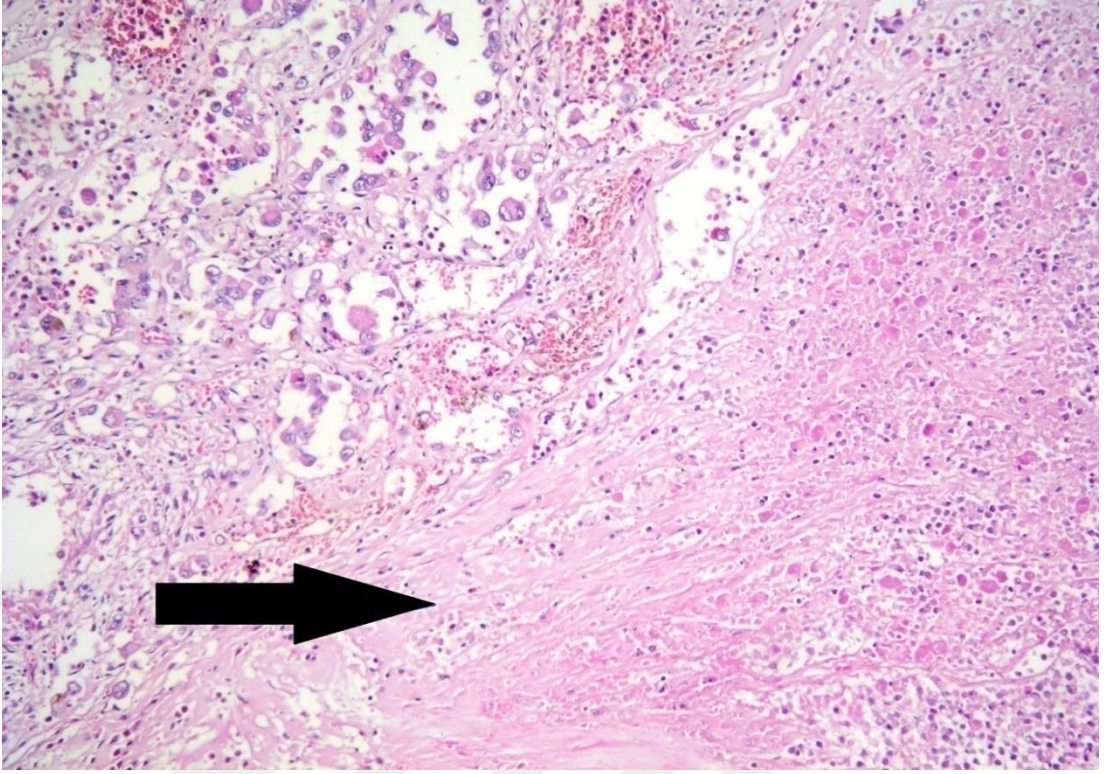
Resim 12. Uniform atipik tirositlerin yuvalanmalar/adalar halinde solid gelişim
paterni gösterdiği az differansiye tiroid karsinomu (H&E x 20).



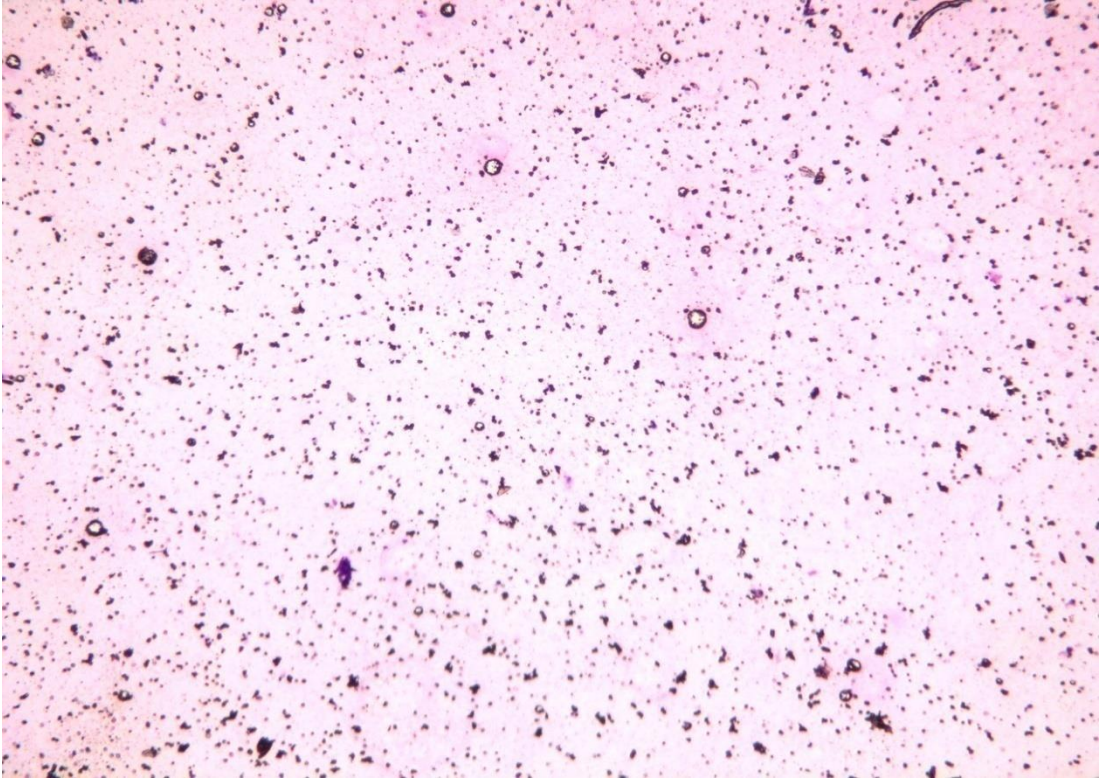
Resim 13. Papiller ya da folliküler differansiasyon bulgusu izlenmeyen insuler patern gösteren az differansiye tiroid karsinomu (H&E x 20)



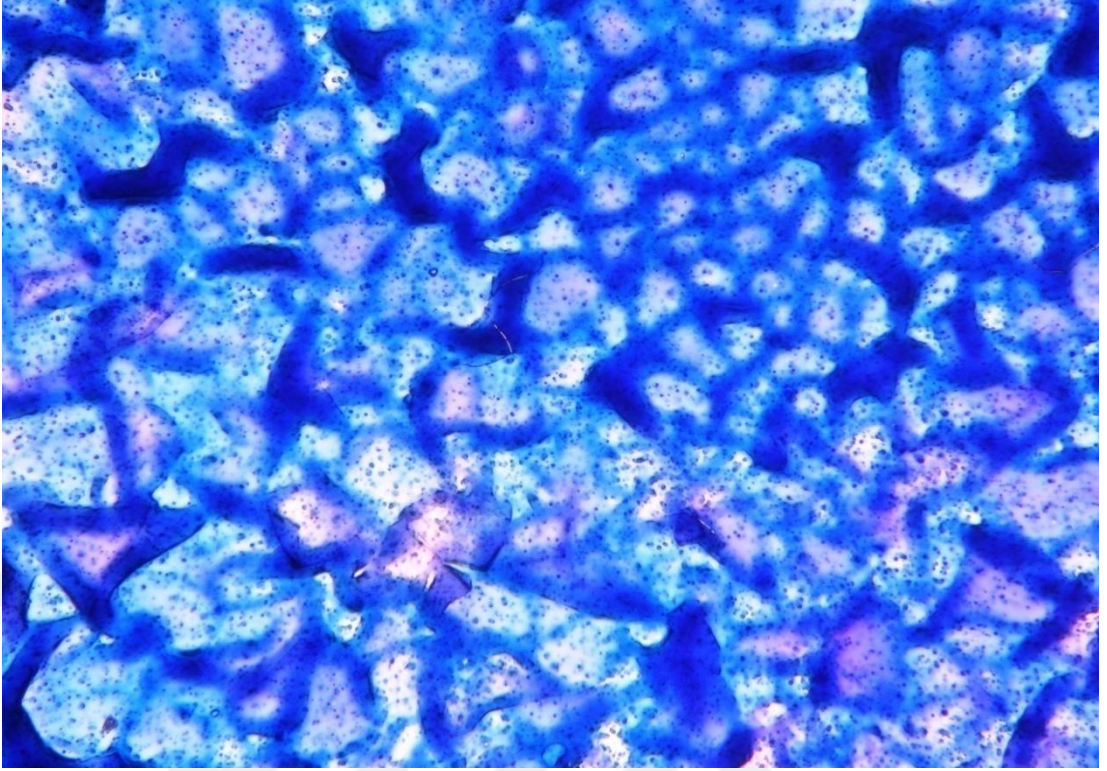
Resim 14. Bizar ve dev hücrelerin (ok) izlendiği anaplastik tiroid karsinomu (H&E x 40)



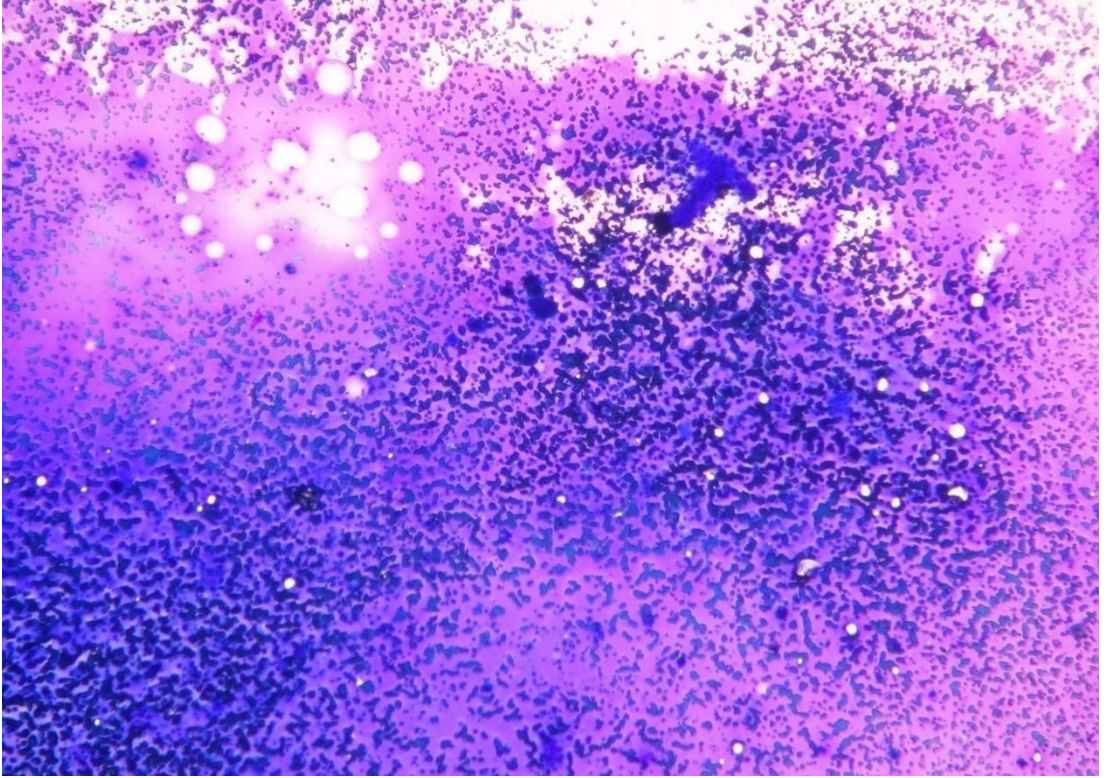
Resim 15. Anaplastik tiroid karsinomunda geniş nekroz alanları (ok) (H&E x 20)



