



Kronik Lenfositik Tiroidit/Hashimoto Tiroiditli Hastalarının Sıvı Bazlı Preparatlarındaki Potansiyel Tuzaklar

Potential Pitfalls in Liquid-based Preparations of Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis / Hashimoto Thyroiditis

Canan SADULLAHOĞLU¹, Hülya TOSUN YILDIRIM¹, Döndü NERGİZ¹, Şenay YILDIRIM¹, Ahmet Şükrü ALPARSLAN², Bülent ÇEKİÇ², Cem SEZER¹

¹SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

²SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Canan SADULLAHOĞLU

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

E-posta: canan-rana@hotmail.com

Geliş tarihi \ Received : 05.07.2018

Kabul tarihi \ Accepted : 01.09.2018

Elektronik yayın tarihi : 21.01.2019

Online published

Bu makaleye yapılacak atf:

Cite this article as:

Sadullahoğlu C, Tosun Yıldırım H, Nergiz D, Yıldırım Ş, Alparslan AŞ, Çekiç B, Sezer C. Kronik lenfositik tiroidit/hashimoto tiroiditli hastalarının sıvı bazlı preparatlarındaki potansiyel tuzaklar. Akd Tıp D 2019; 5(3):467-75.

Canan SADULLAHOĞLU

ORCID ID: 0000-0001-8532-0289

Hülya TOSUN YILDIRIM

ORCID ID: 0000-0002-4973-0982

Döndü NERGİZ

ORCID ID: 0000-0002-8791-7713

Şenay YILDIRIM

ORCID ID: 0000-0002-1457-7957

Ahmet Şükrü ALPARSLAN

ORCID ID: 0000-0001-7083-5618

Bülent ÇEKİÇ

ORCID ID: 0000-0001-5031-5260

Cem SEZER

ORCID ID: 0000-0002-7592-5345

ÖZ

Amaç: Kronik lenfositik tiroidit/Hashimoto tiroidit (KLT/HT) tanılı hastalarının, tiroid lezyonlarını değerlendirmek amacıyla ince iğne aspirasyon ile elde edilen sitoloji materyallerine uygulanan sıvı bazlı sitoloji yönteminin tanı güçlüğü yaratan sitomorfolojik özellikleri saptamak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak bu çalışmaya 2014 ve Mayıs 2018 yılları arasında şüpheli nodül veya kozmetik amaçlı cerrahi operasyon geçiren 70 KLT/HT tanılı hastanın nodülüne ait tanısal ince iğne aspirasyon biyopsisi dahil edildi. Olguların histolojik ve sitolojik tanıları yeniden gözden geçirildi. Sıvı bazlı preparatlarındaki sitomorfolojik özellikler incelendi ve histolojik tanılarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Olgularımızın %52'si benign, %38'i ara sitolojik kategori (önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi ve malignite şüpheli) ve %10 malign sitoloji olarak raporlandı. Reaktif lenfoid hücre olguların %84'ünde az miktarda izlenirken kolloid ise olguların %50'inde saptandı. Papiller karsinom tanılı olguların %69'unda intranükleer psödoinklüzyon ve tamamında nükleer kontur düzensizliği mevcuttu.

Sonuç: Sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulanan sitolojik materyallerde, kolloid ve inflamatuvar hücrelerinin azalması olguların ara sitolojik kategori olarak yorumlanmasına ve gereksiz cerrahiye neden olurken temiz zemin sayesinde nükleer detayı daha rahat değerlendirmemizi sağlayarak KLT/HT'li hastalarda malign lezyonların tanılabilirliğini artırdığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Sure Path, Sıvı bazlı sitoloji, Tiroid ince iğne aspirasyon

ABSTRACT

Objective: Our study aim to determine the cytomorphologic features that cause diagnostic difficulties with the liquid-based cytology method applied to cytological materials obtained by fine needle aspiration to evaluate thyroid lesions of chronic lymphocytic thyroiditis / Hashimoto thyroiditis (CLT/HT) patients.

Material and Methods: This study retrospectively included diagnostic fine needle aspiration biopsies from the nodules of 70 CLT/HT patients who had undergone surgery for a suspicious nodule or cosmetic surgery between 2014 and May 2018. Histological and cytological diagnoses of the cases were reviewed. Cytomorphological features of liquid-based preparations were evaluated and compared with the histological diagnoses.

Results: Fifty-two percent of our cases were reported as benign, 38% were in the indeterminate cytological category (atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm, suspicious for malignancy) and 10% had malignant cytology. Reactive lymphoid cells were observed in 84% of the cases and colloid in 50% of the cases. Intranuclear pseudoinclusion was present in 69% of the cases. Nuclear contour irregularity was detected in all papillary carcinoma cases.

Conclusion: We think that cleaner background in cytological material prepared with the liquid-based cytology method allows us to evaluate the nuclear detail more easily, thereby increasing the diagnostic accuracy of malignant lesions, in patients with CLT/HT while the decrease of colloid and inflammatory cells causes interpretation of cases as belonging to the intermediate cytological category and results in unnecessary surgery.

