T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

"VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ'NDEKİ TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYONLARININ BETHESDA RAPORLAMA SİSTEMİ'NE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİTO-HİSTOPATOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI"

Dr. Mehmet Selim ARVAS
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Zehra AKMAN İLİK

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

“VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ'NDEKİ TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYONLARININ BETHESDA RAPORLAMA SİSTEMİ’NE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİTO-HİSTOPATOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI”

Dr. Mehmet Selim ARVAS
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Zehra AKMAN İLİK

VAN-2022

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama çok değerli katkılar sunan, tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Zehra AKMAN İLİK'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışmada deneyimlerinden faydalandığım, tezime olan katkıları ve destekleri ile her zaman yanımda olan, bilgi birikimi ve yardımlarını esirgemeyen bölüm başkanımız değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ARAS'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin büyük bir kısmında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan BAYRAM ve Dr. Öğr. Remzi ERTEN'e ve ayrıca çok kısa bir süre birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖTER ALMALI'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Nuh İLAİZ, Dr. Fatma AYAZ YALINKILIÇ, Dr. Feyruz KARAKOYUN, Dr. Bilal TUNÇTÜRK ve Dr. Ümmügülsüm TUNÇTÜRK, Uzman Dr. Elif KOLAY BAYRAM'a, ayrıca patolojinin mutfak kısmında yer alan ve ekip ruhu ile bizlere destek olan patoloji teknikerleri, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Hayat mücadelesini birlikte göğüslediğim sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerim, babama ve varlığını hep aradığım canım anneme minnettarım.

Hayat yolunu birlikte yürüdüğüm ve her zorluğu birlikte göğüslediğim, eğitimim son demlerinde hayatımda yer edinen, değerli destekleri ile yanımda olan kıymetli eşime Esma'ya teşekkürü borç bilirim

Dr. Mehmet Selim ARVAS

VAN-2022

ÖZET

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1-3'ünü oluşturmaktadır. Ancak hem dünyada hem de ülkemizde sıklığı giderek artmaktadır. Bethesda sistemi 2017 yılında bazı noktalarda revize edildi. Bu çalışmada bölümümüzde 2015-2021 yılları arasında tanı alan tiroid aspirasyonlarını Bethesda sistemi'ne göre sınıflandırarak arşivlemeyi, yıllara göre tanı karşılaştırmasını yapmak ve sonrasında aspirasyon sonuçlarını mevcutsa histopatolojik tanılar ile korelasyonunu değerlendirmeği amaçladık. Literatür taramalarımızda Van yöresinde böyle bir çalışmaya rastlamadık. Bu veriler ile mevcut literatür ve diğer merkezlerin verileri ile karşılaştırarak bölgenin büyük merkezlerinden olan hastanemizin aspirasyon prediktif değerlerinin ortaya konması amaçladık.

Çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi'ne Ocak 2015-Eylül 2021 yılları arasında başvuran ve Tiroid ince aspirasyon sitolojisisi (TİİAS) yaptıran hastalar dahil edilerek göre arşiv taraması yapıldı. Biyopsi sonrası cerrahi müdahele yapılan histopatolojik tanıları olan vakalar arşivden seçilerek çalışmamıza dahil edildi. TİİAS yapılan olgular Bethesda sistemi'ne göre kategorize edilerek sınıflandırıldı; sitopatolojik tanılar karşılaştırıldı; her tanı için malignite oranları hesaplandı. Merkezimizde Ocak 2015-Eylül 2021 yılları arasında 6969 hasta TİİAS yaptırdığı tespit edildi. TİİAS yapılmış hastanın 1607(%23)'nün histopatolojik tanısının olduğu saptandı. TİİAS sonuçları %22,4'ü nondiognostik, %50,8'ne benign, %15,2'i Önemi belirsiz atipi (ÖBA), %2,2'i FN/FNŞ, %5,9'u malignite şüphesi, %3,6'sı malign pozitif olarak saptanmıştır. Bethesda sistemine göre nondiagnostik İİAS sonucu olan 108 olgunun 78'i benign, 30' malign histopatolojik tanısı almış ve malignite risk oranımız (ROM) %27.8'dir. Benign İİAS sonucu olan 629 olgunun 574'i benign, 55'i malign histopatolojik tanısı almış ve ROM %8.7'dir. ÖBA İİAS sonucu olan 215 olgunun 131'i benign, 84'i malign histopatolojik tanısı almış ve ROM %39,1'dir. FN/FNŞ İİAS sonucu olan 113 olgunun 52'i benign, 61'i malign histopatolojik tanısı almış ve ROM %54'dir. Malignite şüphesi İİAS sonucu olan 328 olgunun 63'i benign, 265'i malign histopatolojik tanısı almış ve ROM %80'dir. Malign İİAS sonucu olan 214 olgunun 13'ü benign, 201'i malign histopatolojik tanısı almış ve ROM %93,9'dur. İİAS sonrası cerrahi müdahele yapılan1607 hastanın 911'ine (%56.7) benign tiroid hastalıkları, 696'sine (%43.3) ise malign tiroid tanısı konulmuştur. Tanısal İİAS sitolojik tanı grupları malignite şüphesi ve malignite tanıları bir olarak gruplandırılıp sitolojik benign hastalık grubu ile kıyaslandığında, İİAS'nin duyarlılığı %89,4, özgüllüğü %88,3, PPD %86, NPD %91,3 ve doğruluk oranı ise %88,8 olarak hesaplanmıştır. Bu sınıflamaya göre yapılan Kappa analiz sonuçlarına göre İİAS ile nihai histopatolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde (yeterli) bir uyumluluk olduğu saptandı (κ=0,774; $p<0.001$).

Bölümüzde tiroid İİAS'lerdeki en önemli problem Nondiagnostik ve ÖBA oranımızın yüksek olmasıdır. Bu durumun önüne geçmek için yapılacak İİAS'lerin deneyimli kişiler tarafından USG eşliğinde yapılması, nodülün farklı yerlerinden çoklu örneklem yapılması ve prepasyon sorunların önüne geçilmesi gerekmektedir. ÖBA ROM oranımız (%39,1) literatürden fazla bulunmuştur. ÖBA tanısı alan olgularımızın malignite açısından literatürde bildirilen ve önerilenden daha fazla malignite kuşkusu

içermesi nedeniyle merkezimizde radyolojik özelliklerin de dikkate alındığı yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, tiroid tümörleri, tiroid ince iğne sitolojisi, Bethesda

ABSTRACT

Thyroid cancer is consisted the 1-3% of all malignancies but its prevalence is increasing in the world, both in our country. In 2017, Bethesda classification revised so we aimed to re-classify our cases according to this revised classification. Also we evaluate the accuracy of our FNA results with comparing final histopathologic diagnosis. As our hospital is one of the major health complexes in the East part of the country, this study provided us an opportunity to compare this regions results with the literature. It is also the first study of this region also. We analyzed 6969 patients who had thyroid fine needle aspiration (FNA) the years between 2015 January- 2021 September retrospectively. We found that 1607 patients had undergone surgery after FNA from our hospital database. When we classified our FNA results, we had 22,4% non-diagnostic, 50,8% benign, 15,2% atypia with undeterminate significance (AUS), 2,2% suspicious for follicular neoplasm (SFN), 5,9% suspicous for malignancy (SM) and 3,6% malignant. We had 108 cases with ND FNA and final diagnoses were benign for 78 and malignant for 30 of them. Risk of malignancy for this category was 27,8%. Final diagnoses for cases with benign FNA results (n=629) were malignant for 55, and benign for 574 of them. ROM was 8,7% for benign FNA category. For AUS category, there were 215 cases and 131 of them had benign histopathology, while 84 of them had malignancy on resection specimens. ROM fort this category was 39,1%. Sixty one of the cases with SFN FNA result (n=113) had malignancy; 52 of them had benign conditions. ROM for SFN FNA category was 54. Sixty three benign histopathologic diagnosis were made from 328 cases SM FNA category, while 265 of them had malignant final diagnosis. SM category ROM was 80%. At last, there were total number of 214 with malignant FNA results and 201 of them had malignant histopathology. Thirteen cases had benign conditions on resection specimen. ROM was 93,9% for malignancy category. From cases who had undergone surgery after FNA evaluation (n=1607), 911 of them (56,7%) had benign thyroid disease and 696 of them (43,3%) had malignant thyroid disease. We grouped SM and malignant FNA categories together and compare this group with the benign FNA results and statistical analysis revealed 89,4% sensitivity and 88,3% specifity. Posisitve predictive value was 86% and negative predictive value was 91,3%. The accuracy was calculated 88,8%. Kappa analysis demonstrated a high correlation with FNA and final histopathologic diagnosis(κ=0,774).

According to this results, we provided ROM of our FNA results. Our major challenges for FNA results were AUS and ND categories. We have higher percentage for ND category than the recommended ratios. To our opinion, ultrasound guided FNA will provide us more cellular and diagnostic slides and lower this ratio. Exprerienced clinicians, multiple samples from one nodüle and optimising the preparation process were the other key elements for handling this problem. We also found our ROM for AUS category (39,1%) higher than the other studies in the literature. For our center, AUS category can lead to consultation of the cytologic material or even resection if the radiologic findings are suspucious also. New studies with radiologic correlation were needed for our center.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, observations, thyroid tumors, thyroid fine needle cytology, Bethesda reporting system

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
ÖZET II
ABSTRACT III
İÇİNDEKİLER IV
KISALTMALAR VII
ŞEKİLLER DİZİNİ IX
TABLOLAR DİZİNİ XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tirod Bezinin Embriyolojisi 2
2.2. Tiroid Bezinin Anatomosi 2
2.3. Tiroid Histolojisi 5
2.4. Tiroid Fizyolojisi 7
2.4.1. Hipertiroidi ve hipotiroidi nedenleri 8
2.5. Tiroid Bezinin Patolojisi 9
2.5.1. Hiperplaziler 9
2.5.1.1. Graves hastalığı (Diffüz toksik guatr) 9
2.5.1.2. Nodüler hiperplazi 10
2.5.2. Tiroiditler 11
2.5.2.1. Hashimato tiroiditi 11
2.5.2.2. Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi) 12
2.5.2.3. Subakut lenfositik (Postpartum) tiroiditi 13
2.5.2.4. Riedel tiroiditi 13
2.5.2.5. Akut süpüratif tiroidit 13
2.5.3. Tiroid tümörleri 13
2.5.3.1. Folliküler adenom 15
2.5.3.2. Hiyalinize trabeküler tümör 16
2.5.3.3. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NİFT-P) 16
2.5.3.4. Tiroid karsinomları 19
2.5.3.4.1. Papiller tiroid karsinom 19
2.5.3.4.2. Folliküler karsinom 28

2.5.3.4.3. Hurthle hücreli tümörler 31
2.5.3.4.4. Az diferansiye tiroid karsinom 32
2.5.3.4.5. Anaplastik/Andifferansiye karsinom 33
2.5.3.4.6. Medüller karsinom 34
2.5.3.4.7. Tiroid lenfoması 36
2.6. Tiroid Tümörlerinde Tanı Yöntemleri 36
2.6.1. Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi 36
2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Sitolojilerinin Yorumlanması 36
2.7.1. Nondiagnostik/Yetersiz 38
2.7.2. Benign 41
2.7.3. Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz folliküler lezyon 44
2.7.4. Folliküler neoplazi/Folliküler neoplazi şüphesi 46
2.7.4.1. Hurtle hücreli varyant folliküler neoplazi/Hurtle hücreli şüphesi 49
2.7.5. Malignite şüphesi (MŞ) 51
2.7.6. Malign kategorisi 53
2.7.6.1. Papiller tiroid karsinom 53
2.7.6.1.1. Folliküler varyant 54
2.7.6.1.2. Makrofolliküler varyant 54
2.7.6.1.3. Kistik varyant 55
2.7.6.1.4. Onkositik varyant 55
2.7.6.1.5. Warthin benzeri varyant 55
2.7.6.1.6. Uzun hücreli (tall cell) varyant 55
2.7.6.1.7. Kolumnar hücreli varyant 55
2.7.6.1.8. Hyalinize trabeküler tümör 56
2.7.6.2. Medüller tiroid karsinomu 60
2.7.6.3. Az differansiye tiroid karsinomu 60
2.7.6.4. Andifferansiye/Anaplastik tiroid karsinomu 61
2.7.7. Skuamöz hücreli karsinom 62
2.7.8. Metastatik tümörler ve lenfoma 62
3. GEREÇ VE YÖNTEM 63
3.1. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi 64
4. BULGULAR 65
5. TARTIŞMA 74

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 83
KAYNAKÇA 86

KISALTMALAR

a. : Arter
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ATA : American Thyroid Association
BBA : Büyük büyütme alanı
CK : Cytokeratin
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
FA : Folliküler adenom
FK : Folliküler karsinom
FN : Folliküler neoplazi
FNŞ : Folliküler neoplazi şüphesi
FVPTK : Folliküler varyan papiller tiroid karsinom
H&E : Hematoksilen&Eozin
HHA : Hurthle hücreli adenom
HHK : Hurthle hücreli karsinom
HHN : Hurthle hücreli neoplazi
HHNŞ : Hurthle hücreli neoplazi şüphesi
HT : Hashimato tiroiditi
HTT : Hiyalin
ize trabeküler tümör
IAC : International Academy of Cytology
İİAS : İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
İHK : İmmünhistokimyasal boyama
MGG : May Grunwald / Giemsa
MTK : Medülller tiroid karsinomu
MŞ : Malignite şüphesi
n. : Nervus
NİFT-P : Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör
ND/Y : Nondiagnostik/Yetersiz
NPV : Negatif prediktif Value

ÖBA/ÖBFL : Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz folliküler lezyon
PAP : Papanicolaou
PTK : Papiiler tiroid karsinomu
PPV : Pozitif Prediktif Value
ROM : Risk Of Malignancy
ROSE : Rapid On-Site Evaluation
Sd : Standart deviation
T3 : Triiyodotironin
T4 : Tiroksin
TİİAS : Tiroid ince iğne aspirasyon sıvısı
TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH : Tiroid stimülan hormon
USG : Ultrasonografi
v. : Ven
WHO : World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (Önden görünüm) 4

Şekil 2. Tiroid bezinin normal mikroskopik görünümü (Mavi ok kolloidal materyal, siyah ok follikül epiteli) (Hematoksilen&Eozin (H&Ex200). 6

Şekil 3. Tiroid bezinin normal mikroskopik görünümü (H&Ex100). 6

Şekil 4. Graves hastalığının mikroskopik görünümü (A: H&Ex100, B: H&Ex400). 10

Şekil 5. Multinodüler guatrda çevre tiroid parankimi ile fibröz kapsül ile ayrılmış nodüler oluşum (H&Ex40). 10

Şekil 6. Hashimato tiroiditi: Tiroid parankimi içinde germinal merkezleri izlenen yaygın lenfoid follikül oluşumlarının mikroskopik görünümü (H&Ex40). 11

Şekil 7. De Quervain tiroiditi mikroskopik görünümü (Okla gösterilen yerler fibröz doku içinde multinükleer dev hücreler) (H&Ex100). 12

Şekil 8. Tiroid tümörlerinin WHO 2017 sınıflaması (40). 14

Şekil 9. Folliküler adenomda kalın fibröz kapsülle çevre tiroid parankiminden ayrılmış ve farklı mimariye sahip mikroskopik görünümü (H&Ex40). 15

Şekil 10. NİFT-P'in nükleer berraklaşma ve nükleer membran düzensizliği özelliklerinin gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400). 18

Şekil 11. NİFT-P ince kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrı farklı mimarı paterne sahip mikroskopik görünümü (H&Ex40). 18

Şekil 12. PTK'nın nükleer berraklaşma, nükleer membran kalınlığında artma, nükleer kontür düzensizliği ve okla gösterilen nükleer yarıklanmayı gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400). 21

Şekil 13. Tiroid papiller karsinom İHK'sal HBME-1 pozitfiliği (A) (HBME-1 x40), CD 56 negatifliği (B) (CD56 x40). 21

Şekil 14. Tiroid papiller karsinom klasik varyant vasküler korları olan papiller yapıları gösteren mikroskopik görünümü. (A:H&Ex40, B: H&Ex200). 22

Şekil 15. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomun mikroskopik görünümü (H&Ex400). 23

Şekil 16. Kapsül invazyonu izlenen papiller mikrokarsinom mikroskopik görünümü (H&Ex40). 24

Şekil 17. Tall cell (yüksek kolumnar hücreli) varyant PTK'nın mikroskopik görünümü (A:H&Ex100, B: H&Ex400). 25

Şekil 18. Onkositik varyant PTK'da nükleer berraklaşma izlenen geniş eozinifilik sitoplazmalı tirositlerin mikroskopik görünümü (H&Ex400). 25

Şekil 19. Folliküler lezyonlarda kapsüler invazyon (Kİ) kriterleri (64). 29

Şekil 20. Folliküler lezyonlarda vasküler invazyon (Vİ) kiriterleri. (Tümörün damar duvarına penetrasyonu ve damar duvarının buna reaksiyonu olan trombüs gelişimi şeklinde görülür) (64). 30

Şekil 21. Foliküler karsinom kapsül invazyonu gösteren mikroskopik görünümler (Oklar) (A+B: H&Ex40). 31

Şekil 22. Hurthle hücreli adenomda onkositik hücrelerin mikroskopik görünümü (A:H&Ex400, B: H&Ex40). 32

Şekil 23. Anaplastik karsinom yaygın mitotik aktiviteye (Oklar) sahip pleomorfik görünüme sahip tirositlerden oluşan mikroskopik görünümü (H&Ex400). 34

Şekil 24. Medüller karsinomda nest yapan yuvaları gösteren mikroskopik görünümü (A: H&Ex40). Medüller karsinomda Kalsitonin pozitifliği (B: Kalsitonin x40). 35

Şekil 25. Medüller karsinomda hiperkromatik, yoğun granüler kromatin paternli, tuz-biber manzarası gösteren atipik hücrelerini gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400). 35

Şekil 26. Non-diagnostik tanısı alan histoyasitlerden (Mavi ok) zengin multinükleer dev hücre (Siyah ok) içeren kistik nodül (PAPx400). 39

Şekil 27. Non-diagnostik tanısı alan histoyasitlerden ve nötrofil lökositlerden zengin yayma (PAPx400). 40

Şekil 28. Zeminde kaldırım taşı manzarası görünümüne sahip kollaidal materyal izlenen yayma (PAPx40). 40

Şekil 29. Multinükleer dev hücre (PAPx400). 41

Şekil 30. Çok sayıda makrofollikül oluşturan tirosit gruplarının izlendiği benign yayma (MGG x40). 43

Şekil 31. Birbirine eşit mesafede bulunan uniform görünümde tirositler (MGG x200). 43

Şekil 32. Sulu kolloidal materyal ile kaplı zemin (MGG x40). 44

Şekil 33. Hiposellüler yaymada nükleer üst üste binme, hafif nükleer kontür düzensizliği ve hiperkromazi izlenen kalabalık tirosit grubu (PAP x400). 46

Şekil 34. FN/FNŞ tanısı konulmuş çok sayıda mikrofolliküler paterne sahip tirosit grupları (MGG X200). 48

Şekil 35. FN/FNŞ tanısı konulmuş yaymada hücrelerin nükleusların hafif büyüdüğü ve yer yer overlappingin olduğu mikrofolliküler paterne sahip tirosit grupları (MGG X400). 48

Şekil 36. Büyük santral veya eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu, pleomorfizm gösteren onkositik sitoplazmalı hücre gruplarının izlendiği yayma (PAPx200). 50

Şekil 37. Büyük santral veya eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu, nükleus sitoplazma oranı yer yer artmış ve nükleol belirginliği onkositik sitoplazmalı hücre gruplarının izlendiği yayma (MGG x400). 50

Şekil 38. Hiposellüler yaymada nükleer üst üste binme, nükleer büyüme ve nükleer kontür dzensizliği izlenen tirosit grupları (PAP x400). 52

Şekil 39. Orta derecede sellüler yaymada nükleuslarda üst üste binme, nükleer büyüme ve nükleer kontür dzensizliği izlenen tirosit grupları (MGG x400). 53

Şekil 40. Papiller tiroid karsinoma ait vasküler korları şeçilebilen papiller yapılar (PAP x40). 56

Şekil 41. Hipersellüler yaymada PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren yayma (PAP x200). 57

Şekil 42. PTK'nın nükleer özellikerlinden olan intranükleer psödoinklüzyon (Siyah ok) ve nükleer çentiklenme (Mavi oklar) içeren yayma (PAP x400). 57

Şekil 43. PTK'nın nükleer özellikerlinden olan intranükleer psödoinklüzyon içeren yayma (PAP x400). 58

Şekil 44. PTK'nın nükleer büyüme, kontür düzensizliği pleomorfizm özellikeri içeren yayma (PAP x400). 58

Şekil 45. Genellikle karsinomlarda görülen hipodens sakızımsı kolloid (MGG x40). 59

Şekil 46. PTK'nın nükleer özelliklerinden olan periferal nükleol (ok) içeren hipersellüler yayma (MGG x400). 59

Şekil 47. Medüller karsinomda tek tek düşmüş, plazmositoid, poligonal, yuvarlak veya iğsi şekilli görünüme sahip, yer yer pleomorfizm gösteren hücrelerden oluşan yayma (PAP x400). 60

Şekil 48. Anaplastik tiroid karsinomun histopatolojik tanısı almış hastanın bizar nükleuslu pleomorfik görünümde hücrelerden oluşan sitolojik yayması (MGG x400). 61

Şekil 49. Anaplastik tiroid karsinomun histopatolojik tanısı almış hastanın bizar nükleuslu pleomorfik görünümde hücrelerden oluşan sitolojik yayması (MGG x400). 62

Şekil 50. İİAS tanı grupları. 69

Şekil 51. Yıllara göre tiroid kanseri oranı. 70

Şekil 52. Bethesda sitolojik tanı kategorilerinin benign/malign histopatolojik Tanı kategorilerine dağılımı (I: Nondiagnostik, II: Benign, III: ÖBA, IV: FN/FNŞ, V: Malignite şüphesi, VI: Malign). 71

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hipertiroidi ve hipotiroidi nedenleri 9

Tablo 2. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi 14

Tablo 3. Tiroid papiller karsinomu varyantları 22

Tablo 4. Bethesda sınıflandırması (2009) 37

Tablo 5. 2017 bethesda sistemi malignite riski oranları 37

Tablo 6. 2009 ve 2017 Bethesda sistemleri malignite risk oranları 38

Tablo 7. Bethesda sınıflandırmasında farklı kategorilerde önerilen klinik yaklaşım 38

Tablo 8. Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri (N=6969) 65

Tablo 9. Sitoloji ve histopatoloji tanısına göre olguların yaş ortalamaları (N=6969) 65

Tablo 10. Yaş gruplarına göre olguların sitoloji ve histopatoloji tanısı (N=6969) 66

Tablo 11. Cinsiyet durumuna göre olguların sitoloji ve histopatoloji tanısı 66

Tablo 12. Histopatolojik bütün tanılar (N=1607) 67

Tablo 13. Malign histopatolojik tanılar (N=696) 67

Tablo 14. Papiller tiroid kanseri alt tipleri (N=659) 68

Tablo 15. Benign histopatolojik tanılar (N=911) 68

Tablo 16. İnce iğne aspirasyon sitolojisi (iias) sonucu bethesda sınıflandırması (N=6969) 69

Tablo 17. Yıllara göre sitoloji tanısı (N=6969) 70

Tablo 18. Yıllara göre tiroid kanseri oranı (N=1607) 70

Tablo 19. İİAS tanı sonucuna göre malignite risk oranları 71

Tablo 20. Hitopatolojik tanısı olan olgulardaki İİAS tanıları içinde benign ve malign sitolojilerin tanı değeri sonuçları (N=1607) 72

Tablo 21. Hitopatolojik tanısı olan olgulardaki İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=843) 72

Tablo 22. Tanısal İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=1499) 73

Tablo 23. Tanısal İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=1171) 73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal yetişkin tiroid bezi yaklaşık 20 gram ağırlığında ve iki lobla birlikte istmustan oluşan endokrin organlardan biridir (1). Tiroid bezinde görülen hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sık görülen hastalıkların başında gelmektedir (2).

Tiroid hastalıklarının en sık görüleni tiroid nodülleridir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ilk başta anamnez ve fizik muayene ile başlamaktadır. Daha sonra laboratuvar tiroid hormon seviyelerine ve ultrasonografiye başvurulabilir. Ancak nodülün malignite kuşkusu kesin olarak dışlanamazsa İnce iğne aspirasyon sitolojisi' ne (İİAS) başvurulur (3-5). Tiroid nodüllerinde asıl olan nodülün benign ya da malign ayrımını yapmak ve buna göre gerekli olan medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerini belirlemektir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan İİAS incelemesi operasyon gerekliliğini ortaya koymada çok değerli, ucuz ve pratik bir yöntemdir (6, 7).

Patologların tiroid İİAS yorumlarının klinisyen için açık, net ve anlaşılır olması gerekmektedir. Bethesda Sistemi'nden önce, tiroid İİAS değerlendirilmesinde klinikler arasında farklı yaklaşımlar ve değerlendirmeler bulunmasından dolayı karışıklıklar oluşmaktaydı. Bu karışıklıklara son vermek için Amerika Birleşik Devletleri'nde Ekim 2007'de bir grup klinisyen ve patolog Bethesda sistemini tanımladı. Bethesda sistemi tanısal olarak 6 kategoriye ayrılmıştır. Günümüzde Bethesda sistemi tiroid nodüllerinin İİAS sitopatolojik değerlendirilmesinde birçok klinik tarafından kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (5, 8).

Bu çalışmada bölümümüzde 2015-2021 yılları arasında tanı alan tiroid aspirasyonlarını Bethesda sistemi'ne göre sınıflandırarak arşivlemek, yıllara göre tanıların karşılaştırmasını yapmak ve sonrasında aspirasyon sonuçlarını operasyon sonrasında histopatolojik tanılar ile korelasyonunu değerlendirmeği amaçlanmıştır. Bu veriler ile mevcut literatür ve diğer merkezlerin verileri ile karşılaştırarak bölgenin büyük merkezlerinden olan hastanemizin aspirasyon pretiktif değerlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tirod Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi antik çağlardan beri bilinen, Yunan dilinde ise anlamı "kalkan" olan Thyreos kelimesinden bugüne kadar kullanılagelmiştir (9). Embriyolojik olarak ilk oluşumu gerçekleşen endokrin bezdir. Fertilizasyondan bir süre sonra farinksin orta hat tabanında birinci ve ikinci faringeal keseler arasında bir divertikül oluşturan endodermal kalınlaşmadan tiroid primordiumu oluşur. Daha sonra foremen çekumdan boyun orta hatta tiroglossal kanal olarak bilinen iniş kalıntısı bırakarak hyoid kemik ve larinks kıkırdaklaının içinden veya bitişiğinden geçerek erişkinlerdeki normal anatomik lokalizasyonu olan trekeal ikinci ve üçüncü halkalar önünde istmus ile birlikte iki adet loba ayrılır. Normal şartlar altında tiroidi dil köküne bağlayan tiroglossal kanal oblitere olarak kaybolur ya da piramidal lob olarak adlandırılan embriyonik kalıntı şeklinde kalabilir. Tiroglossal kanal bazen kapanmayabilir ve hiyoid kemiğin bitişiğinde kanal kistleri olarak görülebilir (10-12).

Tiroid bezi aşağıya doğru invajinasyonunu devam ettirirken ön bağırsağın endodermal epitelinden gelişen folikül hücrelerine ek olarak 4. Faringeal kese içindeki nöral kresten köken alan C hücreleri tiroid bezine dahil olur (13).

Yaklaşık 10 hafta ortalarında tiroid bezinde tek sıra halinde foliküler epitel ile döşeli lümenler oluşmaya başlar. 11-12 haftaya gelindiğinde tiroid bezi kolloid üretmeye başlar (13).

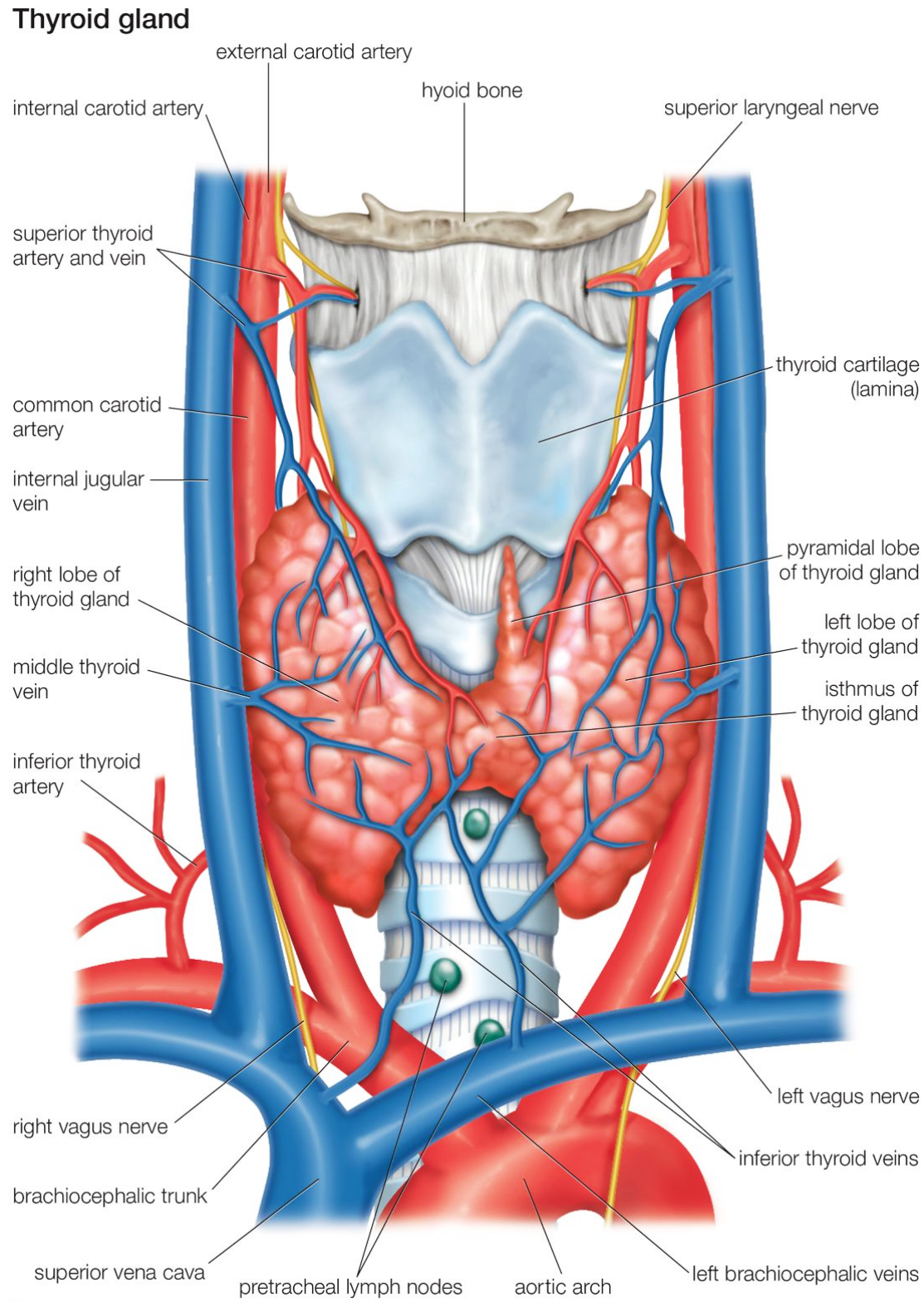
2.2. Tiroid Bezinin Anatomosi

İnsanda en büyük endokrin bez olan tiroid glandı normal erişkin bir bireyde krikoid kıkırdak seviyesinin hemen altında trekanın ön yüzünde yer alan iki lob ve bu lobları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Tiroid bezi arkada trakea ve özafagus tarafından, yanlarda karotis kılıfı tarafından, anterolateral olarak üstte sternokleidomastoid ve hyoid kasları tarafından çevrilmiş görünümdedir. Tiroid bezinin

ağırlığı, yaş, cinsiyet, hormonal durum ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 16-30 gram ağırlığındadır. Tiroid bezinin her bir lobunun boyu ortalama 5 cm uzunluğunda enine ve ön-arka boyutları da 2 ila 3 cm olup, istmus lobu ise yaklaşık 1,5 cm genişliğinde 5mm kalınlığındadır (13-16).

Tiroid bezinin kanlanması diğer endokrin organlarda olduğu gibi tiroid bezinde de bol anastomozlu zengin bir damar ağı mevcuttur. Tiroid bezinin üst kısımları arteria. (a.) karotis eksternanın dalı olan a.tiroidea süperior arka ve alt kısımları a. subklavian dalı olan a. tiroidea inferior ile beslenirken arcus aortdan köken alan a.tiroidea intimadan da beslenebilir. Venleri ise vena(v.). tiroidea superior ve v. Tiroidea media v. Jugularis internaya derene olurken v. Tiroidea inferior ise v. Brakiosefalikusa derene olur. Tiroid bezinin lenfatik drenajı genellikle venlere eşlik eder. Tiroid bezinin üperior ve medial bölümlerinin lenfatik drenajı v. Jugularis interna ve derin servikal lenf nodlarına, inferior bölgesinin lenfatik drenajı ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olmaktadır (14-17).

Tiroid bezi, otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle kontrol edilir. Sempatik sinir lifleri, ganglion cervicale superius, medium ve inferius'tan çıkarak kan damarlarının etrafında pleksus halinde tiroid bezine girerler. Parasempatik sinir lifleri ise, nervus.(n.) vagus'un yan dalları olan n.laryngeus süperior ve n.laryngeus inferiordan (n.laryngeus recurrentis) ayrılan sinir dallarıyla gelir. N.laryngeus inferior'lar m.cricothyroideus'lar hariç bütün larinks kaslarına motor dallar verir. N.laryngeus inferior, tiroid bezi ve a.thyroidea inferior'un çıkan dalı ile çok yakın komşuluk içinde bulunduğundan ve anatomik seyri boyunca yaklaşık 30 adet yakın varyasyonu olduğu bilindiğinden, tiroidektomi esnasında kolaylıkla yaralanabilir. N.laryngeus inferior yaralanması tiroidektomi ameliyatlarının en korkulan komplikasyonlarından biridir (16, 17).

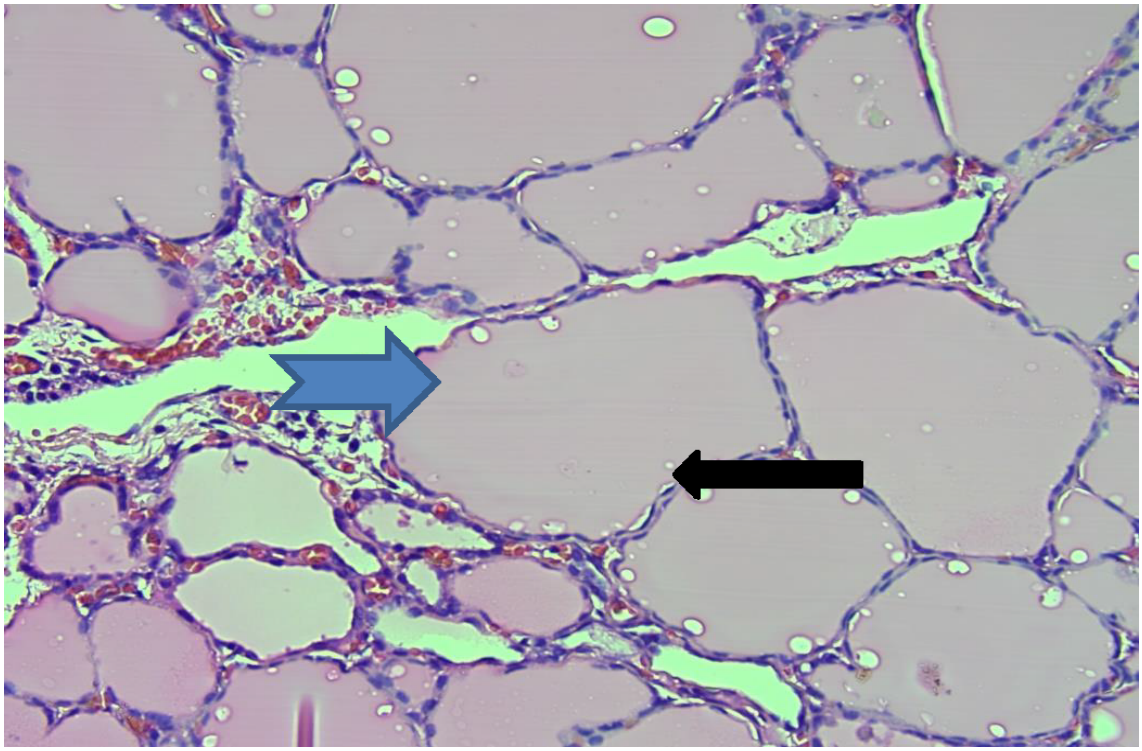


Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (Önden görünüm) (17).

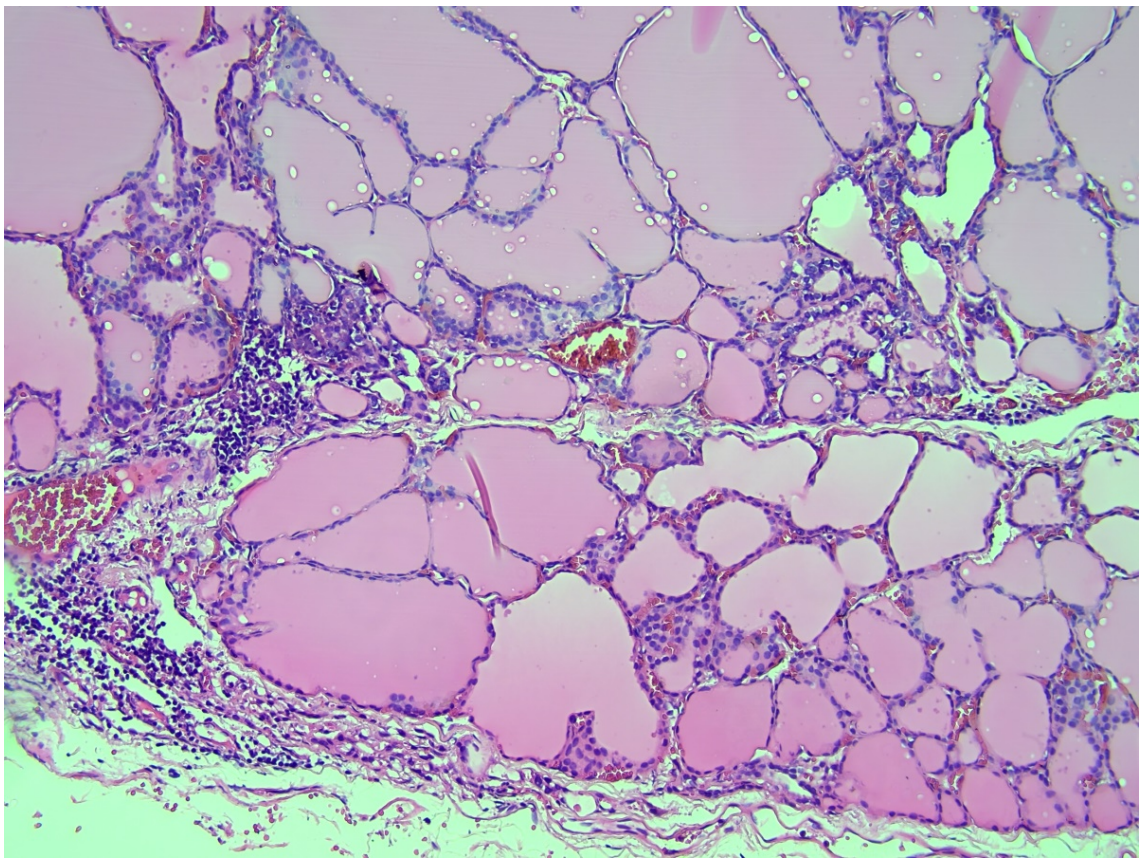
2.3. Tiroid Histolojisi

Tiroid bezi boyun orta hatta iki kapsül tarafından sarılır. Bu kapsüllerden en dışta olanı derin servikal fasyanın ön trakeal tabakasından oluşan sıkı bağ dokusundan oluşmaktadır. İç tarafta olanı ise tiroidin kendi kapsülü olup parankime yapışık görünümdedir. Bu kapsülden çıkan fibroelastik bağ doku elamanları trabeküller yaparak parankim içine girerek değişik şekil ve boyutlarda lobüler yapılar oluştururlar. Her bir lobül ortalama 20-40 kadar follikülden oluşur. Tiroid bezinin parankimi yapısal ve fonksiyonel bölümü olan folliküller tek sıra prizmatik ya da koboidal epitel ile döşelidir. Tiroid epitel hücreleri, hafif bazofilik sitoplazmalı, büyük, oval, veziküler görünümde, sentrik ya da periferal yerleşimli nukleuslu ve genellikle tek nukleol içermektedir. Folliküllerin lümeni genellikle follikül epitellerinden salınan kolloid adı verilen maddeyle doludur. Bu kolloid düşük aktivite varsa eozinofilik yüksek aktivite varlığında ise bazofilik görünür. Aktif olmayan follikül hücreleri tek katlı yassı epitel görünüme sahip olup lümen kolloid materyal ile dolu görünümdedir. Aktif sentez yapan follikül epitel hücresi ise tek katlı prizmatik özelliğe sahip olup lümende kullanıma bağlı olarak kolloid materyali azaldığı görülebilir. Bazı follikül epiteli sitoplazmasında içerdiği mitokondri yoğunluğuna bağlı olarak Hurthle hücreleri ya da onkositik hücre olarak adlandırılan granüler asidofilik görünümde olabilir (16, 18, 19).

