

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD KARSİNOMU OLGULARINDA
İNCE İĞNE ASPIRASYONU
BULGULARI

Dr. Perihan UDUL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR

ZONGULDAK

2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Tiroid Karsinomu Olgularında İnce İğne Aspirasyonu Bulguları

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Perihan UDUL

Tez Savunma Tarihi: 21/04/2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR



Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR
Jüri Başkanı

Apri

Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Üye

rym. punkt

Doç. Dr. Figen BARUT
Üye

UYGUNDUR

~~23/06/2014~~



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en yeniyi düşünmemi sağlayan ve tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen tez hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a, patolojideki hayatımın her aşamasında yanımda olan Doç. Dr. Figen BARUT'a, tezimin istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Yrd. Doç. Dr. Füzünan KÖKTÜRK'e ve tıp eğitiminin temellerini aldığım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hocalarına teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatıma farklı değerler katmaları nedeniyle Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN, Doç. Dr. Burak BAHADIR, Doç. Dr. Gamze YURDAKAN ve Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR' e teşekkür ederim.

Dostluklarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Gül ERTEN ve Dr. Zeynep DOĞANGÜZEL başta olmak üzere tüm anabilim dalımız laboratuvarları teknisyenlerine ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Son olarak eşime, biricik oğluma, anneme, babama ve kız kardeşlerime bana gösterdikleri sevgi ve özveriden dolayı teşekkür etmek isterim.

Dr. Perihan UDUL
ZONGULDAK, 2014

ÖZET

Perihan UDUL, Tiroid karsinomu olgularında ince iğne aspirasyonu bulguları, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi. Zonguldak, 2014.

Tiroid kanseri en yaygın endokrin malignitedir. Tiroid karsinomlarının insidansı zamanla artarken, erken tanı ve tedavideki yenilikler ile mortalite oranı azalmaktadır. Bu karsinomların tanısında en yaygın ilk girişimsel işlem, ince iğne aspirasyon sitolojisi'dir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi gereksiz cerrahiyi azaltırken, malign nodülü olan hastaların klinik müdahalesi için de hızlı ve doğru bir şekilde triyaj yapılmasını sağlar. Bethesda Sistemi, klinisyen ile patolog arasındaki iletişimin anlaşılır olması için tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji raporunun genel bir tanı kategorisi ile başlamasını önermektedir. Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında; 2000-2013 yılları arasında tiroid karsinomu tanısı almış 142 olgudan preoperatif dönemde ince iğne aspirasyonu uygulanmış 93'ü çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, sitopatoloji tanıları, tümör tipi, tümörün boyutu, tümör odak sayısı, cerrahi sınır özellikleri, karsinoma eşlik eden komponent, var ise lenf nodu disseksiyonu ve ilk rezeksiyon tipi değerlendirme kapsamına alınmıştır. Sitopatoloji preparatları gözlemci tarafından önceki tanıları dikkate alınmadan yeniden taranarak Bethesda Sistemine göre altı grupta sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda, sitopatoloji raporlarındaki tanılar ile gözlemci tarafından verilen tanılar arasındaki fark ve/veya uyumsuzluk sorgulanmıştır. Bununla beraber folliküler patern gösteren karsinomların sitopatoloji tanıları ile gözlemci tarafından verilen tanılar arasındaki fark ve/veya uyumsuzluk da sorgulanmıştır. İstatistiksel değerlendirme SPSS v. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi. Sitopatoloji raporlarından elde edilen tanılar ile gözlemci tarafından verilen sitopatoloji tanıları arasındaki farklılık, Genelleştirilmiş Tahmin Eşitlikleri (GEE) yöntemi ile bu tanılar arasındaki uyum ise Kappa analizi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda iki grup arasındaki fark ($p=0.522$) anlamlı bulunmazken, gruplar arasında orta derecede uyum saptanmıştır ($kappa=0.493$). Folliküler patern gösteren karsinom olgularında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0.560$); orta derecede uyum gözlenmiştir ($kappa=0.555$). 'Önemi Belirsiz Atipi', 'Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi Şüphesi' ve 'Malignite Şüphesi' tanıları arasındaki oransal farklılığın tecrübeleri farklı patoloğlar tarafından atipik özelliklerin, nükleer değişikliklerin ve yapısal dizilimlerin farklı yorumlanmasına bağlanabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid karsinomu, ince iğne aspirasyon sitolojisi, Bethesda Sistemi

ABSTRACT

Perihan UDUL, Fine-Needle Aspiration Findings in Cases of Thyroid Carcinoma, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Medical Pathology Thesis, Zonguldak, 2014.

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. The incidence of thyroid carcinoma has increased over time while the mortality rate has been decreasing due to improvements in early diagnosis and treatment. The most common first interventional procedure in the diagnosis of these carcinomas is fine-needle aspiration cytology. Fine needle aspiration cytology, while reducing unnecessary surgery, provides fast and correct triage for the clinical management of patients with malignant nodules. Bethesda System suggests a thyroid fine needle aspiration cytology report starting with a general diagnostic category for an understandable communication between clinicians and cytopathologists. 93 from 142 cases with a diagnosis of thyroid carcinoma in which fine-needle aspiration was applied during the preoperative period between 2000 and 2013 in Bulent Ecevit University Health Application and Research Center Pathology Laboratory have been included in the study. Age, gender, cytopathologic diagnosis, tumor type, tumor size, the number of tumor foci, characteristics of surgical margins, components accompanying tumor, and lymph node status if dissected and initial resection type were included in the evaluation. Cytology preparations were scanned and classified into six groups according to Bethesda system by observer without knowledge of the previous diagnosis. The difference and/or non-compliance between previous cytopathology reports and the diagnoses given by observer have been questioned in this study. In addition, the difference and/or non-compliance between the patterns of follicular carcinomas in the cytopathology reports and the diagnosis given by one observer have been questioned. Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics for numeric variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and categorical structure of the data were expressed as the number and percentage. Differences between the groups in terms of categorical variables in the structure and relationships between variables were analyzed by chi-square test. Differences between the diagnoses obtained from cytopathology reports and cytopathology diagnosis given by observer were evaluated with Generalized Estimating Equations (GEE) method and the harmony between the numbers was evaluated with Kappa analysis and p value of <0.05 was considered significant. The difference between two groups ($p=0.522$) was not significant and moderate compliance ($kappa=0.493$) has been identified in our study. There was no statistical difference between two groups ($p=0.560$), but moderate compliance ($kappa=0.555$) was observed in cases with carcinoma showing follicular pattern. We think that relative differences in the diagnoses of 'Atypia of Undetermined Significance', 'Follicular Neoplasm/ Suspicion of Follicular Neoplasm' and 'Suspicion of Malignancy' can be attributed to the degree of experience of the pathologists in terms of interpretation of atypical features, nuclear changes and structural patterns.

Keywords: Thyroid carcinoma, fine needle aspiration cytology, Bethesda System

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Glandı Embriyolojisi	3
2.2. Tiroid Glandı Anatomisi	3
2.3. Tiroid Glandı Histolojisi	5
2.4. Tiroid Glandı Fizyolojisi.....	6
2.5. Tiroidin Non-neoplastik ve Neoplastik Lezyonlarının Sınıflandırılması ...	8
2.6. Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler	10
2.6.1 Folliküler Adenom	10
2.6.2 Tiroidin Onkositik (Hurthle hücreli) Lezyonları	11
2.6.3 Hyalinize Trabeküller Adenom ve İlişkili Lezyonlar	12
2.7. Tiroid Karsinomları	12
2.7.1.Epidemiyoloji	12
2.7.2. Etiyoloji ve Patogenez	13
2.7.3. Papiller Karsinom	14
2.7.4. Folliküler Karsinom	18
2.7.5. Az Diferansiye Karsinom (İnsüler karsinom)	20
2.7.6. Anaplastik (Andiferansiye) Karsinom	21
2.7.7. Medüller Karsinom	21
2.7.8. Diğer Az Görülen Karsinomlar	22
2.8. Nodüllerin Değerlendirilmesi	22
2.9. Tiroide Girişimsel Yaklaşımlar	24
2.10. Tiroide Sitolojik Yaklaşım	25

2.11. Bethesda Sistemi	27
2.11.1. Non-diagnostik/Yetersiz	30
2.11.2. Benign	31
2.11.3. Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	32
2.11.4. Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi	33
2.11.5. Malignite Şüphesi	34
2.11.6. Malign	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
4.1. Klinik Bulgular, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	41
4.2. Resimler	51
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	77
Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi	77
Ek 2. Etik Kurul Kararı	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

<i>ATPaz</i>	<i>Adenozin trifosfataz</i>
<i>cAMP</i>	<i>Adenozin 3',5' - siklik monofosfat</i>
<i>AUS</i>	<i>Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon</i>
<i>CEA</i>	<i>Carcinoembriyonic antigen</i>
<i>DSÖ</i>	<i>Dünya Sağlık Örgütü</i>
<i>H&E</i>	<i>Hematoksilen- eozin</i>
<i>HTT</i>	<i>Hyalinize Trabeküler Tümör</i>
<i>FA</i>	<i>Folliküler Adenom</i>
<i>FK</i>	<i>Folliküler Karsinom</i>
<i>FN/FNŞ</i>	<i>Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi</i>
<i>FN-HHT/FNŞ-HHT</i>	<i>Folliküler Neoplazi, Hurthle Hücreli Tip veya Folliküler Neoplazi Şüphesi, Hurthle Hücreli Tip</i>
<i>İİAS</i>	<i>İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi</i>
<i>MK</i>	<i>Medüller Karsinom</i>
<i>MŞ</i>	<i>Malignite Şüphesi</i>
<i>PAS</i>	<i>Periodik Asit-Schiff</i>
<i>PK</i>	<i>Papiller Karsinom</i>
<i>T3</i>	<i>Triyodotironin</i>
<i>T4</i>	<i>Tiroksin</i>
<i>TSH</i>	<i>Tiroid Stimüle edici Hormon (tirotropin)</i>

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1.1: Sitopatoloji raporundaki tanılar (Sitoloji 1) ile tek gözlemci tarafından verilen sitopatolojik tanıların (Sitoloji 2) karşılaştırılması	49
Şekil 4.1.2: Folliküler patern gösteren karsinomların sitopatoloji raporundaki tanıları (Sitoloji 1) ile tek gözlemci tarafından verilen sitopatolojik tanıların (Sitoloji 2) karşılaştırılması	50

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Tiroid glandının morfolojik varyasyonları	6
Tablo 2.2: Tiroidin non-neoplastik ve neoplastik lezyonlarının sınıflandırılması	9
Tablo 2.3: Morfolojik özelliklerine göre FA varyantları	11
Tablo 2.4: Folliküler karsinom sınıflaması	19
Tablo 2.5: Tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi; önerilen tanı kategorileri	29
Tablo 2.6: Tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi; işaret edilen malignite riski ve önerilen klinik yaklaşım	30
Tablo 4.1.1: Preoperatif dönemde İİAS yapılmış 93 karsinom olgusunun histopatolojik tiplerinin dağılımı ve yaş ortalaması	41
Tablo 4.1.2: Preoperatif dönemde İİAS yapılmış olgulardaki papiller karsinom varyantlarının dağılımı	42
Tablo 4.1.3: İİAS yapılmış olgulardaki tümör boyut dağılımları	42
Tablo 4.1.4: Papiller karsinom olgularının varyantlarına göre tümör boyut dağılımları	43
Tablo 4.1.5: Tiroid karsinomlarına eşlik eden komponentlerin dağılımı	43
Tablo 4.1.6: İİAS yapılmış olgulardaki ilk rezeksiyon tiplerinin dağılımı	44
Tablo 4.1.7: İİAS yapılmış olgularda sitopatoloji tanılarına göre uygulanan rezeksiyon tiplerinin dağılımı	44
Tablo 4.1.8: Tümör cerrahi sınır özelliklerinin dağılımı	45
Tablo 4.1.9: Karsinom tiplerine göre lenf nodu disseksiyon dağılımı	45
Tablo 4.1.10: Raporlarından elde edilen parametreler ile ‘sitoloji 1’ tanı gruplarının ilişkisi	46
Tablo 4.1.11: Raporlarından elde edilen parametreler ile ‘sitoloji 2’ tanı gruplarının ilişkisi	48

1. GİRİŞ

Tiroid kanserleri dünya genelinde yıllık 122.000 olgu sayısı ile tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tiroid karsinomları, benign tümörlere göre daha seyrek, ancak en yaygın endokrin maligniteyi temsil eder. Epitelyal tümörler arasında follikül hücre kökenli karsinomlar, C hücre kökenlilerden sayıca daha fazladır. Follikül hücre kökenli karsinomların büyük çoğunluğu, 10 yıllık yaşam süresinde %90'ın üzerinde sağkalım ile birlikte olan yavaş seyirli malignitelerdir. Tiroid karsinomlarının insidansı zamanla artarken, erken tanı ve tedavideki yenilikler ile mortalite oranı azalmaktadır (1).

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) ilk kez 1952 yılında İsveç'te Sönderstrom tarafından uygulanmıştır (2-4). İİAS uygulaması kolay, hastaya acı vermeyen, çok seyrek olarak hematoma, ödem ve enfeksiyon dışında komplikasyonu olmayan, kısa sürede teşhise imkân sağlayan ucuz ve travmatik olmayan bir yöntemdir (2,5-7). İİAS'un tiroid nodüllerinin değerlendirilmesindeki en büyük önemi ise kanser tanısı verebilmesi ve yapılacak ameliyatın genişliğini önceden planlamaya olanak sağlamasıdır. Endokrinoloji kliniklerinde rutin hale gelmesi ile birçok hastayı da gereksiz cerrahi uygulamadan kurtarmakta ve tedavi türünün seçilmesine yardımcı olmaktadır (2, 8-11).

Tiroid nodülü olan hastalarda İİAS gereksiz cerrahi uygulamayı azaltırken, malign nodülü olan hastalara klinik yaklaşım için hızlı ve doğru bir triyajı sağlar. Bu nedenle, sitopatoloğun İİAS yorumunu klinisyene açık, net ve klinik olarak kullanışlı terimler ile iletilmesi çok önemlidir (12). Tiroid sitopatolojisindeki karışıklıklara son vermek için Ekim 2007'de bir grup klinisyen ve patolog Bethesda, Maryland, ABD'deki Ulusal Kanser Enstitüsü'nde tiroid sitopatolojisi raporlamasında Bethesda Sistemi'ni tanımladı (13). İletişimin anlaşılır olması için tiroid sitopatolojisi raporlamasında Bethesda Sistemi, her tiroid İİAS raporunun genel bir tanı kategorisi ile başlamasını önermektedir (12, 14).

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında; 2000-2013 yılları arasında tiroid karsinomu tanısı almış 142 olgudan preoperatif dönemde İİAS uygulanmış 93 olgudaki yaş, cinsiyet, sitopatoloji tanıları, tümör tipi, tümörün boyutu, tümör odak sayısı, cerrahi sınır

özellikleri, karsinoma eşlik eden komponent, var ise lenf nodu diseksiyonu ve ilk rezeksiyon tipi değerlendirme kapsamına alınmıştır. Preoperatif dönemde İİAS uygulanmış 93 olgunun sitopatoloji tanıları gözlemci tarafından Bethesda Sistemi'ne göre 'Non-diyagnostik/Yetersiz', 'Benign', 'Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (AUS)', 'Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)', 'Malignite Şüphesi (MŞ)' ve 'Malign' olarak altı grupta kategorize edilmiştir. Sitopatoloji preparatları aynı gözlemci tarafından daha önceki tanıları bilinmeksizin yeniden taranarak Bethesda Sistemi'ne göre altı grupta sınıflandırılmıştır. Tiroid karsinomu tanısı almış 93 olgunun İİAS materyalinin sitopatoloji raporlarındaki tanı grupları ile gözlemci tarafından verilen tanı grupları arasındaki fark ve/veya uyumsuzluk sorgulanmıştır. Beraberinde tümör boyutu, tümör odak sayısı, tümörün tipi ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişkisi incelenmiştir. Folliküler patern gösteren karsinomların İİAS materyalinin sitopatoloji raporlarındaki tanı grupları ile gözlemci tarafından verilen tanı grupları arasındaki fark ve/veya uyumsuzluk da sorgulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Glandı Embriyolojisi

Tiroid glandı, farinks tabanında, *tuberculum impar* ve *copula* arasında, daha sonra *foramen cecum* adını alacak olan bir noktada, epitelyal bir proliferasyon şeklinde ortaya çıkar. Daha sonra faringeal barsağın önünden, iki loblu bir divertikül halinde aşağı iner. Gland bu göçü sırasında dil köküne dar bir kanal olan tiroglossal duktus ile bağlıdır. Bu kanal bir süre sonra kaybolur (15).

Gelişimin daha ileri evrelerinde, tiroid glandı hyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı inerek yedinci haftada trakeanın önündeki son konumunu kazanır. Tiroid glandı küçük median bir isthmus ve iki adet lateral lobdan ibarettir. Gland, kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği üçüncü ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar. Folliküler hücreler, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir (15). Tiroidin diğer hücreleri nöral krest kökenli oldukları gösterilmiş olan C hücreleri veya parafolliküler hücreler olup (16), bu hücrelerden kalsitonin salgılanır (15).

Bazı doku veya organlar embriyolojik gelişmeleri sırasında tiroid glandından geçip aşağıya doğru inerken mediastinum, perikard, kalp veya diyagram gibi ektopik odaklara tiroid dokusunu taşıyabilir. Nadir de olsa bu ektopik tiroid dokularından kist veya tümörler gelişebilir (17).

2.2. Tiroid Glandı Anatomisi

Erişkin tiroid glandı ortalama 15-20 gram ağırlığında olup, sağ ve sol olmak üzere iki lob ve bunları birleştiren isthmusdan oluşur. Ayrıca % 50–80 oranında bu yapılara ek olarak isthmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Her iki lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup tiroid kıkırdağın ortası ile altıncı trakeal halka arasında bulunur. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid glandı yüzeyden derine doğru; deri, süperfisial fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Arka medialde ise özofagus ve trakea tarafından sınırlanır (18).

Tiroid komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Berry ligamenti ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışır. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur. Bağ dokusundan oluşan kapsül, glandı sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsül dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül denir. Tiroidektomi bu iki kapsül arasından yapılır (19).

Tiroid glandı vücudun kanlanması en zengin organlardan biridir. Tiroid glandının kanlanması arteria karotis eksternadan ayrılan süperior tiroid arter çifti ve genellikle trunkus tiroservikalisten veya arteria subklaviadan köken alan inferior tiroid arter çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadir olarak beşinci arter olan trunkus brakiosefalikusdan bazen de arcus aortadan çıkan arteria thyroidea ima da bulunur (19,20).

Tiroid glandının venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal jugular vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olurlar (18,20).

Tiroid glandının lenfatik drenajı subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölgeye, pretrakeal alana, internal juguler ven ve reküran sinir komşuluğundaki lenf nodlarına olur. İsthmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf nodlarına “*Delphian nodu*” denir ve genellikle malignite veya tiroidite eşlik eder (18,20).

Tiroidin sempatik inervasyonu üst ve orta servikal sempatik ganglionlardan çıkan lifler ve parasempatik inervasyonunu ise vagustan kaynaklanan laringeal sinirlerin dalları ile gelen lifler sağlar. Glandın inervasyonu ile ilgili olmasa da tiroid cerrahisinde vagal parasempatik sistemin parçası olan reküran ve süperior laringeal sinirlerin çok önemi vardır. Tiroidinin parankimi içinde seyreden reküran (inferior) laringeal sinirler yaralanmaya en açık olanlarıdır (18,20).

2.3. Tiroid Glandı Histolojisi

Tiroid histolojik olarak üç komponentten oluşur: *Folikül hücreleri* veya *tirosit*, *C hücreleri* ve *stroma*. Tiroidin en küçük temel birimi folliküldür. Follikül tek sıralı

küboid, kolumnar ve yassı epitelle döşeli olup gevşek bir fibrokonnektif doku ile birbirinden ayrılır. Normal follikülün şekli yuvarlaktır, ama aktivasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hiperplastik ve neoplastik hastalarda hiperaktivasyona bağlı hücreler elonge, tübüler ve dallanan tarzda olabilir. Yassı hücreler inaktivasyon durumlarında bulunur. Küboidal hücreler sayıca en fazla olan hücrelerdir ve asıl fonksiyonu kolloid sentezlemektir. Daha seyrek olan kolumnar hücreler ise tiroglobülin içeren kolloidi rezorbe ederek hormonları kan damarlarına sekrete eder. Küboidal hücreler, ultrastrüktürel olarak tiroglobülin içeren sekretuvar granülleri taşırlar ve lümenlerinde mikrovilliler vardır. Aktif olmayan tiroid dokusunda nükleus yuvarlak veya oval olup hücrenin merkezinde yer alır. Aktif olarak sekresyon yapanlarda ise nükleus genişlemiş ve apekse doğru artış gösteren sitoplazma nedeniyle bazale itilmiştir. Sitoplazmalar aktivasyona göre asidofilik veya amfofiliktir. Folliküler bazal membran ile çevrilidir (21). Follikül lümenlerinde tiroglobülin içeren kolloid vardır. Kolloid eozinofilik, kuvvetli periodik asit-Schiff (PAS) pozitif boyanır. Follikül inaktif iken kolloid eozinofilik ve homojenken aktif halde ise soluk eozinofilik ve vakuollüdür. Yaşla ilişkili olarak kalsiyum oksalat kristalleri bulunabilir (22). Aktif olarak sekresyon yapan glandlarda geniş bir follikül lümenine uzanım gösteren küçük follikül grupları görülebilir. Bunlara “*Sanderson’s polister*” denir (23).

Nöral krestten köken alan hücreler folliküllerde ve interfolliküler stromada bulunmakta olup bunlara C hücreleri veya parafolliküler hücreler denir. Follikül hücrelerinden daha büyük, granüler sitoplazmalı, santral oval nükleusludur. Yaşa bağlı olarak değişiklik gösterirler. Çocuklarda ve yaşlılarda erişkinlere göre daha fazladırlar. İlerleyen yaşlarda solid ada oluşturabilirler. Normalde her follikül çevresinde ortalama 4-5 adet parafolliküler hücre bulunur. Bir küçük büyütme alanında 50’den fazla olması durumunda hiperplaziden bahsedilir. Ultrastrüktürel olarak nörosekretuvar granül içerirler. Kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA; *carcinoembryonic antigen*) immünoreaktivitesi gösterirler (21,22).

Tiroid stromasında az lenfosit ve seyrek plazma hücresi bulunabilir. Özellikle isthmus ve piramidal loblarda olmak üzere çizgili kas ve/veya yaşlılarda distrofik kalsifikasyon olabilir. İnterfolliküler alanda matür adiposit adaları olabilir (21). Bazı patolojik durumlarda birtakım follikül hücreleri büyür, lümenle ilişkili eozinofilik,

granüler sitoplazmalı hücreler meydana gelir. Bunlara Hurthle hücreleri (oksofilik, Askanazy veya onkositik hücreler) denir. Bu hücrelerin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Granülaritesi ultrastrüktürel olarak mitokondrilerin toplanmasıyla ilişkilendirilmiştir (24).

Her follikülü besleyen bir kapiller pleksus vardır. Arteriovenöz anastomozlarla bu tip kanlanma vazohumoral mekanizmalardan etkilenen oldukça dinamik bir kan akımı oluşturur (22). Tiroid glandında klinik önemi olmayan morfolojik varyasyonlar olabilir (Tablo 2.1) (24,25).

Tablo 2.1: Tiroid glandının morfolojik varyasyonları (24)

Morfolojik varyasyonlar

- 1) İnterfolliküler stromada adipoz metaplazi
 - 2) İntratiroidal matür kartilaj
 - 3) İntratiroidal ektopik timus
 - 4) İntratiroidal paratiroid
 - 5) İntratiroidal iskelet kası bantları
 - 6) İntratiroidal tükürük glandı
 - 7) Peritiroidal pankreatik doku
 - 8) Follikül hücrelerinde melanin benzeri pigment birikimi
-

2.4. Tiroid Glandı Fizyolojisi

Tiroid glandı metabolizma üzerinde büyük etkisi olan iki hormon, T4 ve T3 follikül hücrelerinden salgılanır. Ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonu da parafolliküler hücrelerde yapılır ve sekrete edilir (22).

Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvoselüler nöronal sistemde yapıp aksonlar tarafından medial eminensteki primer pleksusa taşınır. TRH portal ven aracılığıyla hipofize ulaşır; anterior hipofizden tiroid stimüle edici hormon (TSH, tirotropin) salgılanmasını sağlar. TSH yapımı ve salgılanmasını etkileyen birçok faktör vardır. TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin tiroid glandında uyarıcı etkiye sahip iken somatostatın, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir. TSH'nin sirkadiyen bir ritmi vardır; sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha

doğru azalarak öğlene doğru minimum düzeye düşer. TSH tirositlerin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan tirositlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobülin yapımını, tiroglobülin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınımı kontrol eder (26).

TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki G proteini ile ilişkili olan TSH reseptörleri ile birleşerek membranda adenilat siklazi aktivite eder; o da hücrede adenozin 3',5'- siklik monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlar. cAMP'ye bağlı protein kinazlar aktive olarak proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroidin tüm enzim sistemleri uyarılır. TSH reseptöründeki mutasyonlar bazı tiroid hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olur (27).