Key Words: Sure Path, Liquid based cytology, Thyroid fine needle aspiration

DOI: 10.17954/amj.2019.1306

GİRİŞ

Kronik lenfositik tiroidit /Hashimoto Tiroiditi (KLT/HT), etiyojeninde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünölen tiroid foliköl epitel hücrelerinin yıkımı ve ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterize otoimmün hastalıktır (1). Bu olgularda izlenen diferansiye tiroid karsinom ve lenfomamın, kronik lenfositik tiroidit ile ilişkili olduğu bildirilsede tam olarak gösterilememiştir (2,3). Histolojik olarak tiroid parankimini infiltre eden germinal merkezde içeren lenfoid foliküller, lenfoplasmositik infiltrasyon, tiroid foliköl epitel hücreleri ve Hürthle hücreleri (onkositik hücre, Askanazy hücresi) izlenir. Ayrıca foliköl epitel hücrelerini infiltre eden lenfositlerle karakterli lenfoepitelyal hücre grupları da saptanabilir. Minimal kronik inflamasyon izlenen alanlardaki foliküller epitel hücreler nispeten normal iken lenfoid foliküle komşu tiroid foliköl epitel hücrelerinde ise papiller karsinomda gözlenen nükleer berraklaşma ve nadir yanıklanma gibi nükleer değışiklikleri andıran ve “foliküller epitelial displazi” olarak tanımlanan bulgular gözlenebilir (3,4). Histolojik olarak foliküller epitelial displazi odakları infiltratif büyüme paterni, stromal desmoplazi, intranükleer psödoinklüzyonlar içermemesiyle papiller karsinomdan ayrılırlar (3). KLT/HT tanısı hastaların klinik verileri değerlendirilerek kolayca yapılır (5). Ancak bu hastalarda nodöl oluşumu ya da tiroid hacminde artış saptanırsa ince iğne aspirasyon yöntemi uygulanır (6).

İnce İğne aspirasyon (İİA) sitolojisi, güvenilir, minimal invaziv olması nedeniyle tiroid nodüllerini değerlendirmek amacıyla sık kullanılan tanı yöntemidir. Tiroid neoplazmlarını tanımlamada sensitivitesi oldukça yüksektir (5, 7). Fakat tiroidin bazı benign lezyonlarında sitolojik atipinin izlenmesi ya da sitolojik örneklere uygulan sitolojik yöntem göre değışen artefaktlar (kan pıhtısı, nükleer kontur düzensizliği) nedeniyle yanlış pozitif sonuç raporlanabilir (5). KLT/HT, İİA sitolojilerinde yanlış pozitiflik nedenlerinden biridir (5). Sitomorfolojik olarak genellikle polimorfik lenfoid infiltrat, tiroid foliköl epitel hücresi ve Hürthle hücreler izlenir. KLT/HT’de foliküller epitel hücrelerinde izlenen reaktif atipi ve fibroepitelyal displazi alanları, şüpheli nodöl ya da nodöl benzeri yapıları değerlendirmek amacıyla uygulanan ince iğne aspiratlarında tanısal zorluğa neden olabilir (3,4). Ayrıca, Hürthle hücreler ya da lenfoid hücreler baskın olduğu zaman Hürthle hücreli neoplazm (HHN) ve lenfoproliferatif hastalıklardan ayırt etmek zor olabilir (6,8).

Sıvı bazlı sitoloji (SBS) yöntemi, aslında jinekolojik sitolojiler için geliştirilmiş olup yetersiz fiksasyon, havada kuruma artefaktı ve kan ile hücrelerin örtölmesi gibi taniya engel olan faktörleri büyük oranda elimine etmesi nedeniyle günümüzde non-jinekolojik sitolojik materyallere de sıklıkla uygulanmaktadır (9). Bu yöntemin diğer bir üstünlüğü ise işlem sonrası kalan sitolojik materyallere ileri inceleme

(immunohistokimyasal ve moleküler gibi) yöntemlerinin uygulanabilmesidir. Günümüzde, FDA onaylı Thin Prep (TP) (Cytoc Corp., Marlborough, MA, ABD) ve SurePath (SP) (TriPath Imaging, Inc., Burlington, NC, ABD) sık kullanılan sıvı bazlı yöntemidir (9-11). Sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile oluşturulan preparatlarda, zeminin temiz olması hücrelerin daha iyi değerlendirilmesini sağlarken işleme bağlı gerçekleşen hücresel büzüşme ve nükleer kontur düzensizliği yanlış taniya neden olabilir (7,12,13). Sıvı bazlı sitoloji yöntemi özellikle zemin artefaktlarını ortadan kaldırmak için geliştirildiğinden bu yöntemle oluşturulan preparatlarda KLT/HT’nin tanımlamanın zor olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi tam aksini savunanlar da vardır (8,10,14,15). Literatürde bildiğimiz kadarıyla KLT/HT’li hastaların genellikle konvansiyonel yayma preparatlarındaki sitomorfolojik özelliklerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (5, 16).

Çalışmamızın amacı, KLT/HT’li olguların tiroid ince iğne aspirasyon örneklerinin sıvı bazlı preparatlarındaki non-neoplastik, benign ve malign neoplazm ayırımında tanı zorluğuna neden olan sitomorfolojik özellikleri tanımlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif olarak 2014 ve Mayıs 2018 yılları arasında şüpheli nodöl veya kozmetik amaçlı cerrahi operasyon geçiren hastaların Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji kliniğindeki dosyalarına hastane bilgi sistemi yardımıyla ulaşıldı. Olguların yaşı, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelendi. KLT/HT tanısı klinik ve serolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Preoperatif sitoloji tanısı olan KLT/HT’li hastalar tespit edildi. İyi tespit edilmemiş, boya kalitesi iyi olmayan, en az 10 tiroisit hücresinden oluşan 6 hücre grubu ve çok sayıda inflamatuvar hücre içermeyen hastalar tanısal olmayan sitoloji olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı. Çalışmaya preoperatif sitoloji tanısı olan 70 KLT/HT’li hastanın nodölüne ait tanısal ince iğne aspirasyon biyopsisi dahil edildi. Çalışma için etik kurul kararı alındı (kurul no: 2018-112 114).