Tiroid parankiminde follikül epitel hücrelerinin yanı sıra Nöral kresten köken alan parafolliküler C hücreleri denilen nöroendokrin hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler parafolliküler alanlarda ya da bağ dokuda tek başına veya gruplar şeklinde bulunarak tiroid glandının %1 oluştururlar. Parafolliküler C hücreleri açık renkte sitoplazmaya sahip olup follikül epitel hücrelerinden daha büyük görünürler. Bu hücrelerin sitoplazmalarında kalsiyum metabolizmasını düzenleyen Kalsitonin'den zengin küçük granüllere sahiptir (20-22).



Şekil 2. Tiroid bezinin normal mikroskopik görünümü (Mavi ok kolloidal materyal, siyah ok follikül epiteli) (Hematoksilen&Eozin (H&Ex200).



Şekil 3. Tiroid bezinin normal mikroskopik görünümü (H&Ex100).

2.4. Tiroid Fizyolojisi

Vücütta en büyük endokrin organ olan tiroid bezi genellikle %7 oranında T3 (Triiyodotironin) ve %93 oranında ise T4 (Tiroksin) hormonlarını salgılar (19).

Tiroid bezi hormonları hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından işleyen feed-back mekanizmaları ile kontrol edilir. Hipotalamustan salınan Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) öncelikle hipofiz ön lobundaki bazofilik tirotrop hücrelerini kontrollü olarak uyararak Tiroid stimülan hormon (TSH) salınımını başlatır. Daha sonra TSH tiroid bezindeki reseptörlere birlereşerek daha önce depo edilen tiroglobülin şeklinde depo edilen T3 ve T4 salınımını artırır. Tiroid bezinde salgılanan T4 'ün çoğu sistemik dolaşımda T3'e çevrilir ve etkisini gösterir (11, 19, 23).

Tiroid hormonlarının sentezlenmesi öncelikle folikül epitel hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından bir glikopreotein olan tiroglobülinin sentezlenmesi ile başlar. Tiroglobülin daha sonra follikül lümeni içinde kolloid içinde depo edilir. Hormon salgılanma uyarısı geldiği zaman tiroglobulin içeren kolloid materyal tirositler içerisine alınarak lizozomlarlarla birleşir. Proteaz enzimleri sayesinde iyot minerali kullanılarak T3 ve T4 hormonları üretir ve küçük damarlar aracağılıyla dolaşım sistemine verilir. Kana salınan T3 ve T4'ün çoğu karaciğerden salgılanan tiroksin bağlayan globülin, tiroksin bağlayan prealbümin ve albümin plazma proteinleri ile birleşerek taşınır. Plazma bağlayıcı proteinlerinin tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan bu hormonlar doku hücrelerine yavaş bir şekilde serbestleştirilirler. Tiroid hormonları salgılanması TSH kontrolünde özellikle kandaki serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Bu hormon seviyelerinde düşmesi ile artan TSH ile tiroid bezi hormon sentezlemesi için uyarılır. Tam tersi olarak sT3 ve sT4 artması durumunda TSH salgılanması baskılanır ve tiroid bezinin hormon üretimi durdurulur (24, 25).

Tiroid bezinin fizyolojik işlevleri şu şekilde sıralanabilir (25);

1. Bazal metabolizma hızını artırır.

2. Metabolik duruma bağlı olarak lipoliz veya lipid sentezini indükleyebilir.

3. Karbonhidrat metabolizmasını uyarır.
4. Proteinlerin anabolizması üzerinde etki gösterir.
5. Katekolaminler üzerinde uyarıcı etki oluşturur.
6. Çocuklarda büyüme hormonu ile sinerjik olarak hareket edererek kemik büyümesini uyarır.
7. Tiroid hormonunun Santral sinir sistemindeki etkisi önemlidir. Doğum öncesi dönemde beynin olgunlaşması için gereklidir. Yetişkinlerde, ruh halini etkileyebilir. Hipertiroidizm aşırı uyarılabilirliğe ve sinirliliğe yol açabilir. Hipotiroidizm hafızada bozulmaya, yavaş konuşmaya ve uykululuğa neden olabilir.
8. Tiroid hormonu kadınlarda doğurganlığı, ovulasyonu ve menstrüel siklusu etkiler.

2.4.1. Hipertiroidi ve hipotiroidi nedenleri

Tiroid hormonlarının kandaki artması durumunda hipertiroidi, azalması durumunda ise hipotiroidi klinik tabloları meydana gelmektedir. Hipertiroidi de taşikardi, kilo kaybı, aşırı terleme, diyare, sinirlilik ve ekzoftalmi tablosu izlenirken, hipotirodi de ise üşüme, yorgunluk, bradikardi, konstipasyon, kilo alımı, uyku hali, miksödem ve çocuklarda mental gerilik tablosu meydana gelmektedir (11, 24, 26).

Hipertiroidi nedenleri başta Graves hastalığı ve Multinodüler guatr olmak üzere Hiperfonksiyone adenom, Tiroid karsinomu, İyot ile indüklenen hipertiroidizm ve TSH salgılayan hipofiz adenomu olarak sıralanabilir. Hipotiroidi nedenleri ise Otoimmün hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi), Tiroidektomi veya radyopterapi sonrası, Tiroid hormon rezistan sendromu, Tiroid agenezisi veya hipoplazisi, İyot yetersizliği, ilaçlar (lityum), Konjenital tiroid hormon sentez defektleri ve Hipofiz yetmezliği olarak örnek verilebilir (11, 23) (Tablo 1).

Tablo 1. Hipertiroidi ve hipotiroidi nedenleri

Hipertrioidi nedenleri	Hipotiroidi nedenleri
1. Graves hastalığı	1. Otoimmün hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi)
2. Multinodüler guatr	2. Tiroidektomi veya radyopterapi sonrası
3. Hiperfonksiyone adenom	3. Tiroid hormon rezistan sendromu
4. Tiroid karsinomu	4. Tiroid agenezisi veya hipoplazisi
5. İyot ile indüklenen hipertiroidizm	5. İyot yetersizliği
6. TSH salgılayan hipofiz adenomu (Sekonder)	6. Konjenital tiroid hormon sentez defektleri 7. İlaçlar (lityum)
	8. Hipofiz yetmezliği (Sekonder)

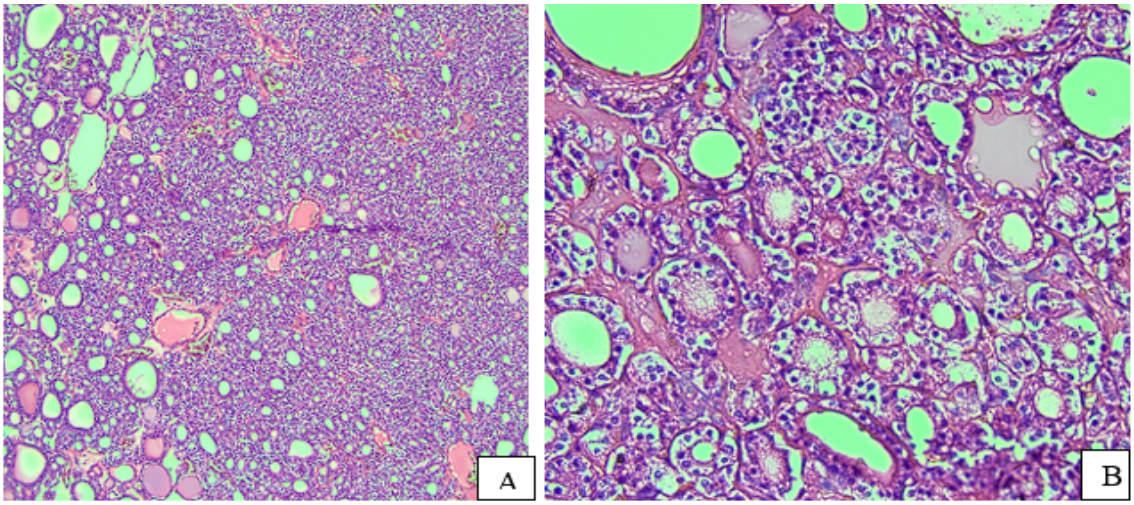
2.5. Tiroid Bezinin Patolojisi

2.5.1. Hiperplaziler

2.5.1.1. Graves hastalığı (Diffüz toksik guatr)

Graves hastalığı genellikle erişkin kadınlarda sık görülen hipertiroidinin en yaygın nedeni olan otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığında TSH reseptörlerine karşı otoantikorlar meydana gelir. Bu yüzden sürekli uyarı alan tiroid bezinde diffüz büyüme, kanlanmada artış buna ilave olarak tiroid hormonlarının aşırı üretimine bağlı olarak yukarıda da belirtilen hipertiroidi tablosu meydana gelmektedir (23, 26, 27).

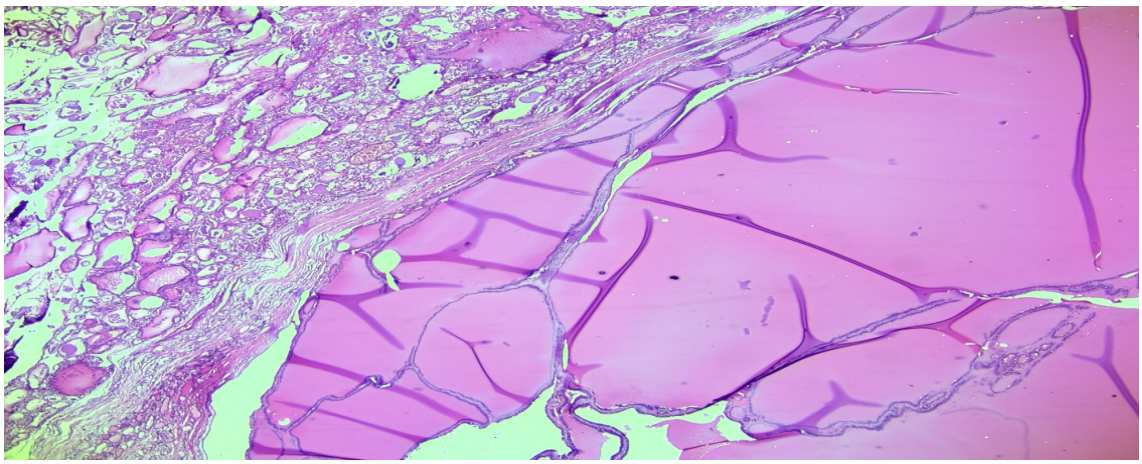
Tiroid bezi morfolojik olarak büyümüş, kanlanmanın artmasına bağlı olarak hafif pembe-bej rengindedir. Mikroskopik incelemesinde ise diffüz şekilde tirositlerde hiperplazi ile aşırı kolloid kullanıma bağlı olarak lümende kolloid materyalinde güve yeniklikler ve fibrovasküler korlara sahip papiller yapılar izlenmektedir (28, 29) (Şekil 4).



Şekil 4. Graves hastalığının mikroskopik görünümü (A: H&Ex100, B: H&Ex400).

2.5.1.2. Nodüler hiperplazi

Tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır. Genellikle iyod eksikliğine bağlı olarak endemik guatr şeklinde olabileceği gibi sporadikte olabilir. Hastaların büyük çoğunluğu ötiroiddir ve tiroidin büyümesine bağlı olarak gelişen semptomlarla klinisyenlere başvuru yaparlar. Tiroid bezinin büyümesi diffüz ya da nodüler şeklinde olabilir. Makroskopik olarak tiroid bezi büyümüş ve genellikle şekli bozulmuştur. Bazılarında kalsifikasyon, kanama ve kistik dejenerasyonlar izlenen çok sayıda farklı boyutlarda nodüler oluşumlar izlenir. Mikroskopik olarak tek sıralı folikül epiteli ile döşeli kolloidden zengin yer yer papiller çıkıntıların izlendiği çok sayıda nodüler yapılar görülebilmektedir (22, 28, 29).

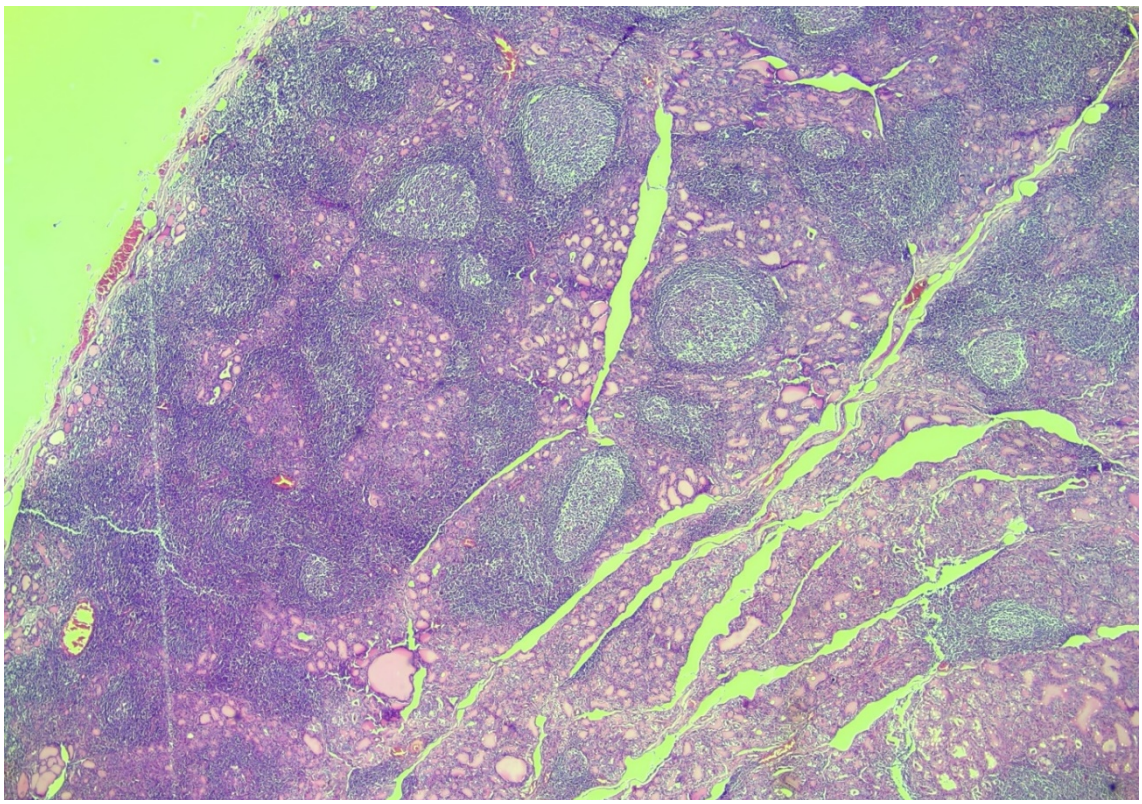


Şekil 5. Multinodüler guatrda çevre tiroid parankimi ile fibröz kapsül ile ayrılmış nodüler oluşum (H&Ex40).

2.5.2. Tiroiditler

2.5.2.1. Hashimato tiroiditi

Hashimato tiroiditi (HT) Stroma lenfomatoza olarak da bilinen orta yaş kadınlarda sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Dünyada iyot ile beslenmenin yeterli olduğu yerlerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Hastalarda hipotiroidi ve guatr ya da her ikisi de saptanabilir. Patogenezinde TSH reseptörlerine karşı oluşan otoantikorlar olan antitiroglobulin antikoru, antitiroid peroksidaz sorumlu tutulmaktadır. Makroskopik olarak tiroid bezi diffüz ve simetrik şekilde büyür. Kesit yüzü sert kıvamda soluk sarı-bej renkte görünür. Mikroskopik incelemede diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, belirgin germinal merkezli lenfoid folikül oluşumları, değişen derecede fibrozis, parankimde yer yer atrofi ve eozinofilik sitoplazmalı bol granüllü büyük foliküler hücrelerin varlığı (Hurthle hücre metaplazisi) ile karekterizedir (Şekil 6). Ayrıca plazma hücreleri ve histiyositlerde bulunabilir. HT klasik varyanta ek olarak fibröz varyant, fibröz atrofik varyant ve jüvenil varyantları da tarif edilmiştir (28, 30, 31, 32).

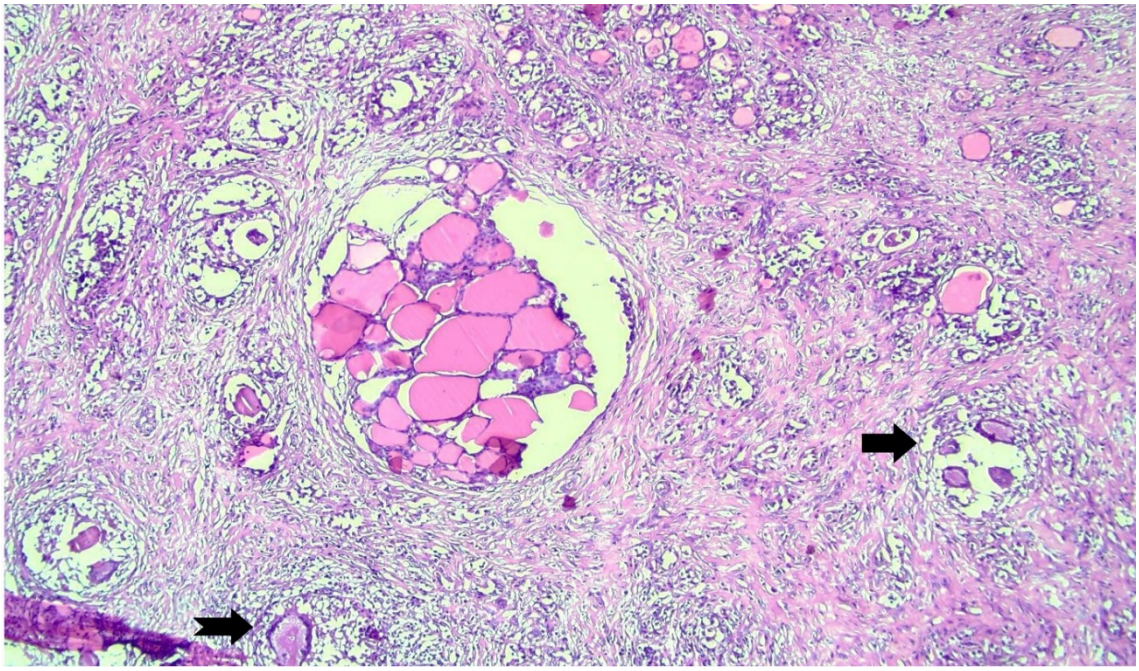


Şekil 6. Hashimato tiroiditi: Tiroid parankimi içinde germinal merkezleri izlenen yaygın lenfoid follikül oluşumlarının mikroskopik görünümü (H&Ex40).

2.5.2.2. Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi)

Genellikle orta yaşlı kadınlarda viral bir patojenin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası ortaya çıkar. Genel semptomları halsizlik, ateş ve tiroid palpasyonunda ağrıdır. De Quervain tiroiditinin klasik doğal seyri, tiroid ağrısı ve tirotoksikoz ile başlayan, ardından kısa ötiroid fazı, geçici hipotiroid fazı ve iyileşme ötiroid fazı olmak üzere dört fazdan oluşur. Tiroid bezi asimetrik büyür ve kapsül bütünlüğü sağlamdı (28, 33, 34).

De Quervain tiroiditinin birincil patolojisi, foliküler epitelin tahrip olması ve tiroidin foliküler bütünlüğünün kaybıdır. Histolojik bulgular yamalı dağılımda değişen yıkım aşamalarını gösterir. Tiroid foliküllerine erken evrede mononükleer hücreler, lenfositler ve nötrofiller infiltre olur. Foliküller büyümüştür ve epitelyal astarın bozulması ile epitel hiperplazisine sahiptir. Orta evre lezyonlar, foliküllerin ilerleyici çöküşüyle birlikte bazal membranın bozulmasını gösterir. Karakteristik foliküler lezyon, daha sonra granülomlara ilerleyen çok çekirdekli dev hücrelerle çevrili merkezi bir kolloid çekirdeğidir. Daha sonraki lezyonlar, folikülleri ve interfoliküler fibrozisi çevreleyen retikülin liflerinde bir artış gösterir (Şekil 7). Patolojik değişiklik, hastalığın çözülmesinden sonra minimal rezidüel fibrozis ile normal evresine döner (29, 33, 34).



Şekil 7. De Quervain tiroiditi mikroskopik görünümü (Okla gösterilen yerler fibröz doku içinde multinükleer dev hücreler) (H&Ex100).

2.5.2.3. Subakut lenfositik (Postpartum) tiroiditi

Sıklıkla postpartum dönemindeki orta yaş kadınlarda karşımıza çıkan bu durumun patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Klinik tablo çok değişkendir Tiroid bezi ağrısız diffüz olarak büyümüştür. Histopatolojik incelemede yer yer germinal merkez oluşturan lenfoid agregatlar ile plazma hücreleri içeren tiroid bezi dokusu izlenmektedir (22, 28).

2.5.2.4. Riedel tiroiditi

Fibröz tiroidit olarak adlandırılan Riedel tiroiditi genellikle ileri yaşlı kadınlarda izlenen kronik tiroiditlerin nadir görülen formudur. Etyolojisi net olarak bilinmemesine rağmen son yapılan çalışmalarda IgG4 ile ilişkili sistemik hastalık spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Histolojik olarak, normal dokuların yerini, yoğun bir hyalinize matriks içinde ağırlıklı olarak karışık bir lenfosit popülasyonu, plazma hücreleri, eozinofiller ve küçük miktarlarda kolloid oluşan inflamatuar hücrelerden oluşan bir kitle alır. Bu inflamasyon çevre yumuşak doku ve kaslara uzanım gösterir. Fizik muayenede sert fikse olması nedeniyle anaplastik tiroid karsinomu ile klinik olarak karışabilmektedir (28, 35, 36).

2.5.2.5. Akut süpüratif tiroidit

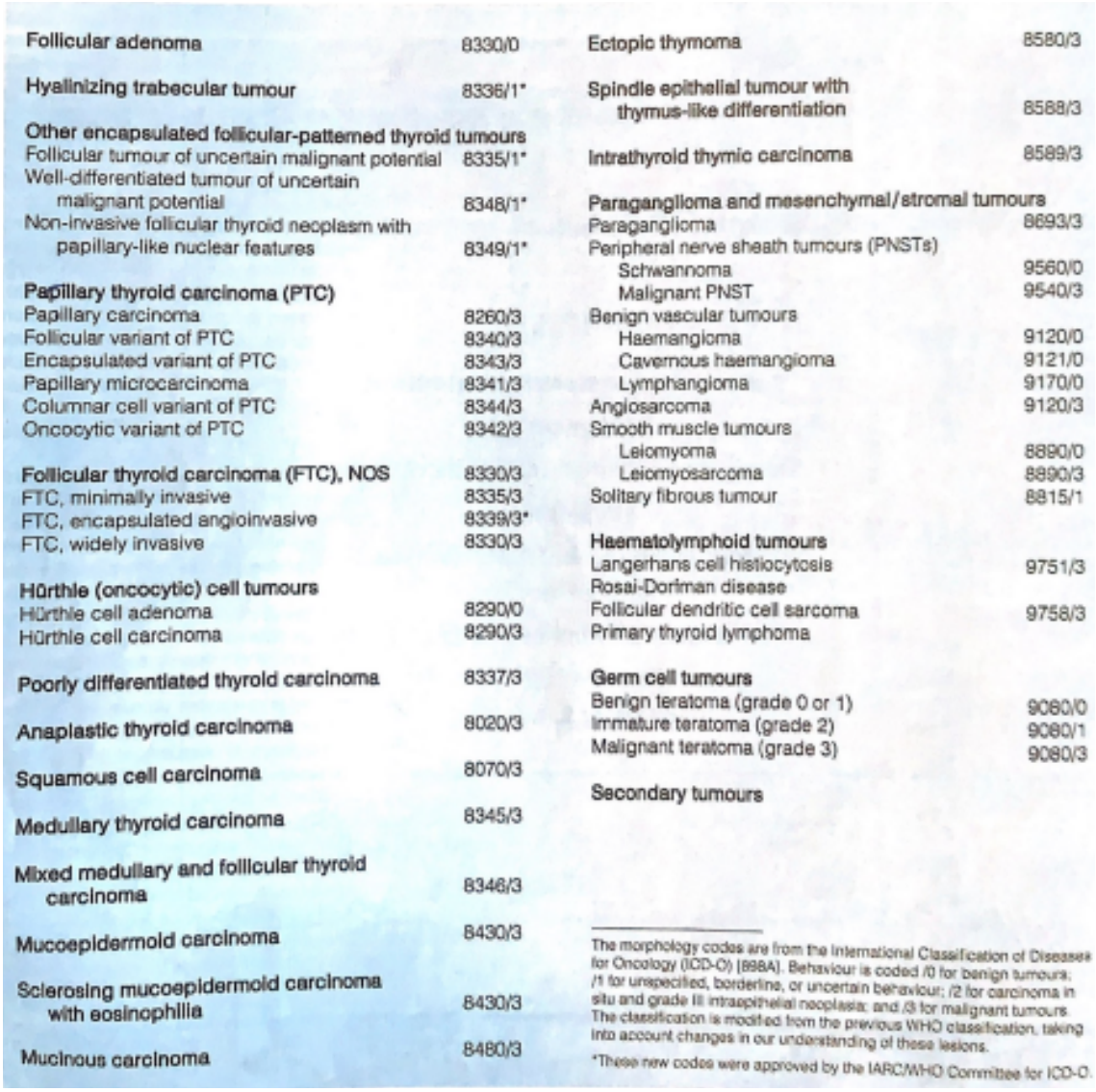
Genellikle gram pozitif bakteriyel ajanlarının neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarına sekonder olarak meydana gelmektedir. Tiroid bezinde ağrı, şişlik ve ateş bulguları mevcuttur. Morfolojik olarak nötrifilik infiltrasyona bağlı apse oluşumları ve doku nekrozudur. Tanı için en iyi yöntem İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve sonrasında kültür yapılmasıdır (28, 37).

2.5.3. Tiroid tümörleri

Tiroid nodülleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %60 ile %70'inde mevcuttur. Nodüllerin çoğu benign natürde ve sadece %5'i malign karekterdedir (38). Tiroid nodülleri benign ve malign olarak iki kategoride değerlendirme yapılmaktadır (37, 39) (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi

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



Follicular adenoma	8330/0
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1*
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours	
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*
Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*
Papillary thyroid carcinoma (PTC)	
Papillary carcinoma	8260/3
Follicular variant of PTC	8340/3
Encapsulated variant of PTC	8343/3
Papillary microcarcinoma	8341/3
Columnar cell variant of PTC	8344/3
Oncocytic variant of PTC	8342/3
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	8330/3
FTC, minimally invasive	8335/3
FTC, encapsulated angioinvasive	8339/3*
FTC, widely invasive	8330/3
Hürthle (oncocytic) cell tumours	
Hürthle cell adenoma	8290/0
Hürthle cell carcinoma	8290/3
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3
Mucinous carcinoma	8480/3
Ectopic thymoma	8580/3
Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3
Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3
Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Paraganglioma	8693/3
Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Schwannoma	9560/0
Malignant PNST	9540/3
Benign vascular tumours	
Haemangioma	9120/0
Cavernous haemangioma	9121/0
Lymphangioma	9170/0
Angiosarcoma	9120/3
Smooth muscle tumours	
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3
Solitary fibrous tumour	8815/1
Haematolymphoid tumours	
Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rosai-Dorfman disease	
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Primary thyroid lymphoma	
Germ cell tumours	
Benign teratoma (grade 0 or 1)	9080/0
Immature teratoma (grade 2)	9080/1
Malignant teratoma (grade 3)	9080/3
Secondary tumours	

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [898A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

*These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

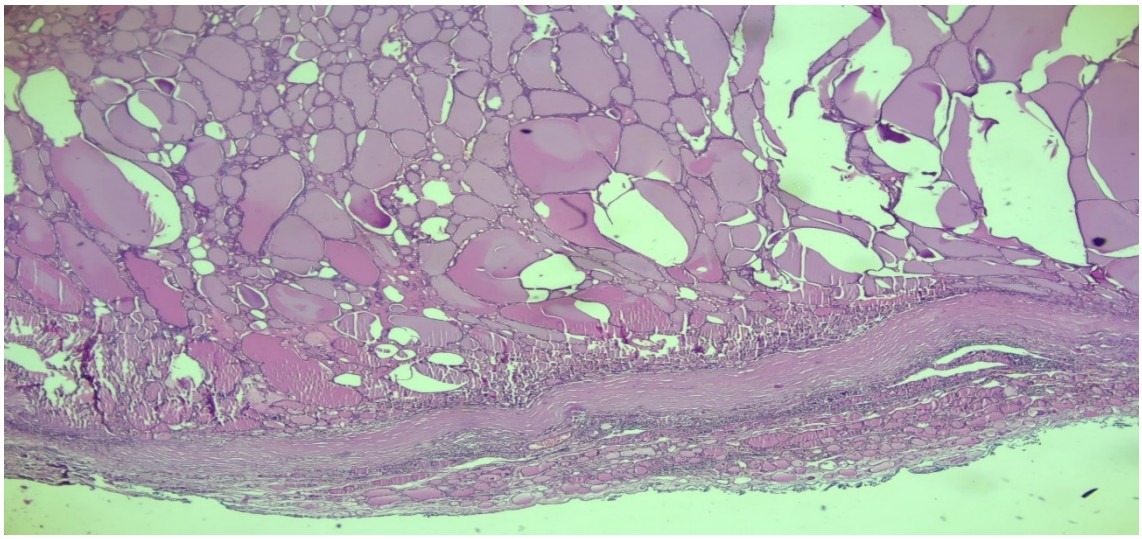
Şekil 8. Tiroid tümörlerinin WHO 2017 sınıflaması (40).

2.5.3.1. Folliküler adenom

Tiroid bezinin foliküler adenomu (FA) küboidal follikül epitel hücreleri tarafından döşenen foliküllerle mikrofoliküler bir mimariden oluşan foliküler hücre farklılaşması izlenen iyi huylu sık görülen kapsüllü bir tümörüdür (41). Hastaların çoğu 4-5 dakad kadın hastalarda; asemptomatik, palpe edilebilen veya tesadüfen keşfedilen soliter tiroid nodülü ile başvurur. Klinik olarak genellikle ötiroidittir, ancak nadir olarak hipertiroidizm de görülebilir (38, 41). FA tek soliter ince fibröz bir kapsül ile çevrili,

sert veya lastiksi, homojen, yuvarlak veya oval bir görünüme sahip ortalama boyut 1-3 cm olarak değişen tümörlerdir. Makroskopik olarak ten renginde kalın kapsüllü düzgün sınırlı tek nodül olarak izlenir. Mikroskopik bakıda kapsül ve damar invazyonu izlenmeyen çevresindeki tiroid parakiminden farklı görünümde çeşitli düzeyde sellüleriteye sahip mikrofolliküler çatıya sahip ve kalın bir kapsülle çevrili nodüler bir oluşum görülmektedir. Folikül epitel hücreleri papiller tiroid karsinomun özelliklerinin izlenmediği, nukleusu bazalde lokalize olup yuvarlak ve düzgün sınırlıdır ve uniform kromatin dağılımı gösterir (28, 40, 42, 43).

Follüküler adenom klinik olarak önemi olmayan histolojik olarak solid/trabeküler, normofolliküler, makrofolliküler, mikrofolliküler atipik, bizar nüklleuslu, toksik, taşlı yüzük hücreli, berrak hücreli, pappiller, Hurthle hücreli, adenolipom, adenokondrom gibi çok sayıda varyantı mevcuttur (28, 40).



Şekil 9. Folliküler adenomda kalın fibröz kapsülle çevre tiroid parankiminden ayrılmış ve farklı mimariye sahip mikroskopik görünümü (H&Ex40).

2.5.3.2. Hiyalinize trabeküler tümör

Hiyalinize trabeküler tümör (HTT) ilk olarak Carney ve arkadaşları tarafından 1987'de tanımlanan trabeküler bir büyüme paterni gösteren follikül hücrelerden köken alan nadir görülen bir tümördür. HTT kadınlarda sık görülür ve ortalama görülme yaşı 50'dir. Kesin bir etyolojisi bilinmemekle birlikte radyosyon mazuriyeti bildirilmiştir (28, 40).

Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlı ya da enkapsüle, yuvarlak-oval genellikle 3 çapından küçük solid tümör görünümündedir. Mikroskopik olarak kapsüler, vasküler ve tiroid parankim invazyonu göstermeyen tümöral oluşum olarak kendini gösterir. Tümör geniş trabeküler ve daha az oranda nest yapan adalardan oluşu (28, 40). Bu trabeküler alanlarda büyük-orta büyüklükte, poligonal ya da elonge görünüme sahip tümör hücreleri izlenir. Tümör hüclerinin sitoplazmaları genellikle eozinoiflik görünümde olup nukleusları veziküler, yuvarlak, groove ve membran düzensizliği gösterebilir. Ayrıca trabeküller içinde diastaza dirençli PAS boyası ile pozitif boyanan yoğun hyalin amorföz eozinofilik materyal bulunur. Mitoz nadir olup ancak bazı malign vakalarda rapor edilmiştir. HTT yukarda belirtilen nükleer özelliklerler ile Papiller tiroid karsinom (PTK)'u ile karışabilir. İmmünhistokimyasal (İHK) olarak PTK'nın aksine HTT MIB-1 ile boyanırken CK19 ve HBME-1 ile boyanmazlar (28, 40, 44).

2.5.3.3. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NİFT-P)

Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör (NİFT-P) folliküler büyüme paterni oluşturan PTK'nın nükleer özelliklerinin bir kısmını gösteren tiroid follikül epitelinden köken alan oldukça düşük malignite potansiyeline sahip, invazyonun izlenmediği neoplazidir. Daha önce noninvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom ya da malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör kategorisinde yer alan NİFT-P 2017 yılında DSÖ'ün sınıflanmasında ilk defa bu isimle yer aldı (40).

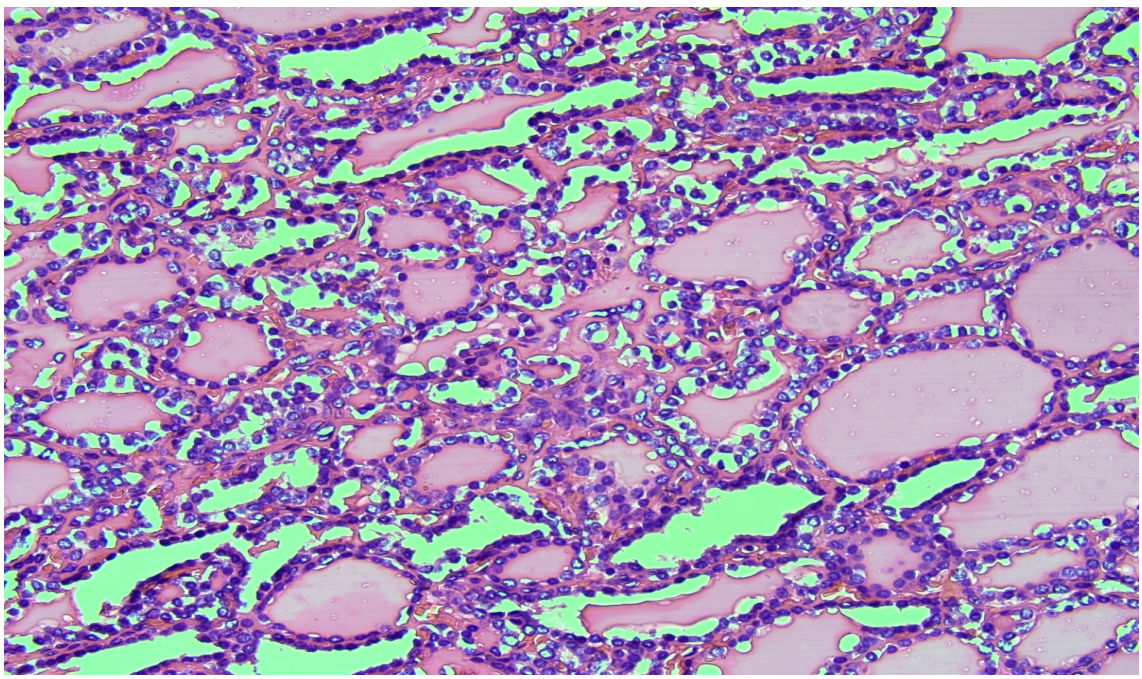
Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tümör klinik olarak ağrısız, asemptomatik, mobil tiroid nodülü şeklinde görülür. Hastalar sıklıkla ötiroiddir. USG'de solid, sınırları düzgün, genellikle hipoekoik kitle şeklinde izlenir (40, 45).

Makroskopik olarak solid, sınırları düzgün, ince ya da orta kalınlıkta kapsülü olan genellikle 2-4 cm ebatlarında nodüler görünüme sahiptir. Kesit yüzü içerdiği kolloid miktarına göre kirli beyaz-kahverengi renkte olabilir. Fokal hemoraji, kistik dejenerasyon gibi sekonder değişikliklerde izlenebilir (40).

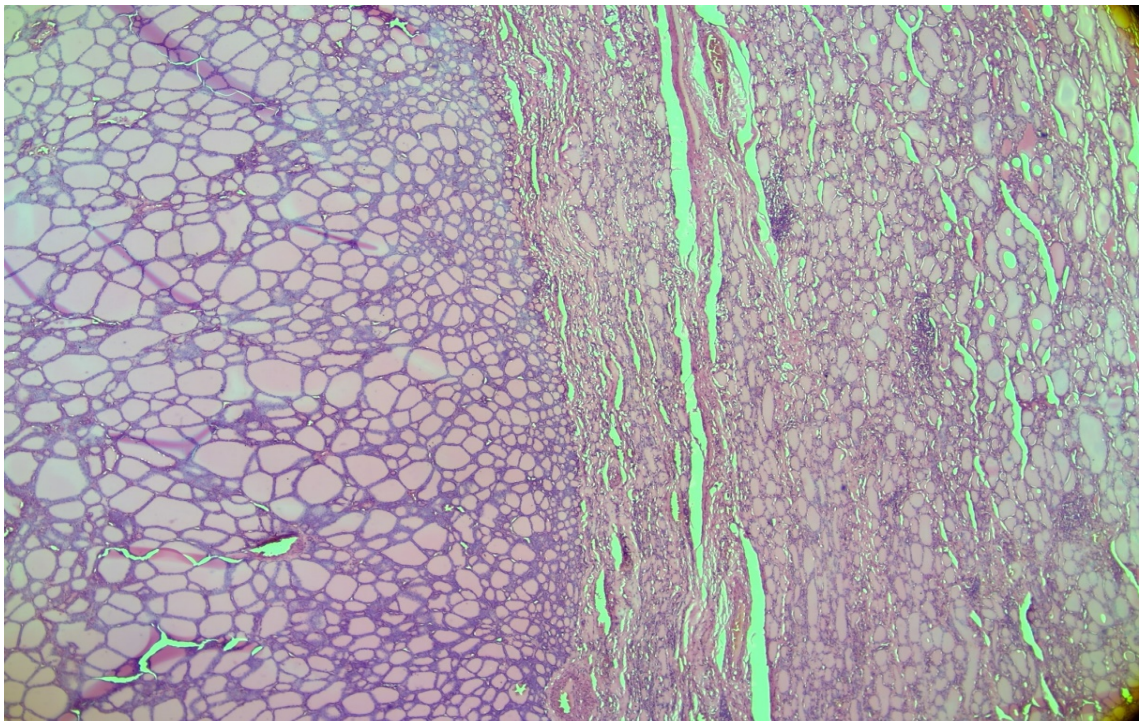
Mikroskobik olarak nodülün bitişik tiroid dokusundan tam bir kapsülle veya iyi sınırlı olması, kapsüler ya da vasküler invazyon göstermemesi, foliküler patern oluşturması, papiller karsinomun nükleer özelliklerini içermesi gerekmektedir. Ayrıca bunlara ek olarak nodülde solid, trabeküler ya da insüler patern varsa tümörün %30'undan azını oluşturmalıdır Mitoz sayısı 3/10 BBA altında olmalıdır. Psammom cisimleri izlenmemesi gerekmektedir. Genellikle kolloid içerir. Fibrovasküler korları olmayan basit papiller yapılanmalar görülebilir. Kapsüler ya da lenfovasküler invazyonu dışlamak ve anormal patern, mitoz ve nekroz olmadığını göstermek için tümör kapsülüyle birlikte tamamen örneklenmelidir (40, 46).

NIFT-P tanısında aranan kriterlerden nükleer özellikler temel olarak 3 kategoriye ayrılır (40). Bunlar;

- Boyut ve şekil (Nükleer büyüme, overlapping, kalabalıklaşma, nükleer uzama) (Şekil 10).
- Membran düzensizliği (düzensiz sınıra sahip olma, nükleer groove, katlanmalar, psödoinklüzyonlar) (Şekil 10).
- Kromatinin özellikleri (nükleer berraklaşma, buzlu cam görünümü) (Şekil 10).



Şekil 10. NİFT-P'in nükleer berraklaşma ve nükleer membran düzensizliği özelliklerinin gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400).



Şekil 11. NİFT-P ince kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrı farklı mimarı paterne sahip mikroskopik görünümü (H&Ex40).