Tiroid hormon yapımı için barsaktan günlük 100-150 mikrogram iyot absorbe edilmesi gerekir. TSH'ın uyarısı ile emilen iyodun bir kısmı tiroid tarafından alınır, geri kalanı ise böbreklerden atılır. Diyetle iyot bulunmazsa üç ay boyunca yetecek hormon rezervi vardır. Bu enerji bağımlı bir işlemdir ve adenozin trifosfataza (ATPaz) bağımlı Na/I pompası bağlantılıdır. Follikül epiteli içinde iyot peroksidaz ile okside edilir. Tiroidin en önemli glikoproteinlerinden tiroglobülin, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında rol oynar. Tiroglobülindeki tirozinler iyodine edilir. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin sentezlenir. İki diiyodotirozin molekülünün birleşmesiyle T4, monoiyodotirozinin diiyodotirozin ile birleşmesiyle T3 meydana gelir. İyodinizasyondan sonra tiroglobülin kolloide boşalır. Lizozimin proteolitik enzimi tiroglobülini sindirir. Serbest T3 ve T4 perifolliküler kapillere ve lenfatiklere geçer (16,22).

Serbest hormon şeklinde salgılandıktan sonra 2/3'ü plazma proteinlerinden tiroksin bağlayan globüline, 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine, 1/10 kadarı ise albumine bağlanır. T3'ün bağlanma eğilimi daha düşüktür. Plazmadaki hormonların %0.02'si serbest haldedir ve aktif kısmı oluştururlar. Tiroid glandından %90'ı T4, %10'u T3 salgılanır. Kanda T4 ün %75-85'i T3'e çevrilir. T3, 10-20 kat daha az bulunsa da T4'den dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü yarım gün iken T4'ün iki ile yedi gün arasındadır. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyon ya da ATP bağımlı aktif transport ile alınarak hücre nükleusundaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini oluştururlar (22).

Kalsitonin ise tiroid glandından salgılanan bir diğ er hormondur ve 11. kromozomun kısa kolundan kodlanır. Plazma kalsiyum seviyesi d       nde salgılanır. Esas etkisi iskelet sistemi üzerinedir. C hücre hiperplazisi ve medüller tiroid karsinomlu hastalarda kan serum düzeyinde artış gösterilmiştir (22).

2.5. Tiroidin Non-neoplastik ve Neoplastik Lezyonlarının Sınıflandırılması

Tiroid ile ilgili en sık karşılaşılan problemler; hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit, guatr ve tiroid nodülleridir (28). Bunlara ek olarak tiroidin konjenital anomalileri ve sistemik hastalıklara eşlik eden tiroid lezyonları daha az sıklıkla görülmektedir (13, 20). Tiroid lezyonlarının sınıflandırılması tablo 1 de verilmiştir (1,24,29).

Tablo 2.2: Tiroidin non-neoplastik ve neoplastik lezyonlarının sınıflandırılması (1,24,29)

<i>I- Non-Neoplastik Lezyonlar</i>	<i>II- Neoplastik Lezyonlar</i>
1. Konjenital anomaliler: Agenezi Heterotopi veya ektopi Tiroglossal duktus kisti Brankial yarık kisti Solid hücre artıkları Brankial ve faringeal kese artıkları Tiroid inklüzyonları ve metaplazileri İsthmus ve piramidal lob anomalileri Damar, lenf, kas ve sinir anomalileri	1. Tiroid karsinomları: Papiller karsinom Foliküler karsinom Az diferansiye karsinom Andiferansiye karsinom Skuamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofili ile birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom Musinöz karsinom Medüller karsinom Mikst medüller ve folliküler hücreli karsinom Timus benzeri diferansiyasyon ile birlikte spindle hücreli tümör Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
2. Tiroiditler: Akut tiroidit Granülomatöz (de Quervain) tiroidit Diğer granülomatöz tiroiditler Otoimmün tiroidit Riedel tiroiditi Multifokal sklerozan tiroidit Ağrısız/Sessiz tiroiditler Fokal nonspesifik tiroiditler İlaçların indüklediği tiroidit Postpartum tiroidit	2. Tiroid adenomu ve ilişkili tümörler: Foliküler adenom Hyalinize trabeküler tümör
3. Hiperplazi: Dishormogenetik guatr Graves hastalığı (diffüz toksik guatr) Nodüler hiperplazi	3. Diğer tiroid tümörleri: Teratom Primer lenfoma ve plazmasitoma Ektopik timoma Anjiosarkoma Düz kas tümörleri Periferik sinir kılıfı tümörleri Paraganglioma Soliter fibröz tümör Foliküler dendritik hücreli tümör Langerhans hücreli histiyositozis Sekonder tümörler
4. Diğerleri: Amiloidoz Radyasyon fibrozisi Skleroderma Malakoplaki, vs.	

2.6. Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler

2.6.1. Folliküler Adenom

Folliküler adenom (FA), en sık gözüken tiroid neoplazmıdır. Çoğu hastalar ötiroid olup görüntüleme yöntemlerinde çoğunlukla soğuk, bazen ılık, çok az oranda da sıcak nodül şeklinde tespit edilirler. Klinikte tiroglobülin yüksekliği bazen de hipertroidizm semptomları gösterebilir. Trakeal bası ve ağrı semptomları görülebilir. Orta yaş kadınlarda daha fazla görülürler. Soliter adenomatöz veya adenomatoid nodül olarak da bilinen FA, benign enkapsüle bir kitledir. Uniform folliküler patern gösterir. Multiple nodül şeklinde olursa adenomatöz değişiklik gösteren multinodüler guatr (adenomatoid hiperplazi) tanısı koymak gerekir. Meissner, adenom ve adenomatoid nodül ayırımında enkapsülasyon, adenomdaki uniform patern ve çevre dokuya bası yapmasını kullanmıştır (24,29).

Tiroid adenomlarının patogeneğinde TSH reseptör sinyal yolu önemli bir rol oynar. Buradaki somatik mutasyonlar cAMP yolunda kronik uyarıya neden olurlar. Bu durumda otonom tiroid hormonu üretilebilir. Sonuç olarak otonom fonksiyon gören tiroid adenomlarının %50-75'inde cAMP'nin yapısal aktivasyonuna yol açan mutasyon vardır. FA'da %20-40 oranında RAS ve %5-20 oranında PAX8/PPAR γ mutasyonları görülür (24,30). Bugün FA ve folliküler karsinomu (FK) ayıracak moleküler bir test yoktur. PTEN mutasyonları genellikle bulunmaz. Germline PTEN mutasyonları Cowden sendromunda bulunur. Bu sendrom multipl FA ve hiperplastik/adenomatöz nodüller ile karakterlidir. Carney complex tip I ve McCune –Albright sendromlarında da FA ve adenomatöz nodül görülür (28).

Bazılarında %27 oranında anaploid hücre popülasyonu bulunur ve bunlar FK için bilinmeyen patolojik potansiyel taşırlar. Bu bulgu karsinoma insitu'yu düşündürmesi açısından önemlidir (29).

Standart tedavi lobektomidir. Makroskopik olarak tipik tiroid adenomu soliter ve sferik olup, çevre tiroid parankiminden belirgin bir sınırla ayrılan bir kapsüle sahiptir. Yaklaşık olarak 3 cm çapında olup, daha küçük veya daha büyük (10 cm çapa kadar) olabilir. Taze materyalde hücreden zengin olduğu için kesit yüzü kabarık olabilir ve çevre dokuya baskı yapabilir. FA'da fibröz kapsül ince, FK'da ise kapsül daha kalındır. Kapsülde orta çaplı damarlar ve düz kas demetleri görülür. Renkleri, adenomun hücreden ne kadar zengin olduğuna ve kolloid içeriğine göre gri-

beyazdan, kırmızı-kahverengiye kadar değişkenlik gösterir. Komşu hücrelerden düzenli ve belirgin bir kapsülle ayrılması, çevre tiroid dokusuna daha az bası yapan kapsüllü olmayan multinodüler guatrdan ayırt etmede önemlidir. Multinodüler guatrdaki görülenlere benzer şekilde büyük adenomlarda hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon ve kistik değişiklik alanlarına rastlanabilir (30,31).

Mikroskopik olarak hücreler sıklıkla kolloid içeren uniform görünümdeki follikül yapılarından oluşur. Folliküllerin gelişme tarzı non-neoplastik komşu tiroid dokusundan belirgin farklılık gösterir. Bu farklılık multinodüler guatrdan adenomları ayıran bir diğer özelliktir. Adenom hücrelerinin ve nükleuslarının morfolojisi çok az değişkenlik gösterir, mitoz seyrek (30). Normofolliküler, makrofolliküler, mikrofolliküler ve trabeküler/solid paternde olabilir. Mikroskopik olarak FA çeşitli varyantlar gösterebilir (Tablo 2) (22,24,30).

Tablo 2.3: Morfolojik özelliklerine göre FA varyantları (22,24,30)

<i>FA varyantları</i>
1) Hurthle hücreli (onkositik) adenom
2) Atipik adenom
3) Bizar nükleuslu adenom
4) Papiller hiperplazili adenom
5) Adenolipom ve adenokondrom
6) Siyah adenom
7) Toksik (Plummer) adenom
8) Berrak hücreli adenom

FA'nın sitolojik olarak, selülaritesi fazla, kolloiddan fakir ve genellikle trabeküler veya mikrofolliküler paterne sahip materyalden oluşur. Nükleuslar uniform, oval yuvarlak granüler kromatinlidir. Nükleol belirginliği yoktur, sitoplazma dar ve soluktur. Sitolojik özelliklere dayanarak FA ile iyi diferansiye FK'ı ayırmak mümkün değildir (22).

2.6.2. Tiroidin Onkositik (Hurthle Hücreli) Lezyonları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılı sınıflamasında, önceden ayrı bir kategoride yer alan onkositik lezyonlar son sınıflamada FA, FK, papiller karsinom (PK) ve medüller karsinomun (MK) alt grupları olarak sınıflamada yer almıştır. Tiroidin

onkositik (Hurthle) hücreleri, Askanazy hücreleri ve Oksifilik hücreler olarak da isimlendirilir. Bu hücreler büyüktür, sınırları belirgindir, genişlemiş granüler sitoplazmaya sahiptir, iri nükleus ve makronükleolus taşırlar. Granüler görüntü fonksiyonel ve genetik anormallikler gösteren mitokondri içeriği ile ilişkilidir (24).

Onkositik değişiklikler yangısal olaylarda ya da hücresel strese maruziyet durumlarında ortaya çıkar. Herhangi bir durum için özellikli değildir. Radyasyona maruziyet nodüler guatr, yaşlılık, uzun sürmüş hipotiroidiler ve kronik lenfositik tiroiditler onkositik değişikliklere neden olabilir. Onkositik poliferasyon hiperplastik ve neoplastik nodüllerin oluşmasına neden olabilir (24).

2.6.3. Hyalinize Trabeküler Tümör ve İlişkili Lezyonlar

Fibrovasküler stromada trabeküler ve organoid gelişim paterni gösteren kapsüllü özel bir tip folliküler neoplazmdır. Alışılmadık şekilli folliküler hücrelerin yanı sıra göze çarpan trabeküler dizilimler ve belirgin intra/ekstra selüler hyalin birikimleri vardır. Folliküler formasyon minimal veya çok azdır. Nükleusları yuvarlak, oval, elonge şeklillidir. Sitoplazma asidofilik, amfofilik veya berrak olup hücre sınırları belirgindir. Mitoz genellikle yoktur. PK'un özellikleri olan psammom cisimcikleri, nükleer çentik ve psödoinklüzyonlar bulunabilir. RET/PTC rearanjmanı içerebilir. Ancak RAS ve BRAF mutasyonları bulunmaz. PK'ların metastazları HTT (hyalinize trabeküler tümör) paterni gösterebilir. HTT'in, PK'ın bir varyantı olduğu öne sürülmektedir. Ancak kapsüllü ve tüm kriterleri içeren olgular benign davranışlı olduğu için bu lezyonları tümör olarak adlandırmak daha doğru olacaktır (22,24,28).

2.7. Tiroid Karsinomları

2.7.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri dünya genelinde yıllık 122.000 olgu sayısı ile gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Benign tiroid tümörleri yaygın ise de kanserleri nispeten seyrek ve tiroid kanserleri en yaygın endokrin maligniteyi temsil eder. Epitelyal tümörler arasında follikül hücresi kökenli karsinomlar, C hücresi kökenlilerden sayıca daha fazladır. Follikül hücresi kökenli karsinomların büyük çoğunluğu, 10 yıllık yaşam süresinde %90'ın üzerinde sağkalım ile birlikte

olan yavaş seyirli malignitelerdir. Tiroid karsinomlarının insidansı zamanla artarken, erken tanı ve tedavideki yenilikler ile mortalite oranı azalmaktadır (1).

Tiroid karsinomları esas olarak genç ve orta yaş erişkinlerde gelişirken çocuklarda seyrekler. Tanı için ortalama yaş papiller tip için 40 yaşın ortası-50 yaşın başı, folliküler ve medüller tipleri için 50 yaş, az diferansiye ve andiferansiye tipleri için ise 60 yaştır. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazla oranda görülmektedir; fakat bu cinsiyet farklılığı çocuklarda ve yaşlılarda daha az belirgindir. Bu durum tiroid karsinomu patogeneğinde spesifik yatkınlık geninin, seks hormonu reseptör elementleriyle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (1).

2.7.2. Etiyoloji ve Patogenez

Gıdalar ile yetersiz iyot alındığında tiroid dokusunda yeterli iyot toplanamaz, T3/T4 hormon üretimi azalır, TSH salgısı artar ve TSH da tiroid hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Bu durum koruyucu bir mekanizma olup hormon düzeylerini normale getirmek içindir (16). TSH salgısı artması tiroid hücrelerinde genetik değişikliğe ve kontrolsüz çoğalmaya neden olabilir (16,32) İyot eksikliği de agresif histolojik tipler olan FK ve anaplastik tiroid karsinomu ile ilişkilidir (33).

İyot alımının fazla olduğu bölgelerde yaşayan bireylerde PK'nın daha çok görülmesi fazla iyot alımının tiroid kanserine yol açabileceği düşüncesini doğurmuştur. Ayrıca iyot eksikliği olan bölgelerde, bu eksiklik giderildiğinde ortaya çıkan tiroid kanserinin toplam sayısında azalma olmakla birlikte PK sayısında göreceli bir artma olduğu belirlenmiştir (16).

Deneyisel hayvan çalışmalarında, uzun süre guatrojenik ilaç kullanılması ve tiroidin eksternal radyasyonu gibi şartlar oluşturularak iyot yetmezliği geliştirildiğinde TSH salgısının artması ile tiroid kanseri deneysel olarak oluşturulabilmektedir. Bu sonuçlar TSH'nin tümör oluşumunda rol oynadığı yaklaşımını desteklemektedir (34,35).

İnsanda adenoid, tonsil ve timus büyümeleri nedeniyle baş ve boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyona maruz bırakılan çocuklarda, tiroid kanserleri daha fazla gözükmemektedir (34). Genç yaşta radyasyona maruziyet tiroid karsinomu gelişimi için büyük bir risk faktörüdür; ancak 20'li yaşlardan sonra risk gelişimi daha azdır veya yoktur. Ek olarak 0.1 Gy (10 rads)'dan fazla dozlara maruz

kalma tiroid karsinom riskinde artışa neden olurken, 0.1 Gy'dan daha düşük dozlar net hücresel değişiklik sağlamaz. 1,500 Gy'dan yüksek dozlarda ise radyasyona bağlı hücre ölümlerinden dolayı risk azalmaktadır. Radyasyonla ilişkili olarak en çok PK görülür (1,33,36).

Çocuklarda tiroid karsinomu özellikle Çernobil nükleer kazasının olduğu yere yakın bölgelerde artış göstermektedir. Kaza sırasında yedi yaş altındaki çocuklarda tiroid karsinomu insidansı çok artmış ve daha agresif seyretmiştir (33).

Genetik faktörler hem familiyal hem de familiyal olmayan (sporadik) türdeki tiroid kanserlerinde önemlidir. Familiyal medüller kanserler, kalıtsal tiroid kanseri olgularının çoğunluğunu oluşturur. MK dışında kalan tiroid kanserlerinde familiyal olgular seyrek. Tiroid kanserlerinin histolojik varyantlarında belirli bazı genlerin tutulumu söz konusudur (30).

Sıklıkla radyasyona bağlı olarak gelişen DNA'da çift zincir kırıkları, RET ve TRK rearanjmanları PK için karakteristiktir. Birçok çalışmada RET rearanjmanları ve BRAF mutasyonlarının PK için özel olduğu bildirilmiştir. FA ve FK sıklıkla RAS mutasyonları; küçük bir kısmında ise PAX8/PPAR γ rearanjmanı gösterir. RET germline mutasyonları ailevi MK, somatik mutasyonlar ise sporadik MK da görülür. Bu nokta mutasyonları küçük PK rearanjmanlarından farklıdır. TP53 mutasyonları andiferansiye tiroid karsinomunun en sık görülen moleküler özelliğidir. Az diferansiye ve andiferansiye karsinomların bir kısmında PK kökenleri ile uyumlu olarak BRAF mutasyonları olabilir (1,28,37).

RAS mutasyonunun kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir ve varlığı metastaz potansiyeli gösteren bir belirteç olarak değerlendirilebilir. PK'larda mikro-RNA'ların varlığının ekstratiroidal yayılım ile birlikte olduğu gösterilmiştir (38).

2.7.3. Papiller Karsinom

Tiroid karsinomlarının en sık yaygın tipidir (24,39). Kadınlarda daha yaygın izlenir. Her yaş grubunda görülür, ortalama tanı alma yaşı 4. dekattır. Çocuklardaki tiroid malignitelerinin %90'ından fazlasını oluşturur (24). PK mikroskopik boyutta ya da çok büyük çapta olabilir. Makroskopik olarak solid, sert, gri-beyaz, invaziv kitlelerdir. Bazıları distrofik kalsifikasyon ve kemik formasyonu gösterebilir. Boyutu 1 mm²'nin altındakilerde multisentrite yaygındır. Kistik değişiklikler gösterebilir.

Kapsüllü tümörler %10'dan daha azdır. Nadir olarak tiroglossal duktus kistinden gelişebilir. PK direkt invazyon ile peritiroidal yağlı dokuya, iskelet kasına, özofagus, larinkse ve trekeaya yayılabilir (1,28). Lenf nodu metastazı yaygındır (24).

Mikroskopik olarak klasik tip PK'da kolayca tanınabilen gerçek papiller yapılar mevcuttur. Fibrovasküler kor içeren papiller yapılar tek ya da çok sıralı küboidal hücreler ile döşelidir. Bu papiller yapılara değişen miktarda follikül yapıları da eşlik eder. PK'da papiller yapı olmasa da karakteristik nükleer özelliklerinden dolayı tanı alır (24,28).

Nükleer değişiklikler:

I) Buzlu cam (şeffaf) nükleus: Genellikle büyüktür, üst üste biner tarzda dizilenir. Membran kalındır. Nükleolus belirgin değildir ve nükleus membranına yakındır. Bu değişiklik frozen kesitler ve sitolojide belirgin değildir. Özellikle yüksek konsantrasyonda formalin ile fikse olmuş parafin kesitlerde belirgindir (24,28).

II) Nükleer psödoinklüzyonlar: Sitoplazmanın invajinasyonu ile oluşan iyi sınırlı asidofilik vakuollerdir. Frozen ve sitoloji preparatlarında görülebilir. β – Catenin ve bazen tip IV kollajen ile boyanırlar (24,28).

III) Nükleer çentikler: Nükleus membranının katlantıları nedeni ile oval, iğsi hücrelerde uzun eksen boyunca görülürler (24,28).

IV) Nükleer mikrofilamanlar: Az sayıda olguda iplik benzeri fibrillerin birikiminden dolayı nükleer şeffaflaşma tariflenmiştir (24,28).

Psammom cisimcikleri olarak adlandırılan konsantrik kalsifiye yapılar, sıklıkla fibrovasküler korlarda bulunur. Psammom cisimcikleri diğer tiroid lezyonlarında oldukça nadirdir. Mitoz azdır. Olguların yarısından fazlasında yaygın fibrozis görülür. Solid trabeküler patern ve skuamöz metaplazi olguların %20'sinde görülür. Lenfositik infiltrasyon görülebilir (24,28,30). İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftirler. TTF1 normal tiroid dokusu ve neoplastik dokuda pozitifdir. Tiroglobülin metastazlarda pozitifdir. Benign papiller yapılarda HBME-1, galektin-3, 34beta12 sitokeratin ve sitokeratin 19 negatiftir; p27 pozitifdir. Ancak PK ve Hashimoto tiroiditi de benzer immün profil gösterebilir (28).

Papiller karsinomun varyantları:

1. *Papiller mikrokarsinom*: PK'nın en yaygın formudur. Erkeklerde daha sıktır. İnsidental olarak bulunan 1 cm ve/veya 1 cm'in altında ölçülen karsinomlardır. Çocuklarda agresif seyredebilir ve yetişkinlerde servikal lenf nodu metastazı yapabilir. Çoğunlukla tiroid kapsülüne yakın yerleşimli kapsülsüz ve sklerozan özelliktedir. Daha küçük olanlar (1 mm'den) folliküler patern gösterebilir ve stromada sklerotik değişiklikler kaybolabilir. Papiller konfigürasyonun değerlendirilebilmesi için tümör boyutunun ortalama 5 mm olması gerekir (1,24).
2. *Enkapsüle varyant*: Kapsülle çevrili PK'dır. Nodal metastaz yapabilir, ancak uzak metastaz ve tümöre bağlı ölüm neredeyse yoktur. Santral kistik dejenerasyon gösteren, papiller yapılar içeren nodüler hiperplaziden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Morfolojik bulgular yanı sıra benign papiller yapılarda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve S100 negatifliği, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.
3. *Foliküler varyant*: Tümörün hemen tamamı folliküler yapılardan oluşur. PK'nın karakteristik nükleer değişikliklerinin varlığı ile diğer karsinomlardan ayrılır. Tümör hücrelerindeki sekresyon ve proliferasyon farklılıklarına göre varyasyonlar izlenir.

3a: Solid varyant: Çocuklarda sıktır. Folliküllerden oluşan yuvarlak solid adalarla karakterizedir.

3b: Makrofolliküler varyant: Sekresyon aktivitesinin fazla olmasından dolayı dilate makrofolliküllerden oluşur.

3c: Diffüz (multinodüler) varyant: Bir ya da iki tiroid lobu etkilenmiştir. Bu yaygınlık nedeni ile tanı koymak zor olabilir.

3d: Enkapsüle folliküler varyant: Kapsülle çevrilidir; ancak sitolojik olarak PK'nın nükleer özelliklerini taşıyan tümörlerdir. En sık konsülte edilen tümörlerdir. Tanı için karakteristik nükleer değişiklikler yaygın olmalıdır. İntratümoral fibrohyalin bantlar, uzantılı dallanan follikül yapıları, yoğun kıvamlı kolloid ve abortif folliküller gibi tanıyı destekleyen bulgular da izlenebilir. Ancak nükleer değişiklik fokal olduğunda nasıl tanı verileceği tartışmalıdır. Bu odakların galektin-3 ve HBME-1 ile pozitifliği ve RET/PTC rearanjmanları içermesi bunların erken PK olduğunu düşündürmektedir. Bu lezyonların konservatif cerrahi ile tedavilerinin yeterli olduğu da

bilinmektedir. Bu nedenle karsinom tanısı vererek hastayı gereksiz işlemlere yöneltmemek için Çernobil Çalışma Grubu aşağıdaki terminolojiyi önermiştir (24):

- Papiller karsinom folliküler varyant: PK'nın nükleer değişiklikleri açıkça belirgin ise kapsülün varlığına bakılmaksızın bu tanı verilir.
 - İyi diferansiye karsinom, NOS (spesifiye edilemeyen): Nükleer değişiklikler belirgin değildir, ancak kapsül invazyonu vardır.
 - İyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirlenemeyen (WDT-UMP): Nükleer değişiklikler belirgin değildir; kapsül invazyonu yoktur ya da şüphelidir. Bu tümörlerde görülen genetik değişiklikler de folliküler ve PK arasında yer almaktadır (24,28).
4. *Diffüz sklerozan varyant:* Genç hastalarda bir ya da iki tiroid lobunda dominant kitle oluşturmada diffüz yayılım göstermesiyle karakterizedir. Skleroz, çok sayıda psammom cisimcikleri, yaygın solid patern, skuamöz metaplazi alanları, yoğun lenfositik infiltrasyon ve yaygın lenfatik invazyon vardır. Nodal metastaz ve akciğer metastazı sıktır. Beyin metastazı olabilir. Klinik olarak Hashimoto tiroiditi ile karışabilir (1,24,28).
 5. *Onkositik (oksofilik) varyant:* Tümör papiller veya folliküler büyüme paterni gösterebilir, enkapsüle veya invaziv olabilir. Küçük ya da poligonal onkositik hücre değişimi gösteren tümörlerdir. Tümör hücreleri geniş, granüler asidofilik sitoplazmalara sahiptir. Nükleer özellikler PK'lara özgündür; dar ya da geniş folliküller ve papiller yapılar içerir. Nükleuslar şeffaftır, çentik ve psödoinklüzionlar da içerir. FK'nin onkositik tipi ise bu nükleer özellikleri içermez. Papiller konfigürasyon, nükleer özellikler, onkositik sitoplazmaların varlığı ve lenfositik infiltrasyon bulunması ile Warthin tümörüne benzer özellikler sergiler (1,24).
 6. *Şeffaf hücreli varyant:* Tümör hücrelerinde çoğunlukla veya tümüyle berrak sitoplazma vardır. Papiller konfigürasyon baskındır, fakat folliküler büyüme paterni de görülebilir. İntrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik müküs ise yaygın olarak görülebilir (1).
 7. *Uzun ve kolumnar hücreli varyant:* Papiller yapılar, uzunluğu eninin en az üç katı olan geniş eozinofilik sitoplazmalı tek sıralı hücreler ile döşelidir. Bu

özellikler tümörün en az yarısında varsa “tall cell” varyant olarak adlandırılmalıdır. Çok sayıda psödoinklüzyon bulunur. Stromada yoğun lenfoid infiltrasyon olabilir. Yaşlılarda sıktır. Ekstratiroidal yayılım daha fazla görülür, klinik davranışı agresiftir (24).