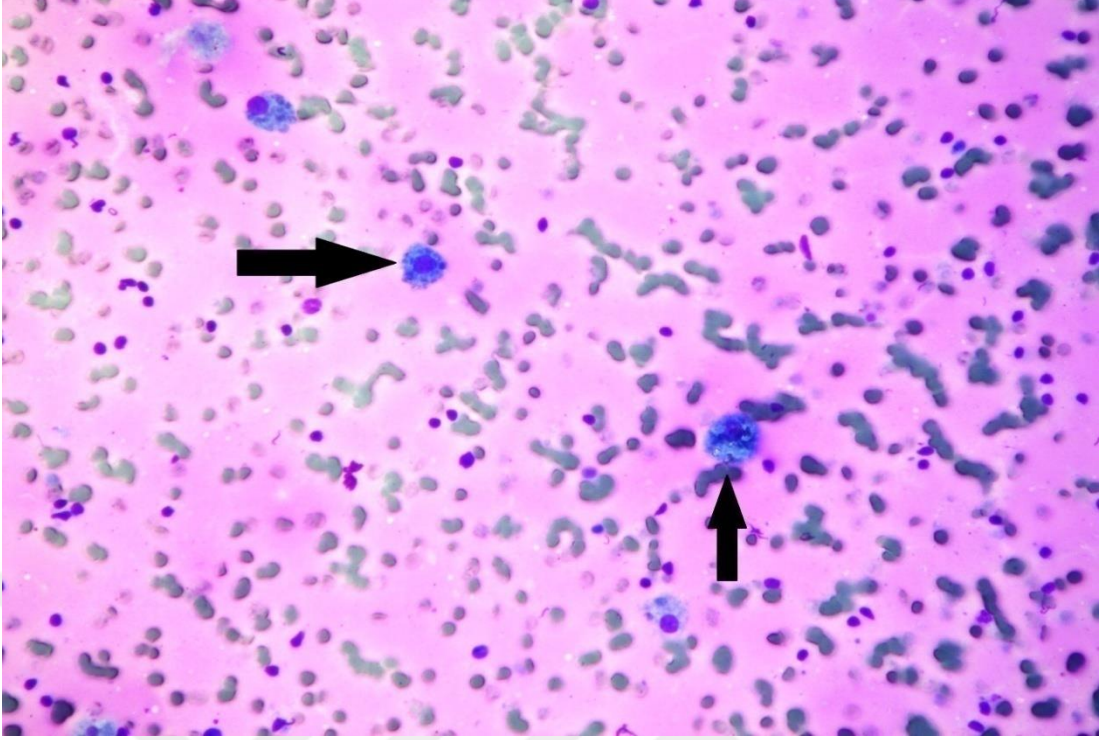
Resim 16. Periferik kan elemanlarından oluşan tanısal olmayan materyal sitoloji yayması (MG x 10)



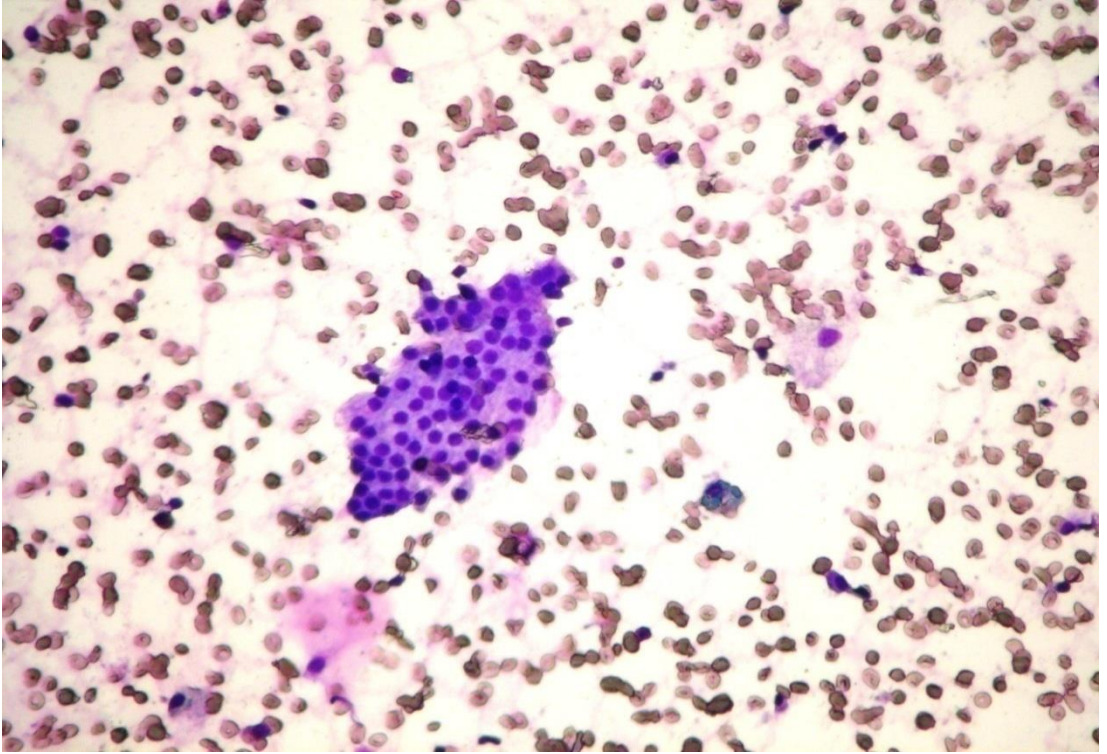
Resim 17. Aspirasyon yaymasında yaygın camsı kolloid materyal (MGG x 10)



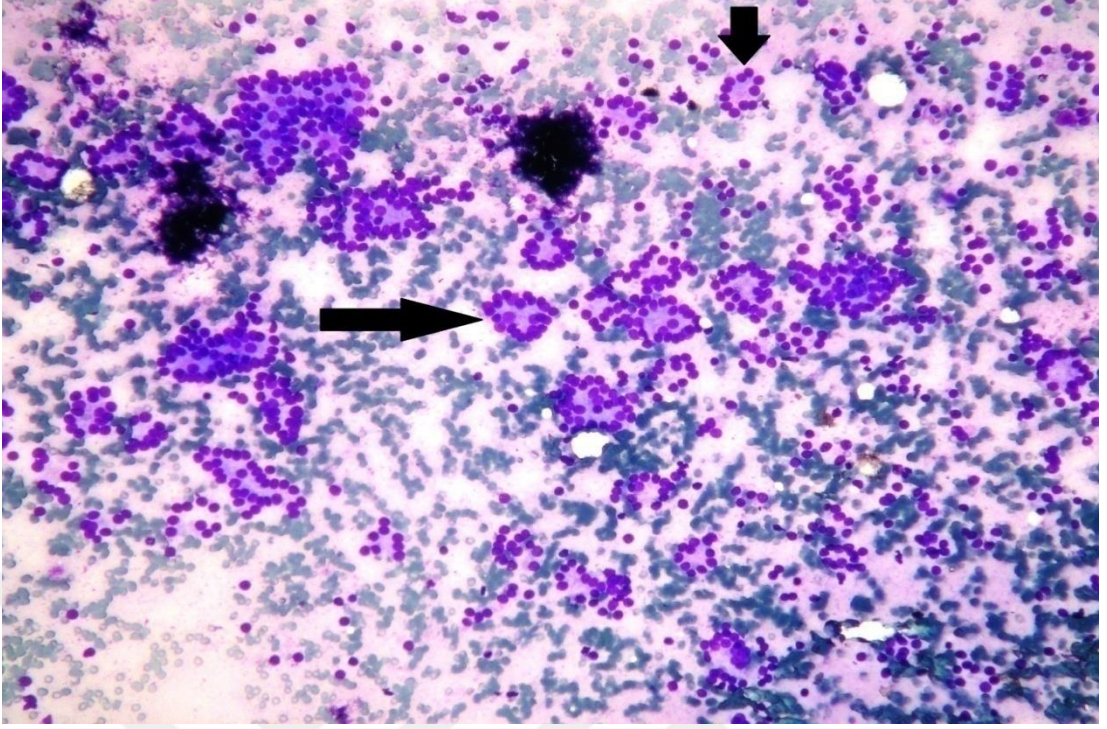
Resim 18. Sitolojik yaymada yoğun kolloid materyal (MGG x 10)



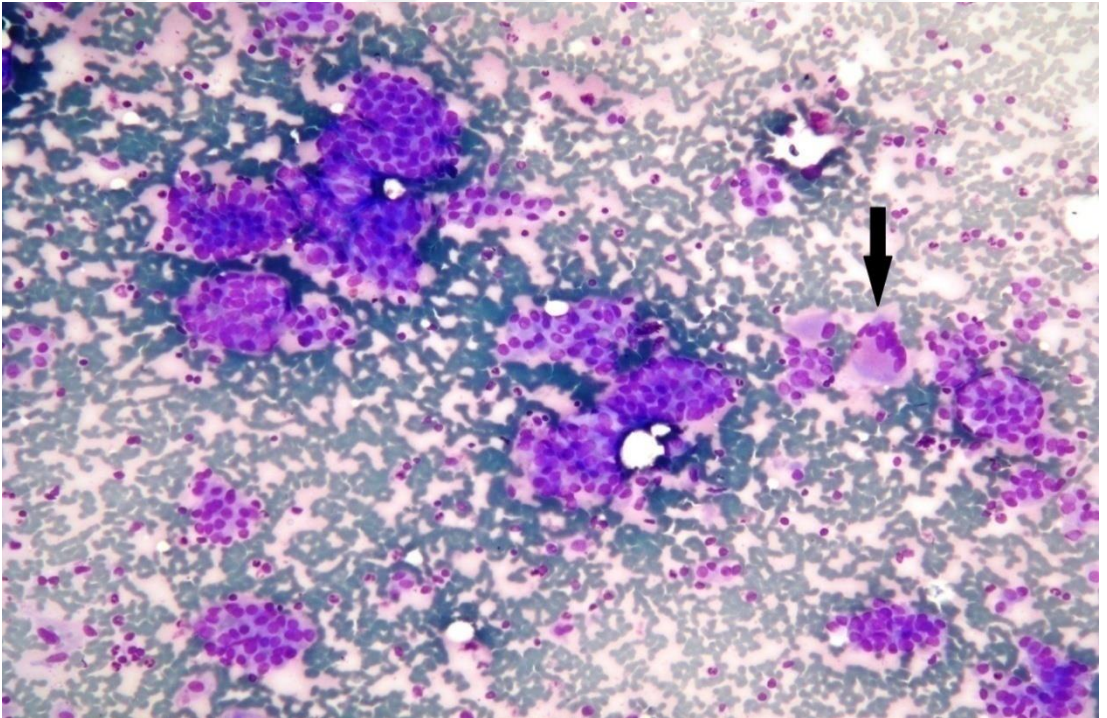
Resim 19. Kist içeriđi ile uyumlu zeminde hemosiderin y¼kl¼ makrofajlar (oklar).
(Kistik regresif değişiklik) (MGG x 20)



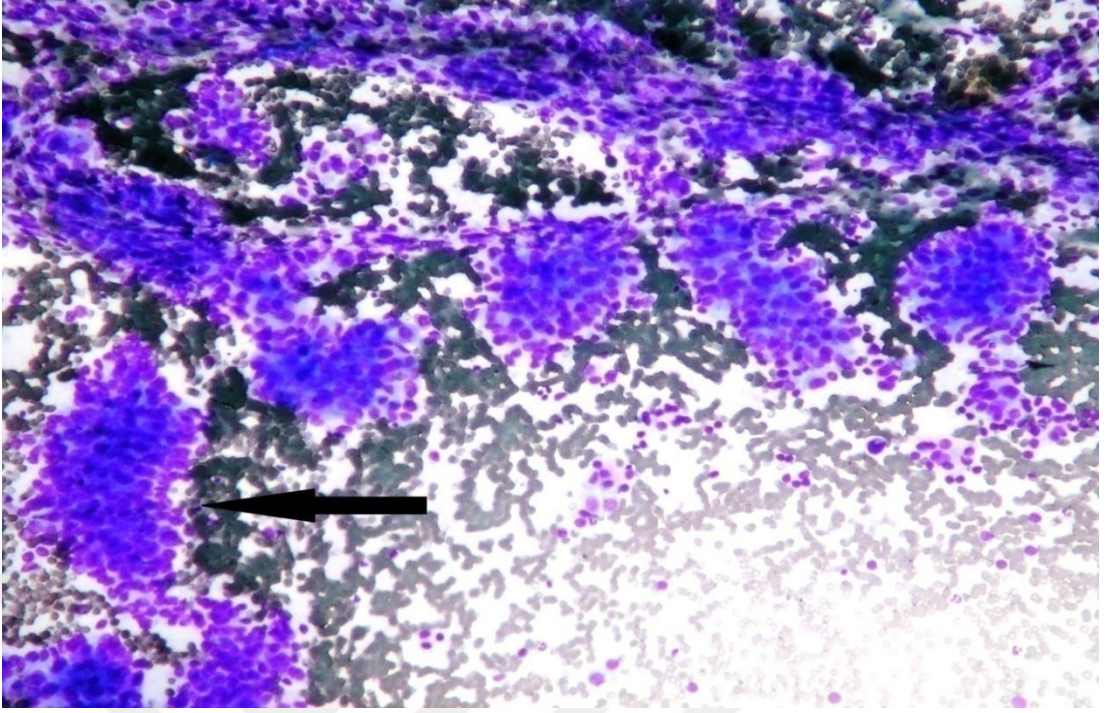
Resim 20. Sitoloji yayması benign tanı kategorisinde izlenen benign tiroisit grubu
(MGG x 20)



