



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLERE SAHİP
NON-İNVAZİV FOLİKÜLER TİROİD NEOPLAZMI
(NIFTP) TANILI OLGULARDA İNCE İĞNE ASPIRASYON
MATERYALLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE
SİTOLOJİK-HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

Dr. Laman SAMADOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs 2024
İSTANBUL



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLERE SAHİP
NON-İNVAZİV FOLİKÜLER TİROİD NEOPLAZMI
(NIFTP) TANILI OLGULARDA İNCE İĞNE ASPIRASYON
MATERYALLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE
SİTOLOJİK-HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

Dr. Laman SAMADOVA

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hatice ŞENELDİR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mayıs 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Laman SAMADOVA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) tanılı olgularda ince iğne aspirasyon materyallerinin sitomorfolojik analizi ve sitolojik-histopatolojik korelasyonu” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hatice ŞENELDİR
(Tıbbi Patoloji ABD,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Üyeler:

.....
(.....
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

.....
(.....
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Tez Savunma Tarihi: / 05 /2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLERE SAHİP NON-İNVAZİV FOLİKÜLER TİROİD NEOPLAZMI (NİFTP) TANILI OLGULARDA İNCE İĞNE ASPIRASYON MATERYALLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE SİTOLOJİK-HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU” isimli uzmanlık tezinde Dr. Laman SAMADOVA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2024

Dr. Laman SAMADOVA

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Laman SAMADOVA



TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini tüm samimiyeti ile bizlere aktaran, bu zorlu tez sürecimde de sabır ve anlayışla bana destek olan, güzel ve kıymetli sözleriyle önerilerde bulunan, yol gösteren değerli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Hatice ŞENELDİR'e,

Öncelikle bana patolojiyi sevdiren, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yanımda olduğunu hissettiren, beni bu zorlu süreçte hiçbir zaman yalnız bırakmayan, bana güvenen her konuda beni destekleyen ve bunun yanı sıra akademik bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sn. Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK'e,

Eğitimim boyunca bıkmadan, sabırla bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran ve bundan mutluluk duyan pek çok alanda bakış açısıyla bizlere rehberlik eden değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gözde KIR'a,

Asistanlık yılları boyunca akademik desteğinin yanı sıra bizlerden esirgemediği yakınlığı ve insanlığı için değerli hocam Sn. Prof. Dr. S. Şeyma ÖZKANLI'ya,

Eğitimimizin her aşamasında bize destek olan, sabırla ve büyük anlayışla bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, tüm sorularımızı özveriyle cevaplayan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Abdullah AYDIN'a,

Asistanlığım boyunca değerli hocalarım kadar benden desteklerini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerini bana aktaran değerli uzmanlarım,

Kısa süreli çalışmış olmama rağmen bende yeri ayrı olan, her zaman bir büyük olarak beni dinleyip güzel tavsiyelerde bulunan, destek olan güzel insan Sn. Uzm. Dr. Gülnihal AY,

Özveriyle ve disiplinli şekilde çalışan, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlere aktaran, çalışma sürecinde kendisinden her konuda çok şey öğrendiğim güzel, zarif insan Sn. Uzm. Dr. Pınar ENGİN ZERK,

Çalıştığımız sürede sürekli fikir paylaşımında bulunduğum bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, yeri geldiğinde abla gibi güzel düşüncelerini paylaşan Sn. Doç. Dr. Ayşe Nur TOKSÖZ YILDIRIM,

Asistanlığım süresi boyunca bizlerle arkadaş olan, özgüvenli olmayı ve kendi değerimi fark etmemi sağlayan güzel nasihatlarla bulunan Sn. Uzm. Dr. Nurver ÖZBAY, ve

Sn. Uzm. Dr. Rabia Burçin GİRGIN, Sn. Uzm. Dr. Berrin GÜÇLÜER, Sn. Uzm. Dr. Meliha Özge KAPAR, Sn. Uzm. Dr. Tülay ZENGİNKİNET ve Sn. Uzm. Dr. Deniz ANLAR'a,

Asistanlığımın zor dönemlerinde yardım ve desteklerini her zaman hissettiğim, asistanlığımın güzel geçmesinde büyük katkıları bulunan, hayatım boyunca kazandığım, her zaman yanımda olmasından mutluluk duyacağım hepsi bir birinden değerli ve bende hepsinin ayrı yeri olan değerli arkadaşlarım,

Az bir zaman geçirmemize rağmen güzel kalbi, desteği ve bilgi aktarımıyla yanımda olan değerli kıdemlim Uzm. Dr. Tuçe SÖYLEMEZ AKKURT'a,

Tüm sevecenliği ile sorduğumuz her türlü soruları cevaplayan, ihtiyacımız olduğu tüm konularda desteklerini esirgemeyen ve bu zorlu tez sürecimde uzakta bulunmasına rağmen tezimin önemli kısmında emeği geçen değerli kıdemlim Uzm. Dr. Zeynep TARCAN'a,

Manevi desteğini her zaman hissettiğim, eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, sorduğum tüm soruları sabırla bıkmadan cevaplayan, bilgi ve becerilerini aktaran değerli kıdemlim Uzm. Dr. Hümeysra GÜNEL'e

Disiplinli çalışmasıyla örnek olan, asistanlık süresince bana yol arkadaşlığı eden, değerli kıdemlim Uzm. Dr. Gözde Ecem CECİKOĞLU'na,

Kısa sürede tanışmamıza rağmen güzel kalbi, düşüncesiyle benim hayatımda özel yeri olan, asistanlığım boyunca her konuda desteğini hissettiren, iyi bir dost yeri geldiğinde kardeş gibi yanımda olan, dertlerimi paylaşabileceğim değerli asistan arkadaşım Dr. Tuba ÇİÇEK'e,

Her zaman olgun düşünceleri, fikirleri ile önerilerde bulunan daima fikir paylaşımında bulunduğum, iyi ki tanışmışım dediğim insanlardan olan güzel anne, değerli asistan arkadaşım Dr. Ayşe Nur DALLI TUNCE'ye,

Sevimli, güzel kalpli ve merhametli, kardeşim gibi gördüğüm, tüm arkadaşlarım gibi her zaman yanımda olan değerli asistan arkadaşım Dr. Fatma YILMAZER'e,

Çok kısa süredir tanışmış olmamıza rağmen güzel kalpli, ince düşünceli oluşuyla bizleri etkileyen değerli asistan arkadaşım Dr. Meryem İlayda AYSUL'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistanlık dönemimizin güzel ve eğlenceli geçmesine katkıda bulunan değerli arkadaşlarım Dr. Ömer Sertaç İLASLAN, Dr. Ahmet ERBAĞCI, Dr. Furkan AKNAR ve Dr. Dorukhan GÜL'e,

Tüm laboratuvar ekibine, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bana hem annelik, hem babalık yapan, hayatımın her anında her zor günümde her türlü desteği ile yanımda bulunan en değerlim canım Anne'me; yanımda olduklarını her zaman hissettiren canım kardeşlerime; eşime ve bana annelik duygusunu tattıran annemin kıymetini daha da iyi anlamamı sağlayan canım oğlum'a

Sonsuz teşekkür ederim

Dr. Laman SAMADOVA

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
wi Yaygın invaziv	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
RESİM LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	4
2.2. ANATOMİ	4
2.2.1. Tiroidin Arter ve Venleri	4
2.2.2. Tiroidin Lenfatik Sistemi	4
2.2.3. Tiroidin Bölgesel Lenf Nodları	5
2.2.4. Tiroidin İnnervasyonu.....	5
2.3. FİZYOLOJİ.....	5
2.4. TİROİD HİSTOLOJİSİ	5
2.5. TİROİD LEZYONLARI PATOLOJİSİ	5
2.5.1. Tiroidin Gelişim Anomalileri	5
2.5.2. Hiperplazi	6
2.5.2.1. Graves hastalığı (Diffüz toksik guatr).....	6
2.5.2.2. Dishormonojenetik guatr	6
2.5.2.3. Nontoksik nodüler guatr	6
2.5.2.4. Endemik guatr	6
2.5.3. Tiroiditler	7
2.5.3.1. Akut tiroidit	7
2.5.3.2. Granülomatöz subakut (de Quervain) tiroidit.....	7
2.5.3.3. Diğer granülomatöz inflamasyonlar	7
2.5.3.4. Palpasyon tiroiditi	7

2.5.3.5. Otoimmün tiroidit (Lenfositik / Hashimoto tiroiditi)	7
2.5.3.6. Subakut lenfositik (Ağrısız) tiroidit	8
2.5.3.7. Fokal lenfositik tiroidit.....	8
2.5.3.8. İlaç ilişkili tiroidit	8
2.5.3.9. Radyasyon etkisiyle oluşan tiroidit.....	8
2.5.3.10. Riedel tiroiditi.....	8
2.5.3.11. Multifokal fibrozlu (sklerozlu) tiroidit.....	8
2.6. NEOPLASTİK LEZYONLAR.....	8
2.6.1. Foliküler Hücre Kaynaklı Tümörler	9
2.6.1.1. Benign lezyonlar	9
2.6.1.2. Düşük riskli neoplaziler	10
2.6.1.3. Malign neoplaziler.....	11
2.6.2. Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinom	15
2.6.3. Mikst Medüller ve Foliküler Hücre Kökenli Karsinomlar	15
2.6.4. Tiroidin Tükürük Bez Tipi karsinomları.....	15
2.6.4.1. Mukoepidermoid karsinom (MEC).....	15
2.6.4.2. Sekretuar karsinom: (SK).....	15
2.6.5. Sitogenezi Belirsiz Tiroid Neoplazileri	16
2.6.5.1. Eozinofili sklerozlu mukoepidermoid karsinom((SMECE).....	16
2.6.5.2. Kribiform moruler tiroid karsinomu	16
2.6.6. Tiroid İçindeki Timus Tümörleri.....	16
2.6.6.1. Timoma ailesi	16
2.6.6.2. Timus benzeri öğeler içeren iğsi epitelyal tümör	16
2.6.6.3. Timik karsinom ailesi.....	17
2.7. METASTATİK NEOPLAZİLER	17
2.8. TİROİD LENFOMALARI	17
2.9. TİROİD NODÜLLERİNE GENEL YAKLAŞIM	17
2.9.1. Epidemiyoloji.....	17
2.9.2. Anamnez ve Fizik Muayene.....	17
2.9.3. Laboratuvar	17
2.9.4. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.10. İİAB VE BETHESDA SİSTEMİ	18
2.11. TEDAVİ YÖNTEMLERİ	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. OLGU SEÇİMİ	22
3.2. ETİK KURUL ONAYI	22

3.3. OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	22
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	23
4. BULGULAR	24
4.1. KLİNİKOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER	24
4.2. SİTOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	52
5.1. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	62
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	70
EK 1: ETİK KURUL BEYAN FORMU	70
EK 2: TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU.....	72

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACA	Anaplastik Tiroid Karsinomu
ATA	Amerikan Tiroid Derneği
AUS	Önemi belirsiz atipi
CC	Kolumnar hücreli
DHGTC	Diferansiye High Grade Tiroid Karsinomu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
eai.....	Enkapsüle anjioinvasiv
FND	Tiroidin foliküler nodüler hastalığı
FN	Foliküler Neoplazi
FN	Foliküler nodül
FNŞ.....	Foliküler Nodül Şüphesi
FLUS.....	Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon
FTA.....	Foliküler Tiroid adenomu
FTC	Foliküler Tiroid Karsinomu
FT-UMP.....	Malignite potansiyeli belirlenemeyen foliküler tiroid tümörü
HTT	Hyalinize Trabeküler Tümör
İEFV-PTK.....	İnvazive Enkapsüle Foliküler varyant Papiller Tiroid Karsinomu
İF	İnfiltratif foliküler
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
ITC	İntratiroid timik karsinom
KN.....	Kolloidal Nodül
MEC	Mukoepidermoid karsinom
mi	Minimal invaziv
MŞ.....	Malignite Şüphesi
MTK.....	Medüller tiroid karsinomu
ND.....	Nondiagnostik
NIFTP	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı
OA	Onkositik adenom
OCA.....	Tiroidin Onkositik Karsinomu
OFN	Onkositik foliküler neoplazm

PDTC	Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu
PTK.....	Papiller tiroid karsinomunun
RAI.....	Radyoaktif iyot
ROM	Malignite Olasılığı
SETTLE	Tiroid içi timus benzeri elemanlar içeren
SK	Sekretuar karsinom
SMECE	Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom
TBSRTC	Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi
TC	Silindrik hücreli
TIRADS	Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
TKI.....	Tirozin kinaz inhibitörleri
TNM	ümör, nod, metastaz sınıflandırma sistemi
TSH.....	Tiroid uyarıcı hormon
WD-UMP.....	Malignite potansiyeli belirlenemeyen iyi-diferansiye tiroid tümörü
wi	Yaygın invaziv

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Tiroid neoplazilerinin 2022 DSÖ sınıflaması.....	9
Tablo 2.2.	NIFTP tanı kriterleri	10
Tablo 2.3.	Papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri	12
Tablo 2.4.	Turin kriterleri	14
Tablo 2.5.	Tiroid İnce İğne Aspirasyon örneklerinin sınıflandırılmasında 2023 Bethesda sistemi	18
Tablo 2.6.	Tiroid sitopatolojisi raporlaması için Bethesda sistemi; Belirtilen Malignite Riski (ROM) ve klinik yönetim	21
Tablo 4.1.	Tümör lokalizasyon ve çap karakteristiklerinin kategorilere göre dağılımı.....	24
Tablo 4.2.	NIFTP vakalarının TBSRTC'ye göre İİAB dağılımı	26
Tablo 4.3.	NIFTP açısından araştırılan sitolojik özellikler	40
Tablo 4.4.	NIFTP tanılı olgularda İİAB materyallerindeki sitolojik özelliklerin Bethesda kategorilerine göre dağılımı	41
Tablo 5.1.	NIFTP ile ilgili yayımlanmış çalışmaların tanısal kategorileri	54
Tablo 5.2.	Çalışmamızdaki sitolojik özelliklerin farklı çalışmalarla karşılaştırması..	60

RESİM LİSTESİ

Resim 4.1.	Kalabalık kümeler (yayma, Diff-Quik, x400)	27
Resim 4.2.	Groove (yayma, Papanicolaou boyası, X400)	28
Resim 4.3.	Mikrofolikül patern (yayma; Papanicolaou boyası; x100)	29
Resim 4.4.	Dens kolloid (yayma, Diff-Quik; X200)	31
Resim 4.5.	Büyük nükleus ve membran düzensizliği (yayma, Papanicolaou boyası) X400	33
Resim 4.6.	A. Hipokromozî (yayma, Papanicolaou boyası; X 400); B. Büyük nükleus ve membran düzensizliği (yayma, Diff-Quik boyası; X400)	34
Resim 4.7.	Groove (yayma, Papanicolaou boyası; X400)	35
Resim 4.8.	Elongasyon, groove(yayma, Diff-quik boyası; X 400)	36
Resim 4.9.	Makrofaj (yayma, Papanicolaou boyası; X400)	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1 A. Olguların kategorilere göre dağılımı	25
Şekil 4.1.B. Lokalizayona göre dağılım oranı	25
Şekil 4.2 A. Kalabalık kümeler.....	43
Şekil 4.2 B. Overlapping	43
Şekil 4.3 A. Mikrofolikül	44
Şekil 4.3 B. İzole hücreler	44
Şekil 4.4 A. Psödopapiller yapılar	45
Şekil 4.4 B. Hürthle hücre	45
Şekil 4.5 A. Dens kolloid.....	46
Şekil 4.5 B. Büyük nukleus	46
Şekil 4.6 A. Ekzantrik nukleol.....	47
Şekil 4.6 B. Hipokromozî.....	47
Şekil 4.7 A. Groove	48
Şekil 4.7 B. Elongasyon	48
Şekil 4.8 TBSRTC'e göre İİAB dağılım oranı	49
Şekil 4.9. Makrofaj	50
Şekil 4.10. Dev hücre.....	50
Şekil 4.11. Membran düzensizliği	51
Şekil 4.12. İnklüzyon	51

ÖZET

PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLERE SAHİP NON-İNVAZİV FOLİKÜLER TİROİD NEOPLAZMI (NIFTP) TANILI OLGULARDA İNCE İĞNE ASPIRASYON MATERYALLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE SİTOLOJİK-HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU

"Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi (NIFTP)", tiroidin foliküler hücrelerinden kaynaklanan ve papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşıyan, ancak malignite potansiyeli oldukça düşük olan bir tümördür. 2016 yılına kadar bu tümörler "papiller tiroid karsinomunun (PTK) non-invaziv foliküler varyantı" veya "malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör" olarak sınıflandırılmıştır. Ancak 2017'den itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ayrı bir başlık altında değerlendirilmeye alınmıştır.

Bu çalışma, histopatolojik olarak NIFTP tanısı alan vakaların ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) materyallerinin sitomorfolojik analizi ve sitolojik-histopatolojik korelasyonunu değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Ocak 2016-Ocak 2022 yılları arasında, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve rezeksiyon materyallerinde NIFTP tanısı alan 34 olgunun patoloji arşivinde bulunan İİAB materyalleri retrospektif olarak tekrar incelenmiştir. Sitolojik materyaller, arkitektürel ve nükleer özellikler açısından irdelenerek sito-histopatolojik korelasyon değerlendirilmiştir.

NIFTP tanılı olgular, sitolojik materyallerde en sık indetermine grupta (Bethesda kategori 3, 4 ve 5) kategorize edilmişti. İİAB materyallerinde hücresellik artışı, kalabalık kümeler oluşturma, mikrofollikül paterni görülme oranının daha yüksek olduğunu saptadık. Makrofajlar, pseudopapiller yapılar, izole hücreler, kolloid, intranükleer inklüzyon ise daha düşük oranda gördüğümüz sitomorfolojik özelliklerdi.

Tiroid nodüllerinin sitolojik değerlendirmesinden elde edilen yüksek tanısal ve prognostik sonuçlara rağmen, NIFTP olgularının literatürde çoğunlukla bizim

Çalışmamızda olduğu gibi indetermine gruplarda tanımlandığını saptadık. Arkitektürel ve nükleer özellikler açısından literatür verileri önemli ölçüde heterojenlik göstermekte olup hücresellik artışı, kalabalık kümeler oluşturma, mikrofollikül paterni görülme oranları genel olarak daha yüksek olarak bildirilmektedir.

Sitolojik materyallerde arkitektürel ve nükleer özellikler olası bir NIFTP'yi düşündürse de bulgular tanı verebilmek için spesifik nitelikte değildir. Ancak hücresellik artışı, kalabalık kümeler oluşturma, mikrofollikül paterni görülme oranları destekleyici bulgular olabilir. Daha geniş serilerde yapılabilecek çalışmalar daha fazla veri elde edilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Histoloji, İİAB, NIFTP, Sitoloji.

ABSTRACT

CYTOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF FINE NEEDLE ASPIRATION MATERIALS AND CYTOLOGICAL-HISTOPATHOLOGICAL CORRELATION IN CASES DIAGNOSED WITH NON-INVASIVE FOLLICULAR THYROID NEOPLASM WITH PAPILLARY-LIKE NUCLEAR FEATURES (NIFTP)

“Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)” is a tumor arising from follicular cells of the thyroid with nuclear features of papillary carcinoma but with a very low malignant potential. Until 2016, these tumors were classified as “non-invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma (PTC)” or “well-differentiated tumor of uncertain malignant potential”. However, since 2017, it has been evaluated under a separate heading by the World Health Organization (WHO).

This study aims to evaluate the cytomorphologic analysis and cytologic-histopathologic correlation of fine needle aspiration biopsy (FNAB) materials of cases histopathologically diagnosed as NIFTP.

We retrospectively reviewed the FNAB materials in the pathology archive of 34 cases diagnosed with NIFTP in the resection materials examined in the Department of Pathology of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between January 2016 and January 2022. Cytologic materials were analyzed in terms of architectural and nuclear features and cyto-histopathologic correlation was evaluated.

Cases diagnosed with NIFTP were categorized in the indeterminate group (Bethesda categories 3, 4 and 5). Increased cellularity, crowded clusters, and microfollicular pattern were more common in FNAB materials. Macrophages, pseudopapillary structures, isolated cells, colloid, and intranuclear inclusion were the cytomorphologic features seen at lower rates.

Despite the high diagnostic and prognostic results obtained from the cytologic evaluation of thyroid nodules, we found that NIFTP cases are mostly described in indeterminate groups in the literature, as in our study. In terms of architectural and nuclear features, the literature data show significant heterogeneity, and the rates of increased cellularity, crowded clusters, and microfollicular pattern are generally reported to be higher.

Although architectural and nuclear features in cytologic materials suggest a possible NIFTP, the findings are not specific enough to make a diagnosis. However, increased cellularity, formation of crowded clusters and microfollicle pattern may be supportive findings. Further studies in larger series may contribute to obtaining more data.

Keywords: and FNA, Cytology, Histology, NIFTP.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hastalıkları, dünyada en sık karşılaşılan hastalıklar arasında yer almaktadır. En fazla görülen tiroid hastalığı olarak tiroid nodülleri önde gelmektedir (1). Tiroid nodülleri, çevresindeki tiroid parankiminden keskin bir şekilde ayrılan lezyonlardır (2). Tiroid nodülerinin tespiti, radyolojik tarama tekniklerinin yaygın kullanımı nedeniyle genel nüfusta artış göstermektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ultrasonografi ile yapılan incelemeler sonucunda nüfusun % 60'ının bir veya daha fazla tiroid nodülü taşıdığı belirlenmiştir (4). Türkiye'de de özellikle Karadeniz bölgesinde sık olarak görülmektedir (5). Tiroid nodüllerinin genel popülasyondaki prevalansı yüksek olup yetişkinlerin %19-68'inde bulunabilmekte, ancak sadece %4-7'si palpe edilebilmektedir. Çoğunlukla görüntüleme sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır (6). Tiroid nodüllerinin yaygınlığına rağmen sadece küçük bir kısmının malign olduğu tespit edilmiştir (~%5-17) (7). Bu nedenle, tiroid nodüllerinin doğru bir şekilde teşhis edilmesi, gereksiz cerrahilerden kaçınmak ve malignite durumlarında zamanında tedaviye imkan tanımak açısından önem arz etmektedir (8).

Ultrasonografi, tiroid bezinin ve nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (9). Nodüllerin saptanması ve özelliklerinin belirlenmesini sağlayarak hangi nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirmesi gerektiğine karar vermede rol oynar (10). Tiroid nodüllerini malignite riskine göre kategorize etmek ve İİAB gerektiren hastaları uygun bir şekilde seçmek için Kwak ve ark. 2011 yılında tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerine dayalı olarak Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) kriterlerini geliştirmiştir (11).

İİAB, şu anda dünya genelinde tiroid nodülleri için en etkili preoperatif tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (12). Bu yöntem, benign nodülleri olan hastaların gereksiz tiroid ameliyatı geçirme olasılığını azaltmakta ve tiroid kanseri olan hastaları uygun cerrahiye yönlendirmektedir (13). İİAB, tiroid nodüllerinin hızlı teşhisi için hızlı, ucuz ve basit bir yöntemdir (14). Tiroid aspirasyon sitolojilerini raporlamada tüm dünyada kabul görmüş ve American Thyroid Association/ Amerikan Tiroid Derneği

(ATA) tarafından onaylanmış olan The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/ Tiroid Sitopatolojisi Raporlamasında Bethesda Sistemi (TBSRTC) kullanılmaktadır (15). TBSRTC, sitopatologlar ve klinisyenler arasında iletişimi kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir (16). TBSRTC, şu anda tiroid İİAB raporlama sistemi olarak dünya genelinde yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (17). Ancak yorumlama ve uygulama bireyler, kurumlar ve ülkeler arasında değişebilmektedir (16). TBSRTC, 6 kategoriden oluşan bir sınıflama sistemidir (17, 18, 19, 20, 21). Bu sistem 2007 yılında tiroid İİAB raporlarında hekimler arasında terminoloji birliğinin sağlanması amacıyla geliştirilmiştir (22).

Tiroid bezi neoplazmları, endokrin tümörler arasında en yaygın olan neoplazmlardır (23). Tiroid neoplazmalarının çoğunu tiroidin foliküler hücrelerinden köken alan tümörler oluşturmaktadır (23). Tiroid kanseri, şu anda dünya genelinde en sık görülen 10. kanserdir ve yaygınlığı her geçen gün artmaktadır (24). Tiroid kanserleri kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmektedir (25). DSÖ tarafından yayınlanan endokrin ve nöroendokrin tümörlerin klasifikasyonu kitabının 5. baskısının büyük bir kısmında tiroid tümörlerine odaklanılmıştır (26). Yeni sınıflamada neoplazmalar iyi huylu (benign), düşük riskli (low risk) ve kötü huylu (malign) olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. İyi huylu neoplazmalar kendi içinde foliküler nodüler hastalık, foliküler adenom, onkositik adenom ve papiller yapılara sahip foliküler adenom başlıkları altında birleştirilmiştir (26). Düşük riskli neoplazmalar; papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), malignite potansiyeli belirsiz tümörler ve hyalinize trabeküler tümörleri içerir. Malign neoplazmalar da kendi içinde foliküler tiroid karsinomu, noninvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom, papiller tiroid karsinomu, onkositik karsinom, yüksek dereceli foliküler kökenli tiroid karsinomu, az diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik foliküler hücre kökenli tiroid karsinomu olarak sınıflandırılmıştır (27). Yeni 2022 DSÖ sınıflamasında düşük riskli tiroid tümörleri arasında yer alan NIFTP, daha önceleri enkapsüle noninvaziv foliküler varyant papiller tiroid karsinomu şeklinde sınıflandırılmış olup malign bir antite olarak biliniyordu. 2016 yılında Nikiforov ve ekibi, enkapsüle noninvaziv foliküler varyant papiller tiroid karsinomu için NIFTP terimini önerdi (28). 2017 yılında bu antite endokrin organların tümörlerinin DSÖ sınıflandırmasının yeni baskısına dahil edildi ve ATA tarafından kabul edildi (29).