Kolumnar hücreli varyant ise psödostratifiye kolumnar hücrelerle döşeli olup, kapsüllüdür. Kolon ve endometriuma ait metastatik karsinomlar ile karışabilir; agresif seyirlidir (40). Sitoplazma şeffaftır ve subnükleer vakuoller içerir. PK’nın karakteristik nükleer özellikleri yoktur. Bu nedenle PK’nın bir varyantı olup olmadığı tartışmalıdır (24).

8. *Kribriiform-morular varyant*: Kribriiform ve morular yapılarla karakterlidir. Klasik PK’dan farklı olarak mikrofilamanların birikimine bağlı nükleer şeffaflaşma görülür. Sporadik olabilir; ancak bazıları kolonik adenomatöz polipozis gibi genetik olarak tanımlanan sendromların bir parçasıdır (28).
9. *Artmış nodüler fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinom*: Belirgin stromal reaksiyon neoplastik epitelyal komponenti örtebilir. Bu nedenle nodüler fasiitis, fibromatozis veya diğer bazı proliferatif stromal durumlarla karışabilir (24,28).

2.7.4. Folliküler Karsinom

FK, kadınlarda daha sık görülür ve sıklıkla soliter hipoaktif nodül olarak ortaya çıkar. Tüm tiroid kanserlerinin %10-15’ini oluşturur ve sıklıkla 5. dekatta izlenir. PK’nın aksine çocuklarda nadir görülmektedir (41-43). Follikül hücreleri tipinde differansiye olan, PK tipinde nükleus yapısı içermeyen invaziv tiroid karsinomlarıdır. Kapsül ve/veya vasküler invazyon tanı için karakteristiktir (1,24). Tablo 2.4’deki gibi bir sınıflama önerilmektedir (28,44).

Tablo.2.4: Folliküler karsinom (FK) sınıflaması (24,28,44)

<i>FK</i>	
Kapsüllü	Kapsüler invazyon var (vasküler invazyon var ya da yok) Sınırlı vasküler invazyon (<4) (kapsüler invazyon var ya da yok) Yaygın vasküler invazyon (≥4) (kapsüler invazyon var ya da yok)
Yaygın invaziv	Bu tümörde invazyon yaygınlığı nedeni ile kapsül aramak gerekebilir

Hücre tipine göre de onkositik ve berrak hücreli varyant olarak iki grupta değerlendirilir. Strüktürel özellikleri invazyon bulgusu kadar tanıda önemli değildir (1,24). FK, yavaş gelişen ağrısız nodül şeklindedir. Sıklıkla sintigrafide soğuk nodül olarak görülür. Vasküler invazyon sıktır; kemik, akciğer, karaciğer veya herhangi bir organa metastaz yapabilir. Lenfatik invazyon nadirdir. Prognoz primer tümörün hacmine, kapsül ve/veya vasküler invazyon varlığına ve lezyonun anaplazi derecesine bağlıdır (31).

Folliküler karsinom tipleri:

1) Minimal invaziv folliküler karsinom: Makroskopik olarak kapsüllü ve solid kesit yüzüne sahip tümörlerdir (28). Fokal kapsül ve/veya damar invazyonu tanı için gereklidir (1). Bu kriterler konusunda çok dikkatli olmak gerekir. Damar invazyonu mikroskopik olarak saptanan bir bulgudur. İnvazyon olan damar, venöz boyutta olmalı ve kapsül ya da hemen kapsül dışında yer almalıdır. Tümör hücreleri kümesi damar duvarına tutunmuş olmalı ve lümene uzanmalıdır. Sıklıkla tümör endotel ile örtülüdür (28).

Kapsül invazyonu, tam kat olmalıdır. İnvazyon dar bir boyun şeklinde başlar ve kapsül içerisinde ilerledikten sonra mantar gibi genişler. Genişleyen kısım ayrı bir nodül gibi gözükebilir; seri kesitler ile köken aldığı doku ile bağlantısı gösterilmelidir. İnce iğne aspirasyonuna bağlı oluşan kapsül hasarında; fissür şeklinde görünüm, kanama ve onarım değişiklikleri bulunur. İyi diferansiye folliküler neoplazilerde kapsül tam olarak invaze edilmediği zaman değerlendirme farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Çernobil Çalışma Grubu şüpheli olgularda aşağıdaki terminolojiyi önermiştir (28):

- PK'nın nükleer özelliği yok ve kapsül invazyonu var; folliküler karsinom

- Şüpheli kapsül invazyonu ve PK'nın nükleer özelliği yok; malignite potansiyeli belirlenemeyen folliküler tümör (FT-UMP)
- Şüpheli PK nükleer değişiklikleri var; iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirlenemeyen (WDT-UMP) (24,28)

Vasküler invazyonu yaygın olup damar boyutları değişken ise bu tip 'makroskopik kapsüllü, anjiyoinvaziv folliküler karsinom' olarak adlandırılır; metastaz riski yüksektir (1,24,29).

2. *Yaygın invaziv folliküler karsinom*: Komşu tiroid parankimine veya tiroid dışı dokulara invazyon vardır. Büyük oranda solid ve trabeküler gelişim gösterirler. Follikül yönünde diferansiyasyon daha azdır ve mitoz sıklığı artmıştır (30).

Folliküler karsinomun histopatolojik varyantları:

1) *Onkositik varyant*: En az %75'i onkositik tip hücrelerden oluşmalıdır. İİAS sonrası infarkta gitme eğilimi vardır. Şeffaf hücreler içerebilir. Tanı kriterleri klasik FK ile benzer şekildedir.

2) *Şeffaf hücreli varyant*: Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid veya dilate mitokondri varlığına göre hücreler berraklaşır. Sıklıkla onkositik neoplazilerde belirgin olurlar. Taşlı yüzük tipi folliküler hücreler de görülebilir (1,28).

2.7.5. Az Diferansiye Karsinom (İnsüler Karsinom)

Klinik davranış ve morfolojik olarak iyi diferansiye ve andiferansiye tiroid karsinomlarının arasında yer alır. Bir kısmı daha önce var olan PK veya FK'lardan köken alırken bir kısmı da 'de novo' başlangıç gösterir. Makroskopik olarak 3 cm'nin üzerinde, gri-beyaz renkte, sık nekroz odakları içeren tümörlerdir. Çevreden iyi sınırla ayrılmışlardır ve nadiren kalın kapsüllüdürler. Satellit nodüller oluştururlar. Tiroid dışı yayılım, andiferansiye karsinomdan daha azdır. Bölgesel lenf nodlarına sıklıkla metastaz yaparlar. Karaciğer ve kemik metastazı görülebilir. Mikroskopik olarak insüler, trabeküler ve solid formda olabilirler. Tanı için bu formların tümörün büyük bir kısmını oluşturması ile birlikte invaziv büyüme paterni, nekroz ve belirgin vasküler invazyonun olması gerekir. İyi diferansiye bir tümör içerisinde küçük bir alanda az diferansiye odağın bulunması tartışmalıdır. Ancak bir çalışmada bu paternin %10'dan daha fazla olmasının tiroid dışı yayılım, lenf nodu

metastazı ve uzak metastaz ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir. Tümör hücreleri küçük uniform, yuvarlak hiperkromatik veya veziküler nükleuslu olup nükleolusları belirgin değildir. Mitoz sıktır. Nekroz ve fibrozis görülür. PK'ya benzeyen nükleuslar olabilir. Anaplastik özellik gösteren alanlar varsa raporda mutlaka belirtilir (28).

2.7.6. Anaplastik (Andiferansiye) Karsinom

İmmünohistokimyasal ya da elektron mikroskopi ile epitelyal diferansiyasyonu gösterilebilen andiferansiye hücrelerden oluşan malign tümörlerdir (28). Yaşlılarda sık olup, 50 yaş altındaki bireylerde nadirdir (12,45-47). Kadınlarda daha sıktır. (12,45-49) Uzun süreli guatr öyküsü ve 'ötiroid' tiroid fonksiyon testleri sıktır (12, 46,48,50). Mortalite hızı %90'ın üzerindedir. Makroskopik olarak tümör büyük, beyaz-ten renklidir. Kanama ve nekroz alanları içerir. Tiroid glandını ve çevre dokuları infiltre eder. Mikroskopik olarak değişen oranlarda işsi, pleomorfik dev hücreler ve epiteloid hücrelerden oluşan yaygın invazyon gösteren tümörlerdir. İşsi hücreler sarkoma benzer. Mitoz sıktır ve koagülasyon nekrozu içerirler. Osteoklast tipi dev hücreler ve belirgin nötrofilik infiltrasyon görülebilir. Tiroidde var olan tümörlerin bir veya daha çok genetik değişiklikle, muhtemelen p53 tümör supresör gen kaybıyla geliştiği düşünülmektedir (28,31).

2.7.7. Medüller Karsinom

C hücre diferansiyasyonu gösteren malign neoplazmlardır. Tipik olarak glandın orta 1/3'ünde yerleşir. Makroskopik olarak sert, gri-beyaz-ten renkli, kapsülsüz lezyonlardır. Tümörlerin %80'i sporadik olarak çıkar. Geri kalanlar familiyaldır. Sporadik olanlar tek taraflı iken familiyal olanlar çok sayıda ve çift taraflıdır. Tümör 1 cm'den daha küçük olabilir. Kalsitonin salgırlar. Bazı tümörler serotonin, somatostatin gibi başka polipeptid hormonlar da salgılayabilir. Mikroskopik olarak solid adalar, tabakalar, trabekül yapıları oluşturan poligonal, yuvarlak, işsi, plazmositoid hücrelerden oluşur. Arada değişen miktarda stroma vardır. Birçok olguda komşu stromada kalsitonin moleküllerinden gelişen, hücre içermeyen amiloid birikimi mevcuttur. Stromadaki amiloid varlığı ve sitoplazmadaki kalsitonin varlığı immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir (28, 30,51).

2.7.8. Diğer Az Görülen Karsinomlar

Skumöz hücreli karsinom, tiroid malignitelerinin %1'ini oluşturken mukoepidermoid karsinom yaklaşık %0.5'ini oluşturur. Eozinofili ile birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom, mikst medüller ve folliküler hücreli karsinom, timus benzeri diferansiyasyon ile birlikte “spindle” hücreli tümör ve timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom daha az sıklıkta gözükmemektedir (1).

2.8. Nodüllerin Değerlendirilmesi

Tiroid ile ilgili en sık karşılaşılan problemler hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit, guatr ve tiroid nodülleridir. Hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi olan hastalar biyokimyasal testlerle tanınır ve tedavi edilir. Nodüllerin değerlendirilmesi patolojik inceleme ile yapılır (28,52).

Tiroid nodülleri toplumda sıktır. Popülasyonun %20'sinde palpabl, %70'inde ise ultrasonografi ile saptanan nodül bulunur. Nodüller kadınlarda daha sıktır ve çoğunlukla birden fazladır. Soliter nodül, normal tiroid dokusundan ayrı palpe edilebilen tek şişliktir (28,52). Dominant nodül tanımı ise multinodüler guatr olgularında boyutu belirgin olarak diğer nodüllerden büyük olan nodülü tanımlamakta kullanılır. Soliter nodüllerde malignite olasılığı %4-7 iken, multinodüler guatr olgularında ise bu oran %1 civarındadır. Ancak dominant nodül varsa bu oran artar (16,28,34).

Tiroid nodüllerinde tanı yöntemleri:

- Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene
- Tiroid testleri
- Ultrasonografi
- Tiroid sintigrafisi
- Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme
- İİAS

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile nodülün benign veya malign olduğuna klinik olarak karar vermek güçtür. Ancak çocukluk çağlarında baş-boyun bölgesine

radasyon öyküsü, belli coğrafi bölgelerde ikamet etme, familiyal MK anamnezi, çabuk büyüyen tiroid tümörü, nodülün etraftaki dokulara fiksasyonu, vokal kord paralizisi, bölgesel lenfadenopati ve uzak metastazların varlığı gibi klinik veriler maligniteyi düşündürür (16,34).

Başlangıç testi olarak TSH seviyesi ölçülmelidir. TSH'nın oranına göre T3, T4, tiroid antikorları bakılabilir. Folliküler kanserlerin nükslerinde ve metastazlarında tiroglobülin seviyeleri yükselebilir ancak spesifik değildir. Nodüler guatrli hastalarda rutin kalsitonin ölçümü MK'un erken tanınmasını ve hayatta kalma süresini uzatabilir (28,34,53,54).

Tiroid ultrasonografisi, şüphelenilen tüm hastalara ve rastlantısal olarak diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen nodüler oluşumlara uygulanmalıdır. Yüksek karsinom riski ile ilişkili ultrasonografik bulgular arasında hipoekoik özellik, mikrokalsifikasyon, santral vaskülarite, düzensiz sınır, belirsiz halo, boyu eninden büyük nodül, dokümanite edilmiş nodül boyutunda artış yer alır (53). Düşük karsinom riski ile ilişkili ultrasonografik bulgular arasında ise hiperekojenite veya normal ekojenite, geniş kaba kalsifikasyon (MK hariç), periferik vaskülarite, ince iyi belirlenmiş halo, invaziv büyüme olmaması, lenfadenopati olmaması, intranodüler kan akımının düşük olması bulunur (53,55).

Tiroid sintigrafi tiroid glandının hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilmeyecek bir tanı aracıdır. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen radyoaktif izotop tiroid parankiminde homojen bir dağılım gösterir. Doku izotopu hiç tutmuyorsa soğuk, etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa ılık ve daha fazla tutuyorsa sıcak nodül şeklinde yorumlanır. Tiroid nodüllerinin %85'i soğuk olarak değerlendirilir ve bunların malign olma riski de %10-25'tir. Sıcak nodüllerin oranı ise %5 olup, bunların da %1'i malign davranış sergiler (53,56).

Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin tiroid nodülünün ilk değerlendirmesi aşamasında önemi yoktur. Substernal guatr'ın genişliğini saptamak ve trakeal basıyı değerlendirmede kullanılabilir. Direkt radyografide psammom cisimcikleri olarak adlandırılan benek şeklindeki kalsifikasyonlar PK'yı, yoğun kalsifikasyonlar da MK'yı öncelikle akla getirmektedir (53,56).

Ultrasonografi rehberliğinde İİAS sıklıkla başvuru olan yöntemdir. Amerikan Ulusal Radyoloji topluluğunun konsensus panelinin tavsiye kararı ile hangi olguya İİAS uygulanacağı standardize edilmiştir. Bu karara göre 1 cm nodül alt sınır kabul edilmiştir. Mikrokalsifikasyonlar barındıran 1 cm ya da 1 cm'den büyük nodüle, tama yakın solid yapıda ve kaba kalsifikasyonlar barındıran 1.5 cm veya daha büyük nodüle, solid-kistik komponentleri olan mikst ya da tamamına yakını solid mural komponentli kistik yapıda 2 cm ya da 2 cm'den büyük nodüle, bu özelliklerin hiç biri olmayan ancak önceki incelemeye göre büyüme gösteren nodüle İİAS (22 G siyah uçlu iğne ile) yapılmalıdır (57).

2.9. Tiroide Girişimsel Yaklaşımlar

İİAS ucuz, etkili, kolay uygulanabilen ve sık kullanılan bir yöntem olması ile nodüllere yaklaşımda en yaygın kullanılan yöntemdir. Eskiden, tiroid morfolojisini içermesi nedeni ile insizyonel biyopsi, yakın dönemlerde ise iğne kor biyopsileri tercih edilmekteydi. Ancak bu örneklemelerin bazı dezavantajları, İİAS'nin daha çok kullanılmasına neden olmuştur. Kor biyopsiler dünyada pek kabul görmemektedir. İnsizyonel biyopsi cerrahi bir girişimdir ve pahalıdır. Anatomik yapıların bozulmasına yol açarak daha sonra yapılacak cerrahi uygulamaları zorlaştırır. İğne biyopsileri ayaktan uygulanabilir ve anatomik yapılara daha az zarar verir. Ancak İİAS'ye göre kanama ve hematoma komplikasyonları açısından daha fazla risklidir. İnsizyonel ve kor biyopsiler lezyonun yapısını bozabilir, skar gelişimine ve hatta infarkta neden olabilir. Folliküler lezyon olasılığının söz konusu olduğu durumlarda kesin tanı için cerrahi operasyon materyalinde kapsülün tamamının incelenmesi gerekir. Biyopsi bu işlemin doğru yapılmasını engelleyebilir İİAS'de ise ince iğne kullanılması nedeniyle lezyonun hasar görmesi ve olası hasarın şiddeti azalır (24,28,52,58).

İİAS ve kor biyopsiler arasında tanısal açıdan kesin bir üstünlük gösterilememiştir. İmmünohistokimyasal ve genetik çalışmalar biyopsi materyaline olduğu gibi İİAS materyallerinde de uygulanabilir. Folliküler lezyonların davranışını belirlemede yeterli bilgi veren kesin morfolojik bir ölçüt yoktur. Diğer lezyonlarda ise morfolojik ölçütler daha belirleyicidir; tedavi ve klinik seyrin belirlenmesinde önemli rol oynar. Tiroid karsinomunun moleküler temellerinin anlaşılması ve

moleküler yöntemlerin İİAS ile elde edilen materyale uygulanarak daha doğru alt tiplendirme yapılabilmesi, İİAS'yi daha değerli bir tanısal girişim yapmaktadır (24,28,52,58).

Frozen kesit en sık nodül nedeni ile yapılan lobektomilere uygulanmaktadır. Deneyimli bir patolog andiferansiye tiroid karsinomunu, az diferansiye tiroid karsinomunu, yaygın invaziv FK, klasik PK ya da MK tanısı vermede zorluk yaşamaz. Ancak dominant nodül, adenom, minimal invaziv FK, papiller karsinomun folliküler varyantı ve kapsüllü papiller karsinom ayırıcı tanısı bazen büyük bir problemdir. Kapsüller ve vasküler invazyon frozen sırasında yapılan az sayıda örnekleme ile sağlıklı olarak değerlendirilemeyebilir. PK'nın önemli bir özelliği olan tirosit nükleuslarında buzlu cam görünümü frozen kesitlerde izlenmez. Bu nedenle iyi diferansiye tiroid karsinomlarının frozen kesit ile tanımlanamayacağını cerrahi uygulamayı yapan uzmanın bilmesi gerekir. Frozen kesitler daha çok sitolojik olarak PK şüphesi alan olgularda faydalıdır. Frozen kesitler sırasında yapılan sitolojik preparatlar tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Günümüzde hasta yönetiminde tanısal yaklaşımda İİAS, kor biyopsi, frozen kesit ve uygulanan moleküler yöntemlere karşın cerrahi materyalin histopatolojik yöntemle değerlendirilmesi altın standarttır (28).

2.10. Tiroide Sitolojik Yaklaşım

Tiroidden sitolojik örnekleme alınırken kalın iğnenin daha iyi materyal elde ettiği düşüncesi doğru değildir. Pratikte sıklıkla 21-22 gauge iğneler kullanılır. Palpabl bir lezyon için önerilen iğne kalınlığı 27-25 gauge'dır. Kalın iğnelerin kullanılması tümörün dağılması, lokal hemoraji, laringeal sinir hasarı ve ağrının fazla olması risklerini taşıırken, ayrıca anestezi de gerektirir. Küçük nodüllere uygulanan İİAS yönteminin başarısı yapan kişinin deneyimine, lezyonun lokalizasyonuna ve lezyonun immobilize edilip edilememesine bağlıdır (28).

İİAS, palpabl lezyonlara direkt olarak uygulanabileceği gibi radyolojik görüntüleme işlemleri eşliğinde de uygulanabilir. Ultrasonografi ile lezyona komşu yapılar daha iyi görülür ve küçük lezyonlara girilmesi daha kolaylaşır; ayrıca lezyonun solid kısmına ulaşılmasını da sağlar. Lezyona doğrulukla yerleştirilen

iğneye rağmen aspirasyon doğru uygulanmaz ise gerekli tanısal materyal toplanamaz (28).

Aspirasyon tekniğinde hedef kitle bir elin iki parmağı arasında sabitleştirildikten sonra, diğer eldeki içine hava çekilmeyen uygulama enjektörü ile direkt olarak lezyona girilir. Kitleye ulaşıldıktan sonra enjektör pistonu geri çekilerek seri ve kısa hareketlerle aspirasyon yapılır. Enjektör ucu, sağa sola hareketlerle doku içinde gezdirilmez. Aksi takdirde alınan materyal bol kanlı olur ve hastada hematoma gelişme riski artar. Aspirasyon sırasında iğnenin enjektöre bağlandığı bölüme materyal geldiğinde işleme son verilir. Enjektör içindeki negatif basınç dokudan çıkılmadan önce geri bırakılır ve dokudan çıkarken enjektör tekrar kapalı konuma getirilir. Dokudan çıkarıldıktan sonra enjektörün iğnesi ayrılarak içine hava çekilir ve havanın baskısı ile enjektör içindeki materyal lamlara püskürtülür. Havada kuruyan preparatlara ‘May-Grünwald-Giemsa’ ve ‘Diff Quik’, %70’lik etil alkolde kuruyanlara ‘Papanicolaou’ ile ‘Hematoksilen-eozin (H&E)’ boyaları uygulanabilir. Enjektör içindeki materyalin bir kısmı ayrıca özel bir çözelti (örneğin ‘Cystopin collection fluid’, ThermoFisher Scientific) içine alınarak sitosantrifüj yöntemi ile preparatlar veya hücre blokları hazırlanabilir (17,28,59-61).

İİAS’de yetersiz örnekleme yanısıra sitopatoloğun deneyimsizliği, malign ve benign folliküler lezyonların ayrımında güçlüklerle yol açar ve yöntemin verimliliğini azaltır (62).

İİAS uygulanırken yapılan hatalar:

I) Nodülden yetersiz materyal alınması

- a) Hastanın yanlış pozisyonu, kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar nedeniyle nodüle ulaşamama,
- b) Yanlış negatif basınç uygulama ve/veya iğnenin uzun eksenini boyunca yapılan yanlış ve/veya yetersiz hareketler

II) Hücreden fakir materyal alınması

- a) Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak alınan sıvı materyalin solid dokudan alınan materyali dilüe etmesi
- b) Materyalde pıhtı bulunması

- c) Aspirasyon işlemi sonrasında materyal hazırlanırken yapılan hatalar

Sitopatolojik yorumda yapılan hataların nedenleri (17,63):

- I) Çeşitli merkezlerde İİAS yorumlama kriterlerinin farklılığı
- II) Materyalin tanı için yeterli ayrıntı içermemesi
- III) Deneyim eksikliği

2.11. Bethesda Sistemi

Tiroid sitopatolojisindeki karışıklıklara son vermek için Ekim 2007’de bir grup klinisyen ve patolog Bethesda Ulusal Kanser Enstitüsü’nde (Maryland, ABD); tiroid sitopatoloji raporlamasında Bethesda Sistemi’ni tanımladı (13).

İİAS tiroid nodülü olan hastalara gereksiz cerrahi uygulamayı azaltırken, olası malign nodülü olan hastalara klinik yaklaşım için hızlı ve doğru bir triyaji sağlar. Bu nedenle, sitopatoloğun tanısal İİAS yorumunu klinisyene açık, net ve klinik yönden kullanışlı/anlaşılır terimler ile iletmesi çok önemlidir. Bunun için tiroid sitopatolojisi raporlamasında Bethesda Sistemi, sitopatolojik sınıflama standardizasyonunu önermekte, her tiroid İİAS raporunun genel bir tanı kategorisi ile başlaması gerektiğini vurgulamaktadır (12,14).