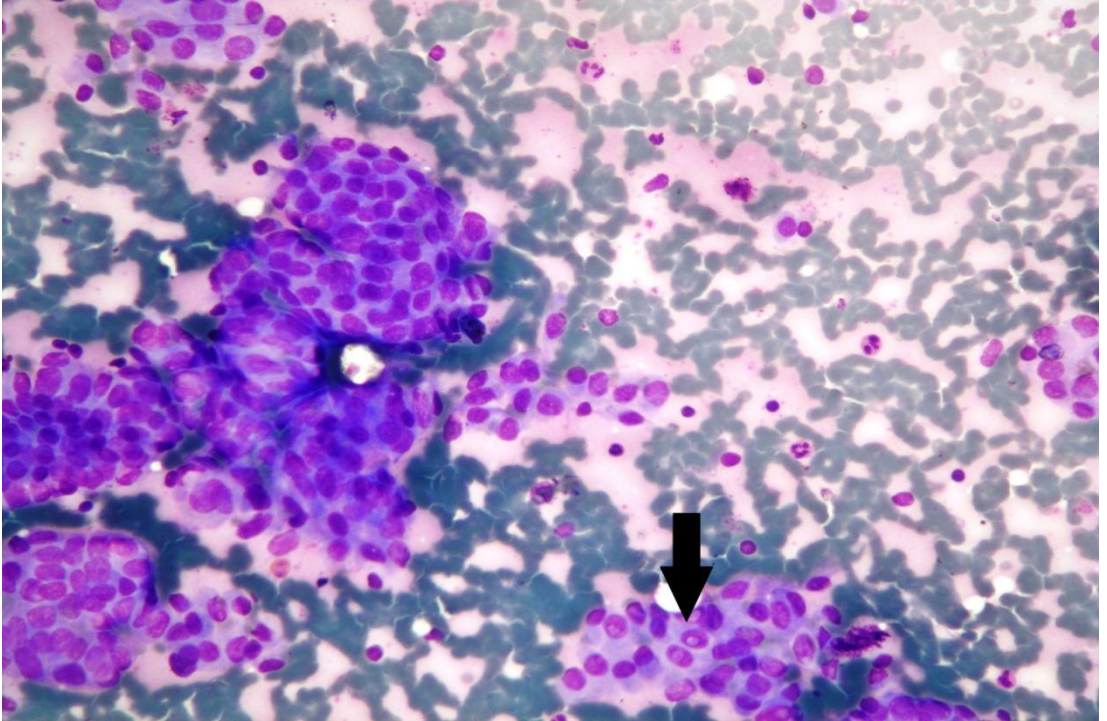
Resim 21. Yaygın mikrofollikül formasyonları (ok) ile karakterli FN/FNŞ sitoloji kategorisi (MGG x 10).



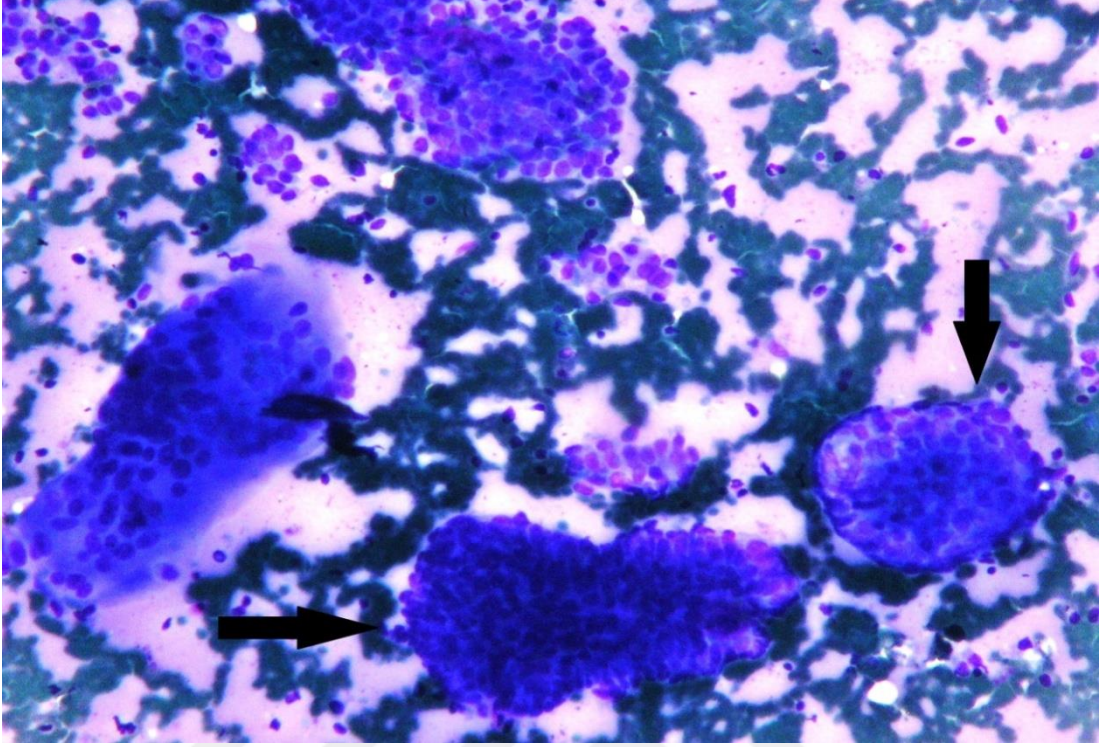
Resim 22. Tiroid papiller karsinomunda karakteristik nükleer özelliklerin izlendiği kalabalık tiroisit grupları ve multinükleer dev hücre formasyonu (ok) (MGG x 10)



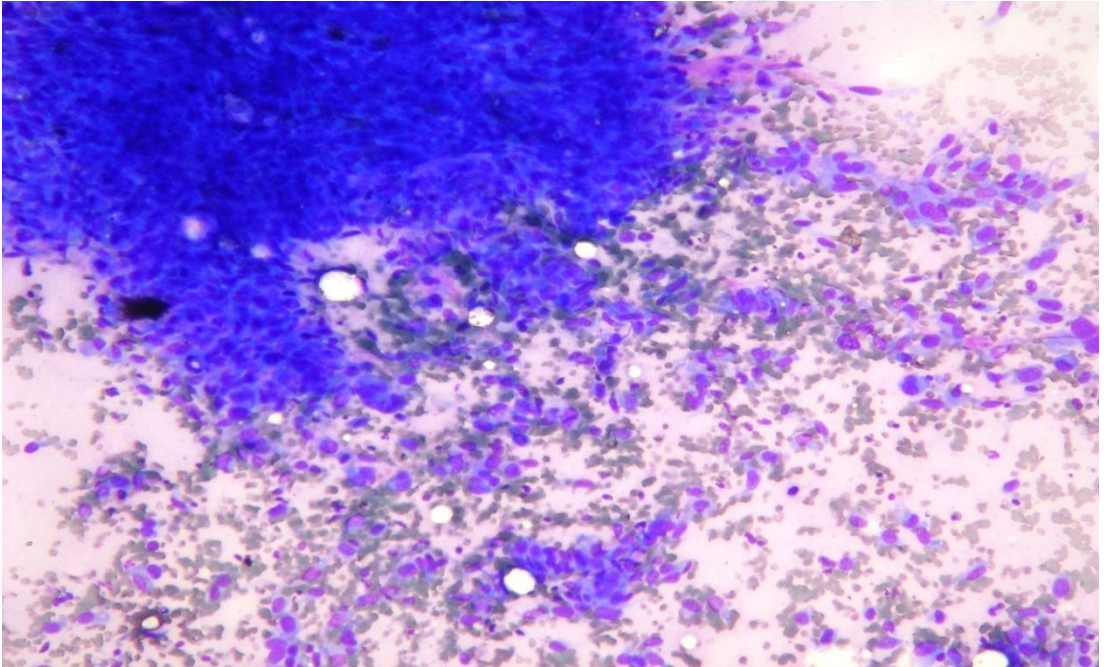
Resim 23. Papiller karsinomda "overlapping" bulgusu (nükleer üst üste binme) (ok) gösteren papiller yapılara işaret eden üç boyutlu kalabalık tiroisit grupları(MGG x 10)



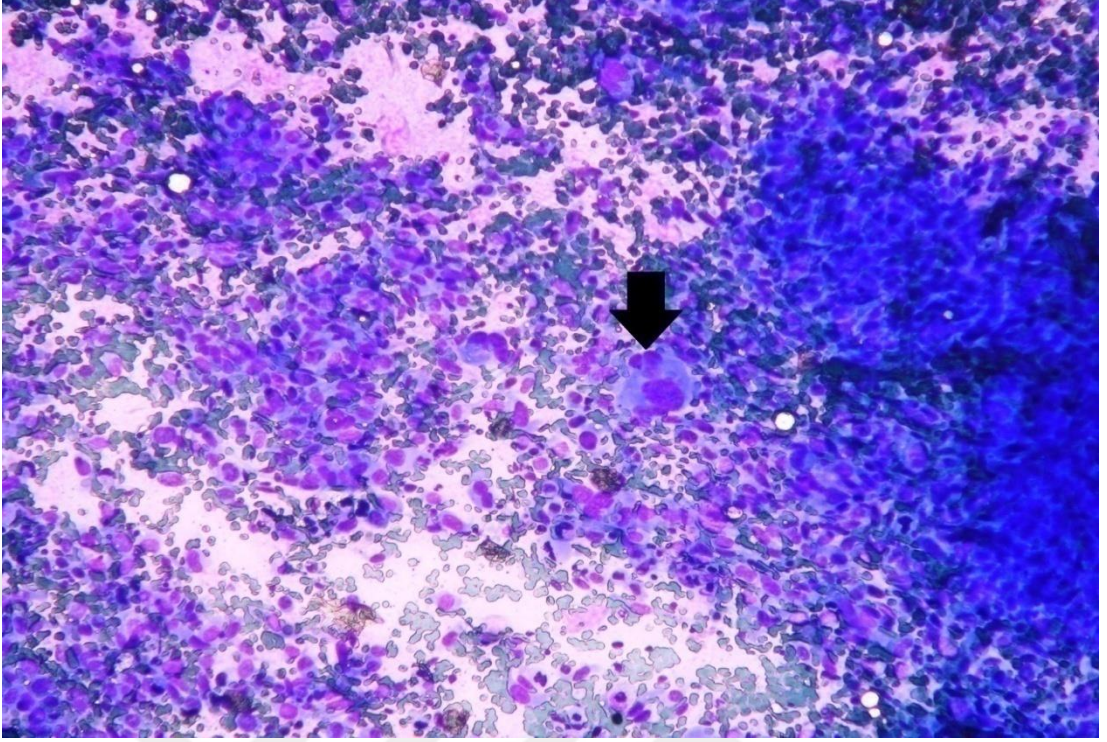
Resim 24. Tiroid papiller karsinomuna ait yaymada nükleer elongasyon, hiperkromazi, overlapping ve psödoinklüzyon bulguları(ok) (MGG x 20)



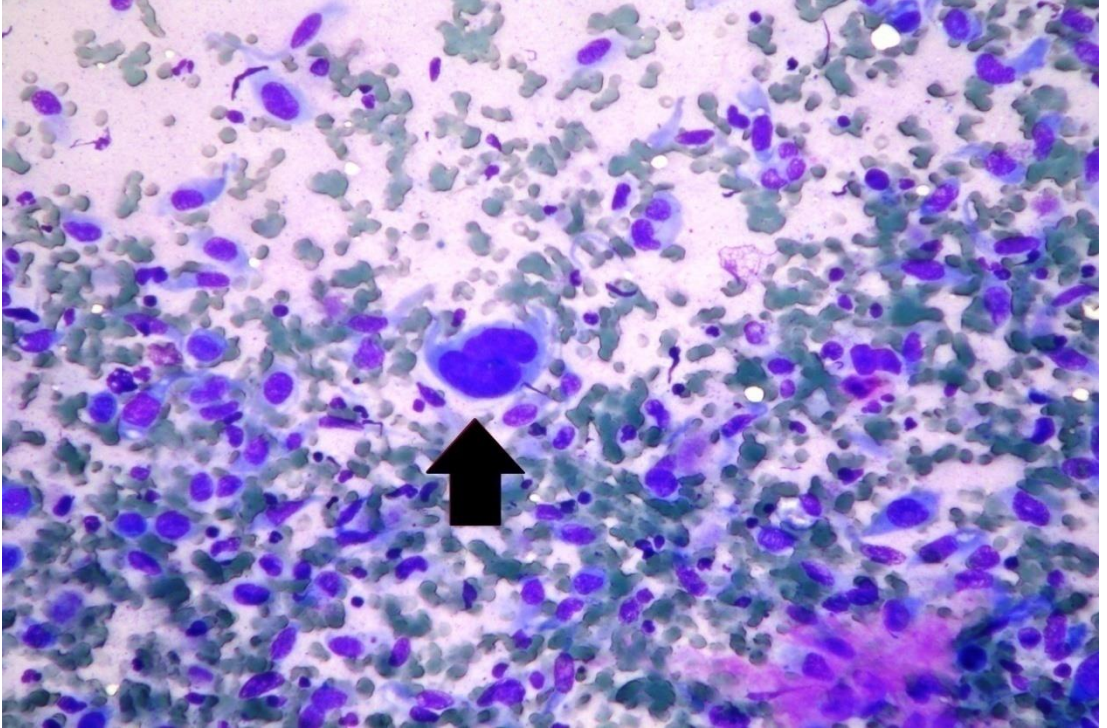
Resim 25. Tiroid papiller karsinomuna ait yaymada kalabalık, üç boyutlu atipik tiroisitlerden oluşan gruplar (ok) (MGG x 10).