NIFTP, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine sahip foliküler büyüme paterni gösteren düşük riskli iyi sınırlı bir tümördür (30). NIFTP tanısı için iyi bir

histopatolojik inceleme ile değerlendirilme gerekmektedir (31). NIFTP'nin histopatolojik özellikleri daha iyi anlaşılrsa da, bu özelliklerin İİAB'de doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve tanı konulması her zaman kolay olmamaktadır (32). Ancak İİAB'de görülen bazı sitolojik özelliklerin NIFTP'yi düşündürebileceği de bildirilmektedir (33). NIFTP, tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi'nin altı kategorisinden herhangi birinde sınıflandırılabilir. Ancak genellikle 'belirsiz' kategoride bulunur (34, 35). NIFTP için hangi Bethesda tanı kategorilerinin uygun olduğu henüz belirlenmemiştir. Bu belirsizlik, tiroid nodüllerinin NIFTP olarak sınıflandırılması durumunda hastaların tedavisini etkileyebilir (31). NIFTP olguları son sınıflamaya göre malign olarak tanınmadığı için, total tiroidektomi yerine lobektomi gibi daha koruyucu bir yaklaşım gerekli olabilir (31). NIFTP şüphesi oluşturan olgularda, agresif cerrahi ile aşırı tedaviden kaçınmak için malignite için şüpheli /malign kategori yerine foliküler neoplazm olarak kategorize edilmesi önerilebilmektedir (36). İİAB ile NIFTP'nin doğru teşhis edilip edilemeyeceği konusunda sitopatologlar arasında tartışmalar ise devam etmektedir (31).

Bu çalışmada Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde rezeksiyon materyallerinde histopatolojik olarak NIFTP tanısı alan vakaların İİAB materyallerinin retrospektif olarak sitomorfolojik özelliklerini yeniden değerlendirmeyi, sitolojik bulgular ile histopatolojik sonuçlar arasındaki korelasyonu incelemeyi ve patoloğlara doğru bir tanı koymalarına yardımcı olabilecek kriterleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Tiroid glandı, embriyolojik gelişim sırasında gebeliğin 2 ve 3. haftalarında ortaya çıkan ilk endokrin glanddır. (37) Bez 3 yapıdan gelişir: bir ana yapı ve iki yan yapı (38). Ana yapı, temelde aşağı doğru büyüyen bir tür kanal gibi düşünülebilir ve bu kanala "thyroglossal kanal" denir. Yaklaşık olarak gebeliğin 7. haftasında, thyroglossal kanal geri çekildiğinde, tiroid bezinin gelişmekte olan iki loblu yapısına dönüşür ve boynun ön tarafında trakea (yemek borusu) önünde yer alır. (39) Gelişim sırasında tiroid inferior ve anterior boyunda kesin bir pozisyon alır, bu sırada tiroglossal kanal atrofiye uğrar. Açık kaldığı durumlarda tiroglossal kanal kisti gelişebilir. (38)

2.2. ANATOMİ

Normal tiroid bezi, bir kelebek şekline benzer ve ince bir bağ doku ile birbirine bağlı iki büyük yan lobdan oluşur. Her bir yan lob, yaklaşık 2-2.5 cm genişliğinde, 5-6 cm uzunluğunda ve 2 cm derinliğindedir. Normal bir yetişkin tiroid bezi, genellikle 15-25 gram ağırlığındadır. Piramidal lob, tiroid bezinin yaklaşık %40'ında bulunan, istmustan yukarı doğru uzanan dar bir uzantıdır. Tiroid bezi gerçek kapsül (içte olan anatomik kapsül) ve yalancı kapsülden (dışta olan cerrahi kapsül) oluşan ince bir kapsülle kaplıdır. Paratiroid bezleri genellikle tiroid loblarının arkasında bulunur (40).

2.2.1. Tiroidin Arter ve Venleri

Tiroid bezi damardan zengin bir organdır ve vasküler beslenmesi üst ve alt tiroid arterlerinden sağlanır. Tiroid bezinin venöz drenajı genellikle üst, orta ve inferior tiroid venleri aracılığıyla gerçekleşir. (41) (Şekil2.1)

2.2.2. Tiroidin Lenfatik Sistemi

Tiroid lenfatik damarları, bezin foliküler aralıklarında başlar ve intraglandüler pleksus ve ekstraplandüler pleksus olarak iki pleksustan oluşur. Tiroid lenfatikleri, araya giren lenf nodu olmaksızın doğrudan torasik kanala boşalabilir (41).

2.2.3. Tiroidin Bölgesel Lenf Nodları

Kapsül içi lenf nodları, tiroid bezinin kapsülünü delerek intraglandüler lenf damarlarıyla birleşir ve tiroid bezi etrafında bir ağ oluşturur. Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal lenf nodları, bezin alt kısmını drenaj eder. Prelarengeal lenf nodu, Delphian nodu olarak bilinir ve tiroid bezinin yanında yer alır. Para ve pretrakeal lenf nodlarıyla birlikte VI. seviyeyi oluşturur. Bu lenf nodları, tiroid hastalığı için bir gözcü olarak kabul edilir ve krikotiroid bağın önündeki tiroid bezini ve larinksi drenaj eder (42).

2.2.4. Tiroidin İnnervasyonu

Tiroid bezi, üst, orta ve alt servikal sempatik ganglionlardan innerve edilir (41).

2.3. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonu sentezi, iyotun foliküler hücrelere aktif taşınmasıyla başlar ve sodyum-iyot simporteri kullanılır. İyot, tiroid peroksidaz tarafından okside edilerek T4 ve T3 hormonlarının öncülleri olan iyotirosinlere bağlanır. T4, iki diiodotyrosin molekülünden, T3 ise bir moniodotyrosin ve bir diiodotyrosin molekülünden oluşur. Bu hormonlar tiroglobulin içine dahil edilir ve TSH tarafından uyarıldığında salınarak sistemik dolaşıma girerler. C hücrelerinin başlıca salgı ürünü kalsitonindir. (42-44).

2.4. TİROİD HİSTOLOJİSİ

Tiroidin temel birimi, yuvarlak veya hafif oval yapıda olan ve tek bir epitelyal hücre tabakası tarafından çevrelenen foliküldür. Folikül içinde, foliküler hücreler tarafından salgılanan kolloid adı verilen viskoz bir madde bulunur. Foliküller gevşek bağ dokusu ile ayrılmış olup, çapları ortalama 200 µm'dir ve boyutları yaşa ve tiroidin fonksiyonel durumuna göre değişir. (42). C hücreleri, tiroid bezinin küçük bir bölümünü oluşturur ve bezin toplam kütlesinin %0,1'inden azını kapsar. Çokgen şekilli, granüler ve zayıf eosinofilik bir sitoplazmaya sahip olan bu hücreler, foliküler hücrelerden daha büyük ve daha soluk görünür. Çekirdekleri yuvarlak veya oval olup, soluk ve merkezi bir nükleolus içerir (42).

2.5. TİROİD LEZYONLARI PATOLOJİSİ

2.5.1. Tiroidin Gelişim Anomalileri

Tiroid bezinde karşılaşılan en sık anomali; gelişimsel anomalilerdir (42). Doğuştan gelen tiroid anomalileri oldukça nadirdir (%0.4). Bu vakaların % 49'u displazi (hemiagenesis, agenezis veya athyreosis, eksik isthmus), %27'si thyroglossal kanal

kalıntıları, %12'si lingual veya preepiglottik ektopik tiroid dokusu ve %12'si diğer konumlarda yerleşen anomalileri içermektedir (45).

a.:Tiroglossal duktus kisti

b.Diğer konjenital tiroid anomalileri

2.5.2. Hiperplazi

Tiroidin hiperplastik hastalıkları, bezin yaygın veya nodüler büyümesiyle karakterize sık görülen antiteleridir. Klinik olarak, tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. (45)

2.5.2.1. Graves hastalığı (Diffüz toksik guatr)

Hipertiroidizm, tiroid bezinin aşırı tiroid hormonu üretimi ile ilişkili sendromlarını ifade eder. Bu durumun en sık nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom bulunur. Graves hastalığı, tirotoksikozun en yaygın nedenidir ve genellikle üçüncü veya dördüncü dekatda ortaya çıkar, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. (47) Graves hastalığında tiroid bezleri diffüz ve simetrik olarak büyümüş olup ağırlıkları 50 ila 150 gram arasında değişebilmektedir. (48)

2.5.2.2. Dishormonojenetik guatr

Hormon biyosentezindeki bozukluklara bağlı gelişen guatr, seyrek nedenlerden biridir. Etkilenen bireylerdeki guatrlar genellikle çok büyük ve multinodüler olma eğilimindedir (48).

2.5.2.3. Nontoksik nodüler guatr

Nontoksik guatr terimi, hipertiroidizm veya hipotiroidizm, inflamatuvar süreçler veya neoplazmların yokluğunda tiroid bezinin nodüler büyümesini ifade eder ve aynı zamanda multinodüler, basit veya kolloid guatr olarak da bilinir. Klinik olarak görülme sıklığı %3-%5 arasındadır (46).

2.5.2.4. Endemik guatr

Endemik guatr, belirli bir coğrafi bölgedeki nüfusun %10'undan fazlasında görüldüğü durumlar için kullanılan bir terimdir. Endemik guatr, yetersiz beslenme nedeniyle T3 ve T4 sentezleme yeteneğinin bozulması (endemik guatr) veya tiroid hormon sentezini engelleyen ilaçların alınması veya tiroid hormonlarının biyosentezinde enzimatik bozukluklar ve yetersiz tiroid hormonu üretimi sonucunda TSH'nin aşırı salgılanması sonucunda meydana gelir. Bu durum, tiroid büyümesinin artmasına ve tiroid hormonu biyosentezinin uyarılmasına neden olur (46).

2.5.3. Tiroiditler

Tiroidit terimi, tiroid bezinin çeşitli iltihabi bozukluklarını içeren heterojen bir grup hastalığı ifade eder. Bu hastalıklar genellikle iltihabi infiltratların doğasına ve hastalığın seyrine bağlı olarak akut, subakut ve kronik formlar olarak sınıflandırılır (48).

2.5.3.1. Akut tiroidit

Akut tiroidit, nadir görülür ve genellikle bir enfeksiyona bağlı olarak bazen de radyasyona maruz kalma sonrasında ortaya çıkabilir. Hastalar çoğunlukla, bezin ağrılı bir şekilde büyüdüğünü fark ederler. (46)

2.5.3.2. Granümatöz subakut (de Quervain) tiroidit

Granümatöz subakut tiroidit, nadir görülen bir durumdur ve genellikle orta yaşlı kadınlarda sık görülür (48). Tiroid bezindeki değişiklikler, genellikle bir viral enfeksiyona bağlı olarak meydana gelir. (46). Makroskopik olarak, tiroid asimetrik olarak büyümüş ve sertleşmiştir. Hastalığın erken dönemlerinde foliküler epitelin kaybı ve kolloid azalması görülür. İnflamatuar yanıt, baskın olarak polimorfonükleer lökositlerden ve mikroapselerden oluşur, daha sonra ise lenfositler, plazma hücreleri ve histiositler gibi diğer inflammatuar hücrelerin sayısı artar. Histiositler ve dev hücreler, foliküler epitelin yerini alır ve granümatöz bir görünüme neden olur. (46).

2.5.3.3. Diğer granümatöz inflamasyonlar

Tüberküloz ve Sarkoidoz, mikobakteri enfeksiyonuna bağlı granümatöz tiroiditi nadir olarak tetikleyebilir. Mikobakteriler, genellikle kan yoluyla yayılarak veya lenf bezlerinden doğrudan tiroid bezi üzerine etki ederek enfeksiyona sebep olabilir (48).

2.5.3.4. Palpasyon tiroiditi

Palpasyon tiroiditi veya multifokal granümatöz folikülit, 1975'te Carney ve ekibi tarafından tanımlanmıştır. Bu durum, tiroid bezine dokunulduğunda ortaya çıkan bir reaksiyonla karakterizedir. (42)

2.5.3.5. Otoimmün tiroidit (Lenfositik / Hashimoto tiroiditi)

Hashimoto tiroiditi, genellikle iyot bakımından zengin bölgelerde hipotiroidizmin yaygın bir nedenidir. Özellikle kadınlarda ve 30 ila 50 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastalık çoğu zaman ağrısız bir guatr ile başlar. (49) Tiroid bezinde genişleme olur. Bu genişleme genellikle yaygın ve simetriktir. Mikroskopik olarak belirgin bir lenfoplazmasitik infiltrasyon ve lenfoid foliküllerin içindeki germinal merkezler görülür. (49). Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı ve fibröz atrofik varyantı tanımlanmıştır.(46)

2.5.3.6. Subakut lenfositik (Ağrısız) tiroidit

Subakut lenfositik ağrısız tiroidit, otoimmün kökenli bir hastalıktır ve doğum sonrası dönemde kadınlarda sıkça görülür. Bu tiroidit, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte de ortaya çıkabilir. (46)

2.5.3.7. Fokal lenfositik tiroidit

Bu tiroidit türüne nonspesifik tiroidit veya basit kronik tiroidit denir. Otopsi serilerinde %15 - 40 arasında değişir ve kadınlarda daha sık görülür, yaşla birlikte yaygınlığı artar. (46)

2.5.3.8. İlaç ilişkili tiroidit

Bazı ilaçlar tiroide patolojik değişikliklere yol açabilir. Örneğin, amiodaron hipotiroidizmi ve dirençli tirotoksikozu, Lityum, fenitoin, interferon alfa ve bromürler gibi çeşitli diğer ilaçlar da lenfositik tiroiditi tetikleyebilir. (41)

2.5.3.9. Radyasyon etkisiyle oluşan tiroidit

Yüksek dozlarda radyasyon tiroid hücrelerinin yapısal bozulmasına ve ölmelerine yol açabilir. (41)

2.5.3.10. Riedel tiroiditi

Riedel tiroiditi nadir görülür. Genellikle 30 - 60 yaşlarındaki kadınları etkiler. Boyun lenf bezlerinde büyüme olabilir, bu durum kanser şüphesine yol açabilir. (50).

2.5.3.11. Multifokal fibrozlu (sklerozlu) tiroidit

Multifokal fibrozlu (sklerozlu) tiroidit, nadir bir tiroid değişikliğidir. Genellikle merkezde birkaç tiroid folikülünü sıkıştıran hücrel fibroblastik dokudan oluşan yıldız şeklinde odaklarla karakterizedir (51).

2.6. NEOPLASTİK LEZYONLAR

Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflaması kitabının beşinci baskısı tiroid tümörlerini hücre kökeni, patolojik özellikler (sitopatoloji ve histopatoloji), moleküler ve biyolojik davranış açısından daha net bir anlayış sağlamak üzere birkaç yeni kategoriye ayırmıştır (51). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Tiroid neoplazilerinin 2022 DSÖ sınıflaması

Benign lezyonlar	Düşük riskli neoplaziler
Tiroidin foliküler nodüler hastalığı (FND)	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmi (NIFTP)
Foliküler Tiroid adenomu (FTA)	Malignite potansiyeli belirlenemeyen foliküler tiroid tümörü (FT-UMP)
Papiller arkitekture sahip foliküler adenom	Malignite potansiyeli belirlenemeyen iyi-diferansiye tiroid tümörü (WD-UMP)
Onkositik adenom (OA)	Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT)
Malign Neoplaziler	
Foliküler Tiroid Karsinomu (FTC) (mi,eai,wi*)	
İnvazive Enkapsüle Foliküler varyant Papiller Tiroid Karsinomu (İEFV-PTK) (mi,eai,wi*)	
Tiroidin Onkositik Karsinomu (OCA) (mi,eai,wi*)	
Papiller tiroid karsinomu (PTK)	
Subtipleri :	
➤ İnfiltratif foliküler (IF)	
➤ Silindrik hücreli (TC)	
➤ Kolumnar hücreli (CC)	
➤ Hobnail	
➤ Solid	
➤ Diffüz sklerozan	
➤ Wartin benzeri	
➤ Onkositik	
Diferansiye High Grade Tiroid Karsinomu (DHGTC)	
Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu (PDTC)	
Anaplastik Tiroid Karsinomu (ACA)	

** mi:minimal invaziv; eai: enkapsüle anjioinvaziv; wi: yaygın invaziv

2.6.1. Foliküler Hücre Kaynaklı Tümörler

Foliküler hücre kökenli tümörler, tiroid neoplazmalarının çoğunluğunu oluşturur. Bu yeni sınıflamada, tümörler iyi huylu, düşük riskli ve malign neoplaziler şeklinde ayrılmıştır (27).

2.6.1.1. Benign lezyonlar

a: Tiroidin foliküler nodüler hastalığı (FND): Daha önce kolloid nodül, hiperplastik nodül, adenomatöz nodül veya benign foliküler nodül olarak adlandırılan değişiklikleri içeren bir genel bir terimdir (27). Yeni WHO sınıflamasına göre, bu hastalık tiroid FND olarak adlandırılmaktadır (51).

b: Foliküler adenom : Foliküler epitelden kaynaklandığı düşünülen, foliküler mimariye sahip neoplastik, benign kapsüllü nodüllerdir (27). Genellikle tek odaklı olup vasküler invazyon göstermezler. (42)

c: Papiller mimariye sahip foliküler adenom : Papiller yapılar gösterir, ancak papiller benzeri çekirdek özelliklerine sahip değildir (51). Psammoma cisimcikleri içermezler (27). Ancak, bazı yazarlar, groove ve hipokromoz gibi atipik sitolojik özellikleri rapor etmişlerdir. Papiller mimariye sahip foliküler adenom vakalarının

çoğunluğu (%70'e kadar) TSH-reseptör (TSHR) mutasyonlarına sahiptir ve küçük bir kısmında GNAS ve/veya EZH1 mutasyonları görülebilmektedir (51).

d: Tiroidin onkositik adenoma: >75% onkositik hücre içeren, invaziv olmayan kapsüllü bir neoplazmdır ve "Hürthle hücre adenoma" olarak tanımlanmış ve "Hürthle hücre tümörleri" bölümüne dahil edilmiştir. 2022 DSÖ'nün yeni baskısında, bu neoplazmların Hürthle hücre tümörleri yerine onkositik tümörler olarak adlandırılması önerilmektedir (51).

2.6.1.2. Düşük riskli neoplaziler

2022 DSÖ sınıflamasında düşük riskli foliküler kökenli neoplazmlar şunları içerir: (1) Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), (2) Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri (UMP) ve (3) Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT) (27)

a. NIFTP, foliküler tiroid hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür. Bu tümör, papiller tiroid kanseri gibi nükleer özelliklere sahip olabilir, ancak invaziv değildir ve genellikle iyi sınırlıdır (52). Endokrin patoloji derneği, 2016'da EFVPTK vakaları için NIFTP adını önerdi. Bu terim, 2017'de DSÖ sınıflamasına yeni bir terim olarak eklenmiştir (16). Çoğu tiroid neoplazmı gibi NIFTP de genellikle insidental olarak saptanır. (42). NIFTP, genellikle 2-3 cm boyutlarındadır. Ancak bazı NIFTP'ler 9 cm'ye kadar büyüyebilir (28). Bazı tümörler ince, bazıları ise kalın fibroz bir kapsüle sahiptir. Histopatolojik olarak hem makrofoliküler hem de mikrofoliküler mimariye sahip olabilir (28). NIFTP'nin tanı kriterleri 2018 yılında yeniden gözden geçirilmiştir (52). NIFTP'nin tanısı, belirli kriterlere dayanır. Birincil kriterler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. (Tablo 2.2) İkincil kriterler ise zorunlu olmamakla birlikte, tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Bu kriterler arasında, BRAFV600E mutasyonunun eksikliği (moleküler analizler veya immünohistokimya ile teşhis edilen BRAFV600E benzeri mutasyonlar veya diğer yüksek riskli mutasyonlar) olmasıdır. (6).

Tablo 2.2. NIFTP tanı kriterleri

* Enkapsülasyon ya da sınırların net olması
* Foliküler büyüme paterni
* Nükleer puan 2-3
* Vasküler veya kapsül invazyonunun olmaması
* Aşağıdaki tüm özelliklerin olmaması
• >%1 papilla
• Psammoma cisimciği
• >%30 solid/trabeküler/insüler büyüme özellikleri
• Tümör nekrozu
• Yüksek mitotik aktivite
• Papiller tiroid karsinomunun diğer varyantlarının hücre/morfolojik özellikleri

NIFTP olguları evrelendirme gerektirmemektedir. Son zamanlarda, NIFTP ile metastaz gösteren birkaç vaka rapor edilmiştir. Bunların çoğu lenf düğümü metastazı olup ancak iki NIFTP vakası kemik ve akciğer metastazları ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın istenmeyen sonuçlarının oluşmasını önlemek için NIFTP hastalarının takibi gereklidir (18).

b: Belirsiz malignite potansiyeline sahip tiroid tümörleri (UMP): 2022 DSÖ sınıflamasında "kapsüllü veya kapsülsüz" ancak iyi sınırlı foliküler mimariye sahip detaylı örnekleme sonrası kapsül veya vasküler invazyon açısından şüpheli iyi diferansiye tiroid tümörleri" olarak tanımlanır. UMP tiroid tümörleri, nükleer değişikliklerine göre iki alt tipe ayrılır: PTK benzeri nükleer özellikleri olmayan (nükleer skoru 0-1) foliküler tümör (FT-UMP) ve PTK'nin daha belirgin nükleer özelliklerine sahip olan (nükleer skorları 2-3) iyi diferansiye tümör (WDT-UMP). UMP tümörleri, sorgulanabilir kapsüller veya vasküler invazyonun varlığıyla foliküler adenom ve NIFTP'den ayırt edilir (27).

c: Hiyalinize Trabeküler Tümör (HTT): Trabeküler bir düzen, hyalen materyal ve belirgin PTK benzeri atipi içeren ayırt edici bir morfolojiye sahiptir. BRAF veya RAS mutasyonları görülmemesine karşın GLIS geni yeniden düzenlemeleri görülebilir (51).

2.6.1.3. Malign neoplaziler

Papiller tiroid kanserleri (PTK) ve foliküler tiroid kanserleri (FTC), en yaygın görülen tiroid kanserleridir. PTK ve FTC, yapıları ve nükleer atipi varlığı veya yokluğuna göre tanımlanır. Ayrıca, moleküler profilleri de farklılık gösterir. PTK BRAF mutasyonu gösterirken FTC ise RAS mutasyonları ile ilişkilidir (51).

a: Foliküler Tiroid Karsinomu: İyot eksikliği olan bölgelerde %20-40 oranında görülebilen bir tiroid karsinomudur. Risk faktörleri arasında iyot eksikliği, ileri yaş, kadın cinsiyeti ve radyasyon maruziyeti bulunur. Yaygın invaziv foliküler karsinomlu hastaların sağkalım oranları düşüktür. Ancak, kapsüllü foliküler tümörlerde sağkalım oranı 10 yıl içinde %80'in üzerindedir. (27) Kötü prognoz belirtileri arasında birden fazla metastaz bölgesi, 50 yaşından büyük olma, büyük tümör boyutu, yaygın vasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılma ve az diferansiye tümör alanlarının varlığı yer alır. Foliküler karsinomda en ciddi komplikasyon anaplastik kansere dönüşümdür. Foliküler adenomlarla karşılaştırıldığında, foliküler karsinomlarda RAS mutasyonu daha sık görülür (51).

b: İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu.. İnvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK, PTK kategorisine dahil edilmemiş ve ayrı bir malign

neoplazm olarak kabul edilmiştir. İnfiltratif foliküler varyant ise hala bir PTK alt türü olarak kabul edilmektedir. Genellikle, bu tiplerde RAS benzeri değişiklikler görülürken, infiltratif foliküler PTK'ler BRAF benzeri bir fenotip sergiler. (53) İnvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK'ler, infiltratif olanlardan daha olumlu bir prognoza sahiptir. (53)

c: Papiller tiroid karsinomu (PTK): Papiller tiroid karsinomu en sık görülen tiroid malignitesidir. Kadınlar daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 40'tır. Papiller karsinom tanısı papiller yapılardan çok nükleer özelliklere bağlı olarak konulur (46). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri

a.	Sıklıkla üst üste binme ve iri berrak nükleuslar
b.	Nükleer psödoinklüzyonlar: Bunlar stoplazmanın invaginasyonunu temsil eder ve keskin sınırlı yuvarlak asidofilik vakuoller şeklinde görülür.
c.	Nükleer Groove: Bunlar sıklıkla nükleusun uzun eksenini boyunca bulunur ve nükleer membran kıvrımının morfolojik yansımasını temsil eder
d.	Hipokromazi

2022 DSÖ sınıflamasında PTK tiplerinde "varyant" terimi "alt tip" olarak değiştirilmiştir. (51).

PTK alt tipleri

İnvaziv foliküler alt tip: Klasik PTK'nin büyüme şekline benzer. Ancak belirgin papillalara sahip olmayıp ve genellikle foliküler mimariye sahiptir. Bu tipte yoğun nükleer atipi, belirgin psammoma cisimleri ve stromal fibrozis bulunabilir. Nadiren de olsa küçük papiller yapılar içerebilir (27).

Yüksek silindirik (tall cell) hücreli alt tip : Papiller hücreli karsinomların yaklaşık %10'u oluşturmaktadır. Yaşlı hastalarda daha fazla görülmektedir. Tümör 6 cm'den büyüktür, tiroid dışına yayılım ve daha fazla mitotik aktivite ve vasküler invazyon göstermektedir. Yüksek silindirik hücrelerin boyu genişliklerinin 3 katından fazladır ve sitoplazmaları genellikle eozinofiliktir (42). Mikroskopik olarak sıkı paketlenmiş foliküller ve papillalar tramvay rayı görünümünü oluşturur. Yeni sınıflamada silindirik hücreli karsinom tanısını koymak için yüksek silindirik hücreler papiller karsinom hücrelerinin %30'unun üzerinde olması gereklidir (27). Tiroid kanserinde sıkça görülen BRAF V600E, TERT promotörü ve TP53 mutasyonları tanı ve prognozu belirlemede önemli rol oynar. (51).

Kolumnar hücreli alt tip : Papiller büyüme foliküllerle karışıktır. Kolumnar hücreler, soluk eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve belirgin yalancı tabakalanma gösterir. Subnükleer vaküoller görülebilir. Psammoma cisimcikleri nadiren bulunur. (42). BRAF V600E, RAS, TERT promotör, ve TP53 mutasyonları sıkça görülür. (51).