Yeterlilik kriterleri: Tek preparatta, her biri en az on hücre içeren ve açıkça seçilebilen en az altı folliküler hücre grubu gözlenebiliyorsa İİAS uygulaması yeterli kabul edilir. Aşağıdaki özel durumlarda ise bu kriterler uygulanmaz:

- 1) Sitolojik atipi içeren solid nodüller: Belirgin sitolojik atipi içeren bir preparat hiçbir zaman ‘Non-diyagnostik/Yetersiz’ olarak değerlendirilmez. Dikkat çekici düzeydeki herhangi bir atipinin belirtilmesi zorunludur; bu durumda follikül hücreleri için daha önce belirtilen minimum sayısal kriter uygulanmaz.
- 2) İnflamasyon içeren solid nodüller: Lenfositik tiroidit, tiroid absesi ya da granülomatöz tiroidit olan hastalardaki nodüllerin İİAS preparatları sadece çok sayıda inflamatuvar hücreden oluşabilir. Bu olgular ‘Yetersiz’ değil, ‘Benign’ olarak değerlendirilir. Follikül hücreleri için daha önce belirtilen minimum sayısal kriter uygulanmaz.
- 3) Kolloidal nodüller: Bol ve kalın bir katman halinde kolloid içeren örnekler ‘Benign’ ve ‘Değerlendirme için Yeterli’ kabul edilir. Eğer kolaylıkla

tanınabilen kolloid gözlenen alanlarda baskın ise follikül hücreleri için daha önce belirtilen minimum sayısal kriter uygulanmaz (12).

Tablo 2.5. Tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi; önerilen tanı kategorileri (12)

I. Non-diyagnostik ya da Yetersiz

Sadece kist sıvısı

Aselüler örnek

Diğer (hücreleri örten kan, pıhtılaşma artefaktları, vs.)

II. Benign

Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, koloidal nodül, vs.)

Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ile uyumlu (klinik bulgular uyumlu ise)

Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu

Diğer

III. Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon

IV. Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi

‘Hurthle’ hücreli (onkositik) tip ise belirtiniz

V. Malignite Şüphesi

Papiller karsinom şüphesi

Medüller karsinom şüphesi

Metastatik karsinom şüphesi

Lenfoma şüphesi

Diğer

VI. Malign

Papiller tiroid karsinomu

Az diferansiye karsinom

Medüller tiroid karsinomu

Andiferansiye (anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Karışık özellik gösteren karsinom (belirtiniz)

Metastatik karsinom

Non-Hodgkin lenfoma

Diğer

Tablo 2.6. Tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi; işaret edilen malignite riski ve önerilen klinik yaklaşım (12,64,65)

Tanı kategorisi	Malignite riski (%)	Genel klinik yaklaşım ^a
Non-diyagnostik ya da Yetersiz	^b	Ultrasonografi eşliğinde İİAS tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	~ 5-15 ^c	İİAS tekrarı
Folliküler Neoplazi ya da Folliküler Neoplazi Şüphesi	15-30	Cerrahi lobektomi
Malignite Şüphesi	60-75	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi ^d
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi ^d

^a Esas klinik yaklaşım, İİAS tanısı dışındaki diğer faktörlere (örn., klinik, ultrasonografik) bağlı olabilir

^b Nodüllere 3 aydan erken olmamak şartıyla yeniden aspirasyon uygulanmalıdır.

^c Tekrarlayan ‘Önemi Belirsiz Atipi’ tanısı olan hastaların histopatolojik verilerinden elde edilen tahmini veriler

^d ‘Metastatik tümör şüphesi’ ya da primer tiroid malignitesinden çok metastaza işaret eden bir ‘Malign’ tanısı varlığında cerrahi uygulama endikasyonu bulunmayabilir.

2.11.1. Non-diyagnostik/Yetersiz

Aşağıdaki durumlar ‘Non-diyagnostik’ olarak değerlendirilmiş olguları tanımlamaktadır.

- 1) İyi korunmuş, iyi boyanmış, ancak her biri en az on hücre içeren altıdan az folliküler grup izlenmesi
- 2) Preparatı kötü hazırlanmış, kötü boyanmış ya da üzerileri kan kitlesi, vs. ile örtülü follikül hücreleri izlenmesi
- 3) Kist sıvısı (histiyosit içeren ya da içermeyen) ve her biri on benign hücre içeren altıdan az folliküler grup izlenmesi

Bu tanıyı alan nodüller üç aydan erken olmamak şartıyla yeniden aspire edilmelidir. Üç aylık ara reaktif/rejeneratif değişikliklere bağlı ‘Yanlış Pozitif’ değerlendirmeleri önlemek amacıyla önerilir. İşlemin tekrarlanması %60’a varan

oranda tanısal sonuç sağlamaktadır. ‘Non-diyagnostik/Yetersiz’ tanısı alan nodüllerin çoğunun benign olduğu gösterilmiştir (12,66-70).

2.11.2. Benign

Benign folliküler nodül ile uyumlu tanımlı tiroid sitopatolojisinde en çok karşılaşılan antitedir ve benzer sitolojik özelliklere sahip bir grup benign lezyonu kapsar. Bu lezyonlar histolojik olarak nodüler guatrdeki nodüller, hiperplastik (adenomatoid) nodüller, kolloidal nodüller, Graves hastalığındaki nodüller ve FA’ların bir kısmı (makrofolliküler tip) şeklinde sınıflandırılır. Hepsi benign olduğu için sitolojik ayrımın pek önemi yoktur ve konservatif yaklaşımla tedavi edilirler. Değişen miktarda kolloid, benign görünümde follikül hücreleri, Hurthle hücreleri ve makrofajlar ile karakterizedir (12). ‘Benign’ kriterleri:

- Örnekler az ya da orta derecede selülerdir.
- Kolloid makroskopik olarak kıvamlı, parlak, açık sarı ya da altın rengindedir. Yapısı ince veya kalın olabilir. İnce, sulu kolloid sıklıkla ‘ince membran/selofan’ örtü ya da film tabaka oluşturur, sık katlantılar ve yer yer ‘Arnavut kaldırımı’, ‘kümes teli’ ya da ‘mozaik’ görünümü meydana getirir. Yoğun kolloid, hyalin nitelikte olup sıklıkla çatlaklar gösterir.
- Follikül hücreleri esas olarak tek katlı yassı tabakalar halinde bulunur ve hücreler bu tabakalar içerisinde birbirlerine eşit mesafeli (bal peteği benzeri) dağılım gösterirler. Bazı follikül hücreleri bütünlüğü korunmuş üç boyutlu, değişen boyutlarda toplar/küreler oluştururlar.
- Nadir mikrofolliküller bulunabilir.
- Follikül hücreleri az ya da orta miktarda ince sitoplazmaya sahiptir.
- Follikül hücre nükleusları koyu, yuvarlak-oval ve yaklaşık eritrosit boyutunda olup, uniform granüler kromatin paterni sergileyebilir.
- Bazı olgularda anizonükleoz görülebilir; ancak belirgin pleomorfizm ya da nükleer atipi yoktur.
- Hafif nükleer üst üste binme ve nükleer kalabalıklaşma olabilir.
- Lipofuksin ya da hemosiderin pigmentini temsil eden yeşil-siyah sitoplazmik granüller görülebilir.

- Follikül hücreleri bol kolloid ile birlikte olduğunda büzüşmüş ve dejenere olmuş halde görülebilir.
- Bazen yassı tabakalar ve/veya tek hücreler halinde onkositler bulunur.
- Makrofajlar sık görülür ve hemosiderin pigmenti içerebilir.
- Özellikle kistik lezyonlarda fokal reparatif değişiklikler yanı sıra büyük nükleuslu, ince granüler kromatinli, skuamoid ya da iğsi (‘doku kültürü hücresi’) görünümünde kist döşeyici hücreler gözlenir (12).

Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroidit) ile uyumlu ifadesi çok sayıda polimorfik lenfoid hücre ve Hurthle hücrelerinden oluşan sitolojik örnekler için uygulanır. Lenfositik tiroidit tanısı verilirken yeterlilik için uygulanan minimum follikül/Hurthle hücre sayısı kriteri uygulanmaz (12,71).

Granülomatöz tiroidit (subakut tiroidit) tanısı genellikle klinik olarak konan inflamatuvar bir hastalıktır. Aspirasyon uygulaması tiroide genellikle klinik tabloya eşlik eden bir malignite olasılığını akla getiren nodülerite varsa yapılır. Granülomlar yoksa sitolojik bulgular spesifik değildir. Öte yandan aspirasyon işlemi ağırlı olabilir ve yeterli örneklemeyi engelleyebilir. ‘Benign’ tanılar kategorisine akut tiroidit ve Riedel tiroiditi de girer (12).

2.11.3. Önemi Belirsiz Atipi/Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon

Genel kategorisi ‘Yapısal ve/veya Nükleer Atipi İçeren’ ancak ‘FNŞ’, ‘MŞ’ ya da ‘Malign’ olarak sınıflandırılmayan hücrelerden (folliküler, lenfoid veya diğer) oluşan örnekler için kullanılır. Öte yandan, burada söz konusu olan atipi, benign bir değişiklik olarak yorumlanamayacak kadar dikkat çekicidir (12).

Bu kategori oldukça heterojendir. Bu nedenle ‘AUS’ tanısının uygun olacağı bütün durumları belirtmek güçtür. En sık görülen durumlar:

1. Baskın olarak mikrofolliküllerden oluşan ancak ‘FN/FNŞ’ kriterlerinin diğer özelliklerini tümüyle sağlamayan örnekler: Bu durum hücreden ve kolloiddan fakir bir yaymada hücreler esas olarak mikrofolliküllerden oluştuğu zaman ortaya çıkabilir. Bir senaryo ise, orta derecede ya da belirgin selüler bir örnekte olağanın üzerinde mikrofollikülün bulunması, ancak mikrofolliküllerin ‘FN/FNŞ’ tanısı için yeterli düzeyde olmamasıdır.
2. Hücreden ve kolloiddan fakir olup baskın olarak Hurthle hücresi içeren örnekler.

3. Follikül hücrelerindeki atipinin yaymadaki artefaktlar nedeniyle değerlendirilemediği örnekler:

a. Havada kuruma artefaktına bağlı hafif nükleer ve sitoplazmik büyüme, soluk ve hafif çamurumsu kromatin ve/veya nükleer membranda hafif düzensizlik.

b. Belirgin hücresel kalabalıklaşma ile birlikte pıhtılaşma artefaktı.

4. Orta derecede ya da belirgin selülarite varlığı yanında, sadece Hurthle hücrelerinden oluşan ancak klinik bulguların ‘Benign’ Hurthle hücreli nodülü düşündürdüğü örnekler:

a. Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

b. Multinodüler guatr

5. Fokal olarak PK’yı düşündüren nükleer yarıklar, soluk kromatinli iri nükleus, nükleer kenar ve şekil bozuklukları gibi özellikler içeren, ancak genel olarak benign görünen örnekler (özellikle Hashimoto tiroiditi olan ya da bol kolloid ile birlikte benign görünümlü follikül hücreleri içeren örnekler)

6. Kist döşeyici epiteli nükleer yarıklar, belirgin nükleolus, “elonge” nükleus ve sitoplazma ve/veya intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar nedeniyle atipik görünen, ancak genel olarak benign görünümlü örnekler

7. Follikül hücrelerinin küçük bir kısmının nükleer irileşme ve sıklıkla belirgin nükleolus içerdiği örnekler

a. Radyoaktif iyot, “carbimazole” ya da başka ilaç öyküsü olan olgulara ait örnekler

b. Kistik dejenerasyon içeren ve/veya kanama gibi involüsyona bağlı onarım

8. Atipik lenfoid infiltrasyon içeren (akım sitometrisi için aspirasyon tekrarı gerektirecek düzeyde), ancak atipi derecesinin ‘Malignite Şüphesi’ genel kategorisi için yetersiz olduğu örnekler

9. Sınıflandırılmayan (12).

2.11.4. Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi

Genel tanı kategorisinde çoğu belirgin hücresel kalabalıklaşma ve/veya mikrofollikül oluşumu (santral kolloidi olsun ya da olmasın, 6-12 nükleusun küçük daire şeklindeki yapılanmasını içeren follikül grupları) ile karakterize yapısal değişiklik

gösteren follikül hücrelerinden oluşan selüler yaymaları ifade eder. PK'nın nükleer özelliklerini taşıyan olgular bu kategorinin dışındadır (1,12,72).

Foliküler patern gösteren tiroid lezyonları yaygındır. Bunlar hiperplastik/adenomatoid nodül, FA, FK, PK'nın folliküler varyantı, Hurthle hücreli adenom ve Hurthle hücreli karsinomlardır. Bu lezyonların benign ve malign ayırımı için lezyonun cerrahi uygulama ile çıkarılması gerekir. Bu lezyonların da genellikle %80'den fazlası benign'dir (72-74).

Sitolojik yaymalar orta ya da belirgin derecede selülerdir. Folliküler hücre mimarisinde kalabalıklaşma yanı sıra mikrofolliküller ve dağınık izole hücreler ile karakterize belirgin bozulma mevcuttur. Follikül hücreleri normal ya da normalden büyüktür; nispeten uniformdur ve/veya orta genişlikte sitoplazma içerir. Genellikle nükleuslar yuvarlak ve hafif hiperkromatiktir; nükleolusları belirgin değildir. Ancak iri, değişen boyutlarda nükleuslar ve belirgin nükleoluslar ile karakterize bir miktar nükleer atipi görülebilir. Genellikle kolloid azdır ya da yoktur (12). Tek başına selülerite veya tek başına nükleer atipi de, malignite hatta neoplazi için tanı koydurucu özellikte değildir (12, 75-77)

'Foliküler Neoplazi, Hurthle Hücreli Tip' veya 'Foliküler Neoplazi Şüphesi, Hurthle Hücreli Tip' ('FN-HHT/FNŞ-HHT') tanısı sadece (ya da neredeyse tümüyle) Hurthle hücrelerinden oluşan selüler yaymaları ifade eder. PK'nın nükleer özelliklerini içeren onkositik hücreler bu kategorinin dışındadır. Örnekler orta derecede ya da belirgin selülerdir. Sadece (ya da neredeyse tümüyle) bol ince granüler sitoplazmalı; büyük santral ya da eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleus ve belirgin nükleoluslu; hücre boyut ve sitoplazmaları açısından oldukça değişken; bol sitoplazmalı ve makronükleoluslu devasa özellikte (büyük hücre displazisi) Hurthle hücreleri ile nükleus/sitoplazma oranı yüksek olan küçük, uniform Hurthle hücreleri (küçük hücre displazisi) arasında değişen morfolojik özellikler izlenir (12,78).

2.11.5. Malignite Şüphesi

Bir örnekte bazı malignite özellikleri kuvvetle 'MŞ' doğruyor, ancak bulgular kesin sonuç için yeterli değil ise örnekler malignite açısından şüphelidir. Folliküler veya Hurthle hücreli neoplazi açısından şüpheli olgular bu kategorinin dışındadır. Morfolojik değişikliklerin şiddeti lezyonun malign olma olasılığının benign olma

olasılığından daha fazla olduğunu düşündürecek derecededir. Bu kategori için hedef pozitif prediktif değer %65-%85'dir (12).

PK şüphesi; fokal nükleer değişiklikler, tam olmayan nükleer değişiklikler, az hücreli ve kistik dejenerasyon paternlerinde karşımıza çıkabilir (12).

MK şüphesinde örnek az ya da orta derecede selülerdir. Kohezyon göstermeyen, nükleus/sitoplazma oranları yüksek, küçük ya da orta büyüklükte monoton bir hücre popülasyonu mevcuttur (lenfoid lezyon?, MK?). Nükleuslar eksantrik yerleşimli olup suboptimal fiksasyona bağlı çamurumsu kromatine sahiptir. Bu hücrelerin fark edilebilen sitoplazmik granülleri yoktur. Küçük fragmanlar halinde amorf materyal de izlenebilir (kolloid?, amiloid?) (12).

Lenfoma şüphesinde preparat hücreden zengindir ve çok sayıda monoton, küçük-orta boy lenfoid hücreler izlenir. Ya da örnek hücreden fakir olup atipik lenfoid hücreler de içerebilir (12).

2.11.6. Malign

Papiller karsinomun sitopatolojik özellikleri:

- Aspirasyon selülerdir.
- Papiller yapılar olabilir, ancak tanı için gerekli değildir. Follikül hücreleri papillalar ve/veya sinsityal tabakalar halinde dağılım gösterir. Girdaplanan tabakalar (soğan zarı ya da at arabası tekerleği paternleri) bazen görülür. Hücrelerde üst üste binme de izlenir.
- Follikül hücrelerinde karakteristik nükleer özellikler olan iri nükleuslar, oval ya da düzensiz şekilli, bazen “molding” yapan nükleuslar, uzunlamasına nükleer yarıklar (“groove”), intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar, tozsu kromatin içeren soluk nükleuslar (“Orphan Annie” nükleuslar) yanı sıra, nükleus kenarına yerleşmiş tek ya da birden çok mikronükleolus, nükleer membran düzensizliği, septalı vakuoller izlenir. Sitoplazma koyu boyanır.
- Multinükleer dev hücreler sıktır.
- Hurthle hücre metaplazisi (onkositik metaplazi) ve skuamöz metaplazi bazen görülebilir.
- Psammom cisimcikleri bazen görülür.
- Kolloid miktarı değişkendir ve ipliksi, yapışkan ya da sakız benzeri olabilir.

- Sitolojik tanı için gerekli minimum kriterler ve atipik hücre sayısı gözlemcilerin tanı eşikleri arasındaki farklılıklar nedeniyle belirsizdir ve tanımlanabilmeleri de mümkün değildir. Değerlendirenin şüphe düzeyine göre olgu ‘Papiller tiroid karsinomu şüphesi’ ya da ‘AUS’ olarak raporlanır (12,79-82).

Medüller karsinomun sitopatolojik özellikleri:

- Örnekler orta ya da belirgin derecede selülerdir.
- Oranları olgudan olguya değişen tek tek ve sinsityal kümeler halinde çok sayıda hücre görülür.
- Hücreler plazmositoid, poligonal, küçük, yuvarlak ve/veya iğsi şekillidir. Bazı olgularda uzun hücre uzantıları görülür.
- Neoplastik hücreler genellikle hafif-orta derecede pleomorfizm gösterir.
- Nadiren ‘bizar’ dev hücreler görülebilir; ancak dev hücreli varyantta bu hücreler daha çok sayıda olabilir.
- Nükleuslar yuvarlak ve sıklıkla eksantrik yerleşimli olup, ince ya da kaba granüler kromatine (‘tuz-biber’ görüntüsü) sahiptir.
- İntranükleer psödoinklüzyonlar görülebilir.
- Binükleasyon ve multinükleasyon sıktır.
- Nükleoluslar genellikle dikkat çekici değildir; ancak bazı hücrelerde belirgin olabilir. Sitoplazma granüler ve değişen büyüklüktedir. Bazı olgularda Romanowsky boyaları ile küçük kırmızı granüller görülür. Nadiren sitoplazmik melanin pigmenti gözlenir.
- Amiloid sıklıkla mevcuttur ve kolloide benzeyen yoğun, amorf bir materyal şeklinde görülür (12,79-81).

Az diferansiye (insüler) tiroid karsinomunun sitopatolojik özellikleri:

- Selüler preparatlar insüler, solid ya da trabeküler sitolojik mimari sergilerler. Neoplastik hücreler gevşek kümelenme, mikrofolliküller veya tek tek görülebilir.
- Dar sitoplazmalı (bazen plazmositoid), hiperkromatik nükleuslu, küçük, uniform follikül hücre popülasyonu vardır.
- Malign hücrelerin nükleus/sitoplazma oranları yüksek olup, anizokaryoz hafif veya orta düzeydedir.

- Apoptoz ve mitotik aktivite mevcuttur.
- Sıklıkla nekroz bulunur (12,79-81).

Andiferansiye (anaplastik) karsinomun sitopatolojik özellikleri:

- Örneklerin selülaritesi değişkendir; ancak genelde orta ya da belirgindir.
- Epiteloid ve/veya iğsi hücreli özellikler gösteren yüksek dereceli, pleomorfik epitel hücreleri mevcuttur.
- İğsi ve poligonal şekilli olup hücrelerin büyüklüğü küçük ile dev boyutlar arasında değişkenlik gösterir. ‘Plazmositoid’ ve ‘rabdoid’ hücre şekilleri görülür.
- Nükleuslarda irileşme, düzensizlik, pleomorfizm, kromatinde kümeleşme parakromatin berraklaşması, nükleoluslarda belirginleşme ve düzensizleşme, intranükleer inklüzyonlar, eksantrik nükleus yerleşimi ve multinükleasyon görülebilir.
- Nekroz, yoğun inflamasyon ve/veya fibröz bağ dokusu bulunabilir.
- Bazı olgularda osteoklast benzeri dev hücreler (non-neoplastik) dikkati çeker.
- Tümör hücre sitoplazmalarında nötrofilik infiltrasyon görülebilir.
- Mitotik figürler sıktır ve sıklıkla anormaldir (12,79-81).

Tiroidin skuamöz hücreli karsinomunun sitopatolojik özellikleri:

- Sitolojik örnekler hemen sadece büyük ve pleomorfik keratinize hücrelerden oluşur.
- Nekroz olabilir (12,79-81)

Tiroid metastatik karsinomunun sitopatolojik özellikleri:

- En sık metastaz yapan tümörler akciğer, meme, deri (özellikle melanom), kolon, böbrek karsinomları ile baş boyun bölgesinde görülen skuamöz hücreli karsinomlardır. İİAS ile tanı, klinik öyküye ve sıklıkla immünohistokimyasal boyaların desteğine bağlıdır (12,80).

Tiroid glandını tutan lenfomanın sitopatolojik özellikleri:

- Tiroid malignitelerinin %5'ini oluşturur. Yaklaşık olarak %2'si de ektranodal lenfomadır. Primer veya sekonder gelişebilir. Yaygın histolojik tip B hücreli Non-hodgkin lenfoma özellikle de büyük hücreli varyanttır (12,56).
- Örnekler belirgin derecede selülerdir ve non-kohezif yuvarlak-hafif oval hücrelerden oluşur.
- Zeminde çok sayıda lenfoglandüler cisim bulunur; bunlar en iyi havada kurumuş yaymalarda Romanowsky tipi boyalar ile görülür.
- Marjinal zon lenfoma hücreleri, küçük matür lenfositlerin yaklaşık iki katıdır.
- Nükleuslar veziküler kromatine (Papanicolaou boyalı yaymalarda) ve küçük nükleoluslara sahiptir.
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma, havada kurutulmuş ve Romanowsky tipi boyalarla boyanmış yaymalarda orta/geniş bazofilik sitoplazmalı hücreler içerir.
- Nükleuslar kaba kromatine ve bir ya da daha fazla belirgin nükleolusa sahiptir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2000-2013 yılları arasında tiroid karsinomu tanısı almış 142 olgudan preoperatif dönemde İİAS uygulanmış 93 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İİAS uygulanmayan olgular çalışmaya alınmamıştır. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından, sitopatolojik ve histopatolojik verileri ise patoloji raporlarından derlenmiştir. Olguların yaşı, cinsiyeti, sitopatoloji tanıları, tümör tipi, tümörün boyutu, odak sayısı, cerrahi sınır özellikleri, karsinoma eşlik eden komponent ve varsa lenf nodu diseksiyonu ve ilk rezeksiyon tipi değerlendirme kapsamına aldığımız klinikopatolojik verilerdir.

3.2. Histomorfolojik ve Sitolojik Değerlendirme

Olgulardaki tümör boyutu, odak sayısı, karsinoma eşlik eden komponent, cerrahi sınır özellikleri ve varsa lenf nodu diseksiyonu H&E kesitlerinden ve patoloji raporlarından; olguların yaşı, cinsiyeti ve ilk rezeksiyon tipi ise hasta dosyalarından elde edilmiştir. Olgulara ait ilk tiroid rezeksiyon materyalinin H&E kesitleri tekrar incelenerek histopatolojik tanımlar doğrulanmıştır. Tanılarda değişiklik olmamıştır.