Resim 26. Az differansiye tiroid karsinomuna ait yaymada karakteristik nükleer özellikler ve mikrofollikül formasyonu göstermeyen iğsi morfolojide atipik hücreler (MGG x 10)



Resim 27. Anaplastik tiroid karsinomunda pleomorfik hücreler ve multinükleer tümör dev hücreleri(ok) (MGG x 10)



Resim 28. Anaplastik tiroid karsinomunda bizar görünümde hücreler ve multinükleer tümör dev hücreleri(ok) (MGG x 20).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Çalışma, 2004-2014 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi' ne başvurmuş ve nodüler tiroid hastalığı saptanmış 1080 olguya ait TİİAB sonuçları tarandıktan sonra bunlar içerisinde tiroidektomi yapılarak histopatolojik değerlendirmesi yapılmış 422 olgu seçilerek gerçekleştirildi. Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (14-KAEK-169). Çalışma retrospektif karakterde olup arşivden taraması yapılan tüm olgulara ait May-Grunwald-Giemsma (MGG) boyalı yaymalar çıkartılarak tekrar değerlendirildi. Tiroid sitolojik değerlendirmesi için Bethesda sınıflandırması esas alındı. TİİAB sonrası tiroidektomi uygulanan 422 olgunun parafin blok ve Hematoksilen&Eozin(H&E) boyalı lamları da arşivden çıkartılarak histopatolojik tanıları teyit edildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, nodül sayısı gibi klinikopatolojik parametreler hasta dosyalarından elde edildi. Sitolojik ve histopatolojik tanı kategorileri karşılaştırılarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Çalışmada TİİAB sitolojik inceleme yönteminin duyarlılığı, özgüllüğü, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları analiz edildi.

3.1. TİİAB YAYMALARININ SİTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma olgularında TİİAB sitolojik değerlendirmesi tüm dünyada yaygın olarak kabul görmüş olan ve uygulanan Bethesda Sınıflandırmasına göre yapıldı. Bethesda Sınıflandırmasına göre olgular 6 farklı tanı kategorisine ayrıldı. Bu tanı kategorileri;

Kategori I. Tanısal Olmayan Materyal

Kategori II. Benign

Kategori III. Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon

Kategori IV. Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi Şüphesi

Kategori V. Malignite şüphesi

Kategori VI. Malign

3.2.TİROİDEKTOMİ MATERYALLERİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroidektomi materyallerine ait arşivlenmiş H&E boyalı lamlar ve parafin bloklar çıkartılarak tekrar mikroskopik incelemeden geçirildi. Tanıların teyit edilmesinden sonra olgular önce benign ve malign kategorilere ayrıldı. Benign ve malign kategorilerde yer alan spesifik histopatolojik tanı kategorileri aşağıdaki şekilde belirlendi;

1. Benign kategoride yer alan olgular:

- MNG
- Nodüler guatr (NG)
- Tiroidit
- Folliküler adenom/FAHHV
- Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tiroid tümörü (MPBİDTT)

2. Malign kategoride yer alan olgular:

- Tiroid papiller karsinomu
- Folliküler karsinom
- FKHHV
- Medüller karsinom
- Az differansiye tiroid karsinom
- Anaplastik karsinom
- Lenfoma
- Metastatik karsinomalar

Ayrıca FN/FNŞ sitoloji tanıli olguların histopatolojik incelemesinde hesaplanan folliküler neoplazi saptanma oranı için folliküler neoplazi kategorisine dahil edilen tanılar:

- Folliküler adenom
- Folliküler karsinom
- FAHHV
- FKHHV
- MPBİDTT

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada nicel değişkenler ortalama, standart sapma ile nitel değişkenler frekans ve yüzde kullanılarak sunulmaktadır. Nicel değişkenlerin gruplara göre ortalamaları arasındaki farklılıklar iki grup olduğunda İki Ortalama Arasındaki farkın

önemlilik testi ve ikiden çok grup için Tek Yönlü Varyans Analizi ile arandı. Nitel değişkenleri için çapraz tablolar oluşturularak ilgili değişkenler arasındaki ilişkiler için Ki-kare testleri kullanıldı. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Duyarlılık (Sensitivite): gerçek pozitiflik oranı olarak da bilinir. Testin, gerçek pozitif hastaları ayırma yeteneğidir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$\text{Duyarlılık} = \frac{\text{Gerçek pozitif olguların sayısı}}{\text{Gerçek pozitif olguların sayısı} + \text{yanlış negatif olguların sayısı}}$$

Özgüllük (Spesifite): gerçek negatiflik oranı olarak da bilinir. Testin, gerçek negatif olguları ayırma yeteneğidir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$\text{Özgüllük} = \frac{\text{Gerçek negatif olguların sayısı}}{\text{Gerçek negatif olguların sayısı} + \text{yanlış pozitif olguların sayısı}}$$

Yanlış negatiflik: Pozitif olgular içinde testin hatalı olarak negatif dediği olgulardır.

Gerçek negatiflik: Negatif olgular içinde testin de negatif dediği olgulardır.

Yanlış pozitiflik: Negatif olgular içinde testin hatalı olarak pozitif dediği olgulardır.

Gerçek pozitiflik: Pozitif olgular içinde testin de pozitif dediği olgulardır.

Çalışmada özgüllük, duyarlılık, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik değerleri hesaplanırken aspirasyon yayması TOM, ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ ve MŞ sitoloji tanı kategorilerinde yer alan olgular değerlendirme dışında tutuldu. Daha sonra MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilerek tekrar özgüllük, yanlış pozitiflik ve duyarlılık oranları saptandı. ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı alan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptanma oranı ve FN/FNŞ sitoloji tanısı alan olgularda histopatolojik incelemede folliküler neoplazi saptanma oranları hesaplandı.

4. BULGULAR

Tablo 12. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Olgu Sayısı (n)	%
Kadın	332	78,7
Erkek	90	21,3

Çalışmaya dahil edilen 422 hastanın 332 'si kadın (%78,7), 90'ı (%21,3) erkektir (Tablo 12).

Tablo 13. Cinsiyete ve Histopatolojik Tanılara Göre Olguların Yaş Ortalaması

		Yaş			t,F	p
		Olgu Sayısı	Ortalama	Standart Sapma		
Cinsiyet	Kadın	332	47,36	12,15	4,055	<0,001
	Erkek	90	53,21	12,05		
Histopatolojik Tanı	Benign	355	48,41	12,58	0,776	0,438
	Malign	67	49,69	11,1		

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların yaş ortalaması 47,36(±12,15) iken, erkek hastaların yaş ortalaması 53,21(±12,05)'dir. Tiroid nodülü izlenen kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (t=4,055, p<0,001). Histopatolojik incelemede 422 olgunun 355'i (%84,1) benign, 67'si (%15,9) malign tanısı aldı. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan hastaların yaş ortalaması 49,69(±11,1) iken, benign tanısı alan hastaların yaş ortalaması 48,41(±12,58) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (t=0,776; p=0,438) (Tablo 13).

Tablo 14. Histopatolojik Tanıların Cinsiyete Göre Dağılımı

Histopatolojik Tanı	Cinsiyet		χ^2	p
	Kadın n(%)	Erkek n(%)		
Benign	274 (82,5)	81 (90)	2,958	0,119
Malign	58 (17,5)	9 (10)		

332 kadın hastanın 274'ünde (%82,5), 90 erkek hastanın 81'inde (%90) histopatolojik incelemede benign tanısı izlendi. Kadın hastaların 58'i (%17,5), erkek hastaların 9'u (%10) histopatolojik incelemede malign tanısı aldı. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan 67 olgunun 58'ini (%87) kadın hastalar oluşturdu. Kadınlarda izlenen tiroid nodüllerinde malignite görülme oranı ile erkeklerde izlenen tiroid nodüllerinde malignite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($\chi^2=2,958$, $p=0,119$) (tablo 14).

Tablo 15. TİİAB İncelemesi Sitolojik Tanıların Genel Dağılımı

Bethesda Kategorisi	Olgu Sayısı (n=422)	%
I-TOM	95	22,5
II-Benign	205	48,6
III-ÖBA/ÖBFL	64	15,2
IV-FN/FNŞ	27	6,4
V-MŞ	15	3,6
VI-Malignite	16	3,8

Çalışmaya dahil edilen 422 hastanın TİİAB incelemesi sonucunda 95 olgu (%22,5) TOM, 205 olgu (%48,6) benign, 64 olgu (%15,2) ÖBA/ÖBFL, 27 olgu (%6,4) FN/FNŞ, 15 olgu (%3,6) MŞ, 16 olgu (%3,8) malign tanı kategorilerinde yer aldı. (Tablo 15).

Histopatolojik incelemede benign tanısı alan 355 olgunun 194'ü MNG, 72'si NG, 11'i adenomatoid guatr, 38'i Hashimoto tiroiditi, 28'i folliküler adenom, 4'ü FAHHV, 8'i MPBİDTT'dür. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan 67 olgunun 54'ü (%80,5) tiroid papiller karsinomu, 5'i (%7,4) folliküler karsinom, 5'i (%7,4) FKHHV, 2'si (%2,9) anaplastik karsinomu, 1'i (%1,4) az differansiye karsinomdur (Tablo 16).

Tablo 16. Malign Tiroid Nodüllerinin Genel Dağılımı

Malignite	Olgu Sayısı (n=67)	Yüzde %
Tiroid papiller karsinomu	54	80,5
Foliküler karsinom	5	7,4
FKHHV	5	7,4
Az differansiye karsinom	1	1,4
Anaplastik karsinom	2	2,9

Histopatolojik incelemede tiroid papiller karsinomu tanısı alan 54 olgunun 17'si (%31,4) klasik varyant, 16'sı (%29,6) mikrokarsinom varyant, 18'i (%33,3) folliküler varyant, 2'si (%3,7) onkositik varyant ve 1'i (%1,8) diffüz sklerozan varyanttır (Tablo 17).

Tablo 17. Tiroid Papiller Karsinomu Varyantlarının Genel Dağılımı

Tiroid Papiller Karsinomu Varyantları	Olgu Sayısı (n=54)	Yüzde %
Klasik varyant	17	31,4
Foliküler varyant	18	33,3
Mikrokarsinom varyant	16	29,6
Onkositik varyant	2	3,7
Diffüz sklerozan varyant	1	1,8

Histopatolojik incelemede klasik varyant tiroid papiller karsinomu tanısı alan olguların tamamında sitolojik incelemede MŞ veya malign tanısı izlendi. Histopatolojik incelemede FVPTK tanısı alan 11 olgunu 10'u ÖBA/ÖBFL, 1'i FN/FNŞ sitoloji tanısı aldı. Bunun nedeni FVPTK olgularında nükleer özelliklerin fokal alanlarda görülmesi ve yer yer mikrofollikül formasyonları izlenebilmesinden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik incelemede papiller mikrokarsinom tanısı alan 15 olgunun 2'sinde TOM, 7'sinde benign, 5'inde ÖBA/ÖBFL, 1'inde FN/FNŞ sitoloji tanısı gözlendi.