Hobnail (kabara çivisi) alt tip: PTK'nın nadir alt tiplerindendir. Genellikle kadınlarda görülür ve mortalite oranı yüksektir. Tanı koyabilmek için genellikle tümörün %30'u ve üzeri hobnail özellikleri içermesi gereklidir (42). Hobnail alt tipi, 2022 DSÖ genel bakışına göre, kompleks papiller veya mikropapiller büyüme modeli gösterir ve nadiren foliküler mimariye sahiptir. Tümör hücreleri büyük çekirdeklerle apikal yüzeyden çıkıntı yaparlar. Bu alt tipte yaygın olarak BRAF V600E, TP53, TERT promotör ve PIK3CA mutasyonları görülür. Ayrıca RET yeniden düzenlemeleri ve nadir mutasyonlar arasında moleküler CTNNB1, EGFR, ATK1, ATM, ARID2 ve NOTCH1 de bulunabilir (51).

Solid/trabeküler alt tip: Solid büyüme tümör hücresinin %50 'sinden fazlasını içerirse solid alt tip tanısı alabilir. PTK'nın solid alttipi çocuklarda daha sık görülür. Nükleer özellikleri papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri gibidir. Prognozu tartışmalıdır (46). Kötü diferansiye tiroid karsinomları gibi solid, trabeküler veya yuva paterni göstermesine rağmen nekroz ve belirgin mitoz yoktur (27). Daha sonradan radyasyonla indüklenen tümörlerde CCD6: RET ve NCOA4::RET yeniden düzenlemeleri ve BRAF V600E mutasyonu gözlemlenebilir. (51)

Diffüz sklerozan alt tip: Bu alt tip bir veya her iki tiroid lobunun diffüz tutulumu, yoğun skleroz, bol psammoma cismi, yaygın solid odaklar, skuamöz metaplazi, yoğun lenfositik infiltrasyon ve yaygın lenf damarı permeasyonu ile karakterizedir. Nodal metastaz hemen her zaman mevcuttur. Akciğer ve beyin metastazları sıktır. Sağ kalım oranları papiller tiroid karsinomundan daha düşüktür (42). RET yeniden düzenlemeleri (özellikle radyasyonla indüklenmiş vakalarda NCOA4::RET), BRAF V600E mutasyonları (%20) ve ALK yeniden düzenlemeleri (%10) saptanabilir (27).

Warthin benzeri alt tip: Morfolojik olarak tükrük bezlerinin Warthin tümörüne benzerlik gösteren stromasında yoğun lenfoplazmasiter infiltrat bulunan papiller büyüme ile karakterize onkositer PTK'dir. Germline mutasyonlar ile RET rearanjmanları sıkça görülür (27).

Onkositik alt tip: Onkositik stoplazmalı (%75'in üstü) hücrelerden oluşan iyi gelişmiş papiller yapılar içermektedir. Ayrıca papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine sahiptir. BRAF V600E mutasyonları ve GRIM-19 (germline mutasyonlar) ile RET rearanjmanları sıkça görülür (27)

d: Tiroidin onkositik karsinomu: Yeni DSÖ'da "tiroidin onkositik karsinomu" terimi, PTK'nin nükleer özellikleri ve yüksek derecede özelliklerin olmadığı en az %75 onkositik hücreden oluşan invaziv malign foliküler hücre neoplazmalarını belirtmek için

kullanılır. Tanıda ortalama yaş yaklaşık 60'tır. OCA'lar, klinik sonuçlardaki farklılıklar nedeniyle en az invaziv, kapsüllü angioinvaziv ve yaygın invaziv tümörler gibi alt tiplere sınıflandırılır. OCA lenf nodlarına metastaz yapabilir. OCA'lı hastaların %15-27'sinde ve geniş vasküler invazyonu olan tümörlerin %40'ında tanı anında uzak metastazlar görülebilir. OCAların tekrarlayan DNA mutasyonları da gösterilmiştir, bunlar arasında RAS mutasyonları (ancak foliküler tiroid karsinomundan daha düşük bir oranda), EIF1AX, TERT, TP53, NF1 ve CDKN1A bulunur (51).

e: Yüksek dereceli foliküler hücreli tiroid karsinomu: 2022 DSÖ sınıflamasında yeni bir grup yüksek dereceli tiroid karsinomları eklenmiştir. Bu grup, daha önce Turin kriterlerinde belirtilen kötü diferansiye tiroid karsinomlarını (PDTC) içerir. (Tablo 2.4) (53) PDTC ve DHGTC gibi foliküler hücreli yüksek dereceli non-anaplastik tiroid kanserleri, belirli özellikleri paylaşırlar. Tüm tiroid kanserlerinin sadece %1-6,7'sini oluştururlar. Genellikle 50 yaşın üzeri yetişkinlerde hızla büyüyen kitleler olarak ortaya çıkarlar. Patolojik olarak, bu tümörler yaygın invazivdir. BRAF V600E veya RAS mutasyonlarına sahip olmalarına rağmen, TERT promotörü, TP53 veya PIK3CA gibi sekonder mutasyonlar da bulunabilir (51).

i: Kötü diferansiye tiroid karsinomu (PDTC): Solid/ trabeküler veya insüler büyüme gösterir. Bazı durumlarda, tümör hücreleri kıvrımlı "kuru üzüm benzeri" küçük koyu çekirdeklere sahip olabilir, bu da papiller karsinom çekirdeklerini anımsatır. (51).

ii: Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu (HGPTDC): İyi diferansiye tümörlere benzer bir büyüme paterni gösterir ve çoğu vakada papillere benzeyen yapılar gösterir. Papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri tümörün her alanında bulunabilir, ancak bazı bölgelerde nükleer büyüme ve pleomorfizm görülebilir (53).

Genetik açıdan, PDTC ve DHGTC'de BRAF (özellikle BRAF V600E), RAS veya daha az sıklıkla gen füzyonları (genellikle RET veya NTRK3) gibi mutasyonlar bulunabilir. Ayrıca, en yaygın olarak TERT promotörü ve bazı durumlarda PIK3CA ve TP53 gibi agresif sekonder mutasyonlar da bulunabilir (53).

Tablo 2.4. Turin kriterleri

	PDTC	DHGTC
Büyüme paterni	Gerekli: solid / trabeküler / insüler	Papiller, foliküler, solid
Nükleer sitoloji	Gerekli: PTK özellikleri yok	Her hangi
Diğer özellikler:	Minimum gerekli: aşağıdaki üç özellikten biri:	Minimum gereklilik: aşağıdaki iki özellikten biri: Mitotik sayım $\geq 5/2$ mm2 Tümör nekrozu
Tümör nekrozu, mitoz ve kıvrımlı çekirdekler	Mitotik sayım $\geq 3/2$ mm2 Tümör nekrozu Kıvrımlı çekirdekler	
Anaplastik özellikler	Yok	Yok

**PDTC, kötü diferansiye tiroid karsinomu; DHGTC, diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu ; PTK, papiller tiroid karsinomu

f: Anaplastik foliküler hücre kökenli tiroid karsinomu: Son beş yılda, anaplastik karsinomun tanısal morfolojik kriterleri değişmemiş olup nadiren görülen son derece tehlikeli bir kanser türüdür. BRAF V600E mutasyonunun hemen bakılması önerilmekte olup hedefe yönelik tedavilerin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, nadir olarak görülen skuamöz hücreli karsinomlar, pür olup olmadığına bakılmaksızın anaplastik bir bileşenin varlığı olarak kabul edilmeli ve buna göre yönetilmelidir (51).

2.6.2. Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinom

Bu olgularda medüller karsinom ile ilişkili gen 10. kromozom üzerinde tespit edilmiş ve bir tirozin kinaz reseptörünü kodlayan RET onkogeninde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2A (MEN2A), MEN2B, MEN3 ve MEN dışı sendromlarıyla ilişkilidir (53). 2022'de DSÖ meduller tiroid karsinomu için iki seviyeli bir derecelendirme sistemi önermiştir. Yüksek dereceli kanserler, tümördeki nekroz, 2 mm² başına ≥ 5 mitoz sayısı ve/veya Ki-67 proliferasyon indeksi $\geq 5\%$ ile tanımlanır (51).

2.6.3. Mikst Medüller ve Foliküler Hücre Kökenli Karsinomlar

Tiroidin primer malign epitelyal tümörüdür. Aynı tümörde morfolojik ve immunhistokimyasal olarak foliküler ve parafoliküler hücre yönünde farklılaşan hücrelerden oluşur (54).

2.6.4. Tiroidin Tükürük Bez Tipi karsinomları

Nadir tiroid tümörleri ile ilgili DSÖ endokrin tümör sınıflaması 5. baskısı, "tükürük bezi tipi neoplazmlar" ve "tiroid içindeki timik tümörler" başlıklarında bazı değişiklikler getirmiştir. "Tükürük bezi tümörleri" grubu, nadir görülen mukoepidermoid karsinomu ve sekretuar karsinomu içerir. (27).

2.6.4.1. Mukoepidermoid karsinom (MEC)

Bu kanser, tükürük bezlerine benzer bir yapıya sahiptir ve içinde musinoz, intermediet ve skuamoid hücreler bulunur. Büyüme şekli genellikle solid veya kistik olabilir. Tümördeki epidermoid hücreler genellikle belirgindir ve sert doku içinde mukus hücrelerinden daha yaygındır. (51)

2.6.4.2. Sekretuar karsinom: (SK)

İngilizce literatürde sadece 12 vakada belgelenmiş olmasına rağmen, tiroid bezi sekretuar karsinomu (SK), memenin sekretuar karsinomunun benzeri olarak kabul edilir. Farklılaşmış foliküler hücre kökenli karsinomlardan histolojik ve immünofenotipik

olarak ayrılır. SK, özellikle ETV6 genini içeren belirli moleküler değişikliklere sahiptir. (51, 53).

2.6.5. Sitogenezi Belirsiz Tiroid Neoplazileri

2.6.5.1. Eozinofili sklerozlu mukoepidermoid karsinom((SMECE)

Literatürde az sayıda vakayla tanımlanmış nadir bir tiroid tümörüdür. Mukoepidermoid karsinom ile kısmen benzer bir görünüme sahiptir ve fibrotik stromada belirgin lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu içerir. Vakaların %20'sinde papiller karsinom ile birlikte görülür. (53).

2.6.5.2. Kribiform moruler tiroid karsinomu

Papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini gösteren, kribiform solid ve/veya iğsi hücreli büyüme paterni gösteren multifokal tümörlerdir (42). DSÖ'nün yeni sınıflamasında artık PTK'nin bir alt türü olarak tanımlanmamaktadır. FAP hastalarında sıkça görülmektedir. BRAF V600E veya RAS mutasyonları ile ilişkilendirilmemekte ancak APC mutasyonları ile bağlantılıdır. (51).

2.6.6. Tiroid İçindeki Timus Tümörleri

Üç farklı timik tümör tanımlanmıştır: "timoma ailesi", timus benzeri ögeler içeren iğsi epitelyal tümör" ve "timik karsinom ailesi". Bu tümörlerin ya ektopik timustan geliştiği ya da brankiyal kese kalıntıları boyunca timik hattın farklılaşması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. (51).

2.6.6.1. Timoma ailesi

Timomalar genellikle tiroidin sol alt lobunda veya bu bölgeye bağlı olan embriyolojik kalıntılardan gelişir. Hücreler genellikle kuboidal, spindle veya skuamoid şeklinde olup gevşek bir stroma içinde bulunurlar. Nadir durumlarda invaziv olabilirler, ancak çoğu iyi sınırlı veya enkapsüle tümörlerdir. (51)

2.6.6.2. Timus benzeri ögeler içeren iğsi epitelyal tümör

Tiroid içi timus benzeri elemanlar içeren (SETTLE), genellikle pediatrik yaşta veya genç erişkin erkeklerde nadir görülen bir tümördür. Histolojik olarak, iki farklı epitelyal hücre tipi olan iğsi veya kuboidal şekilli lobüllü bir büyüme gösterir. Belirli moleküler değişiklikler henüz tanımlanmamıştır. Genellikle iyi bir prognoza sahiptir (53).

2.6.6.3. Timik karsinom ailesi

İntratiroid timik karsinom (ITC), tiroid dokusundan gelişen kanserdir. Genellikle kadınlarda ve Asyalılarda daha sık görülür. Tiroid veya yakınında büyür, sert bir kitle oluşturabilir. Eski adları artık kullanılmaz. Histolojik olarak, ITC, belirli hücrelerin dokuda büyümesini gösterir. Tümör hücreleri tipik özelliklere sahiptir. TERT promotor mutasyonları bazı hastalarda görülür. Genellikle yavaş ilerler. (53).

2.7. METASTATİK NEOPLAZİLER

Tiroidin metastatik tümörleri nadirdir. Primer tümörün en yaygın köken aldığı bölgeler böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem, meme ve cilt (melanoma)'dır. (46).

2.8. TİROİD LENFOMALARI

Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur (42). Bunlar genellikle Hodgkin dışı B hücre lenfomalarıdır. En yaygın tipler mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) marjinal zon lenfomaları ve büyük B hücre lenfomalarıdır (46).

2.9. TİROİD NODÜLLERİNE GENEL YAKLAŞIM

2.9.1. Epidemioloji

Son 30 yılda tiroid kanserinin insidansı üç kat artmıştır. ABD'de en sık görülen sekizinci kanserdir ve kadınlarda beşinci sıradadır. Hastaların %90-95'inde, tiroid kanseri tanısı tiroid nodülü veya nadiren boyunda hissedilebilen lenf nodülü şeklinde konur. İyonize radyasyon ve aile öyküsü bilinen risk faktörleridir. (55, 56)

2.9.2. Anamnez ve Fizik Muayene

Tiroid nodülleri çoğunlukla benign karakterde olup asemptomatiktir. Anamnez alınırken hastanın kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı veya kanser öyküsü, baş veya boyuna radyoterapi öyküsü, boyun ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes darlığı, iyot içeren ilaç veya madde alımı sorgulanmalıdır. (23)

2.9.3. Laboratuvar

Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirilmesinde serum TSH seviyesi mutlaka ölçülmelidir. Serum TSH seviyesi düşük olan hastalara tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Serum kalsitonin seviyesinin ailesel medüller kanser öyküsü veya MEN öyküsü bulunanlarda çalışılması önerilir (23).

2.9.4. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrason (USG): Tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan, invaziv olmayan bir yöntemdir (23). Ultrason ile nodüllerin boyutu, ekojenitesi, yapısı, mikro ve makrosifikasyon varlığı, kenar düzeni, periferik halo varlığı, biçimi ve kanlanması belirlenebilir (3).

Bilgisayarlı tomografi ve MR: Bilgisayarlı tomografi ve MR ile tiroid bezinin komşu vasküler ve kas yapılarıyla anatomik ilişkisi net bir şekilde ortaya konabilir (3).

2.10. İİAB VE BETHESDA SİSTEMİ

Ultrason muayenesinden sonra birinci basamak bir sınıflandırma aracı olarak kabul edilir (57). Son 20 yılda tüm dünyada yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir (58). Günümüzde İİAB'nin temel amacı, cerrahi müdahale gerektiren ve gerektirmeyen tiroid nodüllerini ayırmaktır. (59) İİAB, patolojik tanı için son derece spesifik ve duyarlı bir test olmasına rağmen, bazı tanısal sınırlamalara sahiptir, örneğin nondiyagnostik (ND), yetersiz veya tatmin edici olmayan sonuçlar gibi durumlarla karşılaşılabilir. (60) İİAB ile her zaman kesin bir tanı koymak mümkün olmayabilir. Tiroid nodüllerinde yanlış negatif oranları farklı merkezlerde değişmekle birlikte %5'e kadar çıkabilir (61).

Günümüzde, çoğu tiroid ince iğne aspirasyonu örneği, çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. En yaygın kullanılan TBSRTC sistemidir (62). Bu sistemin ana amacı, özellikle klinisyenin hastalığın benign/malign potansiyeli hakkında yeterli yorum yapabilmesi ve ayrıca ortak bir dil kullanılıp, patolog–klinisyen uyumsuzluğunu en aza indirmektir (5). TBSRTC 3. baskısı, İİAB sonuçlarını raporlama sistemine yönelik güncellenmiş bir versiyondur (Tablo 2.5)(62). TBSRTC, benign ve malign tiroid lezyonlarını içeren altı tanı kategorisinden oluşur (63). Her kategori için tanısal kriterler, malignite riskinin tahmini ve yönetim önerileri belirlenmiştir (64).

Tablo 2.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon örneklerinin sınıflandırılmasında 2023 Bethesda sistemi

I	Nondiagnostik (ND)	Sadece kist sıvısı; Hemen hemen hücre içermeyen örnek; Diğer (kanı gizleyen, pıhtılaşma artefaktı, kuruma artefaktı, vb.)
II	Benign	Foliküler nodüler hastalıkla uyumlu (adenoamatoid nodül, kolloid nodül, vb. içerir); Uygun klinik bağlamda kronik lenfositik (Hashimoto) tiroiditiyle uyumlu; Granümatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu; Diğer
III	Önemi belirsiz atipi (AUS)	AUS-nükleer atipi; AUS-Diğer
IV	Foliküler Neoplazi (FN)	Onkositik (Hurthle hücre) tipi varsa belirtiniz.

Tablo 2.5 (devam). Tiroid İnce İğne Aspirasyon örneklerinin sınıflandırılmasında 2023 Bethesda sistemi

V	Malignite için şüpheli	Papiller Tiroid Karsinomu için şüpheli Medüller Tiroid Karsinomu için şüpheli Metastatik karsinom için şüpheli Lenfoma için şüpheli
VI	Malign	Papiller tiroid karsinomu; Yüksek dereceli foliküler hücreli karsinom; Medüller tiroid karsinomu; Undiferansiye (anaplastik) karsinom; Skuamöz hücreli karsinom; Karışık özelliklere sahip karsinom; Metastatik maligniteler; Non-Hodgkin lenfoma; Diğer

KATEGORİ I. Nondiagnostik

TBSRTC'nin üçüncü baskısında, yetersiz kategorisinin yerine tanısal olmayan terimi kullanılması önerilmiştir. (62) Foliküler hücre kümelerinde altıdan az grup varsa, foliküler hücrelerin kötü hazırlanmış veya bozulmuş olması durumunda, kist sıvısında histiyositlerle birlikte veya olmadan bulunması, hücresel materyal bulunmaması, sadece kan ve ultrason jel çökeltisi bulunması, hedeflenen lezyondan hücre toplama başarısız olursa, (örneğin sadece iskelet kası, solunum hücreleri veya kıkırdak bulunması) durumunda örnek nondiagnostik olarak kabul edilir. (62)

KATEGORİ II. Benign

FND terimi, tiroid neoplazmlarının 2022 DSÖ Sınıflamasında tanıtılmıştır. Bu, kolloidal nodüller, hiperplastik nodüller ve adenomatöz olanlar da dahil olmak üzere benign tiroid foliküler lezyonlarının bir spektrumunu içerir. (51) Kolloid, farklı boyalarda farklı renklerde görünür ve ince bir zar oluşturarak dalgalı veya kaldırım görünümü verir. Foliküler hücreler düz tabakalar halinde düzenlenir ve genellikle küçüktür. Foliküler hücreler arasında nükleer büyüme veya kalabalıklaşma yoktur, düzenli ve eşit aralıklıdır. Hücreler genellikle yuvarlak veya oval çekirdeklere, eşit granüler kromatine ve az veya orta miktarda sitoplazmaya sahiptir. (62)

KATEGORİ III. AUS

TBSRTC'nin üçüncü baskısı, terimolojiyi basitleştirerek, " önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (FLUS)" terimini diyagnostik terim listesinden çıkarmıştır (62). "Önemi belirsiz atipi (AUS)" terimi "önemi bilinmeyen atipi/önemi belirlenemeyen foliküler lezyonun (AUS/FLUS)" yerine kullanılması önerilmiştir (62).

AUS - nükleer atipi: B y m    çekirdekler, soluk kromatin ve düzensiz nükleer membran bulunur. Bu  zellikler fokal veya yaygın hafif şekilde görülebilir. İntranükleer psödoinklüzyonlar yoktur. Atipik kist içi hücreleri, histiyosit benzeri hücreler, nükleer ve arkitektürel atipi gibi özellikler de bu kategoride değerlendiriliyor. (62)

AUS – Diğer: Arkitektürel atipi, onkositik atipi, diğer belirtilmemiş atipi: (Papiller tiroid kanseri d            nükleer değişiklikler bulunur; bunlar arasında nükleer büyüme, belirgin nükleoller veya hücresel papiller tiroid kanseri özellikleri olmayan psammomatöz kalsifikasyonlar bulunabilir.) gibi durumlar AUS, diğer kategori olarak değerlendirilir. (62)

KATEGORİ IV. Foliküler neoplazm

TBSRTC'nin       baskısı, kategori IV'teki terminolojiyi basitle tirdi ve "Foliküler neoplazm şüphesi (FN)" terimini çıkardı. (62) Mikrofolik ler, kalabalık üç boyutlu ve trabeküler paternler, yuvarlak çekirdekler kaba veya hafif hiperkromatik kromatin, belirgin olmayan nükleoller, nükleer berrakla manın olması ancak nükleer membran d zensizli inin nadir görülmesi, foliküler patern ve gerçek papillaların olmaması gibi özellikler kategori IV olarak değerlendiriliyor. Eğer atipik ve onkositik karakterde hücreler görülürse o zaman onkositik neoplazma olarak değerlendirilmelidir. (62)

KATEGORİ V. Malignite   phesi

Malignite şüphesi kategorisi, sitomorfolojik özelliklerin kesin bir sonuç teşkil edecek kadar yeterli olmadığı ancak kanser şüphesini g     bir şekilde uyandırdığı durumlarda kullanılır. Papiller tiroid karsinomu şüphesi, medüller tiroid karsinomu şüphesi, lenfoma şüphesi, metastatik karsinom ve diğerleri için şüpheli olgular bu kategoride sınıflandırılır. (62)

KATEGORİ VI. Malign

Papiller tiroid kanseri ve alt tipleri: İİAB materyallerinde büyük nükleuslar, ekzantrik nükleol, hipokromoz, Groove, overlapping, inklüzyonlar ve kalabalık kümeler izlenir. Sitoplazma değişiklikleri pembemsi, onkositik veya histiyositoid olabilir. Kolloid nadiren bulunur veya hiç bulunmaz. Psammoma cisimleri bazı durumlarda bulunabilir ancak kesin olarak PTK'yi göstermez. (62)

Medüller karsinom (MTC): Hücreler tek tek veya sinsityel gruplar halinde görülebilir. Hücreler plazmasitoid, poligonal, küçük, yuvarlak ve/veya i si şekilli olabilir ve orta derecede pleomorfizm gösterebilir. Tuz ve biber kromatin ile belirgin olmayan

nükleoller bulunabilir. PTK INCIs'inden ayırt edilemeyen INCI mevcut olabilir. Medüller karsinom aspirasyonlarının yaklaşık üçte birinden yarısına kadarında amiloid bulunabilir ve bu, kolloidi taklit edebilir. (62).

Yüksek dereceli foliküler kökenli karsinom: Kötü diferansiye karsinom (insüler karsinom), geleneksel papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine sahip değildir ve yüksek nükleer sitoplazmik orana sahip, küçük, kıvrımlı çekirdeklerle karakterizedir. Mitoz ve nekroz genellikle mevcuttur. Non-spesifik nükleer özellikler nedeniyle, kötü diferansiye tiroid karsinomu sitolojik olarak malign kategoriye düşebilir. (62, 63)

Anaplastik (farklılaşmamış) tiroid karsinomu (ATC):Sitolojik özellikleri şunları içerir: Değişken hücre yoğunluğu ile çoğunlukla izole tümör hücreleri. Baskın sitolojik paternler arasında iğsi, pleomorfik, skuamöz, epiteloid, rabdoid ve osteoklast benzeri hücreler bulunur. (63)

Tiroid lenfomaları, metastatik tümörler ve tiroidin nadir görülen tümörleri :Lenfomalardan İİAB örnekleri genellikle belirgin derecede hücrelidir ve içlerinde çok sayıda lenfosit bulunur. (62) Tiroidin metastatik tümörleri genellikle nadirdir. (65).

Malignite Olasılığı (ROM): Bu tanı kategorilerinin her biri (ROM) ile ilişkilidir. Üçüncü baskıda yenilenen ROM oranları Tablo 2.6'da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Tiroid sitopatolojisi raporlaması için Bethesda sistemi; Belirtilen Malignite Riski (ROM) ve klinik yönetim

Tanısal kategori	ROM ortalama% (aralık)	Tipik yönetim
Tanısal olmayan	13 (5-20)	Ultrason eşliğinde İİAB tekrarı
Benign	4 (2-7)	Klinik ve ultrason takibi
Önemi belirsiz atipi	22 (12-30)	Tekrar İİA, moleküler testler, tanısal lobektomi veya gözetim
Foliküler neoplazia	30 (23-34)	Moleküler testler, tanısal lobektomi
Malignite şüphesi	74 (67-83)	Moleküler testler, lobektomi veya totale yakın tiroidektomi
Malign	97 (97-100)	Tiroidektomi, Lobektomi veya totale yakın tiroidektomi

2.11. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

DTK hastalarının tedavi stratejisi genellikle cerrahi, radyoaktif iyot (RAI) uygulaması ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) baskılama tedavisinin kombinasyonunu içerir. (23).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Çalışma, Ocak 2016 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen 34 vaka üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu vakalarda, rezeksiyon materyallerinde NIFTP tanısı almış olguların patoloji arşivinde bulunan İİAB materyalleri değerlendirilmiştir. Olgulara ait veriler hastanenin nükleus bilgi sistemi kullanılarak elde edilmiştir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya başlamadan önce Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 24.05.2023 tarihinde (karar no: 0329) onay alınmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma için her hangi bir finansal desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

3.3. OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olgulara ait Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji arşivinde bulunan sitoloji materyalleri arşivden çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen NIFTP tanılı 64 olgudan 24 olgu aspirasyon yapılan nodül ile NIFTP histolojik tanısı alan nodülün farklı olması nedeni ile, 9 olgu da aspirasyon tanılarının dış merkezde olması ve verilere ulaşılamaması nedeni ile değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Değerlendirme için arşiv materyallerinden, en az artefakt içeren yeterli, net değerlendirilebilir olanları tercih edilmiştir. Üç olgu yeterli hücresellik olmaması, artefakt içeren yaymaların bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, aspirasyon yapılan nodül ile NIFTP tanısı alan nodül arasında histopatolojik korelasyon sağlanabilen toplam 28 olgu değerlendirmeye alındı. Bu vakalardan 5'inde her iki lobda nodül tanısı bulunurken, 1'inde tek lobda 2 farklı nodül olduğu için toplamda 34 spesmen incelendi.