Olguya ait birden fazla İİAS varsa en son yapılan sitopatoloji materyali çalışmaya dahil edilmiştir. Klinikte alınan aspirasyon materyalleri hasta başında lamlara yayılarak %70'lik etil alkol içerisinde veya havada kurutularak laboratuvarımıza gönderilmiştir. Materyaller H&E yöntemi ile boyanmıştır. Sitopatolojik tanımlar Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından verilmiştir. Sitopatoloji raporlarındaki tanımlar gözlemci tarafından Bethesda Sistemi'ne göre 'Non-diyagnostik/Yetersiz', 'Benign', 'AUS', 'FN/FNŞ', 'MŞ' ve 'Malign' olarak kategorize edilmiştir ('sitoloji 1'). Sitopatoloji preparatları önceki tanımları bilinmeksizin aynı gözlemci tarafından yeniden taranarak Bethesda Sistemi'ne göre tekrar altı grupta sınıflandırılmıştır ('sitoloji 2'). Grupların tümör boyutu, tümör odak sayısı, tümörün histopatolojik tipi ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişkileri sorgulanmıştır. 'Sitoloji 1' ve 'sitoloji 2' grupları arasındaki fark ve/veya uyumsuzluk incelenmiştir. Folliküler

patern gösteren karsinomların aspirasyon materyalleri arasındaki tanıların farklılığı ve/veya uyumsuzluğu da araştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler ‘Ki-kare’ testi ile incelendi. Sitopatoloji raporlarından elde edilen tanı grupları ile gözlemci tarafından verilen sitopatoloji tanı grupları arasındaki farklılık, ‘Genelleştirilmiş Tahmin Eşitlikleri (GEE)’ yöntemi ile bu tanımlar arasındaki uyum ise ‘Kappa’ analizi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

2000-2013 yılları arasında tiroid karsinomu tanısı almış 142 olgunun 93'üne (%65.5) peoperatif dönemde İİAS uygulanmıştır. Bu çalışmadaki 93 olgunun yaş ortalaması 45.8 ± 12.6 olup, minimum yaş 21 ve maksimum yaş 81'dir. Bu olguların 13'ü (%14.0) erkek ve 80'i (%86.0) kadındır. Histopatolojik tanılarına göre bu karsinomların dağılımları; 11 adet (%11.8) iyi diferansiye karsinom (spesifiye edilemeyen), 71 adet (%76.3) PK, 7 adet (%4.3) FK, 4 adet (%2.2) az diferansiye karsinom, 3 adet (%3.2) MK ve 2 adet (%2.2) diğer tip karsinomlardır. Karsinom tiplerine göre yaş ortalamaları ise PK için 44.1 ± 11.6 , FK için 51.2 ± 17.3 , az diferansiye karsinom için 59.0 ± 2.8 ve MK için 49.0 ± 2.0 'dir (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1: Preoperatif dönemde İİAS yapılmış 93 karsinom olgusunun histopatolojik tiplerinin dağılımı ve yaş ortalaması

Tanı	n (%)	Yaş ortalaması
İyi diferansiye (spesifiye edilemeyen)	11 (11.8)	46.5 ± 13.5
Papiller karsinom	71 (76.3)	44.1 ± 11.6
Foliküler karsinom	4 (4.3)	51.2 ± 17.3
Az diferansiye karsinom	2 (2.2)	59.0 ± 2.8
Medüller karsinom	3 (3.2)	49.0 ± 2.0
Diğer	2 (2.2)	74.5 ± 9.1
TOPLAM	93 (100.0)	45.8 ± 12.6

PK tanısı almış 71 olgunun 22'si (%31.0) klasik tip iken; 31'i (%43.7) mikrokarsinom, 1'i (%1.4) enkapsüle varyant, 14'ü (%19.7) folliküler varyant, 3'ü (%4.2) ise onkositik varyanttır (Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2: Preoperatif dönemde İİAS yapılmış olgulardaki papiller karsinom varyantlarının dağılımı

Papiller karsinom varyantları	n (%)
Klasik	22 (31.0)
Mikrokarsinom	31 (43.7)
Enkapsüle	1 (1.4)
Foliküler	14 (19.7)
Onkositik	3 (4.2)
TOPLAM	71 (100.0)

Olguların tümör boyutları; 18 adeti (%19.4) 1-5 mm, 19 adeti (%20.4) 6-10 mm, 28 adeti (%30.1) 11-20 mm, 22 adeti (%23.7) 21-40 mm ve 6 adeti (%6.5) de 40 mm'den büyüktür (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3: İİAS yapılmış olgulardaki tümör boyut dağılımları

Tümör Boyutu	n (%)
1-5 mm	18 (19.4)
6-10 mm	19 (20.4)
11-20 mm	28 (30.1)
21-40 mm	22 (23.7)
>40 mm	6 (6.5)
TOPLAM	93 (100.0)

Çalışmaya dahil edilen PK olgularının varyantlarına göre tümör boyut dağılımları Tablo 4.1.4 de verilmiştir. Buna göre; mikrokarsinom için 17 adeti 1-5 mm iken 14'ü 6-10 mm'dir. Klasik varyantta tümör boyutu; 14 adetinde 11-20 mm ve 8'inde 21-40 mm arasındadır. Enkapsüle varyant 1 adet olup tümör boyutu 11-20 mm'dir. Folliküler varyantın 9'unda 11-20 mm ve 5'inde 21-40 mm'dir. Onkositik varyantta ise tümör boyutu; 1 adetinde 11-20 mm, 1 adetinde 21-40 mm olup 1 adetinde de 40 mm'den büyüktür.

Tablo 4.1.4: Papiller karsinom olgularının varyantlarına göre tümör boyut dağılımları

Boyut	Klasik	Mikrokarsinom	Enkapsüle	Foliküler	Onkositik
1-5 mm	0	17	0	0	0
6-10 mm	0	14	0	0	0
11-20 mm	14	0	1	9	1
21-40 mm	8	0	0	5	1
>40 mm	0	0	0	0	1
TOPLAM	22	31	1	14	3

Tiroid dokusunda karsinoma eşlik eden komponent olarak 48'inde (%51.6) nodüler hiperplazi, 14'ünde (%15.1) Hashimoto tiroiditi, 13'ünde (%14.0) nonspesifik lenfositik tiroidit, 9'unda (%9.7) benign tiroid dokusu, 5'inde (%5.4) folliküler adenom ve 4'ünde (%4.3) tiroide ait diğer lezyonlar gözlenmiştir (Tablo 4.1.5).

Tablo 4.1.5: Tiroid karsinomlarına eşlik eden komponentlerin dağılımı

Eşlik eden komponent	n (%)
Benign tiroid dokusu	9 (9.7)
Nodüler hiperplazi	48 (51.6)
Lenfositik tiroidit	13 (14.0)
Hashimoto tiroiditi	14 (15.1)
Adenom	5 (5.4)
Diğer	4 (4.3)
TOPLAM	93 (100.0)

İİAS yapılmış olguların 75'ine total tiroidektomi, 10'una lobektomi ve 8'ine de farklı yöntemler uygulanmıştır (Tablo 4.1.6).

Tablo 4.1.6: İİAS yapılmış olgulardaki ilk rezeksiyon tiplerinin dağılımı

İlk rezeksiyon tipi	n (%)
İnsizyonel	1 (1.1)
Subtotal lobektomi	1 (1.1)
Lobektomi	10 (10.8)
Total+ subtotal	2 (2.2)
Total tiroidektomi	75 (80.6)
Diğer	4 (4.3)
TOPLAM	93 (100.0)

Yukarıda belirtilen ilk rezeksiyon tiplerinin sitopatoloji tanılarına göre (Bethesda Sistemi) dağılımları Tablo 4.1.7 de verilmiştir. ‘Yetersiz’ olarak raporlanan 14 olgunun 8’ine total tiroidektomi; ‘Benign’ olarak raporlanan 27 olgunun 22’sine total tiroidektomi ve 4’üne lobektomi; ‘AUS’ olarak raporlanan 9 olgunun 8’ine total tiroidektomi ve 1’ine lobektomi; ‘FN/FNŞ’ olarak raporlanan 30 olgunun 24’üne total tiroidektomi ve 4’üne de lobektomi; ‘MŞ’ ve ‘Malign’ olarak tanı almış 13 olgunun tamamına total tiroidektomi uygulanmıştır.

Tablo 4.1.7: İİAS yapılmış olgularda sitopatoloji tanılarına göre uygulanan rezeksiyon tiplerinin dağılımı

Rezeksiyon	Yetersiz n	Benign n	AUS n	FN/FNŞ n	MŞ n	Malign n
İnsizyonel	1	0	0	0	0	0
Subtotal lobektomi	1	0	0	0	0	0
Lobektomi	1	4	1	4	0	0
Total+subtotal	2	0	0	0	0	0
Total tiroidektomi	8	22	8	24	6	7
Diğer	1	1	0	2	0	0
TOPLAM	14	27	9	30	6	7

Olguların ameliyat materyallerindeki tümör cerrahi sınırı; 73’ünde ‘intakt’, 10’unda ‘tümör devam etmekte’, 9’unda ‘tümör 1 mm ve/veya 1 mm’den daha yakın’ ve 1’inde ise ‘belirsiz’ olarak patoloji raporlarında belirtilmiştir (Tablo 4.1.8).

Tablo 4.1.8: Tümör cerrahi sınır özelliklerinin dağılımı

Tümör cerrahi sınırı	n (%)
İntakt	73 (78.5)
Tümör 1 mm ve/veya 1 mm'den yakın	9 (9.7)
Tümör devam etmekte	10 (10.8)
Belirsiz	1 (1.1)
TOPLAM	93 (100.0)

Lenf nodu diseksiyonu olguların 31'ine uygulanmıştır. Bunların 22'sinde reaktif lenfoid hiperplazi ve 9'unda metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan lenf nodlarının 7'si PK, 1'i MK ve 1'i de diğer grup içerisinde (Tablo 4.1.9).

Tablo 4.1.9: Karsinom tiplerine göre lenf nodu diseksiyonu dağılımı

Tanı	Lenf nodu yok	Reaktif	Metastatik
İyi diferansiye (spesifiye edilemeyen)	9	2	0
Papiller karsinom	45	19	7
Foliküler karsinom	4	0	0
Medüller karsinom	1	1	1
Diğer	1	0	1
TOPLAM	62	22	9

'Sitoloji 1'deki tanı grupları ile tümör boyutu, tümörün histopatolojik tipi, tümör odak sayısı ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişkileri araştırılmıştır (Tablo 4.1.10). Sitopatoloji tanı gruplarının tümör boyutu ile ilişkisi ($p=0.061$), tümörün histopatolojik tipi ile olan ilişkisi ($p=0.275$), tümör odak sayısı ile ilişkisi ($p=0.601$) ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişkisi ($p=0.170$) anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.1.10: Raporlardan elde edilen parametreler ile ‘sitoloji 1’deki tanı gruplarının ilişkisi

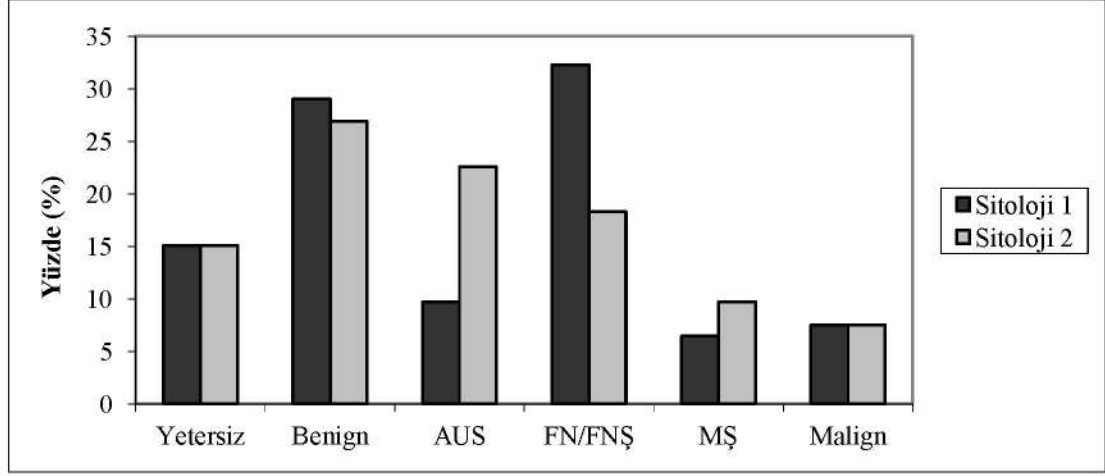
	Yetersiz n (%)	Benign n (%)	AUS n (%)	FN/FNŞ n (%)	MŞ n (%)	Malign n (%)
Tümör boyutu						
1-10 mm	5 (35.7)	16 (59.3)	4 (44.4)	10 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
11-40 mm	7 (50.0)	10 (37.0)	5 (55.6)	19 (63.3)	4 (67.3)	5 (71.4)
>40 mm	2 (14.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
Toplam	14 (100.0)	27 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)
p	0.061					
Tümör tipi						
İyi diferansiye	1 (7.1)	4 (14.8)	1 (11.1)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Papiller	10 (71.4)	22 (81.5)	8 (88.9)	21 (70.0)	6 (100.0)	4 (57.1)
Foliküler	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medüller	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
Diğer	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
Toplam	14 (100.0)	27 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)
p	0.275					
Odak sayısı						
1	7 (50.0)	22 (81.5)	6 (66.7)	24 (80.0)	4 (66.7)	4 (57.1)
2	4 (28.6)	4 (14.8)	1 (11.1)	4 (13.3)	1 (16.7)	2 (28.6)
≥3 veya belirsiz	3 (21.4)	1 (3.7)	2 (22.2)	2 (6.7)	1 (16.7)	1 (14.3)
Toplam	14 (100.0)	27 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)
p	0.601					
Eşlik eden						
Benign tiroid	1 (7.1)	4 (14.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (28.6)
Nodüler	7 (50.0)	19 (70.4)	5 (55.6)	12 (40.0)	2 (33.3)	3 (42.9)
Lenfositik t.	2 (14.3)	1 (3.7)	1 (11.1)	8 (26.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
Hashimoto t.	3 (21.4)	1 (3.7)	2 (22.2)	5 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)
Adenom	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (11.1)	2 (6.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
Diğer	1 (7.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (14.3)
Toplam	14 (100.0)	27 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)
p	0.170					

‘Sitoloji 2’deki tanı grupları ile tümör boyutu, tümörün histopatolojik tipi, tümörün odak sayısı ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişkisi de araştırılmıştır (Tablo 4.1.11). Tanı grupları ile tümör boyutu ilişkisi ($p<0.001$) anlamlı bulunmuştur; ancak tümör histopatolojik tipi ile ilişki ($p=0.122$), tümör odak sayısı ile ilişki ($p=0.168$) ve karsinoma eşlik eden komponent ile olan ilişki ($p=0.527$) anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.1.11: Raporlardan elde edilen parametreler ile ‘sitoloji 2’deki tanı gruplarının ilişkisi

	Yetersiz n (%)	Benign n (%)	AUS n (%)	FN/FNŞ n (%)	M.Ş n (%)	Malign n (%)
Tümör boyutu						
1-10 mm	4 (28.6)	18 (72.0)	8 (38.1)	7 (41.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
11-40 mm	8 (57.1)	6 (24.0)	12 (57.1)	10 (58.8)	9 (100.0)	5 (71.4)
>40 mm	2 (14.3)	1 (4.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
Toplam	14(100.0)	25 (100.0)	21 (100.0)	17 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)
p	<0.001					
Tümör tipi						
İyi diferansiye	1 (7.1)	3 (12.0)	3 (14.3)	3 (17.6)	1 (11.1)	0 (0.0)
Papiller	9 (64.3)	22 (88.0)	17 (81.0)	11 (64.7)	8 (88.9)	4 (57.1)
Foliküler	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medüller	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Diğer	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (28.6)
Toplam	14 (100.0)	25 (100.0)	21 (100.0)	17 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)
p	0.122					
Odak sayısı						
1	7 (50.0)	22 (88.0)	16 (76.2)	13 (76.5)	4 (44.4)	5 (71.4)
2	4 (28.6)	1 (4.0)	4 (19.0)	2 (11.8)	3 (33.3)	2 (28.6)
≥3 veya belirsiz	3 (21.4)	2 (8.0)	1 (4.8)	2 (11.8)	2(22.2)	0 (0.0)
Toplam	14 (100.0)	25 (100.0)	21 (100.0)	17 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)
p	0.168					
Eşlik eden						
Benign tiroid	2 (14.3)	2 (8.0)	1(4.8)	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (28.6)
Nodüler	7 (50.0)	16 (64.0)	10 (47.6)	7 (41.2)	5 (55.6)	3 (42.9)
Lenfositik t.	2 (14.3)	1 (4.0)	4 (19.0)	4 (23.5)	1 (11.1)	1 (14.3)
Hashimoto t.	2 (14.3)	5 (20.0)	3 (14.3)	2 (11.8)	2 (22.2)	0 (0.0)
Adenom	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.8)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diğer	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Toplam	14 (100.0)	25 (100.0)	21 (100.0)	17 (100.0)	9 (100.0)	7 (100.0)
p	0.527					

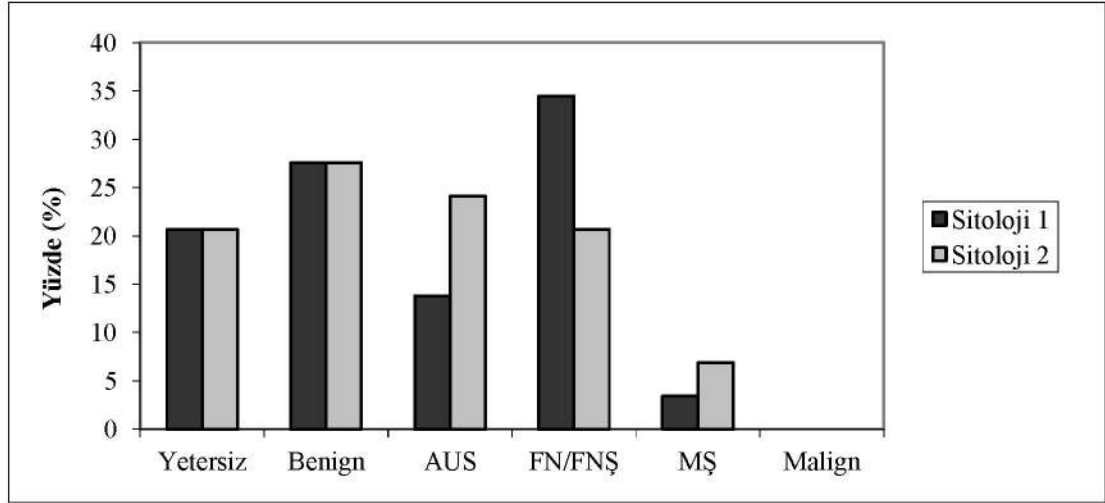
‘Sitoloji 1 ile ‘sitoloji 2’nin tanı grupları arasındaki fark ($p=0.522$) anlamlı bulunmadı; orta derecede uyum gözlemlendi ($kappa=0.493$) (Şekil 4.1.1).



Kappa uyum katsayısı: <0.20 = yetersiz, $0.00-0.20$ = çok zayıf, $0.21-0.40$ = zayıf, $0.41-0.60$ = orta, $0.61-0.80$ = iyi, >0.80 = çok iyi

Şekil 4.1.1: ‘Sitoloji 1’ ile ‘sitoloji 2’ tanı gruplarının karşılaştırılması

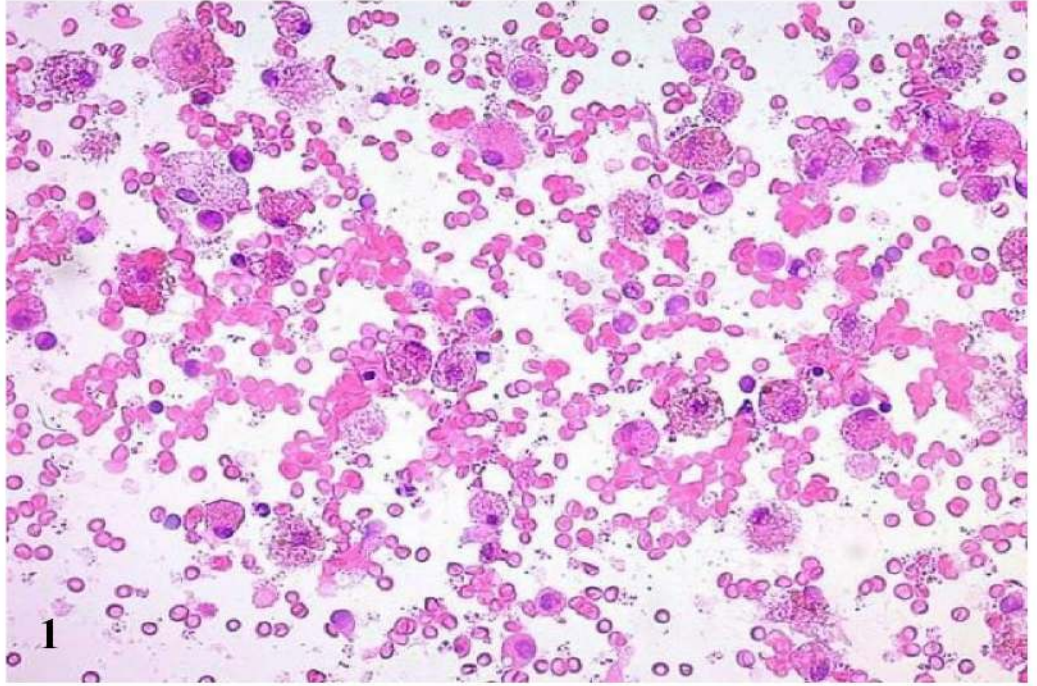
Çalışmada folliküler patern gösteren karsinom tanılı 29 olguda (11’i iyi diferansiye karsinom, 14’ü PK folliküler varyant, 4’ü FK) ‘sitoloji 1’ ile ‘sitoloji 2’ tanı grupları arasındaki fark ($p=0.560$) anlamlı bulunmamış; orta derecede uyum gözlemlenmiştir ($kappa=0.555$) (Şekil 4.1.2).



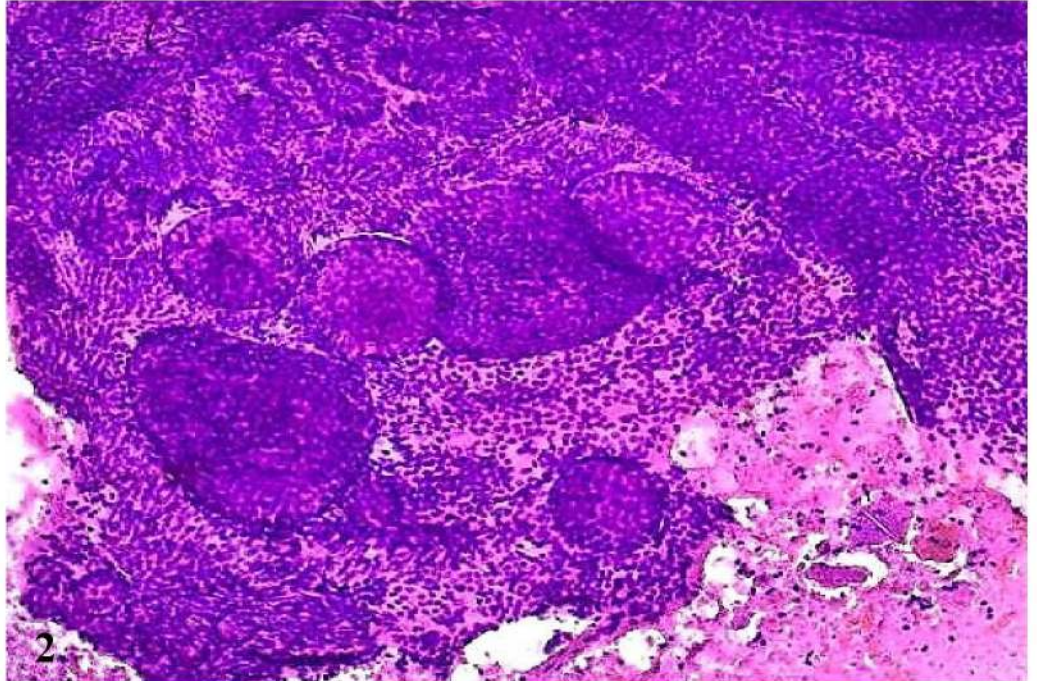
Kappa uyum katsayısı: <0.20= yetersiz, 0.00-0.20= çok zayıf, 0.21-0.40= zayıf, 0.41-0.60= orta, 0.61-0.80= iyi, >0.80= çok iyi

Şekil 4.1.2: Folliküler patern gösteren karsinom olgularında ‘sitoloji 1’ ile ‘sitoloji 2’nin tanı gruplarının karşılaştırılması

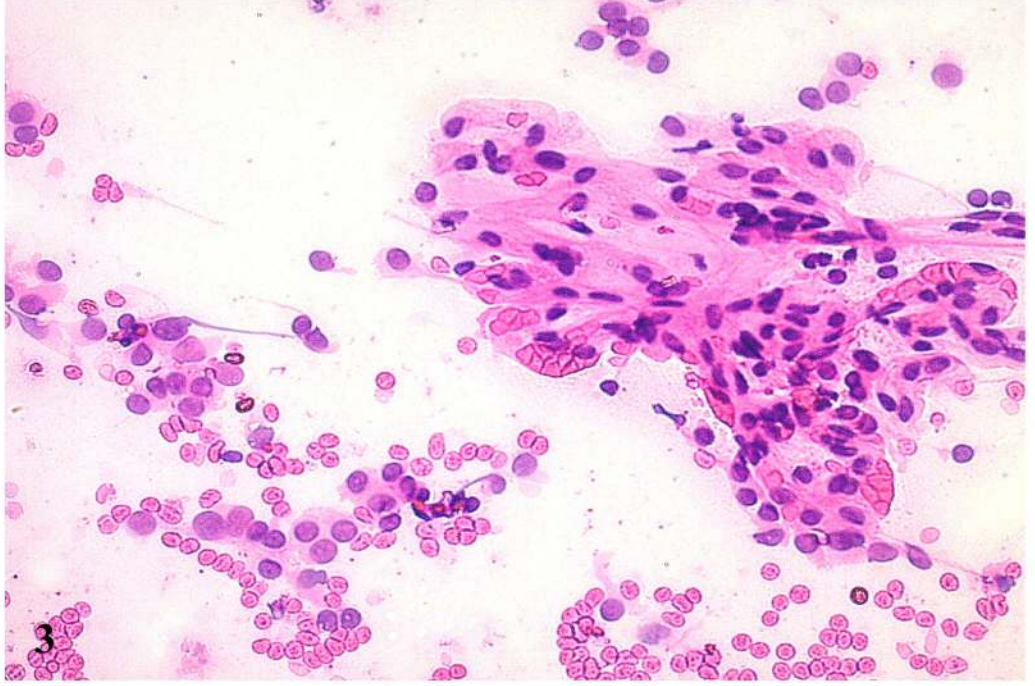
4.2. Resimler



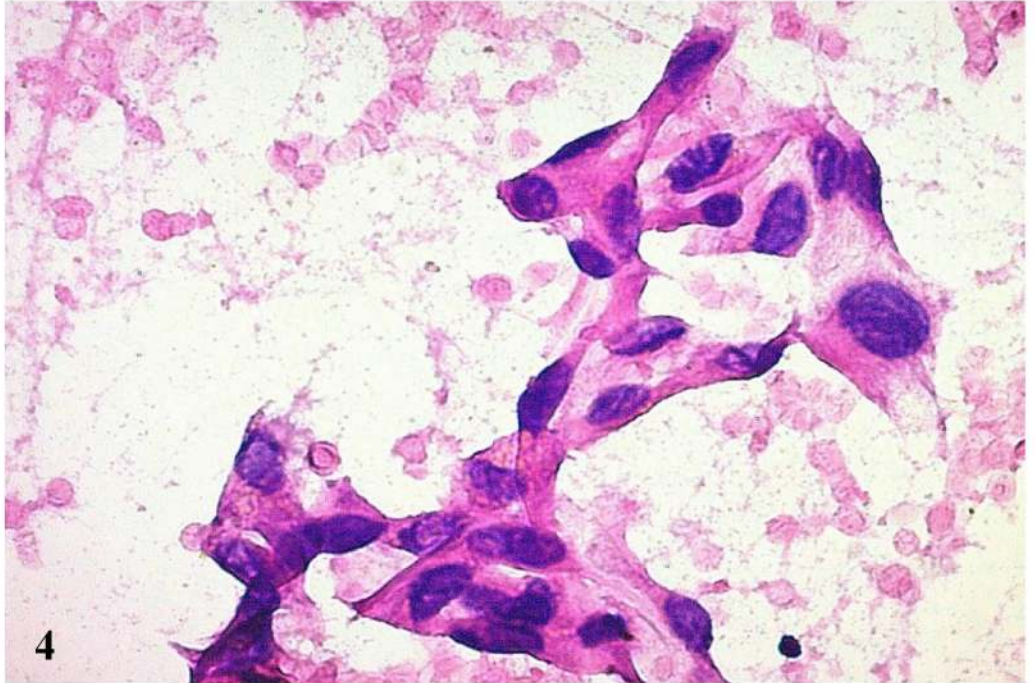
Resim 1: Yaygın olarak histiyosit ve periferik kan elemanları içeren kist içeriği ile uyumlu ('Yetersiz' yayma) (H&E) (Olgu 42).