Histopatolojik incelemede kadın hastaların 58'sinde malign tiroid nodülü izlenmiş olup, bunların 5'i folliküler karsinom, 4'ü FKHHV, 1'i az differansiye karsinom, 1'i anaplastik karsinomu ve 47'si tiroid papiller karsinomudur. Erkek

hastaların 9'unda malign tiroid nodülü izlenmiş olup, bunların 1'i FKHHV, 1'i anaplastik karsinom ve 7'si tiroid papiller karsinomudur. (Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyete Göre Malign Nodüllerin Genel Dağılımı

Malignite	Kadın Hasta (n=58)	Erkek Hasta (n=9)
Tiroid papiller karsinomu	47	7
Foliküler karsinom	5	-
FKHHV	4	1
Az differansiye karsinom	1	-
Anaplastik karsinom	1	1

Çalışmamızda 293 olguda (%69,4) multipl tiroid nodülü, 129 olguda (%30,6) tek tiroid nodülü izlendi. Tek tiroid nodülü izlenen olguların 38'inde (%29,5), multipl tiroid nodülü izlenen olguların 29'unda (%9,99) histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. Tek tiroid nodülü olan olgularda histopatolojik incelemede malignite saptanma oranı ile multipl tiroid nodülü olan olgularda histopatolojik incelemede malignite saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($\chi^2=25,656$, $p<0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. Histopatolojik Tanılara Göre Nodül Sayısının Dağılımı

Nodül Sayısı	Olgu Sayısı (n)		%
Tek	129		30,6
Multipl	293		69,4

Nodül Sayısı	Histopatolojik Tanı		χ^2	p
	Benign n(%)	Malign n(%)		
Tek	91(25,6)	38(56,7)	25,656	<0,001
Multipl	264(74,4)	29(43,3)		

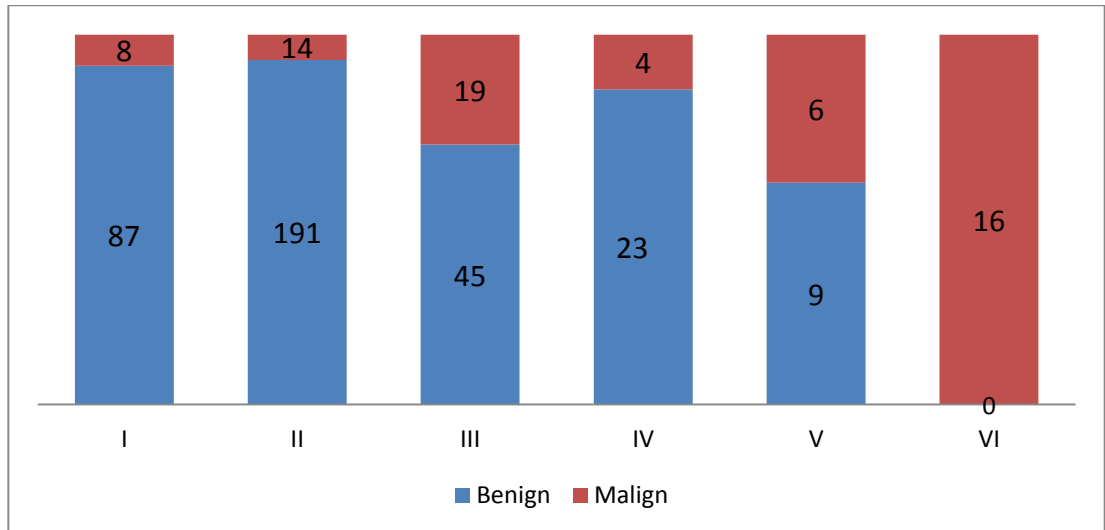
Sitolojik incelemede TOM tanısı alan 95 olgunun histopatolojik incelemesinde 87'sinde (%91,6) benign, 8'inde (%8,4) malign tanısı, sitolojik incelemede benign tanısı alan 205 olgunun histopatolojik incelemesinde 191'inde

(%93,2) benign, 14'ünde (%6,8) malign tanısı izlendi. Sitolojik incelemede ÖBA/ÖBFL tanısı alan 64 olgunun histopatolojik incelemesinde 45'inde (%70,3) benign, 19'unda (%29,7) malign tanısı izlenirken, FN/FNŞ sitoloji tanısı alan 27 olgunun histopatolojik incelemesinde 23'ünde (%85,2) benign, 4'ünde (%14,8) malign tanısı izlendi. Sitolojik incelemede MŞ tanısı alan 15 olgunun histopatolojik incelemesinde 9'unda (%60) benign, 6'sında (%40) malign tanısı izlenirken sitolojik incelemede malign tanısı alan 16 olgunun histopatolojik incelemesinde bütün olgularda malignite izlendi. (Tablo 20 ve grafik 1).

Tablo 20. Bethesda Sınıflandırması Tanı Kategorilerinde Yeralan Olgularda Histopatolojik İncelemede Benign/Malign Tanı Dağılımı

Histopatoloji Tanı	Bethesda Kategorisi						χ^2	p
	I	II	III	IV	V	VI		
	95(%)	205(%)	64(%)	27(%)	15(%)	16(%)		
Benign	87(91,6)	191(93,2)	45(70,3)	23(85,2)	9(60)	0(0)	116,992	<0,001
Malign	8(8,4)	14(6,8)	19(29,7)	4(14,8)	6(40)	16(100)		

Grafik 1. Bethesda Sitolojik Tanı kategorilerinin Benign/Malign Histopatolojik Tanı Kategorilerine Dağılımı



4.1. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori I (TOM) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede TOM tanı kategorisinde 95 olgu (%22,5) izlendi. Histopatolojik incelemede bu olguların 87'sinde (%91,6) benign, 8'inde (%8,4) malign tanısı görüldü. Histopatolojik incelemede benign tanılı olguların 50'si MNG, 13'ü NG, 6'sı Hashimoto tiroiditi, 3'ü adenomatoid guatr, 3'ü FAHHV, 10'u folliküler adenom, 2'si MPBİDTT tanısı aldı. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan olguların 2'si folliküler karsinom, 1'i FKHHV ve 5'i tiroid papiller karsinomudur. Tiroid papiller karsinomu tanısı alan olguların 2'si FVPTK, 3'ü papiller mikrokarsinomdur. (Tablo 21).

Tablo 21. Sitolojik İncelemede TOM Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı (n=95)	Yüzde %
• MNG-NG-Tiroidit	72	75,7
• Folliküler adenom	10	10,5
• FAHHV	3	3,1
• MPBİDTT	2	2,1
• Folliküler karsinom	2	2,1
• FKHHV	1	1
• Tiroid papiller karsinomu	5	5,2

4.2. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori II (Benign) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede benign tanısı alan 205 olgunun (%48,8) histopatolojik incelemesinde 191'i (%93,2) benign, 14'ü (%6,8) malign tanısı aldı. Histopatolojik incelemede benign tanılı olguların 119'u MNG, 45'i NG, 16'sı Hashimoto tiroiditi, 2'si adenomatoid guatr, 6'sı folliküler adenom, 1'i FAHHV, 2'si MDBİDTT'dür. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan olgulardan 1'i folliküler karsinom, 3'ü FKHHV ve 10'u tiroid papiller karsinomudur. (Tablo 22). Tiroid papiller karsinomu tanısı alan olguların 1'i klasik varyant, 2'si FVPTK, 7'si papiller mikrokarsinomdur.

Sitolojik incelemede benign tanısı alan olguların 14'ünde histopatolojik incelemede malignite gözlemlendi. Bu 14 olguda (%6,8) yanlış negatiflik izlendi. Bu

durumun nedenleri; papiller mikrokarsinom odağının sitolojik incelemede temsil edilmemesi, multip nodüllü olgularda sitolojik incelemede tümöral nodülün örneklenmemesi, benign görünümlü hücreler içeren folliküler karsinoma ve FKHHV olgularında tanı koyma zorluğu ve patologun yorumlama hatasıdır. Çalışmada özgüllük oranı %100 olup, MŞ sitoloji tanılı olgular pozitif kabul edilirse özgüllük oranı %95,5'dir.

Tablo 22. Sitolojik İncelemede Benign Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı (n=205)	Yüzde %
• MNG-NG-Tiroidit	182	88,7
• Folliküler adenom	6	2,9
• FAHHV	1	0,48
• MPBİDTT	2	0,97
• Folliküler karsinom	1	0,48
• FKHHV	3	1,4
• Tiroid papiller karsinomu	10	4,8

4.3. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori III (ÖBA/ÖBFL) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede ÖBA/ÖBFL tanısı alan 64 olgu (%15) izlendi. Histopatolojik incelemede bu olguların 45'i (%70,3) benign, 19'u (%29,7) malign tanısı aldı. Histopatolojik incelemede benign tanılı olguların 19'u MNG, 8'i NG, 10'u Hashimoto tiroiditi, 4'ü adenomatoid guatr, 2'si folliküler adenom ve 2'si MPBİDTT'dür. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan olguların 2'si folliküler karsinom, 1'i FKHHV ve 16'sı tiroid papiller karsinomudur. Tiroid papiller karsinomu tanılı olguların 6'sı FVPTK, 5'i papiller mikrokarsinom ve 5'i klasik varyanttır. (Tablo 23). ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısında yer alan vakalarda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptanma oranı %29,6'dır.

Tablo 23. Sitolojik İncelemede ÖBA/ÖBFL Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı (n=64)	Yüzde %
• MNG-NG-Tiroidit	41	64
• Folliküler adenom	2	3,1
• MPBİDTT	2	3,1
• Folliküler karsinom	2	3,1
• FKHHV	1	1,5
• Tiroid papiller karsinomu	16	25

4.4. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori IV (FN/FNŞ) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede FN/FNŞ tanısı alan 27 olgu (%6,4) yer aldı. Histopatolojik incelemede bu olguların 23'ünde (%85,2) benign, 4'ünde (%14,8) malign tanısı izlendi. Histopatolojik incelemede benign tanılı olguların 3'ü MNG, 3'ü NG, 1'i adenomatoid guatr, 5'i Hashimoto tiroiditi, 9'u folliküler adenom, 2'si MPBİDTT'dür. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan olguların hepsi tiroid papiller karsinomu olup bunların 3'ü FVPTK, 1'i papiller mikrokarsinomdur. (Tablo 24).

Tablo 24. Sitolojik İncelemede FN/FNŞ Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı (n=27)	Yüzde %
• MNG-NG-Tiroidit	12	44,4
• Folliküler adenom	9	33,3
• MPBİDTT	2	7,4
• Tiroid papiller karsinomu	4	14,8

Sitolojik incelemede FN/FNŞ tanılı olguların histopatolojik incelemesinde 11 olgu folliküler neoplazi kategorisinde izlendi. Çalışmamızda FN/FNŞ sitoloji tanısında folliküler neoplazi saptanma oranı %40,7 olarak hesaplandı. Bu oranın

düşük olma nedeni sitolojik incelemede folliküler neoplazi olgularına tanı koyma zorluğudur. Histopatolojik tanısı MNG, NG, adenomatoid guatr ve Hashimoto tiroiditi olan 12 olgunun siolojik incelemede FN/FNŞ tanısı almasının nedenleri; benign tiroid nodüllerinde yer yer izlenen mikrofollikül formasyonları ve patologun yorum hatasıdır.

4.5. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori V (MŞ) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede MŞ tanısı alan 15 olgu (%3,5) yer aldı. Histopatolojik incelemede bu olguların 9'unda (%60) benign, 6'sında (%40) malign tanısı izlendi. Histopatolojik incelemede benign tanılı olguların 3'ü MNG, 3'ü NG, 1'i Hashimoto tiroiditi, 1'i adenomatoid nodül, 1'i folliküler adenomdur. Histopatolojik incelemede malign tanısı alan olguların 1'i az differansiye tiroid karsinom ve 5'i tiroid papiller karsinomudur. Tiroid papiller karsinom tanısı alan olguların 2'si FVPTK, 2'si klasik varyant, 1'i diffüz sklerozan varyanttır. (Tablo 25).

Tablo 25. Sitolojik İncelemede MŞ Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı (n=15)	Yüzde %
• MNG-NG-Tiroidit	8	53,3
• Folliküler adenom	1	6,6
• Az differansiye karsinom	1	6,6
• Tiroid papiller karsinomu	5	33,3

4.6. Sitolojik İncelemede Bethesda Sınıflandırması Kategori VI (Malign) Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Sitolojik incelemede malign tanılı 16 olgu (%3,7) yer aldı. Histopatolojik incelemede 16 olgunun hepsinde malign tanısı izlendi. Bu olguların 14'ü tiroid papiller karsinom, 2'si anaplastik tiroid karsinomudur. Tiroid papiller karsinomu tanısı alan olguların 2'si onkositik varyant, 3'ü FVPTK, 9'u klasik varyanttır. (Tablo 26).

Malign sitoloji tanı olgularda yanlış pozitiflik saptanmadı. Çalışmamızda duyarlılık oranı %53,3 olarak saptandı. MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse yanlış pozitiflik oranı %29, duyarlılık oranı %61,1 olarak saptandı.

Tablo 26. Sitolojik İncelemede Malign Tanısı Alan Olguların Histopatolojik Tanıları

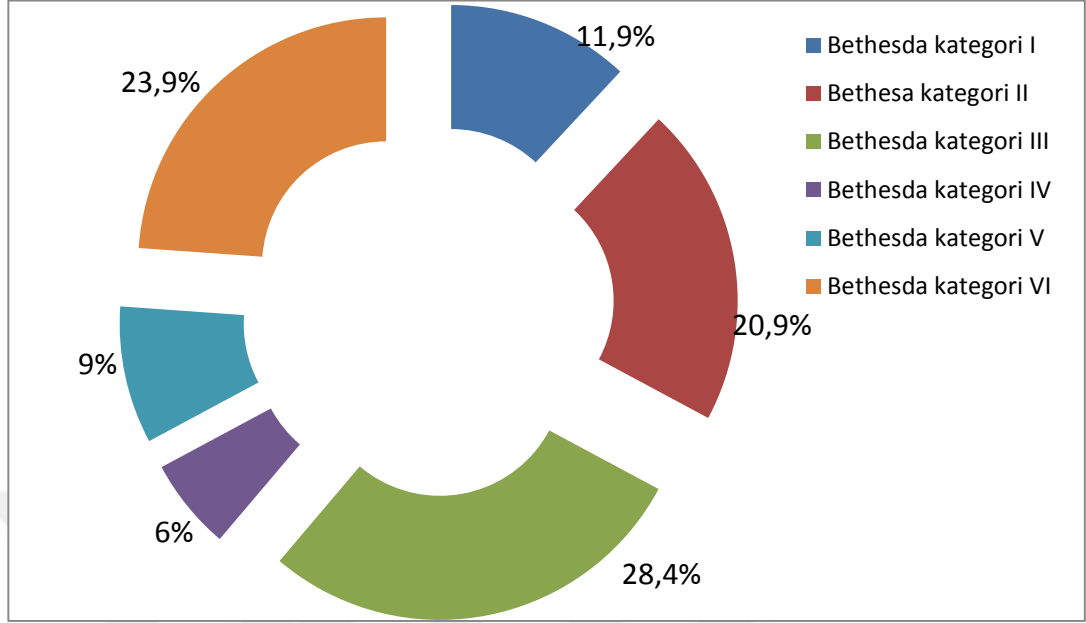
Histopatolojik tanı	Olgu Sayısı (n=16)	Yüzde %
• Tiroid papiller karsinomu	14	87,5
• Anaplastik karsinom	2	12,5

Histopatolojik incelemede malign tanı 67 olgunun 16'sı (%24) malign, 6'sı (%9) MŞ, 4'ü (%6) FN/FNŞ, 19'u (%28) ÖBA/ÖBFL, 14'ü (%21) benign, 8'i (%12) TOM sitoloji tanı kategorilerinde izlendi. (Tablo 27 ve grafik 2).