Sitolojik örnekler, ultrasonografi eşliğinde 21 gauge’lik iğne yardımıyla soliter nodülden veya multipl nodülü olanlarda, sonografik olarak malignensi özelliği en yüksek olan nodülden alındı. İşlem sonrasında iğne, 10 ml’lik Sure Path vialı içerisinde bulunan koruyucu solüsyon ile yıkandı. Daha sonra sitolojik örnekler patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında sitolojik örneklere üretici firmanın talimatlarına göre sıvı bazlı sitoloji yöntemi (Sure Path) uygulandı ve PAP boyası ile boyandı.

Hastaların cerrahi materyalleri patolog tarafından yeniden gözden geçirildi ve histolojik tanıları Dünya Sağlık Örgütü 2017 sınıflamasına göre yeniden raporlandı. Sitopatolog

tarafından cerrahi tanıları bilinmeksizin 2017 Bethesda sistemine göre sitolojik tanıları; Bening sitoloji, önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ) (veya FN/FNŞ, Hürthle hücreli tip), malignite şüphesi ve malign sitoloji olarak tekrar raporlandı. Ayrıca tüm nodüllerin sıvı bazlı preparatlarındaki genel sitolojik özellikler ile papiller karsinomu destekleyen sitolojik özellikler incelendi. Bu kriterler; baskın patern (3 boyutlu ve/veya tek katlı yassı tabakalar, papilla/papiller benzeri ve mirofoliküler yapılar), koloidin kalitesi (katı/sıvı), koloidin miktarı (az/fazla), lenfoepitelyal hücre grubu, lenfoid, onkositik ve multinükleer hücre varlığı ile folikül epitelyum hücrelerinin boyutu (<2 lenfosit, 2-3 lenfosit, >3 lenfosit), kromatin yapısı (tozsuz, ince granüler), periferik yerleşimli nükleol (var/yok, varsa odaksal ya da yaygın), nükleer yarıklanma (var/yok, varsa odaksal ya da yaygın), nükleer kontur (düzenli/düzensiz, düzensiz ise odaksal ya da yaygın), İntranükleer psödoinklüzyon olup olmadığı incelendi. Ayrıca sitolojik olarak FN/FNŞ, hürthle hücreli tip tanı olgular Hürthle hücreli neoplazm kriterleri açısından (folikül epitel ve onkositik hücre ve zemin özellikleri) değerlendirildi.

Çalışma verilerinin analizinde Windows SPSS 17.0 programında hastaların histolojik tanılarındaki izlenen sitomorfolojik özellikleri tanımlamak için çapraz tablo yapıldı. Bu tablolarda lezyonlarda izlenen sitomorfolojik özelliğin bulunma yüzdesi belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 70 hastanın, 68'i (%97) kadın ve 2'si (%3) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 45,2 ±11 iken, yaş dağılımı 23-81 aralığında değişmekteydi. Nodüllerin

çapları 0,5 ile 9 cm arasında olup ortalama çapı 2,7 idi.

KLT/HT'li 70 olgunun 44'ü foliküler nodüler hiperplazi (FNH), 1'i Hürthle hücreli adenom (HHA), 3'ü enkapsüle malignite potansiyeli belirsiz tümör (EMPBT) (1'i malignite potansiyeli belirsiz tümör, 2'i malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör) ve 13'ü papiller karsinom olarak sınıflandırıldı. Sadece 9 olguda hashimoto tiroiditi dışında lezyon izlenmedi (Tablo I).

Olguların %52'si benign, %38'i ara sitolojik kategori (ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ, MŞ) ve %10 malign sitoloji olarak raporlandı. Hem malign sitoloji hem de malignite şüpheli olgularda malignite riski %100 idi (Tablo I).

Papilla/papilla benzeri yapılar papiller karsinom olgularının %53'ünde izlenirken FNH olgularının %4'ünde saptandı (Şekil 1A,B). KLT/HT, HHA ve EMPBT'lerde 3 boyutlu ya da tek tabakalı düzenlenim gösteren (bal peteği) yapılar izlendi. Tüm olguların %50'ünde kolloid izlenmezken kolloid izlenen 35 olgunun %80'i (28/35) az miktarda ve %62'si (22/35) ise sadece yoğun kolloid içermekteydi (Şekil 2 A,B).

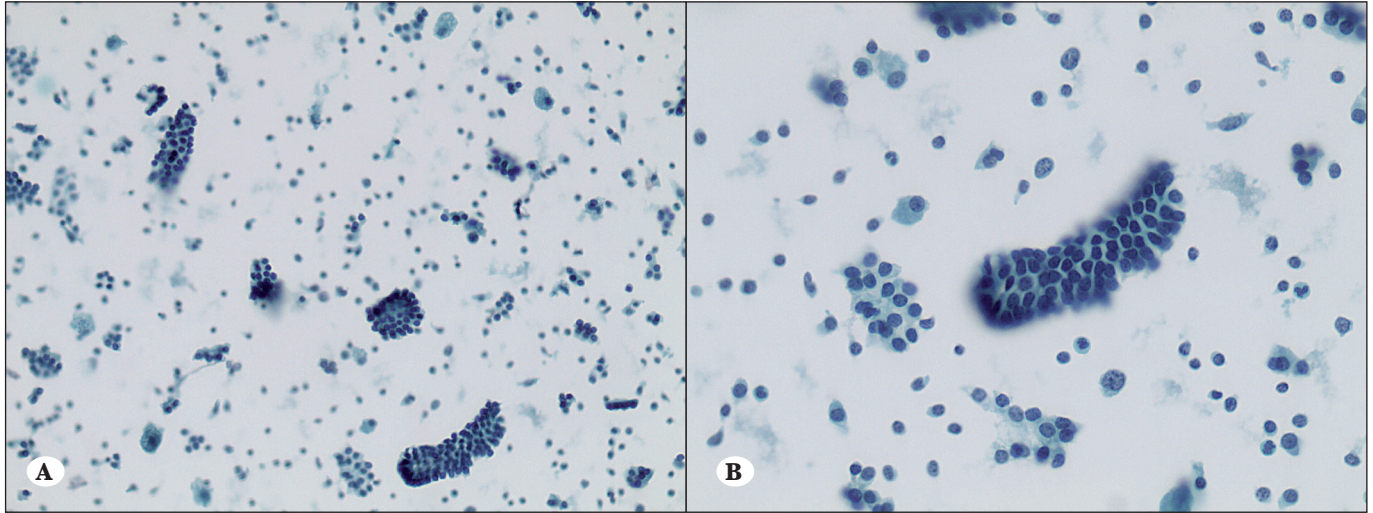
Polimorfik ve reaktif lenfosit yoğunluğu olguların %84'ünde (59/70) az miktardaydı. Lenfoepitelyal hücre grubu 9 HT tanı olgunun 2'inde izlendi (Tablo II).