2.5.3.4. Tiroid karsinomları

Tiroid karsinomları endokrin sistemin en sık görülen kanseridir. Tiroid karsinomları yaşla birlikte artmakla birlikte 4-5 dekadda erkeklere oranla kadınlarda sık görülmektedir. Tiroid tümörleri temel olarak folikül epitel hücresinden köken alan tümörler, parafoliküler hücrelerden köken alan tümörler, ektopik timüs dokusundan kaynaklanan tümörler, yumuşak doku tümörleri, hematolenfoid tümörler, germ hücreli tümörler ve metastazlar olarak ayrılır (40). En sık görülen primer tiroid karsinomu PTK'dır. Sonrasında sırasıyla Folliküler karsinom (FK), Medüller tiroid karsinom (MTK), Az difarensiye karsinom ve Anaplastik karsinom gelir (28, 40, 42).

Tiroid nodülü izlenen hastalarda nodülün tek ve solid karakterde olması, nodülün 4 cm'den büyük olması, sintigragfik incelemede soğuk nodülün izlenmesi,

hastanın genç ve erkek cinsiyet olması, boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü, Hashimoto tiroditi öyküsü varlığı, ailede tiroid kanser öyküsü varlığı durumlarında tiroid kanseri daha sık olarak görülmektedir (22, 39).

Tiroid karsinomlarda cerrahi müdahale tadavide esastır. Daha sonra gerekli durumlarda Radyoaktif iyod tedavisi, Kemoterapi ve Tiroid hormon terapisi uygulanabilir (37).

2.5.3.4.1. Papiller tiroid karsinom

Papiller tiroid karsinomu endokrin sistemin en sık görülen tümörlerinden olan tiroid karsinomlarının yaklaşık %80 oluşturarak folikül epitelinden köken alan tiroid bezinin en sık karsinomudur. Genellikle ortalama 20-50 yaş aralığında ve kadınlarında belirgin olarak görülür (K/E:4/1). Etyolojisinde boyun bölgesine radyasyon mazuriyeti, aşırı iyot kullanımı, aile öyküsü, obezite, diyabet, sigara ve alkol kullanımı vb. rol oynamaktadır (28, 39, 40).

Papiller tiroid karsinom genellikle ultasonografik incelemede mikrokalsifikasyonların izlendiği sınırları düzensiz nodüller; sintigrafik incelemede ise soğuk nodül şeklinde izlenir. PTK yavaş seyirli bir tümördür. Bu yüzden 10 yıılık sağ kalım oranı %90 üstündedir. PTK genel olarak lenfatik yolla yayılım gösterir. En sık servikal lenf nodlarına metastaz yapan PTK nadir olarak akciğer ve kemiğe de metastaz yapabilir. Tümörün prognostik faktörleri; tümörün boyutu, tiroid dışı yayılım olması, lenf nodu pozitifliği, damar invazyonu, multifokal tümör odakları ve kotü histolojik alt tipi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (39, 40, 47, 48).

Makrokopik olarak tek veya multipl olabilen düzensiz sınırlı, ortalama 2-3 cm ölçülerinde solid kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kesitlerinde genellikle solid kirli bej renktedir. Kistik dejenarasyonlar, kalsifikasyonlar ve nekroz görülebilir (28,33, 40).

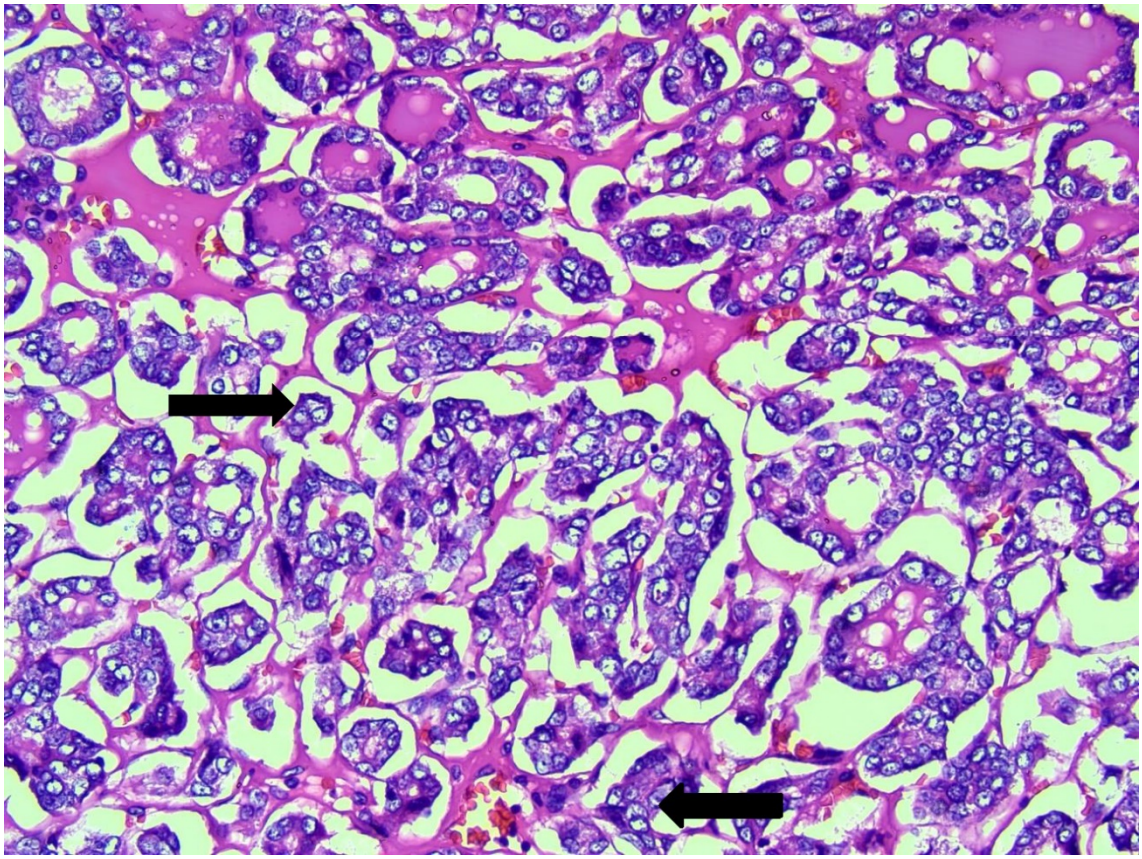
Mikroskopik olarak santral fibrovasküler kora sahip, PTK için karekteristik nükleer özelliklere sahip tek sıralı veya stratifiye follikül epitel ile döşeli papiller yapılardan oluşan alanlar izlenir. Ancak PTK aşağıda belirteceğimiz varyantlarda olduğu gibi papiller yapı olmaksızın nükleer özellikler göstererek tanı

konulabilmektedir. Ayrıca tümörde genel olarak kolloidin azaldığı, yer yer psammoma cisimleri ve dev hücrelerde de görülebilmektedir (28, 29, 40).

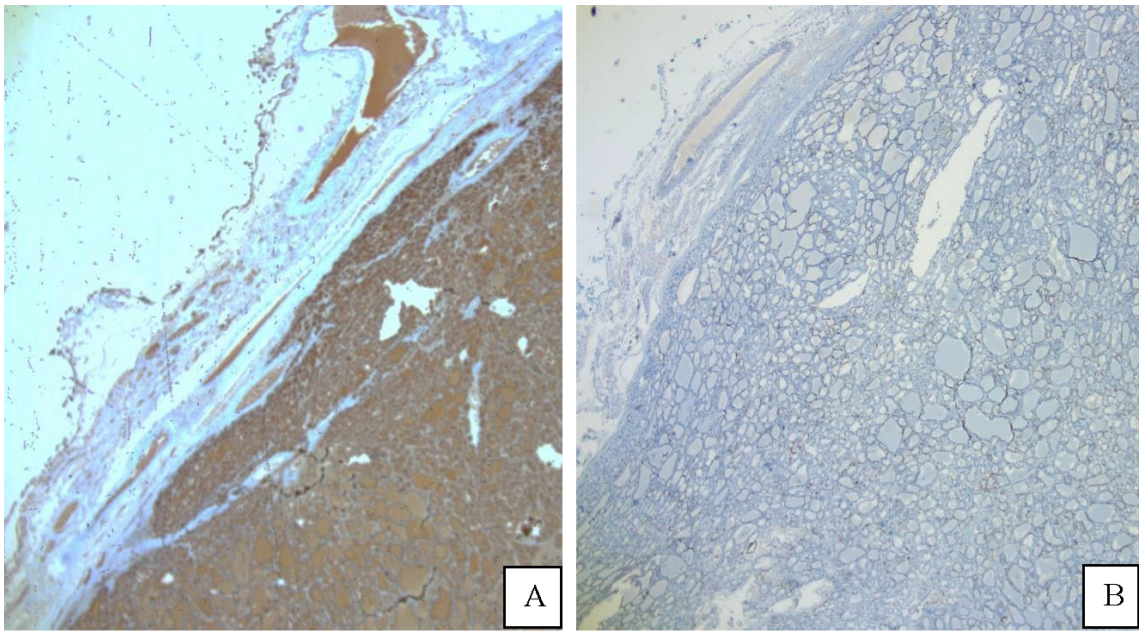
Tiroid Papiller Karsinomu Nükleer Özellikleri (29,40);

- Tirositlerin berrak nukleuslu olması
- Tirositlerde "overlapping" izlenmesi (Nükleer üst üste binme)
- Tirositlerde intranükleer psödoinklüzyon varlığı
- Tirositlerde intranükleer "groove" varlığı (Nükleer yarıklanma)
- Tirositlerde kalın nükleer membran izlenmesi,
- Tirositlerde nükleer membran düzensizliği
- Tirositlerde periferal nükleol varlığı
- Tirositlerin "elonge" (iğsilenme) şekilde olması

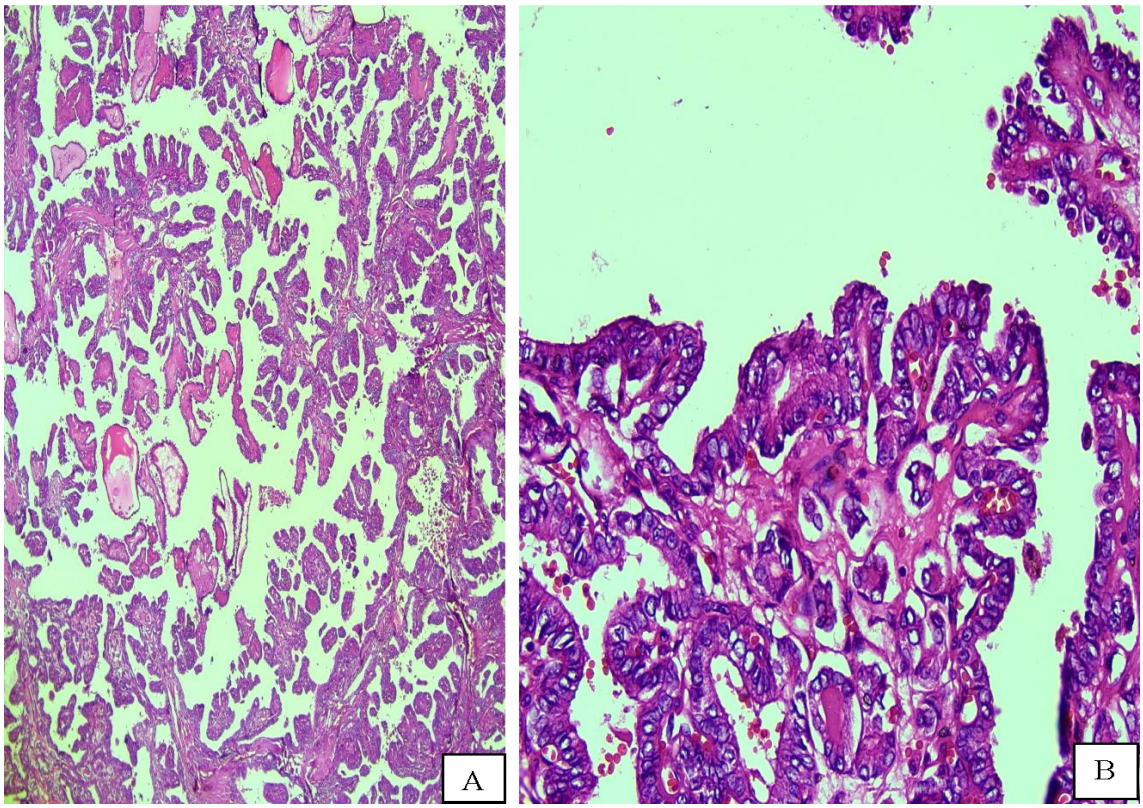
İmmünhistokimyasal olarak PTK'lar PANCK, CK7, CK19 HBME-1, Galektin, TTF-1, Tiroglobülin ile pozitif boyanma gösterirler. Moleküler olarak PTK'de yaklaşık %70 oranında BRAF ve RAS protoonkogenlerinde nokta mutasyonları ve RET rearanjmanı izlenir. BRAF mutasyonları en yaygın genetik değişiklik olup BRAFV600E mutasyonu malignite açısından oldukça spesifiktir (49, 50).



Şekil 12. PTK'nın nükleer berraklaşma, nükleer membran kalınlığında artma, nükleer kontür düzensizliği ve okla gösterilen nükleer yarıklanmayı gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400).



Şekil 13. Tiroid papiller karsinom İHK'sal HBME-1 pozitfiliği (A) (HBME-1 x40), CD 56 negatifliği (B) (CD56 x40).



Şekil 14. Tiroid papiller karsinom klasik varyant vasküler korları olan papiller yapıları gösteren mikroskopik görünümü. (A:H&Ex40, B: H&Ex200).

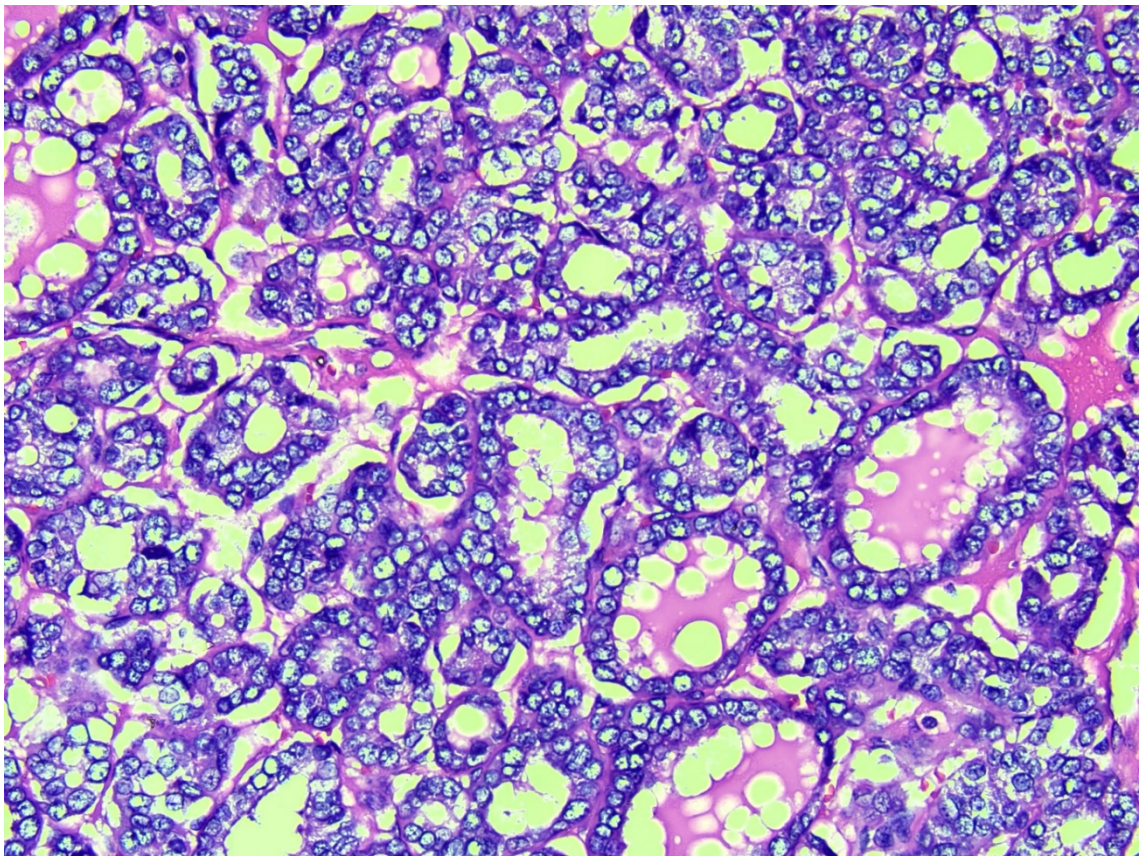
Tiroid papiller karsinom bazı alt tiplere ayrılmaktadır. Bu varyantaların histopatolojik görünümleri, prognozları ve klinik seyirleri farklı olduğu için bu ayrım önem taşımaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Tiroid papiller karsinomu varyantları

1. Folliküler varyant
2. Papiller mikrokarsinom
3. Tall cell (yüksek kolumnar hücreli) varyant
4. Onkositik Hücreli varyant
5. Diffüz Sklerozan varyant
6. Makrofolliküler varyant
7. Kolumnar Hücreli varyant
8. Solid varyant
9. Berrak Hücreli varyant
10. Kribriform-Morular varyant
11. Mikropapiller varyant
12. Wharthin tümörü benzeri varyant
13. Nodüler fasiit benzeri stromalı varyant

1) Folliküler varyant:

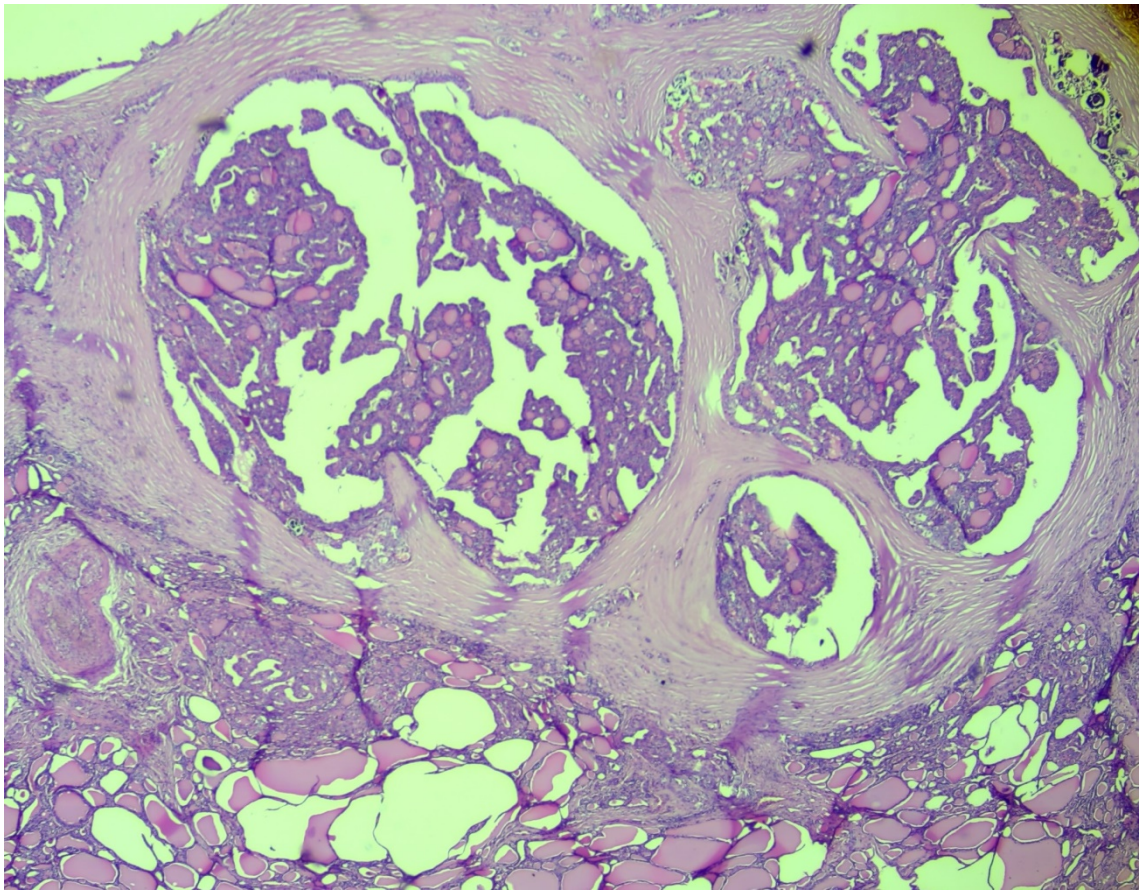
Folliküler varyant papiller tiroid karsinom (FVPTK) papiller karsinomun değişken derecelerde nükleer özelliklerini gösteren papiller yapı içermeyen nodülün tamamına yakınının değişken boyutlarda foliküllerden oluşan papiller karsinomun en sık görülen varyanttıdır. Nükleer özellikler genellikle subkapsüler alanda daha belirgin izlenir. FVPTK'ın solid, makrofolliküler, diffüz, enkapüle folliküler varyantları bulunmaktadır (28, 29, 51).



Şekil 15. Folliküler varyant papiller tiroid karsinomun mikroskopik görünümü (H&Ex400).

2) Papiller mikrokarsinom:

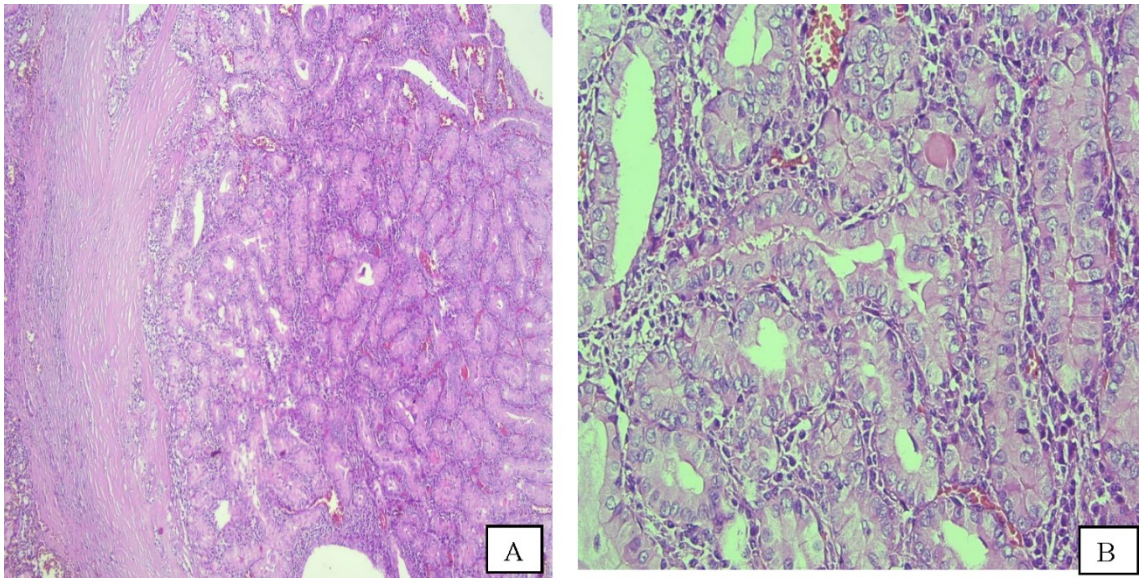
Papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerini taşıyan 1 cm çapından küçük daha önce okült sklerozan karsinom olarak adlandırılan varyantıdır. Genelikle kapsülsüz ve sklerotik bir görünüme sahiptir. Tek veya multifokal olabilir. Tiroid papiller mikrokarsinum genellikle prognozu iyidir. Papiller tiroid mikrokarsinomların birkısmında fokal nüks ve lenf nodu metastazı görülebilir (28, 33, 40).



Şekil 16. Kapsül invazyonu izlenen papiller mikrokarsinom mikroskopik görünümü (H&Ex40).

3) Tall cell (yüksek kolumnar hücreli) varyant:

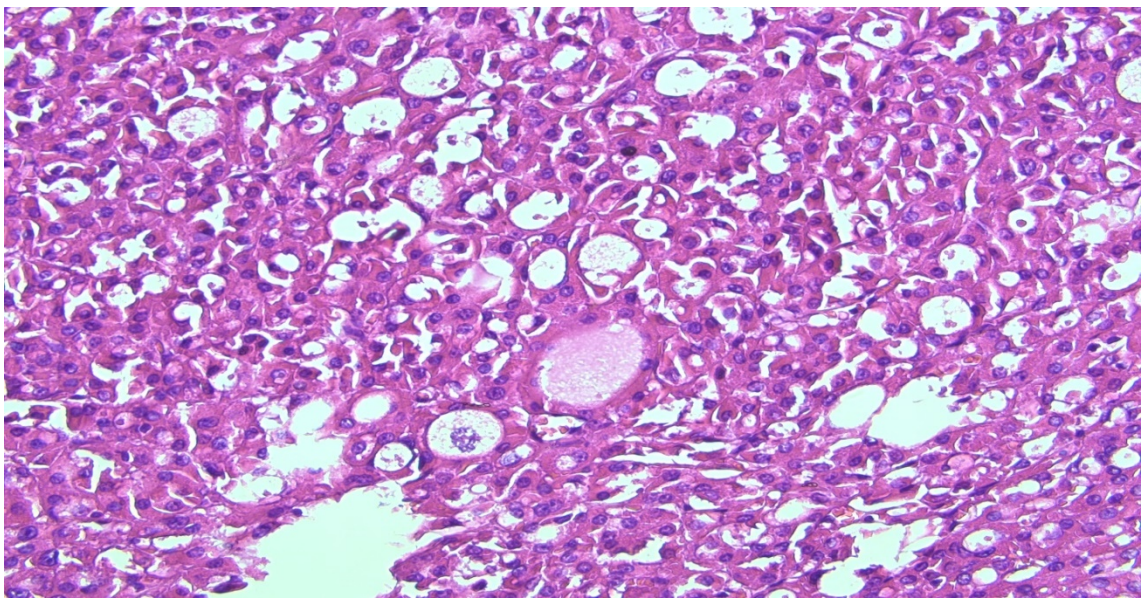
Tall cell varyant genellikle yaşlı erkeklerde görülen PTK'nın en agresif varyantıdır. Mikroskopik olarak PTK nükleer özelliklerini gösteren uzunluğu eninden yaklaşık 2-3 kat olan asidofilik hücrelerin trabeküler mimariye sahip karmaşık papiller oluşumu ile karakterizedir. Nükleer psödoinklüzyonlar klasik varyanta göre daha belirgindir. Tanısal özellik için yukarıda tariflenen hücrelerin tümöral oluşumun yarısından fazlasını oluşturması gerekir. Agresif seyirli olduğu için nekroz, ekstratiroidal yayılım ve mitotik aktivitede artış genel olarak izlenir (28, 29, 51, 52).



Şekil 17. Tall cell (yüksek kolumnar hücreli) varyant PTK'nın mikroskopik görünümü (A:H&Ex100, B: H&Ex400).

4) Onkositik hücreli varyant:

Geniş granüler oksifilik sitoplazmalı papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşıyan yer yer papiller yapıların izlendiği PTK'nin nadir görülen varyantlarından biridir. PTK'nın Onkositik hücreli varyantı Foliküler karsinom Hurthle hücreli varyant ile Hashimato tiroiditi ile ayrıcı tanısına gidilmelidir. Tümör iyi sınırlı olabileği gibi belirgin invaziv görünüme sahip olabilir (28, 29, 53).



Şekil 18. Onkositik varyant PTK'da nükleer berraklaşma izlenen geniş eozinifilik sitoplazmalı tirositlerin mikroskopik görünümü (H&Ex400).

5) Diffüz sklerozan varyant:

Klinik olarak kendini guatr olarak gösteren, genellikle çocuk ve genç yaşlarda görülen tiroidin her iki lobunu tutan varyantıdır. Mikroskopik olarak fibrotik stromaya sahip yaygın psammom cisimciklerin oluşturduğu kumlu görünüm, lenfatik invazyon odakları, skuamöz metaplazi ve yoğun lenfosittik infiltrasyon odakları izlenir. Metastaz yapma olasılığı yüksek bir varyant olan diffüz sklerozan varyant akciğere ve beyine metastaz yapar (28, 29, 40, 53).

6) Makrofolliküler varyant:

Tiroid papiller karsinomunun makrofoliküler varyantı, 1991 yılında J. Albores-Saavedra ve meslektaşları tarafından tanımlanan nadir görülen varyantlarından biridir. Histolojik olarak PTK'nın nükleer özelliklerini taşıyan tirositlerden oluşan makrofolliküllerden oluşmaktadır. Makrofoliküler paternde olduğu için küçük büyütmelerde hiperplastik veya kolloid nodüllerle kolayca karışabilir (29, 53, 54).

7) Kolumnar hücreli varyant:

Papiller tiroid karsinomunun kolumnar hücre varyantı, agresif bir klinik seyir gösteren nadir bir varyantır. Mikroskopik olarak, belirgin nükleer tabakalaşma gösteren kolumnar hücrelerle kaplı papiller veya gland benzeri yapılar gözlenir. Hücreler supranükleur ve subnükleer sitoplazmik vakuollere sahip olabilir. Klasik PTK'nin nükleer özellikleri bu varyantta iyi temsil edilmez, bu nedenle hasta metastatik lezyonlarla başvurursa, bunlar akciğer, kolon veya endometriumdan metastatik adenokarsinom ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, tümör hücreleri genellikle TTF-1 için pozitiftir ve tiroglobulin için değişken şekilde pozitiflik izlenir (28, 40, 53, 55).

8) Solid varyant:

Papiiler tiroid karsinomun nükleeer özelliklerine sahip genellikle solid adalar oluşturan radyasyona maruz kalan çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen nadir bir varyanttır. Histolojik olarak tümör hücrelerinin baskın katı, trabeküler ve insular yuvaları ile karakterizedir. Vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım, vakaların yaklaşık üçte birinde mevcuttur (53, 56).

9) Berrak hücreli varyant:

Papiiler tiroid karsinomun nükleer özelliklerine ve papiller mimariye sahip, lipidlerin, glikojenin veya tiroglobulinin anormal sitoplazmik birikiminden kaynaklanan berrak veya onkositik görünümde hücrelerden oluşan nadir görülen varyantlarından biridir. TTF-1 ve Tiroglobulin immünhistokimyasal boyama, bu tümörleri metastatik berrak hücreli karsinomdan ayırt etmek için gerekli olabilir (29, 53, 57).

10) Kribriform-morular varyant:

Genellikle ailesel adenomatöz polipozis ve Gardner Sendromu ile ilişkili kadın popülasyonunda görülen PTK'ın nadir görülen agresif varyantlarından biridir. Tümör solid ve iğsi alanların yanı sıra adından anlaşılacağı gibi skuamöz morüllerile belirgin kribriform paterne sahiptir. Yer yer papiller yapı ve folliküler yapılar eşlik edebilir. Kribriform ve foliküler yapılar kolloidden yoksundur (28, 29, 53, 58).

11) Mikropapiller/hobnail varyant:

Papiiler tiroid karsinomun "hobnail" varyantı, neoplastik hücrelerin en az %30'unda apikal olarak yerleşmiş ve nükleer/sitoplazmik oranı artmış hücreler ile karakterize hobnail ve gerçek vasküler kora sahip olmayan mikropapiller paternde izlenen yeni tanımlanmış nadir görülen varyantlarından biridir (40, 59).

12) Wharthin tümörü benzeri varyant:

Tükrük bezinin Whartin tümörüne benzerliği nedeniyle kullanılan bu terim bu varyantta lenfoplazmositik infiltrattan zengin stroma içerisinde birbirinden ayrılmış, PTK'nın nükleer özelliklerini taşıyan uzun eozinofilik onkositik hücrelerle döşeli geniş papiller yapılardan oluşur. Prognozu iyidir (60).

13) Nodüler fasit benzeri stromalı varyant:

Nodüler fasit veya fibromatozis benzeri stroma içerisinde papiiler tiroid karsinomun nükleer özelliklerini taşıyan hücrelerden oluşan nadir görülen varyantlarından biridir (40).

2.5.3.4.2. Folliküler karsinom

Folliküler karsinom (FK) Papiller tiroid karsinomdan sonra görülen tiroid karsinomlarının %6-10'unu oluşturan 2. en sık karsinomudur. İyot alımının yetersiz olduğu yerlerde ve ileri yaş kadınlarda ortaya çıkmaktadır (29, 40). Karekteristik tanı belirteçleri kapsül, damar ve çevre tiroid dokusuna invazyonudur. Başlıca hemetojen yolla yayılır. En sık akciğer ve kemiğe metastaz yapar. Klinik olarak tek bir tiroid nodülü, sintigrafik incelemede ise soğuk nodül olarak kendini gösterir (28, 40).

Makroskopik bakıda boyutu genellikle 1 cm'den büyük, kesit yüzü kahverenginde solid, kistik değişiklikler ve hemoraji izlenen kapsüllü tek baskın nodüler oluşum görülür (28, 33, 40). Folliküler adenomdan ayrım için genellikle nodülün tamamı örneklenmelidir. Çünkü ince iğne aspirasyon sitolojisinde FK, FA'ya benzer özellikler göstermektedir. Ayrım sadece tümör eksize edildikten sonra kapsülün tamamının ve vasküler invazyonun histopatolojik incelenmesiyle yapılabilir (29, 37).

Mikroskopik bakıda ise çevre tiroid dokusundan farklı görünümde kalın bir kapsülle çevrilmiş mikrofolliküler, solid, kribriform veya trabeküler yapılar ile birlikte FA'dan farklı olarak nodülde kapsül veya damar invazyonu izlenen tümöral oluşum izlenir (29,40). Vasküler invazyon diyebilmek için tutulan damarlar venöz karakterde olmalı ve damarların tümör kapsülünün içinde ya da ötesinde(dışında) olmalı ve bir veya birkaç tümör hücre kümesi damar duvarını tutunarak lümenin içine doğru uzanım göstermelidir (40, 61). FK'da PTK'nın nükleer özellikleri ve lenfatik invazyon izlenmez (28, 62).

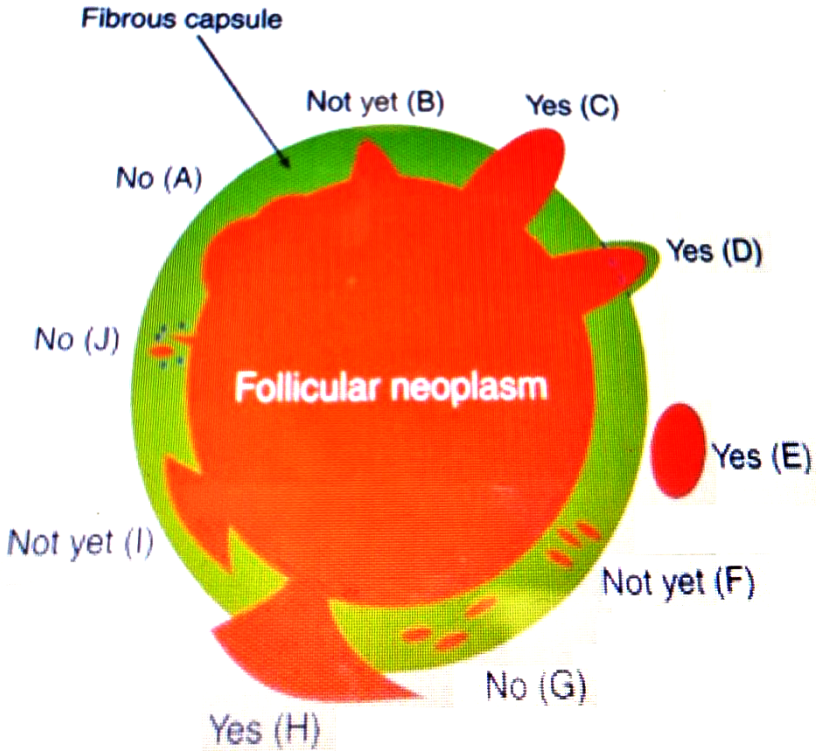
FK immünhistokimyasal olarak Galektin-3, TTF-1, HBME-1 CK19 ile boyanma gösterir. Gereklilik halinde vasküler invazyonu göstermek için CD34 ve CD31 gibi vasküler belirteçler kullanılabilir (29, 63).

FK, invazyon derecesi ve biçimine göre 3'e ayrılır:

1. Minimal invaziv

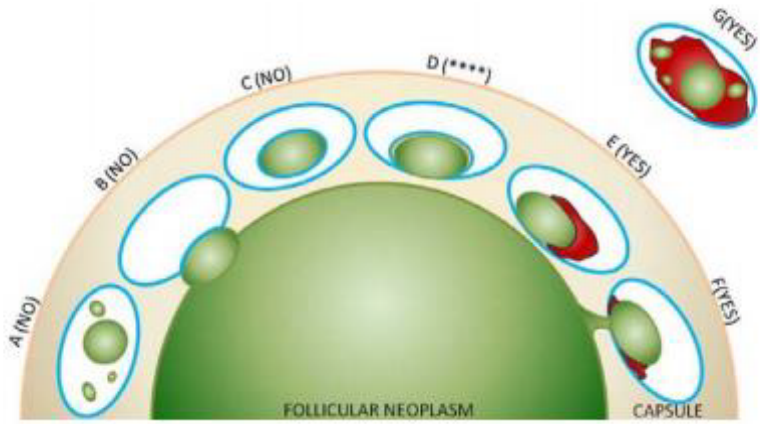
2. Enkapsüle anjioinvaziv

3. Yaygın invaziv



Şekil 19. Folliküler lezyonlarda kapsüler invazyon (Kİ) kriterleri (64).

A. Tümör kapsül iç yüzünü hafif itiyor (Kİ yok).
B. Tümör kapsül içine giriş gösteriyor, ancak kapsülü tam kat aşmıyor. Derin kesit yapılması önerilir (Kİ yok).
C. Tümör kapsülü tam kat aşmış ve çevre dokuya invazyon gösteriyor (Kİ var).
D. Tümör kapsülü tam kat aşmış ve çevresinde ince fibröz bağ doku reaksiyonu oluşturmuş (Kİ var).
E. Kapsülün dışında ana tümörle benzer özelliklerde satellit tümör nodülü (Kİ var).
F. Kapsül içinde kapsül eksenine dik uzanan foliküller. Derin kesit yapılması önerilir (Kİ yok).
G. Kapsül içinde kapsül eksenine paralel uzanan foliküller (Kİ yok).
H. Tümör kapsül mantar şeklinde iterek aşıyor (Kİ var).
I. Tümör kapsülü mantar şeklinde itiyor, ancak tam kat aşmıyor. Derin kesit yapılması önerilir (Kİ yok).
J. Kapsül içinde lenfositler ve siderofajların eşlik ettiği dejenerasyon gösteren foliküller kapsüler invazyonu değil önceki ince iğne aspirasyonuyla ilişkili kapsüler rüptürü temsil eder.



Şekil 20. Folliküler lezyonlarda vasküler invazyon (Vİ) kiriterleri. (Tümörün damar duvarına penetrasyonu ve damar duvarının buna reaksiyonu olan trombüs gelişimi şeklinde görülür) (64).

A. Kapsül içindeki damar lümeni içinde serbest yüzen tümör parçacıkları (Vİ yok). Artefaktuel yer değiştirme sonucu oluşmuş.

B. Tümörün damar duvarını itmesi (Vİ yok).

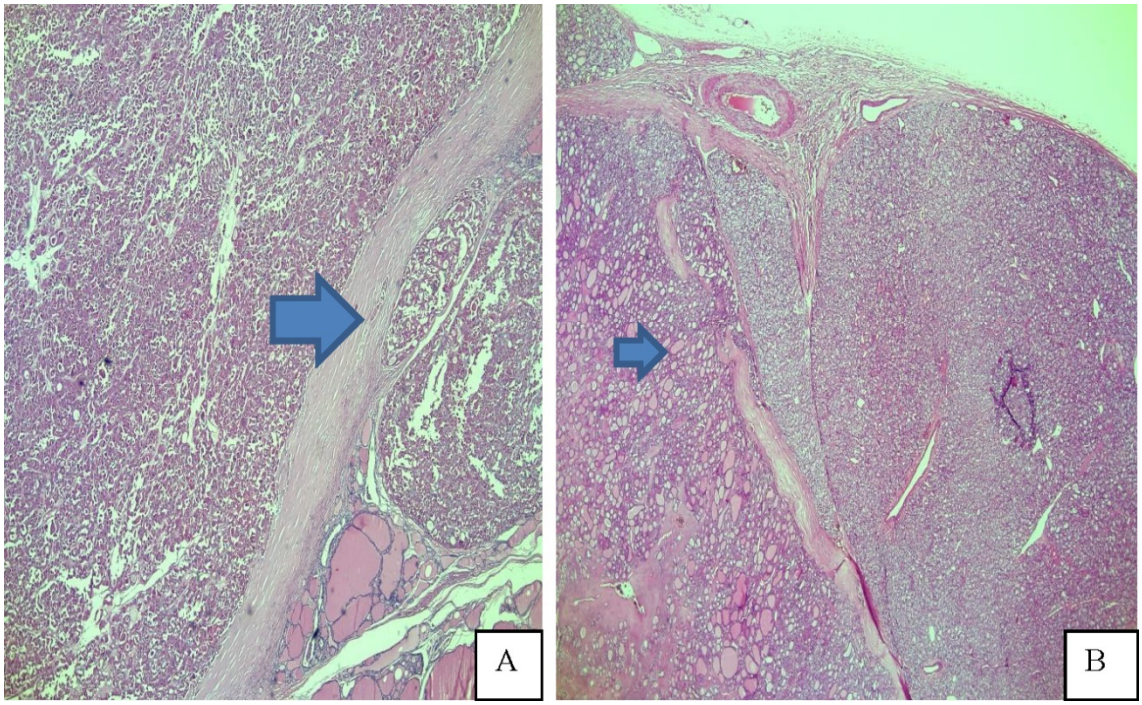
C. Kapsül içindeki damar lümeni içinde serbest yüzen endotelle çevrili tümör (Vİ yok). Tümörün damarı itmesinin tanjansiyel kesiti olabileceği gibi E, F ve G'ye ait bir kesit de olabilir.