Sitopatolojik incelemede; alkolde fikse edilmiş ve PAP boyası ile boyanmış lamalar, havada kurutulmuş ve MGG ile boyanmış lamalar, sıvıbazlı sitoloji ile hazırlanmış lamalar ve tarafımızdan hazırlanmış ve hematoksilin&eozi ile boyanmış hücre bloğu lamaları sitopatoloji alanında uzman patolog (HŞ) ve asistan doktor (LS) tarafından ışık mikroskobu altında tekrar değerlendirilmiştir. Olgular incelenirken hastanın yaşı, nodül çapı, nodülün lokalizasyonu, nükleer ve arkitektürel özellikler açısından irdelenerek sitohistopatolojik korelasyon açısından değerlendirilmiştir. Nükleer özellikler açısından büyük nükleus, ekzantrik nukleol, membran düzensizliği, hipokromoz, groove, inklüzyon, elongasyon gibi özellikler araştırılmıştır. Arkitektürel özellikler arasında; kalabalık kümeler, hücresellik, overlapping, mikrofolikül paterni, kolloid varlığı, izole hücreler, psödopapiller yapılar, makrofaj varlığı, onkositik hücre, dens kolloid, dev hücre varlığı gibi özellikler dikkate alınmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızın istatistiksel analizinde SPSS istatistiksel yazılım programı 21.0 versiyonu (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık p değeri <0.05 olarak belirlenmiştir. Kategorik olmayan değişkenler için normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler yüzdeleri sıklık tabloları, sayısal değişkenler tanımlayıcı ölçüler (parametrik olmayan durumlarda ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum)) olarak sunuldu. Kategorik olmayan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında lineer model ANOVA testi kullanıldı. Ki-kare analizi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. KLİNİKOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER

34 NIFTP tanıılı İİAB materyali, kategorilere göre değerlendirildiğinde yaş aralığı 13 ile 78 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 50.2 ± 16.5 , ortanca yaş ise 50.5 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki hastaların %75'i (21/28) kadın, %25'i (7/28) erkektir.

Kategorilere göre değerlendirildiğinde kategori 1'de tümör nodülü sadece 1 (%100) olguda sol lobda olup sağ lobda görülmemiştir. Kategori 2'de tanı alan 11 olgudan 6'sında (%54,5) tümör nodülü sağ lob, 5'inde (%45,5) sol lob yerleşimlidir. Kategori 3'te olan 12 olgunun 5'inde (41,7) tümör nodülü sağ lob, 7'sinde (58,3) sol lob yerleşimlidir. Kategori 4'te olan 7 olgudan 3'ünde (%42,9) tümör nodülü sağ lob, 4'ünde (%57,1) sol lob yerleşimlidir. Kategori 5'te tanı alan 3 olgudan 1'inde (%100) tümör nodülü sol lobda yerleşmiş olup sağ lobda nodül izlenmemiştir. Loklizasyona göre totalde tümörlerin 20'si (% 58,8) sol lob ve 14'ü (%41,2) sağ lob yerleşimlidir. Loklizasyon açısından kategoriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,460$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.1B)

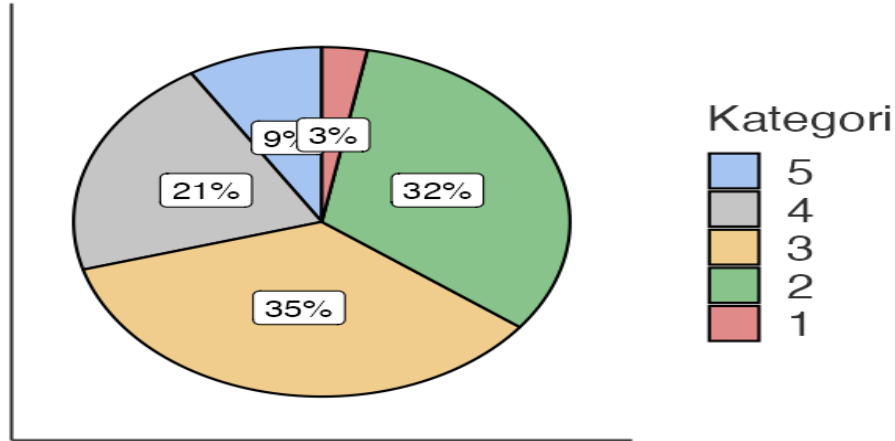
Tümör çapı değerlendirmesinde; ortalama tümör çapı 24,6 mm'dir (%12,8), (min-max: 10-61 mm), ortanca değer 20 mm olarak bulunmuştur. Çapa göre kategoriler arasındz anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,189$). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Tümör lokalizasyon ve çap karakteristiklerinin kategorilere göre dağılımı

	1 (N=1)	2 (N=11)	3 (N=12)	4 (N=7)	5 (N=3)	Total (N=34)	p value
Lokalizasyon							
Sağ lob	0 (%0)	6 (%54.5)	5 (%41.7)	3 (% 42.9)	0 (%0)	14 (%41.2)	0.460 ²
Sol lob	1 (%100)	5 (%45.5)	7 (%58.3)	4 (%57.1)	3(%100)	20 (%58.8)	
Tumor Çapı							
Ortalama çap (mm)	12 (NA)	27 (14)	19.7 (5.8)	32 (16.9)	19 (14.2)	24.6 (12.8)	0.189 ¹
Ortanca (mm)	12 – 12	10- 50	12 – 31	11 - 61	10 – 36	10- 61	

** Ki kare; t-test ve ANOVA

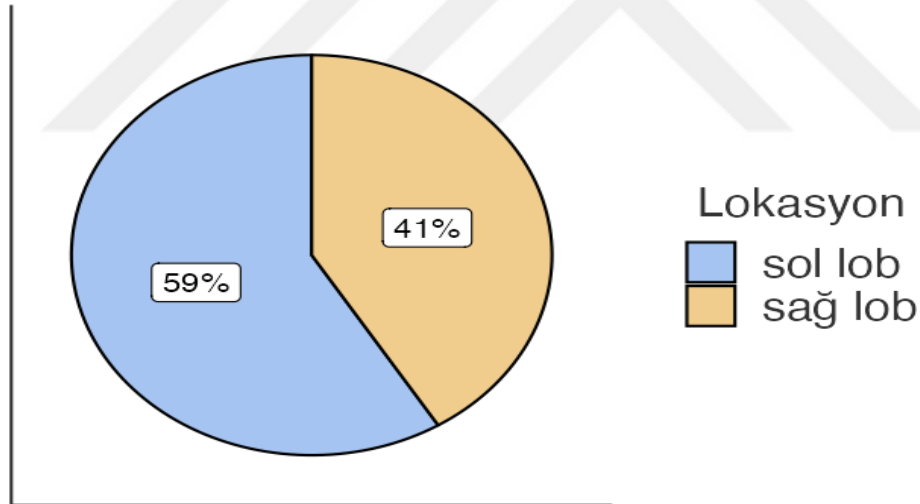
$$\chi^2_{\text{gof}}(4) = 13.65, p = 0.009, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.54, \text{CI}_{95\%}$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = 0.17, a_{\text{Gunel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.1 A. Olguların kategorilere göre dağılımı

$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 1.06, p = 0.303, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.17, \text{CI}_{95\%} [0$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = 1.46, a_{\text{Gunel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.1.B. Lokalizayona göre dağılım oranı

4.2. SİTOPATOLOJİK KARAKTERİSTİKLER

Bethesda sınıflamasına göre çalışmaya dahil edilen 34 NIFTP tanısı olan vakalardan 1'i kategori 1 (ND), 11 'i kategori 2 (Benign), 12'si kategori 3 (AUS/FLUS), 7'si kategori 4 (FN/FNŞ) ve 3'ü kategori 5 (MŞ) olarak tanımlanmıştır. NIFTP vakalarının TBSRTC'ye göre İİAB sonuçları Tablo 4.2 ve şekil 4.2A'de belirtilmiştir

Tablo 4.2. NIFTP vakalarının TBSRTC'ye göre İİAB dağılımı.

Bethesda Kategorisi	N	%
Non-diagnostik	1	2.94
Benign	11	32.35
AUS/FLUS	12	35.30
FNŞ/FN	7	20.59
MŞ	3	8.82
TOTAL	34	100

AUS/FLUS; Önemi belirsiz atipi/ Önemi belirsiz foliküler lezyon

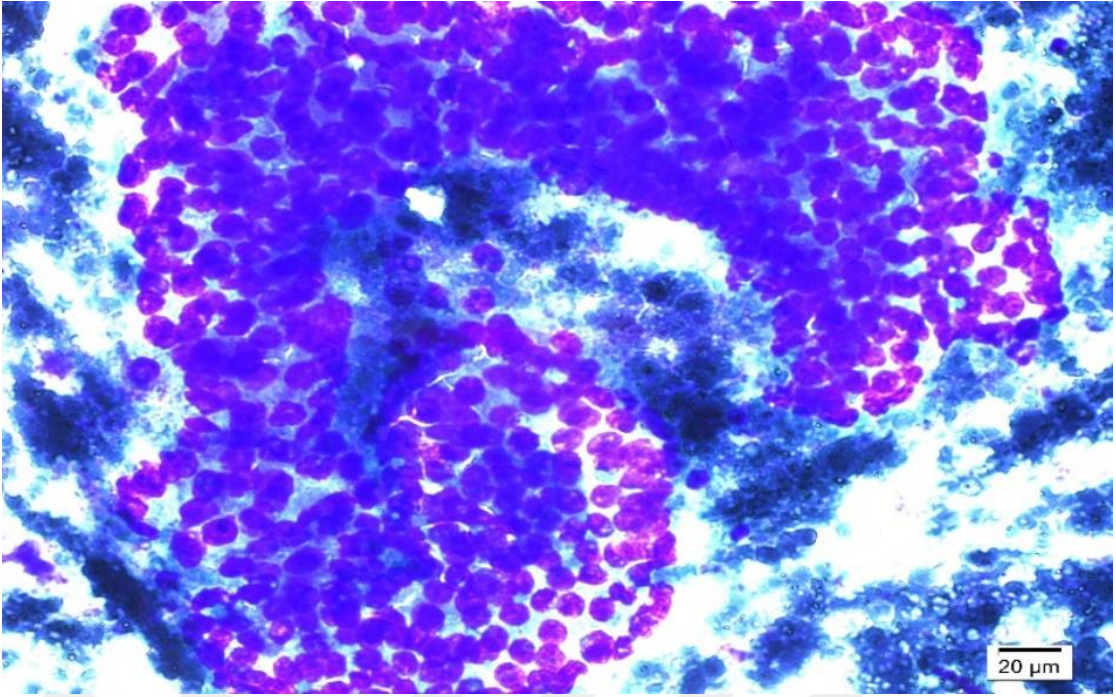
FNŞ/ FN; Foliküler neoplazi şüphesi/ Foliküler neoplazi

MŞ; Malignite şüphesi

Arkitektürel özellikler:

Kalabalık kümeler:

Var/yok olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.2A) Kategori 1'de 1 olgu olup kalabalık küme görülmemiştir. Kategori 2'de 11 olgudan 6'sında (%54,5) mevcut olup 5'inde(%45,5) görülmemiştir. Kategori 3'teki 12 olgudan 10'unda (%83,3) mevcut olup 2'sinde (%16,7) görülmemiştir. Kategori 4'te 7 olgudan 6'sında (%85,7) mevcut olup 1'inde (%14,3) görülmemiştir. Kategori 5'te olan 3 olgudan 3'ünde de (%100) görülmüştür. Totalde 34 spesmenden 25'inde (%73,5) kalabalık kümeler görülmüş olup 9'unda (%26,5) görülmemiştir. Genel olarak kalabalık kümelerin (Resim 4.1) görülme oranı daha fazla olup bu bulgular NIFTP açısından anlamlı olabilir. Ancak çalışmaya alınan vakalar açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,135). Bu durumun vaka sayısı azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.



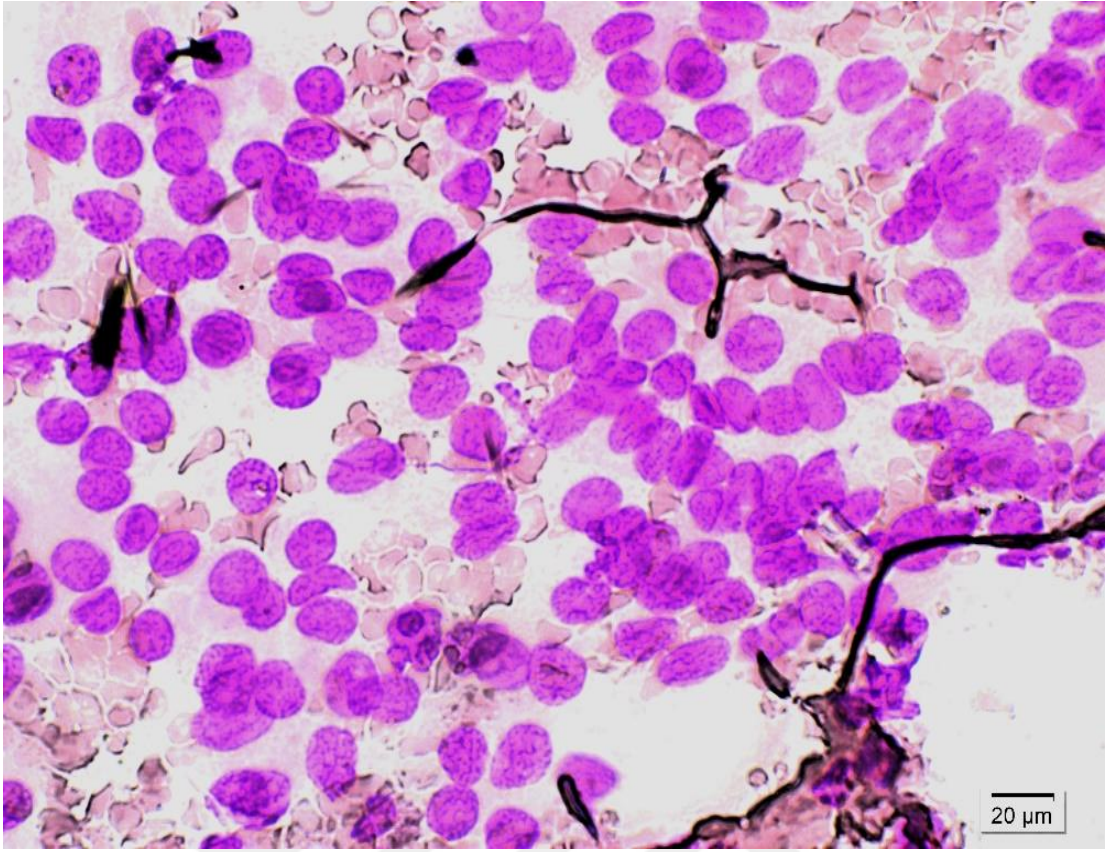
Resim 4.1. Kalabalık kümeler (yayma, Diff-Quik, x400)

Hücresellik:

Az/ orta / yaygın olarak değerlendirilmiştir. Kategori 1’de tek olguda az derecede hücresellik izlenirken, kategori 2’deki 11 olgudan 5’inde(%45,5) az, 5’inde(%45,5) orta ve 1’de de (%9,1) yaygın olacak şekilde görülmüştür. Kategori 3 ‘teki 12 olgudan 3’ünde (%25) az, 9’unda(%75) orta olacak şekilde izlenmiştir. Kategori 4’teki 7 olgudan 5’inde (%71,4) orta, 2’sinde (%28,6) yaygın olacak şekilde görülmüştür. Kategori 5’teki 3 olgudan 2’sinde (%66,7), 1’inde (%33,3) yaygın olacak şekilde görülmüştür. Toplamda 34 vakadan 9’unda(%26,5) az, 21’inde (%61,8) orta ve 4’ünde de (%11,8) yaygın derecede hücresellik görülmüştür. Kategorilere göre değerlendirildiğinde hücresellik açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,142). (Resim 4.10)

Overlapping:

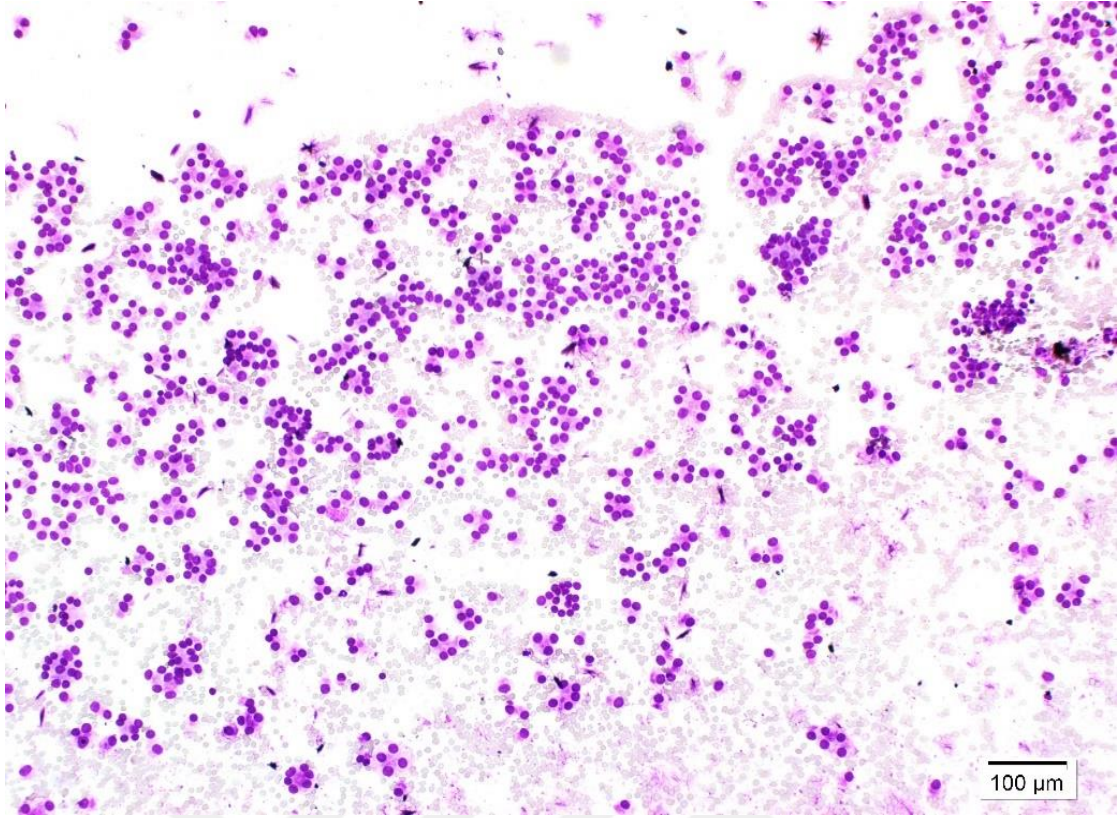
Var/yok olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.2B) Kategori 1’de bulunan 1 olguda görülmemiştir. Kategori 2’de olan 11 olgudan 3’ünde (%27,3) mevcut olup, 8’inde (%72,7) görülmemiştir. Kategori 3’teki 12 olgudan 5’inde (%41,7) mevcut olup 7’sinde (%58,3) görülmemiştir. Kategori 4’teki 7 olgudan 4’ünde (%57,1) mevcut olup 3’ünde (%42,9) görülmemiştir. Kategori 5’te olan 3 olgudan 2’sinde (%66,7) mevcut olup 1’inde (%33,3) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 14’ünde (%41,2) mevcut olup 20’sinde (%58,8) görülmemiştir. Kategorilere göre değerlendirildiğinde overlapping (Resim 4.2) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,538).



Resim 4.2. Groove (yayma, Papanicolaou boyası, X400)

Mikrofolikül:

Yok/hafif/orta/yaygın şekilde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.3A) Kategori 1’de mevcut olan 1 olguda mikrofolikül görülmemiştir. Kategori 2’deki 11 olgudan 6’sında (%54,5) görülmemiş olup 3’ünde (%27,3) , 2’sinde (%18,2) orta derecede mikrofolikül görülmüştür. Kategori 3’de olan 12 olgudan 3’ünde (%25) görülmemiş olup 7’sinde (%58,3) hafif ve 2’sinde (%16,7) yaygın mikrofolikül özellikleri görülmüştür. Kategori 4’de olan 7 olgudan 1’inde (%14,3) görülmemiş olup 3’ünde (% 42,9) az , 2’sinde (%28,6) orta ve 1’inde (%14,3) yaygın derecede mikrofolikül görülmüştür. Kategori 5’de olan 3 olgudan 1’de (%33,3) görülmemiş olup 2’sinde (%66,7) az derecede görülmüştür. Toplam 34 vakadan 12’sinde (%35,3) görülmemiş olup, 15’inde (%44,1) az, 4’ünde (%11,8) orta ve 3’ünde de (%8,8) yaygın mikrofolikül (Resim 4.3) özellikleri görülmüştür. Kategorilere göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.448$).



Resim 4.3. Mikrofolikül patern (yayma; Papanicolaou boyası; x100)

İzole hücreler:

Var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.3B) Kategori 1’de olan 1 olguda izole hücre görülmemiştir. Kategori 2’deki 11 olgudan 1’inde (%9,1) mevcut olup 10’unda (%90,9) görülmemiştir. Kategori 3’de tanı alan 12 olgudan 2’sinde (%16,7) mevcut olup 10’unda (%83,3) görülmemiştir. Kategori 4’de tanı alana 7 olgudan 2’sinde (%71,4) mevcut olup 5’inde (%28,6) görülmemiştir. Kategori 5’de tanı alan 3 olgudan 3’ünde de (%100) izole hücre görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 8’inde (%23,5) izole hücre izlenmiş olup 26’sında (%76,5) görülmemiştir. İzole hücrelerin (Resim 4.11) kategoriler arasındaki dağılımına baktığımızda izole hücrelerin bulunmaması NIFTP tanısı açısından anlamlı olabilir ($p=0,019$).

Psödopapiller gruplar:

Var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.4A) Kategori 1’de bulunan 1 vakada psödopapiller yapı görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 vakadan 1’inde (%9,1) psödopapiller yapı izlenmiş olup 10’unda (%90,9) görülmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 olgudan 1’inde (%16,7) izlenmiş olup 10 olguda (%83,3) görülmemiştir. Kategori 4’de olan 7 olgudan 7’sinde de (%100) psödopapiller yapı görülmemiştir. Kategori 5’de tanı alan 3 olgudan 1’inde (%33,3) psödopapiller yapı izlenirken 2’sinde (%66,7) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 3’ünde (%8,8) psödopapiller yapı izlenirken

31(%91,2) vakada görülmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen vakalarda psödopapiller yapılar görülmeme oranı görülmeye kıyasla daha fazla olduğundan bu bulgular NIFTP açısından anlamlı olabilir. Ancak çalışmamıza dahil edilen vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak Psödopapiller yapılar açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,555)

Kolloidin yokluğu veya azlığı:

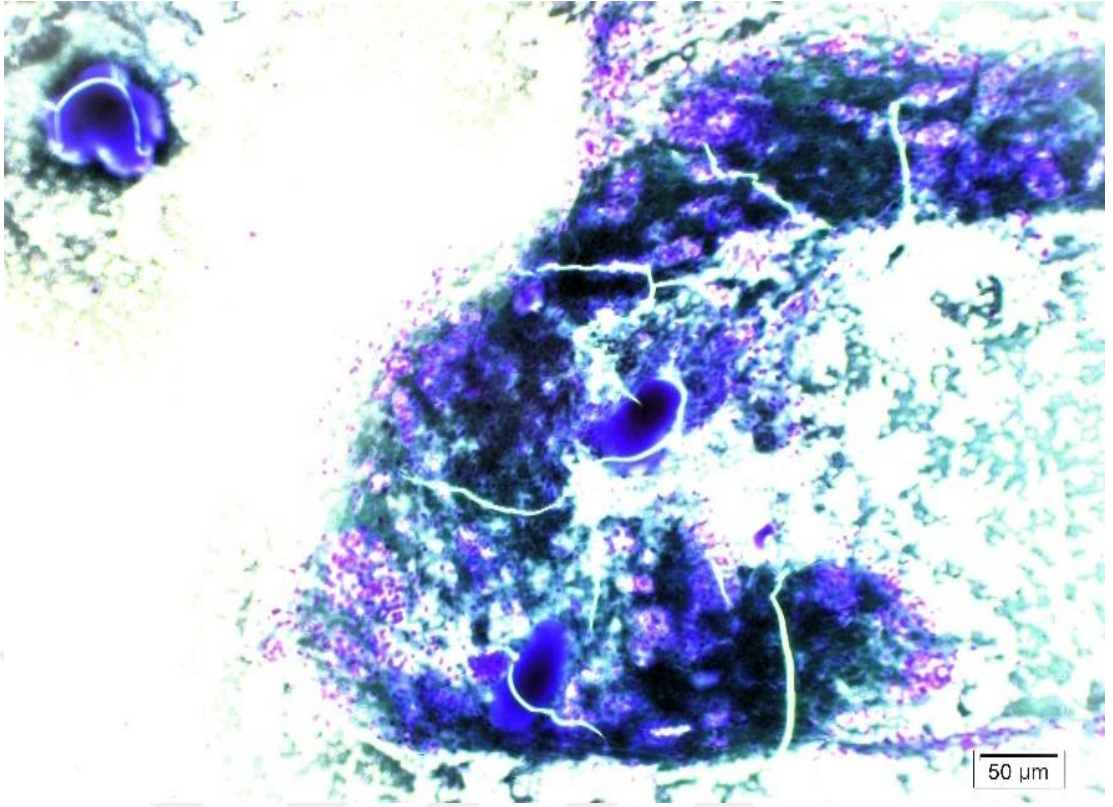
Yok/az/orta/yaygın şeklinde değerlendirilmiştir. Kategori 1’de olan 1 olguda kolloid görülmemiştir. Kategori 2 ‘de olan 11 olgudan 3’ünde (%27,3) görülmemiş olup 4 ‘ünde (%36,4) az 1’inde(%9,1) orta , 3’ünde(%27,3) ise yaygın olarak görülmüştür. Kategori 3’de olan 12 olgudan 9’unda (%75) görülmemiş olup 3’ünde (%25) ise az miktarda kolloid izlenmiştir. Kategori 4’de bulunan 7 olgudan 6’sında (%85,7) görülmemekle beraber 1 olguda (%14,3) az derecede görülmüştür. Kategori 5’de bulunan 3 olgudan da 2’sinde (%66,7) görülmemekle birlikte 1 (%33,3) olguda orta derecede kolloid (Resim 4.12) görülmüştür. Toplam 34 vakadan 21’inde (%61,8) kolloid izlenmemiş olup 8’inde (%23,5) az 2’sinde(5,9) orta derecede 3’ünde(%8,8) ise yaygın olarak kolloid bulunmuştur. Kategorilere göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.157).