Papiller karsinom olgularının %53'ünün (7/13) nükleus boyutu lenfositin üç katından büyük iken tiroidin benign ve EMPBT'lerinde üçün altındadır. Tozsuz kromatin yapısı ve bazı folikül epitel hücre gruplarında periferik yerleşimli nükleol varlığı sırasıyla papiller karsinomlarda, EMPBT, HT ve FNH'li olgularda %76 (10/13), %66 (2/3), %12 (1/8), %2 (1/43) oranında izlendi. Nükleer yarıklanma, sadece papiller karsinom tanı olgularda ve bunların

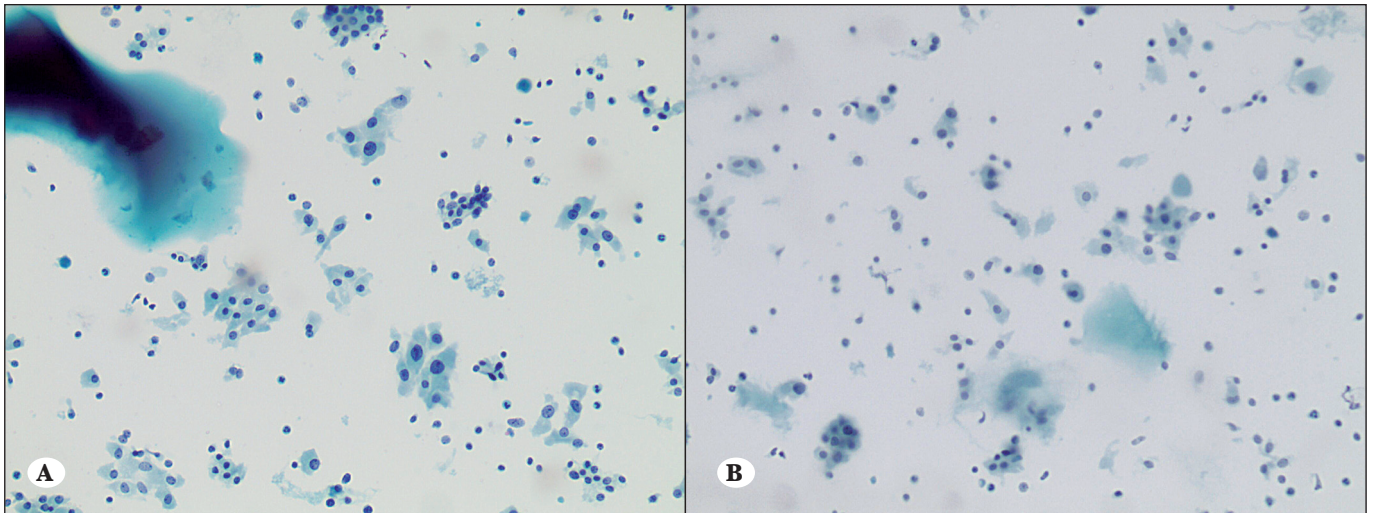
Tablo I: Olguların sitolojik tanılarıyla histolojik tanıların karşılaştırılması.

Sitolojik Tanı	Histolojik Tanı						Toplam
	FNH n (44)	HHA n (1)	HT n (9)	MPBFT n (1)	MPBİDT n (2)	PK n (13)	
Benign	34	0	2	0	0	0	36 (%52)
ÖBA/ÖBFL	5	0	4	1	2	0	12 (%18)
FN/FNŞ	1	0	0	0	0	0	9 (%12)
Hürthle hücreli tip	4	1	3	0	0	0	
Malignite Şüpheli	0	0	0	0	0	6	6 (%8)
Malign Sitoloji	0	0	0	0	0	7	7 (%10)

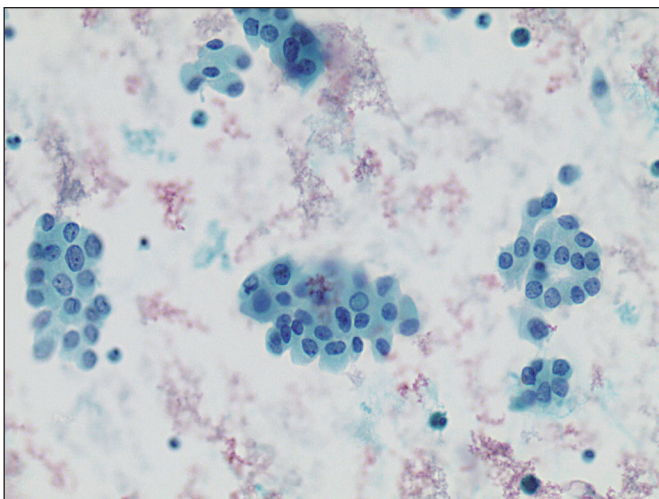
ÖBA/ÖBFL: Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon, **FN/FNŞ:** Foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, **FNH:** Foliküler nodüler hiperplazi, **HHA:** Hürthle hücreli adenom, **HT:** Hashimoto tiroidit, **MPBFT:** Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, **MPBİDT:** Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör, **PK:** Papiller karsinom.