D. Yaygın olarak görülen bu durum uzmanlar arasında tartışmalara yol açıyor. Endotelle çevrili tümör depoziti damar duvarına yapışık olarak izleniyor, trombüs formasyonu görülmediği için teknik olarak Vİ denmeyebilir. Ancak bazı otörler endotelle çevrili olmasının organize tümör trombüsünü temsil ettiğini düşünüyor. Derin kesitler tanıda yardımcı olabilir.

E. Tümör damar duvarına bitişik ve trombüs formasyonu oluşturmuş (Vİ var).

F. Tümör damar duvarına penetre ve trombüs formasyonu oluşturmuş (Vİ var).

G. Organize bir trombüs ile içiçe geçmiş tümör fragmanları damar duvarına yapışık olarak görülüyor (Vİ var).



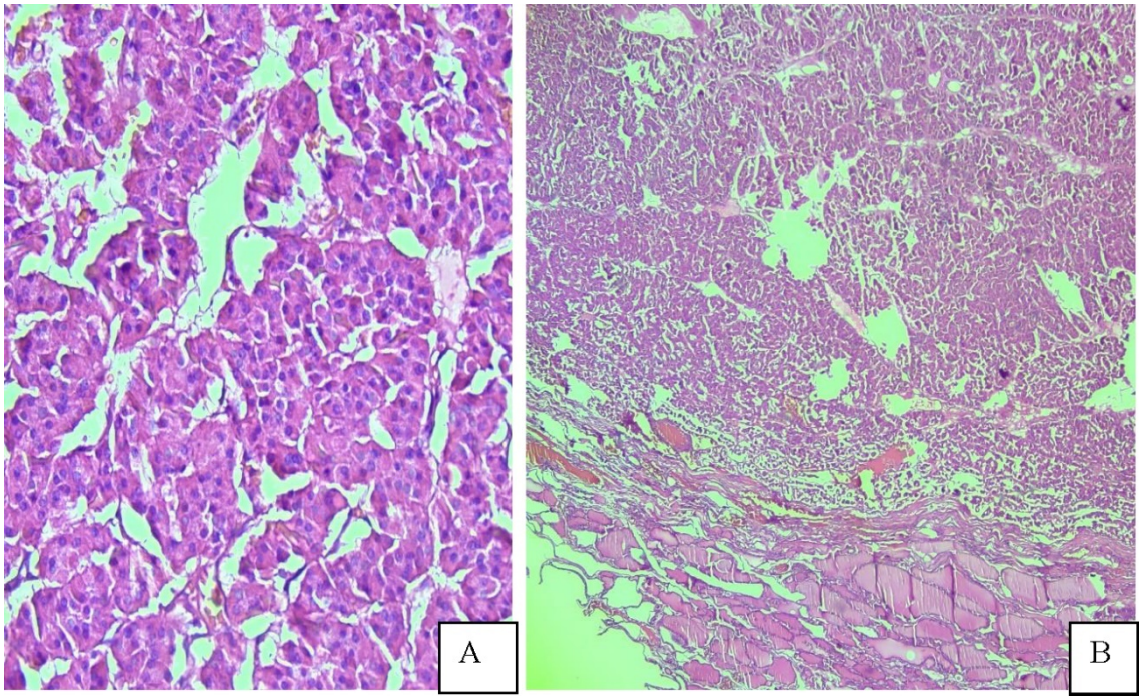
Şekil 21. Foliküler karsinom kapsül invazyonu gösteren mikroskopik görünümler (Oklar) (A+B: H&Ex40).

2.5.3.4.3. Hurthle hücreli tümörler

Hurthle hücreli tümörler tüm tiroid karsinomların yaklaşık yüzde 3-4 kadarını kapsamaktadır. Ortalama yaş aralığı 57 ve genellikle erkek baskınlığı izlenmektedir. Onkositik hücrelerinin temel özelliği sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri olmasıdır (61, 65).

Hurthle hücreli tümörler makroskopik olarak sarımsı kahverengi kesit yüzüne sahip ve değişken kalınlıkta kapsüler görünüme sahip olabilirler. Kalsifikasyon ve nekroz izlenebilir (40, 61).

Hurthle hücreli tümörler mikroskopik olarak onkositik hücrelerden oluşan kapsüllü görünümdedir. FTK ve FA tanısında olduğu gibi Hürthle hücreli adenom (HHA) ve Hürthle hücreli karsinom (HHK) ayrımı da kapsüler ve vasküler invazyon durumuna göre yapılır. Kapsül ve damar invazyonu olanlar HHK, non-invaziv olanlar ise HHA olarak adlandırılır (65).



Şekil 22. Hurthle hücreli adenomda onkositik hücrelerin mikroskopik görünümü (A:H&Ex400, B: H&Ex40).

2.5.3.4.4. Az diferansiye tiroid karsinom

Az diferansiye tiroid karsinom (ADTK) folikül epitelden köken alan morfolojik ve biyolojik olarak iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinom ile Anaplastik karsinom arasında genellikle 55-63 yaş arasındaki kadınlarda görülen bir tümördür. Solid, trabeküler ya da insüler büyüme paterni gösterirler. ADTK genellikle lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım, uzak metastaz yapar (22, 29, 40). ADTK tanısı Turin tanı kriterlerine göre konulmaktadır. Bu kriterler ise;

- Tümör hücrelerinin solid, trabeküler ya da insüler büyüme paterni göstermesi
- Papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerini göstermemesine ek olarak
- Kıvrık nukleus, 10 büyük büyütme olanında 3'ten fazla mitoz, tümör nekrozu özelliklerinden en az birini göstermesidir (40).

Makroskopik olarak çoğu 4 cm ebatlı, nekroz ve hemoraji alanları içeren solid grimsi renktedir. Genel olarak kapsülsüz düzensiz yüzeyli olarak izlenirler (28, 33, 40).

Mikroskopik olarak sıklıkla küçük uniform boyutlu, hafif pleomorfik tümör hücreleri içeren solid, yuvalanmalar ya da adalar tarzında gelişim paterni göstermektedir. Mikroskopik görünüm yer yer medüller karsinomaya benzemekte bu patern nedeniyle insular karsinom terminolojisi kullanılmaktadır. Kolloid materyalden çok fakir olup tümörde sık mitoz alanları ve yer yer nekroz izlenmektedir. Az differansiye tiroid karsinomunda Anaplastik tiroid karsinomunun tersine bizar hücreler ve dev hücreler izlenmez (28, 40, 66).

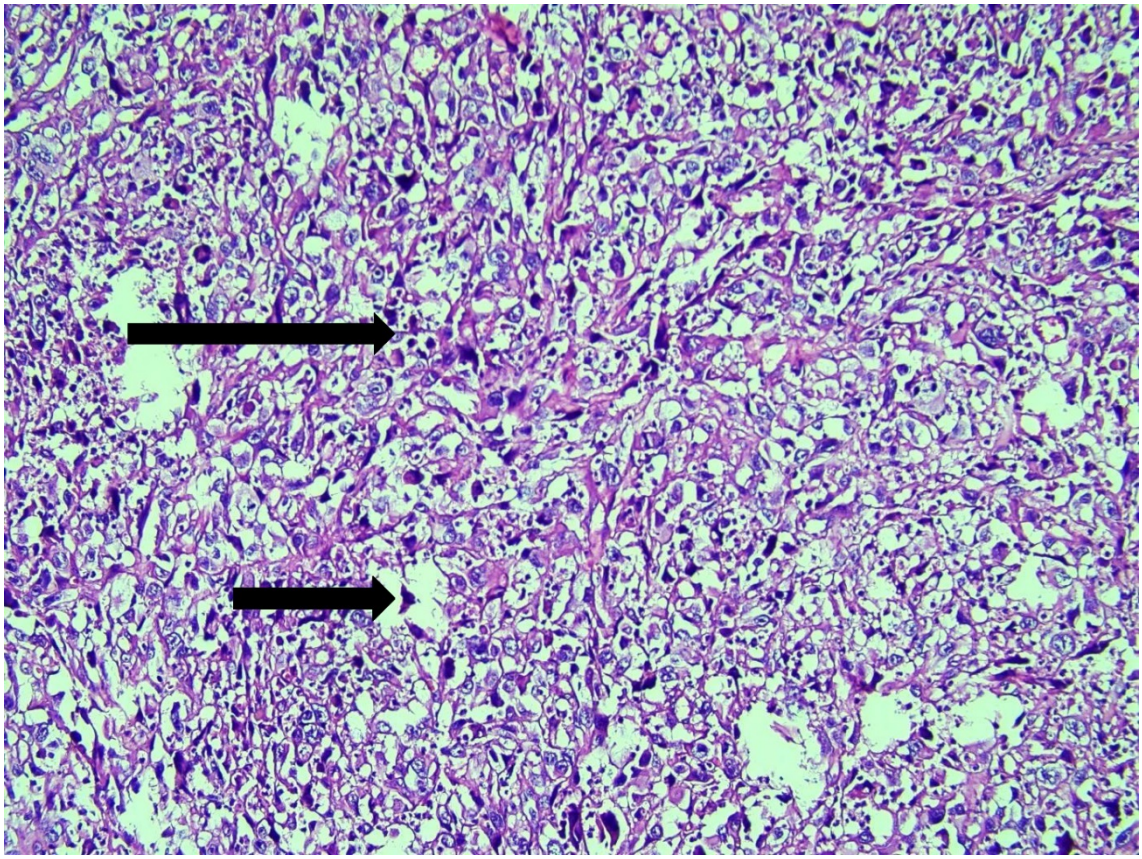
Az diferansiye tiroid karsinom İHK'sal olarak PANCK ile yaygın boyanma görülürken TTF-1 ve Tiroglobülin ile fokal boyanma izlenir. TTF-1 ve Tiroglobülin boyanması ADTK'nın Anaplastik karsinomdan ayrımını sağlar (28, 40, 66).

2.5.3.4.5. Anaplastik/Andifferansiye karsinom

Anaplastik karsinom tiroid kanserlerinin %1'ni oluşturan folliikül epitelinden köken alan genellikle yaşlı kadınlarda görülen en agresif karsinomudur. Anaplastik karsinom sıklıkla yaşlılarda ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve nefes alamama klinik bulguları gösteren hızlı büyüyen kitle şeklinde ortaya çıkar. Tanı konulduktan sonra yaşam süresi ortalama 6 aydır (28, 40).

Makroskopik olarak sert solid karekterde grimsi renkte düzensiz sınırlı sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içeren tümöral kitle izlenir. Tanı konulduğunda genellikle çevre dokulara infiltrasyon ve metastaz görülür (29).

Mikroskopisinde ise iğsi, pleomorfik dev hücreler ve epiteloid hücrelerden oluşan 3 paternde görülür. Mitotik indekste artış, geniş coğrafik nekroz ve lenfovasküler invazyon sıklıkla izlenir. İHK'sal olarak PAX8 pozitifliği izlenirken, TTF-1 ve Triglobülin negatifliği izlenir. Ayrıca metastatik tümörlerinde İHK'sal olarak dışlanması gerekmektedir (29, 40, 66).



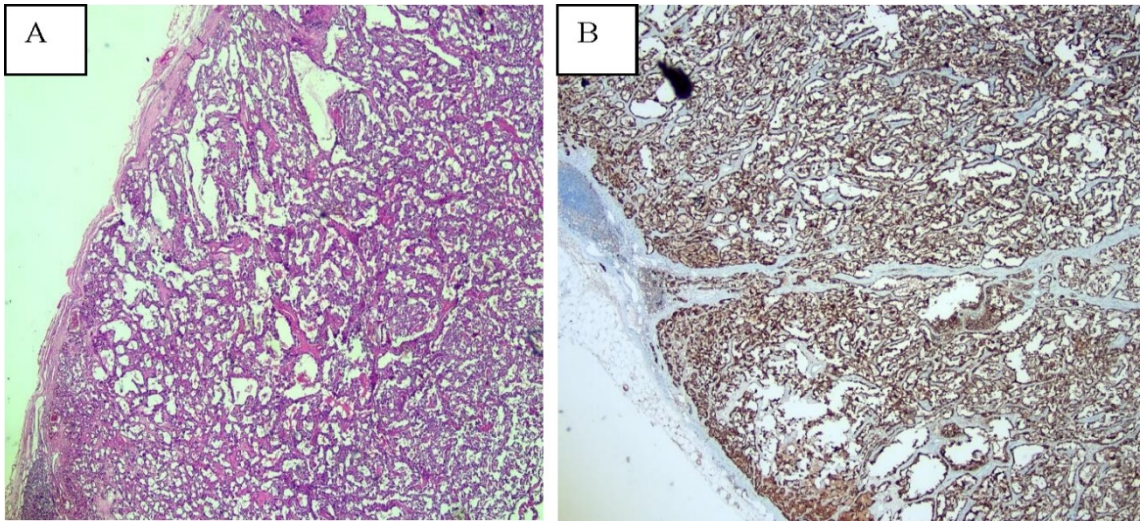
Şekil 23. Anaplastik karsinom yaygın mitotik aktiviteye (Oklar) sahip pleomorfik görünüme sahip tirositlerden oluşan mikroskopik görünümü (H&Ex400).

2.5.3.4.6. Medüller karsinom

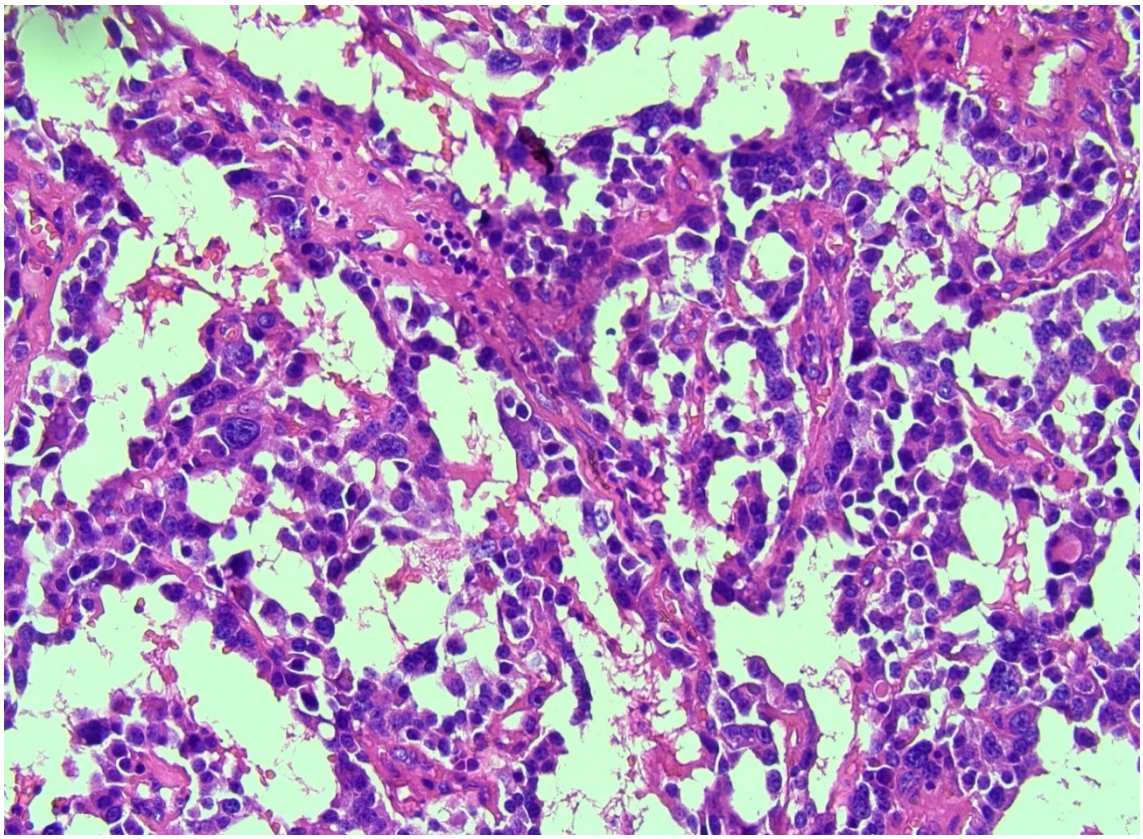
Tiroid bezinin parafolliküler C hücrelerinden köken alan serum kalsitonin düzeyinin yükseldiği nadir görülen tümörüdür. Tüm tiroid karsinomlarının %5-10'unu oluşturur. Genellikle 50-60 yaş arasında kadınlarda görülmektedir. Sporadik ve familyal olabilir. RET onkogenine bağlı olarak Multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu görülebilmektedir. Prognozu iyi diferansiye tiroid karsinomlara göre kötüdür (29, 40).

Makroskopik olarak tiroid bezi sert kıvamda, solid karekterde, grimsi renkte, düzensiz tümör sahası izlenmektedir. Histopatolojik incelemede tiroidde ince fibröz bantlarla ayrılmış, nestler ve kordonlar halinde, yer yer iğsilenmeler gösteren, hiperkromatik, yoğun granüler kromatin paternli, tuz-biber manzarası gösteren küçük yuvarlak atipik hücrelerin oluşturduğu tümör görülmektedir. Tümörde yer yer mitoz ve nekroz alanları da izlenebilmektedir. Genellikle amiloid materyal birikimi mevcuttur (29, 33, 40).

Medüller karsinomda İHK'sal olarak Tiroglobulin ile negatif olup, TTF-1, Kalsitonin, CEA, Kromogranin-A ve Sinaptofizinin ile pozitifliği izlenir (40).



Şekil 24. Medüller karsinomda nest yapan yuvaları gösteren mikroskopik görünümü (A: H&Ex40). Medüller karsinomda Kalsitonin pozitifliği (B: Kalsitonin x40).



Şekil 25. Medüller karsinomda hiperkromatik, yoğun granüler kromatin paternli, tuz-biber manzarası gösteren atipik hücrelerini gösteren mikroskopik görünümü (H&Ex400).

2.5.3.4.7. Tiroid lenfoması

Genellikle Hashimato tiroiditi zemininde gelişen çok nadir olarak görülen tümörlerindedir. Lenfoma alt tiplerinden en sık olarak Non-hodgkin Diffüz Büyük B hücreli tipi görülmektedir (29).

2.6. Tiroid Tümörlerinde Tanı Yöntemleri

Tiroid tümörleri ve nodüllerinin tanısında anamnez, muayane, labaratuvar testler, ultrasonografik bulgular ve tiroid ince iğne aspirasyonu (TİİAS) incelemeleri birlikte kullanılmaktadır. Anamnezde tiroidin hızlı büyümesi, muayanede elen gelen nodülün olması ve sert kıvamda olması boyun bölgesinde ele gelen lenf nodların olması malignite açısından değerlendirilmesi gerekir. Tiroid bezinin ağrılı olması tiroidit lehine bulgu olarak düşünülebilir. Ayrıca tiroid hormon paneli de hormonal bozukluğa neden olan durumun olup olmadığı hakkında bilgi verir (67).

Tiroiddenodülü saptanan ve hormun bozukluğu olan hastalarda USG ilk yapılması gereken tetkiklerden biridir. Şüphelenen lezyonlardan USG eşliğinde İİAB yapılır (67, 68).

2.6.1. Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi

Şüpheli nodülde USG sonrası ilk yapılacak olan TİİAS ucuz, pratik ve komplikasyonu az olan yöntemdir. Bu yöntem biyopsi sonucuna göre gereksiz cerrahi müdahaleleri önlemek için faydalı bir yöntemdir. TİİAS sitolojik incelemede patologlar arasında standartizasyonu sağlamak için Bethasda sınıflandırması yapılmaktadır (69, 70).

2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Sitolojilerinin Yorumlanması

2007 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü'de yapılan TİİAS konferansında iğne biyopsilerinde standartizasyon oluşturmak ve klinisyen ile patologlar arasında uyumu sağlamak için Bethesda Sınıflandırılması ortaya konulmuştur. Böylece tiroid nodüllerinde tedavi ve klinik takip tablosu oluşturulmuştur. Kitabın ilk baskısı 2010 da

ikinci baskısı 2018 yılında yayınlandı. Bethesda sisteminde 6 kategori bulunur ve her kategoriye yönelik bir tedavi ve takip protokolü uygulanır (69, 71) (Tablo 4).

Enkapsüle noninvaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomun NIFT-P olarak yeniden adlandırılması 2010'da yayımlanan baskıda verilen malignite risklerinin değişmesine neden olmuştur. Kategorilerin malignite riskleri NIFTP'in karsinom olarak kabul edildiği ve edilmediği iki duruma göre hesaplanır. Ayrıca Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL) ve foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ) kategorilerine moleküler test önerilmiş, ÖBA/ÖBFL kategorisine tanısal lobektomi gerekebileceği söylenmiştir. Belirli durumlarda, özellikle sitomorfolojik özellikler NIFT-P olasılığını gösteriyorsa rapora not ve öneri yazılmasının faydalı olabileceği eklenmiştir (69, 70, 71).

Tablo 4. Bethesda sınıflandırması (2009) (70)

Kategori I-Non-diagnostik- Yetersiz -Sadece kist sıvısı -Asellüler örnek -Değerlendirmeye engel olan hücreleri örten kan fibrin kitlesi -Değerlendirmeye engel olan diğer nedenler
Kategori II-Benign -Benign folliküler nodüller (adenomatoid nodül, kolloidal nodül) -Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) -Granulomatöz tiroidit
Kategori III-Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL)
Kategori IV-Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)
Kategori V-Malignite Şüphesi (MŞ) -Tiroid papiller karsinomu şüphesi -Medüller karsinom şüphesi -Metastatik karsinom şüphesi -Diğerleri
Kategori VI- Malign -Tiroid papiller karsinomu -Metastatik karsinom -Az differansiye karsinom - Skuamöz hücreli karsinom -Medüller tiroid karsinom - Lenfoma -Anaplastik karsinom

Tablo 5. 2017 Bethesda sistemi malignite riski oranları (69)

Malignite riski (%)		
Tanısal kategori	NIFTP≠karsinom	NIFTP=karsinom
Nondiagnostik	5-10	5-10
Benign	0-3	0-3
ÖBA/ÖBFL	6-18	10-30
FN/FNŞ	10-40	25-40
MŞ	45-60	50-75
Malign	94-96	97-99

Tablo 6. 2009 ve 2017 Bethesda sistemleri malignite risk oranları (69,70)

Bethesda sistemi		
Tanısal kategori	2009 Malignite riski (%)	2017 Malignite riski (%)
Nondiagnostik	5-10	5-10
Benign	0-3	0-3
ÖBA/ÖBFL	5-15	10-30
FN/FNŞ	15-30	25-40
MŞ	60-75	50-75
Malign	97-99	97-99

Tablo 7. Bethesda sınıflandırmasında farklı kategorilerde önerilen klinik yaklaşım (69, 70)

Bethesda sistemi		
Tanısal kategori	2009 Önerilen tedavi	2017 Önerilentedavi
Nondiagnostik	Ultrasonografi eşliğinde TİİAB tekrarı	Ultrasonografi eşliğinde TİİAB tekrarı
Benign	Klinik izlem	Klinik ve USG izlem
ÖBA/ÖBFL	TİİAB tekrarı	TİİAB tekrarı, Moleküler test, lobektomi
FN/FNŞ	Cerrahi lobektomi	Cerrahi lobektomi, Moleküler test
MŞ	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi
Malign	Totale yakın tiroidektomi	Totale yakın tiroidektomi

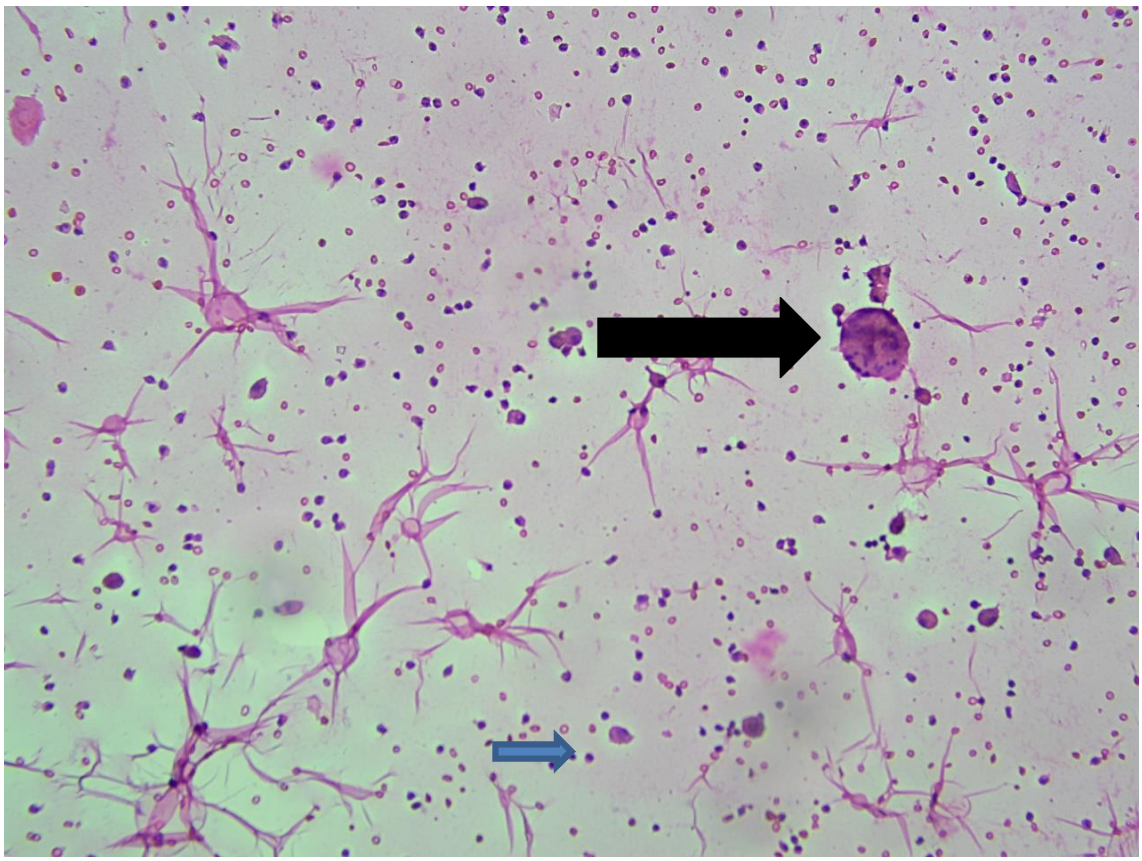
2.7.1. Nondiagnostik/Yetersiz

Şüphelenen nodülün en uygun tedavi yaklaşımı sağlayacak tanısal bilgiyi verebilmesi için alınan İİAS örneğinin lezyonu iyi temsil etmelidir. Yeterlilik aspirasyonu yapan kişiye, nödülün niteliğine, boyutuna ve çeşitli değişkenlere bağlıdır. Bir TİİAS'ın yeterliliği hücre ve kolloid bileşeninin miktarı ve niteliği ile belirlenir. Yeterlilik için sayısal değer vermek gerekirse tek preparatta iyi boyanmış, bozulmamış ve üzeri kan kitlesi ile örtülü olmayan her biri en az 10 tirositten oluşan 6 adet hücre grubundan oluşmasıdır. Ancak bazı durumlarda sayısal değere bakılmaz. Bunlar;

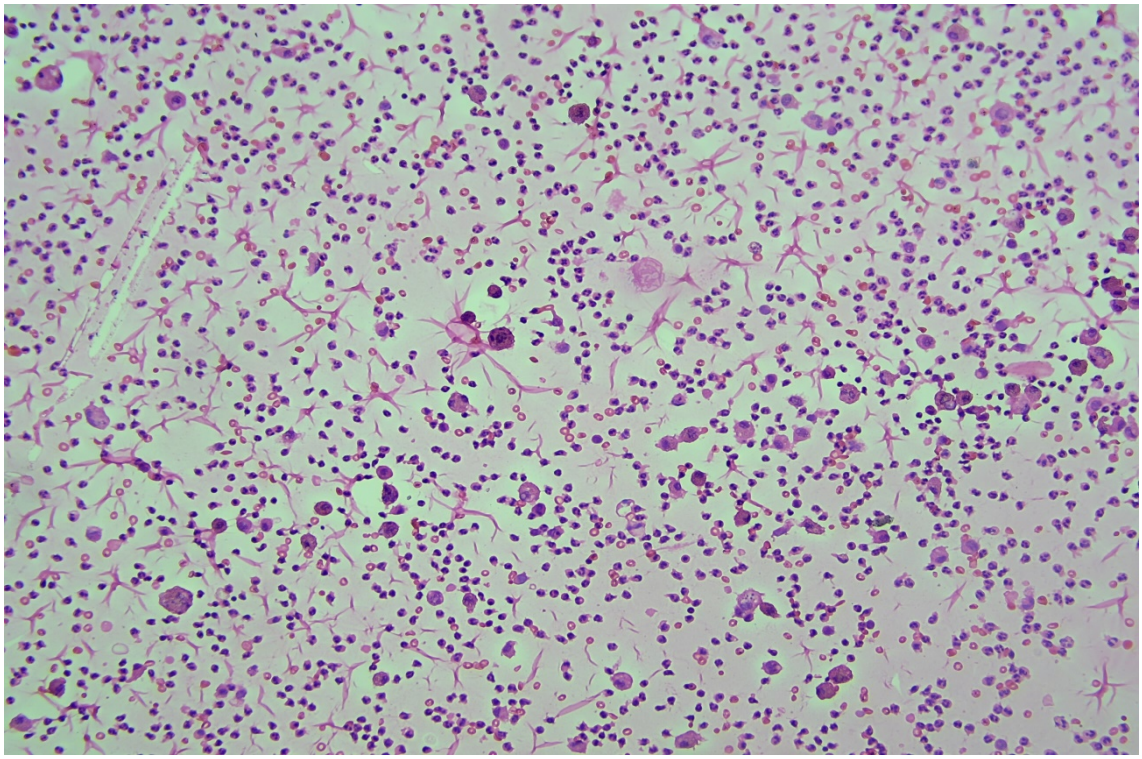
- Belirgin sitolojik atipi içeren örnekler
- Hashimato tiroiditi, tiroid apsesi veya granülomatöz tiriodit gibi sadece inflamatuar hücrelerden oluşan yaymalar
- Bol sulu kolloid içeren yaymalar

Yeterli sayıda hücreye sahip olmayan, kötü boyanmış ya da üzeri kan ile örtülü follikül hücreleri ve kist sıvısı örnekleri Nondiagnostik/Yetersiz olarak raporlanmalıdır (69, 70).

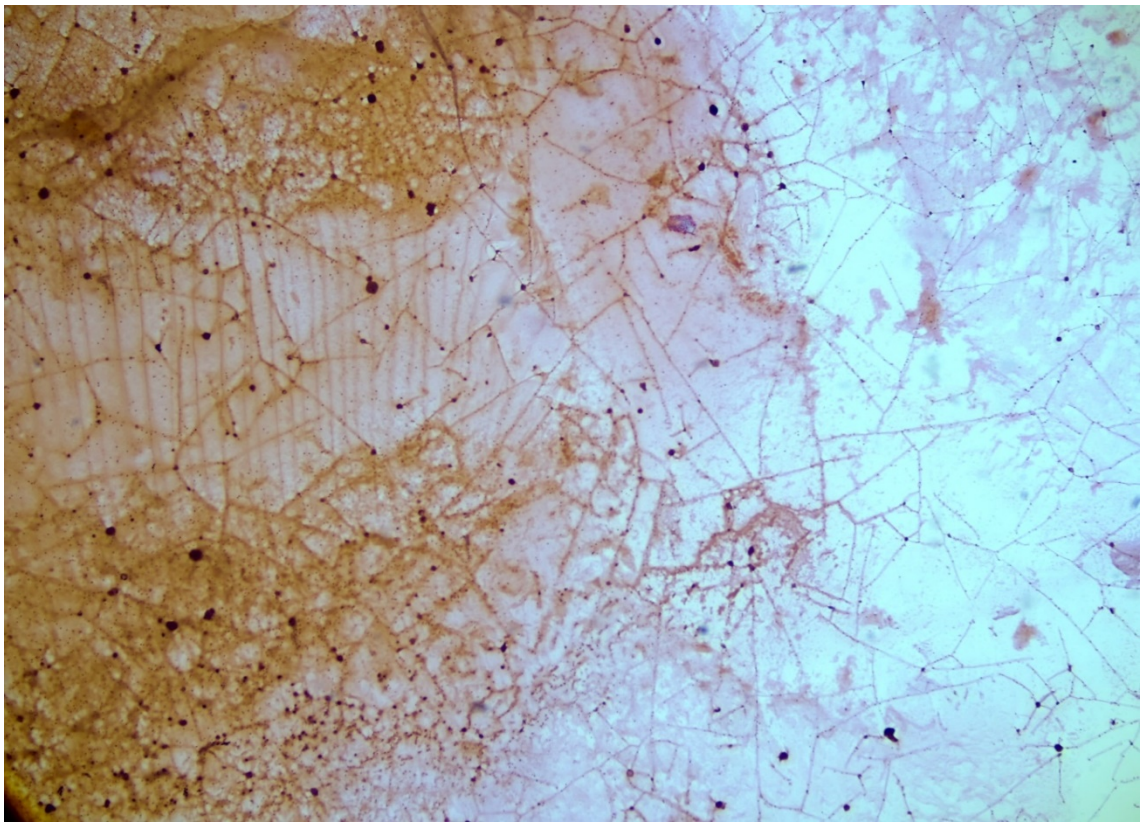
Tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji yaymasında nondiagnostik (ND/Y) tanısı alan hastalar klinik yaklaşım olarak reaktif/rejaneratif değişikliklere bağlı yanlış pozitiflikleri önlemek için daha önce alınan biyopsi örneğinden en az 3 ay sonra tekrarlanması gerekir. Tekrarlanan biyopsi sonucunda %60-70 oranında tanısal sonuç sağlanılmaktadır. Tekrarlanan olguların çoğu benign tanısı almaktadır. Ancak TİİAS incelemesinde ardışık olarak iki adet ND/Y tanısı alan olgularda hasta ya ultrasonografi ile yakın takibe alınmalı ya da hastaya cerrahi müdahale düşünülmelidir (69, 70). Kistik lezyonlarda malignite riski düşük olduğu için önceki tanısı ND/Y olan çoğu kistik nodülün tekrar aspirasyonu yalnızca görüntüleme bulguları şüpheli ise yapılmalıdır (72).



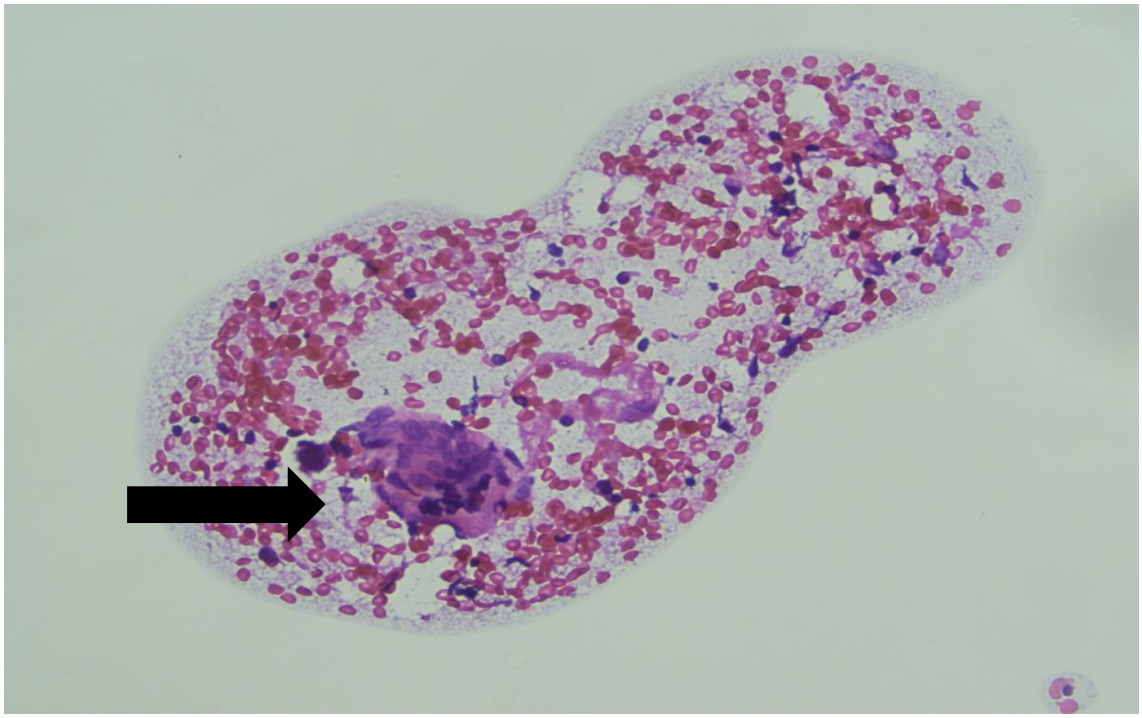
Şekil 26. Non-diagnostik tanısı alan histoyasitlerden (Mavi ok) zengin multinükleer dev hücre (Siyah ok) içeren kistik nodül (PAPx400).



Şekil 27. Non-diagnostik tanısı alan histoyasitlerden ve nötrofil lökositlerden zengin yayma (PAPx400).



Şekil 28. Zeminde kaldırım taşı manzarası görünümüne sahip kollaidal materyal izlenen yayma (PAPx40).



Şekil 29. Multinükleer dev hücre (PAPx400).

2.7.2. Benign

En sık tanı verilen kategori olan benign kategorisi Nodüler guatr, hiperplastik nodül, kolloidal nodüller, Graves hastalığındaki nodüller ve bazı makrofollikler tip folliküler adenom gibi benzer sitolojik özelliklere sahip grubu kapsamaktadır. Tanı kriteri olarak; Sayısal olarak tek preparatta iyi boyanmış, bozulmamış ve üzeri kan ile fibrin kitlesi ile örtülü olmayan her biri en az 10 tirositten oluşan 6 adet hücre grubu ile birlikte değişen miktarda kolloidal materyalin olmasıdır. Bazı durumlarda Hurthle hücreleri ve makrofajlarda izlenebilmektedir. Yaymalarda tirositler birbirine eşit uzaklıkta bal beteği görünüme sahip yuvarlak-oval nükleuslu eritrosit ile aynı ebatlarda ince bir sitoplazmaya sahiptirler. Kolloidal materyal genellikle sulu ince bir tabaka halinde veya sık sık katlandığı için Arnavut kaldırımı ya da mozaik görünüme sahip olabilir. Kolloidal materyal Romanowsky boyasında koyu mavi/mor, Papanicolaou boyasında ise yeşil/turuncu renkte izlenmektedir (29, 69, 70).

Bazı follikül hücreleri benign özelliklerini koruyarak üç boyutlu makrofolliküler görünüme sahip olabilirler. Nadiren mikrofolliküler görünüme sahip olurlar. Kistik nodüllerde makrofaj ve hemosiderin pigmenti görüleblir. Yaygın kolloid materyal içerip

hiç tirosit içermeyen örneklerin de benign kolloidal nodül ile uyumlu şeklinde rapor edilmesi gerekmektedir (70).

Benign tirositler ile karışık sitolojik atipi içermeyen Hurtle hücreleri izlenebilir ve benign kategorisinde değerlendirilir. Bazen benign nodüllerde tirositler ve Hurtle hücrelerinde yaygın olmayan nükleer irileşmeler, yarıklar, berraklaşma gibi değişiklikler izlenebilmektedir. Ancak bunların yaymada ağırlık kazanıp daha yaygın hale gelmesi durumunda tanı kategorisinin yükseltilmesi gerekmektedir (70).