Makrofaj yokluğu:

Var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Sadece kategori 4’de bulunan 1 olguda mevcut olup diğer kategorilerde bulunan olgularda görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 33’ünde makrofaj (Şekil 4.9) görülmemiş olup sadece 1 olguda mevcuttur. Kategorilere göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.317).

Dens kolloid:

Yok/az/orta/yaygın şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.5A) Kategori 1’de bulunan olguda görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 olgudan 3’ünde (%27,3) görülmemiş olup 4’ünde (%36,4) az derecede 3’ünde (%27,3) orta derecede, 1’inde de (%9,1) yaygın derecede izlenmiştir. Kategori 3’de bulunan 12 olgudan 7’sinde (%58,3) görülmemiş olup 4’ünde (%33,3) az ve 1’inde (%8,3) yaygın olarak görülmüştür. Kategori 4’de bulunan 7 olgudan 4’ünde (%57,1) dens kolloid görülmemiş olup 3’ünde (%42,9) az miktarda görülmüştür. Kategori 5’de bulunan 3 olgudan 2’sinde (%66,7) görülmemiş olup 1’inde (%33,1) yaygın miktarda bulunmuştur. Toplam 34 vakadan 17’inde (%50) dens kolloid görülmemiş olup 11’inde (%32,4) az 3’ünde(%8,8) orta 3’ünde de(%8,8) yaygın olarak izlenmiştir. Dens kolloid (Resim 4.4) açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.394).



Resim 4.4. Dens kolloid (yayma, Diff-Quik; X200)

Dev hücre:

Tüm kategorilere göre değerlendirildiğinde vakaların hiçbirinde dev hücre görülmemiştir (0/34) Dev hücre açısından kategoriler arasında fark değerlendirilememiştir ($p=0.009$). (Şekil 4.10)

Hürthle hücre:

Var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.4B) Kategori 1’de bulunan olguda hürthle hücre görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 olgudan 3’ünde (%27,3) hürthle hücre mevcut olup 8’inde (%72,7) görülmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 olgudan 9’unda (%75) mevcut olup 3’ünde (%25) görülmemiştir. Kategori 4’de bulunan 7 olgudan 6’sında (%85,7) mevcut olup 1’inde (%14,3) görülmemiştir. Kategori 5’de bulunan 3 olgunun 3’ünde de (%100) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 18’inde (%52,9) hürthle hücre mevcut olup 16’sında (%47,1) görülmemiştir. Kategorilere göre hürthle hücre varlığı açısından anlamlı olabilir ($p=0.012$) (Resim 4.14)

Nükleer özellikler:

Büyük nükleus:

Yok/hafif/orta şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.5B) Kategori 1’de bulunan tek olguda büyük nükleus görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 olgunun 2’sinde (%18,2)) görülmemiş olup 9’unda (%81,8) hafif nitelikte izlenmiştir. Kategori 3’de bulunan 12 olgudan 4’ünde (%33,3) görülmemiş olup 8’inde (%66,7) hafif nitelikte izlenmiştir. Kategori 4’de bulunan 7 olgudan 2’sinde (%28,6) görülmemiş olup 5’inde (%71,4) hafif nitelikte izlenmiştir. Kategori 5’de bulunan 3 olgudan 2’sinde (%66,7) hafif, 1’inde (%33,3) orta nitelikte büyük nükleus izlenmiştir. Toplam 34 vakadan 9’unda (%26,5) büyük nükleus görülmemiş olup 24’ünde (%70,6) hafif ve 1’inde de (%2,9) orta nitelikte izlenmiştir. Hafif nitelikte büyük nükleus (Resim 4.5) 24 olguda izlenmiş olup bu açıdan NIFTP tanımlamasında anlamlı olabilir. Ancak bizim çalışmamızda vaka sayısı az olduğundan istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.067$)

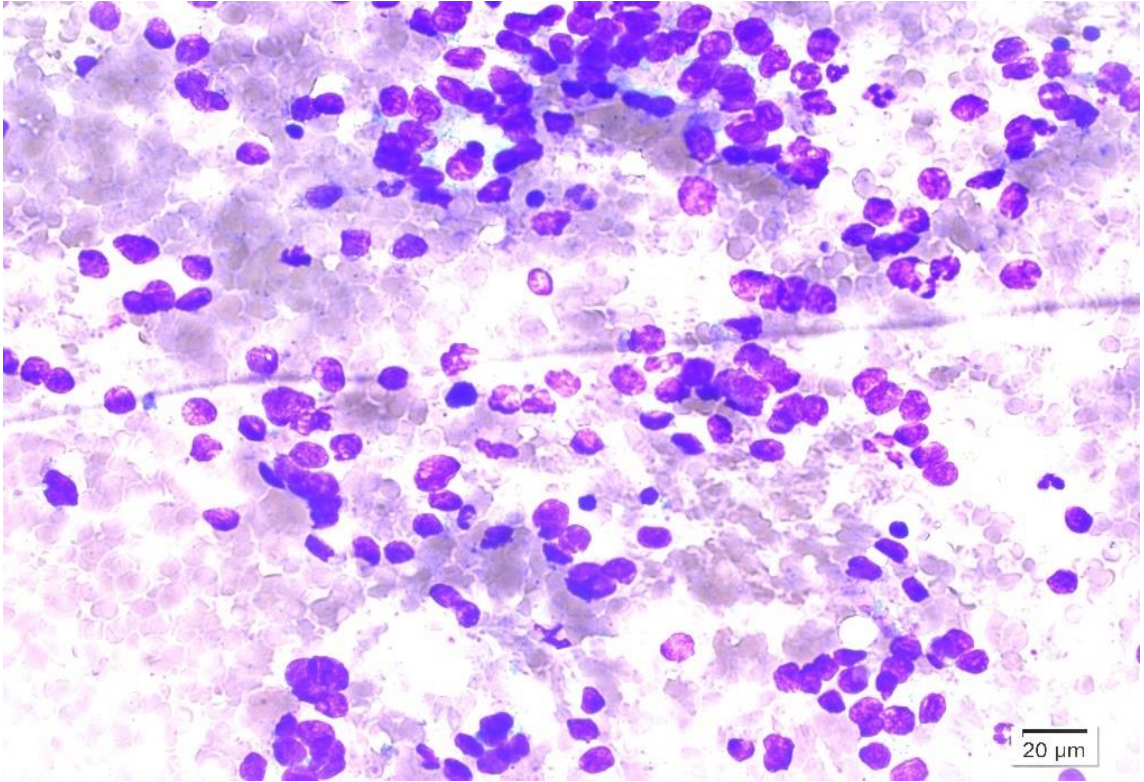
Ekzantrik nükleol:

Var/yok olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.6A) Kategori 1’de bulunan tek olguda ekzantrik nükleol görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 olgudan 1’inde (%9,1) görülmüş olup 10’unda (%90,9) izlenmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 olgudan 1’inde (%8,3) görülmüş olup 11 olguda (%91,7) izlenmemiştir. Kategori 4’de bulunan 7 olgudan 1’inde (%14,3) görülmekle beraber 6’sında (%85,7) izlenmemiştir. Kategori 5’de 3 olgudan 3’ünde de (%100) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 3’ünde (%8,8) ekzantrik nükleol varlığı izlenmiş olup 31 vakada (%91,2) görülmemiştir. Ekzantrik nükleol görülme oranının görülmeye kıyasla daha fazla olması aslında NIFTP açısından anlamlı olabilir. Ancak çalışmamızda bulunan vaka sayısı az olduğundan istatistiksel inceleme sonucundan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.957$).

Nükleer membran düzensizliği:

Yok/hafif/yaygın olacak şekilde değerlendirilmiştir. Kategori 1’de bulunan tek vakada görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 vakadan 2’sinde (%18,2) görülmemiş olup 6’sında (%54,5) hafif ve 3’ünde (%27,3) yaygın olarak izlenmiştir. Kategori 3’de bulunan 12 vakadan 6’sında (%50) görülmemiş olup 3’ünde (%25) hafif 3’ünde de (%25) yaygın olarak izlenmiştir. Kategori 4’de bulunan 7 vakadan 3’ünde (%42,9) görülmemiş olup 2’sinde (%28,6) hafif ve 2’sinde de (%28,6) yaygın olarak izlenmiştir. Kategori 5’de bulunan 3 vakadan 1’inde (%33,3) görülmemiş olup 2’sinde (%66,7) hafif olarak izlenmiştir. Kategorilere göre değerlendirmede nükleer membran düzensizliği (Resim 4.5

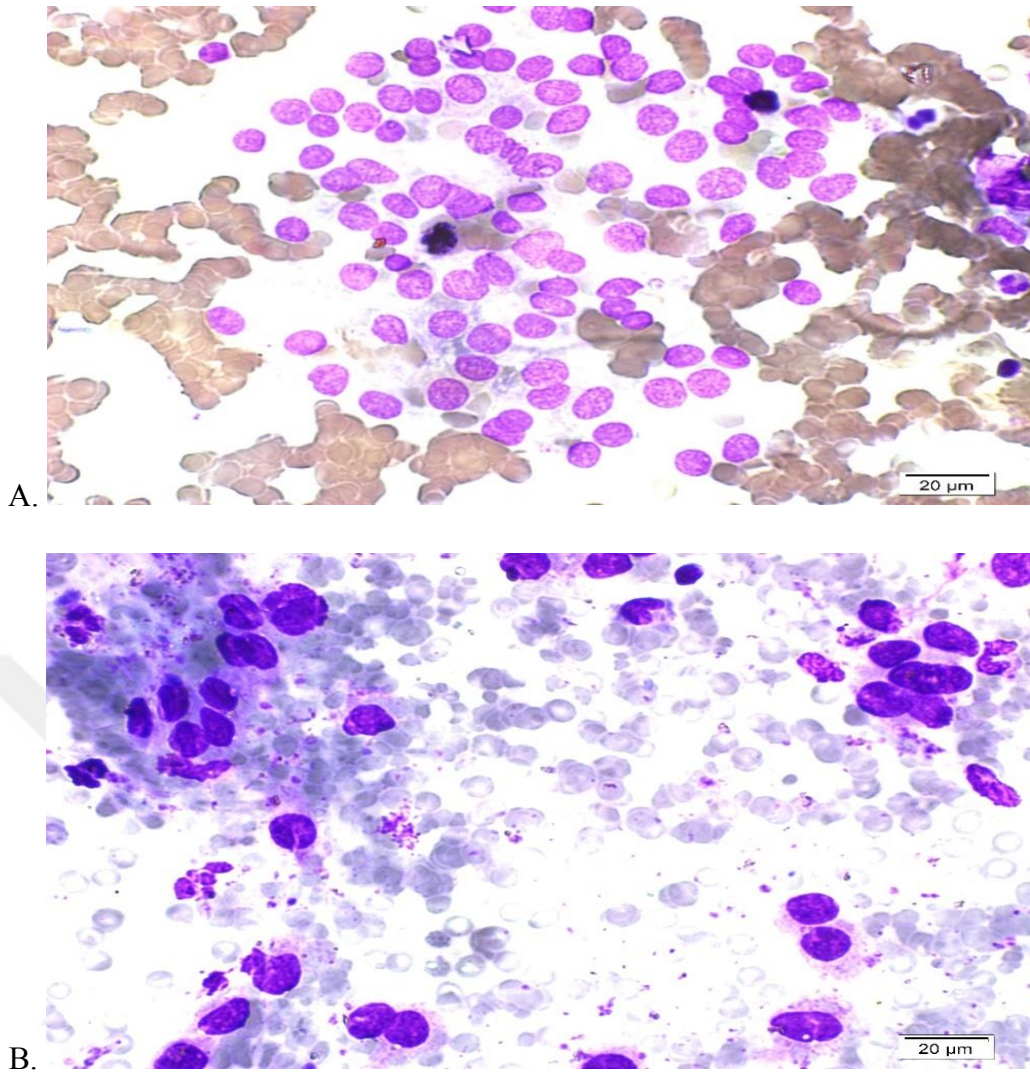
ve Şekil 4.11) toplam 34 vakadan 13'ünde (%38,2) görülmemekle beraber 13'ünde (%38,2) hafif ve 8'inde (%23,5) ise yaygın olarak izlenmiştir. Yok ya da hafif olarak toplam 26 vakada görülmesi aslında NIFTP açısından kuşku uyandırıcı bir bulgu olarak anlamlı olabilir. Ancak yaptığımız çalışmada vaka sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme sonucunda anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.620$).



Resim 4.5. Büyük nükleus ve membran düzensizliği (yayma, Papanicolaou boyası) X400

Hipokromozî:

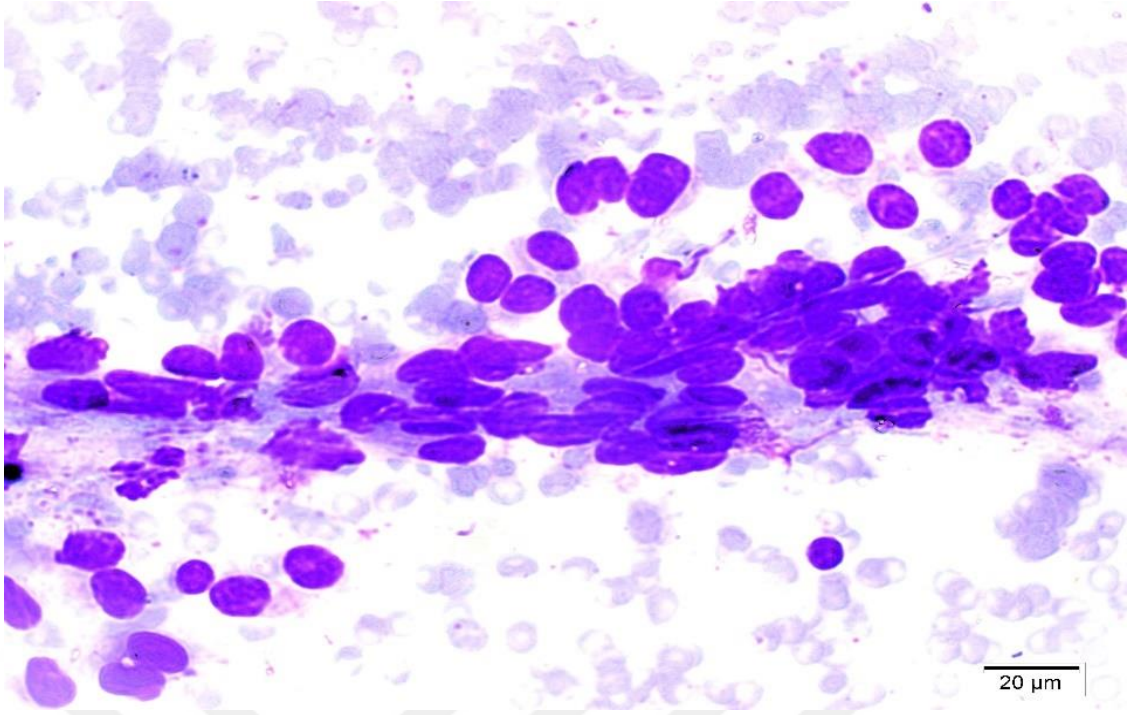
Var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. (Şekil 4.6B) Kategori 1'de olan tek vakada görülmemiştir. Kategori 2'de bulunan 11 vakadan 1'inde (%9,1) izlenmiş olup 10'unda (%90,9) görülmemiştir. Kategori 3'de bulunan 12 vakadan 3'ünde (%25) izlenmiş olup 9'unda (%75) görülmemiştir. Kategori 4'de bulunan 7 vakadan 3'ünde (%42,9) izlenmiş olup 4'ünde (%57,1) görülmemiştir. Kategori 5'de bulunan 3 olgudan 1'inde (%33,3) izlenmiş olup 2'sinde (%66,7) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 8'inde (%23,5) hipokromozî izlenmiş olup 26 (%76,5) vakada görülmemiştir. Hipokromozinin görülme oranı görülmemeye kıyasla daha fazla olup bu bulgular açısından NIFTP'i düşündürebilir. Ancak çalışmamızda bulunan vaka sayısı az olduğundan değerlendirme sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.523$).



Resim 4.6. A. Hipokromozî (yayma, Papanicolaou boyası;X 400); B. Büyük nükleus ve membran düzensizliği (yayma, Diff-Quik boyası; X400)

Groove:

Var/yok olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.7A) Kategori 1’de bulunan tek vakada groove görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 vakadan 11’inde de görülmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 vakadan 1’inde (%8,3) görülmüş olup 10 vakada (%91,7) görülmemiştir. Kategori 4’de bulunan 7 vakadan 7’sinde de görülmemiştir. Kategori 5’de bulunan 3 vakadan 1’inde (%33,3) görülmekle beraber 2’sinde (66,7) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 2’sinde (%5,9) görülmüş olup 32 vakada (%94,1) görülmemiştir. Çalışmamızdaki vakalarda Groove (Resim 4.7) görülme oranı görülmeye göre yüksek olduğu için istatistiksel olarak NIFTP açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.249$).



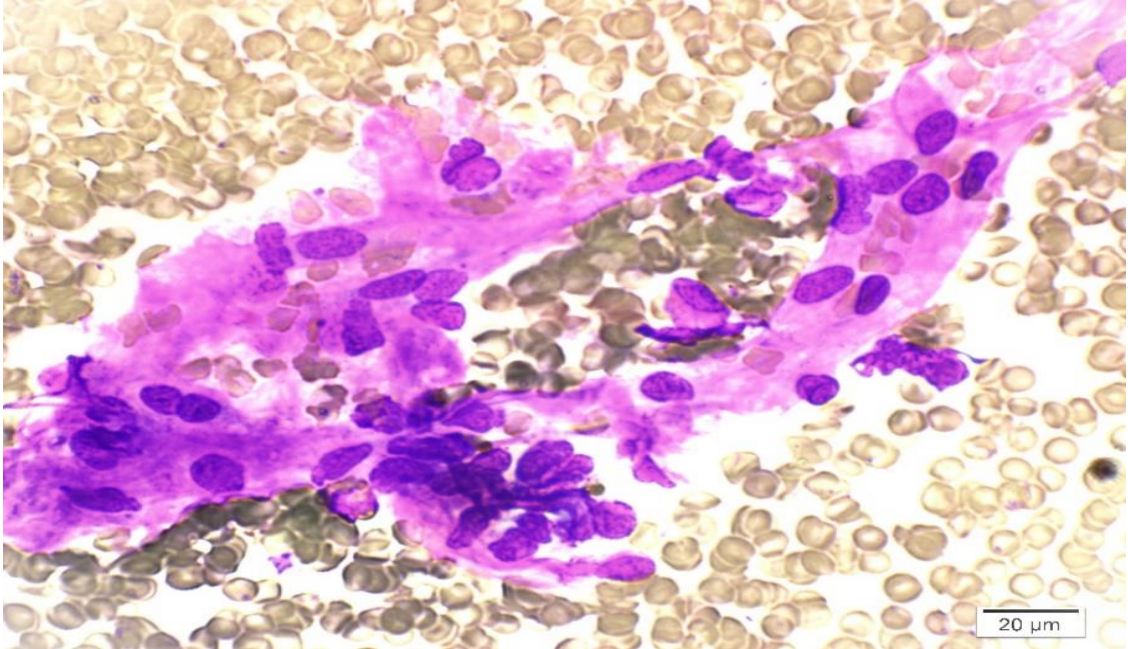
Resim 4.7. Groove (yayma, Papanicolaou boyası; X400)

İntranükleer inklüzyon:

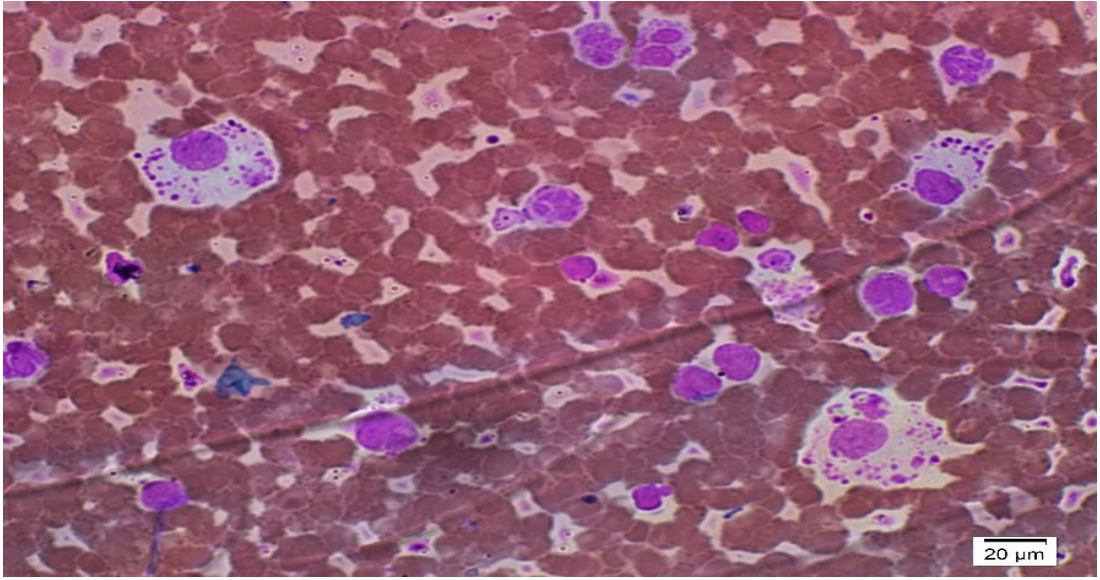
Var/yok olarak değerlendirilmiştir. Kategori 1’de bulunan tek olguda inklüzyon görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 vakadan 11’de de görülmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 vakadan 1’inde (%8,3) izlenmiş olup 11 vakada (%91,7) görülmemiştir. Kategori 4’de bulunan 7 vakadan 7’sinde de ve kategori 5’de bulunan 3 vakadan 3’ünde de inklüzyon görülmemiştir. Toplam 34 vakadan sadece 1’inde izlenmiş (%2,9) olup 33(%97,1) vakada görülmemiştir. Aslında çalışmamızdaki sonuçlara göre inklüzyon (Şekil 4.12) görülme oranı görülme oranından fazla olduğu için NIFTP’i düşündürme açısından anlamlı olabilir. Ancak çalışmamızda bulunan vaka sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme zamanı anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.756$)

Elonge nükleer membran:

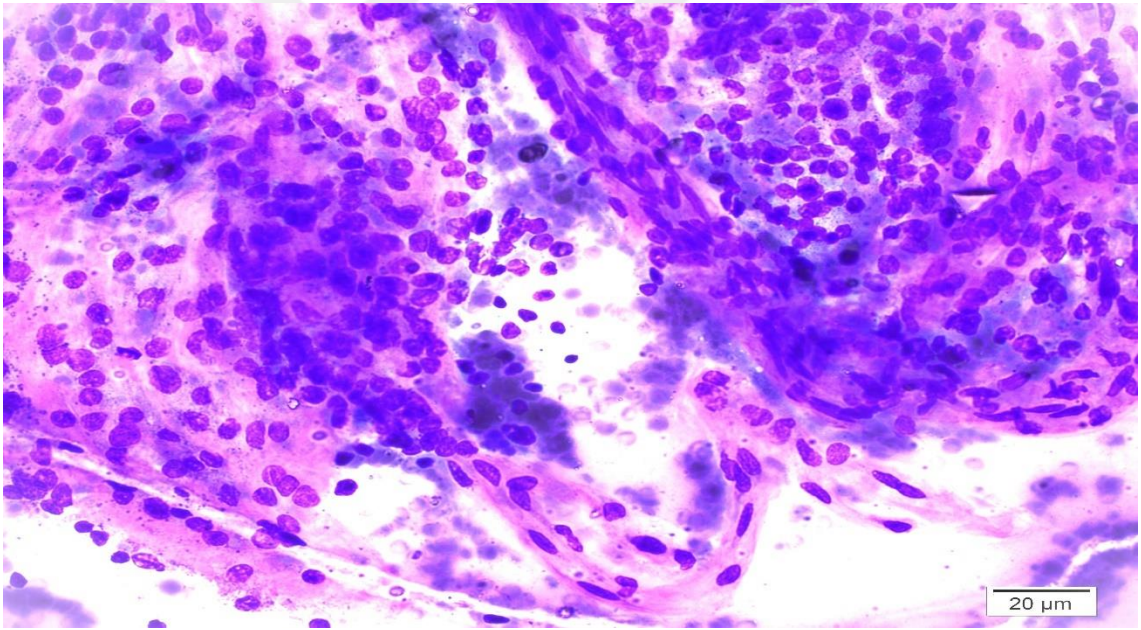
Var/yok olarak değerlendirilmiştir. (Şekil 4.7B) Kategori 1’de bulunan tek vakada elongasyon görülmemiştir. Kategori 2’de bulunan 11 vakadan 2’sinde (%18,2) izlenmiş olup 9’unda (%81,8) görülmemiştir. Kategori 3’de bulunan 12 vakadan 1’inde (%8,3) izlenmiş olup 11’inde (%91,7) görülmemiştir. Kategori 4’de bulunan 7 vakadan 2’sinde (%28,6) izlenmiş olup 5’inde (%71,4) görülmemiştir. Kategori 5’de bulunan 3 vakadan 2’sinde (%66,7) izlenmiş olup 1’inde (%33,3) görülmemiştir. Toplam 34 vakadan 7’sinde (%20,6) izlenmiş olup 27’sinde (%79,4) görülmemiştir. Aslında elonge nükleer membran (Resim 4.8 ve 4.13) görülme oranı görülmeye kıyasla fazla olduğundan NIFTP açısından elongasyonun görülmemesi anlamlı olabilir. Ancak çalışmamıza dahil edilen vakaların sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.234$).