Şekil 1: Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon **A)** Papilla benzeri yapılar (PAP x100). **B)** Nükleolü belirsiz hafif nükleer kontur düzensizliği ve üst üste binme izlenen hücre grubu (histopatolojik tanısı foliküler noduler hiperplazi) (PAP x400).



Şekil 2: Benign **A)** Hürthle hücreleri ve yoğun kolloid (PAP x400). **B)** Sulu kolloid (PAPx400).



Şekil 3: Papiller karsinom tanılı hasta belirgin nükleer kontur düzensizliği, intranükleer inklüzyon ve nükleer yarıklanma (PAP x400).

%92'sinde (12/13) odaksal olarak saptandı. Nükleer kontur düzensizliği FNH'lerin %11,3 (5/44), HT'lerin %33 (3/9), EMPBT'lerin ve papiller karsinom olgularının tamamında izlendi. Papiller karsinom olgularının %38'inde (5/13) nükleer kontur düzensizliği odaksal iken %62'inde (8/13) yaygındı. İntranükleer psödoinklüzyon ise sadece papiller karsinom olgularının %69'unda (9/13) saptandı (Şekil 3) (Tablo III).

FN/FNŞ, hürthle hücreli tip olarak raporlanan 9 olgunun çoğunda zeminde az miktarda kolloid ve polimorfik lenfoid hücre izlenirken sadece iki olguda nükleer kontur düzensizliği saptandı (Şekil 4 A,B) (Tablo IV).

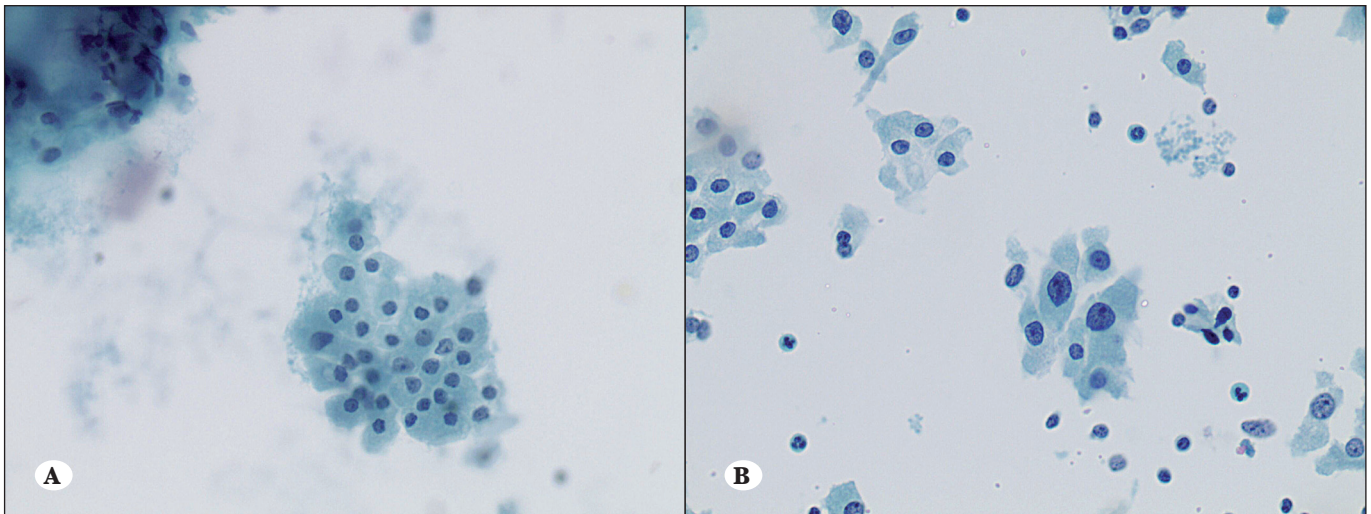
TARTIŞMA

İnce iğne aspirasyon yöntemi, KLT/HT'li hastaların lezyonlarını değerlendirmede ilk tercih edilen yöntemdir. Yayma preparatların, KLT/ HT ve tiroid lezyonlarını

Tablo II: Olguların sıvı bazlı preparatlarındaki folikül hücrelerinin nükleer özellikleri ve histolojik tanıları.

Nükleer Sitomorfolojik Özellikler	Histolojik Tanı							
	FNH n (44)	HHA n (1)	HT n (9)	MPBFT n (1)	MPBİDT n (2)	PK n (13)		
Nükleer boyut	<2 lenfosit	42	-	7	-	2	-	
	2-3 lenfosit	2	1	2	1	-	6	
	>3 lenfosit	-	-	-	-	-	7	
Kromatin yapısı	Tozsuz	1	-	1	1	1	10	
	Uniform granüler	43	1	8	-	1	3	
Periferik yerleşimli nükleol	Yok	43	1	8	-	1	3	
	Var	Odaksal (<%50)	1	-	1	1	1	10
		Yaygın (>%50)	-	-	-	-	-	-
Nükleer yarıklanma	Yok	44	1	9	1	2	1	
	Var	Odaksal (<%50)	-	-	-	-	-	12
		Yaygın (>%50)	-	-	-	-	-	-
Nükleer kontur	Düzenli	39	-	6	1	-	-	
	Düzensiz	Odaksal (<%50)	5	1	3	-	2	5
		Yaygın (>%50)	-	-	-	-	-	8
İntranükleer Psödoinklüzyon	Var	-	-	-	-	-	9	
	Yok	-	-	-	-	-	4	

FNH: Foliküler nodüler hiperplazi, HHA: Hürthle hücreli adenom, HT: Hashimoto tiroidit, MPBFT: Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, MPBİDT: Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör, PK: Papiller karsinom.