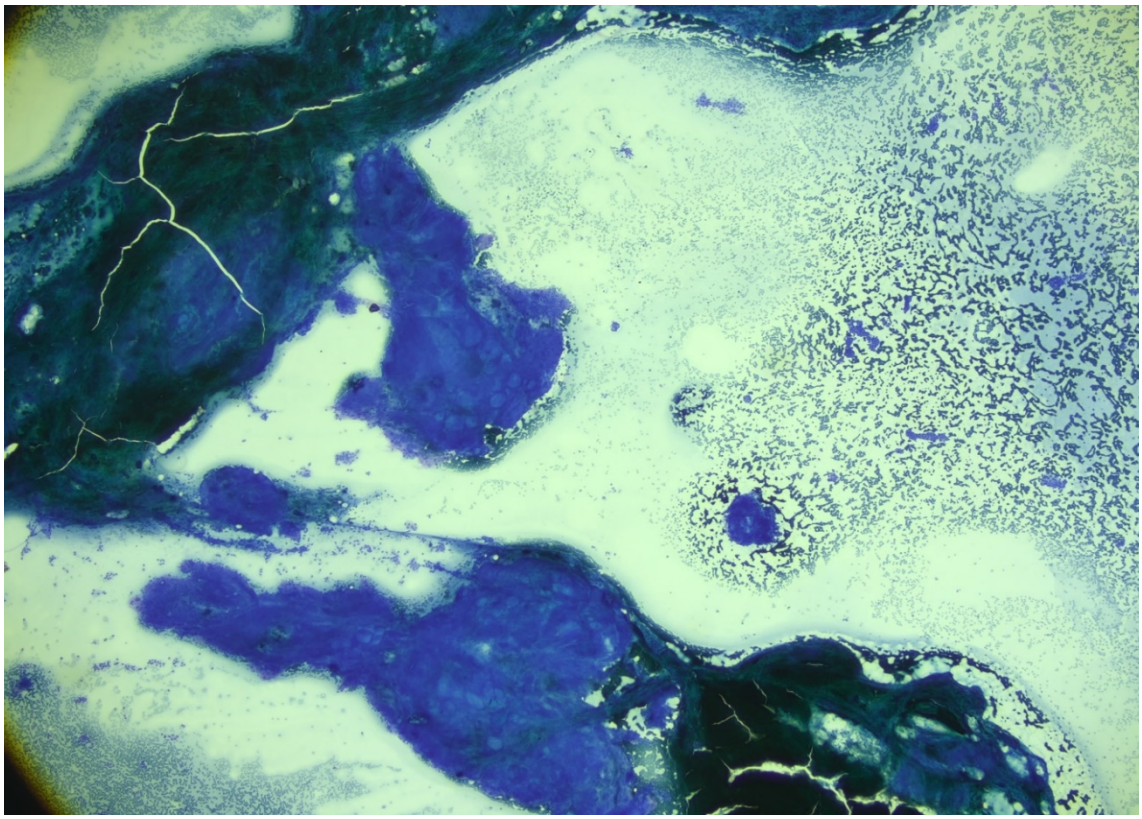
Graves hastalarında diffüz büyüme gözlenir. Ancak nadir olarak nodüler oluşum izlenmektedir. Yaymalarda benign özelliklerde tirositler ile sitoplazmaların kenarlarında vakuoller ve kırmızı-pembe saçaklanmalar izlenen alev hücreleri izlenir (70).

Lenfositik tiroidit (Hashimato tiroiditi)nde zeminde yaygın küçük matür lenfositler ile karışık minumun sayısal kriter aranmaksızın tabakalar halinde tek tek düşmüş onkositik görünümde Hurthle hücreleri görülmektedir (70).

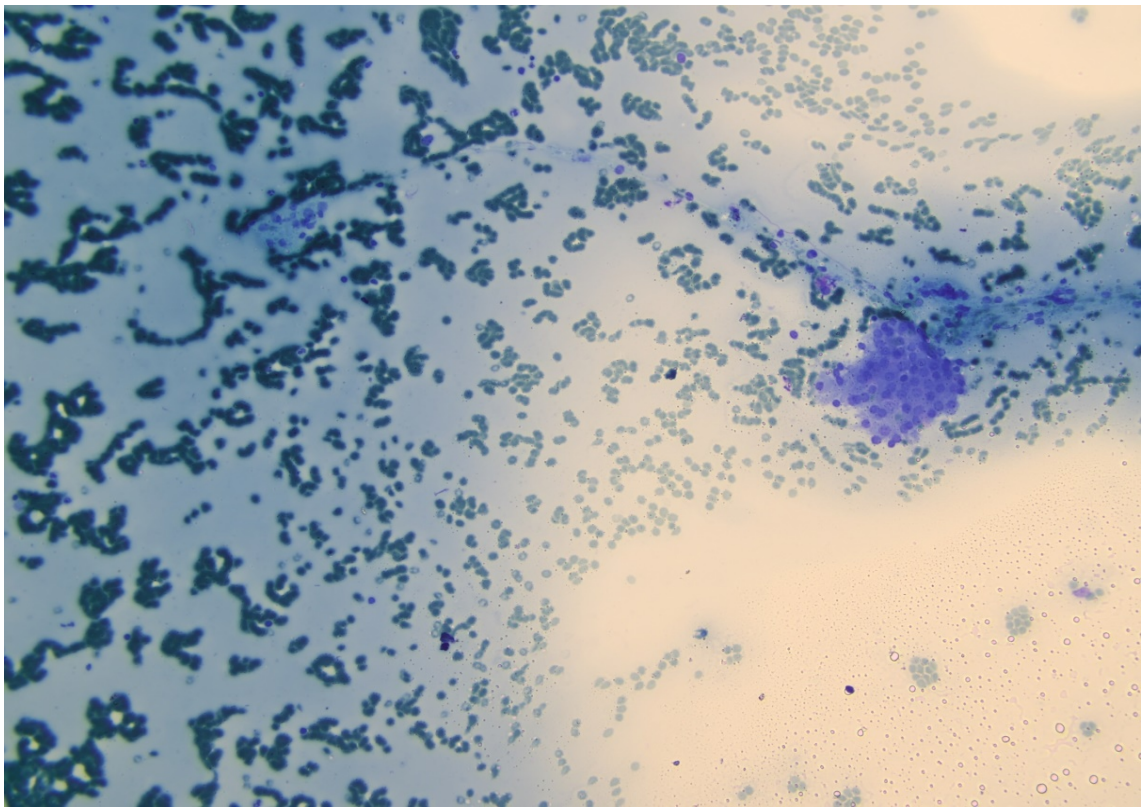
Granülomatöz tiroiditte benign karekterde tirositler ile birlikte multinükleer dev hücre ve epiteloid histiyositler içeren granülom yapıları görülebilmektedir (70).

Akut tiroiditte yine benign karekterde tirositler ile birlikte fibrin, nekroz ve bol nötrofil lökosit izlenmektedir. Riedel tiroditinde yaymalar hiposellüler olup genellikle kollojen bantlar görülmektedir. Ayrıca yaymalarda diffüz ve monoton görünüme sahip lenfosit varlığı akla lenfoma olasılığını getirmelidir (70).

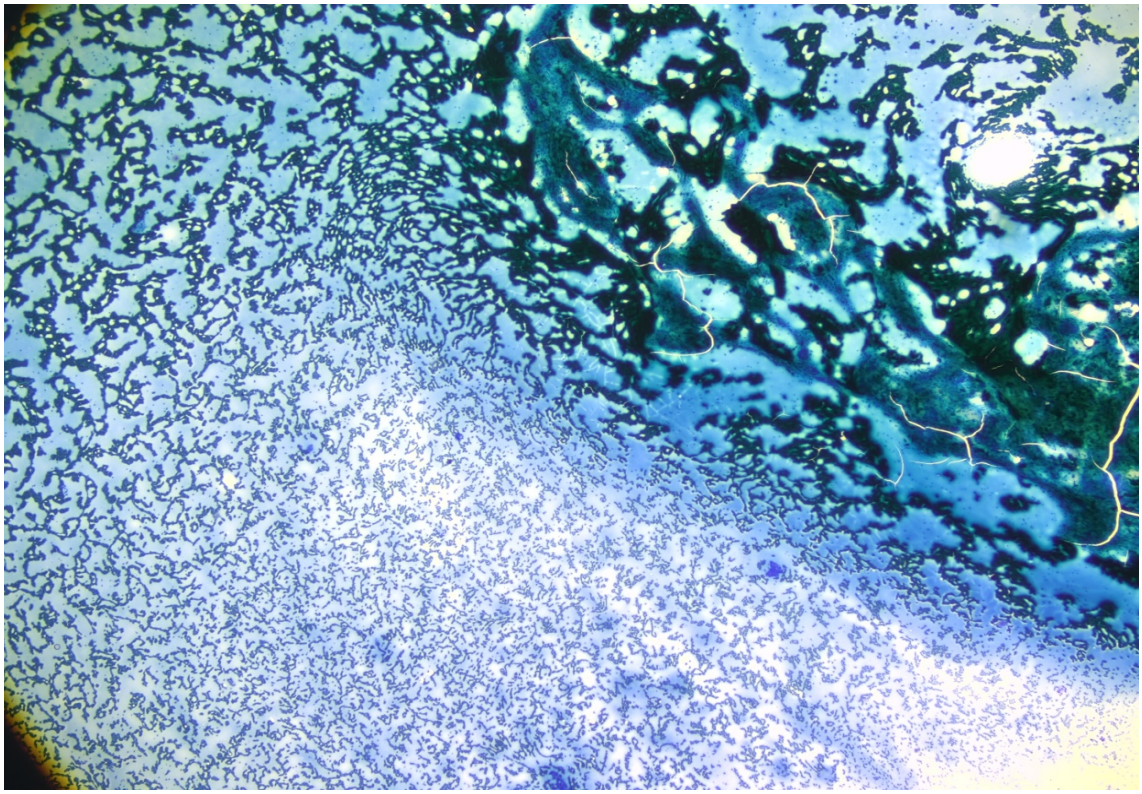
Benign sitolojilerin sadece %10'u cerrahiye gider, bu nedenle benign kategorinin malignite riskini öngörmek zordur. Çalışmalar benign kategoride malignite riskinin %0-3 olduğunu bildirmiştir (70, 73). Genel olarak benign tanısı alan hastalar klinik olarak 6-18 aylık periyotlarla 3-5 yıl boyunca takip edilmesi gerekmektedir. Belirgin büyüme, intranodüler vaskülerite artışı, kenar düzensizliği ve mikrokalsifikasyon gösteren nodüllerde tekrar TİİAS incelemesi gerekmektedir (69, 70).



Şekil 30. Çok sayıda makrofollikül oluşturan tirosit gruplarının izlendiği benign yayma (MGG x40).



Şekil 31. Birbirine eşit mesafede bulunan uniform görünümde tirositler (MGG x200).



Şekil 32. Sulu kolloidal materyal ile kaplı zemin (MGG x40).

2.7.3. Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz folliküler lezyon

Tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji incelemerinde açıkça benign ya da malign olmayan lezyonların kategorize edilmesinde klinisyenler ve patologlar için sıkıntı doğurmaktadır. ÖBA/ÖBFL yapısal veya nükleer atip içeren, fakat Foliküler neoplazi ve malignite şüphesi açısından şüpheli veya malign olarak sınıflandırılamayan hücrelerden oluşan yaymalar için kullanılan kategoridir. Ayrıca bu kategoride tariflenen atipi benign değişiklik olarak yorumlanmayacak kadar dikkat çekicidir. Bu kategoride belirsizliğe yol açan bir diğer neden ise hücreden fakir veya pıhtı ile örtülü gibi yaymaların kalitesinin yeterli olmadığı durumlardır (69). ÖBA/ÖBFL verildiği durumlar;

Sellüritenin az mikrofolliküllerin hakim olduğu olduğu ve Foliküler neoplazi /Foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ) tanı kritelerinin tam olarak karşılanamadığı durumlarda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir. Benign folliküler nodüllerde izlenebilen ve normal olarak kabul edilen mikrofollikül formasyonundan daha yoğun mikrofollikül formasyonun izlenmesi

durumlarda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir. Normosellüler ya da hipersellüler yaymalarda normal olarak kabul edilebilecek düzeyden daha fazla mikrofolliküllerin izlenmesi durumlarında ve hiposellüler yaymalarda Hurtle hücrelerinin baskın olması durumunda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir (70).

Hafif atipi bulguları içeren tirositlerin yaymanın kalitesinden dolayı net olarak değerlendirilemediği durumlarda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir. Genel olarak benign görünümlü ancak fokal alanlarda sınırlı olarak PTK'ı düşündürten nükleer özelliklerin izlenmesi durumlarında ve tirositlerin bir kısmında nükleer büyümenin izlenmesi durumlarında ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir (70).

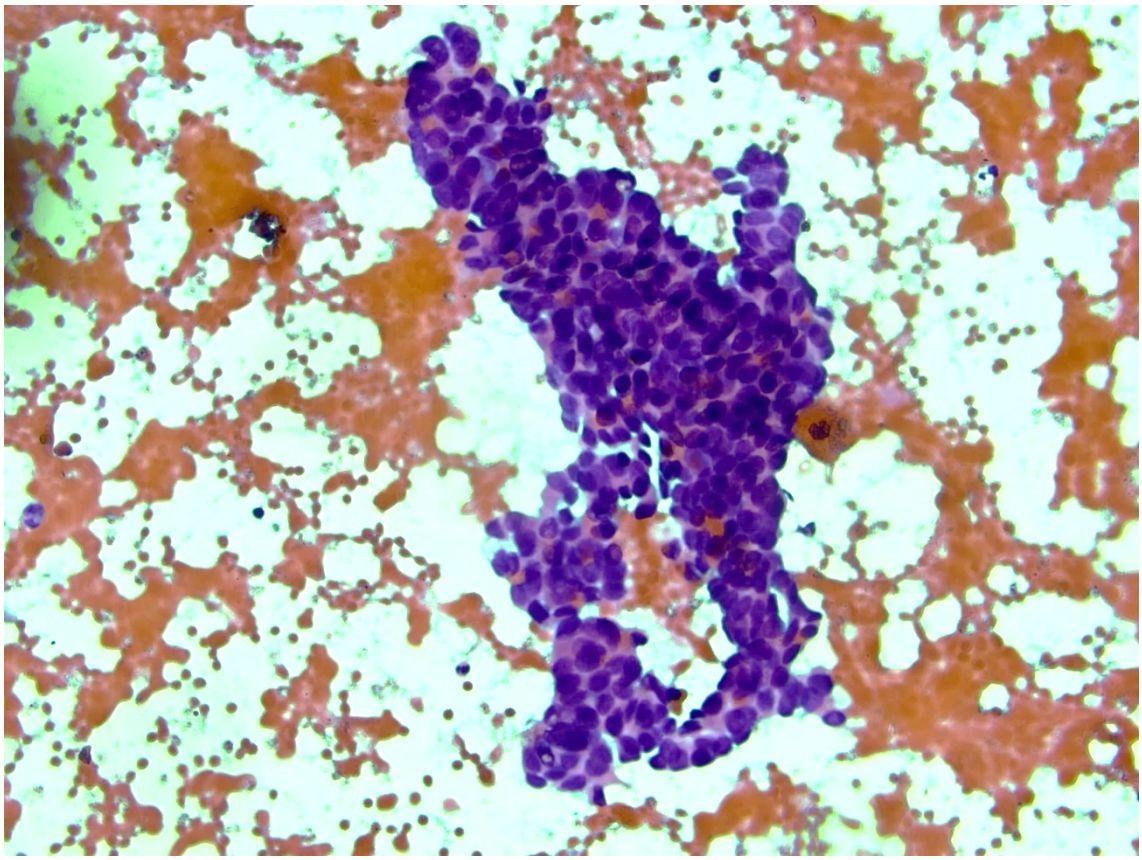
Belirgin atipik lenfoid infiltrasyon izlenen ancak izlenen atipi derecesinin malignite şüphesi tanısı veremeye yeterli olmadığı durumda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmektedir.

Preparasyondan dolayı artefaksiyel durumlarda nükleuslarda irileşme, nükleer kontür düzensizlikleri görülebilmektedir. Bu durumun artefiksiyel olduğuna emin olunursa benign tanısı verilebilir. Buna karar vermenin çok zor olduğu durumlarda ise ÖBA/ÖBFL tanısı verilmelidir. Ancak çoğu hücrenin değerlendirilemediği kötü preparasyon durumlarında yaymaların değerlendirme için ND/Y tanı kategorisinde değerlendirilmesi gerekmektedir (70).

Hücreden ve kolloidden fakir yaymalarda baskın olarakHurthle hücrresi içeren durumlarda, Kist döşeyici epitelinde nükleer yarıklanma nükleol belirginliği ve psödoinklüzyonların izlenmesinden dolayı atipik görünümle birlikte genel olarak benign görünümlü yaymalarda ÖBA/ÖBFL tanısı verilmelidir (70).

ÖBA/ÖBFL tanısı patologlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte tüm İİAB lerin %7 civarında olması gerektiği söylenmektedir. Ancak çoğu laboratuvar bu hedefe ulaşmada zorluk yaşadığı için 2017'de bu oran %10'a yükseltilmiştir (72, 73). ÖBA tanısı gelişi güzel kullanılmamalıdır ve en son başvurulacak ketegori olmalıdır (70).

ÖBA/ÖBFL tanısı alan hastalar önerilen durum klinik değerlendirme ve uygun süre sonra biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Bu hastaların yaklaşık %25 kadarı tekrar aynı tanıyı almaktadırlar. ÖBA/ÖBFL tanısı alan nodüllerin az bir kısmı eksize edildiği için bu kategorinin malignite riskini belirlemek zorlayıcı olmaktadır. Tekrarlayan ÖBA/ÖBFL tanısı alan olgulara uygulanan cerrahi müdahaleler sonucunda bu olguların %10-30 kadarında malignite tespit edilmiştir (69, 70).



Şekil 33. Hiposellüler yaymada nükleer üst üste binme, hafif nükleer kontür düzensizliği ve hiperkromazi izlenen kalabalık tirosit grubu (PAP x400).

2.7.4. Folliküler neoplazi/Folliküler neoplazi şüphesi

2007 yılında patologlar tarafından yapılan toplantıda folleküler neoplazi şüphesi taşıyan tüm yaymalar tek bir kategori altında toplanarak Folliküler neoplazi/Folliküler neoplazi şüphesi altında standartize edilmiştir (70).

Bu ketegorinin amacı Folliküler karsinom olasılığı belirlemek ve bu olguların cerrahi müdahele yapılmasını sağlamaktır. Bu kategoride FA, FK ayrımını yapmak

imkansızdır. Ancak ayrım lobektomi ya da tiroidektomi materyalinde kapsül veya lenfovasküler invazyonun olup olmaması ile yapılabilir (29, 70).

Folliküler neoplazi/Folliküler neoplazi şüphesi tanısı verilen durumlar;

Orta veya belirgin sellüler yaymalarda normal veya hafif büyümüş tirositlerin yaygın olarak dağınık yayılım gösteren mikrofolliküler paternde izlendiği durumlar.

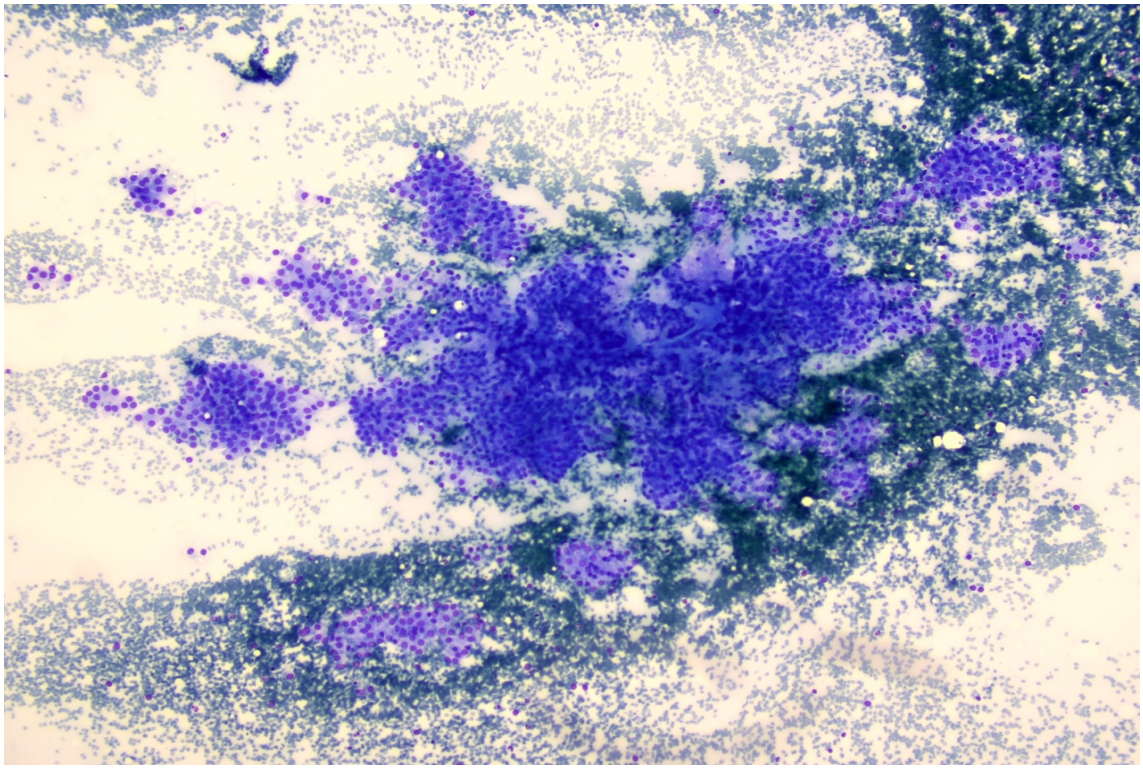
Kolloidal materyal az ya da olmayabilir. Hücrelerin nükleusları büyümüş, nükleolleri belirgin ve overlappingin olduğu bir miktar atipinin izlendiği durumlar.

Sadece Hurthle hücrelerinin olduğu yaymalarda.

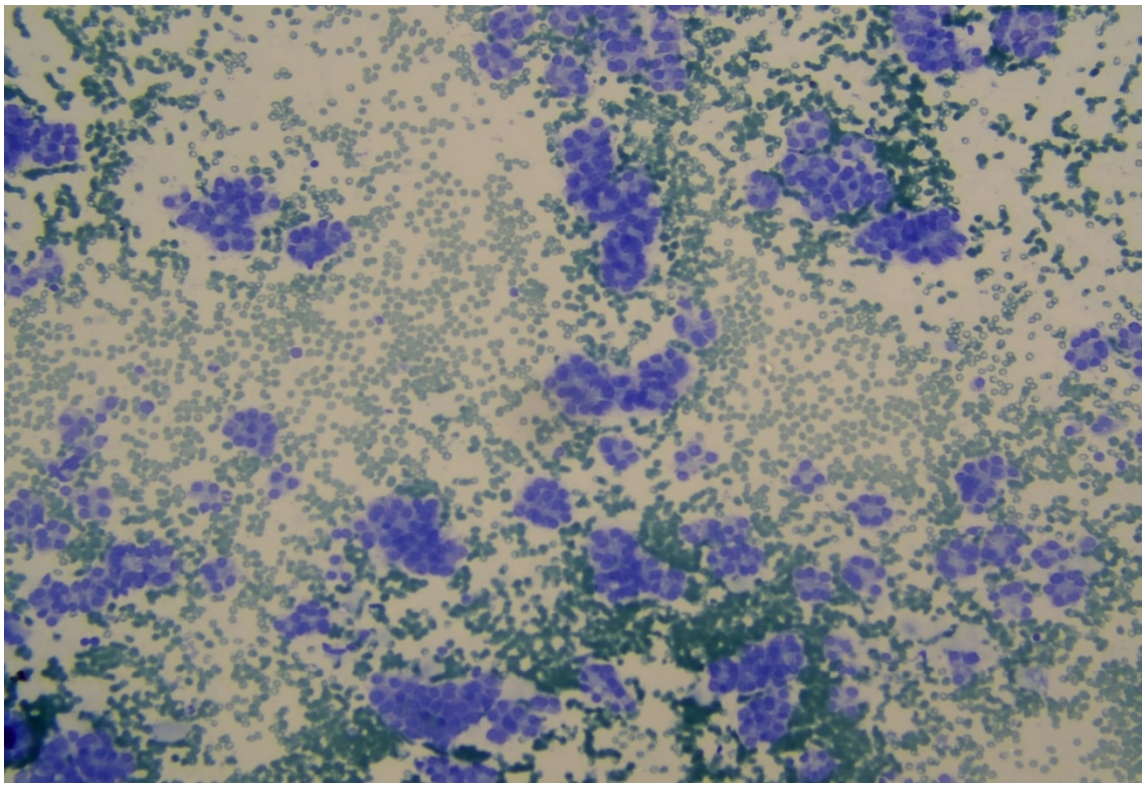
Ancak mikrofollikül hakimiyetine ya da Hurtle hücre hakimiyetine rağmen tirositlerde tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri bariz olarak fark ediliyor ise tanı kategorisi Malignite şüphesi olmalıdır.

Foliküler paternin görüldüğü sitolojide nükleer irileşme, sınır düzensizliği, kromatinde şeffaflaşma gibi hafif nükleer değişiklikler görülüyorsa tanı yine FN/FNŞ olmalıdır. Ancak gerçek papiller yapı ve psödoinklüzyon olmamalıdır. Böyle durumlarda NIFTP olasılığının da akılda tutulması ve rapora yorum yazılması önerilmektedir (69, 70).

FN/FNŞ tanısı alan hastalar klinik yaklaşım genellikle lobektomi veya total tiroidektomi uygulanması yapılmaktadır. Cerrahi müdahale sonrası incelenen materyallerde izlenen nodüllerin %65-85'i malign kategoride yer almaktadır. Malignite risk oranı %25-40 seviyelerindedir. İzlenen malignitelerin çoğu %27-68 oranında tiroid papiller karsinomudur. Bu durumun nedeni özellikle FVPTK olgularında yaymalarda nukleer özelliklerin hafif izlenmesi ve fokal alanlarda mikrofolliküllerin izlenmesidir (69, 70).



Şekil 34. FN/FNŞ tanısı konulmuş çok sayıda mikrofolliküler paterne sahip tirosit grupları (MGG X200).



Şekil 35. FN/FNŞ tanısı konulmuş yaymada hücrelerin nükleusların hafif büyüdüğü ve yer yer overlappingin olduğu mikrofolliküler paterne sahip tirosit grupları (MGG X400).

2.7.4.1. Hurtle hücreli varyant folliküler neoplazi/Hurtle hücreli şüphesi

1898 yılında Askanazy tarafından tarif edilen Hurthle hücreleri onkositik morfolojiye sahip geniş ince granüler sitoplazmaya sahip büyük oval veya yuvarlak nükleuslu belirgin nükleole sahip hücrelerdir. Hurtle hücreleri; Hashimoto tiroiditi, MNG gibi hiperplastik/rejeneratif durumlar yanı sıra, Folliküler adenom hurthle hücreli varyant (FAHHV) ve Folliküler karsinom hurthle hücreli varyant (FKHHV) gibi neoplastik durumlarda da karşımıza çıkabilmektedir. Hurtle hücreli adenom folliküler adenomun ve Hurtle hücreli karsinom da folliküler karsinomun varyantı olarak kabul edilmektedir. Ancak farklı sitolojik ve genetik paternlerinden dolayı literatürde ayrı olarak tanımlanmaktadır (73).

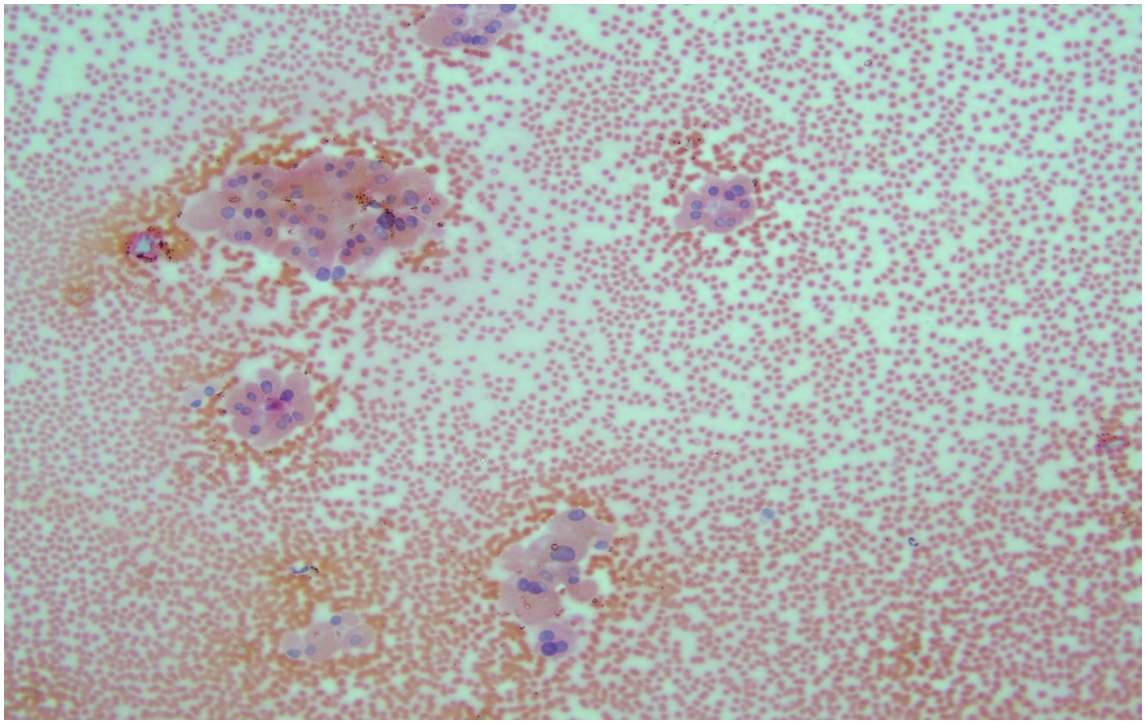
Yukarda da belirtiğimiz gibi HHA ile HHK ayrmı İİAS ile konulmamaktadır. Ancak lobektomi veya tiroidektomi materyalinde kapsül veya lenfovasküler invazyonun olup olmaması ile yapılabilir (70).

Sitoloji materyalinin hemen hemen tamamı Hürthle hücrelerinden oluşuyorsa Foliküler Neoplazi, Hürthle Hücreli Neoplazi/ Hürthle Hücreli Neoplazi Şüphesi (HHN/HHNŞ) tanısı koyulur. HHN/HHNŞ, Bethesda sisteminde 4. kategori olan FN/FNŞ'nin alt kategorisi olarak yer almaktadır (69, 70).

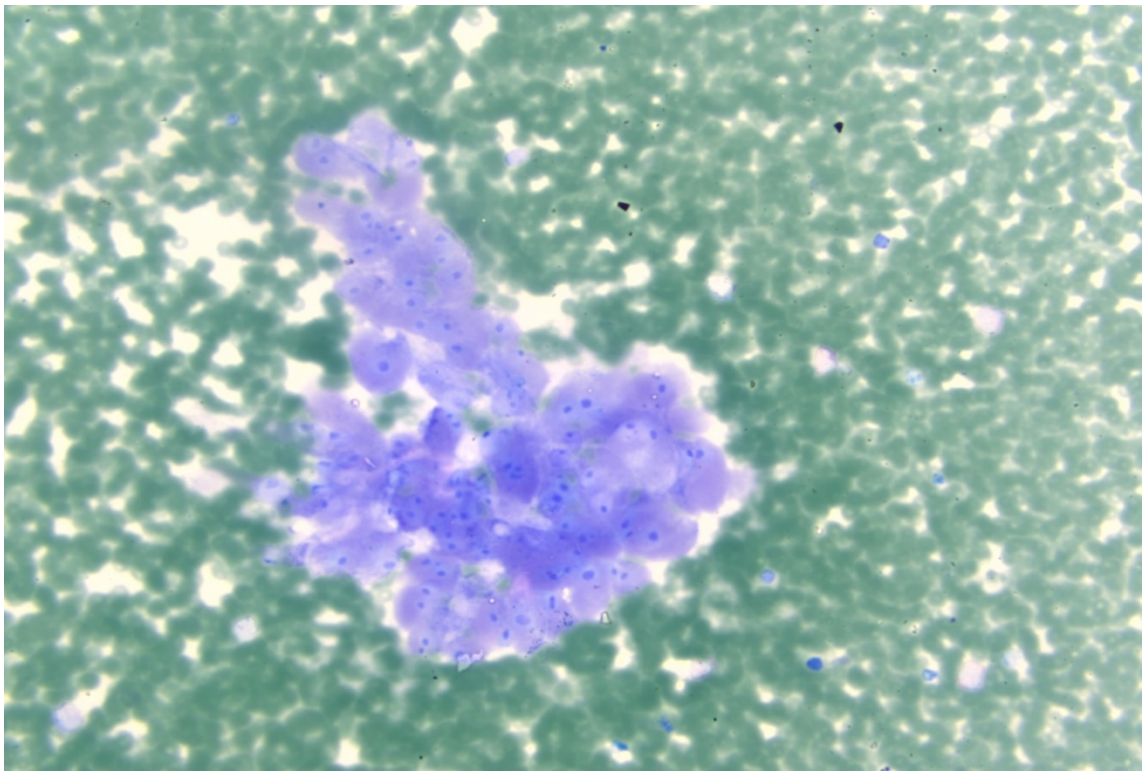
Kriterler;

> Orta veya belirgin sellüler yaymalarda büyük santral veya eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu, nükleus sitoplazma oranı artmış, pleomorfizm gösteren ince granüler sitoplazmalı Hurthle hücrelerin baskın olduğu durumlar
>
> Kolloid sıklıkla az ya da yoktur. Hurthle hücreleri çoğunlukla tek hücreler şeklinde yayılım gösteririler. Ancak bazen kalabalık ve sinsityal dağılım gösterebilirler.

HHN/HHNŞ tanısı alan hastalara tanısal lobektomi uygulanır. Ancak 2015 ATA rehberi HHN/HHNŞ kategorisine lobektomiden önce moleküler yöntem uygulanmasını önermektedir (74).



Şekil 36. Büyük santral veya eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu, pleomorfizm gösteren onkositik sitoplazmalı hücre gruplarının izlendiği yayma (PAPx200).



Şekil 37. Büyük santral veya eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleuslu, nükleus sitoplazma oranı yer yer artmış ve nükleol belirginliği onkositik sitoplazmalı hücre gruplarının izlendiği yayma (MGG x400).

2.7.5. Malignite şüphesi (MŞ)

Çoğu tiroid kanserleri ayırt edici özelliklere sahiptir ve bu özellikler yaymalarda kolayca tanınabilir. (Folliküler ve Hurthle hücreli karsinom hariç). Malignite şüphesi kategorisi kesin olarak malign tanısı verilemeyen durumlarda başvurulmaktadır. Malign kategorisi dışında Malignite şüphesi kategorisinin kullanılmasının amacı İİAS işleminin genel duyarlılığını etkilemeden malign kategorisinin çok yüksek olan pozitif protektif değerini korumaktır. MŞ tanısı tüm tiroid ince iğne aspirasyonlarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (70, 75).

Kriterler;

PTK şüphesi:

Orta ve belirgin sellüler yaymalarda benign tirositler ile yer yer PTK'nın nükleus özelliklerini gösteren hücrelerin varlığı

Az veya orta sellüler yaymalarda PTK'nın nükleer özelliklerini tam olarak yansıtmayan tirositlerin varlığı

Az sellüler yaymalarda PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren hücrelerin varlığı

Kistik dejenarasyon bulgularının varolduğu yaymalarda tirositlerin PTK kuşkusu uyandıracak nükleer özelliklere sahip olması

Medüller karsinom şüphesi;

Az ya da orta sellüler yaymalarda kohezyon göstermeyen, nükleus/sitoplazma oranı artmış, küçük ve orta büyüklükte monoton hücrelerin görülmesi durumu

Lenfoma şüphesi;

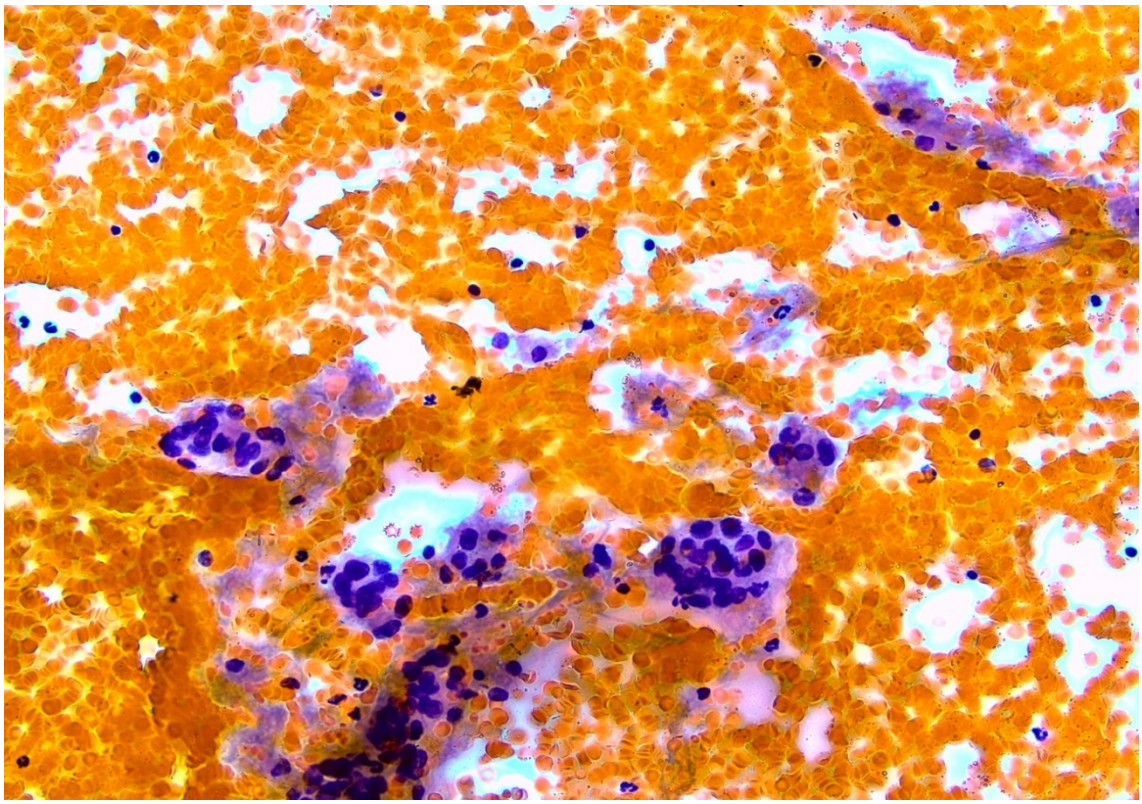
Hücreden zengin çok sayıda monoton küçük-orta boyutlarda lenfoid hücreler içieren yaymalarda

Ayrıca natürü netleştirilemeyen atipik hücrelerin varlığında da M.Ş kullanılmalıdır.

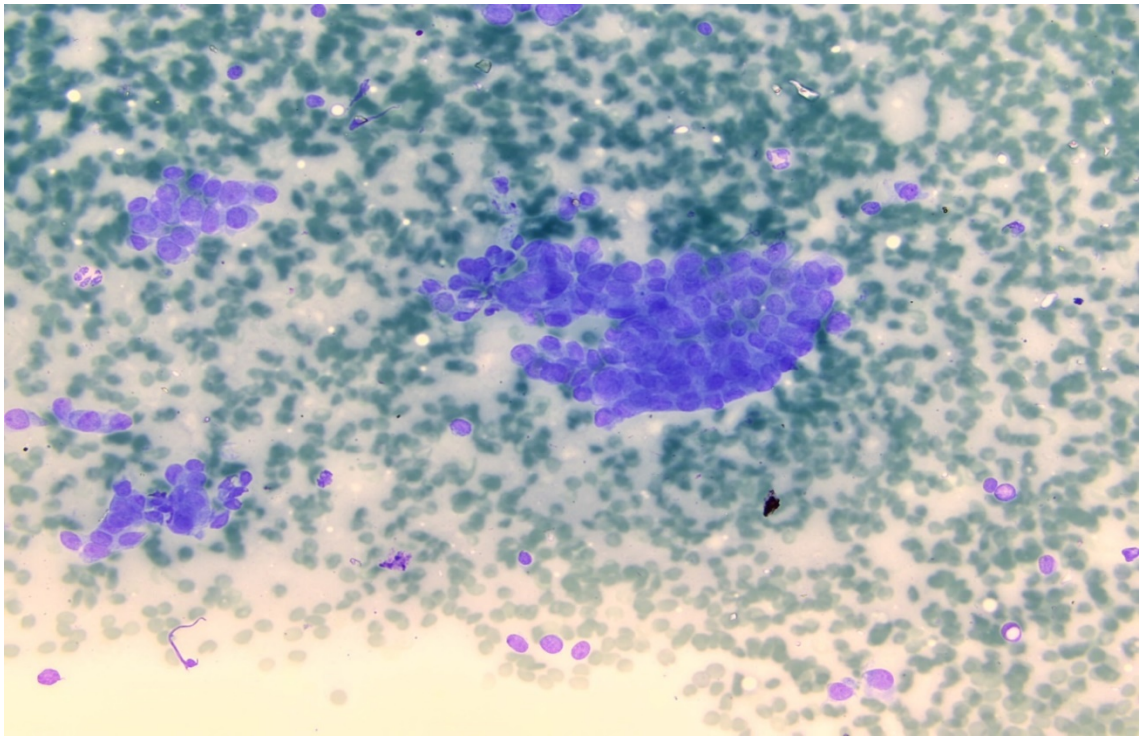
Malignite şüphesi tanılı tiroid sitolojilerinde en çok tanı PTK şüphesi olarak verilmektedir. Ancak tiroid papiller karsinomu için karakteristik olan nükleer özelliklerin bazıları lenfositik tiroiditlerde, kistik nodülerde döşeyici epitelde ve radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda da görülebilmektedir (69, 70).

Malignite şüphesi kategorisinin malignite riski NIFT-P tanımı gelmeden önce yaklaşık %70'ti. NIFT-P tanımının gelmesinden sonra, MŞ kategorisinde malignite riski hesaplanması tartışmalara yol açmıştır. NIFT-P'in malign bir hastalık olarak düşünülmemesi durumunda malignite riski %50'ye düşmektedir (79). Ancak NIFT-P cerrahi gerektirdiği için malign olduğu düşünülürse malignite riski %70 olmaktadır (76, 77).

Malignite şüphesi tanısı cerrahi bir endikasyon oluşturmaktadır. Klinik yaklaşım lobektomi ya da total tiroidektomi şeklinde olmaktadır. Ancak bazı durumlarda cerrahlar tarafından frozen ile intraoperatif inceleme yönteminin kullanılması seçeneğini de kullanılmaktadır (70).