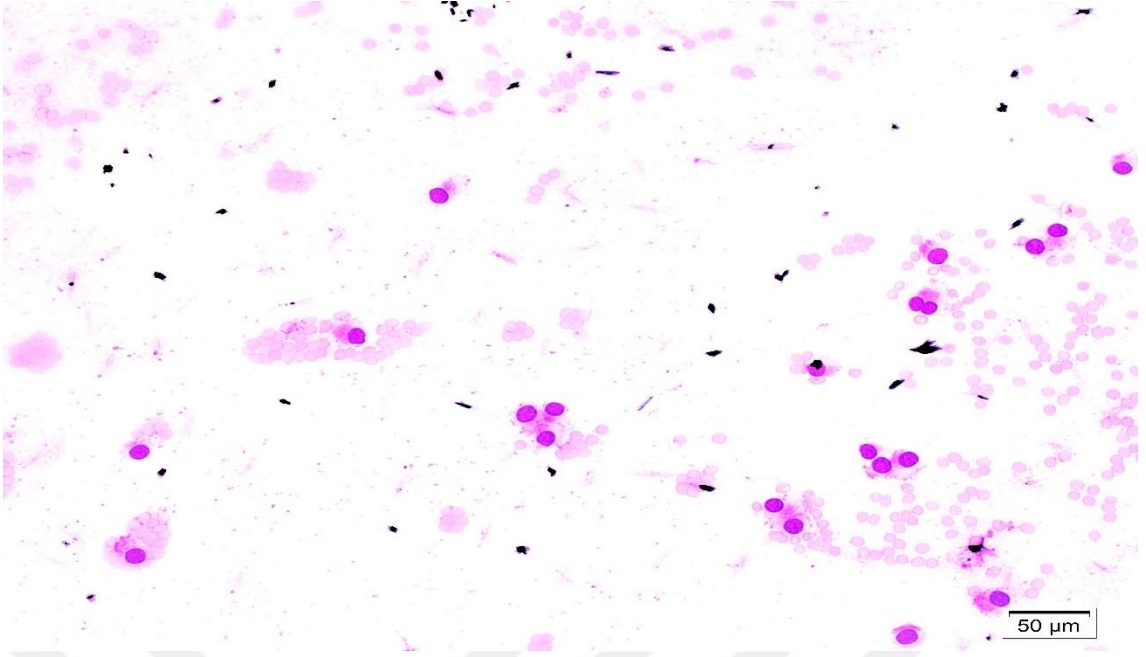
Resim 4.8. Elongasyon, groove(yayma,Diff-quick boyası; X 400)



Resim 4.9. Makrofaj (yayma, Papanicolaou boyası; X400)



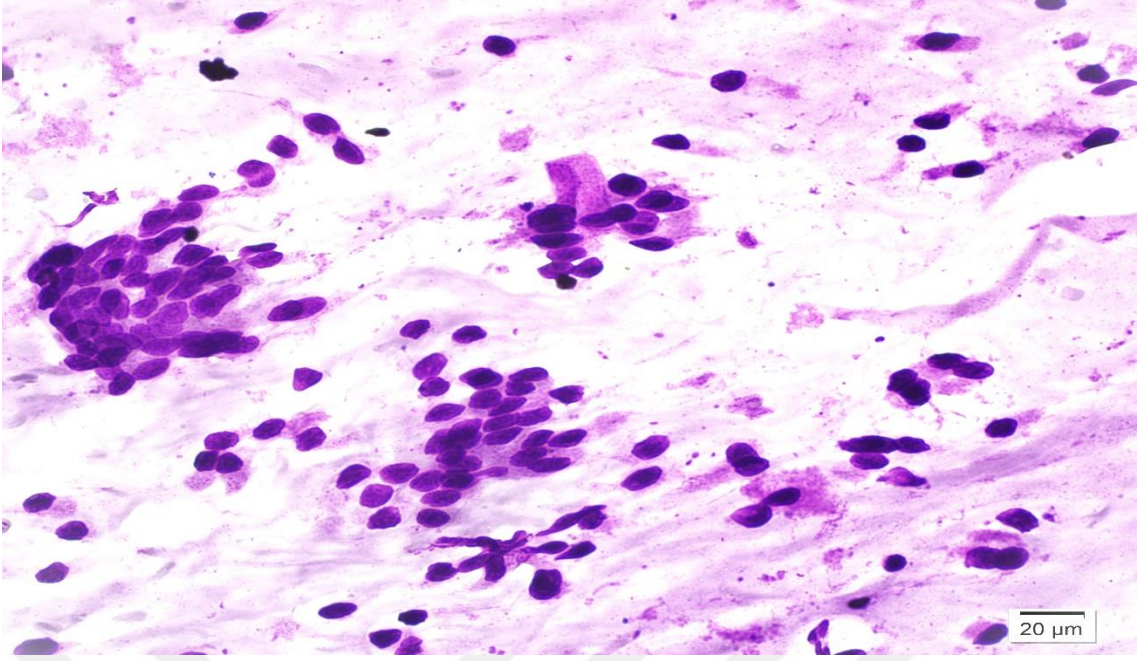
Resim 4.10. Hücresellik (yayma, Diff-quik boyası, X400)



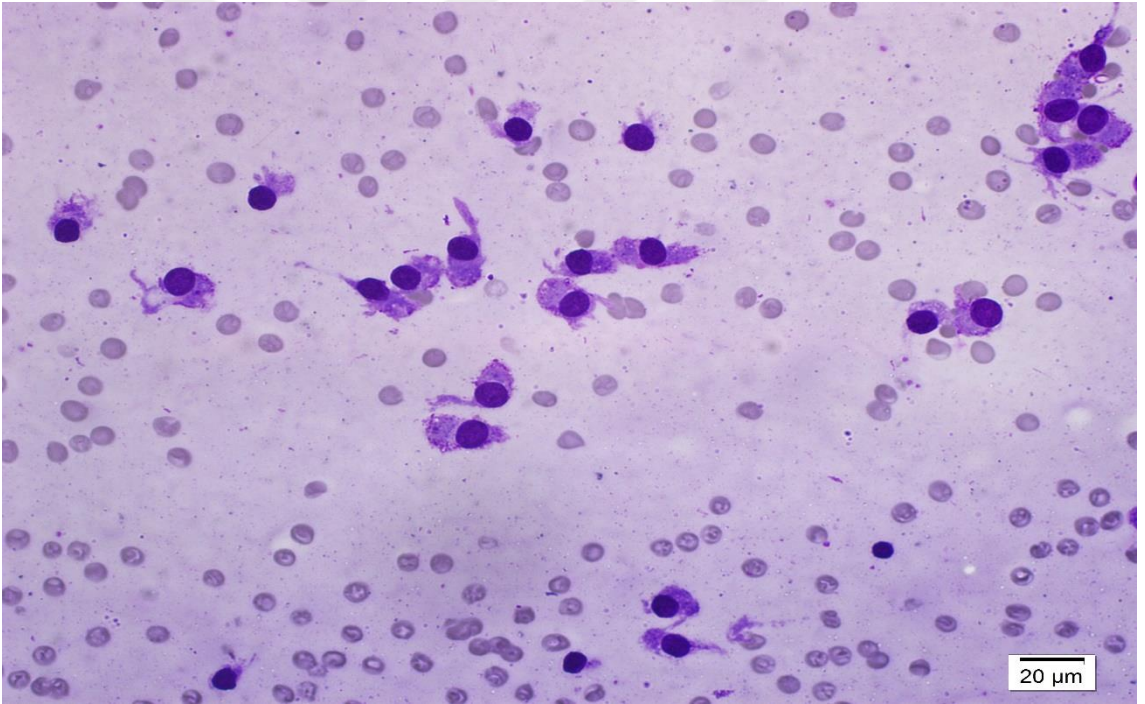
Resim 4.11. İzole hücreler (yayma, Papanicolaou boyası, X 200)



Resim 4.12. Sulu kolloid (yayma, Papanicolaou boyası, X400)



Resim 4.13. Elongasyon (yayma, Papanicolaou boyası, X 200



Resim 4.14. Hürthle hücreler (yayma, Papanicolaou boyası, X200)

Tablo 4.3. NIFTP açısından araştırılan sitolojik özellikler

Mevcut sitoloji	(n=34)	Yüzdesi
<i>Arkitektürel özellikler</i>		
Kalabalık kümeler	27	(%73,5)
Orta ve yaygın hücresellik	25	(%73,16)
Nükleer üst üste binme	14	(%41,2)
Mikrofolikül	22	(%64,7)
İzole hücreler	8	(%23,5)
Psödopapiller gruplar	3	(%8,8)
Kolloidin yokluğu veya azlığı	29	(%85,3)
Makrofaj yokluğu	30	(%88,2)
Dens kolloid	17	(%50)
Dev hücre	0	(0)
Hurthle hücre	18	(%52,9)
<i>Nükleer özellikler</i>		
Büyük nükleus	25	(%73,5)
Ekzantrik nükleol	3	(%8,8)
Nükleer membran düzensizliği	21	(%51,7)
Hipokromoz	8	(%23,5)
Groove	2	(%5,9)
İntranükleer inklüzyon	1	(%2,9)
Elonge nükleer membran	7	(%20,6)

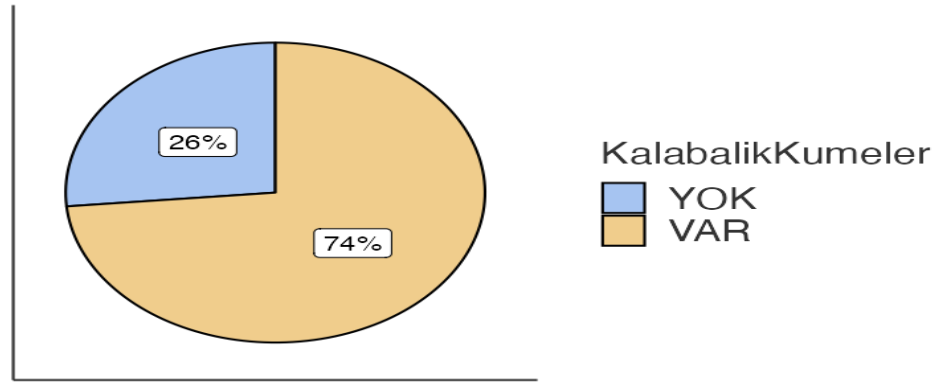
Tablo 4.4. NIFTP tanılı olgularda İİAB materyallerindeki sitolojik özelliklerin Bethesda kategorilerine göre dağılımı

	1 (N=1)	2 (N=11)	3 (N=12)	4(N=7)	5(N=3)	Total (N=34)	P değeri
Kalabalık Kumeler							0.135
VAR	0 (%0)	6(%54.5)	10(%83.3)	6 (%85.7)	3(%100)	25 (%73.5)	
YOK	1 (%100)	5 (%45.5)	2 (%16.7)	1(%14.3)	0(%0)	9 (%26.5)	
Hücresellik							0.142
AZ	1 (%100)	5 (%45.5)	3 (%25)	0(%0)	0 (%0)	9(%26.5)	
ORTA	0(%0)	5 (%45.5)	9(%75.0)	5(%71.4)	2(%66.7)	21(%61)	
YAYGIN	0 (%0)	1(%9.1)	0(%0)	2(%28.6)	1(%33.3)	4(%11.8)	
Overlapping							0.538
VAR	0 (%0)	3 (%27.3)	5 (%41.7)	4(%57.1)	2(%66.7)	14 (%41.2)	
YOK	1(%100)	8 (%72.7)	7 (%58.3)	3 (%42.9)	1(%33.3)	20(%58.8)	
Mikrofolikül							0.448
YOK	1 (%100)	6 (5%4.5)	3 (%25)	1 (%14.3)	1(%33.3)	12(%35.3)	
HAFİF	0(%0.0)	3 (%27.3)	7 (%58.3)	3 (%42.9)	2 (%66.7)	15(%44.1)	
ORTA	0 (%0)	2(%18.2)	0(%0)	2 (%28.6)	0(%0)	4 (%11.8)	
YAYGIN	0 (%0)	0(%0)	2(%16.7)	1 (%14.3)	0(%0.0)	3 (%8.8)	
Kolloid							0.157
YOK	1(%100)	3(%27.3)	9 (%75.0)	6(%85.7)	2 (%66.7)	21(%61.8)	
AZ	0 (%0)	4(%36.4)	3 (%25.0)	1(%14.3)	0 (%0)	8(%23.5)	
ORTA	0(%0)	1 (%9.1)	0(%0)	0(%0)	1(3%3.3)	2 (%5.9)	
YAYGIN	0(%0)	3 (%27.3)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%8.8)	
İzole Hücreler							0.019
VAR	0(%0)	1(%9.1)	2(%16.7)	5 (%71.4)	0(%0)	8(%23.5)	
YOK	1(%100)	10 (%90.9)	10(%83.3)	2 (%28.6)	3(%100)	26(%76.5)	
Psödopapiller Yapılar							0.555
VAR	0(%0)	1 (%9.1)	1 (%8.3)	0(%0)	1(%33.3)	3 (%8.8)	
YOK	1(%100)	10(%90.9)	11 (%91.7)	7(%100)	2 (%66.7)	31(%91.2)	
Makrofaj							0.317
VAR	0(%0)	3(%27.3)	0(%0)	1(%14.3)	0(%0)	4 (%11.8)	
YOK	1(%100)	8 (%72.7)	12 (%100)	6 (%85.7)	3(%100)	30(%88.2)	
Hürtle Hücre							0.012
VAR	0(%0)	3(%27.3)	9(%75.0)	6(%85.7)	0(%0)	18 (%52.9)	
YOK	1(%100)	8(%72.7)	3(%25.0)	1(%14.3)	3(%100)	16 (%47.1)	
Dens Kolloid							0.394
YOK	1(%100)	3(%27.3)	7(%58.3)	4 (%57.1)	2(%66.7)	17(%50)	
AZ	0(%0)	4(%36.4)	4(%33.3)	3 (%42.9)	0(%0)	11 (%32.4)	
ORTA	0(%0)	3 (%27.3)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%8.8)	
YAYGIN	0(%0)	1 (%9.1)	1(%8.3)	0(%0)	1(%33.3)	3 (%8.8)	
Dev Hücre							0.009
YOK	1 (%100)	11(%100)	12(%100)	7(%100)	3 (%100)	34(%100)	
Büyük Nükleus							0.067
YOK	1(%100)	2(%18.2)	4(%33.3)	2(%28.6)	0(%0)	9 (%26.5)	
HAFİF	0(%0)	9.0 (81.8%)	8.0 (66.7%)	5.0 (71.4%)	2.0 (66.7%)	24.0 (70.6%)	
ORTA	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1 (%33.3)	1 (%2.9)	
Eksantrik Nükleol							0.957

	1 (N=1)	2 (N=11)	3 (N=12)	4(N=7)	5(N=3)	Total (N=34)	P değeri
VAR	0(%0)	1(%9.1)	1(%8.3)	1(%14.3)	0(%0)	3 (%8.8)	
YOK	1(%100)	10(%90.9)	11(%91.7)	6(%85.7)	3(%100)	31(%91.2)	
Membran Düzensizliği							0.620
YOK	1(%100)	2 (%18.2)	6 (%50)	3(%42.9)	1(%33.3)	13(%38.2)	
HAFİF	0(%0)	6(%54.5)	3(%25)	2(%28.6)	2(%66.7)	3(%38.2)	
YAYGIN	0(%0)	3(%27.3)	3(%25)	3 (%25)	0(%0)	8(%23.5)	
Hipokromazi							0.523
VAR	0(%0)	1(%9.1)	3(%25)	3(%42.9)	1(%33.3)	8 (%23.5)	
YOK	1(%100)	10 (%90.9)	9 (%75)	4 (%57.1)	2(%66.7)	26(%76.5)	
Groove							0.249
VAR	0(%0)	0(%0)	1 (%8.3)	0(%0)	1 (%33.3)	2(%5.9)	
YOK	1 (%100)	11(%100)	11(%91.7)	7(%100)	2(%66.7)	32(%94.1)	
Inkluzyon							0.756
VAR	0(%0)	0(%0)	1(%8.3)	0(%0)	0(%0)	1(%2.9)	
YOK	1(%100)	11(%100)	11(%91.7)	7(%100)	3(%100)	33 (%97.1)	
Elongasyon							0.234
VAR	0(%0)	2(%18.2)	1(%8.3)	2 (%28.6)	2 (%66.7)	7 (%20.6)	

** Ki kare, t-test ve ANOVA

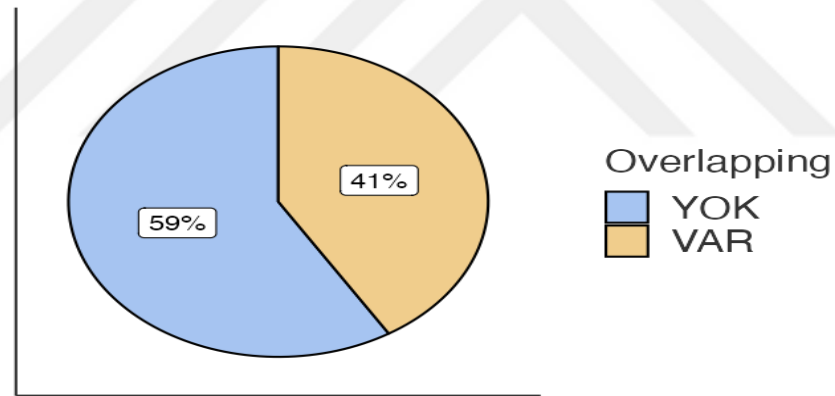
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 7.53, p = 0.006, \widehat{C}_{\text{Pearson}} = 0.43, \text{CI}_{95\%} [0.19$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -1.93, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.2 A. Kalabalık kümeler

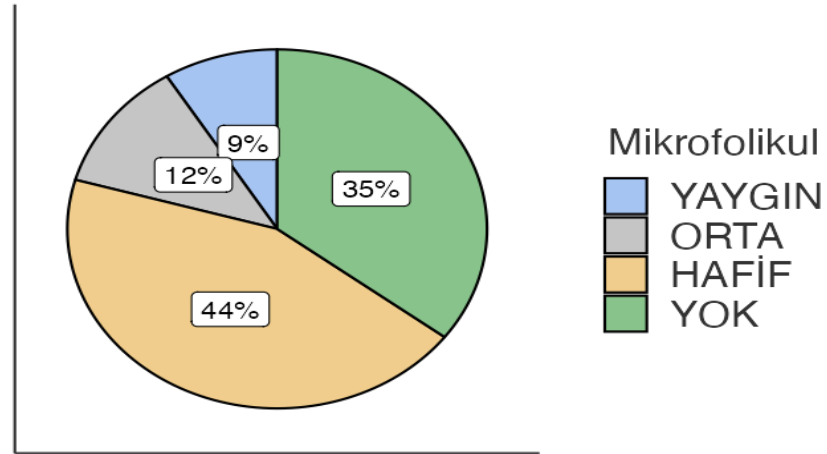
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 1.06, p = 0.303, \widehat{C}_{\text{Pearson}} = 0.17, \text{CI}_{95\%} [0.$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = 1.46, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.2 B. Overlapping

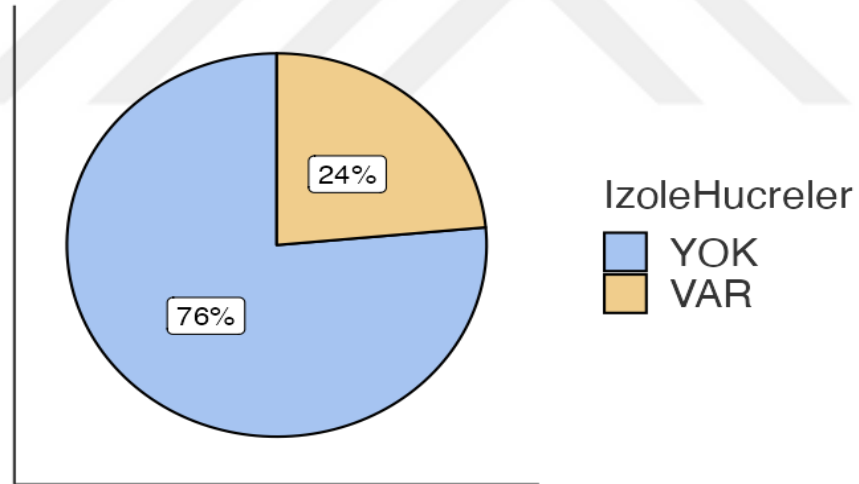
$$\chi^2_{\text{gof}}(3) = 12.35, p = 0.006, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.52, \text{CI}_{95\%} [0.4, 0.64]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -0.42, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.3A Mikrofolikül

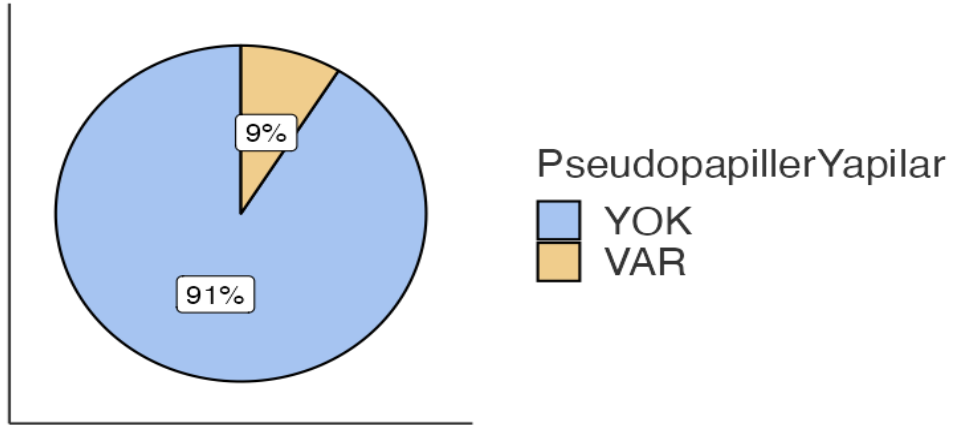
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 9.53, p = 0.002, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.47, \text{CI}_{95\%} [0.3, 0.64]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -3.02, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.3 B. İzole hücreler

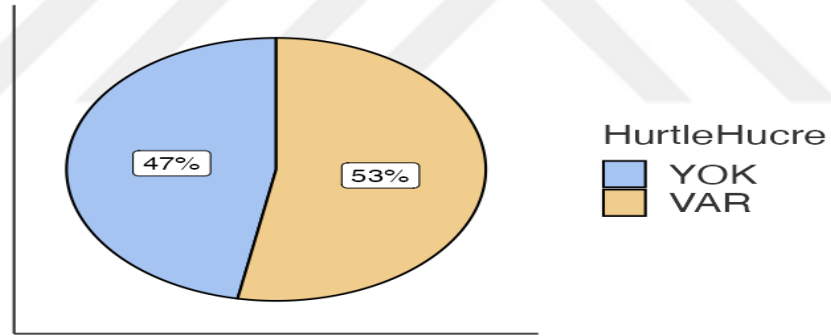
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 23.06, p = 1.57\text{e-}06, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.64, \text{CI}_{95\%} [0.48, 0.81]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -11.42, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.4 A. Psödopapiller yapılar

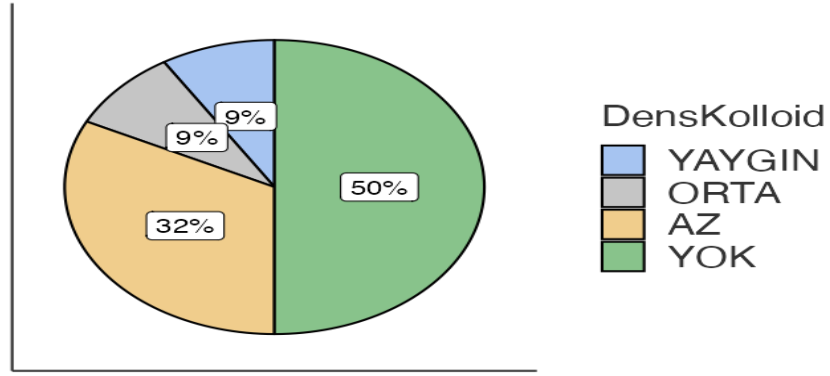
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 0.12, p = 0.732, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.06, \text{CI}_{95\%} [0.00, 0.12]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = 1.95, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.4 B. Hürthle hücre

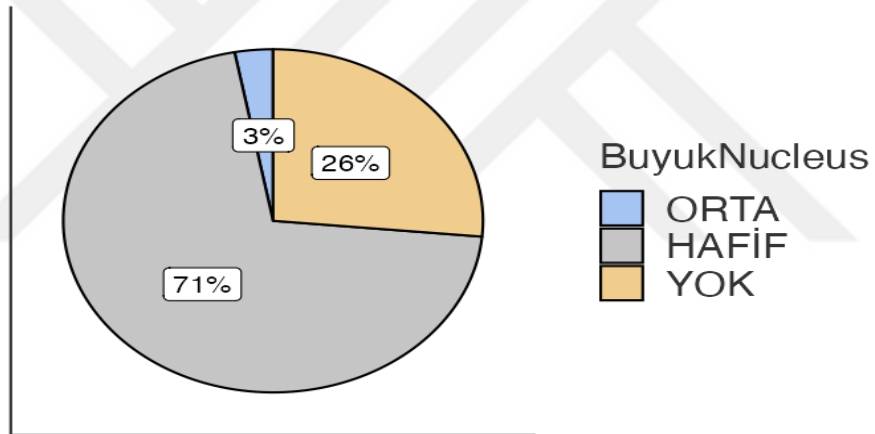
$$\chi^2_{\text{gof}}(3) = 16.35, p = 9.6\text{e-}04, \widehat{C}_{\text{Pearson}} = 0.57, \text{CI}_{95\%}$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -2.39, a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.5 A. Dens kolloid