Şekil 4: Foliküler neoplazm/foliküler neoplazm şüphesi **A)** Temiz zeminde nükleolü belirgin ve nükleer kontur düzensizliği izlenen hürthle hücreleri (PAP x400). **B)** Büyük hücre displazisi (histopatolojik tanısı Hashimoto tiroidit) (PAP x400).

Tablo III: Hashimoto tiroiditli olguların sıvı bazlı preparatlardaki zemin, patern özellikleri

Sitomorfolojik Özellikler	Histolojik Tanı							
	FNH n (44)	HHA n (1)	HT n (9)	MPBFT n (1)	MPBİDT n (2)	PK n (13)		
Baskın Patern	3 boyutlu hücre grubu	41	1	9	1	2	6	
	Papiller /Papiller benzeri	2	-	-	-	-	7	
	Mikrofoliküler	1	-	-	-	-	-	
	Papiller/Mikrofoliküler	-	-	-	-	-	-	
Kolloidin Kalitesi	Kolloid Yok	18	-	4	1	1	11	
	Var	Sulu	4	-	1	-	-	1
		Yoğun	18	-	2	-	1	1
		Sulu/Yoğun	4	1	2	-	-	-
Kolloidin Miktarı	Kolloid Yok	18	-	4	1	-	11	
	Var	Az	24	-	1	-	1	2
		Fazla	2	1	4	-	-	-
Hürtle hücre varlığı	Var	13	1	7	1	1	-	
	Yok	21	-	2	-	1	13	
Polimorfik veya reaktif Lenfosit hücre yoğunluğu	Az	38	1	6	-	1	13	
	Çok	6	-	3	1	1	-	
Multinükleer Dev hücre	Var	3	-	2	-	-	4	
	Yok	41	-	7	2	2	9	
Lenfoepitelal Hücre grubu	Var	-	-	2	-	-	-	
	Yok	44	-	7	2	2	13	

FNH: Foliküler nodüler hiperplazi, HHA: Hürtle hücreli adenom, HT: Hashimoto tiroidit, MPBFT: Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, MPBİDT: Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör, PK: Papiller karsinom.

tanımlamadaki sensitivitesi %90'nın üzerindedir (17-19). KLT/ HT'li olguların aspiratlarında, hiperplazinin genel sitolojik özellikleri veya bol kolloid izlendiğinde lezyon kolayca tanımlanırken bazı olgularda izlenen nükleer irileşme, yarıklanma ve hatta intranükleer psödoinklüzion gibi papiller nükleer karsinom benzeri sitolojik özelliklere sahip atipik hücrelerin varlığında ise yanlış tanıya neden olabilmektedir (6,18,19).

Sıvı bazlı sitoloji yöntemleri, günümüzde non jinekolojik sitolojik örneklerle de sıklıkla konvansiyonel yayma preparatlarla birlikte kullanılmaktadır. İşlem sırasında zemindeki lenfositleri azaltması dezavantaj olarak tanımlanırken temiz zemin ve iyi fiksasyon nedeniyle folikül epitel hücrelerinin daha iyi izlendiği, çıplak nükleus ve lenfosit ayırımının daha kolay yapıldığı bildirilmiştir (10). Yapılan bazı çalışmalarda HT ve tiroid lezyonlarının konvansiyonel yaymalara göre daha yüksek oranda tanımlandığı bildirilmiştir (10). Günlük pratikte, tiroid lezyonlarının ince iğne aspiratlarının %60-80'i benign olarak raporlanırken %3-5'i malign sitoloji olarak raporlanır. Ara sitolojik kategori ise (ÖBA/ÖBFL,

FN/FNŞ, MŞ) tüm aspiratların %30'unu oluşturur (20). Haberal ve ark. tiroid İİA'ların tanısal zorlukları tanımlamayı amaçlayan çalışmalarında 23 HT'li hastanın %78'ini benign sitoloji olarak raporlarken çalışmamızda 70 HT'li olgularımızın % 51 benign sitoloji olarak tanımlandı. Olgularımızın %38'i (27/70) ara sitolojik kategori olarak raporlanmış olup günlük pratik uygulamaya göre biraz yüksektir. Benign sitolojik kategorimizin düşük, ara sitolojik kategorimizin biraz yüksek olmasının nedeni sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulanan preparatlarda işlem sırasında kolloidin ve lenfoid hücrelerin azalmasına ve folikül epitellerinde nükleer kontur düzensizliğine sebep olmasına bağlı olabilir. Ayrıca olgularımızın %84'ünde (59/70) lenfosit yoğunluğu az miktarda olmasına rağmen histolojik tanısı papiller karsinom olan 13 olgumuz malignite şüpheli ve malign sitoloji olarak raporlanmıştır. Malignite şüpheli olgulardaki malignite riskinin literatürdeki konvansiyonel sitolojilere göre tanımlanandan yüksek olmasının nedeni sıvı bazlı preparatlarda zeminin oldukça temiz olması ve bu yüzden foliküler hücrelerin nükleer detayını daha kolay tanımlamamıza bağlı olabilir.

Tablo IV: Foliküler neoplazm/ foliküler neoplazm şüphesi, Hürtle hücreli tip tanı olguların sitolojik özellikleri.