Tablo 27. Histopatolojik Tanıların Bethesda Kategorilerine Göre Dağılımı

Bethesda Kategori	Histopatolojik Tanı		χ^2	p
	Benign	Malign		
	n(%)	n(%)		
I	87(24,5)	8(11,9)	116,992	<0,001
II	191(53,8)	14(20,9)		
III	45(12,7)	19(28,4)		
IV	23(6,5)	4(6)		
V	9(2,5)	6(9)		
VI	0(0)	16(23,9)		

Grafik 2. Tiroid Malignitelerinin Bethesda Sınıflandırmasına Göre Dağılımı



Malign ve MŞ sitoloji tanıları yer almayan ancak histopatolojik incelemede malign tanısı alan 37 olgunun 13'ü papiller mikrokarsinom, 2'si FVPTK, 1'i folliküler karsinom, 4'ü FKHHV'tır. Bu durumun nedenleri; papiller mikrokarsinom odaklarının sitolojik incelemede örneklenmemesi, FVPTK olgularında nükleer özelliklerin hafif ve fokal alanlarda izlenmesi ile yer yer mikrofollikül yapılarının izlenmesi, multipl tiroid nodüllü olgularda şüpheli nodülün örneklenmemesi ve patolog yorum hatasıdır.

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülü sık karşılaşılan endokrin patoloji olup toplumda palpasyon ile %4-8, ultrasonografi ile %41 oranında saptanmaktadır (53). Postmortem incelemelerde ise tiroid nodülü prevalansı yaklaşık olarak %50 civarındadır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i malign karakterdedir (44,55). Tiroid kanseri tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. En sık görülen endokrin kanser türüdür. Tiroid nodülleri kadınlarda daha sık görülmektedir (43,45,54). Tiroid kanserlerinin genelde yavaş seyirli ve mortalitelerinin düşük olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir. (50).

Tiroid nodüllerinde esas amaç nodülün benign ya da malign ayrımını yapmak ve gerekli tedavi seçeneklerini buna göre belirlemektir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak olarak kullanılan TİİAB incelemesi tiroid nodüllerinin benign veya malign ayrımı ile operasyon gerekliliğini ortaya koymada çok değerli bir yöntemdir (43,46,49,50,54). TİİAB incelemesi ile gereksiz cerrahi müdahaleler önlenmektedir (46,47). Ancak TİİAB incelemesinin doğru tanı verme oranına etki eden bazı faktörler vardır. Bunların en önemlisi sitolojik yaymada şüpheli alanın örneklenmemesi ve sitolojik değerlendirme için yeterli materyal elde edilmemesidir (46,48,50). Ayrıca folliküler neoplazilerin ayrımındaki güçlük ve patologun deneyimsizliği de diğer etki eden faktörlerdir (54). Ultrasonografi eşliğinde TİİAB işleminin yapılması şüpheli nodülün örneklenmesini daha yüksek oranda sağlamaktadır (55). TİİAB kolay uygulanabilir, ucuz, komplikasyonu az ve tanı değeri yüksek bir inceleme yöntemidir (50,51,53). Bu yöntem sayesinde tiroid cerrahi operasyonları %25-50 oranında azalırken cerrahi operasyon uygulanan tiroid nodüllerinde malignite görülme oranı artmıştır (50,52). TİİAB incelemesi sitolojik değerlendirmesi Bethesda sınıflandırmasına göre yapılmaktadır. Böylece tiroid nodüllerinde tedavi, takip standartizasyonu getirilmiş ve klinisyen ile patolog arasındaki uyum artırılmıştır (12,56).

Gupta ve ark.(57) çalışmasında 69 (%92) kadın, 6 (%8) erkek hasta yer aldı. Lew ve ark.(58) çalışmasında 671(%84) kadın, 126 (%16) erkek hasta yer aldı. İnan ve ark.(54) serisinde 54 (%65) kadın ve 29 (%34,9) erkek hasta izlendi. Erdem ve

ark.(55) serisinde 254 (%73,2) kadın, 93 (%26,8) erkek hasta izlenmiş olup kadın hastaların yaş ortalaması 58 iken erkek hastaların yaş ortalaması 51'dir. Koçarlan ve ark.(53) serisinde 62 (%73,8) kadın, 22 (%26,2) erkek hasta izlendi. Kadın hastaların yaş ortalaması 44, erkek hastaların yaş ortalaması 50'dir. Bizim çalışmamızda 422 olgunun 332'si (%78,7) kadın, 90'ı (%21,3) erkek olup diğer çalışmalara benzer olarak kadın hastalar ağırlıktadır. Çalışmamızda kadın hastaların yaş ortalaması 47,36(\pm 12,15) iken erkek hastaların yaş ortalaması 53,21(\pm 12,05)'tir. Çalışmamızda erkek hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalara benzer olarak bulunurken kadın hastaların yaş ortalaması Erdem ve ark.(55) çalışmasına göre daha düşük ancak Koçarlan ve ark.(53) çalışmasına benzer olarak bulundu.

Erdem ve ark.(55) çalışmasında histopatolojik olarak malign tiroid nodülü izlenen olgularda kadınların erkeklere üstünlüğü mevcuttur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak histopatolojik olarak malign tiroid nodülü izlenen olgularda kadınların erkeklere üstünlüğü söz konusudur.

Tablo 28. Bethesda Sınıflandırması Tanıları Dağılımı

Sitolojik tanı	Bizim çalışmamız %	Jo.V.ve ark. %	Yassa L.ve ark %
TOM	22,5	18,6	7
Benign	48,6	59	64,6
ÖBA/ÖBFL	15,2	3,4	4,7
FN/FNŞ	6,4	9,7	9,3
MŞ	3,6	2,3	9,3
Malignite	3,8	7	5

Jo ve ark.(61) çalışmasında %18,6 oranında TOM, %59 oranında benign, %3,4 oranında ÖBA/ÖBFL, %9,7 oranında FN/FNŞ, %2,3 oranında MŞ, %7 oranında malign sitoloji tanıları izlendi. Yassa ve ark.(52) çalışmasında %7 oranında TOM, %64,6 oranında benign, %4,7 oranında ÖBA/ÖBFL, %9,3 oranında FN/FNŞ, %9,3 oranında MŞ, %5 oranında malign sitoloji tanıları izlendi. Çalışmamızda %22,5 oranında TOM, %48,6 oranında benign, %15,2 oranında ÖBA/ÖBFL, %6,4

oranında FN/FNŞ, %3,6 oranında MŞ, %3,8 oranında malign sitoloji tanıları izlendi. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak TİİAB incelemesinde en büyük yüzde benign sitoloji tanı kategorisine aittir. Ancak TOM ve ÖBA/ÖBFL sitoloji tanı kategorileri diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda bulundu. (Tablo 28).

Erdem ve ark.(55) çalışmasında TOM sitoloji tanısı %40 oranındadır. İnan ve ark.(56) 83 olguluk serisinde 26 olgu (%31,3) TOM sitoloji tanısı aldı. Sukumaran ve ark.(56) çalışmasında %6 oranında TOM sitoloji tanısı izlendi. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda TOM sitoloji tanısı %6-40 seviyelerindedir (55). Çalışmamızda %22,5 oranında TOM sitoloji tanısı izlendi. Bu sonuç Sukumaran ve ark.(56) göre daha yüksek oranda olsa da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Koçarşan ve ark.(53) 84 olguluk serisinde 67 hastaya (%79,8) sitolojik incelemede benign tanısı verilmiş olup bu olguların histopatolojik incelemesinde 13'ünde malignite görüldü. Bu çalışmada yanlış negatiflik oranı %19,4 hesaplandı. Yanlış negatiflik izlenen olguların 9'u papiller mikrokarsinoma, 3'ü geniş kistik alanlar içeren tiroid papiller karsinomu ve 1'i folliküler karsinomdur. Yanlış negatifliklere; papiller mikrokarsinom olgularında şüpheli alanın örneklenememesi, folliküler karsinom olgusunda benign natürde izlenen follikül hücrelerinin varlığı ve patoloğ yorum hatasının neden olduğu vurgulandı. Yang ve ark.(59) 4703 olguluk serisinde 2526 olguya sitolojik incelemede benign tanısı verilmiş olup bunların 247'sine cerrahi operasyon uygulandı. Bu olguların histopatolojik incelemesinde 18'inde malign tanısı izlendi. Bu çalışmada yanlış negatiflik oranı %7,3 olarak hesaplandı. Amrikachi ve ark.(60) çalışmasında sitolojik incelemede benign tanısı alan 64 olgunun 11'inde (%17,8) histopatolojik incelemede malign tanısı izlendi. Yanlış negatiflik gösteren olguların 9'u tiroid papiller karsinomu, 1'i folliküler karsinom, 1'i FKHHV'tır. Yanlış negatifliklere; bazı yaymalarda zeminde izlenen bol kolloid materyal varlığı ile benign natürdeki follikül ve Hurtle hücreleri içeren folliküler karsinom/FKHHV olgularının neden olduğu söylendi. İnan ve ark.(54) çalışmasında %8,7 oranında yanlış negatiflik saptandı. Bu olguların 3'ünde papiller mikrokarsinom odağı saptandı. Bu çalışmada yanlış negatiflik gösteren olgulara en çok neden olan durumun tümör odağının küçüklüğünden dolayı sitolojik incelemede örneklenememesi olduğu söylendi.

Çalışmamızda sitolojik incelemede benign tanılı 205 olgunun 14'ünde yanlış negatiflik saptandı. Bu olguların 1'i folliküler karsinom, 3'ü FKHHV ve 10'u tiroid papiller karsinomudur. Tiroid papiller karsinomu tanısı alan olgulardan 2'si folliküler varyant, 1'i klasik varyant, 7'si papiller mikrokarsinomdur. Yanlış negatiflik izlenen olguların 7'si (%50) papiller mikrokarsinomdur. Yanlış negatifliklere en sık şüpheli nodülün örneklenememesi neden olup, benign morfolojide hücrelerden oluşan Hurtle hücreli/folliküler karsinoma olgularının varlığı, FVPTK olgularında nükleer özelliklerin fokal alanlarda izlenmesi de diğer nedenlerdir. Çalışmamızda yanlış negatiflik oranı %6,8 olup, Koçarslan ve ark.(53) ile Amrikachi ve ark.(60) çalışmasına göre daha düşük seviyede olup diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Literatüre göre yanlış negatifliğe en sık neden olan durumlar dominant benign nodülün gölgelediği küçük malign nodüller, benign natürdeki hücrelerden oluşan Hurtle/folliküler karsinom olguları, papiller mikrokarsinom olgularında şüpheli alanın örneklenememesi ve kistik lezyonlardır (60).

Shi ve ark.(62) çalışmasında 40 olgu ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı adı. Histopatolojik incelemede bu olguların 11'i tiroid papiller karsinomu, 3'ü FKHHV, 4'ü FAHHV, 5'i folliküler adenom, 6'sı Hashimoto tiroiditi, 11'i NG tanısı aldı. Bu çalışmada ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı alan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı %35'dir. Sukumaran ve ark.(56) çalışmasında 11 olgu (%4,4) ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı almış olup histopatolojik incelemede bu olguların 5'i tiroid papiller karsinomu, 1'i folliküler karsinom, 4'ü folliküler adenom, 1'i NG tanısı aldı. Bu çalışmada ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı alan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı %54,5'tir. Çalışmamızda sitolojik incelemede 64 olguda (%15) ÖBA/ÖBFL tanısı izlenmiş olup histopatolojik incelemede bu olguların 19'u MNG, 8'i NG, 10'u Hashimoto tiroiditi, 4'ü adenomatoid guatr, 2'si folliküler adenom, 2'si MPBİDTT, 2'si folliküler karsinom, 1'i FKHHV, 16'sı tiroid papiller karsinomudur. Tiroid papiller karsinomların 5'i papiller mikrokarsinom, 10'u folliküler varyanttır. Çalışmamızda ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı alan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı

%29,7 olup bu sonuç Shi ve ark.(62) çalışmasına benzer olsa da Sukumaran ve ark.(56) çalışmasına göre düşük seviyededir.