Şekil 38. Hiposellüler yaymada nükleer üst üste binme, nükleer büyüme ve nükleer kontür dzensizliği izlenen tirosit grupları (PAP x400).



Şekil 39. Orta derecede sellüler yaymada nükleuslarda üst üste binme, nükleer büyüme ve nükleer kontür dzensizliği izlenen tirosit grupları (MGG x400).

2.7.6. Malign kategorisi

2.7.6.1. Papiller tiroid karsinom

Papiller tiroid karsinom tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturarak tiroid bezinin en sık görülen neoplazmıdır. Kadınlarda daha sık görülen PTK en sık yaş aralığı 3. ve 4. dekadlardır. Malign tanı kategorisi tüm TİİAS'ların %4-8'ini oluşturur ve bunların çoğu Papiller tiroid karsinomudur. Malign kategorinin malignite riski %97-99'dur. Papiller tiroid karsinom tanısını vermek için aşağıda belirtilen karakteristik nükleer özelliklerin yaygın bir şekilde görülmesi gerekir. Bazı yaymalarda gerçek vasküler koru olan papiller yapılar izlenebilir. Kolloid miktarı değişkendir. Hurthle hücre metaplazisi ile birlikte yer yer multinükleer dev hücreler ve psammoma cisimleri görülebilir (70).

Sitolojik incelemede Tiroid papiller karsinomu nükleer özellikleri:

İri, "elonge" (iğsilenme gösteren) nukleus

Periferal nukleol (Orphan Annie gözü)

"Groove" (nükleer yarıklanma)

İntranükleer psödoinklüzyon

"Overlapping" (nükleer üst üste binme)

Soluk nukleus

Düzensiz kenarlı nukleuslar

Nükleer membran belirginliği

Kalabalık sellüler yayma

Papiller tiroid karsinomların çoğunluğu klasik varyanttan farklı yapısal ve sitolojik özellikler sergilemektedir. Tanım gereği PTK'nin temel nükleer özelliklerine sahip olmasına rağmen mimari patern, sitoplazmik özellikler veya zemin özellikleri açısından değişiklikler gösterir. Tiroid papiller karsinomu varyantlarının TİİAS incelemesinde ayırt edilmesi çok zor olup bu aşamada çok gerekli değildir. Cerrahi sonrası rezeksiyon materyalinden alt tiplendirme yapmak daha kolay ve mantıklı olacaktır (70).

2.7.6.1.1. Folliküler varyant

Foliküler varyant papiller tiroid karsinom (FVPTK) yaymada tümörün tamamına yakını PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren küçük orta boydaki tirositlerin mikrofolliküler dizilim göstermesi ile karakterizedir. En sık görülen varyanttır. FVPTK tipik olarak büyük nükleusa ve berrak kromatine sahiptir. Ancak klasik varyanta olan nükleer yarıklanma ve intranükleer sitoplazmik inklüzyon daha az içeren tirositler daha az görünmektedir (29, 70).

2.7.6.1.2. Makrofolliküler varyant

Papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerine sahip folliküllerin yüzde 50'sinden fazlasında makrofolliküler patern hakimiyetinin olduğu varyanttır. İnce veya

kalın kolloid bulunabilir. Bu nedenle küçük büyütmede benign tiroid nodülleri ile karışabilmektedir (29, 70).

2.7.6.1.3. Kistik varyant

Papiller tiroid karsinom'un nükleer özelliklerini gösteren hipervakuollü tirositlerden oluşan genel olarak ince sulu kolloid, çok sayıda makrofaj içeren varyantıdır. Tirositler tabakalar papiller yapı ya da folliküler paterne sahip küçük gruplar şeklinde görülebilirler (70).

2.7.6.1.4. Onkositik varyant

Bu varyantta preparatın çoğunluğunu kapsayan PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren bol granüler sitoplazmalı onkositik hücrelerden oluşması tanı için karekteristiktir. Çünkü fokal onkositik değişimler klasik PTK dahil çoğu varyantta görülebilmektedir. Hashimato tiroiditinden ayrı olarak lenfosit yoktur ya da çok azdır. Ayırıcı tanıya Hurthle hücreli neoplaziler girmektedir (29, 70).

2.7.6.1.5. Warthin benzeri varyant

Yayma prepatlarında yoğun lenfoplazmasitik hücreler ile karışık PTK'nın nükleer özelliklerine sahip fibrovasküler koru olan papiller yapılar ile papilla benzeri yapılar oluşturan onkositik hücreler izlenmektedir (29, 70).

2.7.6.1.6. Uzun hücreli (tall cell) varyant

Hücrelerin boy en oranı en ez üç kat olan, geniş yağun granüler sitoplazmalı, papiller yapı oluşturan PTK'nın nükleer özelliklerini taşıyan elonge hücrelerden oluşan varyanttır. Bu varyantın tanısı için tariflenen uzun hücreler tümör hücrelerinin en az yüzde 50'sini oluşturmak zorunluluğu vardır (29, 70).

2.7.6.1.7. Kolumnar hücreli varyant

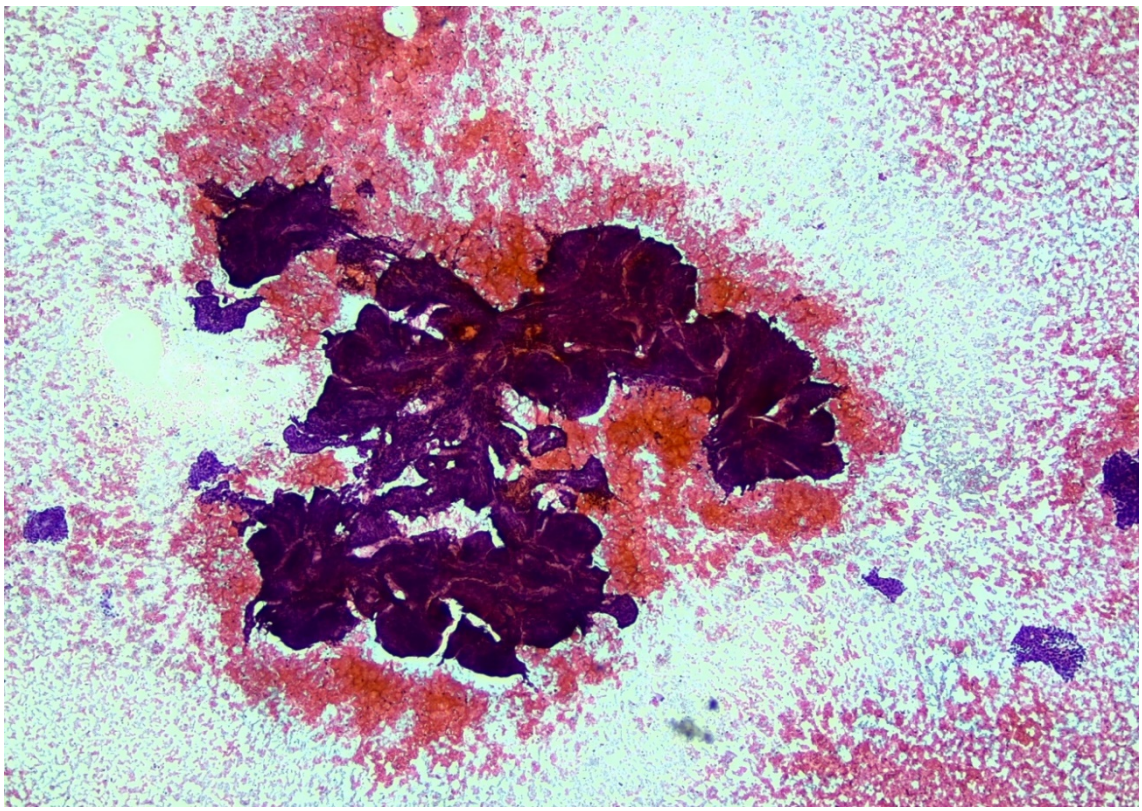
Yaymalarda tirositler silindir görünümde, oval ve hiperkromatik nükleuslu, stratifiye nükleuslara ve supranükleer ya da subnükleer vakuollü PTK'nın nükleer

özelliklerini taşıyan hücrelerden oluşan nadir görülen varyantıdır. Tümörü oluşturan hücreler papilla benzeri yapılar, kümeler ve folliküller oluşturmaktadır (29, 70).

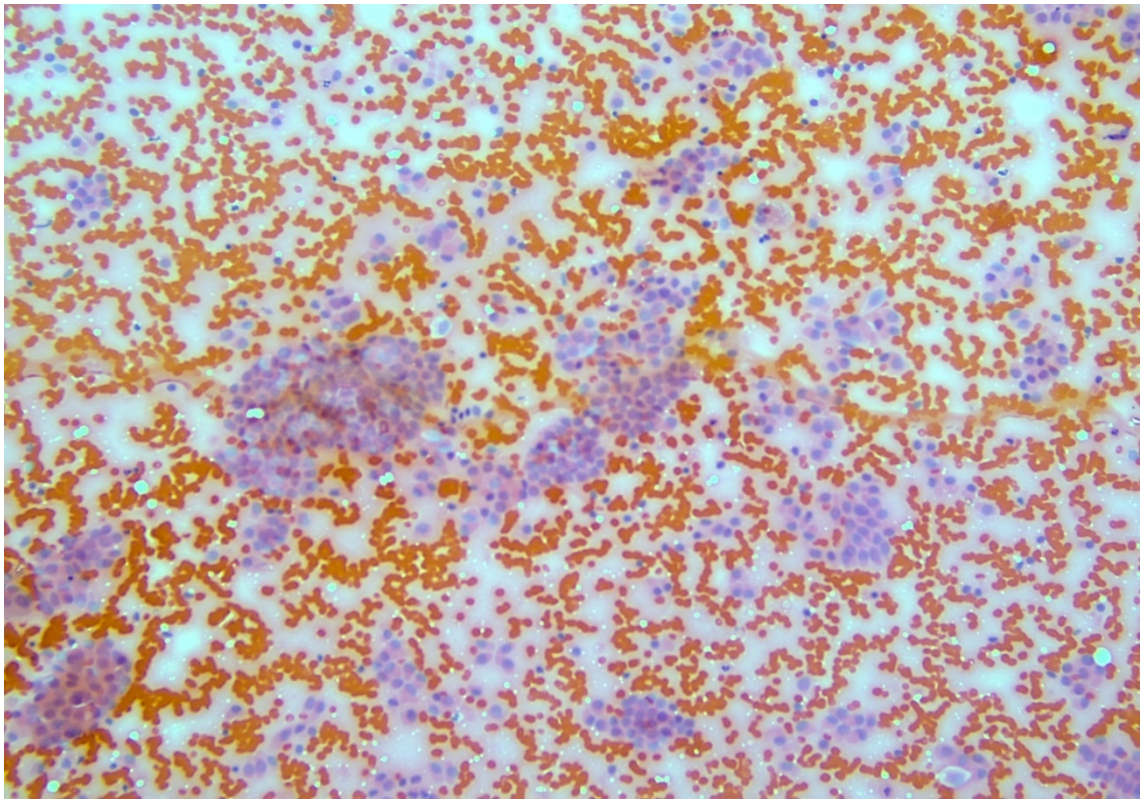
2.7.6.1.8. Hyalinize trabeküler tümör

Hyalinize Trabeküler Tümör, trabeküler büyüme paternine sahip, belirgin intratrabeküler hyalinizasyon izlenen PTK'nın nükleer özelliklerine sahip follikül hücrelerinden oluşmaktadır.

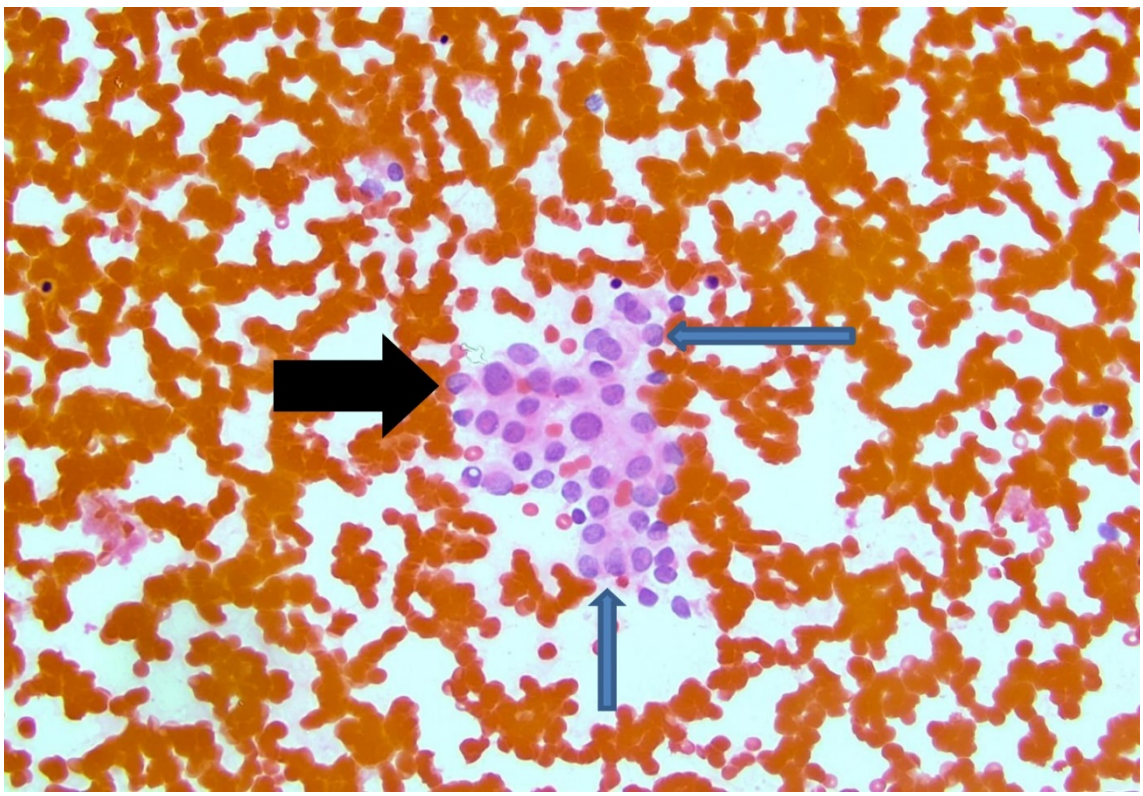
Ayrıca PTK'nın solid, kribriform, diffüz sklerozan gibi histolojik alt tipleri de bulunmaktadır. Ancak bunların İİAS'deki sitolojik özellikleri çok az tanımlanmıştır (70).



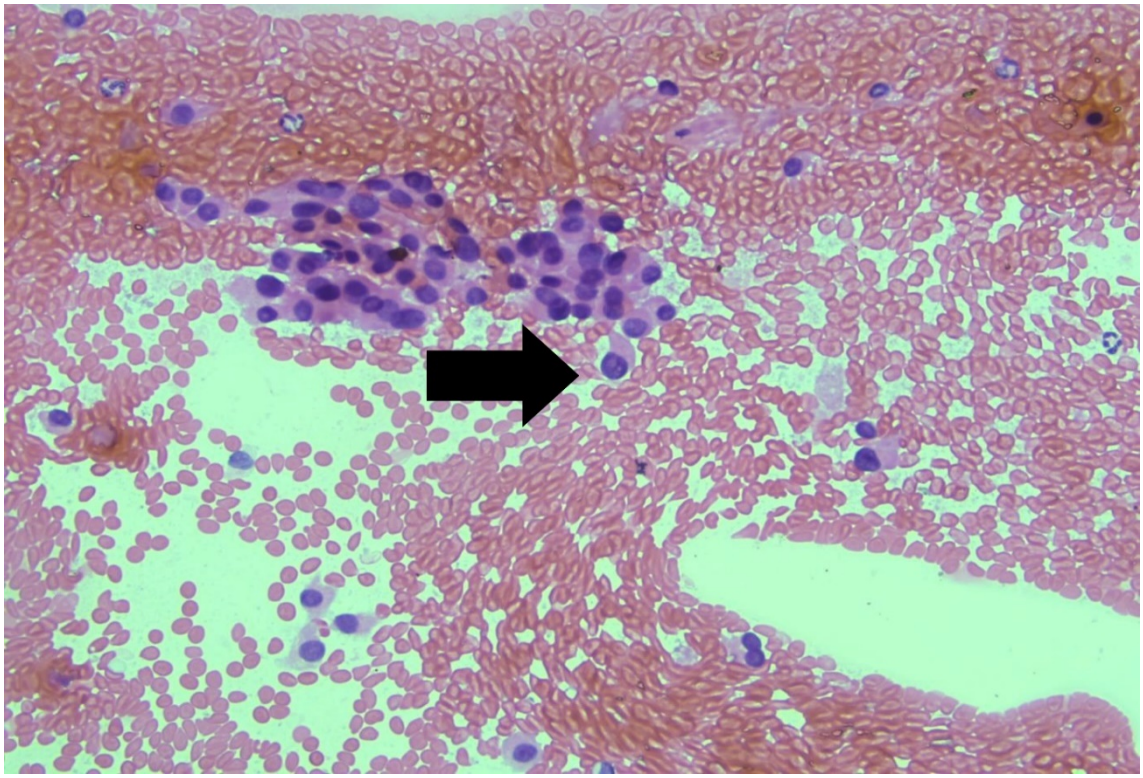
Şekil 40. Papiller tiroid karsinoma ait vasküler korları şeçilebilen papiller yapılar (PAP x40).



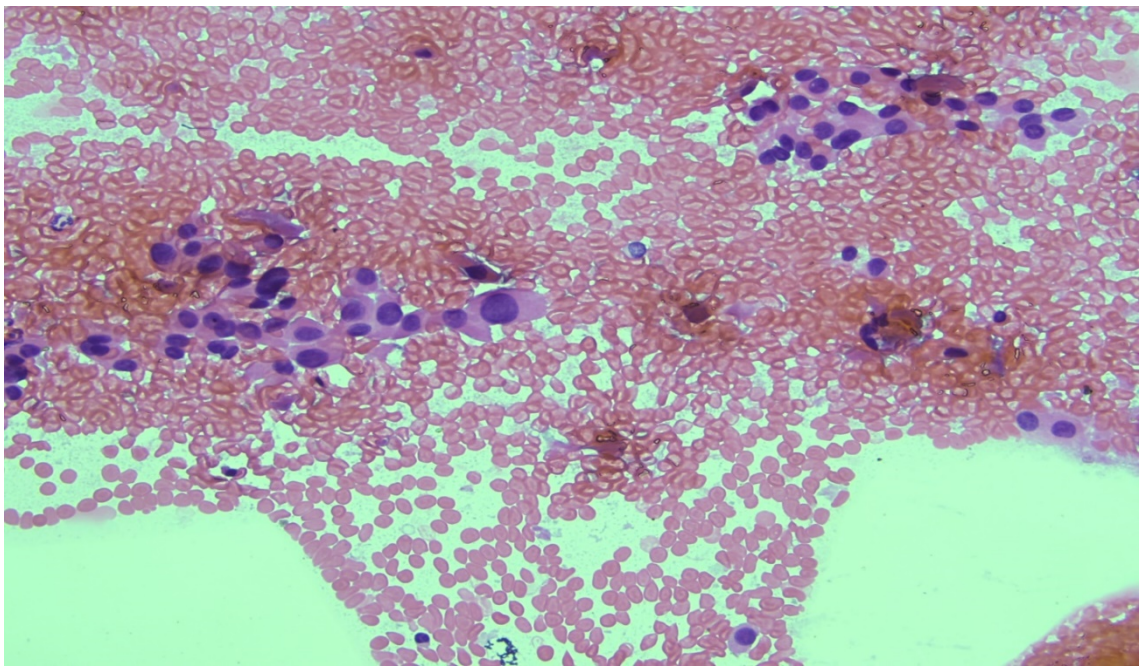
Şekil 41. Hipersellüler yaymada PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren yayma (PAP x200).



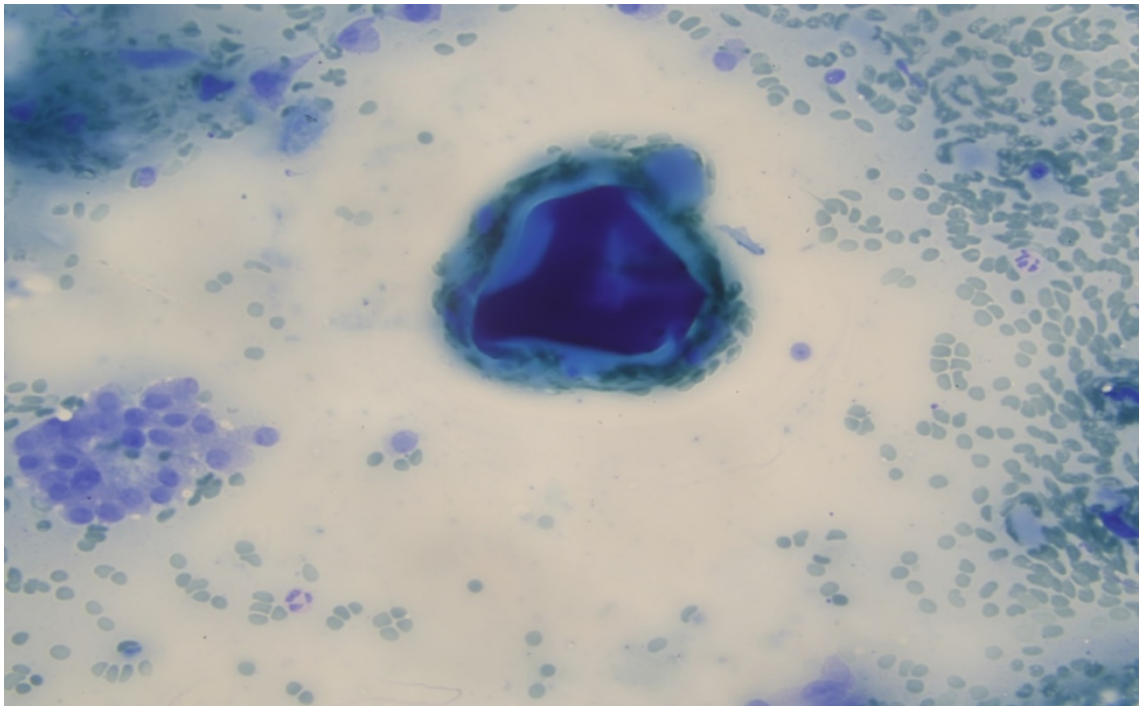
Şekil 42. PTK'nın nükleer özellikerlinden olan intranükleer psödoinklüzyon (Siyah ok) ve nükleer çentiklenme (Mavi oklar) içeren yayma (PAP x400).



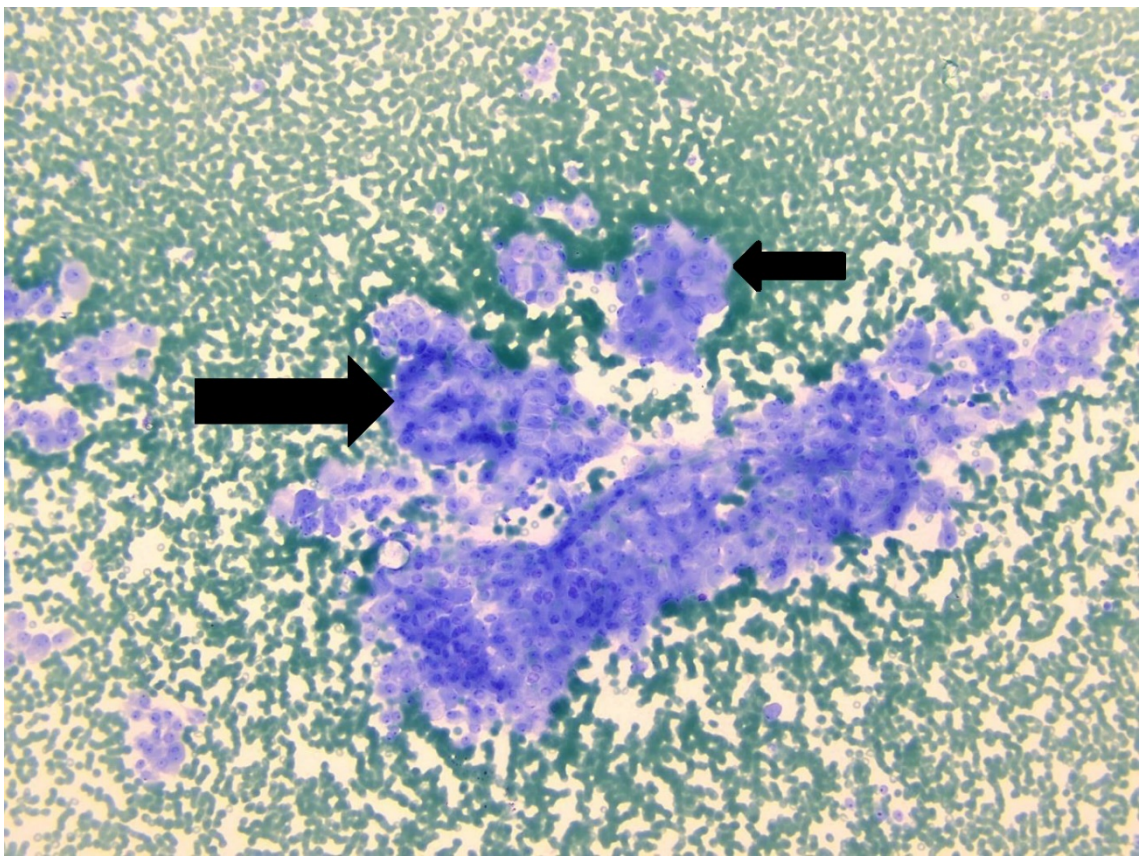
Şekil 43. PTK'nın nükleer özellikerlinden olan intranükleer psödoinklüzyon içeren yayma (PAP x400).



Şekil 44. PTK'nın nükleer büyüme, kontür düzensizliği pleomorfizm özellikeri içeren yayma (PAP x400).



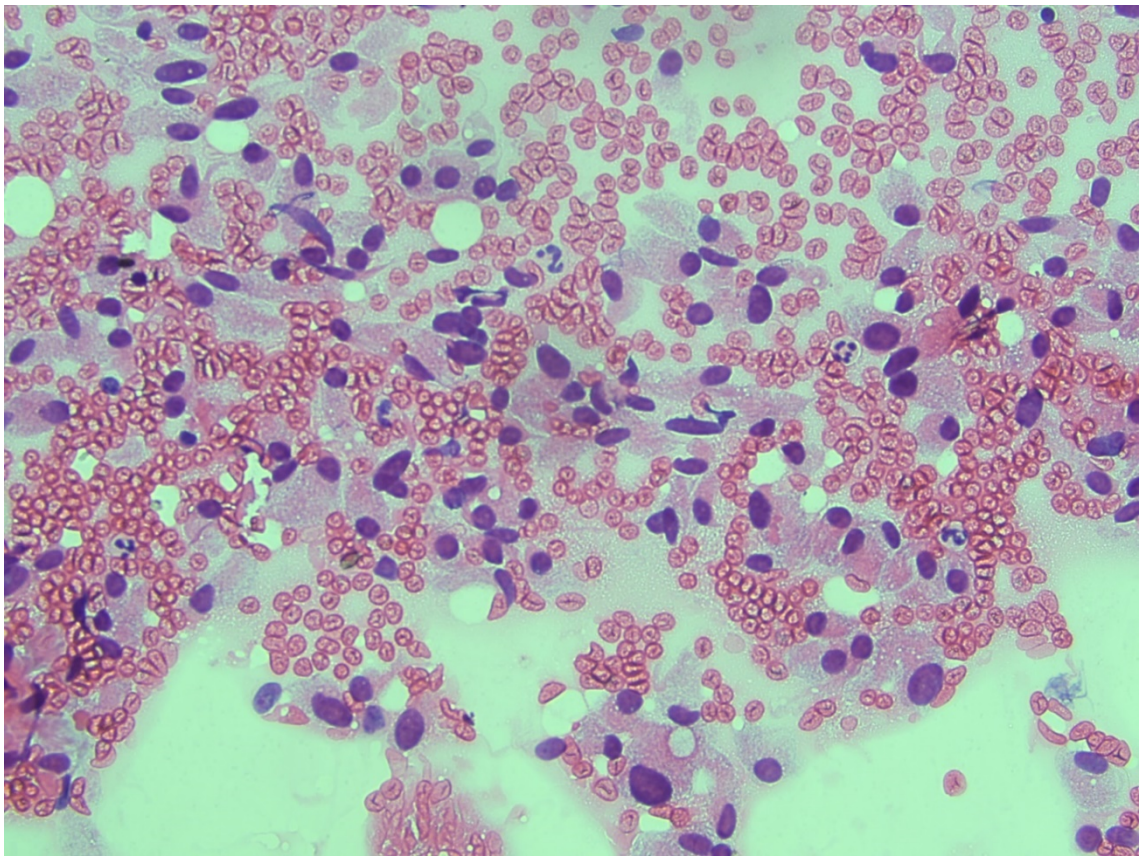
Şekil 45. Genellikle karsinomlarda görülen hipodens sakızımsı kolloid (MGG x40).



Şekil 46. PTK'nın nükleer özelliklerinden olan periferal nükleol (ok) içeren hipersellüler yayma (MGG x400).

2.7.6.2. Medüller tiroid karsinomu

Kalsitonin üreten C hücrelerinden ya da parafoliküler hücrelerden köken alan Medüller tiroid karsinom tiroid karsinomlarının %7 oluşturmaktadır. Yayma prepatlarında tek tek ya da sinsityal kümeler halinde düşmüş, plazmositoid, poligonal, yuvarlak veya iğsi şekilli görünüme sahip, yer yer pleomorfizm gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Nükleusları granüler kromatinine sahiptir. Ayrıca yaymalarda Amiloid birikimi izlenebilir (29, 70).



Şekil 47. Medüller karsinomda tek tek düşmüş, plazmositoid, poligonal, yuvarlak veya iğsi şekilli görünüme sahip, yer yer pleomorfizm gösteren hücrelerden oluşan yayma (PAP x400).

2.7.6.3. Az differansiye tiroid karsinomu

İnsüler, solid ya da trabeküler patern ile karekterize tirositlerden köken alan az differansiye tiroid karsinomu nadir görülen tiroid karsinomlarındandır. Mitotik aktivitenin artığı, apoptoz ve nekrotik zemin ile kapli yaymalarda yer yer tek tek düşmüş yer yer solid veya trabeküler paternde, dar sitoplazmalı, nukleus/sitoplazma

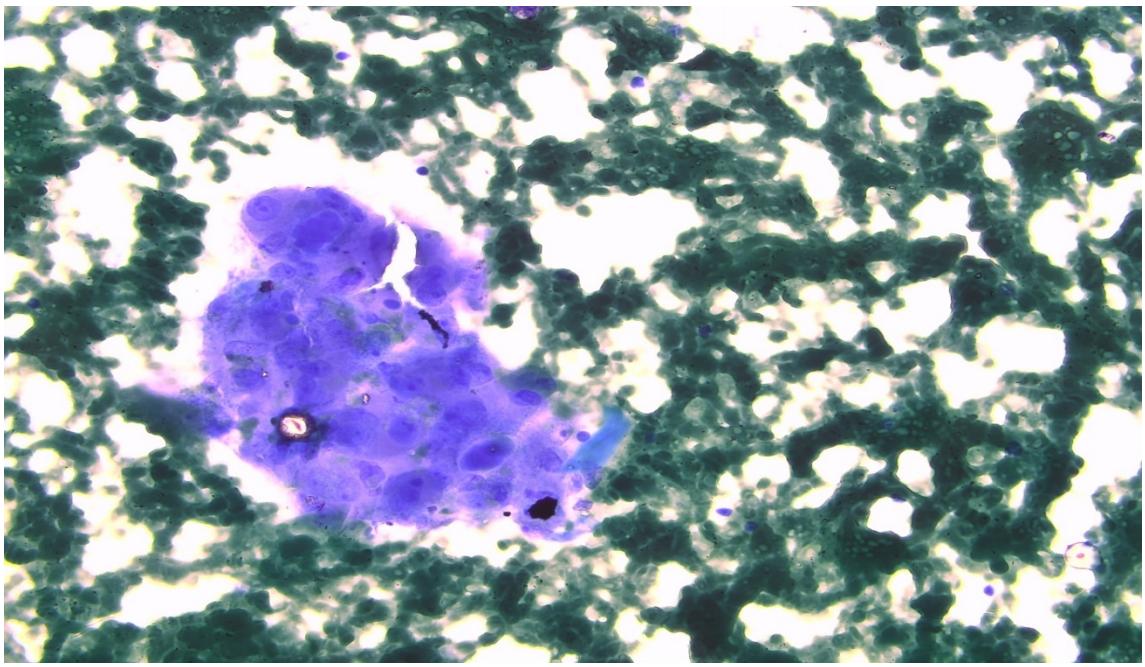
oranı artmış, hiperkromatik, monoton görünümlü tirositler izlenmektedir. Yaymalarda kolloid materyal yoktur ya da çok az izlenmektedir.

Az differansiye tiroid karsinomu'da Anaplastik tiroid karsinomu gibi belirgin pleomorfizm, yüksek atipi ve sarkomatoid özellikler izlenmemektedir (29, 70).

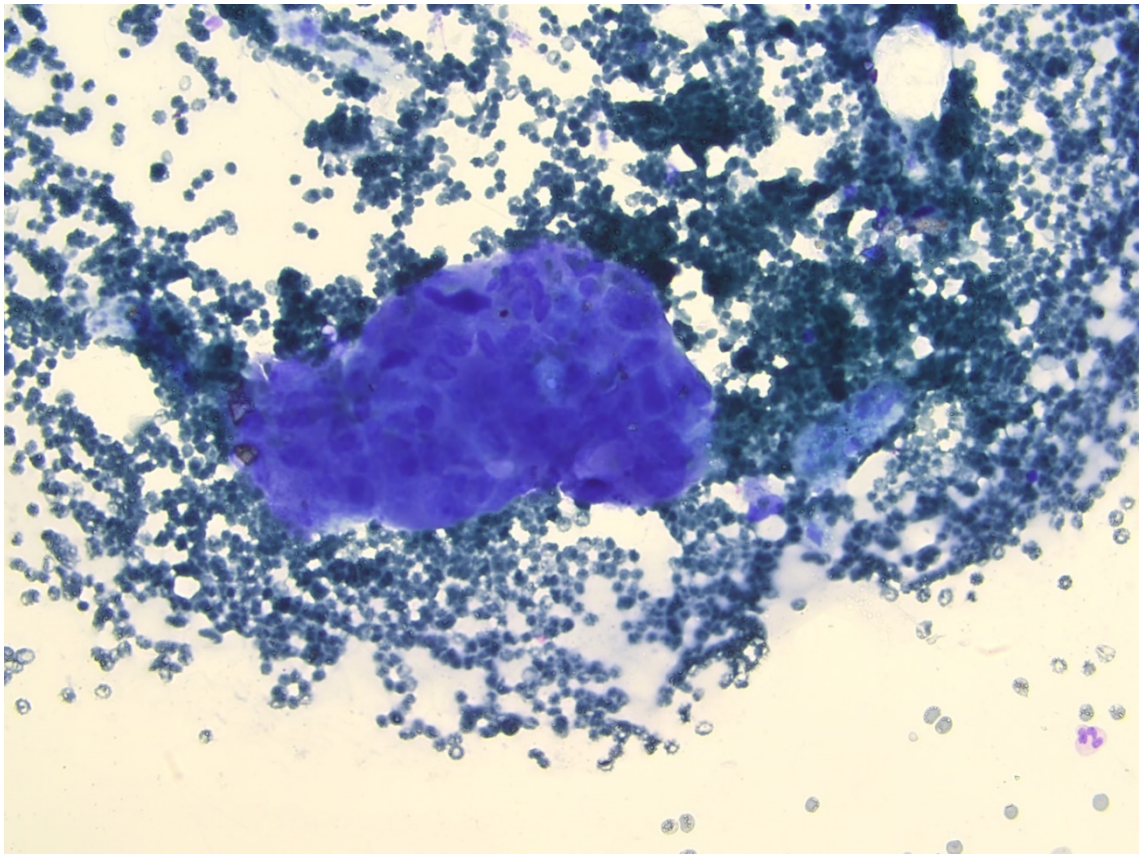
2.7.6.4. Andifferansiye/Anaplastik tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) agresiv yönelime sahip nadir görülen tiroid kanserlerindendir. Orta derecede veya belirgin sellülariteye sahip yaymalarda tek tek ya da farklı boyutlarda kümeler şeklinde dağılım göstrerirler. Tümör hücreleri genellikle büyük boyutlara ulaşan iğsi şekilli olmalarına rağmen plazmositoid veya rabdoid görünüme sahip olabilirler. Atipik mitoz, nekroz ve inflamatuar hücreler ile karışık zemin sık olarak görülmektedir. Bazı olgularda osteoklast benzeri neoplastik olmayan dev hücreler görülebilir.

Tümörde anaplastik tiroid karsinomu dışında iyi differansiye tiroid karsinoma ait alanlar da izlenebilmektedir. Bu durum iki ve daha fazla tümöral odağın olabileğini gösterebileceğinden lezyon her alanını kapsyacak şekilde örnek alınması gerekir (29, 70).



Şekil 48. Anaplastik tiroid karsinomun histopatolojik tanısı almış hastanın bizar nükleuslu pleomorfik görünümde hücrelerden oluşan sitolojik yayması (MGG x400).



Şekil 49. Anaplastik tiroid karsinomun histopatolojik tanısı almış hastanın bizar nükleuslu pleomorfik görünümde hücrelerden oluşan sitolojik yayması (MGG x400).

2.7.7. Skuamöz hücreli karsinom

Yaymalarda yer yer nekroz alanları izlenen büyük, pleomorfik, keratinize sitoplazmalı atipik skuamöz hücreler izlenmektedir. Ancak tümörün metastaz mı yoksa tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomu mu olduğunu TİİAS incelemesinden ayırt etmek mümkün değildir. Bunun için klinik değerlendirme gerekmektedir (29, 70).

2.7.8. Metastatik tümörler ve lenfoma

Tiroid bezine nadir de olsa meme, malign melanom, böbrek, akciğer, kolon tümörlerinin metastazları görülebilmektedir (29, 70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (19.11.2021 Tarihli ve 2021/12-20 no'lu karar) izin alınmıştır. Ocak 2015-Eylül 2021 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı'ında sitopatolojik olarak tanı konmuş tüm tiroid hastalıkları ve bunlardan histopatolojik tanısı olanlar karşılaştırılarak retrospektif olarak analiz edildi. Öncelikle arşivimizdeki 'Tiroid hastalıkları' ile ilgili tüm sitopatoloji raporları incelendi. Bazı hastaların birden çok aspirasyon ve biyopsi girişi olduğu görüldü. Çoklu girişi olan hastalardan aspirasyon biyopsi sonucu aynı hastalık olarak değerlendirilenler çalışmaya tek hasta olarak dahil edildi. Ancak birden çok tanısı olan hastalar çalışmaya farklı tanı olarak dâhil edildi.

Çalışmaya Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) yapılan 6969 hasta dâhil edildi. İİAS yapılan hastaların sitolojik olarak analiz edildi ve Bethesda sistemine göre kategorize edildi. Analiz sonuçları incelendiğinde 1560 hastada nondiagnostik olduğu saptanırken; 3538 hastada benign, 1057 hastada önemi belirsiz atipi, 154 hastada folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi, 409 hastada malignite şüphesi ve 251 hastada malignite saptandı.

Tiroidden İİAS yapılan 6969 hastanın 1607'ine biyopsi yapıldığı saptandı. Bunların 911'i benign, 696'sı malign kategorisinde yer aldı. Bunlar, revize edilen Bethesda raporlama sistemine göre incelendi ve yeniden sınıflandırıldı. Ayrıca bu veriler biyopsisi yapılan hastalarla karşılaştırılıp bu hastalardaki malignite riski (ROM) saptandı. Böylece Bethesda raporlama sisteminin tanısal verimini hesapladık. Ayrıca biyopsi yapılmış İİAS'si olan vakaların histopatolojik korelasyonunu yaparak tanıların özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif value (PPV) ve negatif prediktif value (NPV)'lerini hesapladık.

Tiroid tümörlerini sınıflandırılırken Tiroid patolojisi temel kitabı olan "WHO Classification of Endocrine Tumors 4 th Edition" baz alındı.

3.1. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, ortanca, sayı, yüzde vb.) kullanıldı. Sürekli her bir değişkenden elde edilen puanların normal dağılıp dağılmadığı betimsel, grafiksel ve istatistiksel yöntemlerle incelendi. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Nicel verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar Bağımsız Örneklem t testi ile; ikiden fazla grup karşılaştırmaları ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) ile yapıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Tukey testi kullanıldı. Gruplar arasındaki nitel karşılaştırmalar Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı. Ayrıca tanı testlerinin uyumumun belirlenmesinde Kappa testi kullanıldı. Sonuçlar; %95 güven aralığında anlamlılık ise $p<0,05$ altında değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tiroid İİAS yapılan 6969 hastanın yaş ortalaması 45,9±14,02 yıl olduğu, yaşların 8-95 arasında değiştiği ve %84,1'inin kadın olduğu saptandı. Yaş grupları incelendiğinde hastaların %2,6'sının 20 yaş ve altı grupta, %11,5'inin 21-30 yaş grubunda, %23,4'ünün 31-40 yaş grubunda, %25,4'ünün 41-50 yaş grubunda, %21'inin 51-60 yaş grubunda ve %16,1'inin 61 yaş ve üzeri grupta olduğu saptandı **(Tablo 8).**

Tablo 8. Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri (N=6969)

Özellikler	N	%	Ort.±SS	En az-En çok
Yaş	6969	100,0	45,9±14,02	8-95
Yaş grup				
≤20	184	2,6		
21-30	798	11,5		
31-40	1630	23,4		
41-50	1772	25,4		
51-60	1462	21,0		
≥61	1123	16,1		
Yaş grup				
<45	3354	48,1		
≥45	3615	51,9		
Cinsiyet				
Kadın	5861	84,1		
Erkek	1108	15,9		

Ort: Ortalama, **SS:** Standart Sapma.