Histolojik Tanıları	Sitolojik Özellikleri		
	Folikül Epitel	Onkositik hücre ve grupları	Zemin Özellikleri
1. Olgu (Foliküler Nodüler Hiperplazi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Düzgün nükleer kontur -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi yok -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid yok • Lenfoid hücre az
2. Olgu (Foliküler Nodüler Hiperplazi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Odaksal nükleer kontur düzensizliği 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Odaksal nükleer kontur düzensizliği -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi yok -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid katı az • Lenfoid hücre az
3. Olgu (Foliküler Nodüler Hiperplazi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Düzgün nükleer kontur -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi yok -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid yok • Lenfoid hücre az
4. Olgu (Foliküler Nodüler Hiperplazi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Düzgün nükleer kontur -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi yok -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid yok • Lenfoid hücre az
5. Olgu (Hürtle Hücreli Adenon)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Odaksal nükleer kontur düzensizliği 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Odaksal nükleer kontur düzensizliği -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi yok -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid Sulu/yoğun bol • Lenfoid hücre az
6. Olgu (Hashimoto Tiroiditi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Odaksal nükleer kontur düzensizliği -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi var -Transgressing damar var 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid Sulu/yoğun az • Lenfoid hücre az
7. Olgu (Hashimoto Tiroiditi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Düzgün nükleer kontur -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi var -Transgressing damar var 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid yok • Lenfoid hücre çok
8. Olgu (Hashimoto Tiroiditi)	<ul style="list-style-type: none"> • Uniform kromatin • Düzgün nükleer kontur 	<ul style="list-style-type: none"> -Nükleolu belirgin -Odaksal nükleer kontur düzensizliği -Küçük hücre displazisi yok -Büyük hücre displazisi var -Transgressing damar yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloid yok • Lenfoid hücre az

Literatürde yanlış negatiflik oranı %0-3 ve yanlış pozitiflik oranı %0-9 olarak bildirilmiştir (6, 21-23). Kesin tanısı histolojik olarak yapılabilen EMPBFT ve HHA tanılı olgular dışlandığında yanlış negatif ve pozitif olgumuzda yoktur.

Genel olarak tiroid ince iğne aspiratlarına ait preparatlarda bol koloidin izlenmesi benign nodül lehine yorumlanırken artmış hücresellik neoplazi yönünde değerlendirilir (24). Bizim çalışmamızda tüm olgularımızın yarısında koloid izlenmedi. İzlenen olguların %80'inde (28/35) az

miktarda kolloid ve %62'side (22/35) sadece yoğun kolloidten oluşmaktaydı. Afify ve ark. TP preparatlarını değerlendirdiği çalışmalarında bizimle benzer şekilde sulu ve kolloid miktarının azaldığını ve izlenen koloidin ise daha çok yoğun kolloidten oluştuğunu bildirmişlerdir (24). şahin ve ark. 180 tiroid lezyonun konvansiyonel yayma ve Sure Path preparatlar ile karşılaştırdığı çalışmada sulu koloidin daha az izlendiği rapor etmişlerdir (10).

Tiroid kanserini tanımlamada hücre kümelerinin yapısal ve sitolojik özellikleri tiroid kanserini tanımlamada zemin özelliklerinden daha önemlidir (24). Normal folikl epitel hücreleri lenfosit/eritrosit byklğindedir. nceki çalışmalarda sıvı bazlı preparatlarda papiller yapıların, nükleer yarıklanma ve intranükleer psdoinklzyonların nadir görüldüğü bildirilmiştir (24,25). Çalışmamızda Papilla/papilla benzeri yapılar papiller karsinom olgularının %53'inde saptandı. Yine papiller karsinomlu olguların %69'unda psödoinklüzyon ve %92'inde odaksal nükleer yarıklanma izlenirken benign ve EMPBFT'de izlenmedi.

Bethesda raporlama sistemine göre kolloidten fakir sadece ya da neredeyse tümü hürthle hücrelerden oluşan preparatlar FN/FNş, Hürthle hücreli tip olarak raporlanır (26). Ayırıcı tanıda tiroidin benign hastalıkları (HT, hürthle hücre metaplazisi içeren foliküler nodüler hiperplaziler) yanı sıra Hürthle hücreli adenom/karsinom gibi sitolojik olarak tanımlanamayan ancak histolojik olarak vasküler ve kapsüler invazyonun gösterilmesi ile tanımlanan

neoplazileri yer alır (26). Klinik yaklaşım lobektomidir fakat malignite riskini değerlendirmek için moleküler test yapılabilir (26-28). Foliküler neoplazm, özellikle zeminde az lenfoid hücrelerinin izlendiği olgularda sitolojik olarak tanımlamak zordur (8, 19). FN/FNş, Hürthle hücreli tip olarak raporladığımız 8 olgumuzun sadece biri HHA idi. Bu olgunun sıvı bazlı preparatında lenfositten fakir ve bol kolloid içeren zemin ve foliküler epitel hücrelerinde odaksal nükleer kontur düzensizliği izlendi. Bol koloidin görülmesi Hürthle hücreli neoplazmı dışlamamaktadır. HHN açısından sayımız yetersiz olsa da yapılan çalışmalarda HHN'lerde bol kolloid miktarı gösterilmiştir (29). Sıvı bazlı preparatlarda onkositik hücrelerin nükleol belirginliği geniş vakuolize sitoplazmalı olarak görülürken bu hücrelerde bu yöntemle nükleer kontur düzensizliği izlenebileceği bildirilmiştir (6). Bizim sitomorfolojik bulgularımız literatürle benzerdir.