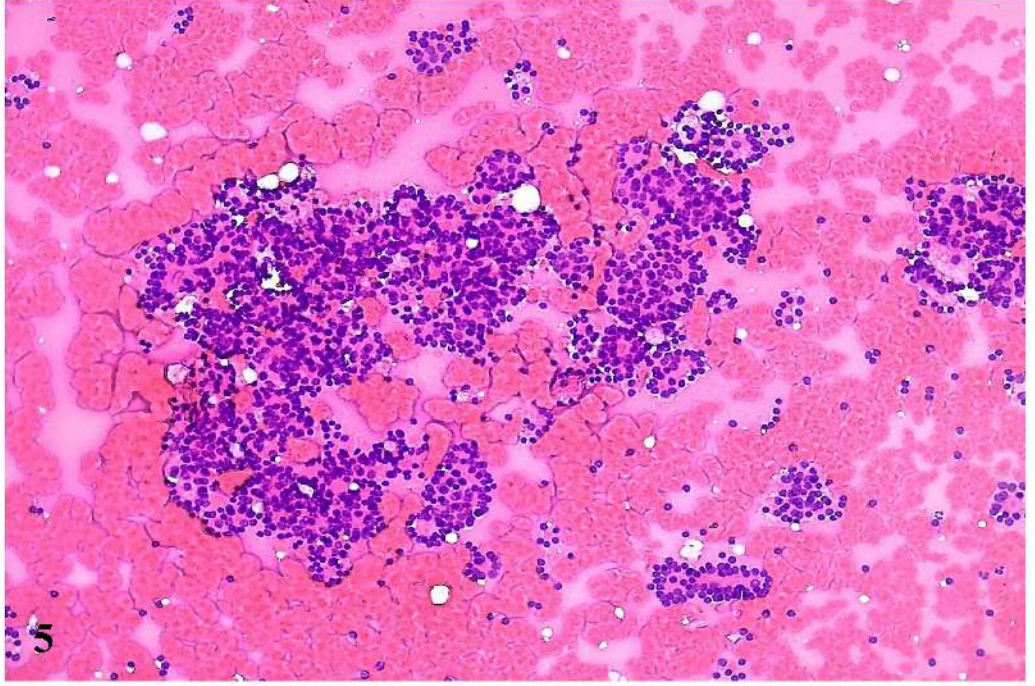
Resim 2: Tabakalar ve değişen boyutlarda toplar/küreler oluşturan, uniform görünümde, birbirine eşit mesafede dizilim gösteren hücrelerden oluşmuş 'Benign' selüler yayma (H&E) (Olgu 52).



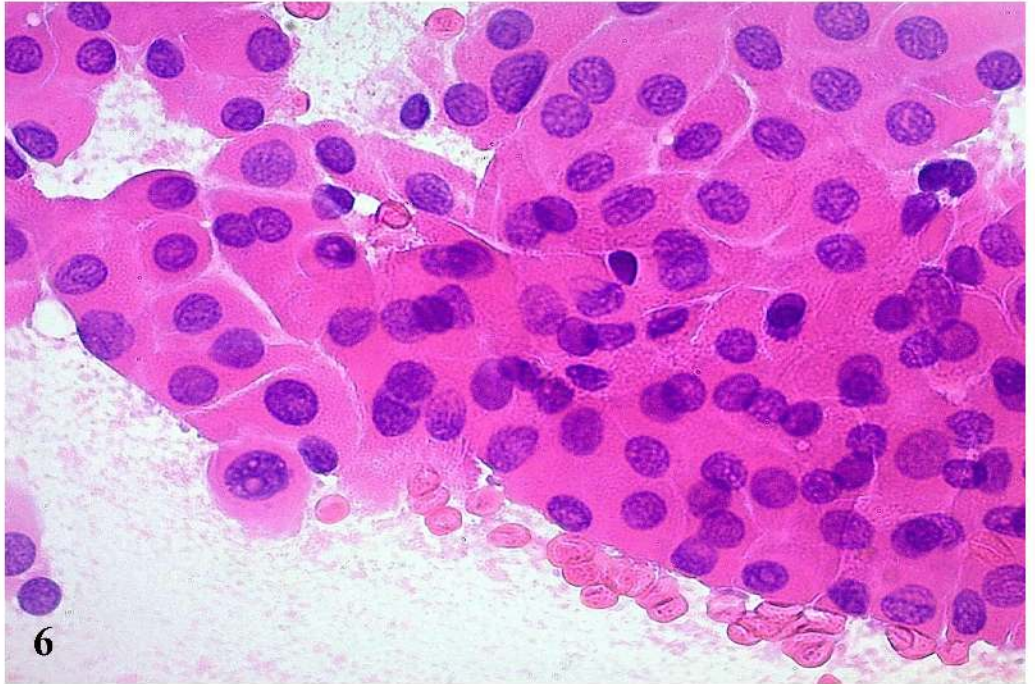
Resim 3: Orta derecede selüler örneklemede baskın Hurthle hücresi içeren ancak bulguların öncelikle Benign folliküler nodülü düşündüren yayma (‘AUS’) (H&E) (Olgu 70).



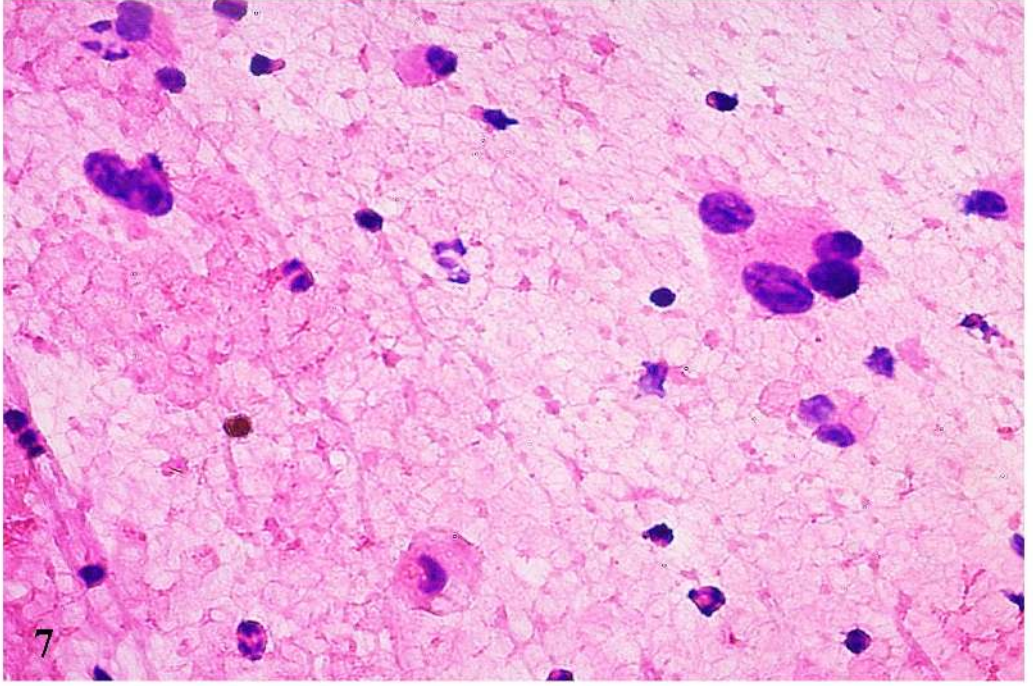
Resim 4: “Elonge” nükleus ve pleomorfizm içeren öncelikle kist döşeyici hücreleri temsil eden yayma (AUS) (H&E) (Olgu 62).



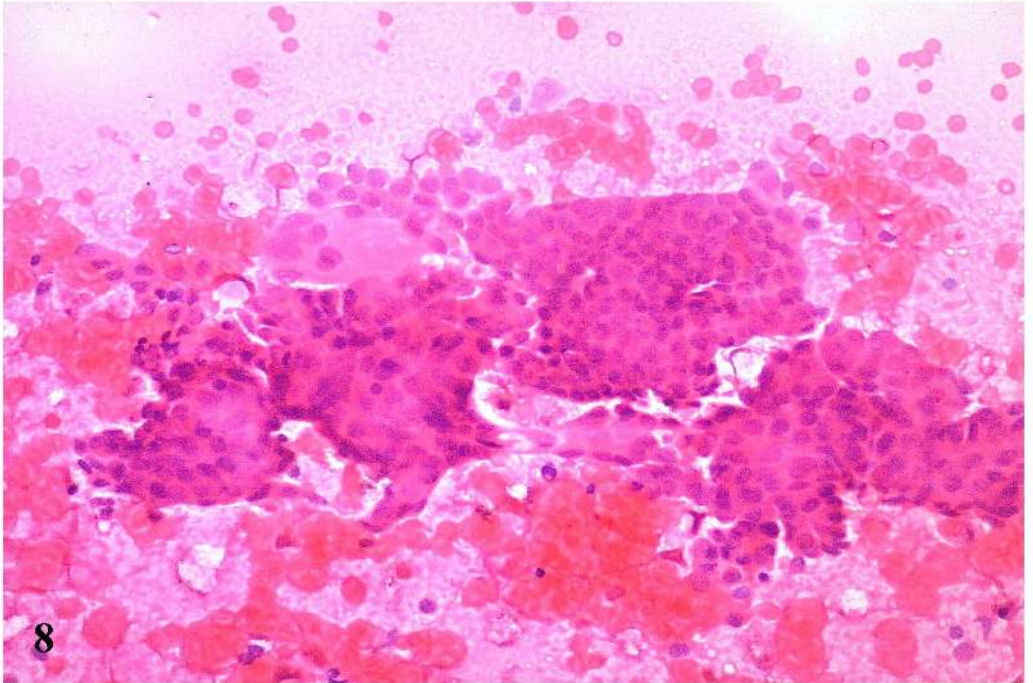
Resim 5: Kolloid ve periferik kan elemanları içeren zeminde uniform görünümde, kalabalık gruplar halinde bulunan ve mikrofollikül yapıları oluşturan follikül hücreleri (FN/FNŞ) (H&E) (Olgu 33).



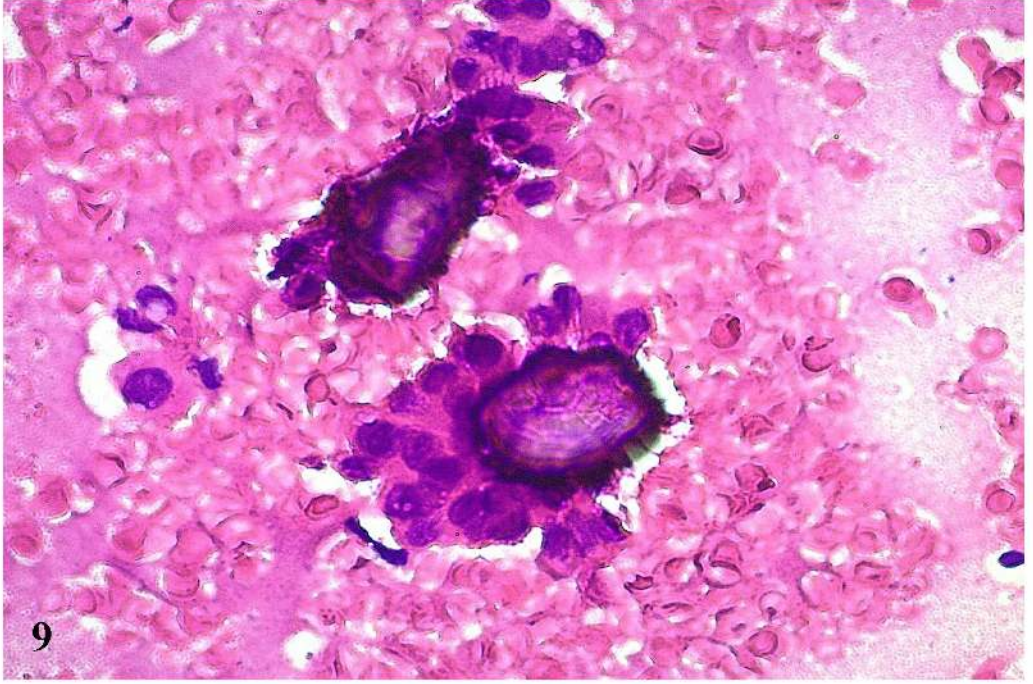
Resim 6: Kolloid ve lenfosit içermeyen bir zeminde tek tek ya da kalabalık gruplar haline dağılım gösteren Hurthle hücreleri ('FN-HHT/FNŞ-HHT') (H&E) (Olgu 85).



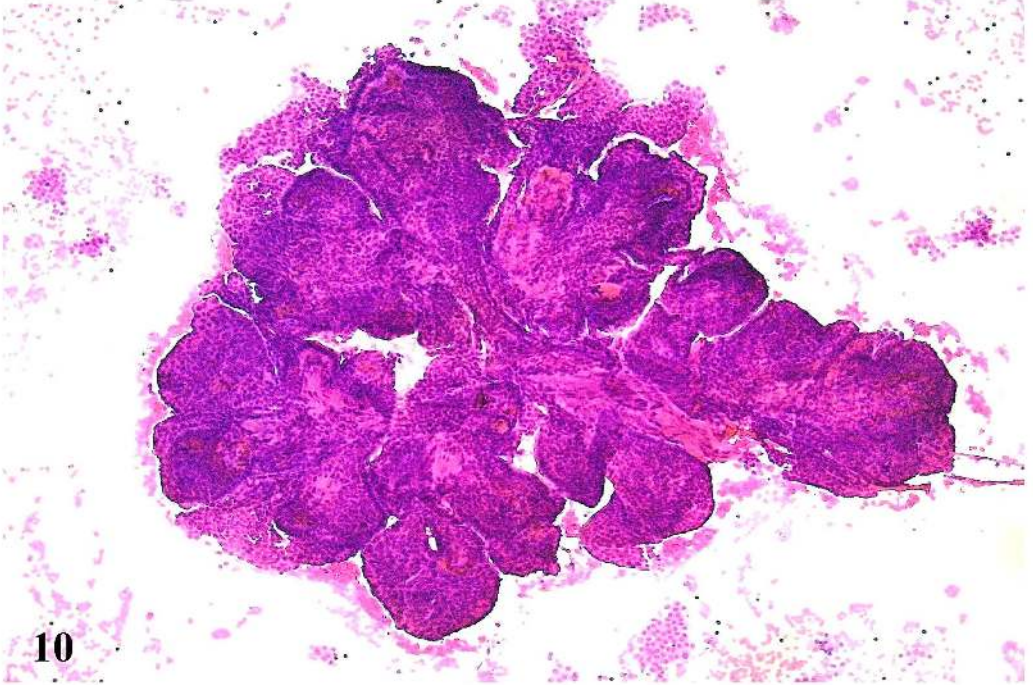
Resim 7: Periferik kan elemanları içeren hiposelüler yaymada belirgin nükleer değişiklikler gösteren az sayıda atipik follikül hücresi ('MŞ') (H&E) (Olgu 67).



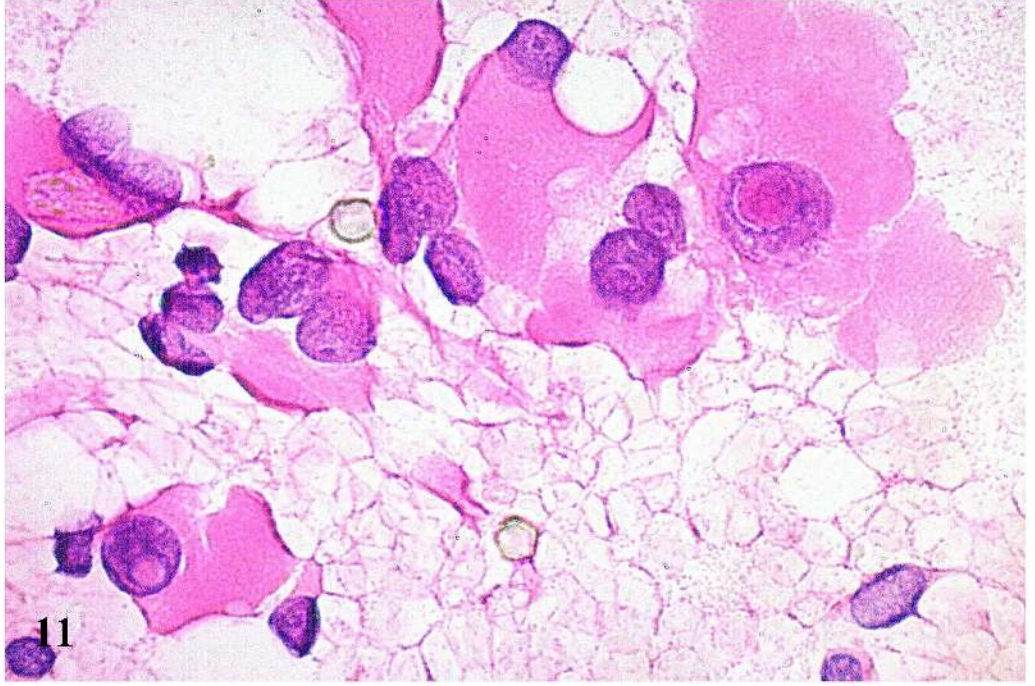
Resim 8: Selüler yaymada multinükleer dev hücre ile birlikte fiksasyon artefaktı nedeniyle nükleer ayrıntıları net seçilemeyen girdaplanan pleomorfik görünümde follikül hücre kümeleri ('MŞ') (H&E) (Olgu 10).



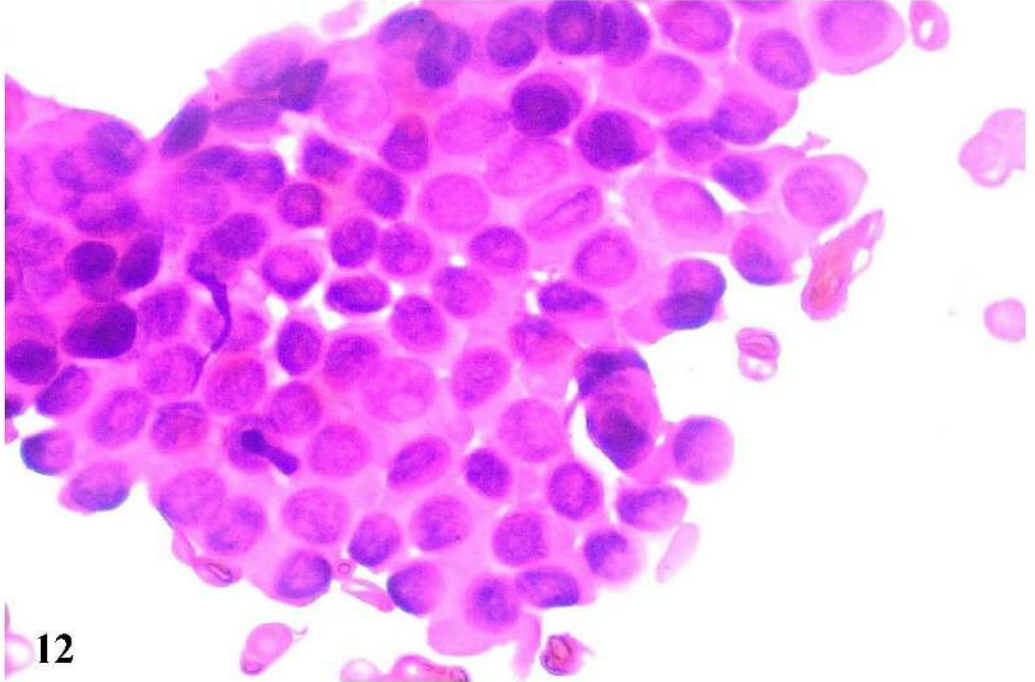
Resim 9: Konsantrik halkalara sahip psammom cisimcikleri etrafında atipik epitel hücre kümeleri (‘Malign’ yayma) (H&E) (Olgu 90).



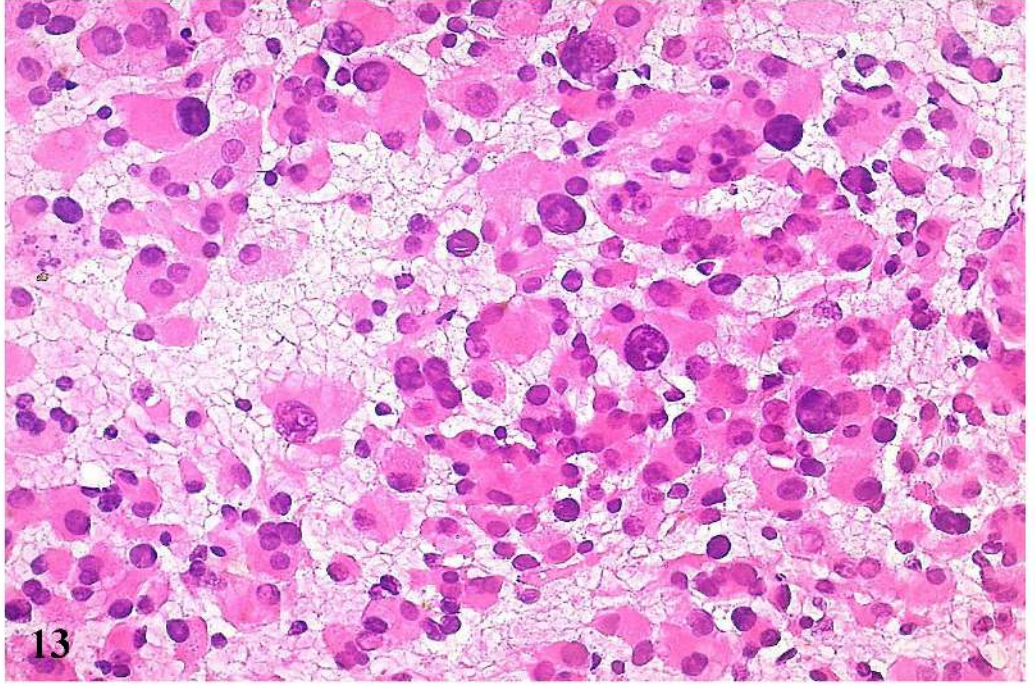
Resim 10: Fibrovasküler kor içeren papiller yapılanma (‘Malign’ yayma) (H&E) (Olgu 69).