Cerrahi eksizyon sonrası histopatolojik tanısı benign olan hastaların (%56,7) yaş ortalaması (44,45±14,15) ile malign olanların (%43,3) yaş ortalaması (45,46±14,45) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı (p>0,05) **(Tablo 9).**

Tablo 9. Sitoloji ve histopatoloji tanısına göre olguların yaş ortalamaları (N=6969)

		Yaş			
	n(%)	Ort.±SS	*F/t*	*p*	*Fark***
Sitoloji tanısı			***3,007***[a]	***0,010****	*f=2>1,5*
Benign[1]	3538(50,8)	45,52±13,76			
Nondiagnostik[2]	1560(22,4)	46,83±13,84			
Önemi belirsiz atipi[3]	1057(15,2)	46,44±14,32			
Folliküler neoplazi /Folliküler neoplazi şüphesi[4]	154(2,2)	46,29±14,86			
Malignite şüphesi[5]	409(5,9)	44,58±14,88			
Malign[6]	251(3,6)	46,37±15,17			
Histopatolojik tanı(n=1607)			*1,406*[b]	*0,160*	
Benign	911(56,7)	44,45±14,15			
Malign	696(43,3)	45,46±14,45			

*: p<0,05; **a(F)=**ANOVA (Varyans) Analizi; **b(t):** Bağımsız Örneklem t Testi; **: Tukey Testi.

Hastaların ortanca yaşı 45 yıl olarak hesaplandı. 45 yıl sınırına göre hastaların yaşı 45 yıl altı ve 45 yıl ve üzeri olarak sınıflandırıldığında, yaş gruplarına göre hastaların sitolojik ve histopatolojik tanısında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı(p>0,05) **(Tablo 10).**

Tablo 10. Yaş gruplarına göre olguların sitoloji ve histopatoloji tanısı (N=6969)

		<45 Yaş	**≥45 Yaş**		
	n	**n(%)**	**n(%)**	***χ2***	***p***
Sitoloji tanısı				*9,887*	*0,079*
Benign	3538	1728(48,8)	1810(51,2)		
Nondiagnostik	1560	726(46,5)	834(53,5)		
Önemi belirsiz atipi	1057	484(45,8)	573(54,2)		
Folliküler neoplazi /Folliküler neoplazi şüphesi	154	75(48,7)	79(51,3)		
Malignite şüphesi	409	220(53,8)	189(46,2)		
Malign	251	121(48,2)	130(51,8)		
Histopatolojik tanı(n=1607)				*1,017*	*0,313*
Benign	911	476(52,3)	435(47,7)		
Malign	696	346(49,7)	350(50,3)		

p>0,05; ***χ2:*** Pearson Ki-Kare Testi.

Cinsiyet durumuna göre erkek hastalarda sitoloji tanı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olduğu saptandı (χ^2=20,275; p<0,001). Erkek hasta grubunda sitolojik olarak malignite kuşkusu olan ve malignite saptanan hastalarda diğer tanı gruplarına göre oranı (%18,3 ve %23,9) daha fazlaydı **(Tablo 11).**

Cinsiyet durumuna göre hastaların histopatolojik tanısında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı(p>0,05) **(Tablo 11).**

Tablo 11. Cinsiyet durumuna göre olguların sitoloji ve histopatoloji tanısı

		Kadın	**Erkek**		
	n	**n(%)**	**n(%)**	***χ2***	***p***
Sitoloji tanısı				***20,275***	***0,001****
Benign	3538	3025(85,5)	513(14,5)		
Nondiagnostik	1560	1303(83,5)	257(16,5)		
Önemi belirsiz atipi	1057	878(83,1)	179(16,9)		
Folliküler neoplazi /Folliküler neoplazi şüphesi	154	130(84,4)	24(15,6)		
Malignite şüphesi	409	334(81,7)	75(18,3)		
Malign	251	191(76,1)	60(23,9)		
Histopatolojik tanı(n=1607)				*1,567*	*0,211*
Benign	911	770(84,5)	141(15,5)		
Malign	696	572(82,2)	124(17,8)		

: p*<0,05; ***χ2:* Pearson Ki-Kare Testi.

Cerrahi işlem uygulanan (tiroidektomi) 1607 hastanın histopatolojik tanısında, nodüler hiperplazi oranı %37,6, papiller tiroid karsinomu oranı %41, nodüler hiperplazi ve kronik lenfositik tiroidit oranı %5,8, NİFT-P oranı %3,3, kronik lenfositik tiroidit oranı %2,9, folliküler adenom oranı %4,8, folliküler karsinom oranı %0,6, hürthle hücreli adenom oranı %0,3, hürthle hücreli karsinom %0,1, medüller karsinom oranı %1,1, anaplastik karsinom oranı %0,4, az diferansiye papiller karsinom oranı %0,1 ve diffüz hiperplazi oranı %2,1 olduğu saptandı **(Tablo 12).**

Tablo 12. Histopatolojik bütün tanılar (N=1607)

Histopatoloji Tanısı	**n**	**%**
Nodüler hiperplazi (NH)	604	37,6
Papiller tiroid karsinomu (PTK)	659	41,0
NH+KLT	93	5,8
NİFT-P	53	3,3
Kronik lenfositik tiroidit (KLT)	46	2,9
Folliküler adenom	77	4,8
Folliküler karsinom	9	0,6
Hürthle hücreli adenom	5	0,3
Hürthle hücreli karsinom	2	0,1
Medüller karsinom	17	1,1
Anaplastik karsinom	7	0,4
Az diferansiye papiller karsinom	2	0,1
Diffüz hiperplazi (DH)	33	2,1
Toplam	1607	100,0

*:1 Berrak hücreli, 1 Hürtle hücreli tip, 1 İğsi hücreli tip.

Cerrahi sonrası histopatolojik malignite tanısı alan 696 hastanın, malignite alt grup tanı dağılımı incelendiğinde; %94,7'sinin papiller tiroid karsinomu, %2,4'ünün medüller karsinom, %1,3'ünün folliküler karsinom, %1'inin anaplastik karsinom, %0,3'ünün hürthle hücreli karsinom ve %0,3'ünün az diferansiye papiller karsinom olduğu belirlendi **(Tablo 13).**

Tablo 13. Malign histopatolojik tanılar (N=696)

Histopatolojik Malignite Tanısı	**n**	**%**
Papiller tiroid karsinomu	659	94,7
Folliküler karsinom	9	1,3
Hürthle hücreli karsinom	2	0,3
Medüller karsinom	17	2,4
Anaplastik karsinom	7	1,0
Az diferansiye papiller karsinom	2	0,3
Toplam	696	100,0

Histopatolojik papiller tiroid karsinomu tanısı alan 659 hastadan, papiller mikrokarsinom (varyant belirtilmemiş) oranının %38,8, klasik varyant oranının %27,2,

folliküler varyant oranının %24,3, onkositik varyant oranının %7,7, difüz sklerozan varyant oranının %1,1 ve trabeküler varyant orannını %0,5 olduğu saptandı **(Tablo 14).**

Tablo 14. Papiller tiroid kanseri alt tipleri (N=659)

Tümör tipi	**n**	**%**
Papiller mikrokarsinom (varyant belirtilmemiş)	256	38,8
Papiller tiroid karsinomu klasik varyant	179	27,2
Papiller tiroid karsinomu folliküler varyant	160	24,3
Papiller tiroid karsinomu onkositik varyant	51	7,7
Papiller tiroid karsinomu difüz sklerozan varyant	7	1,1
Papiller tiroid karsinomu trabeküler varyant	3	0,5
Diğer varyantlar*	3	0,5
Toplam	659	100,0

*: 1 Berrak hücreli, 1 Hürtle hücreli tip, 1 İğsi hücreli tip.

Cerrahi sonrası histopatolojik benign tümör tanısı alan 911 hastanın, alt grup tanı dağılımı incelendiğinde; %66,3'ünün nodüler hiperplazi, %10,2'sinin nodüler hiperplazi ve kronik lenfositik tiroidit, %8,5'inin folliküler adenom, %5,8'inin NİFT-P, %5'inin kronik lenfositik tiroidit, %3,6'sının diffüz hiperplazi ve %0,5'inin ise hürthle hücreli adenom olduğu belirlendi **(Tablo 15).**

Tablo 15. Benign histopatolojik tanılar (N=911)

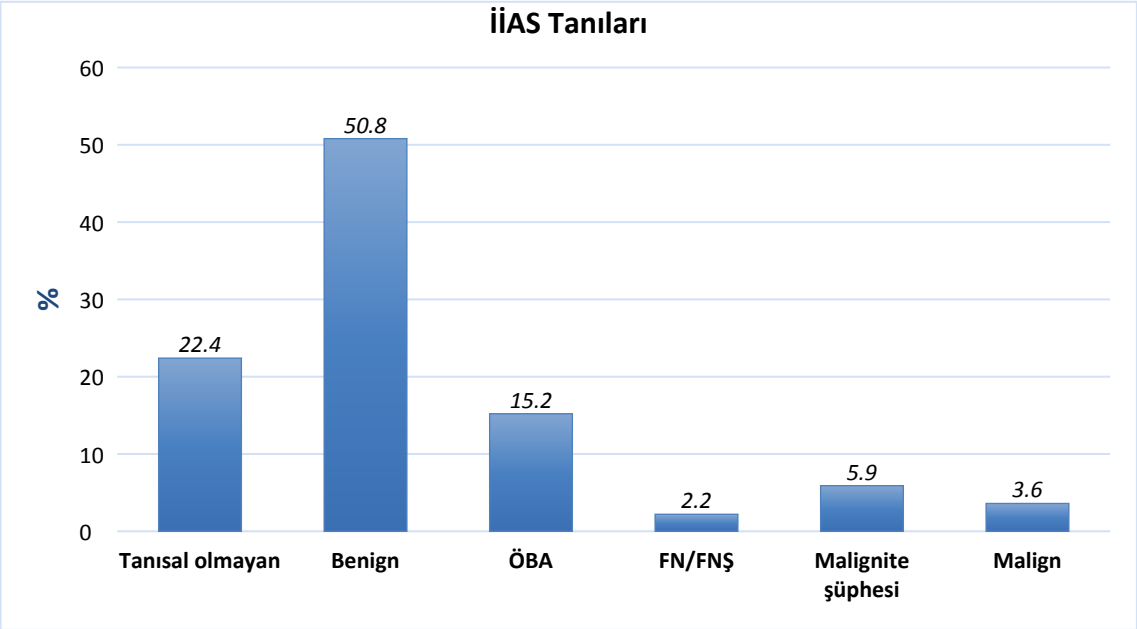
Histopatolojik Benign Tanı Tipi	**n**	**%**
Nodüler hiperplazi (NH)	604	66,3
NH+KLT	93	10,2
NİFT-P	53	5,8
Kronik lenfositik tiroidit (KLT)	46	5
Folliküler adenom	77	8,5
Hürthle hücreli adenom	5	0,5
Diffüz hiperplazi (DH)	33	3,6
Toplam	**911**	**100,0**

İİAS sonuçları incelendiğinde hastaların %50,8'ine benign, %15,2'sine önemi belirsiz atipi, %2,2'sine folüküler neoplazm veya kuşkulu folüküler neoplazm, %5,9'una kuşkulu malignite ve %3,6'sına malignite tanısı konulurken; hastaların %22,4'ü nondiagnostik sitoloji olarak değerlendirilmiştir **(Tablo 16).**

Tablo 16. İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) sonucu bethesda sınıflandırması (N=6969)

Bethesda sınıflandırması	n	%
I- Nondiagnostik	1560	22,4
II-Benign	3538	50,8
III-ÖBA	1057	15,2
IV-FN/FNŞ	154	2,2
V-Malignite şüphesi	409	5,9
VI-Malign	251	3,6

ÖBA: Önemi belirsiz atipi, **FN:** Folüküler neoplazm, **FNŞ:** FN şüphesi.



Şekil 50. İİAS tanı grupları.

Yıllara göre İİAS tanılarının değişimi incelendiğinde, 2015'te %29,3 olan tanısal olmayan sitolojinin 2021'de %25,2'ye düştüğü; 2015'te %46,4 olan benign sitoloji tanısının 2021'de değişmediği (%46,8); 2015'te %4 olan malign sitoloji tanısının 2021'de %2'ye düştüğü ve 2015'te %13,4 olan ÖBA sitoloji tanısının 2021'de %20,6'ya yükseldiği saptandı. Diğer sitoloji tanılarının yıllara göre değişimi detaylı olarak Tablo 17'da verilmiştir.

Tablo 17. Yıllara göre sitoloji tanısı (N=6969)

	Yıllar						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Bethesda sınıflandırması	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
I- Nondiagnostik	206(29,3)	211(22,9)	225(20,4)	246(20,1)	281(21,0)	163(21,1)	228(25,2)
II-Benign	327(46,4)	508(55,0)	573(51,9)	602(49,1)	738(55,2)	367(47,5)	423(46,8)
III-ÖBA	94(13,4)	107(11,6)	144(13,1)	186(15,2)	168(12,6)	172(22,3)	186(20,6)
IV-FN/FNŞ	11(1,6)	25(2,7)	32(2,9)	30(2,4)	24(1,8)	22(2,8)	10(1,1)
V-Malignite şüphesi	38(5,4)	37(4,0)	86(7,8)	101(8,2)	82(6,1)	26(3,4)	39(4,3)
VI-Malign	28(4,0)	35(3,8)	43(3,9)	60(4,9)	45(3,4)	22(2,8)	18(2,0)
Toplam	704(10,1)	923(13,2)	1103(15,8)	1225(17,6)	1338(19,2)	772(11,1)	904(13,0)

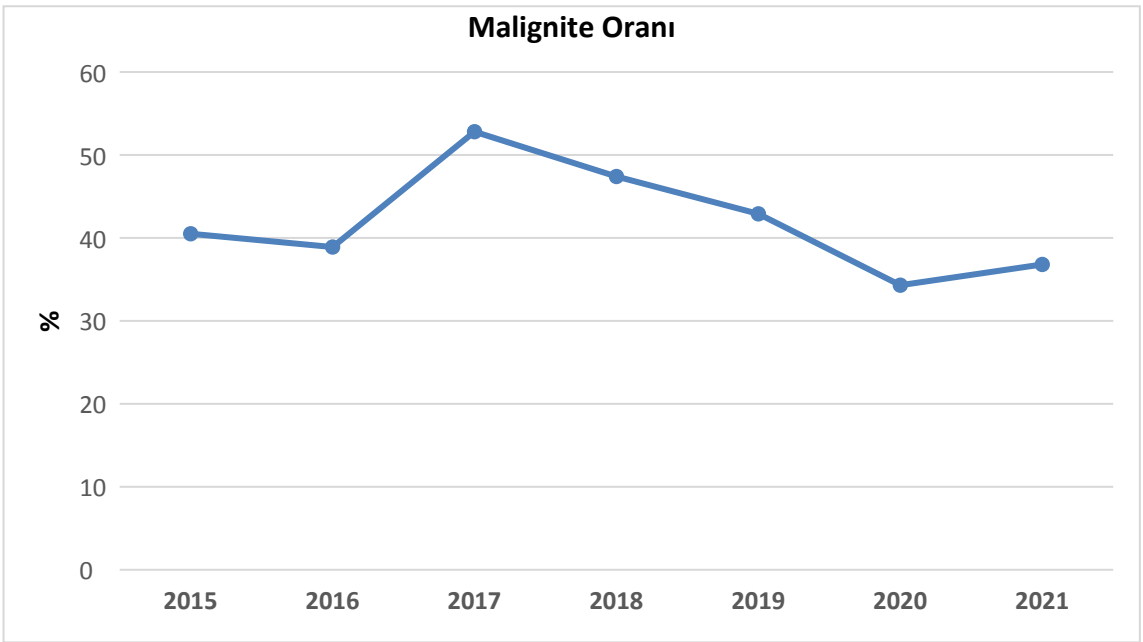
ÖBA: Önemi belirsiz atipi, **FN:** Folüküler neoplazm, **FNŞ:** FN şüphesi.

Yıllara göre tiroid kanseri oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılaşma olduğu saptandı ($\chi 2=23,373;\ p<0,001$). Buna göre toplam tiroid kanseri oranı 2015 yılında %40,5 iken, 2021'de %36,8'e düşmüştür. Tüm oranlar Tablo 18'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 18. Yıllara göre tiroid kanseri oranı (N=1607)

	Yıllar							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Histopatolojik Tanı	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	***Anlamlılık***
Benign	119(59,5)	146(61,1)	141(47,2)	162(52,6)	141(57,1)	92(65,7)	110(63,2)	***χ2=23,373***
Malign	81(40,5)	93(38,9)	158(52,8)	146(47,4)	106(42,9)	48(34,3)	64(36,8)	***p<0,001****
Toplam	200(12,4)	239(14,9)	299(18,6)	308(19,2)	247(15,4)	140(8,7)	174(10,8)	

*: $p<0,05$; ***χ2:*** Pearson Ki-Kare Testi.



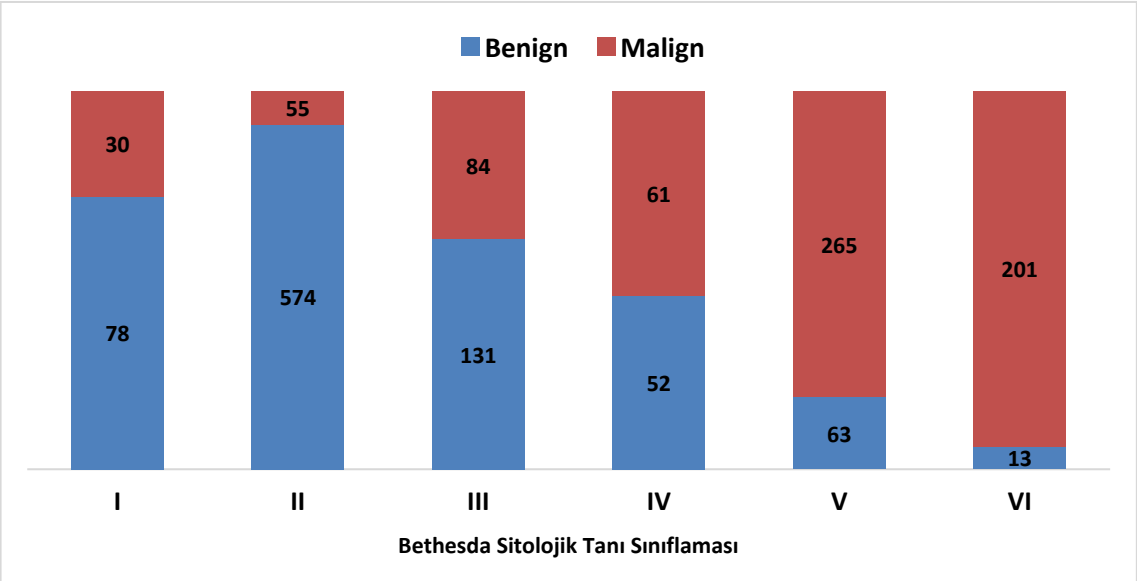
Şekil 51. Yıllara göre tiroid kanseri oranı.

Tiroid bölgesinden İİAS yapılan 6969 hastanın 1607'sine cerrahi işlem uygulanmıştır. İİAS sonucu nondiagnostik sitoloji olarak değerlendirilen hasta grubunda malignite riski %27,8; İİAS sitoloji sonucu benign olarak belirlenen hastalarda malignite riski %8,7; İİAS sitoloji sonucu ÖBA olan hasta grubunda malignite riski %39,1; İİAS sitoloji sonucu FN/FNŞ olan hasta grubunda malignite riski %54; İİAS sitoloji sonucu kuşkulu malignite olarak değerlendirilen hasta grubunda malignite riski %80,8 ve İİAS sitoloji sonucu malignite olarak değerlendirilen hasta grubunda malignite riski %93,9 olarak saptanmıştır **(Tablo 19).**

Tablo 19. İİAS tanı sonucuna göre malignite risk oranları

			Biyopsi Tanı		
	Toplam olgu (n=6969)	**Biyopsi yapılan (n=1607)**	**Benign**	**Malign**	**Malignite riski (ROM)**
İİAS Tanı (sitolojik)	**n(%)**	**n(%)**	**n**	**n**	**%**
Nondiagnostik	1560(22,4)	108(6,7)	78	30	27,8
Benign	3538(50,8)	629(39,1)	574	55	8,7
ÖBA	1057(15,2)	215(13,4)	131	84	39,1
FN/FNŞ	154(2,2)	113(7,0)	52	61	54,0
Malignite şüphesi	409(5,9)	328(20,4)	63	265	80,8
Malign	251(3,6)	214(13,3)	13	201	93,9

ÖBA: Önemi belirsiz atipi, **FN:** Folüküler neoplazm, **FNŞ:** FN şüphesi.



Şekil 52. Bethesda sitolojik tanı kategorilerinin benign/malign histopatolojik tanı kategorilerine dağılımı (I: Nondiagnostik, II: Benign, III: ÖBA, IV: FN/FNŞ, V: Malignite şüphesi, VI: Malign).

İİAS sonrası cerrahi işlem uygulanan 1607 hastanın 629'una benign, 214'üne malign histopatolojik tanı konulmuştur. Tüm sitolojik tanı sınıflamaları içinde, malign

sitoloji tanısının duyarlılığı %28,9, özgüllüğü %98,6, PPD %93,9, NPD %64,5 ve doğruluk oranı ise %68,4 olarak hesaplandı. Tüm sitolojik tanı sınıflamaları içinde, benign sitoloji tanısının duyarlılığı %63, özgüllüğü %92,1, PPD %91,3, NPD %65,5 ve doğruluk oranı ise %75,6 olarak hesaplandı **(Tablo 20).**

Tablo 20. Hitopatolojik tanısı olan olgulardaki İİAS tanıları içinde benign ve malign sitolojilerin tanı değeri sonuçları (N=1607)

	Biyopsi		
İİAS Tanı(sitolojik)	**Benign**	**Malign**	***Toplam***
Nondiagnostik	78	30	*108*
Benign	574	55	*629*
ÖBA	131	84	*215*
FN/FNŞ	52	61	*113*
Malignite şüphesi	63	265	*328*
Malign	13	201	*214*
Toplam	*911*	*696*	*1607*
Tanı Değerleri	**Benign**	**Malign**	
Duyarlılık (Sensitivite)→	*%63*	*%28,9*	
Özgüllük (Spesifisite)→	*%92,1*	*%98,6*	
Pozitif Prediktif Değer (PPD)→	*%91,3*	*%93,9*	
Negatif Prediktif Değer (NPD)→	*%65,5*	*%64,5*	
Doğruluk→	*%75,6*	*%68,4*	

Cerrahi işlem uygulanan İİAS tanıları malignite veya benign hastalık tanısı alan 843 hasta bulguları değerlendirildiğinde, İİAS'nin duyarlılığı %78,5, özgüllüğü %97,8, PPD %93,9, NPV %91,3 ve doğruluk oranı ise %91,9 olarak hesaplanmıştır. Yapılan Kappa analiz sonuçlarına göre İİAS ve nihai histopatolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve mükemmel düzeyde bir uyum olduğu saptandı (*κ=0,800; p<0,001*) **(Tablo 21).**

Tablo 21. Hitopatolojik tanısı olan olgulardaki İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=843)

		Biyopsi		***Kappa (κ)***	***p***
İİAS Tanı(sitolojik)	**Benign**	**Malign**	***Toplam***	***0.800***	***<0.001****
Benign	574	55	*629*		
Malign	13	201	*214*		
Toplam	587	256	*843*		
Tanı Değerleri	**%**				
Duyarlılık (Sensitivite)→	*%78,5*				
Özgüllük (Spesifisite)→	*%97,8*				
Pozitif Prediktif Değer (PPD)→	*%93,9*				
Negatif Prediktif Değer (NPD)→	*%91,3*				
Doğruluk→	*%91,9*				

*: p<0,05; Kappa testi.

Tanısal İİAS sitolojik tanı grupları ÖBA, FN/FNŞ, malignite şüphesi ve malignite tanıları bir olarak gruplandırılıp sitolojik benign hastalık grubu ile kıyaslandığında, İİAS'nin duyarlılığı %91,7, özgüllüğü %68,9, PPD %70,2, NPD %91,3 ve doğruluk oranı ise %79,1 olarak hesaplanmıştır. Bu sınıflamaya göre yapılan Kappa analiz sonuçlarına göre İİAS ile nihai histopatolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde (yeterli) bir uyumluluk olduğu saptandı (*κ=0,588; p<0.001*) **(Tablo 22).**

Tablo 22. Tanısal İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=1499)

		Biyopsi		***Kappa (κ)***	***p***
İİAS Tanı(sitolojik)	**Benign**	**Malign**	***Toplam***	***0,588***	***<0,001****
Benign	574	55	*629*		
Malign/M.Şüphesi/ÖBA/FN/FNŞ	259	611	*870*		
Toplam	833	666	*1499*		
Tanı Değerleri	**%**				
Duyarlılık (Sensitivite)→	*%91,7*				
Özgüllük (Spesifisite)→	*%68,9*				
Pozitif Prediktif Değer (PPD)→	*%70,2*				
Negatif Prediktif Değer (NPD)→	*%91,3*				
Doğruluk→	*%79,1*				

*: p<0,05; Kappa testi.

Tanısal İİAS sitolojik tanı grupları malignite şüphesi ve malignite tanıları bir olarak gruplandırılıp sitolojik benign hastalık grubu ile kıyaslandığında, İİAS'nin duyarlılığı %89,4, özgüllüğü %88,3, PPD %86, NPD %91,3 ve doğruluk oranı ise %88,8 olarak hesaplanmıştır. Bu sınıflamaya göre yapılan Kappa analiz sonuçlarına göre İİAS ile nihai histopatolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeyde (yeterli) bir uyumluluk olduğu saptandı (*κ=0,774; p<0.001*) **(Tablo 23).**

Tablo 23. Tanısal İİAS tanılarının tanı değeri ve biyopsi ile uyum oranı (N=1171)

		Biyopsi		***Kappa (κ)***	***p***
İİAS Tanı(sitolojik)	**Benign**	**Malign**	***Toplam***	***0,774***	***<0,001****
Benign	574	55	*629*		
Malign/M.Şüphesi	76	466	*542*		
Toplam	650	521	*1171*		
Tanı Değerleri	**%**				
Duyarlılık (Sensitivite)→	*%89.4*				
Özgüllük (Spesifisite)→	*%88.3*				
Pozitif Prediktif Değer (PPD)→	*%86*				
Negatif Prediktif Değer (NPD)→	*%91,3*				
Doğruluk→	*%88.8*				

*: p<0,05; Kappa testi.

5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri, insidansı giderek artan endokrin sistemin en yaygın malignitesidir (78). Tiroid bezinde görülen hastalıklar tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de sık görülen hastalıkların başında gelmektedir (2). Tiroid kanseri, dünyadaki tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur (79). Tiroid kanserleri kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (80). Tiroid kanserleri genelde yavaş seyirlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla tiroid kanserlerinin erken tanı alması mortalitesinin düşmesinin neden olmuştur (81).

Tiroid nodüllerinde esas amaç nodülün benign ya da malign ayrımını yapmak ve buna göre gerekli olan medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerini belirlemektir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan İİAS incelemesi nodüllerin benign veya malign ayrımı ile operasyon gerekliliğini ortaya koymada çok değerli, ucuz ve pratik bir yöntemdir (6, 7). Son yıllarda artan ultrasonografi gibi görüntülemeler eşliğinde TİİAS'ın yapılması şüpheli nodülün örneklem yeterliliğini daha yüksek oranda sağlamaktadır (82). Klinisyen ve patologlar arasında ortak dil oluşabilmesi ve alınan aspirasyon materyalin sonucuna göre tedavi, takibin standartize edilebilmesi için 2017 yılında Bethesda sistemi uygulamaya başlanmıştır (5, 70).

Bethesda Sistemi patoloji bölümlerinin belirli aralıklarla İİAS tanılarını gözden geçirerek, hem bölümlerin kendi verilerini kontrol etmeleri, hem de bu sırada literatürdeki verileri takip etmeleri gerektiğini vurgulamaktadır (70). Bu çalışma bölümümüzde, Bethesda Sistemi uygulandıktan sonra tiroid İİAS'lerine yönelik yapılan ilk çalışmadır ve bölümümüz verileri literatür ile karşılaştırılmıştır. Mevcut farklılıkların olası nedenleri irdelenmiş ve tartışılmıştır.

Tiroid İİAS yapılan 6969 hastanın yaş ortalaması 45,9 yıl olduğu, yaşların 8-95 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu veriler literatürdeki pek çok olgu serisi ile benzer durumdadır (5, 83-87).

Çalışmamızda İİAS yapılan 6969 olgunun cinsiyet dağılımı %84,1'ini kadın, %15,9 erkek cinsiyet oluşturmaktadır bu da (88-91) çalışmaları ile paralellik göstermektedir. Bunun nedeni kadınlarda tiroid nodül oranı erkeklerden fazla görülmesidir (69, 92).

Çalışmamızda histopatolojik tanılar analiz edildiğinde 1607 vakanın 1342'si kadın, 275'si erkektir. Çalışmamızda kadınlar erkeklere oranla daha sık opere olmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı. Çalışmamız literatür çalışmalardaki gibi tiroid kanseri görülme sıklığında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (93-97).

Literatür çalışmalarda tiroid kanseri görülme sıklığının yaş ile ilişkisinin incelenmesinde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Arslan K, ve ark. (91) yaptığı çalışmada yaş gruplarına göre hastaların histopatolojik tanısında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmazken, Kwong N, ve ark. (98) yaptığı çalışmada yaş ilerledikçe nodül prevalansında artış olmasına rağmen malignite oranı düşüş gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların ortanca yaşı 45,9 yıl olarak hesaplandı. 45 yıl sınırına göre hastaların yaşı 45 yıl altı ve 45 yıl ve üzeri olarak sınıflandırıldığımızda, yaş gruplarına göre hastaların sitolojik ve histopatolojik tanısında anlamlı derecede bir farklılık saptamadık (Tablo 10).

Bessey J, ve ark. (99) yaptığı çalışmada kadınlara oranla erkeklerde önemi belirsiz atipi ve malign kategorisinin oransal olarak daha sık olduğu izlendi. Rago T, ve ark. (100)'da malign kategorisinin erkeklerde oransal olarak sık olduğu görüldü. Bizim çalışmadaki aspirasyon sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre dağılımlarında erkek hastalarda aspirasyon daha nadir uygulanmakla birlikte erkek hastaların kadın hastalara göre oransal olarak malignite şüphesi ve malign sitoloji (Bethesda IV ve V) tanısı aldığı dikkati çekmiştir. Bu bulgular ışığında verilerimiz literatür ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Joe VY, ve ark. (101) yaptığı çalışmada 3080 olgunun aspirasyon sonuçlarının Bethesda sistemine göre sınıflandırılması, 574 vaka (%18.6) nondiagnostik, 1817 vaka (%59.0) benign, 104 vaka (%3,4) ÖBA, 298 vaka (%9,7) FN/FNŞ, 71 vaka (%2,3) malignite şüphesi, 216 vaka (%7.0) malign kategorisi; Choden S, ve ark. (102) 765

olgunun 46 vaka (%6.0) non-diagnostik, 627 vaka (%82) benign, 11 vaka (%1,4) ÖBA, 29 vaka (%3,8) FN/FNŞ, 18 vaka (%2.4) malignite şüphesi, 34 vaka (%4,4) malign kategorisi, Park JH, ve ark.(103) ise 1730 olgunun 230 vaka (%13.3) nondiagnostik, 702 vaka (%40,6) benign, 157 vaka (%9,1) ÖBA, 7 vaka (%0,4) FN/FNŞ, 335 vaka (%19,3) malignite şüphesi, 299 vaka (%17.3) malign kategorisi, ülkemizde Kalelioğlu M. (22)'nun yaptığı çalışmada ise 422 hastanın 95 vaka (%22,5) nondiagnostik, 205 vaka (%48,6) benign, 64 olgu (%15,2) ÖBA, 27 vaka (%6,4) FN/FNŞ, 15 vaka (%3,6), malignite şüphesi, 16 vaka (%3,8) malign tanı kategorileri olarak sınıflandırmıştır. Bizim çalışmamızda ise 6969 hastanın 1560 vaka (%22,4) nondiagnostik, 3538 vaka (%50,8) benign, 1057 olgu (%15,2) ÖBA, 154 vaka (%2,2) FN/FNŞ, 409 vaka (%5,9) malignite şüphesi, 251 vaka (%3,6) malign tanı kategorilerinde yer aldı. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak TİİAS incelemesinde en büyük yüzde benign sitoloji tanı kategorisine aittir. Ancak ÖBA ve Non-diagnostik oranımız Kalelioğlu M. (22)'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak farklı ülkelerde yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında oransal olarak fazla saptanmıştır. Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda non-diagnostik sitoloji oranı %6-28 seviyelerindedir (94). Bizim çalışmamızda ise non-diagnostik oranı %22,4 oranında saptanmıştır. Biyopsilerin ultrasonografi eşliğinde yapılmasının yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir (82). Bizim serimizde ise nondiagnostik oranımızın yüksek olmasının sebeblerinden biri USG eşliğinde yapılmayan sitolojilerin yaygın olması ve İİAS'nin deneyimi az olan hekimler tarafından yapılmasından ötürü olabileceği düşünülmüştür. Benign kategorisinde oranımız Joe VY, ve ark. (101) ve Choden S, ve ark. (102)'dan daha düşük, Park JH, ve ark. (103) Kalelioğlu M. (22)'nın çalışmalarından daha fazladır. Merkezler için önerilen ÖBA insidansı %7 olarak bildirilmiştir (69,104). Bizim serimizde ÖBA oranı önerilenden görece fazla (%15,2) izlenmiştir. Merkezimizde ÖBA tanısı alma nedenleri incelendiğinde 215 vakadan 79'u NH 28'i KLT, 17'si FA, 7'si NİFT-P, 72'si PTK, 5'ü FK, 5'i MTK ve 2'si Anaplastik trioid karsinom tanısı almış olduğu görüldü. Merkezimizdeki olguların görece fazla ÖBA tanısı alma nedenleri incelendiğinde literatürdekine benzer kronik lenfosittik tiroiditin sitolojik olarak ÖBA tanısının güvenilirliğini azalttığı bilgisine ulaşılmıştır (105). İzlenen hücresel değişikliklerin özellikle nükleer kontür düzensizliklerinin atipi olarak değerlendirilmesi sıklıkla uygun olmayan preparasyonun bir sonucu olarak değerlendirlmektedir (106). Bu bilgiler

ışığında ÖBA tanımızın literatürden ve önerilenden görece fazla olma nedenleri preparasyon sorunları, bölgemizde sık izlenen kronik lenfositik tiroidit ve değerlendiriciler arasındaki yorum farkı olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda FN/FNŞ oranı (%2,2) Choden S, ve ark. (102) ile benzer bulunmuş olmasına rağmen Park JH ve ark. (103) göre yüksek, Kalelioğlu M. (22) ile Joe ve ark. (101) çalışmasından düşük bulunmuştur. Çalışmamızda malignite şüphesi oranımız (%3,6) Kalelioğlu M. (22), Joe ve ark. (101) ve Choden S, ve ark. (102) çalışmalarından yüksek, Park JH ve ark. (103) göre düşük saptanmıştır. Malignite şüphesi oranımız literatürde önerilenden yüksek bulunmuştu (107). Çalışmamızda malign oranımız (%3,6) Choden S, ve ark. (102) ile Kalelioğlu M. (22) yaptığı çalışmalara benzer, M., Joe ve ark. (101) ile Park JH, ve ark. (103)'na göre düşük saptanmıştır.

Çalışmamız yıl yıl incelendiğinde aspirasyon sayıları 2015-2019 yılları arasında belli bir artış eğrisi gösterniştir. Daha sonra ülkemizde 2020 yılında Covid 19 pandemisinin baş göstermesinde dolayı acil operasyon dışı ameliyatların ertelenmesi, covid dışı hastaların hastaneye başvurularının ertelenmesi ve 2021 yılına ait veriler son 3 ayı kapsamadığı içinsayısal olarak, belli bir azalma izlenmiştir. Yıllara göre değerlendirme yapıldığında İİAS kategorilerinde Non-diagnostik ve ÖBA oranında artış izlenirken FN/FNŞ, MŞ ve Malign oranında azalma görülmüştür. Benign kategosirinde yıllara göre dalgalanmalar izlenmiştir (Tablo 17).

Çalışmamız yıl yıl incelendiğinde opere olmuş olguların malignite oranı 2017'de pik yapmış olup daha sonraki yıllarda iniş trendine geçmiştir. Bunun nedeni 2020 yılında Covid 19 pandemisinin baş göstermesinde dolayı acil operasyon dışı ameliyatların ertelenmesi, covid dışı hastaların hastaneye başvurularının ertelenmesi gibi nedenler ve 2021 yılına ait veriler son 3 ayı kapsamadığından olgu sayısının azalması olarak değerlendirilebilir.

İİAB yapılan olguların rezeksiyon materyalinde malignite saptanma oranı literetürde %12-49 olarak değişkenlik göstermektedir (103, 107-111). Bizim serimizde bu oran %43,3'dür. Çalışmamızdaki malignite saptama oranımız Yang ve ark. (111) çalışmasına benzer olarak bulunmuştur. Literatürdeki oranlar içerisinde görece yüksek izlenen malignite oranınımızın olası nedeninin merkezde civar illerden hasta kabul

edilmesi ve klinik malignite kuşkulu vakaların daha sık opere edilmesi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda cerrahi sonrası histopatolojik olarak malignite tanısı alan 696 hastanın %94,7'sinin papiller tiroid karsinomu, %2,4'ünün medüller karsinom, %1,3'ünün folliküler karsinom, %1'inin anaplastik karsinom, %0,3'ünün hürthle hücreli karsinom ve %0,3'ünün az diferansiye papiller karsinom olduğu belirlendi. Literatürde de en sık görülen tiroid karsinomu PTK'dır (112, 113). Çalışmamızda en sık görülen tiroid karsinomu literatür ile uyumlu olduğu gibi PTK olarak raporlanmıştır.

Literatürde Mondal S, ve ark. (114) ve Khatawkar V, ve ark. (115)'nın yaptığı çalışmalarda rezeksiyon materyallerinde en sık görülen tiroid patolojisinin NH belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise NH %37,6 (n: 604) ve NH+KLT %5,8 (n: 93) iken papiller tiroid karsinom oranı %41 (n: 659) bulunmuştur. Çalışmamızda da literatür çalışmalarına benzer olarak en sık görülen tiroid patolojisi NH'dir.

Çalışmamızda 604 olguya papiller karsinom tanısı konulmuş olup bunların 256 (%38,8) mikrokarsinom vakanın ayrı tutulduğu zaman en sık görülen 179 (%27,2) vaka Klasik varyant olarak görülmüştür. Bunu 160(%24,3) vaka ile Folliküler varyant PTK takip etmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda en sık saptanan papiller tiroid karsinomu alt tipi folliküler varyanttır (117, 118). Serimizde literatürden farklı olarak Klasik varyant PTK olguları folliküler varyantan daha sık izlenmiştir. 2016 WHO sınıflamasına giren NİFT-P tanısı bu yıldan önce enkapsüle folliküler varyant PTK'nın eş değer bir morfolojisi olarak kabul görmektedir (40). Biz de bölümüzde 2016 yılı itibariyle bu tanıyı kullanmakta olduğumuzdan 2016 sonra bir grup olgumuz (n: 53) NİFT-P tanısı almıştır. Çalışmamızda foliküler varyantın en sık izlenmeme sebebi foliküler morfolojide yaşanan bu tanı kategorisi değişikliği olabiliceği şeklinde yorumladık.