SONUÇ

Benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında ne yapısal patern ne de tanısal nükleer özelliklerin hiçbiri tek başına spesifik değerildir. Ayrıca, doğru tanı için sitolojik örneklerin morfolojik detayı en iyi gösteren yöntem ile hazırlanması önemlidir. Sıvı bazlı sitoloji yönteminin, kronik lenfositik tiroiditli hastaların lezyonlarını değerlendirmede zemin özelliklerini azaltması dezavantaj olsa da, temiz bir zeminde nükleer detayı net bir şekilde değerlendirmemizi sağlaması tiroid ince iğne aspiratlarına uygulanabilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baser H, Ozdemir D, Cuhaci N, Aydin C, Ersoy R, Kilicarslan A, Cakir B. Hashimoto's thyroiditis does not affect ultrasonographical, cytological, and histopathological features in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Pathology* 2015;26:356-64.
2. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;321:94-102.
3. Chui MH, Cassol CA, Asa SL, Mete O. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: Morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis. *Virchows Archiv* 2013;462:557-63.
4. Hasan G. Tmral olmayan tiroid patolojileri. İinde: Dizbay Pak S, Skmenser C, ed. *Endokrin organ patolojisi*. 1. basım. İzmir: O'Tıp Kitabevi, 2017:33-56.
5. Harvey AM, Truong LD, Mody DR. Diagnostic pitfalls of Hashimoto's/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. *Acta Cytol* 2012;56(4):352-60.
6. Elsheikh TM, Cochand-Priollet B, Won Hong S, Sidawy MK. Benign. In: Ali SZ, Cibas ES, eds. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. 2nd ed. Cham: Springer Press, 2018:19-48.
7. Duncan LD, Forrest L, Law WM, Hubbard E, Stewart LE. Evaluation of thyroid fine-needle aspirations: Can ThinPrep be used exclusively to appropriately triage patients having a thyroid nodule? *Diagnostic Cytopathology* 2011;39(5):341-8.
8. Cochand-Priollet B, Prat JJ, Polivka M, Thienpont L, Dahan H, Wassef M, Guillausseau PJ. Thyroid fine needle aspiration: The morphological features on ThinPrep® slide preparations. Eighty cases with histological control. *Cytopathology* 2003;14:343-9.

9. Chong Y, Ji S-J, Kang CS, Lee EJ. Can liquid-based preparation substitute for conventional smear in thyroid fine-needle aspiration? A systematic review based on meta-analysis. *Endocrine Connections* 2017;6:817-29.
10. Sahin D, Yilmazbayhan D, Firat P, Hacisalihoglu U, Kirimlioglu S, Celenk E, Arslan E. Comparison of conventional cytology and SurePath in split thyroid fine needle aspiration materials. *Cytopathology* 2017;28:291-8.
11. Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta cytologica* 2011;55:389-400.
12. Lee JS, Choi H-S, Park IA, Ryu HS. Liquid-based fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: logistic regression analysis with conventional and new cytomorphic features. *Acta Cytologica* 2013;57:233-40.
13. Chong Y, Baek KH, Kim JY, Kim TJ, Lee EJ, Kang CS. Comparison of EASYPREP® and SurePath® in thyroid fine-needle aspiration. *Diagnostic Cytopathology* 2016;44:283-90.
14. Nagarajan N, Schneider EB, Ali SZ, Zeiger MA, Olson MT. How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens. *Thyroid* 2015;25:308-13.
15. Saleh HA, Hammoud J, Zakaria R, Khan AZ. Comparison of Thin-Prep and cell block preparation for the evaluation of Thyroid epithelial lesions on fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal* 2008;5:3.
16. Singh N, Kumar S, Negi VS, Siddaraju N. Cytomorphologic study of Hashimoto's thyroiditis and its serologic correlation. *Acta Cytologica* 2009;53:507-16.
17. Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM, Villanueva RR. Hashimoto's thyroiditis: cytodagnostic accuracy and pitfalls. *Diagnostic Cytopathology* 1997;16:531-6.
18. Ravinsky E, Safneck JR. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspirates. *Acta Cytologica* 1988;32:854-61.
19. Kapan M, Onder A, Girgin S, Ulger BV, Firat U, Uslukaya O, Oguz A. The reliability of fine-needle aspiration biopsy in terms of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis. *International Surgery* 2015;100:249-53.
20. Galera-Davidson H, Gonzalez-Campora R. Thyroid. In: Bibbo M, Wilbur DC, eds. *Comprehensive Cytopathology*. 4th ed. London: Elsevier Press, 2015:511-44.
21. Bakhos R, Selvaggi SM, DeJong S, Gordon DL, Pitale SU, Herrmann M, Wojcik EM. Fine-needle aspiration of the thyroid: Rate and causes of cytohistopathologic discordance. *Diagnostic Cytopathology* 2000;23:233-7.
22. Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, Evans DB. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *American Journal of Surgery* 2003;186:702-10.
23. Ruben Harach H, Zusman SB, Saravia Day E. Nodular goiter: A histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology* 1992;8:409-19.
24. Afify AM, Liu J, Al-Khafaji BM. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep®. *Cancer Cytopathology* 2001;93:179-86.
25. Mesonero C, Sickel J. Thyroid fine needle aspiration: a comparison of thin-layer slide preparation with conventional smears. *Acta Cytol* 1993;37:795.
26. Faquin WC, Michael CW, Renshaw AA, Vielh P. Follicular neoplasm, hürthle cell (Oncocytic) type/suspicious for a follicular neoplasm, hürthle cell (Oncocytic) type. In: Ali SZ, Cibas ES, eds. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. 2nd ed. Cham: Springer Press, 2018:81-100.
27. Kwon H, Kim WG, Eszlinger M, Paschke R, Song DE, Kim M, Shong YK. Molecular diagnosis using residual liquid-based cytology materials for patients with nondiagnostic or indeterminate thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism* 2016;31:586-91.
28. Kasper KA, Stewart J 3rd, Das K. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules with Hürthle cells: Cytomorphologic predictors for neoplasms, improving diagnostic accuracy and overcoming pitfalls. *Acta Cytologica* 2014;58:145-52.
29. DeMay R. *The Art and Science of Cytopathology*, 2th ed. Chicago: ASP, 2012:830-942.