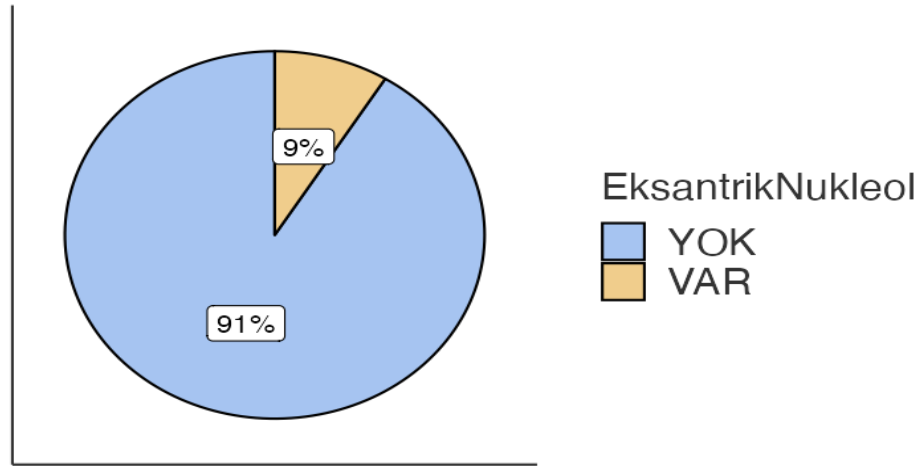
$$\chi^2_{\text{gof}}(2) = 24.06, p = 5.97\text{e-}06, \widehat{C}_{\text{Pearson}} = 0.64, \text{CI}_{95\%}$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -9.69, a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.5 B. Büyük nukleus

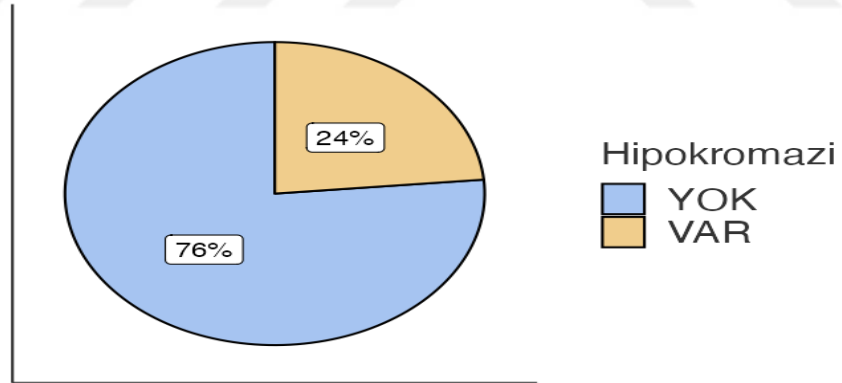
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 23.06, p = 1.57\text{e-}06, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.64, \text{CI}_{95\%} [0.48, 0.81]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -11.41, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.6 A. Ekzantrik nukleol

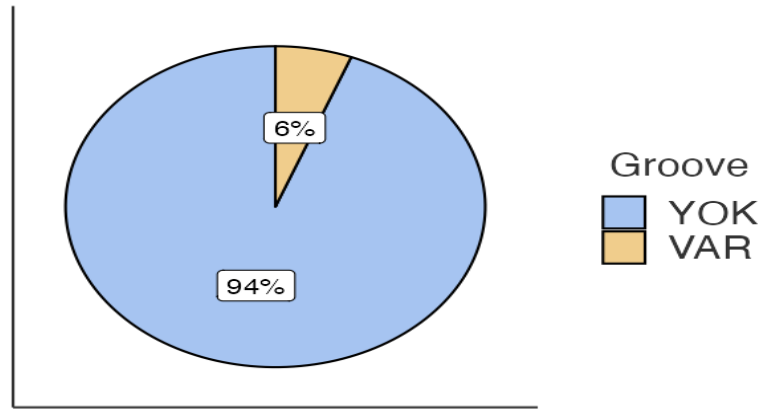
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 9.53, p = 0.002, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.47, \text{CI}_{95\%} [0.31, 0.63]$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -3.02, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.6 B. Hipokromozî

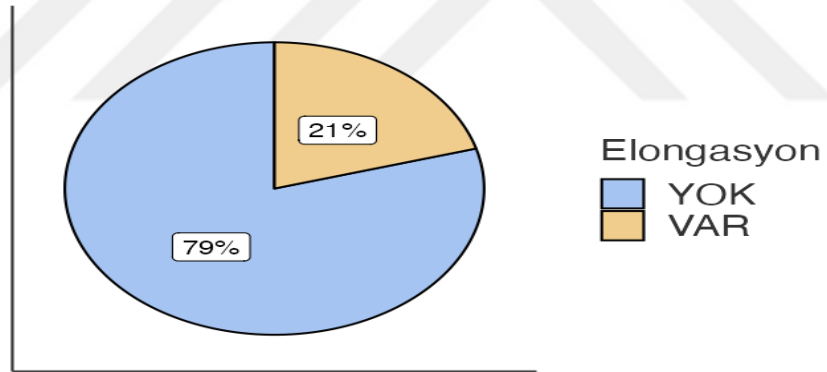
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 26.47, p = 2.68\text{e-}07, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.66, \text{CI}$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -13.95, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

Şekil 4.7 A. Groove

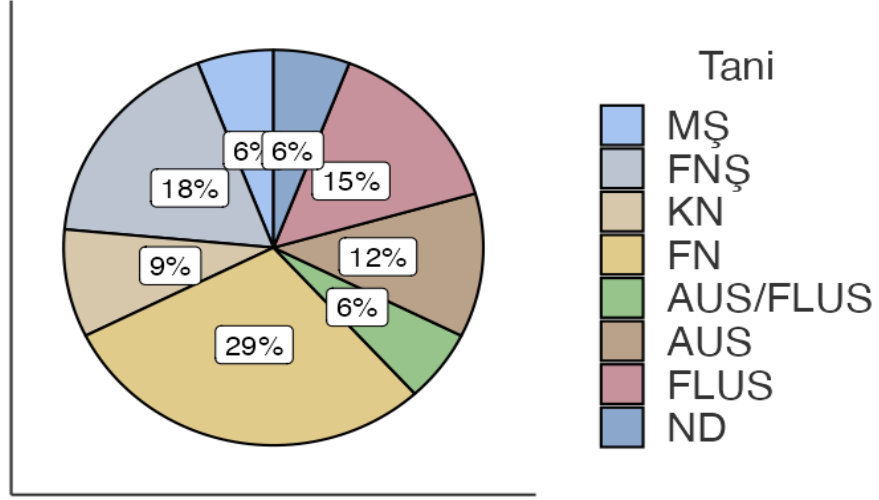
$$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 11.76, p = 6.04\text{e-}04, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.51, \text{CI}_{95}$$



$$\log_e(\text{BF}_{01}) = -4.27, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

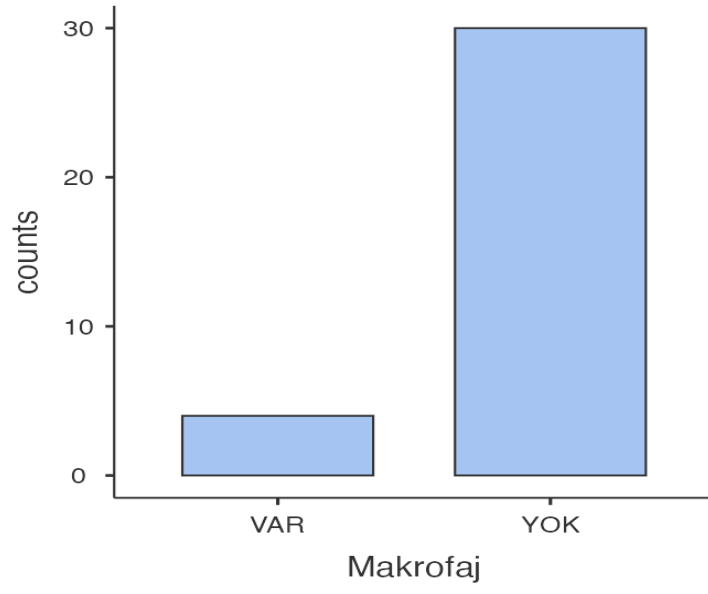
Şekil 4.7 B. Elongasyon

$$\chi^2_{\text{gof}}(7) = 12.59, p = 0.083, \hat{C}_{\text{Pearson}} = 0.52, \text{CI}_{95\%} [0.$$

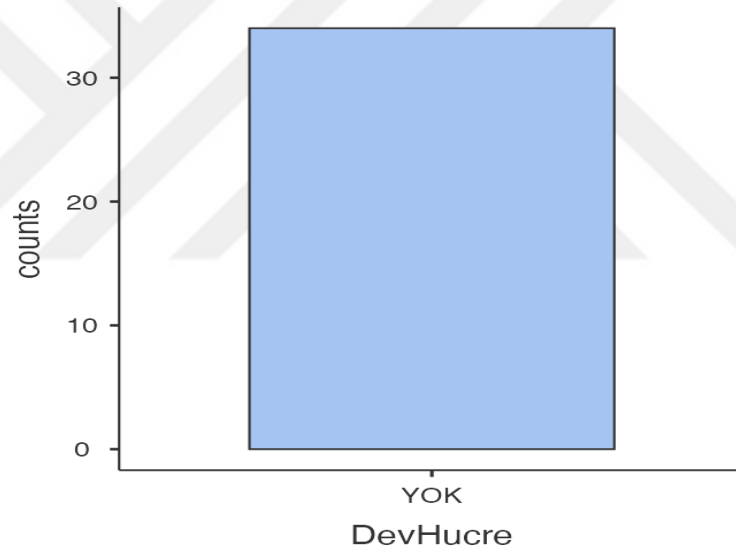


$$\log_e(\text{BF}_{01}) = 10.70, a_{\text{Günel-Dickey}} = 1.00$$

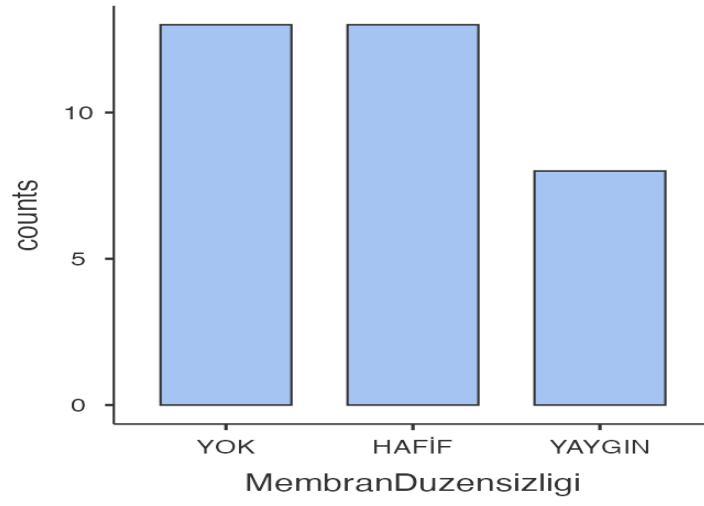
Şekil 4.8 TBSRTC'e göre İİAB dağılım oranı



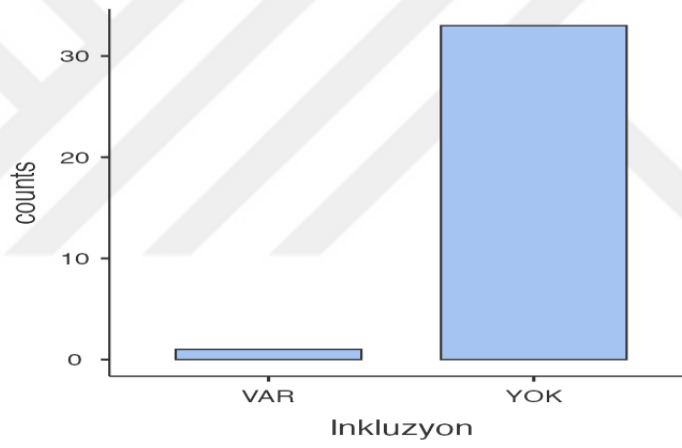
Şekil 4.9. Makrofaj



Şekil 4.10. Dev hücre



Şekil 4.11. Membran düzensizliği



Şekil 4.12. İnküzyon

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

NIFTP, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerine sahip foliküler büyüme paterni gösteren düşük riskli iyi sınırlı bir tümördür (30). NIFTP tanısı için iyi bir histopatolojik inceleme ile değerlendirilme gerekmektedir (31). NIFTP'nin histopatolojik özellikleri daha iyi anlaşılrsa da, bu özelliklerin İİAB'de doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve tanı konulması her zaman kolay olmamaktadır (32). Ancak İİAB'de görülen bazı sitolojik özelliklerin NIFTP'yi düşündürebileceği de bildirilmektedir (33). NIFTP, tiroid sitopatolojisi raporlarında Bethesda Sistemi'nin altı kategorisinden herhangi birinde sınıflandırılabilir. Ancak genellikle 'belirsiz' kategoride bulunur (34, 35). NIFTP için hangi Bethesda tanı kategorilerinin uygun olduğu henüz belirlenmemiştir. Bu belirsizlik, tiroid nodüllerinin NIFTP olarak sınıflandırılması durumunda hastaların tedavisini etkileyebilir (31). NIFTP olguları son sınıflamaya göre malign olarak tanınmadığı için, total tiroidektomi yerine lobektomi gibi daha koruyucu bir yaklaşım gerekli olabilir (31). NIFTP şüphesi oluşturan olgularda, agresif cerrahi ile aşırı tedaviden kaçınmak için malignite için şüpheli /malign kategori yerine foliküler neoplazm olarak kategorize edilmesi önerilebilmektedir (36). İİAB ile NIFTP'nin doğru teşhis edilip edilemeyeceği konusunda sitopatologlar arasında tartışmalar ise devam etmektedir (31, 67). Bu bağlamda, birçok çalışma, İİAB ile doğru şekilde tanımlanıp tanımlanamayacağını ve farklı tanı kategorilerinde sonuçlara etkisini araştırmaktadır (31, 32, 66, 67, 68, 70).

Çalışmalar arasında yapılan karşılaştırmalarda NIFTP tanısının sitomorfolojik ve histopatolojik analizlerinin çeşitli farklılıklar gösterdiği görülmektedir. 2019 yılında Lei ve ark., NIFTP tanısı için İİAB sonuçları ile histopatolojik bulgular arasındaki korelasyonu incelemiştir. 34 vakanın bulunduğu bir çalışmada olguların yüksek oranda (%35,29) AUS/FLUS kategorisinde olduğunu göstermişlerdir (31). Maletta ve ark. NIFTP tanılı 27 vakanın bulunduğu çalışmalarında olguların yüksek oranda (%56,3) FN/FNŞ kategorisinde olduğunu saptamışlardır (68). Zhang ve ark. NIFTP tanısı için ince iğne aspirasyonunun sitomorfolojik analizinin güvenilirliğini araştırmıştır. Çalışmaya 96 vaka

dahil edilmiş ve olguların eşit oranda benign ve AUS/FLUS kategorilerinde olduğunu saptamışlardır.(32). Bizzaro ve ark. 55 vakadan oluşan çalışmalarında olguların yüksek oranda (%61,8) FN/FNŞ kategorisinde tanı aldığını bildirmişlerdir (67). NIFTP tanısının güvenilirliği ve tedavi stratejileri üzerine odaklanmak açısından Brandler ve ark. 56 vaka üzerinden bir çalışma yapmışlar ve olguların yüksek oranda (%37,5) AUS/FLUS kategorisinde olduğunu göstermişlerdir (66).

Kategorilere göre bakıldığında bizim çalışmamızda ND oranı en düşük grup olup (%2,94) diğer çalışmalarda bu kategori rapor edilmemiştir. Benign kategoride bulunan olguların oranı %32,35 olup diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu kategoride yer alanlar sıklıkla foliküler nodül olarak tanı almıştır. AUS/FLUS tanı kategorisinde bulunan olguların oranı çalışmamızda %35,29 olarak gözlemlenirken Brandler ve ark.nın çalışmasında da bizim çalışmaya benzer şekilde bir oran (%37,5) bulunmuştur. Çalışmamızda FN/FNŞ tanı kategorisinde bulunan olguların oranı diğer çalışmalardan daha düşük (%20,58) olarak bulunmuştur. Bu farklılık vakaların bir kısmının hiposellüler nitelikte olmasından kaynaklanıyor olabilir. MŞ oranı diğer çalışmalarla kıyasladığımızda da (%8,82) daha düşük olarak bulunmuştur. Bu, malign şüpheli vakaların NIFTP tanısında çalışmamızda daha az belirgin olduğunu ve bu kategoriye verilen tanıların farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda malign kategoride tanı alan vaka bulunmamaktadır. Diğer çalışmalarda malignite oranı %2,1- 22,2 arasında değişmektedir (31, 32, 66, 67, 68). (Tablo 5.1)

Tablo 5.1. NIFTP ile ilgili yayımlanmış çalışmaların tanısal kategorileri

	Bizim çalışmamız	Lei yan ve ekibi	Maletta ve ekibi	Zhang ve ekibi	Bizzaro ve ekibi	Brandler ve ekibi
Vaka sayısı	34	27	96	55	37	56
İİA tanısı						
ND	1(%2,94)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Benign	11(%32,5)	N/A	0(%0)	3(%5,5)	0(%0)	6(%10,7)
AUS/FLUS	12(%35,29)	8(%29,6)	14(%14,6)	5(%9,1)	5(%13,5)	21(%37,5)
FN/FNŞ	7(%20,58)	8(%29,6)	54(%56,3)	34(%61,8)	15(%40,6)	15(%26,8)
MŞ	3(%8,82)	5(%18,5)	26(%27,1)	10(%18,2)	13(%35,1)	10(%17,9)
MALİGN	0 (%0)	6(%22,2)	2(%2,1)	3(%5,5)	4(%10,8)	4(%7,1)

AUS/FLUS: Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz foliküler lezyon; ND: Tanısal olmayan;

FN/FNŞ: Foliküler Neoplazi/ Foliküler Neoplazi Şüphesi; MŞ: Malignite Şüphesi

Hücresellik, tiroid lezyonlarının sitolojik örneklerdeki tanısal yeterliliğini ve doğruluğunu etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda, vakaların %73,5'inde orta veya yaygın hücresellik gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ark. nın çalışmasındaki %85,7 oranından biraz daha düşüktür. (31) Bu durum örnekleme tekniklerinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak Zhang ve ark. %63,6 oranında hücresellik saptamış olup bizim oranımıza göre daha düşüktür (32) Maletta, Bizzaro ve Brandler gibi diğer araştırmacılar ise bu spesifik oranları rapor etmemiştir, bu nedenle bu çalışmalarda hücresellik oranlarını doğrudan karşılaştırmak mümkün değildir. (66,67,68) Diğer çalışmalarda bu oranların belirtilmemesi, hücresellüğün NIFTP tanısında ne kadar standartlaştırılmış bir kriter olduğunu belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Ancak, kendi çalışmamızın sonuçları, orta ve

yaygın hücresellik NIFTP tanısında önemli bir kriter olabileceğini ve sitolojik örneklerin değerlendirilmesinde dikkate alınması gerektiğini düşündürebilir.

Kalabalık kümeler, tiroid lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde önemli bir özelliktir. Çalışmamızda, vakaların %73,5'inde kalabalık kümeler gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ark.nın çalışmasındaki (%92,9) orandan biraz daha düşüktür. (31) Bu çalışma, kalabalık kümelerin fazla bulunmasını NIFTP tanısında oldukça belirgin bir özellik olarak vurgulamaktadır. Ancak Zhang ve ekibi, çalışmalarında %38,2 oranında kalabalık kümeler olduğunu gözlemlemişlerdir. (32) Bizzaro ve ekibinin çalışmasında ise bu oran %50 oranında bulunmuştur. (67) Bu farklılıklar, kalabalık kümelerin NIFTP tanısında önemli bir sitolojik özellik olabileceğini, ancak farklı çalışmalarda ve popülasyonlarda değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Kalabalık kümelerin bulunması, sitolojik değerlendirmede dikkate alınması gereken bir özellik olup, NIFTP tanısının doğruluğunu artırabilir.

Overlapping, tiroid sitolojisinde özellikle neoplastik lezyonların sitolojinde görülebilecek özelliklerden biridir. Çalışmamızda, vakaların % 41,2'sinde overlapping gözlemlenmiştir. Bu oran, literatürdeki bazı çalışmaların bulgularından belirgin şekilde farklıdır. Örneğin, Lei Yan ve ekibinin çalışmasında bu özellik %92,9 oranında, Zhang ve ekibinin çalışmasında %92,7 oranında, Maletta ve ekibinin çalışmasında ise %90,9, Brandler ve ekibinin çalışmasında %82,1 oranında bildirilmiştir. (31,32,66,68) Bizzaro ve ekibinin çalışmasında ise bizim çalışmamızdakine benzer şekilde %45,9 oranında saptanmıştır. (67) Yüksek oranlar, nükleer üst üste binmenin NIFTP tanısında önemli bir gösterge olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak, çalışmamızdaki düşük oran, bu sitomorfolojiyi değerlendirmede ekibimizin daha seçici ve eşik değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu özelliğin NIFTP tanısında tek başına yeterli olamayabileceğini ve diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Mikrofoliküller, tiroid lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde özellikle foliküler lezyonlar açısından önemli bir morfolojik özelliktir. Çalışmamızda, vakaların %64,7'sinde mikrofoliküller gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasında %78,6, Maletta ve ekibinin çalışmasında %87,3, Zhang ve ekibinin çalışmasında %94,5, Bizzaro ve ekibinin çalışmasında %100 ve Brandler ve ekibinin çalışmasında %73,2 olarak bildirilmiştir. (31,32,66,67,68) Bu veriler, mikrofoliküllerin NIFTP tanısında oldukça yaygın ve tutarlı bir şekilde gözlemlendiğini göstermektedir. Özellikle Bizzaro ve

ekibinin çalışmasında tüm vakalarda gözlemlenmiş olması, mikrofoliküllerin NIFTP'nin belirleyici bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir. (67)

İzole hücrelerin varlığı, sitolojik değerlendirmede malignite açısından kuşku oluşturabilecek özelliklerden biridir. İzole hücrelerin görülme oranı çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda, vakaların %23,5'inde izole hücreler gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %71,4 oranından oldukça düşüktür. (31) Maletta ve Brandler'in çalışmalarında izole hücre oranları sırasıyla %29 ve %21,6 olarak rapor edilmiş olup çalışmamızdakine benzer oranda görüldüğü dikkat çekmiştir. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında ise bu oranlar bildirilmemiştir. (32,67) Bu durum, izole hücrelerin NIFTP tanısının belirlenmesinde belirleyici olup olmadığını sorgulamamıza neden olabilir. Ancak, diğer çalışmalarda izole hücrelerin bulunma oranının daha yüksek olduğu görülmektedir, bu da bu özelliğin NIFTP tanısında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kolloid miktarı, tiroid lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir. NIFTP vakalarında kolloidin az veya yok olması, tanısal bir ipucu olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızdaki kolloidin az veya olmaması %85,3 oranında bulunmuş olup, NIFTP tanısında kolloid azlığı veya yokluğunun önemli bir sitolojik özellik olduğunu destekleyebilir. Lei Yan ve ekibinin çalışmasında gözlenen daha düşük oran (%57,1), popülasyon farklılıklarına veya örnekleme yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olabilir. (31) Zhang ve Maletta'nın çalışmalarındaki yüksek oranlar (%81,8 ve %87,3), kolloid azlığı veya yokluğunun NIFTP tanısında yaygın bir özellik olduğunu ve tanı sürecinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. (32,68) Bizzaro ve Brandler'in çalışmaları ise bu spesifik oranları rapor etmemiştir. (67) Çalışmamızın bulguları, literatürdeki yüksek oranlarla uyumlu olup, bu özelliğin NIFTP'nin tanısal kriterleri arasında önemli bir yer tutabileceğini ortaya koyabilir. Bu durum, kolloid azlığı veya yokluğunun NIFTP tanısında dikkate alınması gereken önemli bir özellik olabileceğini, ancak diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesinin tanısal doğruluğu arttırabileceğini göstermektedir.

Makrofaj varlığı, tiroid lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde önemli bir diğer özelliktir. Çalışmamızda, vakaların %88,2'sinde makrofaj görülmemiştir. Bu bulgu, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %78,6 oranıyla ve Maletta ve ekibinin çalışmasındaki %78,1 oranıyla uyumlu görülmektedir. (31,68) Makrofaj varlığı veya yokluğu, inflamatuvar süreçlerin ve doku yanıtlarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir ve NIFTP tanısında belirleyici olabilir. Makrofajların yokluğu veya azlığı NIFTP

lezyonlarının sitolojik özelliklerini belirlemede diğer özelliklere katkı sunabilir. Diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu artırabilir.

Psödopapiller yapılar, foliküler tiroid hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşan yapılardır ve tiroid nodülünün benign veya malign olma olasılığını belirlemede yardımcı olabilir. Çalışmamızda sınırlı oranda (%8,8) psödopapiller yapılar izlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %14,3'lük orandan biraz daha düşüktür. (31) Bizzaro ve Brandler'ın çalışmalarında bu oranlar spesifik olarak bildirilmemiştir. (66,67) Psödopapiller yapıların olmaması NIFTP tanısına katkı sunabileceğini düşündürülebilir.

Büyük nükleus, tiroid lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde önemli bir özelliktir. Çalışmamızda, vakaların %73,5'inde büyük nükleus gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %100 oranından daha düşük, Zhang ve ekibinin %90,9 oranına yakın ve ancak Bizzaro ve ekibinin %29,7 oranından oldukça yüksektir. (31,32, 67) Bu farklılıklar, büyük nükleusun NIFTP tanısında değişken bir özellik olabileceğini ve farklı popülasyonlarda farklı oranlarda görülebileceğini düşündürmektedir. Büyük nükleusun NIFTP tanısında ne kadar belirleyici olduğu konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ancak, yine de mevcut veriler büyük nükleusun NIFTP lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir özellik olduğunu göstermektedir.