Çalışmamızda İİAS sonuçları histopatoloji sonuçları ile kıyaslandığında ve İİAS'nin final sonuçları öngörmedeki değeri araştırıldığında her tanı kategorisi için bulunan sonuçlar literatür verileri ile yorumlanmıştır. Buna göre nondiagnostik İİAS sonucu olan 108 olgunun 78'i benign, 30'u malign olarak histopatolojik tanı almıştır. Nondiagnostik İİAS'ler için malignite risk oranı (ROM) %27,8 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızdaki bu risk Bethesda sistemi (69) (%5-10), Williams ve ark. (119) (%18,2) ve çok merkezli çalışma olan Faquain ve ark. (120)'nın (%4,4-25,3) yaptığı çalışmalarına göre yüksek izlenmiştir. Ancak 2022'de Torregrosa ve ark. (121) yaptığı, 37371 olgunun dahil edildiği bir çalışmada da bu oran benzer olarak %29.8 olarak bulunmuştur. Non diagnostik İİAS hastalarında final tanıda malignite riskinin çalışmamızda görece yüksek olması Torregrosa ve ark. (121) yaptığı açıklamaya da benzer olarak cerrahiye giden hastaların halihazırda sonografik kuşkulu ve semptom yaratan nodüllere sahip olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda benign İİAS sonucu olan 629 olgunun 574'i benign, 55'i malign histopatolojik tanı almıştır. Benign İİAS'ler için malignite risk oranımız %8,7'dir. Literatürde İİAS sonucu benign olan vakalarda malignite riski Bethesda sistemi (69) (%0-3), ile en yüksek oranlardan olan Williams ve ark. (119) yaptığı çalışmada (%16) arasında değişmektedir. Ancak yine en güncel çalışmalardan olan Torregrosa ve ark. (121) çalışmasında bu oran %7,8 saptanmıştır. Bu risk çalışmamızdaki riske (%8,7) benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada bu rölatif fazla oran aspirasyon lamları tekrar incelendiğinde non diagnostik olabilecek bir grup vakanın benign olarak raporlanmış olması ile açıklanmıştır (121). Bizim çalışmamızda geriye dönük böyle bir analiz ve gözlemciler arası değerlendirme yapılmamıştır. Bu çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Vaka serimizden benign İİAS sonucu olup malign histopatoloji grubuna dahil olan 55 olgudan 34'ü mikrokarsinom olgusudur. Bu durum da aspirasyonda örneklenen nodülün dışında insidental, geniş makroskopik örnekleme nedeniyle saptanan mikrokarsinom saptanma durumuna işaret eder. İnsidental mikrokarsinom sıklığını Türkiye verileri ile açıklayan Senel F, ve ark. (122) yaptığı çalışmada 827 hastada %8,01 oranı bulunmuştur. Rodrigues MG, ve ark. (123) 1093 olgu üzerinden çalışmamıza benzer şekilde aspirasyon ve histopatoloji uyumunu, ayrıca insidental mikrokarsinom oranını araştırdıkları çalışmalarında da aspirasyon yapılan nodülü benign olarak histopatoloji tanısı alan olguların %15.1'inde papiller mikrokarsinom saptanmıştır. Özetle benign İİAS kategorimiz için yüksek saptanan malignite riskinin, yanlış negatiflik olarak değerlendirilebilecek oranımızın, olası nedeni insidental mikrokarsinom olgularıdır.

Çalışmamızda ÖBA İİAS sonucu olan 215 olgunun 131'i benign, 84'ü malign histopatolojik tanısı almıştır. ÖBA İİAS'ler için malignite risk oranımız %39.1'dir. ÖBA, tanımı gereği klinik yönetimi ve maligniteyi öngörme değeri açısından tartışmalı bir tanı kategoridir. Bethesda'ya göre ÖBA tanısı sonrası rezeksiyon materyalinde malignite tanı oranı %10-30'dur(69). Merkezlerin Literatürde ÖBA sonrası malignite risklerini değerlendikleri çalışmalarda Williams ve ark. (119) %24,7, Mondal S, ve ark. (114) %20, Arul ve ark. (124) %24, Çuhaci N, ve ark. (125) %22,8, Linhares M, ve ark. (126) %29, Park ve ark. (103) %69 olarak saptanmıştır. Bu literatür verileri ışığında en yüksek oranlardan (%69) birini saptayan Park ve ark. (103) bu durumu toplumsal olarak Kore halkının yanlış pozitiflik durumuna yanlış negatiflikten daha duyarlı davranması ve sitopatologların da bu kültürel etki nedeniyle yanlış malign tanısı vermekten kaçındıkları için bir grup vakayı ÖBA kategorisine aldıkları ihtimali ile açıklamıştır. Literatür taramasında merkezimiz oranına en yakın oran %33,3 ile Pasha ve ark. (127)'ları ve Kuru B. Ark. (128) %37,5 yaptığı çalışmaya aittir. ÖBA oranı %39 olan merkezimizde patologların yanlış pozitiflik çekincesi ile Park çalışmasına benzer şekilde malign olarak değerlendirilebilecek bir grup vakayı ÖBA tanı kategorisine almış olduğu düşünülebilir. Ayrıca merkezimide sitopatoloji konusunda seksiyon bakılmaması, gözlemciler arası tecrübe farklılığı önerilerin üzerinde bir ÖBA oranına neden olmuş olabilir. Özetle, ÖBA tanısı alan olgularımızın malignite açısından literatürde bildirilen ve önerilenden daha fazla malignite kuşkusu içermesi nedeniyle merkezimizde radyolojik özelliklerin de dikkate alındığı yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu gelecekteki çalışmalar klinik-radyolojik kuşku mevcut ise 2. aspirasyonu beklemeksizin konsültasyon ya da tiroidektomi kararı alınmasına ilişkin önemli veriler sağlayacaktır. Çalışmamızın bir kısıtlılığı da radyolojik verilerin net elde edilememesi nedeniyle dahil edilememiş olmasıdır.

Çalışmamızda FN/FNŞ İİAS sonucu olan 131 olgunun 52'si benign, 61'i malign tanısı almıştır. FN/FNŞ İİAS'ler için malignite risk oranı %54'tür. Malign tanısı alan olguların tanıları sıklık sırasıyla Onkositik varyant PTK, Papiller tiroid mikrokarsinom, FVPTK ve FK takip etmektedir. Benign kategoride yer alan olgular ise Nodüler hiperplazi, FA, Kronik lenfosittik tiroidit ve NİFT-P tanılarını almıştır. Literatürde FN/FNŞ için malignite risk oranları Bethesda sistemi (69) %25-40, Świrta J ve ark. (129) %16,3, Mondol S, ve ark. (114) %30, Williams (119) ve ark. %32,6, Park ve ark.

(103) %50 oranını belirtmişlerdir. Serimizde FN/FNŞ malignite riski literatür verilerinden oldukça fazladır. Bu farklılığın nedeni bir üst ketegori olan malignite şüphesi tanısı vereceğimiz olguların bu kategoride raporlanmış olması veya bu kategoride bulunması gereken olguların ÖBA alt kategerosinde tanısı alarak raporlanmış olabileceği ihtimali göz önüne alınabilir. Ayrıca malign çıkan olgularda Papiller tiroid mikrokarsinom ikinci en sık görülmesi insidental olguların bu oranı artırdığı ihtimali öngörülebilir.

Çalışmamızda MŞ İİAS sonucu olan 328 olgunun 63'si benign, 265'i malign tanısı almıştır. MŞ İİAS'leri için malignite risk oranı %80'dir. Literatürde MŞ için risk oranları Bethesda (69) %50-75, Mondol S, ve ark. (114) %75, Williams (119) ve ark. %94,1, Park ve ark. (103) %98,7'dir. Serimizin malignite risk oranı literatürde değişkenlik gösteren oranlar arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda Malign İİAS sonucu olan 214 olgunun 13'si benign, 201'i malign tanısı almıştır. Malign İİAS'ler için malignite risk oranı %93,9'dur. Histopatolojik olarak benign çıkan vakların 7 adet NİFT-P, 3 adet NH, 3 adet Kronik lenfosittik tiroidit tanılarını almıştır. Literatürde malign kategorideki malignite risk oranları Park ve ark. (103) %98,9, Mondal ve ark. (114) %97,8, Williams (119) ve ark. %100. Literatür çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki malignite ris oranın (%93,9) düşük olması 2017 yılında yayınlanan Bethesda sistemine göre NİFT-P karsinom olarak kabul edilmezse malignite risk oranı %94-96, eğer karsinom olarak kabul edilirse bu oran %97-99 olarak belirtilmiştir (69) (Tablo 5). Bizim çalışmamızda NİFT-P histopatolojik olarak benign kategosirinde değerlendirildiği için malignite risk oranımız Bethesda sistemi ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda sonuç olarak; belirsiz kategori (ND, ÖBA, FN/FNŞ) analiz dışı bırakılıp benign grup ve malignite şüphesi/malign gruplar değerlendirildiğinde; serimizde İİAS sonuçlarımızın histopatolojiyi öngörmedeki sensitivitesi %89,4; spesifitesi %88,3; PPD %86; NPD %91,3; doğruluk oranı ise %88,8'dir.(Tablo23). Bu oranlar literatürde daha az sayıda hastanın dahil edildiği Alhassan ve ark. (130) verileri ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada da aynı gruplar dahil edilerek sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk hesaplanmış olup yüzdeler sırası %80,2; %98,9; %98,6; %91,3; %80,2'dir (130). Park ve ark. (103) yaptığı çalışmada 5 farklı

sitopatolog arasında sensitivitesi %79,5-79,8; spesifitesi %98,0-99,4; PPD %97,2-99,3; NPD %79,1-83,8 dir. Bu sonuçlar, literatürde %65 ile %99 arasında bir sensitivite aralığı ve %72 ile%100 arasında bir spesifite bildiren diğer çalışmalar ile karşılaştıralbilir (131-135). Bu geniş duyarlılık ve özgüllük aralığı, yazarların yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçları nasıl tanımladıklarına ve şüpheli malign lezyonları nasıl kategorize ettiklerine bağlıdır. Bazı çalışmalar Bethesda 3 ve 4 malign kategorisine dahil ederken, diğerleri onları negatif grupta sınıflandırırken, birkaç çalışma onları hesaplamaların dışında bırakmıştır (130). Çalışmamızda Bethesda III ve IV bu hesaplamalara dahil edildiğinde serimizde İİAS sonuçlarımızın histopatolojiyi öngörmedeki sensitivitesi %63; spesifitesi %92,1; PPD %91,3; NPD %65,3; doğruluk oranı ise %75,6'dir (Tablo 22).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza dahil edilen TİİAS sonucu olan 6969 olgunun 5861'i kadın 1108' erkektir. Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda tiroid patolojileri kadınlarda daha sık görüldü.
2. Çalışmamızda aspirasyon sonuçlarının yaş ve cinsiyete göre dağılımlarında erkek hastalarda aspirasyon daha nadir uygulanmakla birlikte erkek hastaların kadın hastalara göre oransal olarak malignite şüphesi ve malign sitoloji (Bethesda IV ve V) tanısı aldığı dikkati çekmiştir.
3. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 45,9±14,02 yıl olduğu, yaşların 8-95 arasında değiştiği saptandı.
4. Tiroid kanseri görülme sıklığı açısından olgular 45 yaş ve üstü, 45 yaş altı olarak ikiye ayrıldığında, bu iki grup arasında malignite açısından anlamlı fark izlenmemiştir.
5. İİAB yapılan olguların rezeksiyon materyalinde malignite saptanma oranı %43 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürdeki çalışmalardan görece fazladır. Bunun nedeni merkezimizim bölgemizin büyük merkezlerden biri olması ve klinik olrak kuşkulu vakaların daha sık opere olduğu söylenebilir.
6. Çalışmamızda cerrahi sonrası en sık histopatolojik malignite tanısı alan papiller tiroid karsinomudur.
7. Çalışmamızda papiller karsinom en sık görülen varyantı mikrokarsinom alt tanısı alan olgular ayrı tutulduğu zaman literatürden farklı olarak en sık görülen Klasik varyanttır. Literatürde yapılan çalışmalarda en sık saptanan papiller tiroid karsinomu alt tipi folliküler varyanttır.

8. Çalışmamız yıl yıl incelendiğinde opere olmuş olguların malignite oranı 2017'de pik yapmış olup daha sonraki yıllarda iniş trendine geçmiştir. Bunun nedeni 2020 yılında Covid 19 pandemisinin baş göstermesinde dolayı acil operasyon dışı ameliyatların ertelenmesi, covid dışı hastaların hastaneye başvurularının ertelenmesi gibi nedenler ve 2021 yılına ait veriler son 3 ayı kapsamadığından olgu sayısının azalması olarak değerlendirilebilir.
9. Çalışmamızda TİİAS incelemesinde Bethesda sistemine göre kategorize edildiğinde en yüksek oran benign (%50,8) kategorisinde aittir.
10. Çalışmamızda Nondiagnostik (%22,4) ve ÖBA (%15,2) tanı kategorileri literatür çalışmalardan oransal olarak daha yüksek saptandı. Nondiagnostik ve ÖBA oranlarımızı düşürmek için TİİAS incelemeleri doğru ve sağlıklı değerlendirmek için yaymalar yeterli şartlara olmalıdır. Ayrıca nondiagnostik oranımızı düşürmek için aspirasyon işlemini tecrübeli uzmanlarca USG eşliğinde yapılması önerilebilir.
11. Çalışmamızda nondiagnostik İİAS'ler için malignite risk oranı (ROM) %27,8 olarak hesaplanmıştır. Bu oran literatürdeki bazı çalışmalardan oransal olarak yüksektir. Bunun sebebi merkezimizde cerrahiye verilen hastaların halihazırda sonografik kuşkulu ve semptom yaratan nodüllere sahip olması ile açıklanabilir.
12. Çalışmamızda benign İİAS'ler için malignite risk oranımız %8,7'dir. Bu oran literatürdeki bazı çalışmalardan oransal olarak yüksektir. Bunun olası nedeni örneklem sayısındaki artışa bağlı olarak insidental olarsak saptanan mikrokarsinom olgularıdır.
13. ÖBA, tanımı gereği klinik yönetimi ve maligniteyi öngörme değeri açısından tartışmalı bir tanı kategoridir. Çalışmamızda ÖBA İİAS'ler için malignite risk oranımız %39.1'dir. Bunun nedeni patologların yanlış pozitiflik çekincesi ile malign olarak değerlendirilebilecek bir grup vakayı ÖBA tanı kategorisine almış olduğu düşünülebilir. Ayrıca merkezimide sitopatoloji konusunda seksiyon bakılmaması, gözlemciler arası tecrübe farklılığı önerilerin üzerinde bir ÖBA oranına neden olmuş olabilir.

14. ÖBA tanısı alan olgularımızın malignite açısından literatürde bildirilen ve önerilenden daha fazla malignite kuşkusu içermesi nedeniyle merkezimizde radyolojik özelliklerin de dikkate alındığı yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu gelecekteki çalışmalar klinik-radyolojik kuşku mevcut ise 2. aspirasyonu beklemeksizin konsültasyon ya da tiroidektomi kararı alınmasına ilişkin önemli veriler sağlayacaktır.
15. TİİAS incelemesinde en sık karşılaşılan sorunlardan biri folliküler neoplazilerin tanınmasıdır. Çalışmamızda FN/FNŞ İİAS'ler için malignite risk oranı %54'tür. Bu oran literatürden yüksektir. Serimizde FN/FNŞ malignite riski literatür verilerinden oldukça fazladır. Bu farklılığın nedeni bir üst ketegori olan malignite şüphesi tanısı vereceğimiz olguların bu kategoride raporlanmış olması veya bu kategoride bulunması gereken olguların ÖBA alt kategerosinde tanısı alarak raporlanmış olabileceği ihtimali göz önüne alınabilir.
16. Çalışmamızda MŞ İİAS'leri için alignite risk oranı %80'dir. Bu oran literatrürde değişkenlik gösteren oranlar arasında yer almaktadır.
17. Malign İİAS'ler için malignite risk oranı %93,9'dur. Bethesda sistemine göre NİFT-P karsinom olarak kabul edilmezse malignite risk oranı %94-96, eğer karsinom olarak kabul edilirse bu oran %97-99 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda NİFT-P histopatolojik olarak benign kategosirinde değerlendirildiği için malignite risk oranımız Bethesda sistemi ile uyumlu görünmektedir.
18. Çalışmamızda sonuç olarak; belirsiz kategori (ND, ÖBA, FN/FNŞ) analiz dışı bırakılıp benign grup ve malignite şüphesi/malign gruplar değerlendirildiğinde; serimizde İİAS sonuçlarımızın histopatolojiyi öngörmedeki sensitivitesi %89,4; spesifitesi %88,3; PPD %86; NPD %91,3; doğruluk oranı ise %88,8'dir (Tablo 23). Çalışmamızda Bethesda III ve IV bu hesaplamalara dahil edildiğinde serimizde İİAS sonuçlarımızın histopatolojiyi öngörmedeki sensitivitesi %63; spesifitesi %92,1; PPD %91,3; NPD %65,3; doğruluk oranı ise %75,6'dir (Tablo 22).

KAYNAKÇA

1. Rabb SS, Vrbin CM, grzybicki DM, et al. Errors in tryroid glad fine-needle aspiration. Am J Clin Pathol 2006; 125:873-882.
2. Kolomuç M: Tiroid İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Bethesda Sistemine Göre Yeniden Değerlendirlmesi ve Histopatolojik Korelasyonu. Uzmanlık Tezi. Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, 2010.
3. Tan H, Li Z, Li N, Qian J, Fan F, Zhong H, Feng J, Xu H, Li Z. Thyroid imaging reporting and data system combined with Bethesda classification in qualitative thyroid nodule diagnosis. Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(50): e18320. doi: 10.1097/MD.0000000000018320. PMID: 31852120; PMCID: PMC6984751.
4. Kraus-Fischer G, Alvarado-Bachmann R, Rienzo-Madero B, Núñez-García E, Peña MV, Zerrweck-López C. Correlación entre el sistema Bethesda de nódulos tiroideos y el diagnóstico histopatológico postiroidectomía [Correlation between the Bethesda system for thyroid nodules and post-thyroidectomy histopathological diagnosis]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020 Apr 13;58(2):114-121. Spanish. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000008. PMID: 34101555.
5. Şeker, N. S., Kaya, Ş., Şenol, A. & Soylu, H. (2021). Tiroid Nodüllerinde Sitopatolojik Ve Histopatolojik Uyum Değerlendirmesi: 425 Olgu İçeren Tek Merkez Çalışması . Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi , 11 (2) , 282-287 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/en/pub/kaftbd/issue/64758/989543
6. Baynes A.L., Rio A. D., McLean C., ve ark. Fine-needle aspiration of the thyroid: correlating suspicious cytology results with histological outcomes. Annals of surgical oncology, 2014. 21(5): p. 1653-1658.
7. Akkaş Akgün, G. & Aslan, F. (2021). The Role of Fine Needle Aspiration Biopsy with Bethesda System in the Evaluation of Thyroid Nodules. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 26 (1), 23-30. DOI: 10.21673/anadoluklin.763920.
8. Kolukısa, D. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinde Bethesda Sistemi'ne göre 'Önemi Belirsiz Atipi' Tanısı Almış Olguların Histopatolojik

Parametrelerinin İncelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun 2016.

9. Harrison B.J, Welbourn R.B: History of Thyroid Surgery. İn Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management. Wheeler M.H, Lazarus J.H (Eds.), 7th Ed., 11-18, Chapman and Hill, London, 1994.
10. Moore K.L., Persaud T.V.N. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Dalçık H., Yıldırım M. (Çeviri Editörleri). 8. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2009.
11. Jameson J.L, Harrsion Endokrinoloji. Bereket A. (Çeviren). 16. Baskı, İstanbul: Nobel, 2009.
12. Staglitzer K.E: Contribution to the study of the thyroid gland. J.Anat,75:389,1941
13. McMullen, Todd PW, and Leigh W. Delbridge. "Thyroid Embryology, Anatomy, and Physiology: A Review for the Surgeon." Endocrine Surgery (2009): 3-16.
14. Bliss, Richard D., Paul G. Gauger, and Leigh W. Delbridge. "Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique." World journal of surgery 24.8 (2000): 891-897.
15. Stewart, William B., and Lawrence J. Rizzolo. "Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands." Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007. 13-20.
16. Arrangoiz, Rodrigo, et al. "Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons." International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 7.4 (2018): 160-188.
17. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomi. Yıldırım M. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
18. Khan YS, Farhana A. Histoloji, Tiroid Bezi. İçinde: StatPearls. StatPearls Yayıncılık, Hazine Adası (FL); 2021. PMID: 31869123.
19. Kierszenbaum A.L. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R.(Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Palma Yayıncılık, 2006.
20. Dalkıç H: Netter Temel Histoloji. 1.Baskı, ISBN: 978-975-277-220-5, Öncü basımevi, Ankara, 227-228, 2009.
21. Eşrefoğlu M. Genel ve Özel Histoloji. 1.Baskı, Malatya: Feryal Matbaacılık, 2004: 275-277.
22. Kalelioğlu, B. Bethesda Sistemi Temelinde Tiroid Aspirasyon Sitoloji Tanıları İle Cerrahi Tiroidektomilerin Histopatolojik Tanıların Korelasyonu, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Tokat 2016.
23. Yiğit G, Yiğit R: Tiroidin Metabolik Hormonları. Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H. (Çev.Ed.). 1.Baskı, 858-868, Yüce-Nobel Tıp, İstanbul, 2001.
24. Guyton, Hall. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç. (Çeviri Editörleri). 11. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2007.
25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659

26. Davies, Terry F., et al. "Graves' disease." Nature reviews Disease primers 6.1 (2020): 1-23.

27. Menconi, Francesca, Yael L. Oppenheim, and Yaron Tomer. "Graves disease." Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Humana Press, 2008. 231-235.

28. Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1, 10th ed., ISBN: 9780808924333, Elsevier, Mosby, 497-565, China, 2011.

29. Boerner S.L., Asa S.L. Tiroid Biyopsilerin Yorumu. Özyılmaz F. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2015.

30. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. Pediatric Endocrinology Reviews: PER. 2003 Dec;1 Suppl 2:205-11; discussion 211. PMID: 16444160.

31. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. Hormones (Athens). 2013 Jan-Mar;12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282. PMID: 23624127.

32. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.

33. Yılmaz, D. Tiroid Hastalıklarında (Lezyonlarında ve Tümörlerinde) Histokimyasal Boyamanın Yeri ve Önemi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2014.

34. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym: de Quervain thyroiditis. Eur J Pediatr. 2011 Apr;170(4):427-31. doi: 10.1007/s00431-010-1306-4. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20886353.

35. Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):3031-41. doi: 10.1210/jc.2011-0617. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21832114.

36. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. Am J Clin Pathol. 1988 Dec;90(6):715-22. doi: 10.1093/ajcp/90.6.715. PMID: 3057862.

37. Kuzey G.M. Temel Patoloji. 1.Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007: 757-766

38. Mathur A, Olson MT, Zeiger MA. Follicular lesions of the thyroid. Surg Clin North Am. 2014 Jun;94(3):499-513. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.005. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24857573.

39. Kumar V., Abbas A.K, Aster J. Robbins Temel Patoloji. Tuzlalı S., Güllüoğlu M., Çevikbaş U (Çeviri Eitörleri). 9. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2013

40. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs (IARC WHO classification of tumours). 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017

41. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. Oncologist. 2011;16(5):585-93. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482585; PMCID: PMC3228182

42. Khan A, Nose V: Pathology of Thyroid Gland, In "Endocrine Pathology: Differential Diagnosis and Molecular Advances", Lyold R.V.(ed.), 2nd Ed., 181-235, Springer Science + Business Media, New York, Dardrecht, Heidelberg, London, LLC 2010.

43. McHenry, C.R., R. Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. The oncologist, 2011. 16(5): p. 585-593.

44. Ertan Y, Makay Ö, Veral A, Tamsel S, İçöz G, Tunçyürek M: Tiroidin Hyalinize Trabeküler Tümörü. Türk Patoloji, 25(2):44-46, 2009.

45. Nikiforov, Yuri E., et al. "Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors." JAMA oncology 2.8 (2016): 1023-1029.

46. Haaga, Elina, et al. "Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features Is Not a Cytological Diagnosis, but It Influences Cytological Diagnosis Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis." Acta cytologica (2021): 1-21.

47. Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, Misiakos E, Karatzas T. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? Am J Surg. 2018 Jul;216(1):135-139. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.09.008. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28954712.

48. Gulcelik, M.A., Gulcelik N.E., Kuru B. ve ark. Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer. Journal of surgical oncology, 2007.96 (7): p. 598-604

49. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: Biological significance and diagnostic utility. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1600-8

50. Ravella L, Lopez J, Descotes F, Giai J, Lapras V, Denier ML, et al. Preoperative Role of RAS or BRAF K601E in the Guidance of Surgery for Indeterminate Thyroid Nodules. World J Surg. 2020 Jul;44(7):2264-2271

51. Manimaran, D., T. Karthikeyan, T. Dost Mohamed Khan Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: cytological indicators of diagnostic value. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. 8(3): p. 46.

52. Tsybrovskyy O, De Luise M, de Biase D, Caporali L, Fiorini C, Gasparre G, Carelli V, Hackl D, Imamovic L, Haim S, Sobrinho-Simões M, Tallini G. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant shares accumulation of mitochondria, mitochondrial DNA mutations, and loss of oxidative phosphorylation complex I integrity with oncocytic tumors. J Pathol Clin Res. 2022 Mar;8(2):155-168. doi: 10.1002/cjp2.247. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34792302; PMCID: PMC8822387.

53. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol. 2011 Mar;5(1):51-6. doi: 10.1007/s12105-010-0236-9. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21221869; PMCID: PMC3037461.

54. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2004 Jan;128(1):54-8. doi: 10.5858/2004-128-54-MVOPCO. PMID: 14692811.

55. Bongiovanni M, Mermod M, Canberk S, Saglietti C, Sykiotis GP, Pusztaszeri M, Ragazzi M, Mazzucchelli L, Giovanella L, Piana S. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review. Cancer Cytopathol. 2017 Jun;125(6):389-397. doi: 10.1002/cncy.21860. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374549.

56. Ohashi R. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an under-recognized entity. Endocr J. 2020 Mar 28;67(3):241-248. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0414. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31983699.

57. Juhlin CC, Höög A. Clear Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma With Associated Anaplastic Thyroid Carcinoma: Description of an Extraordinary Case. Int J Surg Pathol. 2019 Sep;27(6):658-663. doi: 10.1177/1066896919837678. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30931661.

58. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma. Pathologica. 2019 Mar;111(1):1-3. doi: 10.32074/1591-951X-66-18. PMID: 31217615; PMCID: PMC8138543.

59. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior. Hum Pathol. 2013 Mar;44(3):320-8. doi: 10.1016/j.humpath.2012.06.003. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23036367.

60. Kumar T, Nigam JS, Tewari P, Jha CK. Warthin-Like Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: An Uncommon Variant. Cureus. 2020 Dec 28;12(12):e12350. doi: 10.7759/cureus.12350. PMID: 33520545; PMCID: PMC7839799

61. Ankara tez

62. McHenry, C.R., R. Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. The oncologist, 2011. 16(5): p. 585-593.

63. Papotti M., Rodriguez J., Pompa R. ve ark. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. Modern Pathology, 2005. 18(4): p. 541-546.

64. Fletcher CDM, ed. Diagnostic Histopathology of Tumours. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. Modified with permission. © Elsevier.

65. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2009 Dec;29(6):305-11. PMID: 20463834; PMCID: PMC2868205.

66. Eloy C., Ferreira L., Salgado C. ve ark. Poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. Turkish Journal of Pathology, 2015. 31. (48-59)

67. Aksoy H. and S. Alıcı, Tiroid nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. Van Tıp Dergisi, Cilt:4, Sayı:3,Temmuz/1997

68. Yüksekkaya Z.R., F. Çelikyay, P. Bağcı. Benign ve malign tiroid nodüllerinde ultrasonografi bulguları. Fırat Üniversitesi Sağ Bil Tıp Der, 2011. 25: p. 77-82.

69. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas (Eds). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2nd ed.Switzerland, Springer, 2018

70. Ali S.Z., Cibas E.S., Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi. Önder S.(Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2012.

71. Baloch Z, LiVolsi VA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. Diagn Cytopathol. 2020 Oct;48(10):862-866.

72. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol. 2008 Jun;36(6):425-37.

73. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. Endocr Pract. 2001 Jul-Aug;7(4):237-43.

74. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1-133

75. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 2012; 56:333–9.

76. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncol. 2016 Aug 1;2(8):1023-9.

77. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Cancer Cytopathol 2016; 124: 181–7.

78. Guenter R, Patel Z, Chen H. Notch Signaling in Thyroid Cancer. Adv Exp Med Biol. 2021;1287:155-168. doi: 10.1007/978-3-030-55031-8_10. PMID: 33034031; PMCID: PMC8422843.

79. Rajabi S, Shakib H, Dastmalchi R, Danesh-Afrooz A, Karima S, Hedayati M. Metastatic propagation of thyroid cancer; organ tropism and major modulators. Future Oncol. 2020 Jun;16(18):1301-1319. doi: 10.2217/fon-2019-0780. Epub 2020 May 18. PMID: 32421354.

80. Suteau V, Munier M, Briet C, Rodien P. Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Nov 30;22(23):12992. doi: 10.3390/ijms222312992. PMID: 34884794; PMCID: PMC8657786.

81. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015 May 1;136(9):2187-95. doi: 10.1002/ijc.29251. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25284703.

82. Erdem H., Yıldırım Ü., Özaydın İ. ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması. Konuralp Tıp Dergisi, 2012. 2012(2): p. 27-30.

83. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, Sywak M, Eskander AE, Freeman JL, Campbell MJ, Shen WT, Vaisman F, Momesso D, Corbo R, Vaisman M, Shaha A, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid. 2015 Oct;25(10):1106-14. doi: 10.1089/thy.2015.0104. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26148759; PMCID: PMC4968282.

84. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA. 2006 May 10;295(18):2164-7. doi: 10.1001/jama.295.18.2164. PMID: 16684987.

85. Ozluk, Yasemin, et al. "The use of the Bethesda terminology in thyroid fine-needle aspiration results in a lower rate of surgery for nonmalignant nodules: a report from a re

86. Hakan, ATA Ş., et al. "Bölgemizde tiroid kanseri sıklığı ve bazı alt tiplerinin dağılımındaki değişiklikler; 4917 tiroidektominin retrospektif analizi." Türk Klinikler ve Laboratuvar Dergisi 11.5 (2020): 372-377. ference center in Turkey." International journal of surgical pathology 19.6 (2011): 761-771.

87. İnan G., Sert S., Bircan S. ve ark. Tiroid lezyonlarında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi vehistopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. 13(4). (27-31)

88. J. Yang, V. Schnadig, R. Logrono, and P. G. Wasserman, “Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.,” Cancer, vol. 111, no. 5, pp. 306–315, 2007.

89. Faquin, W. C., Wong, L. Q., Afrogheh, A. H., Ali, S. Z., Bishop, J. A., Bongiovanni, M., ... & Baloch, Z. W. (2016). Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Cancer cytopathology, 124(3), 181-187.

90. KOÇARSLAN, S., ALTUNBAŞ, B. E., GÜLDÜR, M. E., BOYACI, F. N., & ŞEKER, A. (2013). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin histopatolojik sonuçlar ile retrospektif olarak değerlendirilmesi Türkçe. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 10(1), 26-31.

91. Arslan, Kemal, et al. "Total tiroidektomi uygulanan benign tiroid hastalıklı olgularda rastlantısal tiroid kanseri riski." Genel Tıp Derg 20.1 (2010): 19-22.

92. Burch, H. B. (1995). Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 24(4), 663-710.

93. L. Enewold, K. Zhu, E. Ron, A. J. Marrogi, A. Stojadinovic, G. E. Peoples, and S. S. Devesa, "Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005," Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., vol. 18, no. 3, pp. 784–791, 2009.

94. Erdem H., Yıldırım Ü., Özaydın İ. ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının retrospektif olarak karşılaştırılması. Konuralp Tıp Dergisi, 2012. 2012(2): p. 27-30.

95. ÇAĞLI, Sedat, et al. "Tiroid kitleleri: 131 olgunun değerlendirilmesi." The Turkish Journal of Ear Nose and Throat 18.5 (2008): 289-293.

96. Gültekin, Murat, and Güledal Boztaş. "Türkiye kanser istatistikleri." Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 43 (2014): 12-32.

97. Şahin, Nurhan, and Ü. Ç. E. R. Özlem. "Malatya\'da yapılan tiroidektomilerde tiroid kanseri sıklığı." Dicle Tıp Dergisi 40.4 (2013): 570-573.

98. N. Kwong, M. Medici, T. E. Angell, X. Liu, E. Marqusee, E. S. Cibas, J. F. Krane, J. A. Barletta, M. I. Kim, P. Reed Larsen, and E. K. Alexander, "The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk," J Clin Endocrinol Metab, p. jc20153100, 2015.

99. Bessey, LJ, Lai, NBK, Coorough, NE, Chen, H., & Sippel, RS (2013). İnce iğne aspirasyonu ile tiroid kanseri insidansı yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. Cerrahi Araştırma Dergisi , 184 (2), 761-765.

100. Rago, T., Fiore, E., Scutari, M., Santini, F., Di Coscio, G., Romani, R., ... & Vitti, P. (2010). Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. European Journal of Endocrinology, 162(4), 763.

101. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2010 Sep;134(3):450-6. doi: 10.1309/AJCP5N4MTHPAFXFB. PMID: 20716802.

102. Choden S, Wangmo C, Maharjan S. Application of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology for classification of thyroid nodules: A clinical and cytopathological characteristics in Bhutanese population. Diagn Cytopathol. 2021 Nov;49(11):1179-1187. doi: 10.1002/dc.24843. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34320270.

103. Park JH, Yoon SO, Son EJ, Kim HM, Nahm JH, Hong S. Incidence and malignancy rates of diagnoses in the bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience. Korean J Pathol. 2014 Apr;48(2):133-9. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.133. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24868226; PMCID: PMC4026804.

104. Baloch ZW, Alexander EK, Gharib H, Raab SS. Overview of diagnostic terminology and reporting. In: Ali SZ, Cibas E, eds. The Bethesda System for

Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York: Springer; 2010:1.

105. Mulder MB, Khazeni KC, Sussman MS, Lew JI, Farrá JC. Chronic Lymphocytic Thyroiditis May Lower Accuracy of AUS/FLUS Cytopathology in Surgical Patients. J Surg Res. 2020 Jan;245:244-248. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.068. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421369.

106. Bussolati G, Maletta F, Asioli S, Annaratone L, Sapino A, Marchiò C. "To be or not to be in a good shape": diagnostic and clinical value of nuclear shape irregularities in thyroid and breast cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;773:101-21. doi: 10.1007/978-1-4899-8032-8_5. PMID: 24563345.

107. H. Gharib, E. Papini, R. Paschke, D. S. Duick, R. Valcavi, L. Hegedüs, and P. Vitti, "American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations.," J. Endocrinol. Invest., vol. 33, no. 5 Suppl, pp. 51–6, Jan. 2010.

108. S. C. Kamran, E. Marqusee, M. I. Kim, M. C. Frates, J. Ritner, H. Peters, C. B. Benson, P. M. Doubilet, E. S. Cibas, J. Barletta, N. Cho, A. Gawande, D. Ruan, F. D. Moore, K. Pou, P. R. Larsen, and E. K. Alexander, "Thyroid nodule size and prediction of cancer," J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 98, no. 2, pp. 564–570, 2013.

109. B. A. Williams, M. J. Bullock, J. R. Trites, S. Taylor, and R. D. Hart, "Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category," J. Otolaryngol. - Head Neck Surg., vol. 42, no. 1, p. 61, 2013.

110. A. S. Kelman, A. Rathan, J. Leibowitz, D. E. Burstein, and R. S. Haber, "Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens.," Thyroid, vol. 11, no. 3, pp. 271–277, 2001.

111. J. Yang, V. Schnadig, R. Logrono, and P. G. Wasserman, "Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.," Cancer, vol. 111, no. 5, pp. 306–315, 2007.

112. R. C. Smallridge, K. B. Ain, S. L. Asa, K. C. Bible, J. D. Brierley, K. D. Burman, E. Kebebew, N. Y. Lee, Y. E. Nikiforov, M. S. Rosenthal, M. H. Shah, A. R. Shaha, and R. M. Tuttle, "American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer.," Thyroid, vol. 22, no. 11, pp. 1104–39, Dec. 2012.

113. S. A. Wells, S. L. Asa, H. Dralle, R. Elisei, D. B. Evans, R. F. Gagel, N. Lee, A. Machens, J. F. Moley, F. Pacini, F. Raue, K. Frank-Raue, B. Robinson, M. S. Rosenthal, M. Santoro, M. Schlumberger, M. Shah, and S. G. Waguespack, "Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma.," Thyroid, vol. 25, no. 6, pp. 567–610, Jun. 2015.

114. S. Mondal, S. Sinha, B. Basak, D. Roy, and S. Sinha, "The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up," J. Cytol., vol. 30, no. 2, p. 94, 2013.

115. A. V Khatawkar, “Multi-nodular goiter: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis and Pathology,” Int. Arch. Integr. Med., vol. 2, no. 9, pp. 152–156, 2015.

116. X.-M. Yu, D. F. Schneider, G. Leverson, H. Chen, and R. S. Sippel, “Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases.,” Thyroid, vol. 23, no. 10, pp. 1263–8, Oct. 2013.

117. Karataş A., Giray S, Peker Ö. ve ark. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Bethesda 2007 sınıflamasının klinik sonuçları. Ulusal Cerrahi Dergisi, 2009. 25(3): p. 092-096.

118. Lew. J., Snyder A., Sanchez Y. ve ark. Fine needle aspiration of the thyroid correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. American College of Surgeons 2011;213: (188–195).

119. B. A. Williams, M. J. Bullock, J. R. Trites, S. Taylor, and R. D. Hart, “Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category,” J. Otolaryngol. - Head Neck Surg., vol. 42, no. 1, p. 61, 2013.

120. Z. W. Faquin, W. C., Wong, L. Q., Afrogheh, A. H., Ali, S. Z., Bishop, J. A., Bongiovanni, M., Pusztaszeri, M. P., VandenBussche, C. J., Gourmaud, J., Vaickus, L. J. and Baloch, “Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.,” Cancer Cytopathol., vol. 124, pp. 181–187, 2016.

121. Torregrossa, Liborio, et al. "The Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology: Cytohistologic and molecular correlations on 37,371 nodules from a single institution." Cancer Cytopathology (2022).

122. Senel F, Karaman H, Aytekin A, Silov G, Bayram A. Incidental papillary thyroid microcarcinomas in thyroidectomy specimens: A single-center experience from Turkey. Indian J Pathol Microbiol. 2019 Apr-Jun;62(2):211-215. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_439_18. PMID: 30971542.

123. Rodrigues MG, da Silva LFF, Araujo-Filho VJF, Mosca LM, Araujo-Neto VJF, Kowalski LP, Carneiro PC. Incidental thyroid carcinoma: Correlation between FNAB cytology and pathological examination in 1093 cases. Clinics (Sao Paulo). 2022 Mar 17;77:100022. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100022. PMID: 35306374; PMCID: PMC8941178.

124. P. Arul, C. Akshatha, and S. Masilamani, “A study of malignancy rates in different diagnostic categories of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An institutional experience.,” Biomed. J., vol. 38, no. 6, pp. 517–22, Dec. 2015.

125. Çuhaci N, Arpaci D, Üçler R, Yazgan AK, Kıyak G, Yalçin S, Ersoy PE, Güler G, Ersoy R, Çakir B. Malignancy rate of thyroid nodules defined as follicular lesion of undetermined significance and atypia of undetermined significance in thyroid cytopathology and its relation with ultrasonographic features. Endocr Pathol. 2014 Sep;25(3):248-56. doi: 10.1007/s12022-014-9298-7. PMID: 24532158.

126. Linhares SM, Handelsman R, Picado O, Farrá JC, Lew JI. Fine needle aspiration and the Bethesda system: Correlation with histopathology in 1,228 surgical

patients. Surgery. 2021 Nov;170(5):1364-1368. doi: 10.1016/j.surg.2021.05.016. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34134896.

127. Pasha HA, Dhanani R, Mughal A, Ahmed KS, Suhail A. Malignancy Rate in Thyroid Nodules with Atypia or Follicular Lesion of Undetermined Significance. Int Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr;24(2):e221-e226. doi: 10.1055/s-0039-1698784. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32256845; PMCID: PMC6986942.

128. Kuru B, Atmaca A, Tarim IA, Kefeli M, Topgul K, Yoruker S, Elmali M, Danaci M. Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). Eur J Surg Oncol. 2016 Jan;42(1):87-93. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.026. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26527545.

129. Świrta J, Romaniszyn M, Barczyński M. [Risk factors of malignancy in patients with fine needle aspiration biopsy results interpreted as "suspicious for follicular neoplasm"]. Wiad Lek. 2020;73(7):1323-1329. Polish. PMID: 32759413.

130. Alhassan R, Al Busaidi N, Al Rawahi AH, Al Musalhi H, Al Muqbali A, Shanmugam P, Ramadhan FA. Features and diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: retrospective study from Oman. Ann Saudi Med. 2022 Jul-Aug;42(4):246-251. doi: 10.5144/0256-4947.2022.246. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35933603.

131. Muratlı A, Erdoğan N, Sevim S, ÜnalI, Akyüz S. Teşhis etkinliği ve önemi-ince iğne aspirasyon sitolojisiTiroid nodülleri. J Cytol. 2014 Nisan;31(2):73-8. doi: 10.4103/0970-9371.138666. PMID:25210233; PMCID: PMC4159900.

132. Haydar Ali İsmaili, Hassan Taghipour,"İnce İğne Aspirasyonu TanısındaTiroid Hastalıkları: Enstitümüzde Bir Değerlendirme-eğitim", Uluslararası Bilimsel Araştırma No-tesler, cilt. 2012, Makale No 912728, 4 sayfa,2012 https://doi.org/10.5402/2012/912728.

133. Gunaratne SA, Wijesinghe HKSN,Wijesinghe CJ et al. İnce nee karşılaştırması-dle aspirasyon sitolojisi (İİAS) ve tiroidtiroid tedavisinde ultrasonografinodüller. Uluslararası Clin Pathol J. 2017;5(2):205–209. DOI: 10.15406/icpjl.2017.05.0014.

134. Afroze N, Kayani N, Hasan SH. Rolüdi'de ince iğne aspirasyon sitolojisi-palpabl tiroid lezyonlarının agnozu. HintliJ Pathol Mikrobiyol. 2002 Temmuz;45(3):241-6.PMID: 12785159.

135. Safirullah, N. Mümtaz ve A. Khan, "Roleince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS)Tiroid şişliklerinin teşhisi", DergiLisansüstü Tıp Enstitüsü, 2004, cilt.18, no.2, s. 196-201