TİİAB incelemesinde çok sık karşılaşılan zorluklardan biri FN/FNŞ tanısının verilmesidir (63). Literatürde yapılan çalışmalarda bu kategoriye ait olguların histopatolojik incelemesinde folliküler adenom, folliküler karsinom, sellüler adenomatoid nodül, FVPTK gibi birçok farklı tanı bir arada izlenebilmektedir (56). Bu kategorideki asıl amacımız olan folliküler karsinom/FKHHV olgularını tanımak noktasında TİİAB incelemesi çok yeterli olmayıp çok sayıda yanlış pozitif ya da yanlış negatifliklere yol açabilmektedir. Folliküler adenom/FAHHV ile folliküler karsinom/FKHHV ayırıcı tanısında TİİAB incelemesi yeterli olmamakta bu ayırım ancak histopatolojik incelemede kapsül ya da damar invazyon kriterleri aranarak yapılmaktadır (60).

Önver ve ark.(60) çalışmasında FN/FNŞ sitoloji tanılı 6 olgunun histopatolojik incelemesinde 4'ü NG, 1'i folliküler adenom, 2'si hiyalinize trabeküler adenom tanısı aldı. Bu çalışmada FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde izlenen olgularda histopatolojik incelemede folliküler neoplazi saptanma oranı %50 olarak hesaplandı. Sukumaran ve ark.(56) çalışmasında FN/FNŞ sitoloji tanılı 33 olgunun histopatolojik incelemesinde 17'si FVPTK, 11'i klasik varyant tiroid papiller karsinom, 4'ü folliküler adenom, 1'i folliküler karsinom tanısı aldı. Bu çalışmada sitolojik incelemede FN/FNŞ tanı kategorisinde izlenen olgularda histopatolojik incelemede folliküler neoplazi saptanma oranı %15,1 olarak hesaplandı. Yang ve ark.(59) çalışmasında FN/FNŞ sitoloji tanısı alan 544 (%11,6) olgunun 296'sı cerrahi müdahaleye gitti. Histopatolojik incelemede bu olguların 53'ü NG, 11'i Hashimoto tiroiditi, 127'si folliküler adenom/FAHHV, 29'u folliküler karsinom/FKHHV, 71'i tiroid papiller karsinomu ve 5'i metastatik karsinom tanısı aldı. Bu kategoride izlenen malign nodül içermeyen olguların yüksek oranda olmasının en önemli nedeni olarak hiperplastik nodüllerin varlığı ve folliküler adenom/FAHHV ve karsinomun tanı koyma zorluğu olduğundan bahsedildi. Bu çalışmada FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde izlenen olgularda histopatolojik incelemede folliküler neoplazi saptanma oranı %52,7 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde 27 olgu (%6,4) olup histopatolojik incelemede bu olguların 12'si

MNG, 9'u folliküler adenom, 2'si MPBİDTT ve 4'ü tiroid papiller karsinomu tanısı aldı. Tiroid papiller karsinomu olgularının 1'i papiller mikrokarsinoma, 3'ü FVPTK'dır. FVPTK tanılı olguların FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde yer alması nükleer özelliklerin fokal olarak izlenmesi ve yer yer mikrofollikül formasyonları içerebilmesinden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik incelemede MNG tanısı alan 12 olgunun FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde yer alması fokal alanlarda izlenen mikrofollikül formasyonlarına ve patoloğ yorum hatasına baēlıdır. Çalışmamızda FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde izlenen olgularda histopatolojik incelemede folliküler neoplazi saptanma oranı %40,7 olup bu oran Sukumaran ve ark.(56) çalışmasına göre daha yüksek düzeyde iken Önver ve ark.(60) ile Yang ve ark.(59) çalışmasına göre biraz düşük seviyededir.

Baynes ve ark.(49) çalışmasında MŞ sitoloji tanısında yer alan 94 olgunun histopatolojik incelemesinde 53 olguda (%56,4) malign tiroid nodülü izlendi. Çalışmamızda MŞ sitoloji tanı kategorisinde yer alan 15 olgunun (%3,5) histopatolojik incelemesinde 6'sında malign tiroid nodülü izlendi. MŞ sitoloji tanısında izlenen olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı %40 olarak saptandı. Bu oran Baynes ve ark.(49) çalışmasına göre düşük seviyede bulundu. Çalışmamızda MŞ sitoloji tanısı alan ancak histopatolojik incelemede benign tanısı alan olguların 1'i folliküler adenom, 3'ü MNG, 3'ü NG, 1'i Hashimoto tiroiditi, 1'i adenomatoid guatrdir. Bu durumun nedeni; Hashimoto tiroidit zemini, adenomatoid nodülde izlenen sellüler görünüm, benign nodüllerde izlenen rejeneratif deēişiklikler ve patoloğ yorumlama hatasıdır.

Sukumaran ve ark.(56) çalışmasında malign sitoloji tanısında yer alan 148 olgunun histopatolojik incelemesinde olguların hepsinde malign tiroid nodülü izlenmiş olup yanlış pozitiflik saptanmadı. Yine aynı çalışmada MŞ sitoloji tanısında yer alan 10 olgunun histopatolojik incelemesinde hepsinde malign tiroid nodülü izlendi. Lopez ve ark.(60) çalışmasında malign sitoloji tanısında yer alan 54 olgunun 46'sına cerrahi operasyon uygulanmıştır. Bu olguların histopatolojik incelemesinde 45 olguda malign tiroid nodülü saptamış olup bir olguda (%2,1) yanlış pozitiflik izlendi. Werga ve ark.(60) 3958 olguluk çalışmasında malign sitoloji tanısında yer alan 117 olgunun 93'ünün cerrahi spesmenlerine ulaşılabilmiş olup 2 olguda yanlış

pozitiflik saptandı. Altavilla ve ark.(60) çalışmasında malign sitoloji tanı kategorisinde yer alan 20 olgunun histopatolojik incelemesinde bu olguların hepsinde malign tiroid nodülü saptandı.

Yang ve ark.(59) çalışmasında malign sitoloji tanısında yanlış pozitiflik oranı %1,4 olup, MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse yanlış pozitiflik oranı %10,7 olarak saptandı. Önver ve ark.(60) çalışmasında malign sitoloji tanısında yer alan olgularda yanlış pozitiflik izlenmezken duyarlılık oranı %40'dır. MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse 16 olguda yanlış pozitiflik saptandı ve duyarlılık oranı %73,9'dur. Koçarslan ve ark.(53) çalışmasında malign sitoloji tanısında yer alan 3 olgunun histopatolojik incelemesinde hepsinde malign tiroid nodülü saptandı. Bu çalışmada yanlış pozitiflik izlenmedi. Aynı çalışmada MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse duyarlılık %43,5'dir.

Çalışmamızda malign sitoloji tanısında yer alan 16 olgunun histopatolojik incelemesinde hepsinde malign tiroid nodülü saptanmış olup yanlış pozitiflik izlenmedi. Bu durum Sukumaran ve ark.(56), Altavilla ve ark.(60), Önver ve ark.(60) çalışmalarına benzer düzeydedir. Çalışmamızda MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse yanlış pozitiflik oranı %29 olup, bu sonuç Yang ve ark.(59) göre daha yüksek seviyededir.

Yanlış pozitifliğe literatürde en sık neden olan durum folliküler adenom olup ayrıca Hashimoto tiroiditi, radyoterapi ve kemoterapi etkileri ile adenomatoid guatr da yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir (50).

Çalışmamızda duyarlılık oranı %53,3 olup, MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edilirse duyarlılık oranı %61,1 olmaktadır. MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul edildiğinde hesaplanan duyarlılık oranı Önver ve ark.(60) çalışmasına göre düşük ancak Koçarslan ve ark.(53) çalışmasına göre yüksek bulundu.

Özgüllük oranı Herek ve ark.(43) çalışmasında %86 olarak saptandı. Amrikachi ve ark.(60) çalışmasında özgüllük oranı %88,3 olup Lopez ve ark.(60) çalışmasında özgüllük oranı %99,8'dir. Literatürdeki diğer çalışmalarda TİİAB incelemesi özgüllük oranının %72-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (55). Çalışmamızda özgüllük oranı %100 olup, MŞ sitoloji tanı olgular pozitif kabul

edilirse özgüllük oranı %95,5 olarak bulundu. Saptanan özgüllük oranları Herek ve ark.(43), Amrikachi ve ark.(60) çalışmalarına göre yüksek Lopez ve ark.(60) ile literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Tablo 29.Bethesda Sınıflandırması Kategorilerinde Malign Tiroid Nodülü Görülme Oranları

TİİAB Tanısı	Bizim çalışmamız %	Jo. V. ve ark. %	Yassa ve ark. %
TOM	8,4	8,9	10
Benign	6,8	1	0,3
ÖBA/ÖBFL	29,7	17	24
FN/FNŞ	14,8	25	28
MŞ	40	70	60
Malignite	100	98	97

Jo ve ark.(61) çalışmasında sitolojik incelemede TOM tanı kategorisinde %8.9, benign tanı kategorisinde %1, ÖBA/ÖBFL tanı kategorisinde %17, FN/FNŞ tanı kategorisinde %25, MŞ tanı kategorisinde %70 ve malign tanı kategorisinde %98 oranında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. Yassa ve ark.(52) çalışmasında sitolojik incelemede TOM tanı kategorisinde %10, benign tanı kategorisinde %0,3, ÖBA/ÖBFL tanı kategorisinde %24, FN/FNŞ tanı kategorisinde %28, MŞ tanı kategorisinde %60 ve malign tanı kategorisinde %97 oranında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. Bizim çalışmamızda sitolojik incelemede TOM tanı kategorisinde %8.4, benign tanı kategorisinde %6.8, ÖBA/ÖBFL tanı kategorisinde %29.7, FN/FNŞ tanı kategorisinde %14.8, MŞ tanı kategorisinde %40 ve malign tanı kategorisinde %100 oranında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. (Tablo 29).

Çalışmamızda benign sitoloji tanısında yer alan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bu durum yanlış negatiflik izlenen olguların sayısının fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda malign sitolojik tanısında yer alan olgularda

histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı diğer çalışmalarla benzer olup. MŞ sitoloji tanısında yer alan olguların histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü görülme oranı diğer çalışmalara göre daha düşük olarak saptandı.

Gupta ve ark.(57) çalışmasında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü izlenen 15 olgunun 12'si (%80) tiroid papiller karsinomudur. Yang ve ark.(59) çalışmasında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü izlenen 555 olgunun 460'ı (%83,6) tiroid papiller karsinomudur. Lew ve ark.(58) çalışmasında 369 malign tiroid nodülü izlenmiş olup bunların 242'si (%66) tiroid papiller karsinomudur. Bizim çalışmamızda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü izlenen 67 olgunun 54'ü (%80,5) tiroid papiller karsinomu olup diğer çalışmalarla benzer doğrultudadır.

Literatürdeki birçok çalışmaya göre tiroid papiller karsinomu varyantlarından en sık olarak %30 oranında FVPTK görülmektedir. Sukumaran ve ark.(46) çalışmasında FVPTK olguları tüm tiroid papiller karsinomların %28,8'ini oluşturmaktadır. Lew ve ark.(58) çalışmasında 242 olguda tiroid papiller karsinomu olgusu izlenmiş olup bunların 91'i (%25) FVPTK'dur. Bizim çalışmamızda izlenen 54 tiroid papiller karsinomu olgusunun (%33,3) 18'i FVPTK olup, diğer çalışmalarla benzer olarak tiroid papiller karsinomunun en sık görülen varyantı FVPTK'dır.

Önver ve ark.(60) çalışmasında histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü izlenen olguların cerrahi müdahale uygulanan tüm olgulara oranı %23 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda TOM sitoloji tanısında yer alan olgular değerlendirme dışı bırakıldığında cerrahi uygulanan 327 olgunun 67'sinde malign tiroid nodülü saptandı. Çalışmamızda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü izlenen olguların cerrahi müdahale uygulanan tüm olgulara oranı %20,4'dür. Bu oran Önver ve ark.(60) çalışması ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda bu oranın daha yüksek olmama nedeni klinik endikasyon mevcut olduğunda MNG, NG ve folliküler/Hurtle hücreli varyant adenom gibi benign nodüllere de cerrahi müdahale uygulanmasından kaynaklandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil edilen 422 olgunun 332'si (%78,7) kadın, 90'ı (%21,3) erkektir. Literatür ile uyumlu olarak tiroid nodülü kadınlarda daha sık görüldü.
2. Kadın hastaların 58'inde (%17,5), erkek hastaların 9'unda (%10) malign tiroid nodülü saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,119$).
3. Kadın hastaların yaş ortalaması $47,36(\pm 12,15)$, erkek hastaların yaş ortalaması $53,21(\pm 12,05)$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).
4. Malign tiroid nodülü izlenen hastaların yaş ortalaması 49,69 ve benign tiroid nodülü izlenen hastaların yaş ortalaması 48,41'dir. Aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,438$).
5. Multipl tiroid nodülü izlenen 293 olgunun 29'unda (%9,9), tek tiroid nodülü izlenen 99 olgunun 38'inde (%29,5) histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. Tek tiroid nodülü olan olgular ile multipl tiroid nodülü olan olgularda histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptanma oranları anlamlı derecede farklı bulundu. ($p<0,001$).
6. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak TİİAB incelemesi Bethesda sınıflandırmasında en yüksek oran benign sitoloji tanı kategorisine aittir. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre ÖBA/ÖBFL sitoloji tanı kategorisi daha yüksek oranda saptandı.
7. TİİAB incelemesini doğru bir şekilde değerlendirebilmek için yaymalar gerekli yeterlilik şartlarına sahip olmalıdır. Çalışmamızda TOM sitoloji tanı kategorisi literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Bu oranı daha da düşürmek için TİİAB işleminin tecrübeli kişilerce ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilmektedir.
8. Çalışmamızda benign sitoloji tanısı alan 205 olgunun 14'ünde (%6,8) yanlış negatiflik izlendi. Bu oran diğer çalışmalarla benzer doğrultudadır.
9. ÖBA/ÖBFL sitoloji tanısı alan 64 olgunun histopatolojik tanıları farklılık göstermektedir. Bu kategorideki olguların histopatolojik incelemesinde 19 olguda

(%29,7) malign tiroid nodülü saptandı. Bu oran bazı çalışmalara göre düşük olsada literatüdeki birçok çalışmaya göre yüksek seviyededir.

10. ÖBA/ÖBFL sitoloji tanı kategorisi çok fazla kullanılan bir tanı olmamalı ve ancak gerekli durumlarda kullanılması gerekmektedir.

11. FN/FNŞ sitoloji tanı kategorisinde yer alan 27 olgunun 11'inde (%40,7) folliküler neoplazi saptandı. Bu oran Sukumaran ve ark. çalışmasına göre yüksek düzeyde iken Yang ve ark. ile Önver ve arkş. çalışmalarına göre ise biraz düşük seviyededir.

12. TİİAB sitoloji incelemesinde en sık karşılaşılan sorunlardan biri folliküler neoplazilerin tanınmasıdır.

13. MŞ sitoloji tanısı alan 15 olgunun 6'sında (%40) histopatolojik incelemede malign tiroid nodülü saptandı. Bu oran diğer çalışmalara göre düşük seviyededir. Bu durumun nedeni rejeneratif değişiklikler içeren hipersellüler yaymalar ve patolojik yorum hatasıdır.

14. Malign sitoloji tanısı alan 16 olgunun histopatolojik incelemesinde, bütün olgularda malign tiroid nodülü izlendi. Bu kategoride yanlış pozitiflik saptanmadı. Bu oran diğer çalışmalarla benzer doğrultudadır.

15. MŞ sitoloji tanılı olgular pozitif kabul edilirse yanlış pozitiflik oranı %29 olarak saptandı. Bu oran diğer çalışmalara göre daha yüksek seviyededir.

16. Çalışmamızda duyarlılık oranı %53,3 olup, MŞ sitoloji tanılı olgular pozitif kabul edilirse duyarlılık oranı %61,1 olarak saptandı.

17. Çalışmamızda özgüllük oranı %100 olup MŞ sitoloji tanılı olgular pozitif kabul edilirse özgüllük oranı %95,5 olarak bulundu. Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik gösterdi.

18. Çalışmamızda izlenen 67 malign tiroid nodülünün 54'ü (%80,5) tiroid papiller karsinomu olup, literatür ile benzer doğrultuda tiroidin en sık görülen malignitesidir.

19. Çalışmamızda izlenen tiroid papiller karsinomu histopatolojik tanıli olguların 18'i (%33,3) FVPTK olup, literatür ile benzer olarak en sık görülen tiroid papiller karsinomu varyantıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Moore K.L., Persaud T.V.N. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Dalçık H., Yıldırım M. (Çeviri Editörleri). 8. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2009.
2. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomi. Yıldırım M. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
3. Eşrefoğlu M. Genel ve Özel Histoloji. 1. Baskı, Malatya: Feryal Matbaacılık, 2004: 275-277.
4. Kierszenbaum A.L. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Palma Yayıncılık, 2006.
5. Ganong W.F. Lange Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002.
6. Guyton, Hall. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç. (Çeviri Editörleri). 11. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2007.
7. Berne R.M., Levy M.N., Koeppen B.M. Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2008.
8. Jameson J.L, Harrsion Endokrinoloji. Bereket A. (Çeviren). 16. Baskı, İstanbul: Nobel, 2009.
9. Boerner S.L., Asa S.L. Tiroid Biyopsilerin Yorumu. Özyılmaz F. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2015.
10. Kumar V., Abbas A.K, Aster J. Robbins Temel Patoloji. Tuzlalı S., Güllüoğlu M., Çevikbaş U (Çeviri Eitörleri). 9. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2013
11. Kuzey G.M. Temel Patoloji. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007: 757-766.
12. Ali S.Z., Cibas E.S., Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi. Önder S. (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2012.

13. Juliano A.F., Cunnane M.B. Benign conditions of the thyroid gland semin ultrasound CT MRI 33:130-137 (2012).
14. Replinger, D., Bargren A., Zhang Y. (2008). "Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer" Journal of Surgical Research 150(1): 49-52.
15. Ehlers, M., M. Schott. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? Endocrinology & Metabolism, 2014. 25(12): p. 656-664.
16. McHenry, C.R., R. Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. The oncologist, 2011. 16(5): p. 585-593.
17. Asa S., My approach to oncocytic tumours of the thyroid. Journal of clinical pathology, 2004. 57(3): p. 225-232.
18. Maia F., D.E. Zantut-Wittmann, Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy clinics, 2012. 67(8): p. 945-954.
19. Adaş G., Adaş M., Özüiker F. ve ark. Tiroid Kanseri. Okmeydanı Tıp Dergisi 28 (Ek sayı 1):26-34, 2012
20. Adaş, M., Adaş G., Özüiker F. ve ark. Tiroid Nodülleri ve Klinik Önemi. Okmeydanı Tıp Dergisi 28 (Ek sayı 1):20-25, 2012
21. Gulcelik, M.A., Gulcelik N.E., Kuru B. ve ark. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. Journal of surgical oncology, 2007.96 (7): p. 598-604.
22. Sak D.S. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor. Turkish Journal of Pathology, 2015. 31.
23. Manimaran, D., T. Karthikeyan, T. Dost Mohamed Khan Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: cytological indicators of diagnostic value. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. 8(3): p. 46.

24. Çitgez B., Uludag M., Yetkin G. ve ark. Multinodüler guatr nedeniyle tiroidektomi uygulanan hastalarda insidental papiller tiroid mikrokarsinom olgularımız ve tedavisi Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2011;45(1):8-12
25. Lugli, A., Terracciano M. L., Oberholzer M., ve ark. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. Archives of pathology & laboratory medicine, 2004. 128(1): p. 54-58.
26. Renshaw A.A. Papillary carcinoma of the thyroid \leq 1.0 cm. Cancer Cytopathology, 2005. 105(4): p. 217-219.
27. Cheung. C.C., Ezzat S., Freeman J. ve ark. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. Mod Pathol 2001;14(4):338–342
28. Lin, X., Zhu B., Liu Y. ve ark. Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. Diagnostic Pathol, 2010. 5(8).
29. Eloy C., Ferreira L., Salgado C. ve ark. Poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. Turkish Journal of Pathology, 2015. 31. (48-59)
30. Zivaljevic, V. Tausanovic K., Paunovic I. ve ark, Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. International journal of endocrinology, 2014. Article ID 240513, 5pages.
31. Ragazzi, M. Ciarrochi A. Sancisi V. ve ark. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. International journal of endocrinology, 2014. Article ID 790834, 13 pages
32. Hedayati M., Yeganeh M. Z., Sheikholeslami S. ve ark. Diversity of Mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2015: p. 1-35.
33. Aksoy H. and S. Alıcı, Tiroid nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. Van Tıp Dergisi, Cilt:4, Sayı:3, Temmuz/1997

34. Kuo S.-F., Chao T.-C, Chang H.-Y ve ark, Prognosis of papillary thyroid cancers with positive serum thyroglobulin antibody after total thyroidectomy. *Asian Journal of Surgery*, 2015.
35. Girelli, M. De Vido, Serum thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2000. 54(6): p. 330-333.
36. Azar N. Ultrasonographic thyroid findings suspicious for malignancy. *Diagnostic cytopathology*, 2013. 41(12): p. 1107-1114.
37. Yüksekaya Z.R., F. Çelikyay, P. Bağcı. Benign ve malign tiroid nodüllerinde ultrasonografi bulguları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bil Tıp Der*, 2011. 25: p. 77-82.
38. Oestreicher-Kedem Y., Halpern M., Roizman P. ve ark. Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head & neck*, 2004. 26(11): p. 960-966.
39. Papotti M., Rodriguez J., Pompa R. ve ark. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Modern Pathology*, 2005. 18(4): p. 541-546.
40. Cheung C., Ezzat S., Freeman L. J. ve ark. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14(4):338 –342
41. Lam K.Y., Lui M.C., Lo C. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2001. 27(7): p. 631-635.
42. Herrmann M. E., Livolsi V. A., Pasha T. L. ve ark. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2002. 126(6): p. 710-713.
43. Herek B., Özcan Ö., Arıkan S. ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları ile cerrahi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması. *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolojide Diyalog Dergisi*, 2011. 8(3) (105-110)

44. Seningen J.L., Nassar A., Henry M. R. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001–2007: An institutional experience of 1,945 cases. *Diagnostic cytopathology*, 2012. 40(S1): p. E27-E32.
45. Frates M.C., Benson C. B., Doubilet P. M. ve ark. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(9): p. 3411-3417.
46. Karataş A., Giray S, Peker Ö. ve ark. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2009. 25(3): p. 092-096.
47. Greenblatt D.Y., Woltman T., Harteral J. Fine-needle aspiration optimizes surgical management in patients with thyroid cancer. *Annals of surgical oncology*, 2006. 13(6): p. 859-863.
48. Ghofrani M., Beckman D., Rimm D. L. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer Cytopathology*, 2006. 108(2): p. 110-113.
49. Baynes A.L., Rio A. D., McLean C., ve ark. Fine-needle aspiration of the thyroid: correlating suspicious cytology results with histological outcomes. *Annals of surgical oncology*, 2014. 21(5): p. 1653-1658.
50. Muratli A., Erdogan N., Sevim S. ve ark. Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Journal of cytology/Indian Academy of Cytologists*, 2014. 31(2): p. 73.
51. Bagga P., Mahajan N. Fine needle aspiration cytology of thyroid swellings: How useful and accurate is it? *Indian journal of cancer*, 2010. 47(4): p. 437.
52. Yassa L.,Cibas E. S., Benson C. B. ve ark. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology*, 2007. 111(6): p. 508-516.

53. Koçarslan S., Altunbaş B. E., Güldür M. ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin histopatolojik sonular ile retrospektif olarak değerlendir. Journal of Harran University Medical Faculty, 2013. 10(1).
54. İnan G., Sert S., Bircan S. ve ark. Tiroid lezyonlarında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. 13(4). (27-31)
55. Erdem H., Yıldırım Ü., Özaydın İ. ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması. Konuralp Tıp Dergisi, 2012. 2012(2): p. 27-30.
56. Sukumaran R., Kattoor J., Pillai K. ve ark. Fine needle aspiration cytology of thyroid lesions and its correlation with histopathology in a series of 248 patients. Indian journal of surgical oncology, 2014. 5(3): p. 237-241.
57. Gupta M., S. Gupta., Gupta B. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule. Journal of thyroid research, 2010.
58. Lew. J., Snyder A., Sanchez Y. ve ark. Fine needle aspiration of the thyroid correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. American College of Surgeons 2011;213: (188–195)
59. Yang J., Schnadig V., Logrono R. ve ark. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer Cytopathology, 2007. 111(5): p. 306-315.
60. Önver H., Özbey A., Duymuş M. ve ark. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. Kafkas Tıp Bilimler Dergisi-Kafkas J Med Sci, 2013. 3(2): p. 80-7.
61. Jo, V, Stelow E., Dustin S. ve ark. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. American Journal of Clinical Pathology, 2010. 134(3): p. 450-456.

62. Shi Y., Ding X., Klein M. ve ark. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance. *Cancer Cytopathology*, 2009. 117(5): p. 298-304

63. Cibas E., Ali S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *American Society for Clinical Pathology* 2009;132:658-665.