Ekzantrik nükleoller, nükleollerin normalden farklı bir konumda yer almasıyla karakterizedir ve hücrel proliferasyonun anormalliklerine işaret edebilir. Çalışmamızda, vakaların %8,8'inde ekzantrik nükleol gözlemlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %92,9'luk orandan önemli ölçüde daha düşüktür. (31) Maletta ve Brandler'ın çalışmalarında ise ekzantrik nükleol sırasıyla %72,7 ve %67,6 olarak rapor edilmiştir. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında bu spesifik oranlar bildirilmemiştir. (32,67) Çalışmamızdaki ekzantrik nükleollerin gözlenme oranının, literatürdeki diğer çalışmalardan daha düşük olması dikkat çekicidir. Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki daha yüksek oran, ekzantrik nükleollerin NIFTP tanısında belirleyici bir özellik olabileceğini düşündürülebilir. Ancak, kendi çalışmamızdaki daha düşük oranlar, ekzantrik nükleollerin her zaman NIFTP vakalarında bulunamayabileceğini ve dolayısıyla tek başına tanı için yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir.

Hipokromazi, nükleusların soluk görünmesiyle karakterizedir ve malignite belirtileriyle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda, vakaların %23,5'inde hipokromazi gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %85,7'lik orandan önemli ölçüde daha düşüktür. (31) Maletta ve Brandler'ın çalışmalarında ise hipokromazi

sırasıyla %52,7 ve %69,6 olarak rapor edilmiştir. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında bu spesifik oranlar bildirilmemiştir. (32,67) Bu farklılıklar, hipokromozinin NIFTP tanısında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürülebilir. Hipokromoz, NIFTP tanısının sitolojik değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bir özellik olup, tanısal doğruluğu artırabilir. Ancak çalışmamızdaki daha düşük oranlar, hipokromazinin her zaman NIFTP vakalarında bulunamayabileceğini ve dolayısıyla tek başına tanı için yeterli olamayabileceğini göstermektedir.

Groove, nükleuslardaki yarıklanmanın varlığını ifade eder ve atipik hücresel yapıları işaret edebilir. Kendi çalışmamızda vakaların %5,9'unda groove gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki (%71,4) oranından ve Zhang ve ekibinin (%81,8) oranından oldukça düşüktür. (31,32) Bizzaro ve ekibinin çalışmasında ise (%43,2) oranında bulunduğu gözlemlenmiştir. (67) Bu yüksek oranlar, groove'un NIFTP tanısında önemli bir sitolojik özellik olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızdaki düşük oran, bu özelliğin tüm NIFTP vakalarında tutarlı bir şekilde bulunamayabileceğini gösterebilir.

Nükleer membran düzensizliği, nükleer zarın düzensiz şekilde görünmesiyle karakterizedir. Çalışmamızda, vakaların %51,7'sinde nükleer membran düzensizliği gözlenmiştir. Bu oran, Lei Yan ve ekibinin çalışmasındaki %85,7'lik orandan daha düşüktür. (31) Maletta ve Brandler'ın çalışmalarında ise nükleer membran düzensizliği sırasıyla %85,4 ve %75,7 olarak rapor edilmiştir. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında bu spesifik oranlar bildirilmemiştir. (32,67) Tüm bu çalışmalar, nükleer membran düzensizliğinin NIFTP tanısında belirleyici bir özellik olabileceğini düşündürülebilir.

Elongasyon, hücrelerin uzun eksenlerinin artması olarak ifade edilebilir. Çalışmamızda, vakaların %20,6'sında elongasyon gözlenmiştir. Bu oran, Maletta ve Brandler'ın çalışmalarındaki %57,1 ve %56,8'lik oranlardan daha düşüktür. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında bu spesifik oranlar bildirilmemiştir. (32,67) Literatürdeki diğer çalışmalarda daha yüksek oranlar, elongasyonun NIFTP tanısına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Intranükleer inklüzyonlar, hücre çekirdeğinde yer alan sitoplazmik invaginasyonları ifade etmekte olup benign veya malign lezyonlarla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda, vakaların %2,9'unda intranükleer inklüzyonlar gözlenmiştir. Bu oran, Maletta ve Brandler'ın çalışmalarındaki %14,3 ve %8,9'luk oranlardan daha düşüktür. (66,68) Zhang ve Bizzaro'nun çalışmalarında bu spesifik oranlar bildirilmemiştir. (32,67)

Bu durum, intranükleer inklüzyonların NIFTP tanısında belirleyici bir özellik olmadığını düşündürebilir.

Farklı çalışmalar tarafından tarif edilen sitolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 5.2’de listelenmiştir.



Tablo 5.2. Çalışmamızdaki sitolojik özelliklerin farklı çalışmalarla karşılaştırması

	Bizim çalışmamız	Lei Yan ve ekibi	Maletta ve ekibi	Zhang ve ekibi	Bizzaro ve ekibi	Brandler ve ekibi
Sitolojisi olan vakalar	34/64	14/27	55/96	55/55	37/37	56/56
Orta ila yaygın hücresellik	25(%73,5)	12(%85,7)	15(%27,3)	35(%63,6)	N/A	N/A
Arkitektürel özellikler						
Kalabalık kümeler	25(%73,5)	13(%92,9)	N/A	21(%38,2)	20(%50)	N/A
Nükleer üst üste binme	14(%41,2)	13(%92,9)	50(%90,9)	51(%92,7)	17(%45,9)	46(%82,1)
Mikrofolikül	22(%64,7)	11(%78,6)	48(%87,3)	52(%94,5)	37(%100)	41(%73,2)
İzole Hücreler	8(%23,5)	10(%71,4)	16(%29)	N/A	8(%21,6)	N/A
Kolloid yok veya az	29(%85,3)	8(%57,1)	48(%87,3)	45(%81,8)	N/A	N/A
Makrofaj yokluğu	30(%88,2)	11(%78,6)	43(%78,1)	N/A	N/A	N/A
Psödopapiller yapılar	3(%8,8)	2(%14,3)	N/A	N/A	N/A	3(%5,4)
Nükleer özellikler						
Büyük nükleus	25(%73,5)	14(%100)	37(%67,3)	50(%90,9)	11(%29,7)	47(%83,9)
Ekzantrik nükleol	3(%8,8)	13(%92,9)	40(%72,7)	N/A	25(%67,6)	N/A
Nükleer membran düzensizliği	21(%51,7)	12(%85,7)	47(%85,4)	33(%60)	28(%75,7)	6(%10,7)
Hipokromozî	8(%23,5)	12(%85,7)	29(%52,7)	35(%63,6)	37(%100)	39(%69,6)

Groove	2(%5,9)	10(%71,4)	N/A	45(81,8)	16(%43,2)	N/A
Elongasyon	7(%20,6)	8(%57,1)	N/A	52(%94,5)	21(%56,8)	N/A
İntranükleer inklüzyon	1(%2,9)	2(%14,3)	N/A	5(%9)	6(%16,2)	5(%8,9)



6. SONUÇLAR

1. Olguların yaş aralığı 13- 78 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 50.2 ± 16.5 , ortanca yaş 50.5 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki hastaların %75'i (21/28) kadın, %25'i (7/28) erkektir. NIFTP için yaş ve cinsiyet açısından çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Bethesda sınıflamasına göre çalışmaya dahil edilen 34 NIFTP tanısı olan vakalardan 1'i kategori 1 (ND), 11'i kategori 2 (benign), 12'si kategori 3 (AUS/FLUS), 7'si kategori 4 (FN/FNŞ) ve 3'ü kategori 5 (MŞ) olarak tanımlanmıştır. Olguların 22'si indetermine grupta yer almıştır.
3. Toplamda 34 vakadan 9'unda (%26,5) az, 21'inde (%61,8) orta ve 4'ünde de (%11,8) yaygın derecede hücresellik görülmüştür. Hücresellik açısından, çalışmamızdaki bulgular, literatürdeki çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu bulunmuştur. Orta ve yaygın hücresellik, NIFTP açısından destekleyici bir bulgu olabilir.
4. Total 34 spesimenden 25'inde (%73,5) kalabalık kümeler görülmüş olup 9'unda (%26,5) görülmemiştir. Kalabalık kümeler açısından, çalışmamızdaki bulgular, literatürdeki çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu bulunmuştur. Kalabalık kümeler, NIFTP tanısında önemli bir sitolojik özellik olabilir, ancak tanının doğruluğunu artırmak için diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerekebilir.
5. Toplam 34 vakadan 14'ünde overlapping (%41,2) mevcut olup 20'sinde (%58,8) görülmemiştir. Overlapping, NIFTP tanısında önemli bir bulgu olabilir, ancak literatürde farklı sonuçlar belirtilmektedir. Çalışmamızdaki düşük oran, bu özelliğin her NIFTP vakasında bulunamayabileceğini ve tanısal süreçte diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koyabilir.
6. Toplam 34 vakadan 12'sinde mikrofolikül (%35,3) görülmemiş olup, 15'inde (%44,1) az, 4'ünde (%11,8) orta ve 3'ünde de (%8,8) yaygın mikrofolikül paterni görülmüştür. Bu durum, mikrofoliküllerin NIFTP tanısında önemli bir rol oynayabileceğini ve literatürdeki diğer çalışmalarla büyük ölçüde uyum gösterebileceğini düşündürülebilir.

7. Toplam 34 vakadan 8'inde (%23,5) izole hücre izlenmiş olup 26'sında (%76,5) görülmemiştir. İzole hücrelerin NIFTP tanısında dikkate alınması gereken bir özellik olduğunu, ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda çalışmamızda daha düşük oranlarda olduğunu gözlemledik.
8. Toplam 34 vakanın 21'inde (%61,8) kolloid izlenmemiş olup 8'inde (%23,5) az, 2'sinde (5,9) orta derecede, 3'ünde (%8,8) ise yaygın olarak kolloid bulunmuştur. Çalışmamızda kolloid azlığı veya yokluğunun NIFTP tanısında önemli bir rol oynayabileceğini ve literatürdeki diğer çalışmalarla büyük ölçüde uyum gösterdiğini gözlemledik.
9. Toplam 34 vakadan 33'ünde makrofaj görülmemiş olup sadece 1 olguda mevcuttur. Çalışmamızda makrofajların büyük oranda olmaması, NIFTP tanısında yardımcı bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.
10. Toplam 34 vakanın 3'ünde (%8,8) psödopapiller yapı izlenirken 31 (%91,2) vakada görülmemiştir. Psödopapiller yapıların olmamasının, NIFTP tanısında önemli bir gösterge olabileceğini, ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında değişik oranlarda görülebileceğini düşündürmüştür.
11. Toplam 34 vakadan 9'unda (%26,5) büyük nükleus görülmemiş olup 24'ünde (%70,6) hafif ve 1'inde de (%2,9) orta nitelikte izlenmiştir. Büyük nükleusların NIFTP tanısında önemli bir gösterge olabileceğini, ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı oranlarda farklı verilerin ortaya çıktığını gözlemledik.
12. Nükleer membran düzensizliği, ekzantrik nükleoller ve hipokromazinin NIFTP tanısında önemli bir gösterge olabileceğini, ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında gözlenme oranlarının değişebileceğini gözlemledik.
13. İntranükleer inklüzyonlar görülmesi NIFTP tanısında belirleyici bir gösterge olabileceği, ancak literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı oranlarda görüldüğü gözlemlenmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalardaki daha yüksek oranlar, intranükleer inklüzyonların NIFTP tanısına katkıda bulunabileceğini düşündürebilir. Ancak, çalışmamızdaki daha düşük oranlar, intranükleer inklüzyonların diğer sitolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayabilir.
14. Çalışmaya dahil edilen vakaların tümünde dev hücre görülmedi.

15. Sonuçlarımız, NIFTP tanısı konusunda sitomorfolojik olarak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Gelecekteki geniş vaka sayılarına sahip çalışmalar, sitomorfolojik olarak NIFTP tanısının doğruluğunu artırmaya ve klinik uygulamalara rehberlik etmeye yardımcı olabilir.



KAYNAKLAR

1. Olson, M. T., Boonyarunnate, T., Altinboga, A. A., & Ali, S. Z (2014). 'Suspicious for papillary thyroid carcinoma' before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: impact of standardized terminology. *Acta cytologica*, 58(1), 15–22. <https://doi.org/10.1159/0003556962>.
2. Erkinuresin, T., & Demirci, H (2020). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 7(1), 61–66. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0039>
3. Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(5), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
4. Rossi, E.D., Baloch, Z. The Impact of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms on Everyday Practice of Cytopathology. *Endocr Pathol* 34, 23–33 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09756-2>
5. Haksever, M (2014). Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitopatolog Klinisyen İletişimi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 15(3), 349-354. <https://doi.org/10.18229/ktd.67866>
6. Osseis, M., Jammal, G., Kazan, D., & Noun, R (2023). Comparison between Fine Needle Aspiration Cytology with Histopathology in the Diagnosis of Thyroid Nodules. *Journal of personalized medicine*, 13(8), 1197. <https://doi.org/10.3390/jpm13081197>
7. Wright, K., Brandler, T. C., Fisher, J. C., Rothberger, G. D., Givi, B., Prescott, J., Suh, I., & Patel, K. N (2023). The clinical significance of the American College of Radiology (ACR) Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) category 5 thyroid nodules: Not as risky as we think?. *Surgery*, 173(1), 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.06.055>
8. Erkinuresin, T., & Demirci, H (2020). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 7(1), 61–66. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0039>
9. Hagag, P., Strauss, S., & Weiss, M (1998). Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 8(11), 989–995. <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.989>
10. Mistry, R., Hillyar, C., Nibber, A., Sooriyamoorthy, T., & Kumar, N (2020). Ultrasound Classification of Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Cureus*, 12(3), e7239. <https://doi.org/10.7759/cureus.7239>.
11. Houten, P. V., Netea-Maier, R. T., & Smit, J. W (2023). Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 37(1), 101687. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101687>
12. Jack, G. A., Sternberg, S. B., Aronson, M. D., Mukamal, K. J., Oshin, A., & Hennessey, J. V (2020). Nondiagnostic Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Outcomes and Determinants. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 30(7), 992–998. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0140>
13. Hirokawa, M., Auger, M., Jung, C. K., & Callegari, F. M (2023). Thyroid İİA cytology: The Eastern versus Western perspectives. *Cancer cytopathology*, 131(7), 415–420. <https://doi.org/10.1002/cncy.22692>
14. Sharma C (2015). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of discordant cases. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27(3), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.06.001>

15. Ramonell, K. M., Ohori, N. P., Liu, J. B., McCoy, K. L., Furlan, A., Tublin, M., Carty, S. E., & Yip, L (2023). Changes in thyroid nodule cytology rates after institutional implementation of the Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Surgery*, 173(1), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.06.061>
16. Brooks, A. D., Shaha, A. R., DuMornay, W., Huvos, A. G., Zakowski, M., Brennan, M. F., & Shah, J (2001). Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Annals of surgical oncology*, 8(2), 92–100. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0092-7>
17. Richards, M. L., Bohnenblust, E., Sirinek, K., & Bingener, J (2008). Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma. *American journal of surgery*, 196(3), 398–402. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.10.017>
18. Rossi, E. D., Zannoni, G. F., Monceli, S., Stigliano, E., Santeusano, G., Lombardi, C. P., Pontecorvi, A., & Fadda, G (2012). Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Frontiers in endocrinology*, 3, 57. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00057>
19. Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., Cronan, J. J., Beland, M. D., Desser, T. S., Frates, M. C., Hammers, L. W., Hamper, U. M., Langer, J. E., Reading, C. C., Scoutt, L. M., & Stavros, A. T (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(5), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
20. Başer, H., Topaloğlu, O., Fakı, S., Alkan, A., Yazıcıoğlu, M. Ö., Doğan, H. T., Kılınç, İ., Ersoy, R., & Çakır, B (2019). Evaluation of malignancy with thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in thyroid nodules with persistent nondiagnostic cytology. *Turkish journal of medical sciences*, 49(3), 907–913. <https://doi.org/10.3906/sag-1811-198>
21. VanderLaan, P.A., & Ali, S.Z (2023). Brief overview of the updated third edition of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Diagnostic Histopathology*.
22. Akpolat, İ (2013). Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 337-348. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s4.023>
23. https://www.researchgate.net/publication/351614697_Bolum_4_TIROID_KANSERLERINDE_G_UNCEL_YAKLASIMLAR
24. Patel, N., Bavikar, R., Lad, Y. P., Singh, M., Dharwadkar, A., & Viswanathan, V (2024). A comparison of the DSÖ 2004 and DSÖ 2017 thyroid tumor classifications. *Journal of cancer research and therapeutics*, 20(1), 311–314. https://doi.org/10.4103/jcr.tjcr.1797_22
25. Houten, P. V., Netea-Maier, R. T., & Smit, J. W (2023). Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 37(1), 101687. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101687>
26. Baloch, Z. W., Asa, S. L., Barletta, J. A., Ghossein, R. A., Juhlin, C. C., Jung, C. K., LiVolsi, V. A., Papotti, M. G., Sobrinho-Simões, M., Tallini, G., & Mete, O (2022). Overview of the 2022 DSÖ Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology*, 33(1), 27–63. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3>
27. Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(5), 703–718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>
28. Haaga, E., Kalfert, D., Ludvíková, M., & Kholová, I (2022). 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*, 66(2), 85–105. <https://doi.org/10.1159/000519757>
29. Kholová, I., Haaga, E., Ludvik, J., Kalfert, D., & Ludvikova, M (2022). Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP): Tumour Entity with a Short History. A Review on Challenges in Our Microscopes, Molecular and Ultrasonographic Profile. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(2), 250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020250>
30. Legesse, T., Parker, L., Heath, J., & Staats, P. N (2019). Distinguishing non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) from classic and invasive follicular-variant papillary thyroid carcinomas based on cytologic features. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 8(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.07.004>

31. Yan, L., Sethi, S., & Park, J. W (2019). Cytologic and clinical features of NIFTP: Can we diagnose based on preoperative fine-needle aspiration. *Diagnostic cytopathology*, 47(12), 1259–1266. <https://doi.org/10.1002/dc.24309>
32. Zhang, Z., Chhieng, D., Harshan, M., Zheng, X., & Zakowski, M (2019). Cytological features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Journal of the American Society of Cytopathology*, 8(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.07.007>
33. Tazeoglu, D., Dag, A., Esmer, A.C. *et al.* Is it Possible to Diagnose “Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features” Preoperatively?. *Indian J Surg Oncol* **14**, 368–375 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13193-022-01696-3>
34. Bongiovanni, M., Giovanella, L., Romanelli, F., & Trimboli, P (2019). Cytological Diagnoses Associated with Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasms with Papillary-Like Nuclear Features According to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 29(2), 222–228. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0394>
35. 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., & 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. <https://doi.org/10.1002/cncy.21631>
36. Anand, B., Ramdas, A., Ambrose, M. M., & Kumar, N. P (2020). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Cytohistological Study. *Journal of thyroid research*, 2020, 8095378. <https://doi.org/10.1155/2020/8095378>
37. Binboga, S., Gemici, E., & Binboga, E (2019). Thyroid Anatomy. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.85194
38. Ohri, A. K., Ohri, S. K., & Singh, M. P (1994). Evidence for thyroid development from the fourth branchial pouch. *The Journal of laryngology and otology*, 108(1), 71–73. <https://doi.org/10.1017/s0022215100125903>
39. Syed A Hoda, Kartik Viswanathan, Histology for Pathologists, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 153, Issue 2, February 2020, Page 285, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz158>
40. Stewart, W.B., Rizzolo, L.J (2012). Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Oertli, D., Udelsman, R (eds) *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23459-0_2
41. Rosai, J., DeLellis, R.A., Carcangiu, M.L., Frible, W.J., & Tallini, G (2014). Tumors of the thyroid and parathyroid glands.
42. Carcangiu M.L., 2012. Thyroid. In: Mills S.E (ed.). *Histology for Pathologists*. Lip pincott Williams & Wilkins Press, PA, USA, p. 1185–1207.
43. Allard R. H (1982). The thyroglossal cyst. *Head & neck surgery*, 5(2), 134–146. <https://doi.org/10.1002/hed.2890050209>
44. Roediger W. E (1973). A comparative study of the normal human neonatal and the canine thyroid C cell. *Journal of anatomy*, 115(Pt 2), 255–276.
45. Williams, E. D., Toyn, C. E., & Harach, H. R (1989). The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man. *The Journal of pathology*, 159(2), 135–141. <https://doi.org/10.1002/path.1711590208>
46. Syed A Hoda, Ami Patel, Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 149, Issue 6, June 2018, Page 548, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy016>
47. Singer P. A (1991). Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *The Medical clinics of North America*, 75(1), 61–77. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30472-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30472-2)
48. Pearce, E. N., Farwell, A. P., & Braverman, L. E (2003). Thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2646–2655. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021194>
49. Li, Y., Zhou, G., Ozaki, T. *et al.* Distinct histopathological features of Hashimoto’s thyroiditis with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* **25**, 1086–1097 (2012). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.68>
50. Hay, I.D (1985). Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clinic proceedings*, 60 12, 836–43 .

51. Basolo, F., Macerola, E., Poma, A. M., & Torregrossa, L (2023). The 5th edition of DSÖ classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*, 80(3), 470–476. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03336-4>
52. https://www.researchgate.net/publication/368576828_The_Impact_of_the_2022_DSÖ_Classification_on_of_Thyroid_Neoplasms_on_Everyday_Practice_of_Cytopathology
53. Christofer Juhlin, C., Mete, O., & Baloch, Z. W (2023). The 2022 DSÖ classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-Related Cancer*, 30(2), e220293. Retrieved May 21, 2024, from <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>
54. DSÖ Classification of Tumours of Endocrine Organs
DSÖ/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10
Edited by Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J
55. Shah J. P (2015). Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 13(4 Suppl 4), 3–6.
56. Nagataki, S., & Nyström, E (2002). Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 12(10), 889–896. <https://doi.org/10.1089/105072502761016511>
57. Erkinuresin, T. & Demirci, H (2020). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis*, 7(1), 61-66. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0039>
58. Bongiovanni, M., Faquin, W. C., Giovanella, L., Durante, C., Kopp, P., & Trimboli, P (2019). Impact of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP) on risk of malignancy in patients undergoing lobectomy/thyroidectomy for suspected malignancy or malignant fine-needle aspiration cytology findings: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 181(4), 389–396. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0223>
59. Boyd, L. A., Earnhardt, R. C., Dunn, J. T., Frierson, H. F., & Hanks, J. B (1998). Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *Journal of the American College of Surgeons*, 187(5), 494–502. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00221-x](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00221-x)
60. Huang, L. Y., Lee, Y. L., Chou, P., Chiu, W. Y., & Chu, D (2015). Thyroid fine-needle aspiration biopsy and thyroid cancer diagnosis: a nationwide population-based study. *PloS one*, 10(5), e0127354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127354>
61. Cengic, I., Tureli, D., Altas, H., Ozden, F., Bugdayci, O., & Aribal, E (2017). Effects of nodule characteristics on sampling number and duration of thyroid fine-needle aspiration biopsy: size does not matter, but cystic degeneration ratio does. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 58(3), 286–291. <https://doi.org/10.1177/0284185116649797>
62. Ali, S. Z., Baloch, Z. W., Cochand-Priollet, B., Schmitt, F. C., Vielh, P., & VanderLaan, P. A (2023). The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 33(9), 1039–1044. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>
63. Cibas, E. S., & Ali, S. Z (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 6(6), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>
64. Edmund S. Cibas, Syed Z. Ali, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 132, Issue 5, November 2009, Pages 658–665, <https://doi.org/10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA>
65. Bongiovanni, M., Spitale, A., Faquin, W. C., Mazzucchelli, L., & Baloch, Z. W (2012). The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*, 56(4), 333–339. <https://doi.org/10.1159/000339959>
66. Brandler, T. C., Zhou, F., Liu, C. Z., Cho, M., Lau, R. P., Simsir, A., Patel, K. N., & Sun, W (2017). Can noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration?. *Cancer cytopathology*, 125(6), 378–388. <https://doi.org/10.1002/cncy.21848>
67. Bizzarro, T., Martini, M., Capodimonti, S., Straccia, P., Lombardi, C. P., Pontecorvi, A., Larocca, L. M., & Rossi, E. D (2016). Young investigator challenge: The morphologic analysis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on liquid-based cytology: Some insights into their identification. *Cancer cytopathology*, 124(10), 699–710. <https://doi.org/10.1002/cncy.21777>

68. Maletta, F., Massa, F., Torregrossa, L., Duregon, E., Casadei, G. P., Basolo, F., Tallini, G., Volante, M., Nikiforov, Y. E., & Papotti, M (2016). Cytological features of "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" and their correlation with tumor histology. *Human pathology*, 54, 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.03.014>



EKLER

EK 1: ETİK KURUL BEYAN FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 24.05.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) tanılı olgularda ince iğne aspirasyon materyallerinin sitomorfolojik analizi ve sitolojik- histopatolojik korelasyonu			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğretim Üyesi Hatice Şeneldir- Dr Laman Samadova			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐	
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0329	Tarih: 24.05.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurulundan izin alınmıştır.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) tanılı olgularda ince iğne aspirasyon materyallerinin sitomorfolojik analizi ve sitolojik- histopatolojik korelasyonu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Şükrü Sadık ÖNER

EK 2: TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU

PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLERE SAHİP NON-İNVAZİV FOLİKÜLER TİROİD NEOPLAZMI (NIFTP) TANILI OLGULARDA İNCE İĞNE ASPIRASYON MATERYALLERİNİN SİTOMORFOLOJİK ANALİZİ VE SİTOLOJİK-HİSTOPATOLOJİK KOREL

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	<% 1
5	Lei Yan, Shenon Sethi, Ji-Weon Park. "Cytologic and clinical features of NIFTP: Can we diagnose based on preoperative fine-needle aspiration", Diagnostic Cytopathology, 2019 Yayın	<% 1
6	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1