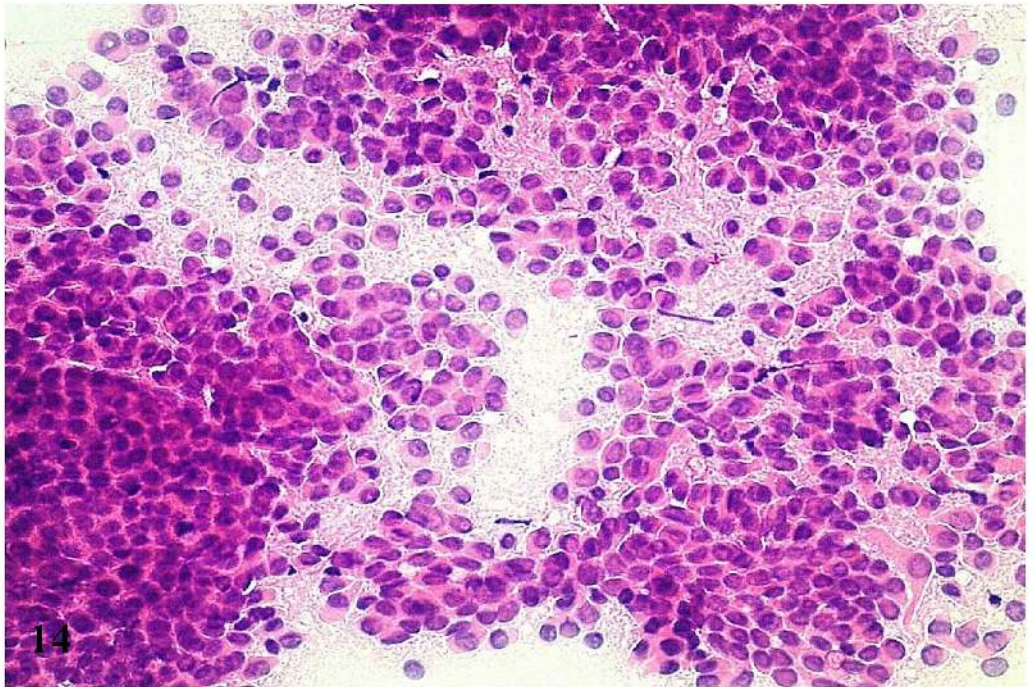
Resim 11: Nükleer irileşme ve nükleer inklüzyon içeren atipik hücreler ('Malign' yayma) (H&E) (Olgu 83).



Resim 12: Nükleer irileşme, nükleer psödoinklüzyon ve çentik (“groove”) içeren follikül hücre grubu ('Malign' yayma) (H&E) (Olgu 39).



Resim 13: Non-koheziv atipik epitelyal hücrelerin yaygın olarak izlendiği selüler yayma ('Malign' yayma) (H&E) (Olgu 16).



Resim 14: Belirgin atipik nükleer değişiklikler içeren sinsitya benzeri görünüme sahip tek katlı hücre tabakaları ('Malign' yayma) (H&E) (Olgu 69).

5. TARTIŞMA

Tiroid karsinomları, en sık görülen endokrin malignite olup, tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1,83). Tiroid karsinomlarının insidansı zamanla artarken, erken tanı ve tedavideki yenilikler ile mortalite oranı azalmaktadır (1,84). İİAS kolay uygulanabilir bir yöntem olup, bu yöntem ile kanser tanısı verilebilmesi ve yapılacak klinik yaklaşımın önceden planlanmasına olanak sağlaması nedeniyle önemlidir. Endokrinoloji kliniklerinde rutin hale gelmesi ile birçok hastayı gereksiz cerrahi uygulamadan kurtarmakta ve tedavi şeklinin seçilmesine yardımcı olmaktadır (2).

Dünya genelinde yılda yaklaşık 122.000 tiroid karsinomu olgusu bildirilmektedir (1). Türkiye'de elimizde istatistiksel bir veri olmasa da tiroid karsinom olgularına sık rastlandığı ileri sürülmektedir (83). Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2000-2013 yılları arasında 142 olguya tiroid karsinomu tanısı verilmiştir.

Tiroid karsinomları esas olarak genç ve orta yaş erişkinlerde gelişirken çocuklarda seyrektr. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla oranda görülmekte, fakat bu cinsiyet farklılığı çocuklarda ve yaşlılarda daha az belirgindir (1). Olgularımızda minimum yaş 21, maksimum yaş 81 ve yaş ortalaması 45.8 ± 12.6 'dır. Bu olguların 13'ü (%14.0) erkek ve 80'ı (%86.0) kadın olup literatürdekine benzer oran saptanmıştır.

Tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu (%95) folliküler hücrelerden kaynaklanmaktadır (83). Tiroid karsinomlarının yaklaşık %70-80'ini PK, %10-15'ini FK, %7-10'unu MK, %5-10'unu anaplastik karsinom oluşturmaktadır (33). Diğer karsinom tiplerinin görülme sıklığı daha azdır (1). Olgularımızın histopatolojik tanılarına göre dağılımları; 71 adet (%76.3) PK, 7 adet (%4.3) FK, 4 adet (%2.2) az diferansiye karsinom, 3 adet (%3.2) MK ve 2 adet (%2.2) diğer tip karsinomlardır. Özellikle PK'un dağılımı literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tanı için ortalama yaş papiller tip için 40 yaşın ortası-50 yaşın başı, folliküler ve medüller tipler için 50 yaş, az diferansiye ve andiferansiye tipler için ise 60 yaştır (1). Olgularımızda karsinom tiplerine göre yaş ortalamalarımız ise PK için

44.1±11.6, FK için 51.2±17.3, az diferansiye karsinom için 59.0±2.8 ve MK için 49.0±2.0 olup literatür ile uyumludur.

Tiroidde İİAS endikasyonu konusunda tam bir görüş birliği olmasa da 10-15 mm'den büyük nodül varlığında yöntemin uygulanması önerilir (85). İİAS 5 mm'nin altına genel olarak uygulanmazken; eğer şüpheli ultrasonografik değişiklikler mevcut ise 5 mm'nin altındaki nodüllere de uygulanabilir (55). Mikrokarsinomların çoğu tiroid otopsilerinde insidental bulunmakta veya klinik olarak benign takip edilen nodüllerle birliktelik göstermektedir (86). Muzaffer ve ark. göre küçük tiroid nodüllerinde özellikle de 5 mm altındaki nodüllerde İİAS'nin yüksek oranda non-diagnostik çıktığını savunmaktadır (87). Pinchot ve ark. ise ≥ 40 mm büyük nodüllerde İİAS'de yanlış-negatiflik oranı artacağından bunlara cerrahi uygulama önermektedir ve mikrokarsinomlar için yanlış negatifliğin %8 olduğunu bildirmişlerdir. (88) Olgularımızın tümör boyutları; 18'i (%19.4) 1-5 mm, 19'u (%20.4) 6-10 mm, 28'i (%30.1) 11-20 mm, 22'si (%23.7) 21-40 mm ve 6'sı (%6.5) da 40 mm'den büyüktür. Çalışmamızda 1-10 mm boyutunda tespit edilen 37 olgunun 5'i sitopatoloji raporlarında 'Non-diagnostik' ve 16'sı 'Benign' olarak tanı almıştır. Ayrıca 40 mm üzerinde 6 olgunun 1'i 'Non-diagnostik' ve 2'si de 'Benign' olarak kategorize edilmiştir. Tümör boyutu ≤ 10 mm ve ≥ 40 mm olan olgularımızda yanlış negatif tanı grubunun bu boyutlardan dolayı arttığı düşüncesindeyiz. Bununla beraber özellikle 5 mm'nin altındaki 18 olgunun ise rastlantısal olarak tanı aldığı kanısındayız.

PK'nın en yaygın varyantı mikrokarsinomlardır (1,24). Literatür ile uyumlu olarak PK olgularımızda en çok mikrokarsinom varyantı saptanmıştır (%43.7).

Tiroid hastalık öyküsü (nodüler hiperplazi, Hashimoto tiroiditi, Graves gibi) karsinom etiolojisinde rol alır (1,24). Olgularımızın 48'inde (%51.6) nodüler hiperplazi, 14'ünde (%15.1) Hashimoto tiroidit, 13'ünde (%14.0) nonspesifik lenfositik tiroidit, 5'inde (%5.4) folliküler adenom ve 4'ünde (%4.3) tiroide ait diğer lezyonlar izlenmiş olup, karsinoma eşlik etmektedir.

İİAS, yapılacak ameliyatın genişliğini önceden planlama olanağı sağlamaktadır. Rutin hale gelmesi ile birçok hastayı gereksiz cerrahi uygulamadan kurtarmakta ve tedavi türünün seçilmesine yardımcı olmaktadır (2,8-11). Olgularımıza sitopatoloji tanılarından sonra 75'ine total tiroidektomi, 10'una

lobektomi ve 8'ine de farklı rezeksiyon yöntemleri uygulanmıştır. 'Yetersiz' olarak raporlanan 14 olgunun 8'ine ve 'Benign' olarak raporlanan 27 olgunun 22'sine total tiroidektomi uygulanmıştır. Bu da diğer başka klinik verilerin hastadaki nodülün malign olma olasılığını klinisyene düşündürdüğünü akla getirmektedir. 'AUS' olarak raporlanan 9 olgunun 8'ine total tiroidektomi ve 1'ine lobektomi; 'FN/FNŞ' olarak raporlanan 30 olgunun 24'üne total tiroidektomi ve 4'üne de lobektomi uygulanmıştır. Bethesda Sistemi'ne göre 'AUS' tanısı alanlara İİAS tekrarı ve 'FN/FNŞ' tanısı alanlara da lobektomi uygulanması önerilmektedir (12). Klinisyen bu tanılardan sonra daha çok total tiroidektomi uygulamıştır; bu yaklaşımı başka klinik parametreleri gözönünde bulundurarak gerçekleştirmiş olabileceği düşüncesindeyiz.

Geride bırakılan dokuda multisentrik tümöral odaklar bulunma olasılığı, tamamlayıcı tiroidektominin önemini ortaya çıkarmaktadır (89). İİAS'de 'MŞ' ve 'Malign' tanısı almış 13 olgumuzun tamamına total tiroidektomi uygulanmış olup, böylece hastaların cerrahi yöntemle tek aşamada tedavisi tamamlanmıştır.

Tiroid karsinomlarının primer tedavisinde uygulanan cerrahi girişimler günümüzde halen tartışmalı olmakla beraber, cerrahi yöntem olarak hangi teknik kullanılırsa kullanılsın, amaç geride malign alan bırakmamaktır (89). İİAS'de 'MŞ' ve 'Malign' tanısı alan 13 olgunun 8'inde cerrahi sınır intakt, 3'ünde tümör devam etmekte; 2'sinde ise 1 mm ve/veya 1 mm'den yakındır. Cerrahin özellikle 'MŞ' ve 'Malign' tanısı verilen hastalarda rezidü tümör açısından daha dikkatli olması gerektiği düşüncesindeyiz.

PK'da lenf nodu metastazı yaygındır (24). Çalışmamızda lenf nodu diseksiyonu olgularımızın 31'ine uygulanmıştır. Bunların 22'sinde reaktif lenfoid hiperplazi ve 9'unda metastaz saptanmıştır. Çalışmamızda lenf nodu metastazı en çok PK'da tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

"American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)" boyuttan bağımsız olarak malignite olasılığı olan tüm nodüllere İİAS yapılmasını önerirken, son çalışmalar ve "American Thyroid Association (ATA)" kılavuzu ise öncelikle olumsuz sonografik özellikler taşıyan nodüllere ve 10-15 mm'den büyük nodüllerin çoğuna İİAS yapılması önermektedir (90-93). Frates ve ark., 10 mm'den büyük ve olumsuz sonografik özellik taşıyan nodüllerde malignitenin anlamlı olarak yüksek

olduğunu ve bunlara yapılacak İİAS ile malignitenin saptanabileceğini belirtmişlerdir (92). 10 mm'den büyük nodül tespit edilen multinodüler guatrli hastalarda dört nodüle kadar ve/veya olumsuz sonografik özelliği olanlara İİAS yapılmasını önermektedir. 'Sitoloji 1'deki gruplar ile tümör boyutu arasındaki ilişki ($p=0.061$) anlamlı bulunmazken, 'sitoloji 2'deki gruplar arasındaki ilişki ($p<0.001$) anlamlı bulunmuştur. Farkın tümör boyutu 1-10 mm olan gruptan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Tümör boyutu 1-10 mm olan grup çıkarıldığında ise istatistiksel ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun mikrokarsinom olgularımızın sayıca çokluğundan ve tek gözlemcinin deneyiminden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Tiroid karsinomlarının farklı histolojik tipleri mevcuttur ve bunların çoğunu follikül hücre kökenliler oluşturur (1,24) Patoloji raporlarındaki histopatolojik tanı ile 'sitoloji 1'in ($p=0.275$) ve 'sitoloji 2'nin ($p=0.122$) ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroid karsinomlarının en yaygın tipi PK olup (1), gerek nükleer değişiklikleri gerekse yapısal özellikleri ile yeterli bir aspirasyon örneğinde tanısı nispeten kesin olarak verilebilir (12). Çalışmamızda özellikle sayıca fazla olan PK'nın özellikle 'MŞ' ve 'Malign' grubuyla ve FK'ların da 'FN/FNŞ' grubuyla ilişkisinin anlamlı olmasını bekledik. Her iki grupta da ilişki saptanmamasının nedeni olarak aspirasyon materyalinin teknik olarak verimliliğini azaltan durumlar, yetersiz örnekleme, örnek fiksasyon farklılıkları gibi hem klinik, hem de sitopatolojik faktörlerin varlığı sayılabilir.

Tiroid glandında bilindiği üzere soliter tek nodülün neoplastik olma olasılığı, çok sayıda nodül varlığına göre daha yüksektir (28). PK'nın multifokal veya soliter nodül (57), FK'nın ise soliter nodül (31) şeklinde oldukları bilinmektedir. MK sporadik olanlarda unilateral, familiyal olanlarda ise multisentrik ve bilateraldir (1). Arısoy ve ark., 142 kanser hastasının 93'ünde (%65.5) soliter lezyon olduğunu, 49'unda (%34.5) ise birden fazla odağın bulunduğunu belirtmişlerdir (90). Çalışmamızda ilk rezeksiyon şekillerine göre malignitelerin 16'sı iki odak şeklinde ve 10 tanesi ise ≥ 3 odak veya belirsiz olarak nitelenmiştir. Olgularımızdaki tümör odak sayısı ile 'sitoloji 1'in ($p=0.601$) ve 'sitoloji 2'nin ($p=0.168$) ilişkileri anlamlı değildir. Çalışmamızda karsinom olgularımızın 57'si (%61.3) soliterdir. Ancak soliter karsinom grubunun 'MŞ' ve 'Malign' kategorisiyle istatistiksel yönden yakın

ilişkisi olmasını beklerdik. Beklentimizin gerçekleşmemesine insidental mikrokarsinom olgularımızın neden olmuş olabileceği akla gelmektedir.

İyi diferansiye tiroid karsinomlarına yakalanma riski, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda olmayanlara göre üç kat daha fazladır (94). Non-spesifik lenfositik tiroiditlerdeki follikül ve Hurthle hücreleri bazen fokal reaktif değişiklikler yanı sıra nükleer irileşme, yarıklanma ile kromatin berraklaşması gibi hafif sitolojik atipi içerebilir ve malignite açısından şüphe uyandırabilir (12,94). Selüler bir benign folliküler nodül örnekleme 'FN/FNŞ'yi akla getirebileceği gibi Hashimoto tiroiditindeki onkositik ve inflamasyona bağlı nükleer değişiklikler 'MŞ' tanısını düşündürebilir. Bunun tam tersi de mümkündür; lenfositik tiroiditlerdeki nükleer değişiklikler benign olarak da değerlendirilebilir (12). Çalışmamızda Patoloji raporlarımızdan elde edilen karsinoma eşlik eden komponentler ile 'sitoloji 1'in ($p=0.170$) ve 'sitoloji 2'nin ($p=0.527$) ilişkileri anlamlı bulunmamıştır. Çevre tiroid dokusunda Hashimoto tiroiditi tespit edilen olgularımızın 'MŞ' ve 'Malign' kategorileri ile anlamlı bir istatistiksel ilişkisi olmasını beklerdik. Bu durumun Hashimoto tanısı alan olgularımızın sayıca az olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Olgularımızda karsinoma eşlik eden komponent olarak en fazla nodüler hiperplazi gözlenmiştir. Nodüler hiperplazi olgularında, orta derecede selüler sitoloji preparatları, benign folliküler nodül yerine 'FN/FNŞ' olarak tanı alabilir (12). Karsinoma eşlik eden nodüler hiperplazi olgularımızda yanlış negatif tanıların İİAS'nin lezyon çevresi tiroid dokusundan veya farklı nodüler alanlardan aspire edilmiş olmasından kaynaklandığı akla gelmektedir.

Bethesda Sistemi'ndeki terminoloji, kurumsal ve bireysel farklılıklar göstermektedir (95). Çalışmamızda 'sitoloji 1' ve 'sitoloji 2' arasında anlamlı fark gözlenmezken ($p=0.522$), iki grup arasında orta derecede uyum ($kappa=0.493$) saptanmıştır.

İİAS tercihan tek bir preparatta, her biri en az on hücre içeren ve net gözlemlenebilen en az altı folliküler hücre grubundan oluşuyorsa yeterli kabul edilmektedir (12). Çalışmamızda her iki grupta da 'Yetersiz' olarak raporlanan 14 olgu (%15.1) mevcuttur. Bu eşitlik, çalışmamızda 'Yeterlilik' kriterinin iyi yorumlandığını düşündürmüştür.

‘Sitoloji 1’de olguların 27’si (%29.0) ve ‘sitoloji 2’de olguların 25’i (%26.9) ‘Benign’ olarak kategorize edilmiştir. ‘Benign’ kabul edilen olgular arasındaki oran birbirine yakındır. Tüm olgularımız karsinom tanısı aldığı için İİAS’lerinin benign olması beklediğimiz bir durum değildir. ‘Sitoloji 1’ ile ‘sitoloji 2’nin benign grupları arasındaki uyum, doğru nodülden aspirasyon yapılmaması, çevre dokudan aspirasyon yapılması, nodül boyutunun küçük olması, nodülün büyük ve nodülün heterojen olması gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

‘AUS’ kategorisini tanımlamaya ve spesifik kriterleri oluşturmaya yönelik tüm çabalara rağmen, bu kategorinin kullanılması patoloğlar arasında değişkenlik göstermektedir. ‘AUS’ tanısı tüm tiroid İİAS tanılarının %7’si civarında olmalıdır; bu oran laboratuvarların ‘AUS’ tanımlamalarındaki kendi deneyimlerini yayımlamalarıyla değişebilir (12). Paul ve ark., ‘AUS’ tanısı alan malignitelerin çoğunun PK (86/96 [%90]) olduğunu ve bunların çoğunun da folliküler varyant olduğunu belirtmişlerdir (96). ‘Sitoloji 1’de olguların 9’u (%9.7) ve ‘sitoloji 2’de ise olguların 21’i (%22.6) ‘AUS’ tanısı almıştır. ‘Sitoloji 1’de ‘AUS’ tanısı alan 9 olgunun 8’i ‘PK’, 1’i ise iyi diferansiye karsinomdur. ‘Sitoloji 2’de ise ‘AUS’ tanısı alan 21 olgunun 17’si ‘PK’, 3’ü iyi diferansiye karsinom ve 1’i ‘MK’dır. ‘Sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’deki AUS tanılarının daha çok PK olguları olması, Paul ve ark.’nın bulgularını desteklemektedir. ‘AUS’ tanısındaki oransal farklılık, patoloğlar arasındaki AUS için kesin kategorizasyon yapmaya engel olan durumların varlığı ile açıklanabilir.

Folliküler patern gösteren lezyonlar, birbirleriyle örtüşen ve tek başına İİAS ile kesin olarak ayırt edilemeyen sitomorfolojik özellikler taşımaktadır (12). ‘FN/FNŞ’ tanısını; ‘sitoloji 1’de olguların 30’u (%32.2) ve ‘sitoloji 2’de ise 17’si (%18.3) oluşturmaktadır. ‘FN/FNŞ’ grupları arasındaki bu farklılık, ‘AUS’ olarak tanı alanlara göre daha fazla malignite riski taşımalarından kaynaklanabilir.

‘MŞ’, ‘sitoloji 1’de olguların 6’sında (%6.5) tanımlanırken ‘sitoloji 2’de ise 9’unda (%9.7) tanımlanmıştır. ‘Malign’ tanısı her iki grupta da eşittir (%7.5). ‘Yetersiz’ ve ‘Malign’ denilen olguların eşit oranda olması, yeterlilik ve malignite kriterlerinin patoloğlar tarafından tam olarak anlaşıldığı anlamına gelebilir.

Her iki grup arasında orta derecede uyum gözlenmesine (kappa=0.493) rağmen; ‘FN/FNŞ’ ve ‘AUS’ grupları arasında olgu sayılarındaki fark dikkat

çekmektedir. ‘Sitoloji 2’de ‘AUS’ ve ‘MŞ’ kategorileri daha çok kullanılmışken, ‘sitoloji 1’de ise ‘FN/FNŞ’ tanısı tercih edilmiştir. ‘AUS’, ‘FN/FNŞ’ ve ‘MŞ’ tanıları arasındaki oransal farklılığın patoloğların hücrel atipik özellikleri, nükleer değişiklikleri ve yapısal dizilimleri farklı yorumlamasına ya da deneyimlerine göre ve taşıdıkları risk açısından bu üç grubu farklı kategorize etmelerine bağlanabilir.

Literatürde sitopatolojik-histopatolojik uyumsuzluk oranı folliküler lezyonlar söz konusu olduğunda %30’a ulaşmaktadır (95,97,98). Hipselüler, adenomatoid nodül, folliküler adenom, iyi diferansiye FK ve PK’nın folliküler varyantının benzer sitolojik özellikler taşıması nedeniyle bu lezyonların İİAS ile ayrımı zordur (99). Yapılan çalışmalarda İİAS verimini azaltan en önemli faktörler arasında yetersiz materyal, patoloğun deneyimsizliği ve folliküler lezyonların ayırımındaki güçlük sayılabilir (96). Folliküler patern gösteren karsinom tanısı almış 29 olgumuzda ‘sitoloji 1’ ile ‘sitoloji 2’ arasında orta derecede uyum gözlenmiştir ($\kappa=0.555$). Bu olgulara İİAS ile her iki grupta da literatür ile uyumlu olarak ‘Malign’ sitopatolojik tanısı verilememiştir, bu da folliküler paterndeki karsinomların ancak histopatolojik yaklaşım ile tanı almasıyla yorumlanabilir.

Karsinom olgularının İİAS özelliklerinin incelendiği çalışmamıza benzer nitelikte spesifik bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı karsinom olgularımızın daha çok hangi risk kategorisinde değerlendirildiğine dikkat çekmektir. Ancak tiroid karsinomu olgularında yanlış negatif sonuçların olması endişe kaynağı oluşturmuştur. Unutulmamalıdır ki, Bethesda Sistemi’ne göre her grupta az da olsa malignite riski vardır. Bu nedenle İİAS’ye ek olarak klinik ve radyolojik özelliklerin dikkatli olarak değerlendirilmesi tiroid karsinomu olgularının gözden kaçırılmamasını sağlayabilir. Her ne kadar çalışmamızdaki olguların tamamı histopatolojik olarak karsinom tanısı almışsa da sitopatolojik olarak hepsi ‘Malign’ grupta kategorize edilememiştir. Ancak İİAS’nin ucuz ve kolay uygulanabilir olması ayrıca İİAS ile az da olsa doğrudan ‘Malign’ tanısı verilebilmesi nedeniyle tiroid lezyonlarında ilk girişimsel adım olarak kullanılmaya devam edeceği görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

1. 2000-2013 yılları arasında tiroid karsinomu tanısı almış 142 olgunun 93'üne (%65.5) İİAS uygulanmıştır.
2. Çalışmaya dahil edilen 93 olguda minimum yaş 21, maksimum yaş 81 ve yaş ortalaması 45.8 ± 12.6 'dır. Bu olguların 13'ü (%14.0) erkek ve 80'i (%86.0) kadındır. Yaş ve cinsiyet dağılımı, literatür ile uyumludur.
3. Histopatolojik tanılarına göre serimizdeki karsinomların dağılımları; 11 (%11.8) iyi diferansiye karsinom (spesifiye edilemeyen), 71 (%76.3) PK, 7 (%4.3) FK, 4 (%2.2) az diferansiye karsinom, 3 (%3.2) MK ve 2 (%2.2) diğer tip karsinomlardır. Bu veriler literatür ile uyumludur.
4. İİAS yapılmış olguların tümör boyutları; 18 olguda (%19.4) 1-5 mm, 19 olguda (%20.4) 6-10 mm, 28 olguda (%30.1) 11-20 mm, 22 olguda (%23.7) 21-40 mm ve 6 olguda (%6.5) 40 mm'den büyüktür. Tümör boyutu ≤ 10 mm olanların insidental olarak saptandığı düşüncesindeyiz. Tümör boyutu ≤ 10 mm ve > 40 mm olanların ise yanlış negatif tanıyı arttırdığı söylenebilir.
5. PK tanısı almış olgularda, literatür ile uyumlu olarak en çok mikrokarsinom varyantı (31/71, %43.7) saptanmıştır.
6. Olgularımızda karsinoma eşlik eden komponent olarak 48'inde nodüler hiperplazi (%51.6), 14'ünde Hashimoto tiroiditi (%15.1), 13'ünde nonspesifik lenfositik tiroidit (%14.0), 9'unda benign tiroid dokusu (%9.7), 5'inde folliküler adenom (%5.4) ve 4'ünde tiroide ait diğer lezyonlar (%4.3) gözlenmiştir.
7. İİAS'de 'MŞ' ve 'Malign' sitopatolojik tanısı almış 13 olgunun hepsine doğrudan total tiroidektomi uygulanmıştır.
8. İİAS yapılan olguların ameliyat mateyallerindeki tümör cerrahi sınır özellikleri patoloji raporlarında 73'ünde düzenli, 10'unda tümör devam etmekte, 9'unda tümör 1 mm ve/veya 1 mm'den daha yakın ve 1'inde ise belirsiz olarak belirtilmiştir.
9. Operasyon sırasında lenf nodu diseksiyonu olguların 31'ine uygulanmıştır. Bunların 22'sinde reaktif lenfoid hiperplazi ve 9'unda metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan lenf nodlarının 7'si PK, 1'i MK ve 1'i de diğer grup içerisinde. Literatür ile uyumlu olarak lenf nodu metastazı en çok PK'da tespit edilmiştir.

11. ‘Sitoloji 1’ tanıları ile tümör boyutunun ilişkisi ($p=0.061$) anlamlı bulunmazken ‘sitoloji 2’ tanıları arasındaki ilişki ($p<0.001$) anlamlı bulunmuştur. Farkın tümör boyutu 1-10 mm olan gruptan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Tümör boyutu 1-10 mm olan grup çıkarıldığında ise gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun mikrokarsinom olgularımızın sayıca çokluğundan ve gözlemcinin deneyiminden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

12. Patoloji raporlarındaki histopatolojik tanı ile ‘sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.275$ ve $p=0.122$).

13. Literatür ile uyumlu olarak olgularımızın 57’si soliterdir (%61.3). Çalışmamızda patoloji raporlarından elde edilen tümör odağı sayısı ile ‘sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’nin ilişkileri anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.601$ ve $p=0.168$).

14. Patoloji raporlarımızdan elde edilen tümöre eşlik eden komponentler ile ‘sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’nin ilişkileri anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.170$ ve $p=0.527$).

15. Çalışmamızda ‘sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’ arasındaki fark gözlenmezken ($p=0.522$); bu gruplar arasında orta derecede uyum saptanmıştır ($kappa=0.493$).

16. ‘Sitoloji 1’ ve ‘sitoloji 2’ gruplarının her ikisinde ‘Yetersiz’ olarak raporlanan 14 olgu mevcuttur (%15.1). Eşitlik ‘Yeterlilik kriterinin’ iyi yorumlandığını düşündürmüştür.

17. ‘Sitoloji 1’de olguların 27’si (%29.0) ve ‘sitoloji 2’de ise 25’i (%26.9) ‘Benign’ olarak kategorize edilmiştir. ‘Benign’ kabul edilen olgular arasındaki oran birbirine yakındır.

18. ‘Sitoloji 1’de olguların 9’u (%9.7) ve sitoloji 2’de ise olguların 21’i (%22.6) ‘AUS’ tanısı almıştır. Bu farklılık ‘AUS’ tanısal kriterlerinin patologlar tarafından farklı yorumlanmasına bağlı olabilir.

19. ‘Sitoloji 1’de olguların 30’u (%32.2) ve ‘sitoloji 2’de ise 17’si (%18.3) ‘FN/FNŞ’ tanısı almıştır. ‘FN/FNŞ’ tanıları arasındaki oransal farklılık, ‘AUS’ olarak tanı alanlara göre daha fazla malignite riski taşımalarına bağlanabilir.

20. ‘MŞ’, ‘sitoloji 1’de olguların 6’sında (%6.5) tanımlanırken ‘sitoloji 2’de ise 9’unda (%9.7) tanımlanmıştır.

21. ‘Malign’ tanısı her iki grupta da eşittir (%7.5). ‘Yetersiz’ ve ‘Malign’ olguların eşit sayıda olması, yeterlilik ve malignite kriterlerinin patologlar tarafından iyi algılandığını düşündürmüştür.

22. Folliküler patern gösteren karsinom tanısı almış 29 olguda (11'i iyi diferansiye karsinom, 14'ü PK folliküler varyant, 4'ü FK) 'sitoloji 1' ile 'sitoloji 2' tanıları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmezken ($p=0.560$) orta derecede uyum saptanmıştır ($kappa=0.555$). Bu olgulara 'Malign' sitopatolojik tanı verilememiştir. Bu durum folliküler paterne sahip karsinomların ancak histopatolojik olarak tanı alabilmeleriyle açıklanabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. Ed: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization of Tumours, Pathology&Genetics, Tumours of Endocrine Organs. pp. 49-124, Lyon, France, 2004.
- 2) Sarı A, Çetin R, Sarı M, Çandır Ö. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 5(4):139-145, 1998.
- 3) Crochord PM, Bain GO. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Can Med Assoc J 110:1029-32, 1974.
- 4) Ljung BM. Fine needle aspiration of the thyroid nodule. Ann Int Med 96:223-6, 1982.
- 5) Blum M, Rothschild M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold thyroid nodules. Surgical selection based on risk factors and three months supression. JAMA 243:242-4, 1980.
- 6) Esselstyn CB, Crile G. Needle aspiration and needle biopsy of the thyroid. World J Surg 2:321-7, 1978.
- 7) Friedman M, Schimaoka K, Getaz P. Needle aspiration of 310 thyroid lesions. Acta Cytol 23(3):19-24, 1979.
- 8) Acar H. Tiroid nodüllerinin tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması. Ankara Tıp Mecmuası 36:497-9, 1983.
- 9) Van Herle AJ, Rich P, Ljung BE, Ashcraft MW, Solomon DH, Keeler EB. The thyroid nodule. Ann Int Med 96(2): 221-32, 1983.
- 10) Asp AA. Fine needle aspiration of the thyroid. Use in an average healt care facility. Amer J Med 83:489-93, 1987.
- 11) Crile G. Treatment of the thyroid cysts by aspiration. Surgery 59:210-2, 1966.
- 12) Ali SZ, Cibas ES. Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi. (Çev.Ed: Önder S) s.1-167, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.
- 13) Schinstine M. A Brief Description of the Bethesda System for Reporting Thyroid Fine Needle Aspirates. Hawaii Med J 69(7):176-8, 2010.

- 14) Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopatology: A Meta-Analysis. *Acta Cytol* 56:333-339, 2012.
- 15) Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji (Çev. Ed: Başaklar AC) s. 384-7, Palme yayıncılık, Ankara, 2005.
- 16) İşgör A. Tiroit fizyolojisi. Ed: Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık, s.69-122, İstanbul, 2000.
- 17) Middlesworth VL. The thyroid gland. A practical clinical treatise. Year Book Publisheres.pp.648-75, Chicago-London, 1986.
- 18) Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. Ed: Skandalakis JE. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag, pp. 31-44, New York, USA, 1995.
- 19) Keith LM. Neck. Ed: Arthur FD. Clinically Oriented Anatomy. pp.1030-1, ST Comp, Toronto, 1995.
- 20) Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekurrent and external laryngeal nerves. Ed: CLark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. pp. 8-14, WB Saunders, Philadelphia, 1997.
- 21) Carcangiu ML. Thyroid. Ed: Mills SE. Histology for Pathologist. pp. 1129-45, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2007.
- 22) Mataracı EA. Tiroidin Neoplastik ve Nonneoplastik lezyonlarında Sitokeratin 19, HBME-1 ve Galektin-3 ekspresyonu. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
- 23) Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. Ed: Mills SE. Diagnostic Surgical Pathology. pp. 557-95, Lippincott William&Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 24) Rosai J, Tallini G. Thyroid Gland. Ed: Rosai J. Rosai and Acherman's Surgical Pathology. pp: 487-565, Mosby Company, China, 2011.
- 25) LiVolski VA. Branchial and thymic remnants in the thyroid and cervical region: an eksplanation for unusual tumors and microscopic curiosities. *Endocr Pathol* 4(3):115-9, 1993.
- 26) Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi, s.1523-4, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 1996.

- 27) Lewinski A, Bartke A, Smith NKR. Compensatory thyroid hiperplasia in hemithyroidectomized snell warf mice. *Endocrinology* 113(6):2317-2319, 1983.
- 28) Akpolat İ. Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme. *J Exp Clin Med* 29:337-348, 2012.
- 29) Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease. Ed: Sternberg SS, Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter VE, Stoller MH. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. pp.557-619, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 30) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli (Çev Ed: Sav A, Özdamar ŞÖ) 7. Basım, s.1155-1227, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009.
- 31) Gököz A. Tiroid Bezi Patolojisi. Ed: Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zengeroğlu S. *Temel Patoloji*. s.757-770, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2007.
- 32) Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. Ed: Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. pp.959-1057, Churchill Livingstone, China, 2000.
- 33) Busnardo B, De Vivo D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomed&Pharmacother* 54:322-6, 2000.
- 34) Aksoy A, Alıcı S. Tiroid nodülleri: Genel Özellikleri ve Tanı Metodları. *Van Tıp Dergisi* 4(3):187-92, 1997.
- 35) De Groot LJ. Thyroid neoplasia. Ed: De Groot. *Endocrinology*. 3th Edition, pp.834-54, , Grune&Strattion, 1995.
- 36) Schlumberg M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 338:297-306, 1998.
- 37) Lewis A, Hassel MD, Elizabeth M, Gillies MD, Dunn ST. Cytologic and Molecular Diagnosis of Thyroid Cancers: Is it time for routine reflex testing? *Cancer Cytopathol* 120:7-17, 2012.
- 38) Yalçın O, Adaş M. Tiroid Kanserinde Moleküler Biyoloji. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 28 (Ek sayı 1):42-7, 2012.
- 39) Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary Thyroid Carcinoma with Different Histological Patterns. *Chang Gung Med J* 34(1):23-34, 2011.

- 40) Huang WT, Yang SF, Wang SL, Chan HM, Chai CY. Encapsulated columnar-cell carcinoma of the thyroid: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 21:241-4, 2005.
- 41) Vayisoğlu Y, Özcan C. Tiroid Folliküler Kanseri. *J Clin Anal Med*, 2011. Doi: 10.4328/JCAM.728.
- 42) Malloy KM, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 17(1):57-70, 2008.
- 43) McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 16(5):585-93, 2011.
- 44) Rosai J. Handling of thyroid follicular patterned lesions. *Endocr Pathol* 16(4):279-83, 2005.
- 45) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US 1885-1895. *Cancer* 83(12):2638-48, 1998.
- 46) Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg* 231(3):329-38, 2000.
- 47) Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 41(6):2267-75, 1978.
- 48) Ventkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 66(2):321-30, 1990.
- 49) Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 40(5):953-8, 1996.
- 50) Agarwal S, Rao RS, Parikh DM, Borges AM, Sampat MB. Histologic trends in thyroid cancer 1969-1993: a clinico-pathologic analysis of the relative proportion of anaplastic carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* 63(4):251-5, 1996.
- 51) Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic Problems in Medullary Carcinoma of the Thyroid. *Pathol Res Pract* 191(4):332-44, 1995.

- 52) Boerner SL, Asa L. Biopsy Interpretation of the Thyroid. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2010.
- 53) Kan EK, Çolak R. Tiroit nodüllerine yaklaşım. J Exp Clin Med 29:315-20, 2012.
- 54) Erdoğan G. Tiroid glandının malign neoplazmları. Türkiye Klinikleri 3:249-54, 1985.
- 55) Gürsoy A, Erdoğan MF. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. s:45-72, İstanbul, 2012.
- 56) Diaconescu MR, Costea I, Gold M, Grigorovici M, Diaconescu S. Unusual malignant Tumors of the Thyroid Gland. Chirurgia 108(4):482-9, 2013.
- 57) Erdoğan N. Tiroid Bezi Malign Neoplazilerinde Radyolojik Yaklaşım. Ed: Başak M. Klinik gelişim. ss.53-56, İstanbul, 2010.
- 58) Bagga PK, Mahajan NC. Fine needle aspiration cytology of thyroid swellings: How useful and accurate is it? Indian J Cancer 47(4):437-42, 2010.
- 59) Bugins SP, Young JEW, Archibald SD, Chen VS. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. Am J Surg 152 (4):411-6, 1986.
- 60) Özdamar ŞO, Uğuz AH. Sitopatoloji. Ed: Koparal AT. Genel Patoloji. Anadolu Üniversitesi, s:79-80, Eskişehir, 2010.
- 61) Sanchez MA, Stahl RE. The Thyroid, Parathyroid and Neck Masses Other Than Lymph Nodes. Ed: Koss LG. Koss' Diagnostic Cytology. pp.1148-77, Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2006.
- 62) Dündar E, Paşaoğlu Ö, Kebapçı M, Bildirici K. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. T Klin Tıp Bilimleri 22:14-17, 2002.
- 63) Ingbar HS, Brauerman EL. Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB, Lippincott Company, 1989.
- 64) Yang J, Scnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine needle Aspiration of a Thyroid Nodules: A Study of 4703 Patients with Histologic and Clinical Correlations. Cancer 111(5):306-15, 2007.
- 65) Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubliet PM, Gawande AA, Moore FD, Kim BW, Nosè V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-Term Assessment of a Multidisciplinary Approach to Thyroid Nodule Diagnostic Evaluation. Cancer 111(6):508-16, 2007.

- 66) Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA. Post-thyroid FNA Testing and Treatment options: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36(6):442-8, 2008.
- 67) Orija IB, Piñeyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract* 13(7):735-42, 2007.
- 68) Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Assessment of nondiagnostic ultrasound guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 87(11):4924-7, 2002.
- 69) MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol* 40(3):423-8, 1996.
- 70) Tamez-Pérez HE, Gutiérrez-Hermosillo H, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, González- González G, Guzman-López S, Tamez-Pérez AL, Mora-Torres NE, González-Murillo EA. Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: outcome in surgical treatment. *Rev Invest Clin* 59(3):180-3, 2007.
- 71) Pitman MB, Abele J, Ali S, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, Powers CN, Randolph G, Renshaw A, Scoutt L. Techniques for Thyroid FNA: A synopsis of national cancer institute thyroid fine needle aspiration state of science conference. *Diagn Cytopathol* 36(6):407-24, 2008.
- 72) Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 60(3):244-50, 2007.
- 73) Iared W, Shigueoka DC, Cristofoli, JC, Andriolo R, Atallah AN, Ajzen SA, Valente O. Use of Color Doppler Ultrasonography for the Prediction of Malignancy in Follicular Thyroid Neoplasms: systemic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 29(3):419-25, 2010.
- 74) Faquin WC. Diagnosis and Reporting of Follicular-Patterned Thyroid Lesions by Fine Needle Aspiration. *Head Neck Pathol* 3(1):82-5, 2009.
- 75) Stelow EB, Bardales RH, Crary GS, Gulbahce HE, Stanley MW, Savik K, Pambuccian SE. Interobserver variability in thyroid fine-needle aspiration

- interpretation of lesions showing predominantly colloid and follicular groups. *Am J Clin Pathol* 124(2):239-44, 2005.
- 76)** Clary KM, Condel JL, Liu Y, Johnson DR, Gryzbicki DM, Raab SS. Interobserver variability in the fine needle aspiration biopsy diagnosis of follicular lesions of the thyroid gland. *Acta Cytol* 49(4):378-82, 2005.
- 77)** Goldstein RE, Netterville JL, Burkery B, Johson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 235(5):656-62, 2002.
- 78)** Thompson LDR. Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland. Ed: Thompson LDR. *Endocrine Pathology*. pp.77-145, Churchill Livingstone Elsevier, China, 2006.
- 79)** Berezowski K, Jovanovic I, Sidawy M. Thyroid. Ed: Sidawy MK, Ali SZ. *Fine Needle Aspiration Cytology*. pp.37-71, Churchill Livingstone Elsevier, China, 2007.
- 80)** Buley ID. The Thyroid gland. Ed: Gray W, McKee GT. *Diagnostic Cytopathology*. pp.577-603, Elsevier Science, China, 2003.
- 81)** Grotkowski CE. Thyroid Aspiration Cytology. Ed: Atkinson BF. *Atlas of Diagnostic Cytopathology*. pp.531-63, WB Saunders Company, Pennsylvania, USA, 1992.
- 82)** Özardalı İ, Ünlü Y, Bitiren M. Papiller tiroid kansinomlarında sitolojik bulgular. *Genel Tıp Dergisi* 9(1):5-8, 1999.
- 83)** Arslan MS, Delibaşı T, Şahin M. Tiroid kanserleri. *İç hastalıkları dergisi* 18:41-8, 2011.
- 84)** Adaş G, Adaş M, Özülker F, Akçakaya A. Tiroid kanserleri. *Ok Meydanı Tıp Dergisi* 28(1):26-64, 2012.
- 85)** Rezanko TA. Tiroid İİAS ve papiller lezyonlar dışındaki İİAS bulguları. *Ege Patoloji Derneği, Kurs 3:Tiroid patolojileri*, 26 Mart 2011.
- 86)** LiVolsi VA. Well Differatiated Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol* 8(5):281-8, 1996.
- 87)** Mazzaferri EL and Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck

- ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid* 18: 597-602, 2008.
- 88)** Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg* 144: 649-55, 2009.
- 89)** Kılıç AY, Sayek İ. Diferansiye Tiroit Karsinomlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tiroidektominin Yeri. Ed: İşgör A. Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. s.405-9, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2000.
- 90)** Arısoy K, Köksoy FN, Gönüllü D, İğdem AA, Kuru B. Nodüler guatr nedeniyle total tiroidektomi yapılmış ve tiroid kanseri saptanmış hastalarda kanserin dominant nodül ile ilişkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 28(4):182-5, 2012.
- 91)** Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologist, Associazione Medici Endocrinogi, and European Thyroid Association medical guideliness for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 33(5 suppl):51-6, 2010.
- 92)** Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 237(3):794-800, 2005.
- 93)** American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guideliness for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19(11):1167-214, 2009.
- 94)** Cipolla C, Sandonato L, Graceffa C, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, Latteri S, Latteri MA. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 71(10):874-8, 2005.

- 95)** Block MA, Dailey GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. Am J Surg 146(1):72-6, 1983.
- 96)** VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of Diagnostic Qualifiers for Thyroid Fine-Needle Aspirations With Atypia of Undetermined Sinificance. Am J Clin Pathol 136(4):572-7, 2011.
- 97)** Löwhagen T, Granberg P, Lundell G, Skinnari P, Sunblad R, Williams JS. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg Clin North Am 59(1):3-18, 1979.
- 98)** Karataş A, Giray S, Peker Ö, Aydın Ö, İnce U, Alagöl F, Düren M, Azizerli HD. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları. Ulusal Cerrahi dergisi 25(3):92-6, 2009.
- 99)** İnan G, Sert S, Bircan S, Karahan N, Çiriş İM, Başpınar Ş, Kapucuoğlu N. Tiroid lezyonlarında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması. SDÜ Tıp Fak Dergisi 13(4):27-31, 2006.

8. EKLER

Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi

	Biyopsi no	Sitoloji no	Histopatolojik Tanı
1	B-2040/2002	S-291/2002	PK
2	B-2596/2002	S-1800/2002	PK
3	B-3076/2002	S-2721/2002	PK
4	B-617/2003	S-1802/2002	PK
5	B-1455/2003	S-3399/2002	PK
6	B-1928/2003	S-1662/2003	PK
7	B-2044/2003	S-1630/2003	PK
8	B-124/2005	S-2904/2004	MK
9	B-519/2005	S-2252/2004	PK
10	B-3740/2005	S-2785/2005	PK
11	B-488/2006	S-2279/2005	PK
12	B-1970/2006	S-1348/2006	PK
13	B-2302/2006	S-1807/2006	Karsinom infiltrasyonu
14	B-2390/2006	S-866/2006	FK
15	B-3910/2006	S-2939/2006	İyi diferansiye karsinom
16	B-1677/2006	S-2981/2006	Az diferansiye karsinom
17	B-2668/2007	S-1197/2007	PK
18	B-3796/2007	S-432/2007	İyi diferansiye karsinom
19	B-2858/2007	S-2343/2007	FK
20	B-5519/2007	S-2189/2007	PK
21	B-2237/2008	S-333/2008	PK
22	B-2476/2008	S-1534/2008	PK
23	B-4664/2008	S-2989/2008	PK
24	B-5262/2008	S-2970/2008	PK
25	B-1445/2009	S-4800/2008	FK
26	B-1750/2009	S-322/2009	PK
27	B-4118/2009	S-2050/2009	PK
28	B-7770/2009	S-5091/2009	MK
29	B-1959/2010	S-961/2010	PK
30	B-2036/2010	S-3107/2009	PK
31	B-4510/2010	S-2838/2010	PK
32	B-6177/2010	S-2478/2009	PK
33	B-6673/2010	S-3304/2010	Az diferansiye karsinom
34	B-7617/2010	S-2515/2010	PK
35	B-7770/2010	S-4167/2010	İyi diferansiye karsinom
36	B-1830/2011	S-732/2011	PK
37	B-2731/2011	S-398/2011	İyi diferansiye karsinom
38	B-2753/2011	S-3554/2009	PK
39	B-3331/2011	S-731/2011	PK
40	B-5497/2011	S-3038/2011	PK
41	B-6790/2011	S-3504/2011	FK
42	B-6835/2011	S-2786/2011	PK

43	B-8633/2011	S-1728/2011	PK
44	B-8788/2011	S-4401/2011	PK
45	B-9002/2011	S-5163/2011	PK
46	B-9052/2011	S-4615/2011	PK
47	B-9093/2011	S-4700/2011	PK
48	B-1508/2012	S-620/2012	PK
49	B-1748/2012	S-274/2012	PK
50	B-1828/2012	S-435/2012	PK
51	B-1930/2012	S-614/2012	PK
52	B-2685/2012	S-1162/2012	PK
53	B-3345/2012	S-263/2012	PK
54	B-5473/2012	S-1626/2012	PK
55	B-5693/2012	S-2026/2012	PK
56	B-6094/2012	S-2144/2012	İyi diferansiye karsinom
57	B-7129/2012	S-3837/2012	PK
58	B-7217/2012	S-2471/2007	PK
59	B-7359/2012	S-3605/2012	PK
60	B-7403/2012	S-3090/2012	PK
61	B-7822/2012	S-3819/2012	PK
62	B-8193/2012	S-4032/2012	PK
63	B-8353/2012	S-3423/2012	PK
64	B-10/2013	S-4658/2012	PK
65	B-1340/2013	S-4545/2012	PK
66	B-1850/2013	S-4099/2011	PK
67	B-1955/2013	S-971/2013	PK
68	B-1990/2013	S-248/2013	PK
69	B-2180/2013	S-859/2013	PK
70	B-3376/2013	S-1447/2013	PK
71	B-2641/2013	S-1090/2013	İyi diferansiye karsinom
72	B-2688/2013	S-985/2013	İyi diferansiye karsinom
73	B-2941/2013	S-1193/2013	PK
74	B-3018/2013	S-915/2013	PK
75	B-3289/2013	S-1606/2013	PK
76	B-3843/2013	S-1399/2013	PK
77	B-3932/2013	S-1827/2013	PK
78	B-4111/2013	S-1632/2013	PK
79	B-4497/2013	S-2149/2013	PK
80	B-4700/2013	S-2024/2013	PK
81	B-5470/2013	S-1549/2013	PK
82	B-6266/2013	S-3032/2013	İyi diferansiye karsinom
83	B-6794/2013	S-3481/2013	Karsinom infiltrasyonu
84	B-7067/2013	S-3645/2013	PK
85	B-7099/2013	S-3033/2013	PK
86	B-7391/2013	S-3730/2013	İyi diferansiye karsinom
87	B-7812/2013	S-4192/2013	PK
88	B-7839/2013	S-3910/2013	PK
89	B-8085/2013	S-3019/2013	MK
90	B-8106/2013	S-3804/2013	PK

91	B-8209/2013	S-4268/2013	PK
92	B-8361/2013	S-1164/2013	İyi diferansiye karsinom
93	B-8273/2013	S-4589/2013	İyi diferansiye karsinom

Ek 2. Etik kurul kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 31/07/2013
TOPLANTI NO : 2013/12

KARARLAR :

- 9- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2013-74-31/07 Protokol no'lu "Tiroid Karsinomu Olgularında İnce İğne Aspirasyonu Bulguları" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sağık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı