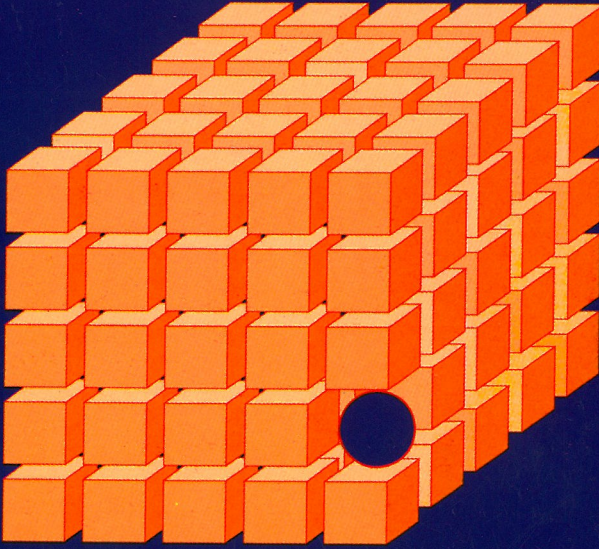


Kanser Tanısında Sitopatolojinin Rolü ve İnce İğne Aspirasyon Ünitesinin Fonksiyonu

TÜRKİYE' DE ve DÜNYADA SİTOPATOLOJİNİN GELİŞİMİ ve
ORGANİZASYON MODELLERİ ÜZERİNE BİR İNCELEME



Doç.Dr. Binnur Üzmez ÖNAL



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı

KANSERİN TANI ve TAKİBİNDE
SİTOPATOLOJİNİN ROLÜ ve
İNCE İĞNE ASPIRASYON ÜNİTESİ'nin FONKSİYONU

ROLE OF CYTOPATHOLOGY AND FUNCTION OF
FINE NEEDLE ASPIRATION UNIT
IN CANCER DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

-Türkiye'de ve Dünyada Sitopatolojinin Gelişimi ve Organizasyon Modelleri
Üzerine bir İnceleme-

An Investigation on Development and Organisation Models of Cytopathology at
National and International Levels

Doç. Dr. Binnur Üzmez ÖNAL, EBP, MIAC
Patoloji ve Sitopatoloji Uzmanı

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
Yayın No: 616
ISBN: 975-590-018-7
Ankara-2001

Karikatürler: Dr. Kâmil Müftüođlu

İÇİNDEKİLER

Sunuş
Önsöz yazıları
Kısaltmalar

1. GİRİŞ

1.1 Sitopatolojinin Tarihsel Gelişimi	1
1.2 Sitopatolojinin Uygulama Alanları	4
1.3 Etkili Bir Kanser Tarama Programının Özellikleri	6
1.4 Sitolojik Materyal Tipleri	8
1.5 Hücrenin Yapısı	19
1.6 Hücre İncelemesine Sistemik Yaklaşım	22

2. SİTOPATOLOJİ LABORATUVARI ve ASPIRASYON ÜNİTESİNİN ORGANİZASYONU

2.1 Organizasyon Metodolojisi	25
2.2 Organizasyon Modelleri	25
2.3 Sitopatoloji- Aspirasyon Ünitesinin Fiziki Koşulları	26
2.4 Personel	27
2.5 Aspirasyon ve Yayma Teknikleri, Fiksasyon, Boyalar	31

3. SİTOPATOLOJİDE İLERİ TEKNİKLER-BİLGİSAYAR DONANIMI

3.1 Sitopatolojide Özel Teknikler	45
3.2 Sitopatolojide Bilgisayarın İşlevi, Otomatizasyon, Telesitopatoloji	47

4. SİTOPATOLOJİDE KALİTE KONTROLÜ ve KALİTE GÜVENCESİ

5. SİTOPATOLOJİ LABORATUVARININ EĞİTİM ve ARAŞTIRMADAKİ ROLÜ

5.1 Sitopatolojide Eğitim	59
5.2 Biyomedikal Araştırma- İstatistik	59

6. İNCE İĞNE ASPIRASYONU

6.1 İnce İğne Aspirasyonunun Tarihiçesi Klinisyen Sitopatolog kavramı	61
6.2 İnce İğne Aspirasyonunun Üstünlükleri ve Sınırları	62
6.3 İnce İğne Aspirasyonu ile İlgili En Sık Yöneltilen Sorular ve Cevapları	65

7. İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN TANI DEĞERİ

- 7.1** İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinin Kansere Tanısındaki Duyarlılık ve Güvenilirliği Nedir? 67
- 7.2** Aspirasyonu Kim Uygulamalı? 68
- 7.3** İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinin Onkoloji Pratiğinde En Yaygın Kullanıldığı Tümörler 71

8. SİTOPATOLOJİDE İLETİŞİM ve RAPOR DÜZENLENMESİ . . . 87

9. SİTOPATOLOJİNİN DÜNYADA ve TÜRKİYEDE GELİŞİMİ

- 9.1** Sitopatolojinin Uluslararası Konumu 93
- 9.2** Türkiyede Sitopatolojinin Tarihçesi 99
- 9.3** Sonuçlar ve Öneriler 100

10. KAYNAKLAR 102

11. SİTOPATOLOJİ ile İLGİLİ İNTERNET SİTE ADRESLERİ . . . 105

SUNUŞ ve TEŞEKKÜR

Bu kitap sitopatolojinin gelişim tarihçesine ve dünya ülkelerindeki konumuna kuşbakışı göz atarak; ülkemizdeki organizasyonuna odaklanmakta ve gelecekteki perspektifine uzanmaktadır.

Hiç kuşkusuz kelimeler ve resimler, el becerileri ile entellektüel tanısal yetenekleri aktarmak için asla yeterli değildir. Tıp eğitiminin temeli olan usta-çırak ilişkisi, klinik sitopatoloji disiplininin de iskeletidir.

Bu satırlarda sitopatoloji yaşamımdaki Ustalarıma...

Meslek yaşamımda ilk kez ince iğne aspirasyon sitolojisi preperasyonlarını birlikte gördüğüm, sitoloji sevgisinin tohumlarını atan Prof.Dr.James Underwood ve Kons.Dr.Ian Ellis'e,

Üst ihtisas yıllarımda sitopatolojiyi öğrenmemde çok değerli katkıları olan, bu kitabın ilk taslağını okuduğunda beni destekleyerek yüreklendiren, sevgili hocam Prof.Dr. Özden Günel'e,

Klinisyen sitopatologluğun bir yaşam biçimi olduğunu gösteren değerli eğitimci Dr.Torsten Löwhagen'e

SAYGI ve ŞÜKRANLARIMI SUNARIM.

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul: İstanbul; Ortaokul: Ankara; Lise: İzmir; Oregon-ABD (AFS bursu)

- 1981 Atina Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde gözlemci (DSÖ- IFMSA bursu)
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 1985 T.C.Hekimlik Zorunlu Hizmeti- Kütahya
- 1989 Patoloji İhtisası-Başasistanlık- İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi
- 1990 "Otopsi & Tanısal Histopatoloji" kursları- Sheffield Üniv.Tıp Fakültesi, İngiltere
(British Council bursu)
- 1992 "Meme Kanseri Tarama Kliniği; meme İİAS"- Sheffield Üniv.Tıp Fakültesi, İngiltere
(EC Health Fellow)
- 1993 "İmmünohistokimya, akım sitometri, apoptozis-Sheffield Üniv.Tıp Fakültesi
(TÜBİTAK bilim bursu)
- 1996 Patoloji Doçentliği
- 1997 Sitopatoloji Üst İhtisası- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
- 1997 Sitopatoloji fellowship- Karolinska Hast.Klinik Sitoloji, İsveç
(TÜBİTAK bilim bursu)
- 1998 Avrupa Patoloji Board (yeterlilik) Diploması (EBP), Fransa
- 1998 Patoloji Klinik Şefliği
- 1999 Uluslararası Sitoloji Akademisi üyeliği (MIAC)

Bilinen yabancı diller: İngilizce, Almanca Medeni Durum: Evli, bir çocuk annesi

ÖNSÖZ

Ölüm nedenleri arasında giderek üst sıralara yükselen Kanser sadece ülkemizde değil, tüm dünyada büyük önem kazanmıştır. Gerek hayatı tehdit etmesi, gerekse yaşam kalitesini etkilemesi yönüyle erken teşhis ve tanıma yaklaşımlarına ağırlık verilmesini zorunlu kılmaktadır. Erken ve doğru tanı için ince iğne aspirasyonunun önemi son yıllarda giderek artmıştır.

Bu kitabın ince iğne aspirasyonu ve bu konuda çalışan bir ünitenin standartlarını belirlemesi ve yeni kurulacak ünitelere yol göstermesi yönüyle önemi büyüktür.

Doç. Dr. Binnur ÖNAL'a bu eseri bizlere kazandırdığı için teşekkür ederim.

Kitabın Onkoloji alanında emeği geçenlere yararlı olmasını dilerim.

Prof. Dr. A. Murat TUNCER
Kanserle Savaş Daire Başkanı V.

ÖNSÖZ

Bugünkü tıpta öncelikle kanser tanısında sitopatoloji, patolojinin önemli dallarından biri olarak yer almaktadır. Son yarım-yüzyıl içinde sitopatolojide büyük adımlar atıldı ve bu kısa süre içinde yalnızca serviks kanseri için bir tarama yöntemi olmaktan çıkıp, kanserin mikroskopik tanısında histopatolojinin yanında yer aldı. Bu gelişmede radyolojik ve endoskopik tekniklerin ilerlemesi ve ince iğne aspirasyonlarının yaygınlaşması büyük rol oynamıştır. İnce iğne aspirasyonları patoloğların hasta ile direkt temasını ve diğer dallardaki hekimlerle (örneğin radyologlar) daha yakın çalışma olanağını sağlamıştır.

Sitopatolojinin, bugünkü ulaştığı düzeye rağmen, günlük pratikteki uygulanmasında bütün sorunlar çözülmüş değildir. Sitopatoloji raporlarında histopatoloji raporuna benzer standart terminoloji henüz herkes tarafından kullanılmamaktadır. Birkaç ülke dışında, gerek patoloğlar ve gerekse sitoteknoloğlar için, iyi organize edilmiş, yeterli sitopatoloji eğitimi yoktur. Sitopatolojik tanı bir ekip çalışmasının sonucudur. Bu ekibi oluşturan sitopatoloğ, sitoteknoloğ, radyoloğ ve klinisyenlerin kendi dallarındaki eğitimleri ve tecrübeleri tanıyı etkiler.

Doğru tanı ancak; lezyonu gösteren bir örneğin alınması, bu örneğin uygun bir şekilde hazırlanması (rutin fiksasyon ve boyama yöntemleri, gereken olgularda immünoloji, akım sitometri, moleküler teknikler gibi yardımcı yöntemlerin kullanılması), özellikle jinekolojik sitoloji preparatlarının bir sitoteknoloğ tarafından taranması ve sitolojik preparasyonların sitopatolojide tecrübesi olan bir patoloğ tarafından yorumlanmasıyla konulabilir. Bu yönden, sitopatoloji laboratuvarının organizasyonu, personelin eğitimi, preparat hazırlanmasında ve laboratuvarın organizasyonunda kalite kontrolü, patoloğun (sitopatoloğun) ve sitoteknoloğun sertifikasyonu ve devamlı eğitimi ideal bir sitopatoloji pratiğinde gerekli noktalar. Bu alanlardaki sorumluluk öncelikle laboratuvar (klinik-departman) sorumlusunda olmakla beraber; Ulusal Tıp özellikle Patoloji Dernekleri ve Sağlık Bakanlığının eğitim ve denetleme alanlarındaki rolü çok önemlidir.

Dr. Binnur Üzmez Önal'ın kitabını ilgi ile okudum. Dr. Önal'ın bu kitabı ince iğne aspirasyonlarını öne alarak güncel sitopatoloji pratiğinde yukarıda özetlenen bazı önemli noktalara değinmektedir. Bu kitapta sitopatolojinin kanser tanısındaki bugünkü rolü ve birçok ülkedeki durumu çok iyi yansıtılmıştır. Sitopatolojinin hızla geliştiği ve gittikçe artan sayıda genç patoloğun ilgisini çektiği Türkiye'de, bu kitabın sitopatoloji ve kanser taramasıyla ilgili bütün tıp camiasına yardımcı olacağına inanıyorum.

Prof.Dr. Yener S. Erozan, MD, MIAC
Johns Hopkins Tıp Enstitüleri
Patoloji Departmanı-Sitopatoloji Seksiyonu
Maryland -ABD

ÖNSÖZ

Fine needle aspiration cytology, as a practice today, is a fairly new discipline. During the last decades, there has been a remarkable increase of new knowledge within this field. The many advantages of the method have gradually become understood by practising physicians, followed by a wish to use the technique in daily clinical diagnostic work.

To meet this interest of our clinicians, we practising cytopathologists, all have an obligation to disseminate our knowledge by taking an active part in organising units where high quality diagnostic service can be provided.

When performed by well trained physicians in properly organised centers; fine needle aspiration cytology is a highly accurate, cost effective diagnostic method that carries minimal morbidity and could replace a large number of surgical biopsies. A prerequisite for excellent service is centralised frequent performance by specialised physicians with access to instant microscopic feedback. The optimal model is present when a single individual has the responsibility to see the patient, palpate the lesion, perform the aspiration, prepare the material obtained, examine the smears at the microscope and report the diagnosis. Such settings, which are possible to create at larger medical centers, will also guarantee continuity of know-how and facilitate individual attention to instruction of trainees.

At any place and in any country it has been a major undertaking to implement fine needle cytology and to get it broadly accepted as a first line diagnostic method, to the benefit of patients in need. Dr.Önal's book denotes an important step in this process and I am sure it will facilitate the acceptance and use of fine needle cytology, broadly in Turkey.

Torsten Löwhagen, MDhc, FIAC
Karolinska Hastanesi, Patoloji Bölümü
Klinik Sitoloji Seksiyonu
Stockholm-İSVEÇ

(Klinik eski başkanı ve Konsültan Sitopatolog
IAC'nin 1995 Papanicolaou Ödülü sahibi)

ÖNSÖZ

Cytopathology has almost 30 years tradition in our institution and was, as in your place based mostly on the experience coming from Sweden. It proved to be a very successful diagnostic tool performed by dedicated and well trained aspirators and cytopathologists. In many places, it became accepted that cytopathologists perform the needling of palpable lesions.

This book is an important contribution to the medical infrastructure of the country. I hope it will find a wide distribution in Turkey.

Prof.Dr. Ulrich Schenck, FIAC
MRI-Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
der Technischen Universität
Münih-ALMANYA

(EFCS yönetim kurulu üyesi)

KISALTMALAR

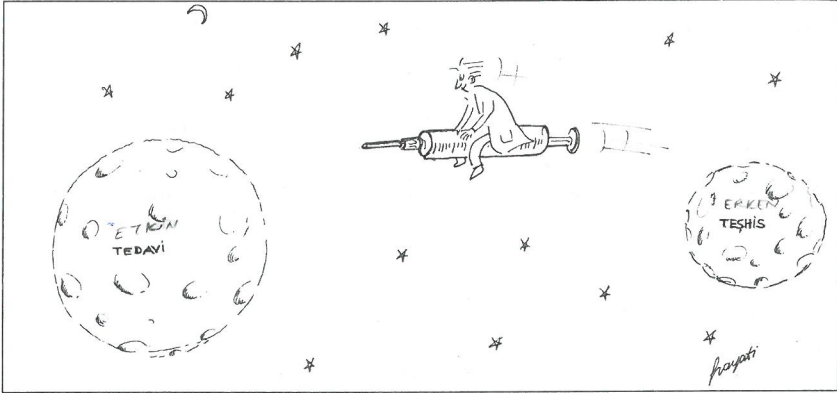
- İİA** : İNCE İĞNE ASPIRASYONU
- İİAS** : İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİ
- IAC** : ULUSLARARASI SİTOLOJİ AKADEMİSİ
- DSÖ** : DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO)
- PAP** : PAPANICOLAOU Histokimyasal Boyası, Tarama Testi
- MGG** : MAY-GRÜNWARD GİEMSA Histokimyasal Boyası
- HPV** : HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS
- CIS** : İN SİTU KARSİNOM
- CLIA-88** : KLİNİK LABORATUVARLARI GELİŞTİRME YASASI
- ASC** : AMERİKAN SİTOPATOLOJİ DERNEĞİ
- ASCP** : AMERİKAN KLİNİK PATOLOGLAR DERNEĞİ
- CAP** : AMERİKAN PATOLOJLARI KOLEJİ
- AMA** : AMERİKAN TABİPLER BİRLİĞİ
- ASCT** : AMERİKAN SİTOTEKNOLOGLAR DERNEĞİ
- EFCS** : AVRUPA SİTOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU
- QUATE** : KALİTE GÜVENÇE VE EĞİTİM KOMİTESİ (EFCS)
- PSC** : PAPANICOLAOU SİTOPATOLOJİ DERNEĞİ

1. GİRİŞ

1.1 SİTOPATOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Batı dünyasında kanser insidansının yükselmesi, bilim çevrelerini kanserin teşhis yöntemlerinde yeni arayışlara yöneltmiştir. Bu arayış sürecinde önceliği *küçük çaplı doku örnekleri* sağlayan *minimal invaziv, atravmatik* yöntemler almaktadır.

20. yüzyılda kanserde *erken teşhis-etkin tedavi* yönünde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Kendiliğinden vücut boşluklarına dökülen hücreler- **eksfoliyatif sitoloji**'deki ileri tetkikler ve iğne ile hücre örnekleme şekline tanımlanan **ince iğne aspirasyon sitolojisi** yüzyılımızda sağlık alanında önemli reformlardandır.



Sekil 1 : Erken Teşhis - Etkin Tedavi

Sitoloji 'cyto' ve 'logos' kelimelerinin birleşimi ile oluşmuştur ve "**hücre bilimi**" anlamındadır. Sitoloji, hücrelerin *normal görünüşlerindeki sapmaları* yorumlayan bir tıp dalıdır.

Sitolojide bilgi ağacının kökleri, tıpta mikroskobu tanıtan Hollanda'lı Anton von Leuwenhoek (1632-1723)'e dek uzanmaktadır. Avrupalı mikroskopistler, 19. yy'ın ikinci yarısında hastalıkta ve sağlıkta insan hücreleri arasındaki farklılıkları gözlemlemişlerdir. Modern patolojinin kurucusu sayılan Alman Patoloğu Prof. Rudolf Virchow, "cellula omni e cellula = her şeyin temeli hücredir" özdeyişiyle hastalıkların temelini hücresel düzeydeki bozukluklarda yattığını öngörmüş ve **hücresel (sellüler) patoloji** kavramını ortaya atmıştır (1). Anatomik patolojide modern mikrotomun icadından önce, sitolojik yaymalar mikroskobik incelemede kullanılıyordu. Ancak mikrotomun icadı ve onu izleyen yıllarda parafine gömme ve ince doku kesitlerinin hazırlanabilmesi ile birlikte sitolojinin kullanımı azalmıştır.

Tıp bilimi pratiğinde modern anlamda sitoloji dönemini başlatan hekimler 1928'de ABD'den **Dr.George N.Papanicolaou** ve Romanya'dan **Dr.Aurel Babes**'tir.

Dr. Babes 1927'de, Dr. Papanicolaou ise jinekolog meslektaşısı Dr. Traut ile birlikte 1928 yılında serviks eksfoliyatif sitolojisi ile ilgili ilk çalışmalarını sunmuşlardır. Dr.Babes 1931'den sonra farklı araştırma alanlarına yönelmiş;

Dr. Papanicolaou ise serviko- vajinal yaymada uterin serviks kanserinin saptanmasına ilişkin çalışmalarına devam etmiş ve bu çalışmalar, ilerleyen yıllarda "Pap test" olarak bilinen tarama yönteminin çekirdeğini oluşturmuştur. Sitolojik preparasyonları geliştirerek *pratik sitolojinin* kurulmasına büyük katkıda bulunan Dr. Papanicolaou'nun 1947'de organize ettiği ve öğretmenliğini yaptığı kursa, 45'i ABD'den olmak üzere farklı ülkelerden 70 patoloğ katılmıştır. Bu kurs sitoloji disiplini düzenlenmiş ilk kurs olup, yöntemin geçerliliğinin tıp camiasına tanıtılmasında köşe taşı konumundadır. Bu dönemde klinisyen; serviks, bronşial mukoza ve mesanenin eksfoliyatif materyallerinde sitolojik tanı ile tedavi yapılabileceğini görmüştür (2).

Ülkemizden de bu kursa Prof. Dr. Osman Nuri Aker katılmıştır. Dr. Papanicolaou'nun ilk sitoloji kursuna katılan yabancı hekimler, ülkelerinde acil sitolog sıkıntısını gidermiş ve bu disiplini *urbi et orbi* (aşama aşama) tanıtmışlardır. Aynı yıllarda A.B.D ve İngiltere'den bazı hekimler, hızlı mikroskopik tanı için tümörleri "iğneleme"ye başlamışlardır (3).

Geleneksel *Eksfoliyatif Sitoloji nükleer morfolojinin ince detayları* üzerinde yoğunlaşarak, 'hücre düzeyinde malignite kriterleri' ortaya koyar. *İnce iğne aspirasyon sitolojisi* (İİAS) ise yalnızca geleneksel eksfoliyatif sitolojinin bir uzantısı değil, *yeni tip bir materyal*dir. Klinik sitolojinin ayrılmaz bir parçası olan ince iğne sitolojisinde, tanı kriterleri cerrahi patolojiye daha yakın olup sitolojik *patern analizine* dayanır. Doku fragmanları da içeren, hücreden daha zengin materyali olan aspirasyon sitolojisi; eksfoliyatif sitoloji ile geleneksel histopatoloji ve cerrahi patoloji arasında *köprü işlevini* görmüştür.

Histopatoloji ile organik bağı nedeniyle sitoloji terimi yerini 1980'lerden itibaren **sitopatolojiye** bırakmıştır. Amerikan Sitoloji Derneği, açılışında bu değişikliği uygulayan ilk kuruluş olmuştur. Benzer şekilde, yayın hayatına 1957'de eksfoliyatif sitoloji dergisi olarak başlayan "Acta Cytologica" kimliğini "klinik sitoloji ve sitopatoloji dergisi" olarak değiştirmiştir. Terminolojiyi doğru kullanmak için dikkat edilen diğer bir konu: ince iğne aspirasyonunu tanımlarken "biyopsi" kelimesinden özenle sakınılmasıdır. İnce iğne aspirasyonu ile alınan örnek, 'doku değil hücre' olduğu için, biyopsi (İİAB) yerine sitoloji (İİAS) ifadesi daha doğru bir kullanımdır. Çünkü eski Yunanca'da "biyopsi=cerrahi yöntemle solid doku çıkarılması"dır. Bu nedenle iğne biyopsisi "core biyopsi, tru-cut biyopsisi" gibi parafine gömülerek kesit hazırlanan biyopsi anlamındadır. Öte yandan sitoloji terimi *hastaların işlemi daha kolay kabul etmelerini* sağlayacaktır. Oysa biyopsi şeklinde isimlendirme, hastalarda açık-cerrahi biyopsi izlenimi yaratmakta ve kimi hastalar uygulamadan kaçınmaktadır.

1920'li yıllarda tıp dünyasında yerini almaya başlayan Sitopatoloji, bu alandaki bilginin yaklaşık 8 yılda bir ikiye katlanması nedeniyle 1960'lı yıllarda Anatomik Patolojiden farklı, özelleşmiş eğitim gerektiren bir bilim dalı olarak şekillenmeye başlamıştır; Modern görüntüleme yöntemlerinin tıpta yaygın kullanıma girmesi ile eş zamanlı olarak 1970'li yıllarda İİA sitolojilerinin uluslararası tıp merkezlerinde 'yeniden keşfedilerek' rutin uygulamaya girmesi ve Avrupa'da "**klinisyen sitopatolog**" kavramının ortaya çıkması sonucunda, sitopatoloji 'kendine özgü teknikleri ve multidisipliner yaklaşımı' ile bir *yan / üst ihtisas dalı* olarak benimsenmiştir.

Uluslararası hakem kurullu 6 sitopatoloji dergisi ve her gün bir yenisi yayın hayatına başlayan Ulusal Sitopatoloji Dernekleri bültenleri, bir bilim disiplini olarak sitopatolojinin bugün vardığı düzeyi ve bilgi havuzunun genişliğini yansıtmaktadır. 1989'da Amerikan Patoloji Board Komitesinin kararı ile "sitopatoloji board sınavı" yürürlüğe konmuştur. Ve bu sınava yalnızca Patoloji Board sınavını vermiş hekimler başvurabilmektedir (4).

Merkezleri Belçika ve ABD olmak üzere 1957'den beri faaliyette bulunan **Uluslararası Sitoloji Akademisi** (IAC), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile işbirliği içinde; altı kıtada sitopatoloji laboratuvarları ve aspirasyon ünitelerinin *organizasyonu* ile personelin *eğitimi* konusunda önemli görevler üstlenmiştir. Sitoloji Akademisi her yıl düzenlediği uygulamalı kurs (workshop) ve sınavlarda, eğitim misyonu ile eş zamanlı olarak, belirli formasyona ulaşmış sitopatologların üyeliğe kabulünü de gerçekleştirmektedir .

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜNÜN 1976'DA DEKLERE ETTİĞİ GIBI "KLİNİK SİTOPATOLOJİNİN, HASTALIKLARIN ÖZELLİKLE KANSERİN TANISINDAKİ DEĞERİ BİLİMSEL OLARAK KANITLANMIŞTIR. BU DURUM, GERİ ALINAMIYACAK BİR İLERİ ADIMDIR" (5). Öte yandan tıbbi elektronik -bilgisayar sistemlerindeki gelişmeler ve moleküler yöntemlerdeki yenilikler, 1980'li yıllardan itibaren morfolojik tanının gelişimini desteklemiştir; Sitolojik tanının *otomasyonu* ve optimal *kanser tarama* programlarının geliştirilmesi, *sitokimya* ve *immünolojik tümör belirleyicileri* ile *tele-sitopatoloji* 20. yüzyıla damgasını vuran gelişmelerdir. Sıvı-bazlı teknolojiler ve *bilgisayar destekli sitolojik tarama* cihazları için araştırmalar, yöntemin geçerliliği ve maliyet-etkinlik hesaplamaları çerçevesinde, süregelmektedir. Tele sito-patoloji olarak ifade edilen uzun mesafeli görüntü aktarımı ağları ile coğrafik ve politik sınırlar ortadan kalkmaktadır.

Amacı; hasta için minimal morbiditeli, güvenilir, hızlı ve ekonomik tanı vermek olan ve 50 yıldan fazla bir zamandır tıbbi bir uzmanlık dalı olarak olgunlaşan sitopatolojiye, yeni binyıl farklı bir boyut katmaktadır: temel tıp laboratuvarlarından cDNA microarray, mikroanaliz, tek hücre analizi gibi yöntemlerle *teknoloji transferi* sonucunda hastaların küçük sitolojik materyallerinde kritik bilgiler sağlanabilecektir. Bu gelişmelerle sağlıklı ve hastalıklı hücrelerin *moleküler ve genetik sırları* aydınlanabilecektir. Öte yandan, hızla sayısı artan ve yaşlanan dünya nüfusunda sağlığa ayrılan bütçedeki kısıntılar, ekonomik oluşu ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile sitopatolojinin stratejik önemini arttırmaktadır. 21.yy'ın yeni yöntemlerine ülkemiz patoloji camiasının yaklaşımı, patolojinin tarihteki öncülerinin felsefesi ile örtüşmektedir: "TANIYA YÖNELİK HER YENİ YÖNTEM PATOLOGLAR TARAFINDAN UYGULANABİLMELİDİR" (PROF.DR.ŞEVKET RUACAN, ANKARA, NİSAN 2001).

Geleneksel batı tıbbının iki tarihsel temeli: hümanizm ve bilimsel determinizmdir. Tıp teknolojisinin henüz gelişmediği dönemlerde bu iki temel arasındaki dengeyi kuran, hekimin kişiliğiydi. Tıp teknolojisinde ortaya çıkan hızlı gelişme, hekimliğin hümanizma ayağını zayıflattı.

Hasta ile hekim arasına giren sayısız araç-gereç, bilgi ve beceri sonucunda 'hasta insan' hekimin gözünde, bazı karmaşık verilerin bir soyutlaması haline geldi. Sitopatoloji hastaya yaklaşımı ile bu dengeyi en iyi sağlayan tıp disiplinlerindendir.

Sitopatolojik tanı sofistike aygıtlarla değil, hastanın öyküsü ve muayene bulguları ile birlikte hücrelerin yapısına bakılarak sitopatoloğun 'göz nuru' ve bilgi birikimi ile konulmaktadır. Sitopatolojinin tarihsel öncülerinin gözlemi günümüzde de geçerliliğini korumaktadır: "SİTOPATOLOJİNİN GÜCÜ SADELİĞİNDEN KAYNAKLANMAKTADIR" (1).

Bir *bilim ve sanat* ürünü olan 'sitopatolojik tanı'nın bugünü ve geleceği *multidisipliner* temelde yükselmektedir...

1.2 SİTOPATOLOJİNİN UYGULAMA ALANLARI

- **Neoplazi (Tümör) tanısı:** Benign, malign ve malign potansiyelli kuşku lu lezyonların varlığının saptanmasıdır. Sitopatoloji *asemptomatik* kişilerde **TARAMA** amaçlı kullanılır. 19.yy ikinci yarısından beri, özellikle göçmenlerin tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarını saptamaya yönelik olarak sitolojik testlere başvurulmuştur.

Koruyucu (preventive) Sitoloji esaslarına göre, bir ülkede tüm kadınların düzenli aralıklarla sitolojik tarama testinden geçirilmesi halinde *servikal kanserin*, büyük oranda eradike olacağı hesaplanmıştır (6). **Pap yayması**, günümüze değin icat edilmiş en etkin kanserden korunma testidir. Pap test taraması klinik uygulamaya girmeden önce serviks kanseri, kadınlarda kanserle ilişkili ölümlerin birincil nedeni idi. Günümüzde ise düzenli taranan popülasyonlarda servikal kanser insidansı % 70, mortalitesi % 99 oranında azalmıştır(3). Ancak, göze çarpan başarısına karşın Pap test mükemmel değildir. Sorunlar: ilk aşamada, kadınların düzenli yayma aldıramamasından, yaymalardaki örnekleme ve yorumlama hatalarına ve son aşamada yetersiz klinik izleme kadar her düzeyde oluşabilmektedir. Yine de hiçbir test, hiçbir kamu sağlığı yöntemi kanser eradikasyonunda Pap yayma kadar etkin olamamıştır.

Benzer şekilde *meme kanserini* erken evrede yakalayabilmek için, İngiltere başta olmak üzere bazı Avrupa ülkelerinde, 1970'li yıllarda ulusal çapta meme kanseri tarama merkezleri ağı kurulmuş olup, radyolojik tarama ve İİA ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Başarılı bir kanser tarama programının temel özellikleri bölüm 1.3'de sunulmuştur.

Mesane kanseri erken tanısı için *idrar muayenesi*, özafagus kanseri erken tanısında *özafagus* sitolojisi (Çin'de balon tekniği), pernisiyöz anemide *gastrik* sitoloji, yaşlı kadında *meme başı aspirasyonu*, sigara tiryakilerinde *balgam* sitolojisi taramaları ise ancak **yüksek riskli popülasyonda değeri olabilecek tarama amaçlı uygulama örnekleridir**.

Sitopatoloji, *septomatik* kişilerde **TANISAL** (Diagnostik) amaçlı olarak, multidisipliner bir yaklaşım zemininde, güvenle kullanılabilir. Örneğin radyolojik görüntüleme ile birlikte pozitif bronş sitolojisi- *bronş biyopsisi negatif olsa dahi-* kanser tedavisine başlanması için yeterlidir (7). Ancak sitopatolojik tanı yöntemlerinin üstünlüğünün organa göre değiştiği unutulmamalıdır!

- **Tümör tipinin** tanınması ve *tedavinin* yönlendirilmesi : Uterus, akciğer, sindirim sistemi, üriner traktüs tümörleri genellikle *eksfolyatif sitoloji* materyallerinde; *meme, tiroid, tükrük bezi, lenf düğümü, prostat, karaciğer, pankreas tümörleri* ise

ince iğne aspirasyon materyallerinde tanınabilmektedir. Bazı organlarda ise örneğin akciğer ve pankreas'da, tümörün lokalizasyonuna göre her iki yöntem de kullanılabilir. Klinik prognostik parametrelerin de ışığında, belirlenen sitolojik tümör tipine göre (primer ya da metastatik/ küçük hücreli ya da küçük hücreli dışı akciğer karsinomu vb.): hastada cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapiye başlanabilmektedir.

- Cerrahi tedavi sonrası **rezidüel lezyonların** ve inkomplet eksizyonların tanınması İİA'nın endikasyonlarından (5).
- Tümörlerde, ince iğne materyallerinde onkogen, supresör *gen ekspresyonları* ile *hormon analizlerinin* ölçümü ve meme karsinomunda nükleer derecelendirme hastalığın **PROGNOZ'**una ilişkin önemli bilgiler vermektedir.
- Tedavi sonrası tümör **TAKİBİ** (Surveillance): Kemo-radyot tedaviye yanıt vermeyen agresif seyirli tümörler ya da nüks ve metastazların tanımlanmasında İİA duyarlı, hızlı ve ekonomik bir yöntemdir. Örneğin küçük çaplı deri ya da lenf düğümü metastazları dökümanite edildikten sonra hastada bırakılır ve hastalığın seyrinde tedaviye yanıtın göstergesi olarak izlenebilir.
- **İnflamatuvar** lezyonların teşhisi ve **etken mikroorganizmaların** tanınması: Tüberküloz ve Sarkoidoz granülomları ile amiloidoz gibi infiltrasyonlarda, doku fragmanları *hücre bloğunun* parafin kesitlerinde incelenebildiği için **İİA'nın** diğer sitolojik materyallere **üstünlüğü** vardır.

Fungus, virüs, bakteri ve parazitler sitolojik materyallerde saptanabilen etken patojenlerdir. Sitokimya, immünositokimya ve PCR ölçümleri, söz konusu etken mikroorganizmaların sitolojik materyallerde saptanmasında oldukça yararlıdır. **Mikotik** enfeksiyonlardan Blastomiçes dermatitis, kriptokok neoformans, coccidioides immitis, histoplazma kapsülatum, kandida türleri, asperjillus türleri ve fikomikozlar: **gümüşleme**, **PAS** boyaları ve kültürde tanınabilirler. Adenovirüs, herpes simpleks, herpes zoster, sitomegalovirüs, polyomavirüs, parainfluenza respiratuvar sinsityal virüs ve insan papillomavirüs (HPV) gibi farklı **viral enfeksiyonlarda** gözlenen hücresel değişiklikler ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur(3). En sık gözlenen, HSV enfeksiyonu ile ilişkili sitomorfolojik değişikliklerdir. Epiteyal hücrelerde **viral inklüzyon cisimciklerinin** gözlenmesinde **MGG**, **perinükleer halonun** saptanmasında ise **PAP** boyamasının üstünlüğü bulunmaktadır. Genellikle kadın genital sistemi ve akciğer'de basil ve kok formunda bulunan **bakterilerin** türünün saptanması için bu iki boyaya ek olarak Gram ve Aside dirençli **basil boyaları** uygulanır. Öte yandan, aside dirençli boyanma için Floresan mikroskopta **Auramine O** boyası yararlıdır. Klamidya trachomatis'in tanısında Pap yaymanın yanısıra, doku kültürü, monoklonal antikorlar veya enzim bağlantılı **immünassay** incelemesi gereklidir. **Parazitler** organizmalar ise MGG, PAS veya **immünohistokimyasal** boyamalarda en iyi görüntülenir. Sitolojide tanınabilen parazitlerin en önemli ikisi Pneumocystis carinii (ultrastrüktürel olarak mantar niteliği tartışılmakta) ve S. stercoralis'tir.

- Jinekolojik sitolojide **hormonal değerlendirme**,
- Baş-boyun, meme ve tiroidin yüzeyel **kistik lezyonlarında**, ince iğne aspirasyonu ile kistin drenajı **TEDAVİ** işlevini görür.

PEDİYATRİ de uzun yıllar boyunca, eksfoliyatif sitolojik yöntemle *hormonal* değerlendirmeler yanı sıra; amnion sıvısında kromozom analizi gerçekleştirilmiş ve BOS sitolojisinde hematolojik maligniteler saptanmıştır. Son yıllarda ise Pediatrik Onkolojide ince iğne aspirasyonu, hematolojik malignitelere ek olarak solid kitle oluşturan neoplazmların tanısında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (Bkz. sf.85

- Tam otopsiye izin verilmeyen durumlarda, erişkin ya da pediatrik olgularda **post-mortem inceleme yöntemi** olarak İİA ya da doku iğne biyopsisinde imprint materyaller yaygınlaşmaktadır
- **Epidemiyolojik araştırmalar:** *Kanserogene*de coğrafik, genetik ve iatrojenik faktörlerin araştırılmasında eksfoliyatif ve aspirasyon sitopatolojisi uygulanabilir.

ÖZETLE, EKSFOLYATIF SITOLOJİ KANSER TARAMASINDA ; İNCE İĞNE ASPIRASYONU İSE KANSERİN TANI, PROGNOZ TAYINI VE TAKIBİNDE ÖNEMLİDİR.

Patoloji pratiğinin bütünleyicisi olan **klirik sitopatoloji**, bugün hiçbir kanser merkezinin onsuz yapamayacağı, saygın ve güvenilir bir disiplindir. Geçmiş yıllarda bu teknik, sitopatolojide ihtisas eğitimi ya da ciddi deneyimi olmayan hekim, biolog ve teknisyenlerin mesleki uygulamaları sonucunda tıp alanında hakettiği yeri alamamıştır. Oysa iyi eğitilmiş ve deneyimli tıp mensuplarının koyduğu bir sitolojik malignite tanısı, cerrahi biyopsi ile yaklaşık *aynı değere* sahiptir. Yanlış negatif tanı, materyalle ilgili bazı faktörlere bağlı olabilir; fakat yanlış pozitif tanının, pratik olarak hemen hiç olmaması hedeflenmelidir(2,8,9). Bununla birlikte, Austin'in vurguladığı gibi tıbbın hiçbir dalında "sıfır hata" standardına ulaşılamaz (5). Sitopatologlar hekim ve insandırlar. Bu nedenle tıp sanatının diğer uygulayıcıları gibi belirli bir hata kapasitesine sahiptirler. Ancak tıbbi etik ve hukuk kuralları açısından ciddi bir sorun oluşturan yanlış tanı oranının azalması için dikkatli radyolojik tarama, klinisyenle direkt iletişim, hastanın yakın takibi özetle **ekip çalışması** önemlidir Dr.Gupta'nın belirttiği gibi "SITOPATOLOGLAR HASTAYA AIT YETERLİ KLİNİK BİLGİ YA DA GEREKLİ İNTERAKSİYON OLMAKSIZIN, ENTELLEKTÜEL VAKUM ORTAMINDA HÜCRELERİ İNCELEYEN PSÖDOROTLAR DEĞİLDİR".

1.3 ETKİLİ BİR KANSER TARAMA PROGRAMININ ÖZELLİKLERİ

Bir tarama sisteminin başarıya ulaşması için şu ön koşulları sağlaması gerekmektedir (3,8):

- 1 Hastalık gelişim öyküsü bilinen, **tannabilir bir erken dönemi** bulunan önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.
- 2 Tarama gönüllülük bazında gerçekleştiği ve yakın işbirliği gerektirdiği için hedef **nüfusun kabul edebileceği**, paramedikal personelin de kolaylıkla uygulayabileceği ve maliyeti düşük bir test uygun olmalıdır.
- 3 Test, hastalığı erken evrede saptayabilecek **duyarlılık**ta (sensitivite) olmalıdır.
- 4 Test, hastalık ile nonspesifik değişiklikleri ayırt edebilecek derecede **özgül** (spesifik) olmalıdır.
5. Erken evrede saptanan değişikliklerin **etkin bir tedavisi** olmalıdır.
6. Testin ve tedavinin getireceği fiziki ve psikolojik zarar, yarardan daha az olmalıdır.

7. Tarama sonuçları, **maliyet-etkinlik** analizlerine uygun olmalıdır.

Uluslararası Sitoloji Akademisinin WHO ile işbirliği içinde, 2000 yılı Mart ayında Chicago’da düzenlediği ve 64 ülkeden Akademi üyelerinin davet edildiği “Serviks Kanseri ile Mücadele” toplantısında, tarama programlarının 4 modeli ve ülkelere göre öncelikler tartışılmıştır (3):

TARAMA MODELLERİ:

Kitle Taraması: Tarama aktivitesinin nüfusun tümüne ya da çoğunluğuna (örn.tüm yetişkinler) yayılmasıdır. Pahalıdır.

Selektif Tarama: Populasyonun yüksek risk taşıyan bölümünün taranmasıdır. Örneğin HPV testinde yüksek dereceli virüs tipleri saptanan olgular üzerinde yoğunlaşan tarama şeklidir.

Multifazik Tarama: Kişiler aynı ortamda, değişik nedenlerle tarandıklarında uygulanan tarama modelidir. Tarama maliyetlerini düşürmektedir.

Opportunistik Tarama: Herhangi bir nedenle hastanelere başvuran hastalara uygulanan tarama şeklidir. Henüz organize bir tarama programının bulunmadığı ülkemizde, hastanelerin Kadın-Doğum Kliniklerine ya da Aile Planlaması Merkezlerine başvuran hastalara uygulanan PAP yaymalar ile yalnızca ‘oportünistik tarama’ gerçekleştirilebilmektedir.

TARAMA EKİBİ: Klinisyen (serviks kanseri için jinekolog, meme kanseri için radyolog ve genel cerrah), patolog, sitoteknisyen-sitoteknolog, aile hekimi, pratisyen hekim, hemşire-ebe, kanser kayıt elemanı, istatistik uzmanı, epidemiyolog ve yerel idareci gibi farklı mesleklerden oluşur. Ayrıca gönüllü kuruluş ve vakıfların katkısı sağlanmalıdır. Mali kaynakların % 60’ı tarama ve sevk hizmetlerine, % 40’ı ise eğitim, kalite değerlendirme, surveians ve genel değerlendirme aktivitelerine ayrılmalıdır. Fonların en fazla % 10’u idari masraflar için kullanılmalıdır.

BİR TARAMA PROGRAMI BAŞARILIDIR, EĞER:

- Hedef nüfusun % 80’den fazlası taranıyorsa
- Saptanan *in-situ* lezyonların sayısı invaziv kanserlerden fazla ise
- *Peryodik yeniden tarama* gerçekleştirilebiliyorsa
- Yeniden taramaların her birinde daha az sayıda kanser olgusu saptanıyorsa
- Kanseri mortalitesi azalıyorsa

1.4 SİTOLOJİK MATERYAL TIPLERİ

Mikroskopik anatomiye dayanan tüm biyomedikal bilimlerde olduğu gibi sitopatolojide tanı doğruluğunun önemli bir etkeni, materyallerin hazırlanma sürecindeki teknik mükemmelliktir.

Sitopatoloji laboratuvar ekibi, materyalin titizlikle *toplanmasında aktif bir rol* üstlenmelidir. Bu dinamik sorumluluk: klinik içi eğitim toplantıları, örnekledikleri materyallerin yeterliliği konusunda klinisyenlerle sürekli bir diyalog ve sitolojik materyal alan tüm kliniklerde ilgili teknik bilgilerin yazılı olarak bulundurulması ile sağlanabilir.

Sitolojik materyalin örnekleme yöntemleri vücut bölgelerine göre değişiklik göstermektedir.

- Dış ortamla bağlantısı olan herhangi bir organ kavitesinden *kendiliğinden dökülme* (spontan eksfoliyasyon): vajen, uterus, balgam, deri, meme başı, idrar, *sürüntü -yayma* materyalleri,
- Ulaşılabilen anatomik yüzeylerden *mekanik bası ile örnekleme*: mesane, endometrium, bronş gibi epitelyal yüzeyler ile plevra, perikard, periton, eklem gibi vücut boşluklarından *lavaj* (aspirasyon -yıkama-parasentez) materyalleri ve beyin-omurilik sıvısı; yanısıra özefagus, mide, kolon, serviks, bronşial ağaç ve üriner traktüsten *fırçalama* ve *endoskopik fırçalama* materyalleri ile lezyondan spesifik örnekleme mümkün olabilmektedir.
- Meme, tiroid, tükrük bezi, lenf nodu, deri-derialtı ve yumuşak doku kitlelerinde *direkt* olarak; akciğer, safra kesesi, safra yolları, karaciğer, pankreas, adrenal ve böbreğin yer kaplayan oluşumlarında ise US, BT ya da endoskopi/endosonografi ile radyolojik *görüntüleme eşliğinde* örneklenen *ince iğne aspirasyon* materyalleri, giderek artan sıklıkta *ilk basamak tanı yöntemi* olarak kullanılmaktadır (9). Dış çapı: 20-27 gauge (0.6-0.9 mm) arasındaki iğneler “ince iğne” şemsiye terimi altında kabul görürler. Başta BT ve US olmak üzere, görüntüleme yöntemleri eşliğinde gerçekleştirilen transtorasik ve transabdominal aspirasyon sitolojilerinin yanısıra trakeobronşiyal ve gastrointestinal sistemlere komşu lezyonların, endoskop eşliğinde transmukozal yoldan aspirasyonu giderek yaygınlaşmaktadır (5,8). Endoskopun bir ultrason probu ile desteklendiği durumda ‘*endosonografi*’ adını alan bu yöntem ile mediyastinal ve retroperitoneal lezyonlar, akciğer, pankreas ve hepatobilier kitleler, adrenal bez ile gastrointestinal submukozal lezyonlar, çölyak, paraaortik, periintestinal lenf düğümleri örneklenebilmektedir. Kullanıma 1980’li yıllarda giren ve 1992’den itibaren ilk seri değerlendirme sonuçları yayınlanmaya başlayan endosonografi, gastrointestinal ve trakeobronşiyal sisteme komşu lezyonlarda *primer tanı* yanısıra *evrelemede* de önemlidir. Küçük çaplı lezyonların örnekleme için geliştirilen bir yöntem olan *stereotaktik biyopsi*: beyin ve meme dokuları başta olmak üzere lezyona, özel bir alet ile girilerek küçük parçacıklar elde edilir ve hem sitopatolojik hem de histopatolojik örnekleme mümkünüdür.

- Operasyon sırasında intraoperatif konsültasyon yöntemi olarak uygulanan İİAS (perop.İİA), pankreas ve karaciğer başta olmak üzere batin içi organlarda kanama ve fistülizasyon komplikasyonunu azalttığı için geleneksel dondurma(frozen) ve imprint işlemi yerine giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır (10).
- Aspirasyon işleminde kullanılan iğneyi yıkmak hüreselliği arttıran pratik bir yöntemdir. İİA ile elde edilen materyal sitosantrifüj ya da membran filtrasyonu ile analiz edilir. Sitolojik materyalin çökeltisinin parafin bloğa gömülmesi ile elde edilen bir teknik olan hücre bloğuna: İİA, stereotaktik biyopsi ve beden boşluklarından aspirasyon ile elde edilen, hiposellüler ancak *volüminöz* nitelikte ya da *kanlı sıvıların* incelemesi için başvurulur. Öte yandan, küçük doku fragmanları içeren İİA materyalinden hücre bloğu yöntemi ile hazırlanan preparatlar, doku biopsisindeki yapısal arşitektürü de ortaya koymaktadır (11) ve özellikle *immünohistokimyasal çalışmalarda* tercih edilmektedir.

Aspirasyon sitolojisinin yüzeysel ve derin organlardaki uygulama sonuçları sayfa 68’de sunulmaktadır.

- ***Intraoperatif sitoloji***, dokuyu donma ile oluşan artefaktlardan koruduğu için ve frozen materyallerinde kesit alma güçlüğü nedeni ile modern cerrahi uygulamaların tercihi olmaktadır. İntraoperatif konsültasyon: dokudurma, kazıma ve İİA materyalleri ile gerçekleşmektedir.

Dokudurma (imprint) *sitolojisi*: lezyonlu dokuların makroskobik incelemesi sırasında, lezyonların taze kesit yüzeylerinin lam üzerine dokundurularak, lezyon yüzeyindeki hücrelerin lama geçmesinin sağlanması işlemidir.

Kazıma (scrape, scrimp, scratch) *sitolojisi*: Yumuşak ve orta sertlikte materyallerde, yüzeydeki eksüdasyon kurulandıktan sonra, kesit yüzeyi lamla “kazınarak” hücre elde edilir; sklerotik nitelikte ve kazıması güç materyallerde ise “germe (strach) ve kazıma” işlemi uygulanmaktadır.

Otopside kist, efüzyon ve içi boşluklu organlardan ultrason eşliğinde sitolojik örnekleme(***Echopsi***) ile otopside daha iyi morfolojik görüntü kalitesine ulaşılmaktadır. Bu işlem, spinal iğne ya da 15 G kalibresinde iğnelerle yapılmaktadır.

Aşağıdaki bölümde eksfoliyatif sitolojik materyalin farklı organ sistemlerinde uygulama şekilleri, üstünlükleri ve sınırları vurgulanmaktadır:

EKSFOLYATİF SİTOPATOLOJİ

Kadın Genital Sistem sitopatolojisi Papanicolaou ve Traut’un 1943’te yayınladıkları makale ile tıp ve bilim dünyasına tanıtılmıştır(12). O tarihten günümüze PAP testin, erken dönem *serviks* kanserinin tanısında tarama testi olarak kullanımında büyük bir başarı sağlanmış ve tüm dünyaya yayılmıştır. PAP test olarak ünlenen servikovajinal yayma (SVS): sıklıkla uterus serviksi ve vajen; daha az sıklıkla ise tuba uterina ve overlere ait olup, eksfoliyasyon sonucu doğal boşluklardan geçerek serviks posterior forniksinde birikmiş hücrelerin lam üzerine alınması ile elde edilmektedir.

Klinik sitopatolojinin kadın genital traktüsünde: benign atipi çeşitleri, enflamatuar değişiklikler, enfeksiyöz organizmalar, hastanın endokrin durumunun sitohormonal değerlendirmesi, endometriyum adenokarsinomu ile diğer neoplazmların tanısı gibi birçok fonksiyonu bulunmasına karşın; temel görevi, *preinvaziv* ve *invaziv serviks kanserinde tarama testi* olarak uygulanmasıdır. PAP yaymanın serviks kanseri tarama testi olarak ilk tanıtıldığı 1940'lı yıllardan beri yaymadaki hücresel değişiklikleri tanımlayan tanısallık terminoloji değişmiş ve Dr. Papanicolaou'nun Class 1,2,3,4,5 şeklindeki nümerik klasifikasyonu yerini 1970'li yıllarda, açıklama (deskriptif) bir terminolojiye bırakmıştır. 1988'de hazırlanan Bedesta Rapor sistemi (TBS) 1991'de revize edilmiştir. Biyolojik temelleri ve klinik tedavileri ile ilişkili olarak; servikal anormalliklerin tanısallık kategorilerini vurgulamayı amaçlayan bir terminoloji olan TBS, 2001'de yeniden revize edilmektedir. Revizyonun yoğunlaştığı konular: konvansiyonel ve sıvı-bazlı materyallerde yeterlilik tanımları, ASGUS-AGUS kavramları, HPV analizi, endometriyal hücreler ve hormonal değerlendirme, LSIL/HSIL ayrımı, bilgisayar destekli sitolojik değerlendirme ve rapor etme kriterleridir.

PAP YAYMA ÖRNEKLENMESİNDE DİKKAT!

- Hücre morfolojisinin en kolaylıkla yorumlanabilmesi için ideal olarak *siklus ortasında* örneklenmeli,
- Pap yayma bimanuel muayene ya da gonakok ve klamidya *testlerinden önce* hazırlanmalıdır.
- Hastalar, yayma alımından 24 saat öncesinde duş almamaları, herhangi bir jel kullanmamaları ve ilişkidен uzak durmaları konusunda bilgilendirilmelidir.
- Spekulum yalnızca ılık su ile yıkanmış olmalıdır.
- Serviks ve vajen *ayrı ayrı*, *net* görülebilmelidir; mukus ya da pürülan ek süda varsa ıslak pamukla uzaklaştırılmalı
- Endoserviks ve ektoserviks ayrı ayrı örneklenmelidir.
 - a) Serviks: Spatula tüm ektoserviks boyunca iyi bir basınçla, 360 derece döndürülünce tüm bileşke hattı örneklenebilir,
 - b) Endoserviks: Endoservikal fırça ¼'ten ½'ye doğru döndürülecek
- Materyal hızla ve ince bir tabaka şeklinde önceden işaretlenmiş lamlara yayılacak ve derhal fikse edilecek (<10 saniye): % 95 etanolde *en az 15 dakika* bekleyecek veya saç spreyi kullanıldığında *en az 25 cm.* uzaklıktan sıkılacak.

Geniş bir nüfusa yönelik tarama programlarının olduğu British Columbia (Kanada) sitoloji laboratuvarında yetersiz fiksasyonu önlemek için, alternatif olarak havada kurumaya bırakılan S.V lamlar % 50'lik gliserol ve su ile yeniden rehidrate edilmektedir. Skuamöz epitelyal hücreler için kabul edilebilir sonuçları olan bu tesbit yönteminde, glandüler hücreler iyi korunmamaktadır (3).

- Özellikle yaşlı kadınlarda endometriyal hastalığı saptamak için vajinal havuz ya da servikal kanal aspirasyonu mutlaka işleme eklenmelidir (ACOG, 1993, Lundberg 1989)

PAP YAYMADA YETERLİLİĞİN DÖRT BİLEŞENİ

1. Hasta ve materyale ait *yeterli kimlik* bilgisi- isim, adres, yaş- bulunmalıdır.
2. Klinik *öykü* bilinmelidir; çünkü menstrüel siklus, geçirilmiş cerrahi, RİA, kullanılan ilaçlar (östrojen bileşikleri, steroidler, digoxin, sitotoksik ilaçlar, antiöstrojenler) hormonal paterni etkileyebilir
3. *Teknik* faktörler: havada kuruma, kötü yayma, kötü boyanma ve onarılamayacak şekilde kırık lamalar, sitolitik dejenerasyon, kan ve enflamasyonla maskelenme yetersizlik kriterleridir.
4. Hücresel *kompozisyon*: transformasyon zonunun iyi gözlenememesi *kısıtlı yeterlilik* ölçüsüdür; ancak genç kadınlarda dahi, yaklaşık % 20 sıklıkla endoservikal hücre bulunmadığı gözlenmektedir. Benzer şekilde, hiposellülerite nedeni ile yanlış negatif tanı alan lamlarda, atipik hücre sayısının 100'den az olduğu gözlenmektedir (3,13,14).

PAP yaymada yeterlilik ölçütü olarak kabul edilen *transformasyon zonunun örneklenmesine* ek olarak, hücresel komponentlere ilişkin 1991 Bedesta Çalışma Grubu kriterler komitesinde şu konsensus sonucuna ulaşılmıştır: İyi korunmuş ve iyi görüntülenen skuamöz epitelyal hücreler lam yüzeyinin % 10'undan fazlasını kaplamalıdır. Yeterli bir endoservikal / transformasyon zon komponenti: her biri en az 5 adet iyi korunmuş endoservikal ve/veya skuamöz metaplastik hücre içeren minimum iki grup içermelidir. Bu tanım pre-ve post-menapozal dönemde kadınlar için geçerli olup, yalnızca atrofik değişikliklerin izlendiği durumda uygulanamaz. Yeterli bir yayma için serviks ve endoserviks birlikte örneklenmesi gerektiği kriterinden yola çıkarak, Boon ve ark. 5 farklı örnekleme yönteminin performansını analiz etmişlerdir. Bir tarama programı çerçevesinde, herbir yöntem ile yaklaşık 5000 yaymanın hazırlandığı araştırmada *fırça(cytobrush)* ve *spatulanın birlikte* kullanıldığı yaklaşımın, yeterli servikovajinal yaymaların hazırlanmasında ve CIN III' ün saptanmasında daha duyarlı olduğu gözlenmiş ve kitle tarama programlarında önerilmiştir (3,6).

ETKİN BİR PAP YAYMA TESTİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ:

- Geniş bir nüfusu kapsayabilme
- Kaliteli yayma alma ve takip tekniği
- Yüksek duyarlılıkta rapor edebilme
- Saptanan sitolojik anormallikleri biyopsi ile takip edebilmektir.

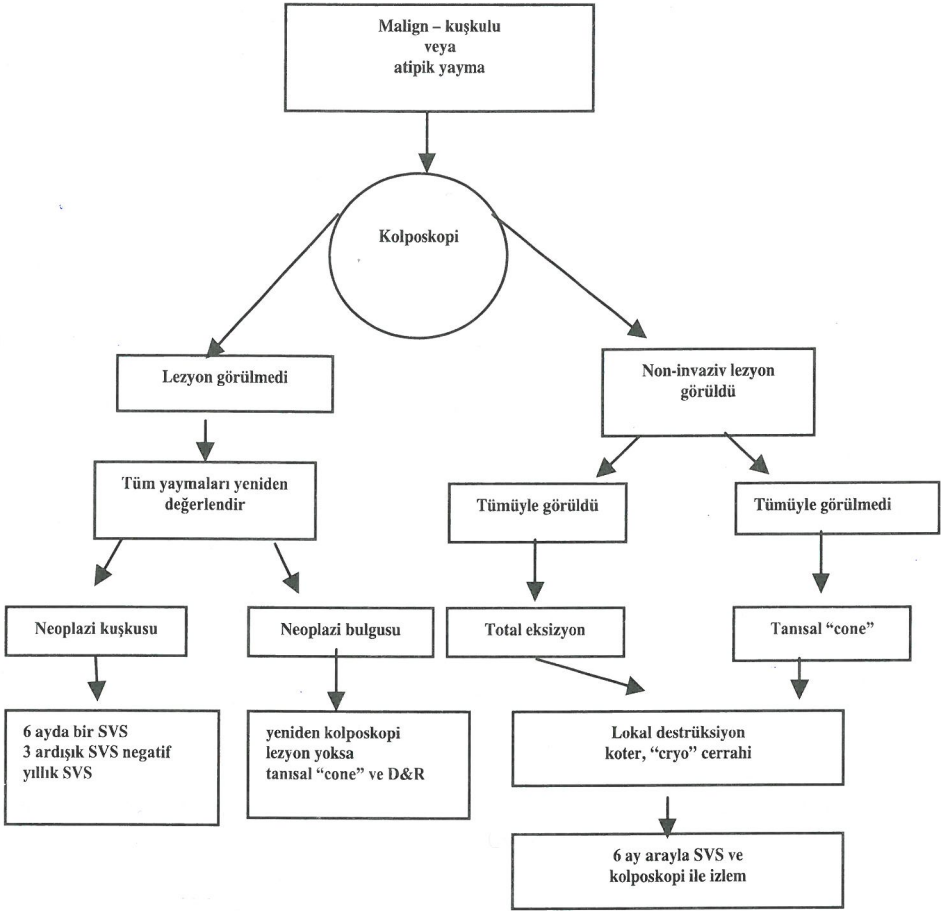
Bu parametrelerin herhangi birinde optimalin altındaki performans, tüm sistemin etkinliğini ve güvenilirliğini azaltmaktadır.

SERVIKS KANSERİNDE YENİ PERSPEKTİFLER:

- Uluslararası ortak terminoloji (Bedesta'nın 2001 revizyonu üzerinde çalışmalar halen süregelmektedir).
- Adenokarsinomlar için duyarlılığı ve programın performansını geliştirmek
- Bilgisayar destekli tarama • HPV Analizi • HPV Aşılama'dır (3, 13,14).

DSÖ SERVIKS KANSERİNİ “ÖNLENEBİLİR BİR HASTALIK” OLARAK TANIMLAMAKTADIR, BUNUNLA BİRLİKTE GERİ KALMIŞ YA DA GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELER DÜNYASI İÇİN “ÖNLENEBİLİR ANCAK HENÜZ ÖNLENEMEMİŞ” OLDUĞU BİR GERÇEKTİR. Ve çözüm özellikle sağlık hizmetlerinin yeterince ulaşamadığı bölgelerdeki kadın nüfus için geliştirilecek Kanser Tarama Programlarında yatmaktadır.

Kolposkopi serviksin preinvaziv lezyonlarının tanı ve tedavisinde anlamlı bir etkiye sahiptir. British Columbia'da 1985 yılında kolposkopik inceleme önerilen 8000 yeni hastadan yaklaşık 3000'inde şiddetli displazi ya da in situ karsinom saptanmış olup, bu oran o yıl taranan tüm kadınların % 1'inden fazladır. Kolposkopinin icadı, serviksin preinvaziv lezyonlarının tanısında sorumluluğun çoğunun patoloğdan kolposkopiste geçmesine yol açarken, bunun yanısıra erken invaziv hastalıkların tanısında yeni bir potansiyel hata kaynağını ortaya çıkarmıştır. Yine de deneyimli bir jinekolog tarafından uygulandığında kolposkopi, özellikle genç kadınlarda *serviksin preinvaziv lezyonlarının tanısı ve tedavisinde* çok yararlıdır. Bu hastaların çoğuna, kryoterapi ya da lazer tedavisi uygulanarak, geçmişin tedavi yaklaşımı olan kon (cone) biyopsinin olası komplikasyonları önlenilmektedir (8,13).



Şekil 2: Sitolojide saptanan servikal lezyonlarda klinik yaklaşım (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Endometriyumun neoplastik lezyonlarında direkt sitolojik örnekleme orta derecede güvenilir bir yaklaşımdır. Endometriyum karsinomlu hastaların çoğu Evre I hastalardır. Endometriyal orjinli hücre örnekleme için birçok alet geliştirilmiş olmasına karşın, endometriyum karsinomunu erken evrede yakalayabilecek yüksek duyarlılıkta bir yöntem henüz yoktur. British Columbia tümör kayıt merkezinde, asemptomatik endometriyum karsinomlu hastalarda rutin servikal sitolojide anormal glandüler hücre saptanma oranı yalnızca % 36'dır. Benzer şekilde Koss, bu oranın servikal yayma için % 25 olduğunu, oysa bu konuda daha güvenilir bir kaynak olan vajinal havuz (pool) materyalinde ise oranın % 65'e kadar yükseldiğini belirtmektedir(2). Reagan ve Ng *endoservikal aspirasyon* materyali ile saptanma oranlarının arttığını belirtmektedirler.

Milan-Markley Helix enstrümanı ile endometriyal neoplazi gelişme riski yüksek olan-geç menapoza giren, obes, hipertansif, diyabetik ya da östrojen tedavisi alan-kadınlarda % 97 duyarlılık, % 96 özgüllük ve % 97 pozitif beklenen değer gibi oldukça yüksek tanı doğruluğuna ulaşılar. Palermo ve ark. *Endo-Pap* örnekleyicisi ile tüm hastaların % 93'ünde, endometriyum kanserli hastaların ise % 94'ünde yeterli hücreliliği sağladılar (6).

Ancak unutulmaması gereken bir konu: yılların deneyimine karşın- otörlerin endometriyal yaymaların yorumlanmasının çok güç olduğunu (PAP testten çok daha güç!) vurgulamalarıdır.

Ancak koruyucu hekimlik felsefesi ile:

- endometriyal karsinom gelişme riski yüksek kadınlar için sitolojik taramaya başvurulabilir.
- RİA kullanmayan ve 40 yaşını geçen bir kadında siklusun 2. yarısında servikal yaymada endometriyal hücreler gözlemlendiğinde daha titiz taranabilir.

Özetle: menapoz sonrası dönemdeki bir kadında servikal yaymada endometriyal hücrelerin varlığı, atipik bir morfolojik bulgu gözlenirse dahi- DAİMA ANORMAL- bir bulgudur. Böylesine bir durumda *ilk tetkikin endometriyal aspirasyon* olması daha anlamlıdır. Ancak aspirasyonu, fraksiyone küretaj izlemelidir.

20.yüzyılın son çeyreğinde Batı dünyasında **akciğer** karsinomunun insidans ve mortalitesi sürekli artmış ve en sık görülen öldürücü malign hastalık durumuna gelmiştir. Bu olguların çoğu sigara içimine bağlı olduğu için "**akciğer karsinomu önlenabilir bir hastalıktır**" Akciğer karsinomu taramasının yüksek risk taşıyan orta yaşta ve 20 yılı aşkın bir zaman günde bir paketten fazla sigara içen kişilere sınırlı olması gerektiğine inanılmaktadır.

Respiratuvar sitoloji üç farklı eksfoliyatif materyal tipini içerir: balgam, bronşiyal yıkama, fırçalama sitolojisi ve bronkoalveolar lavaj (BAL). Koss ve ark.nın çalışmasında tek bir balgam materyali % 61 tanı duyarlılığı gösterirken, üç materyalden sonra bu oran % 89'a yükselmektedir. Ancak, derin öksürtülerek alınması gereken bir balgamın yeterlilik kriteri: materyalin alt bronşiyal ağaçtan köken aldığı gösterilecek alveolar makrofajların varlığıdır. Genelde *santral yerleşimli*, büyük çaplı tümörler- küçük ve periferik olanlara göre-*balgam, yıkama ve fırçalama* gibi eksfoliyatif yöntemlerle daha kolay saptanırlar.

Bu nedenle akciğerin genelde santralında yerleşimli olan skuamöz ve küçük hücreli karsinomlar, perifer yerleşimi eğilimi gösteren büyük hücreli ve adenokarsinomlara oranla daha yüksek duyarlılıkla tanı alırlar. Ancak küçük hücreli akciğer karsinomunu erken dönemde saptamak, tümörün hızlı büyüme paterni nedeniyle, mümkün değildir. *Perifer yerleşimli* kitlelerde radyografi ile birlikte *BAL*, tercih edilen eksfoliyatif sitolojik tanı yöntemidir. Bunun yanısıra, transkutanöz (perkutan) İİA aynı lokalizasyonda giderek artan sıklıkta kullanılan etkin bir yöntem olup sayfa 68'de dökümante edilmektedir. Adenokarsinomların kötü diferansiye tipleri, iyi diferansiye olanlara göre daha kolaylıkla tanınırlar; benign tümörlerde tanısal hücre bulunmayabilir. Respiratuvar sitolojide tanısal sorunlara yol açan olguların çoğu: *örnekleme hatasına* bağlı **yanlış negatif** ve *inflamasyona* bağlı **yanlış pozitif** tanı alan olgulardır (2,3,5,13).

Vücut Boşlukları sitolojisi plevral, perikardiyal, peritoneal boşlukların efüzyon materyallerini; subaraknoid boşluğun beyin-omurilik sıvısını, spontan idrarı içerir. Akciğer, mide lavajları ve sinovyal sıvı sitolojisi de benzer materyallerdir. BU MATERYALLERİN SİTOLOJİK İNCELEMESİNDEKİ PRİMER AMAÇ, MALİGNİTENİN SAPTANMASIDIR; bununla birlikte bazı benign hastalıklar da tanınabilir. Vücut boşluklarının yıkama materyallerinde **yetersiz** tanısına yol açan en önemli etkenler: *hücresel komponentin azlığı* ve hücrelerin *kan ya da debri ile maskelenmesidir*. Bu nedenle morfolojik analiz öncesi, bu sıvılara uygulanan teknik işlem yöntemi membran filtrasyonu ve sitosantrifüjdür. **Membran filtrasyonunun avantajları**: hücre morfolojisinin iyi korunması, hücre kaybının minimal oluşu ve hücrelerdeki üç boyutlu ilişkilerin görüntülenebilmesidir. Yöntemin *dezavantajı* ise: filtrede aşırı miktarda hücre kalıntısı (debri) ve protein tutulmasının sonucunda hücrelerin maskelenebilmesidir. Materyallerin hazırlama kolaylığı nedeni ile **sitosantrifüjün** popüleritesi giderek artmaktadır. Ancak, aşırı kanlı materyallerde rutin takip öncesi *lizis* işlemi gerekebilir. *Hücre kaybı* riski vardır, bunun yanısıra dikkat edilmezse, havada kuruma sonucu *hücre distorsiyonu* sık izlenir. Sıvı- bazlı materyallerin işleminde diğer bir alternatif tek tabaka (mono-layer) yöntemlerdir. Bu yöntemler başlangıçta sıvı-bazlı jinekolojik materyaller için geliştirilmiştir, ancak günümüzde diğer sistemler için de uygulanabilmektedir. Bu teknikler ya yoğunluk-esasında santrifüleme ya da filtrasyon temeline dayanmaktadır.

Vücut boşluklarını döşeyen seröz membranlar; embriyolojik, mikroskobik ve immünolojik olarak idantik olup, bu membranları nemli tutan sıvı miktarının artmasına efüzyon denir *ve hemen daima patolojik bir süreçtir*. Efüzyon: konjestiv kalp yetmezliği ya da sirozda gözlenen, fizyolojik -mekanik faktörlere bağlı gelişen *transüda* niteliğinde olabileceği gibi; inflamasyon veya tümör gibi seröz membranlarda incinmeye yol açan durumlarda *eksüda* niteliğindedir. **Malign efüzyonların çoğu eksüda niteliğindedir. Malign plevral efüzyona** en sık yol açan tümörler: *akciğer, meme, lenforetiküler ve gastrointestinal* sistemin metastatik tümörleri ile primer gelişimli *mezotelyoma*'dır (3,5,8,14).

Abdominal (Peritoneal) boşluk efüzyonu (*ascit*), sirozdan neoplaziye kadar değişen durumlarda ortaya çıkabilir. **Malign ascit**'ler: *over, meme, GI traktüs* veya *lenforetiküler sistem kanserleri* ile ilişkilidir.

Etyolojisi bilinmeyen malign ascitlerde kadınlarda genital, erkeklerde gastrointestinal traktüs öncelikle değerlendirilmelidir.

Malign perikardiyal efüzyonlar: görülme sıklığı ile *akciğer* ve *meme* karsinomları başta olmak üzere, *lenfoma, sarkom* ve *melanom*larda gözlenir. Perikardiyal efüzyonları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir nokta: kanseri taklit eden aşırı bir *mezotelyal hücre proliferasyonunun* varlığıdır ! (8,13)

Meme karsinomu, in situ ya da invaziv evrede duktal sisteme hücrelerini döküdüğü için, genellikle tek taraflı ve kanlı görünümde bir *meme başı yaymasında* kanser tanısı konabilir.

Gastrointestinal sitoloji nin (Gİ) çoğu endoskopik fırçalama (yüzeysel lezyonlarda) ya da aspirasyon (derin yerleşimli lezyonlarda) ile elde edilmektedir. Oral ve anal kanserlerin çoğu skuamöz hücreli karsinom olup, sitoloji (direkt sürüntü-İİA) ile erken tanı adayı olabileceksen, bu tümörlerde nadiren sitolojik örneklemeye başvurulmaktadır.

Özafagus kanseri dünyanın bazı bölgelerinde, özellikle Kuzey İran, bazı Afrika ülkeleri ve Kuzey Çin'de sık görülmektedir. Erken **özafagus kanserinin** tanısında *sitopatoloji, endoskopi ve radyografinin* etkinliğini karşılaştıran bir araştırmada sitopatoloji için % 94, endoskopi için % 75-92, radyografi için ise % 67-82 tanı duyarlılığı oranları saptanmıştır. Ve saptanan lezyonların % 75'i in situ ya da minimal invaziv karsinom olgularıdır. Çin araştırmalarında özafagustan sitolojik materyal örnekleme aleti: lastik tübe bağlı, hava ile şişirilebilir balonlardır. Farklı modifikasyonları geliştirilen bu balonun ölçüsü giderek- 2 cm.uzunluk ve 1 cm. çapa kadar- küçülmüştür. Balon yardımı ile özafagus mukozası serum fizyolojik ile yıkanmaktadır.

Mide kanseri kuşkusuz ile eksfoliyatif sitoloji uygulaması ilk kez 1909'da Bologna Üniversitesinin bir makalesinde tanımlanmaktadır (8). Gastrik yıkama materyali kullanılarak, gastrik ve özafagiyal kanserlerin 37'sinden 32'sinde doğru tanı konduğu belirtilmektedir. Bu oran özellikle dikkat çekicidir, çünkü bu tanımlar için boyanmamış materyal kullanılmıştır! 1960'larda fiberoptik endoskopinin gelişimi gastrik sitolojinin tanısallı doğruluğuna önemli bir katkıda bulunmuştur. Gastrik fırçalama ve biyopsinin birlikte kümülatif tanı doğruluğu % 98'lere ulaşmaktadır. Mide kanserinin sık görüldüğü ülkelerde Japonya, İzlanda, Finlandiya ve Şili arasında yalnızca Japonya'da tarama programları geliştirilmiş ve 20 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır. 1969'dan beri 40-69 yaş arası kadın ve erkeklerde mide kanseri mortalitesinde % 50 azalma rapor edilmiştir. Söz konusu kitle tarama programında her yıl 3-4 milyon kişi – çift kontrast radyografi olarak bilinen sofistike baryum tekniği ile- taranmaktadır. Endoskopi, sitoloji ve biyopsiden oluşan tanı yöntemlerine tümörün varlığını onaylamak için başvurulmakta ancak artık *tarama amaçlı kullanılmamaktadır*.

Gİ sitoloji, immün sistemi baskılanmış kişilerdeki infeksiyon, lenfoma, sarkom vb. hastalıkların tanısında önemlidir. Benzer şekilde, *benign ve malign ülserleri ayırt etmede* gastrik sitoloji sıklıkla kullanılmaktadır. **Helicobacter pylori** endoskobik biyopsilerden taze hazırlanan imprint materyallerde doku kesitlerine oranla daha kolaylıkla *identifiye edilmekte* ve bakteri kolonizasyonunun sitolojik *derecelendirmesi* doku ile yüksek korelasyon göstermektedir.

Öte yandan, Gİ'al fırçalama materyali ülseratif kolit ve Barrett özafagus gibi displazi bulgusunun arandığı *yüksek riskli hastaların sürvelansı* için yararlıdır. Gİ SISTEMDE SITOLOJİNİN AVANTAJLARI ÖZETLE: DAHA GENİŞ BİR YÜZEYİN ÖRNEKLENMESİ, DISHEZİV NEOPLASTİK HÜCRELERİN SEÇİLEBİLMESİ, YAPIŞIKLIĞIN GERİSİNDEKİ ALANLARIN ÖRNEKLENEBİLMESİ, DÜŞÜK MALİYET VE HIZLI RAPOR ETME SÜRESİDİR (3,5,14).

Üriner Sitoloji: Üretel ya da değişici (transisyonel) epitel idrarla kan arasında bariyer görevi görür; mesanede, idrarı barındırdığı için *genleşme özelliğine* sahiptir. Bu iki fonksiyonu yerine getirebilmek için değişici epitelde, dış lamina iç laminadan daha kalın ve kondanse olmak üzere, asimmetrik hücre membranları bulunmaktadır;

Yanısıra, yüzeyle devamlılık gösteren intrasitoplazmik fuziform veziküller membranlara genişleme özelliği kazandırmaktadır.

Üriner traktüs tümörleri, direkt biyopsi ile görece *zorlukla ulaşılabilen* ve sıklıkla *multifokal* tümörlerdir. Oysa idrarın kolaylıkla elde edilebilmesi ve tüm mukozal yüzeyi yıkayan bir materyal olması özelliği ile, idrar sitolojisi teorik olarak tümör saptanmasında mükemmel bir materyaldir. İdrar sitolojisi ile: mesane tümörleri başta olmak üzere *üreter, böbrek pelvisi, böbrek parankimi, uretra* lezyonları ve yeni doğan ile annesinde *CMV* enfeksiyonu ile ilişkili inklüzyon cisimleri saptanabilir. Son yıllarda böbrek transplantasyonlu hastalarda *doku reddinin* saptanması amacıyla sitolojik ve immünositolojik incelemelerin tanı değeri vurgulanmaktadır (13,14).

Ancak, idrar sitolojisinin yorumu güç olup, yol açtığı yanlış negatif ve pozitif sonuçlar iyi bilinmektedir. Öte yandan, lezyonlar tek başına idrar sitolojisi ile lokalize edilememektedir. Bununla birlikte, tümüyle noninvaziv bir yaklaşım olan idrar incelemesinde atipik ya da kuşkulu hücrelerin gözlenmesi sistoskopi için değerli bir endikasyondur.

Mesane yıkama, sistoskopi eşliğinde sıklıkla uygulanmaktadır. Spontan idrardan daha duyarlıdır ancak travmatize edici bir yaklaşımdır. Akım sitometrik inceleme için gereklidir.

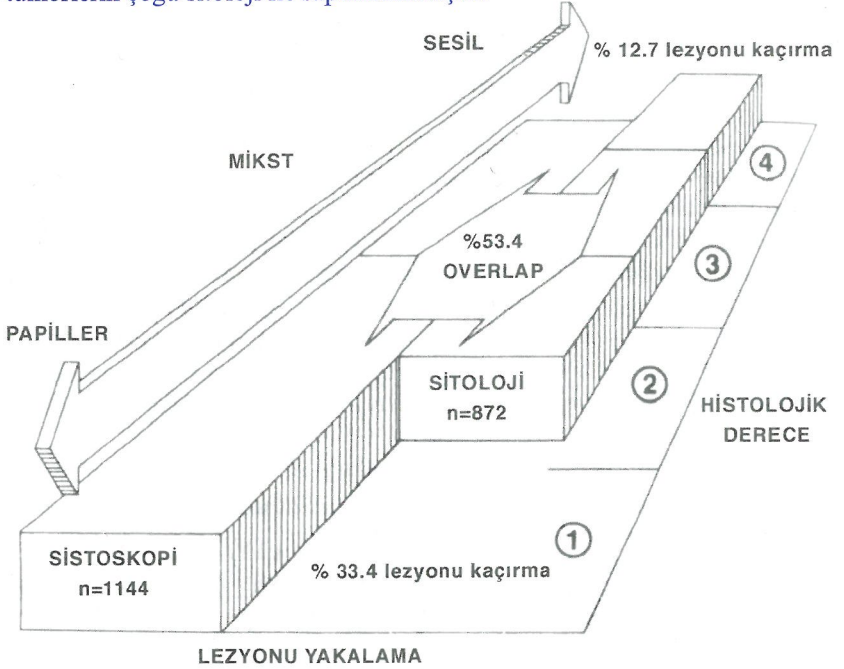
Fırçalama: endoskopik inceleme sırasında mesane, üretra, üreterler ve pelvis renalise uygulanabilir. Bu yöntem genellikle HPV analizi için başvurulur.

Mesane kanseri, Kuzey Amerika ve Avrupa ile Mısır'da en sık görülen kanserlerdendir. Ancak bu tümörlerin çoğunun nedeni bilinmediği için genel popülasyonda rutin tarama, pratik bir önlem değildir. Bununla birlikte- aromatik aminlere maruz kalan endüstri işçileri gibi- iyi tanımlanmış yüksek risk grupları, 19. yy ikinci yarısında Almanya'da tanımlanmıştır. Benzer şekilde İngiltere'de Crabbe, 1000 boya işçisinden oluşan bir hedef nüfusta 'mesleki mesane kanseri'ni saptamaya yönelik, geniş çaplı bir sitoloji tarama programını gerçekleştirmiştir (8,13). *Spontan idrar* materyalleri ile gerçekleşen bu taramada ilk kez tanı alan 26 hastanın yaymaları, kuşkulu ya da malign olarak rapor edilmiştir. Sistoskopi ile bu hastalardan 19'unda sitolojik malign tanısı desteklenirken, 3'ünde kuşkulu sonuç bildirilmiş; 4 hastanın sitoloji raporu ise yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. ABD'de Dr. Koss, paraaminodiphenyl adlı potansiyel mesane karsinojenik maddesini inhale eden bir grup işçinin- bu maddeye maruziyetten sonra 72 saat içinde- idrarlarında yıkım ürünlerini gözlemlemiştir.

Bu grubun *en az % 10'unda* mesane kanseri geliştiğini belirten Dr. Koss hücreyel değişikliklerin atipiden, displaziye ve in situ karsinoma doğru *progresiv bir gelişme* gösterdiğine dikkat çekmiştir.

Üriner sitopatolojide tanısız doğruluk, tümörün histolojik derecesi yükseldikçe artmaktadır. Üriner sitoloji, in situ karsinom ve yüksek dereceli neoplazmları kolaylıkla saptayabilmektedir. Oysa *düşük dereceli noninvaziv papiller* tümörler *yanlış negatif* olguların en sık nedenidirler. Farrow ve arkadaşlarının, 634 mesane karsinomu hastasının sitoloji ve biyopsi bulgularını korele eden çalışmasında: yüksek dereceli tümörlerin % 94'ünde sitoloji bulguları malign ya da kuşkulu iken; derece II tümörlerin % 75'inde atipik sitoloji bulguları gözlenmiştir.

Derece I tümörlerin çoğu sitoloji ile saptanamamıştır.



Şekil 3: Mesane kanserli 1310 hastada sitoloji-sistoskopi ilişkisi (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Buna karşın, inflamasyon, taş, prostatik hiperplazi, kateterizasyon ve kemoterapi ise çoğu **yanlış pozitif** sonuçtan sorumludur. Bununla birlikte üriner traktüs lezyonları, sistoskopik olarak görüntülebilmelerinden çok önce sitoloji ile saptanabilmektedirler ve bu durum klinikte yanlış pozitif olarak değerlendirmeye yol açabilmektedir (**yanlış yanlış pozitif!**).

Klinik bilgi- her zaman olduğu gibi- materyalin doğru değerlendirilmesi için önemlidir ve kliniğin istem formu: hastanın önceki tanılarını, uygulanan ilaç veya cerrahi tedaviyi, taşın varlığını, gönderilen sitolojik materyalin alınma şeklini (kateter vb.) ve sistoskopik bulguları içermelidir.

Ürotelyal hücre yapısı 1970'li yıllardan itibaren feulgen-akım sitometrisi, görüntü analiz, morfometri gibi otomatize tekniklerle analiz edilmeye başlanmıştır. Koss ve Sherman'ın, idrar sediment materyallerinde gerçekleştirdikleri araştırmada: görüntü analiz ile benign ve malign ürotelyal hücrelerin % 5 hata payı ile ayrılabilirdiği;

Tribukait'in 269 ürotelyal tümörlü hastada yürüttüğü araştırmada saptanan akım sitometrisindeki DNA ploidy ölçüm verileri ile benzer sonuçların alındığı bildirilmiştir.

*Komplet nörolojik muayenenin bir parçası olan **Beyin omurilik sıvısı (BOS)** örnekleme, genellikle lomber ponksiyonla elde edilebildiği gibi beyin ya da sisterne magna'ların lateral ventriküllerinden de sağlanabilir.*

BOS sitolojisi *tümör* ve *enfeksiyon* tanılarında özellikle yararlıdır; bununla birlikte hücre sayımı, kimyasal analiz ve enfeksiyon tiplemesine yönelik kültür çalışması için de yararlıdır (8,13,14). Klinik öykü ve bulgularla birlikte klinik ön tanı, laboratuvar ve radyolojik bulgular mutlaka sitopatoloğa iletilmelidir. İncelenen sıvının çok az *hacimde* olması, sıvının *hücreden fakir* oluşu ve hücrelerin *hızla dejenere olması* gibi nedenler BOS'da sitolojik **tanı verilmesini güçleştirir**. Bu nedenle BOS materyalleri laboratuvarında bekletilmeden, *derhal işleme alınmalıdır*. Materyal sitosantrifüj vb. bir yöntemle konsantre edildikten sonra tercihan Papanicolaou ya da Diff-Quick ile boyanarak değerlendirilmelidir.

Santral sinir sistemini tutan ciddi hastalıklarda dahi BOS'da sitolojik bulgular, sıklıkla nonspesifik ya da normaldir. Bununla birlikte BOS sitolojisi: *menenjit* ile *karsinom*, *lenfoma/ lösemi*, *melanom* gibi sekonder maligniteler ve *medulloblastom*, *koroid pleksus tümörü* gibi bazı primer tümörlerin tanısında yararlıdır. BOS'da saptanabilmesi için, bir lezyonun beyin-omurilik sıvısı ile bağlantısının olması ve tanısal hücrelerin bu sıvıya dökülmesi gerekmektedir. Oysa, beyindeki derin yerleşimli lezyonlar ve menenjiom gibi benign tümörler hücrelerini serebrospinal sıvıya dökmezler. BU NEDENLE **TEK BİR ANORMAL YA DA AŞINA HÜCRENİN BİLE BOS SİTOLOJISİNDE DEĞERİ ÇOK FAZLADIR**.

1.5 HÜCRENİN YAPISI

Hücreler hayatın yapı taşlarıdır. İnsan vücudunda toplam *100 trilyona yakın sayıda* ve *200'ü aşkın farklı tipte* hücre bulunduğu tahmin edilmektedir. İngiltere'den Robert Hooke 1665'de hücresel yapıları tanımlamış ve "hücre" kelimesini telaffuz eden ilk bilim adamı olmuştur.

SİTOLOJİK TANIDA ETKEN OLAN ÖZELLİKLER:

Hücre büyüklüğü / Hücre şekli / Nükleus kromatin özelliği / Nükleol özelliği
Sitoplazma özelliği / İntrasellüler ve ekstrasellüler sekretuar madde

Sitopatolojide hücreler morfolojik olarak **5 grupta kategorize** edilebilir: normal, reaktif, dejenere, displastik, ve neoplastik hücreler. Hücrenin değerlendirilmesinde **üç temel özellik** vardır (1,3,13,14):

- 1) **nükleus** morfolojisi benign hücreyi malign olandan ayırt etmede *kritik* bir öneme sahiptir.
- 2) **sitoplazmik** özellikler genellikle *hücre diferansiyasyonu* yönünde ipucu verirler (Skumöz-glanduler vb.).
- 3) **Sitopatolojik tanı** hemen daima, *birden çok morfolojik özelliğin* gözönünde bulundurulmasını gerektirir.

ÖZELLİKLE, MALİGNİTE TANISINA -GENELLİKLE- BİRDEN ÇOK ÖZELLİĞİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ İLE ULAŞILIR; MALİGNİTE TANISINI KOYDURAN TEK BİR SİTOLOJİK ÖZELLİK YOKTUR.

Normal Hücre: Hücrelerde nükleusun *lokalizasyonunun*, tanıda kısmen önemi vardır; örneğin skuamöz hücrelerde merkezi yerleşimli olan nükleus silindirik hücrelerde bazalde yerleşmiştir. Normalde nükleusun şekli, yuvarlak veya ovaldır. Nükleer *kromatin* sıklıkla eşit ve düzgün dağılmıştır. Bu dağılımı değerlendirmenin en iyi yolu: nükleusu, hayali olarak kadranlara bölmek ve her kadran içindeki kromatin kitlesini karşılaştırmaktır. Lenfosit türü bazı normal hücrelerde ise kromatinde kümeleşme izlenir, bir kısım kromatin nükleer zarf boyunca depolanır. Bu yoğunlaşma, nükleus ile sitoplazma arasında sınır oluşturur ve ışık mikroskopunda “nükleer membran” olarak algılanır. Normal hücrelerde bu membranın kalınlığı uniformdur. Normal hücrelerde nükleol görülebilir; *nükleolün* varlığı hücrenin *metabolik olarak aktif* olduğunu ve protein ya da ribozomal RNA sentezlediğini göstermektedir. Ancak nükleol sayısı, ebatları ve şekli tanısal değere sahiptir. **Benign** proliferatif bir lezyonda hücrelerdeki nükleol sayısı *eşit*, boyutları *küçük* ve şekilleri *yuvarlak/ hafif poligonal* iken; *keskin köşeli* şekilli ve *farklı sayılardaki makronükleoller* **malig**n lezyonları karakterize etmektedir.

Eosinofili/ oranjofili keratin yapımının, sitoplazmik vakuoller seröz veya müköz salgı ürünlerinin göstergesidir. Çeşitli sitoplazmik pigmentlerin idantifiye edilmesi hücre fonksiyonları ve diferansiyasyon hakkında bilgi verebilir. Gerçek ‘*sil*’lerin varlığı, benignite lehine değerli bir bulgudur.

Reaktif hücre: Benign hücreler birçok dış uyarana karşı, morfolojilerindeki belirgin değişikliklerle yanıt verirler. Ortaya çıkan hücre formları değişik isimlerle anılırlar: *benign, irrite, hiperplastik, hipertrofik ve proplastik* hücreler. Söz konusu provokatif uyarılar: mekanik travma, toksik ajanlar, enfeksiyöz organizmalar, iyonizan radyasyon ve kemoterapötik ilaçlardır. Bu incitici ajanlara karşı hücre yanıtı hücresele *büyüme*, nükleer büyüme ve nükleer *aktivitede artışla* karakterizedir. **Nükleer aktivitede artış** kromatinde granülerite ve hiperkromazi artışı, nükleer *membranda kalınlaşma* ve nükleol sayısı ile ebatlarında artıştır.

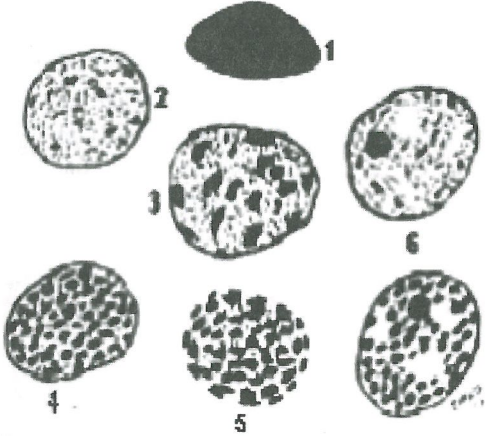
İyonizan radyasyon ve kanser kemoterapötik ajanlarına yanıt sürecinde reaktif hücrelerdeki morfolojik değişiklikler, onların kanser hücrelerinden ayrımını imkansızlaştıracak denli şiddetli olabilir. Bu nedenle olgularda klinik öykü dikkatle sorgulanmalıdır.

Dejenere hücre: Nükleusunda parçalanma(karyoreksis) ve nükleer membranda büzüşme olabilir. Kromatin kondansasyonu (karyopiknoz) bazı karsinom hücrelerinde görülen ‘mürekkep damlası’ nükleus olarak yanlış yorumlanabilmektedir. Hücre dejenerasyon örnekleri: vajinal atrofide parabazal hücrelerde ve viral ajanların sitopatik etkisinde tipik olarak gözlenir.

Displastik hücre: Displazinin sözlük anlamı “anormal doku gelişimi”dir. Bu terim 30 ayrı hastalık için uygulanmış olup, uterin serviks displazisi kanserle ilişkili biyolojik durumu ifade eden en çarpıcı örneğidir.

Çağdaş patoloji pratiğinde bu terim: *solunum, sindirim ve üriner sistem* lezyonları için artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Sitopatolojik kavram olarak displazi Papanicolau'nun orijinal tanımlarından 'diskaryoz' ile eşleştirilebilir. "Normalden malign'e aşamalı geçiş" durumunu ifade eden diskaryotik hücrede: nükleusların büyümesi, kromatinde koyulaşma ve kabalaşma, nükleer membranda kalınlaşma karakteristiktir. Sitoplazmada matürasyon ve diferansiasyon kusuru vardır. Bu sürecin son basamağı in-situ karsinom hücresidir. Patten'in tanımıyla skuamöz epitelde displastik reaksiyon: *hiperplazi* ile- epitelin en üst sıralarına ulaştıkça- normal *diferansiasyonda duraklamanın* kombinasyonudur. Bu reaksiyonun sonucu birim alana düşen hücre sayısında artış ve epitelin en üst sıralarında anormal iri nükleusların varlığıdır. Displazi hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir. Bu yarı-kantitatif, sübjektif değerlendirme gözlemcinin kendi içinde ve gözlemciler arası değişkenlik gösterebildiği için displazilerin *düşük* ve *yüksek* olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilmesi önerilmektedir.

Neoplastik hücre: Bir hücrenin malign olarak yorumlanması, o hücrenin doku *invazyonu* ve *metastaz* yapabileceğinin sitopatolog tarafından ifadesidir. Yukarıda da vurgulandığı gibi, malignite tanısına yönlendiren tek bir morfolojik bulgu yoktur. Bir hücrenin malign olup olmadığına karar vermek klinik sorunun yalnızca bir parçasıdır. Malignitenin karsinom, lenfoma gibi tiplendirilmesi ise hastanın alacağı tedaviyi belirler.



1. Displazi (keratinize tip)
2. Displazi (tüm tipler), CIS (büyük ve intermedyer tipi)
3. Displazi (metaplastik tip), CIS (intermedyer) tipi)
4. CIS (küçük hücreli tip)
5. CIS (tüm tipler)
6. Mikroinvaziv ca.

Şekil 4: Servikal neoplazide nükleer kromatin paternleri (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

1.6 HÜCRE İNCELEMESİNE SİSTEMATİK YAKLAŞIM

Sitopatoloji; hücreleri yapı, şekil ve boyanma özelliklerine göre değerlendirerek vücut sıvılarında “malignite” kuşkusunu onaylayan ya da dışlayan tıp dalıdır.

Deri gibi dış yüzeyde bulunan dokularda ya da solunum, sindirim yolları gibi iç yüzeyleri döşeyen mukozal dokuda, hücreler olgunlaştıkça yüzeye doğru ilerler ve sonuçta dökülürler. Bu fizyolojik olaydan yola çıkarak ilk kez Papanicolaou'nun uyguladığı eksfoliyatif sitoloji yöntemleri giderek yaygınlaşmıştır.

GELENEKSEL EKSFOLİYATIF SİTOLOJİ NÜKLEER MORFOLOJİNİN İNCE DETAYLARI ÜZERİNDE YOĞUNLAŞIR VE TANI KRİTERLERİ ‘HÜCRE DÜZEYİNDE’DİR. İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİ İSE YENİ TIP BİR MATERYALDIR;

ve tanı kriterleri-cerrahi patolojideki gibi- *patern analizine* dayanır. Bu nedenle eksfoliyatif sitolojiden farklı olarak; aspirasyon sitolojisinde morfolojik değerlendirme, sıklıkla mikroskobun küçük ve orta büyütmesi ile yapılmaktadır.

Doku fragmanları da içeren, hücreden daha zengin materyali olan aspirasyon sitolojisi; bu özelliği ile eksfoliyatif sitoloji ile geleneksel histopatoloji ve cerrahi patoloji arasında *köprü işlevini* görmüştür.

Hücrelerde malignite kriterleri

Nükleer Özellikler

- Kromatin:
 - a) hiperkromatik ya da anormal hipokromatik (bazı adenokarsinomlar)
 - b) düzensiz dağılmış, keskin köşelenme yapan kümeler (kaba granüller)
 - c) Parakromatin berraklaşma
- Nükleer Membran
 - a) belirgin kalınlaşma ve incelmeler
 - b) köşelenme
- Nükleol
 - a) sayı ve boyutlarda artış
 - b) düzensiz şekilli
 - c) sayı, boyut ve şekil açısından hücreler arasındaki farklılık
 - d) perinükleolar berraklaşma
- Mitotik Aktivite
 - a) Anormal mitotik figürler

Sitoplazmik Özellikler

- a) sitoplazma miktarının azalması (nükleo-sitoplazmik oran artışı)
- b) anormal matürasyon ve diferansiasyon

Nükleus-Sitoplazma İlişkisi

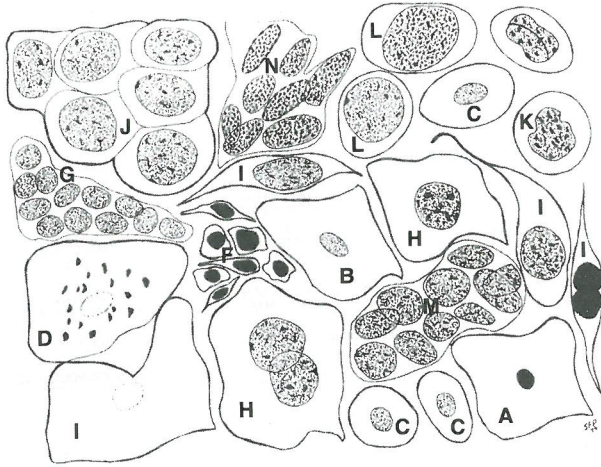
- a) nükleusun hücre içinde kapladığı hacmin görece artışı
- b) nükleer ve sitoplazmik membranların-hücrenin uzun ekseni boyunca- birbirine paralel düzenlenme eğilimi

Hücreler arası İlişki

- a) hücre boyut ve şekillerinde farklılık (pleomorfizm)
- b) hücreler arasında nükleus ve sitoplazmaların üstüste binişi (molding)
- c) organellerde düzensiz yapılanmalar ve asini, papilla ve morul yapılarının ortaya çıkışı

Zemin özellikleri

- Temiz zemin
 - a) intraepitelyal neoplazi
 - b) metastatik kanser
- Kirli zemin (nekroz, enflamasyon ve eski kanamanın varlığı)
 - a) invaziv kanser (nonkeratinize skuamöz hücreli kanser, küçük hücreli karsinom, adenokarsinom)



- A. Yüzeysel skuamöz hücre
- B. İntermedyer skuamöz hücre
- C. İmmatür skuamöz hücre
- D. Granüler hücre
- E. Anükleer skuam (hiperkeratoz)
- F. Parakeratoz
- G. Rezerv hücre
- H. Displazi (nonkeratinize tip)
- I. Displazi (keratinize tip)
- J. Displazi (metaplastik tip)
- K. Displazi (atipik metaplastik tip)
- L. CIS (büyük hücreli tip)
- M. CIS (İntermedyan tip)
- N. CIS (küçük hücreli tip)

Şekil 5: Uterin servikste normal epitel, benign proliferatif reaksiyonlar ve preinvaziv SIL'lerde gözlenen hücre paternleri (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Dikkat edilirse, materyalin sellüleritesi (hücreden zengin olma) malignite için bir kriter değildir. Hüresellik sitolojik materyalin tipine ve lezyonun türüne bağlı olabilir. Örneğin, olağan mukozadan örneklense dahi, *fırçalama* materyalleri hemen daima hücreden zengindir. Benzer şekilde, memenin *fibroadenomu* ya da tükrük bezinin *pleomorfik adenomunda* materyalin sellüleritesi karakteristik bir özelliktir.

Tümör klasifikasyonunda, tanının temel basamağında tümörler : karsinom, lenfoma, sarkom ve melanom gibi ana kategorilere ayrılır. Bu aşamadan sonra tanı olasılıklarının sayısı sınırsız gözüktür. Yine de çoğu olguda, neoplazmin en azından genel kategorisi sitopatoloji ile belirlenebilir.

Örneğin *karsinomlar*, desmozomların varlığı nedeni ile hücreler arası kohezyon gösteren malign görümlü epitelyal hücrelerle karakterizedir. Ayrıca, karsinomlar sıklıkla gland, asini veya papilla gibi karakteristik yapılar oluşturur ve epitelyal müsin gibi spesifik hücresel maddeler salgılar. Lenfoma, sarkom ve melanomlarda, hücreler arası bağlantıların zayıflığı ya da yokluğu nedeni ile daha gevşek bir hücre paterni izlenir. Sarkomlar iğsi hücre morfolojisi gibi spesifik hücresel özellikler ve kollagen gibi nonspesifik hücresel ürünlerden, myoflaman gibi patognomonik olanlarına değişen hücresel ürünler salgırlar.

Tümörlerin ayırıcı tanısı için uygulanan immünohistokimyasal incelemede: dokuya spesifik intermedyer flamanlar, sitoplazmada 10 nm. flamanlardan oluşan bir hücre iskelet yapısını ortaya çıkarırlar.

2. SİTOPATOLOJİ LABORATUVARI ve ASPİRASYON ÜNİTESİNİN ORGANİZASYONU

2.1 ORGANİZASYON METODOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Cenevre'de bulunan **Avrupa Ofisinin**, "Sitoloji Laboratuvarları Organizasyonu ve Metodolojisi" konusunu inceleyen çalışma grubu, 8 Avrupa ülkesi ve iki genel merkez üyesi ülke temsilcisinden oluşmaktadır. Bu çalışma grubunun Kasım 1976'da düzenlediği toplantı, 1962 ve 1972'de düzenlenen "Kanser Kontrol Programları Toplantıları"nın bir uzantısı özelliğinde idi. Toplantı gündemi: kanser hastanelerinde sitopatoloji laboratuvarlarının önemi, organizasyonu, kalifiye personel seçiminin gerekliliği, personel eğitimi, kanser verilerinin işlenmesi gibi başlıklardan oluşuyordu (15).

Temel yaklaşım olarak; her ülkenin kendine özgü sosyo-kültürel özellikleri ve farklı düzeyde ekonomik, bilimsel ve teknolojik kaynakları vardır; bu nedenle sitopatoloji laboratuvarlarının organizasyonu konusunda uluslararası geçerliliği olan tek bir model önermek mümkün değildir. Bununla birlikte DSÖ, her ülkenin kendi yerel koşullarına uyarlayabileceği *temel ilkeleri* ortaya koymuştur:

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala malnütrisyon ve endemik enfeksiyon hastalıkları, kanser eradikasyonuna göre öncelik taşımaktadır; ancak bu gerçek bile kanserle mücadeleyi organize etme gerekliliğini ve bu mücadelede *aspirasyon sitolojinin öncelikli rolünü* azaltamaz. Atılacak ilk adım, kamu sağlığı otoritelerinin bu laboratuvarları *organize* ve *finanse etmeleridir*. Sağlık reformlarını tamamlamış ülkeler finans kaynağı olarak devlet kredileri, sosyal güvenlik ödemeleri, üniversite ve vakıf özel fonlarından yararlanmışlardır.

Sitopatoloji *eğitimi ve öğretimi*, özellikle ince iğne aspirasyonunun uygulanması ve yorumlanması konusunda, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Sitoloji Akademisi ile aktif işbirliği içinde çözümlenebilir.

2.2 ORGANİZASYON MODELLERİ

Bir sitopatoloji laboratuvarının fonksiyonları: *finansman kaynakları* ve bulunduğu coğrafyada en sık görülen kanser prevalansına ilişkin *epidemiyolojik data*lar ışığında organize edilmelidir (2,15,16). Sağlık kuruluşunun ve coğrafik bölgenin önceliklerine göre, kurulacak sitopatoloji laboratuvarında **rutin klinik**, **eğitim** ya da **araştırma** aktivitelerinden birine ağırlık verilebilir. **ÖNCELİK HANGİ AKTİVİTEDE OLURSA OLSUN, HİSTOPATOLOJİ LABORATUVARI İLE YAKIN İLİŞKİDE ÇALIŞARAK, TANILARIN KARŞILIKLI KORELASYONUNU SAĞLAMAK KALİTELİ HİZMETİN GÜVENCESİ OLACAKTIR** (15).

A tipi sitopatoloji laboratuvarı:

Görev alanı "**Klinik tanı**" ile sınırlıdır. Bölge sağlık merkezleri, poliklinikler ve kanser tarama merkezlerinde bulunurlar. Rutin çalışma programları: klinik *tanının konması*, verilerin toplanması ve *istatistiki değerlendirme* ile kuşku ve kanserli olguların *takibini* içerir.

B tipi sitopatoloji laboratuvarı:

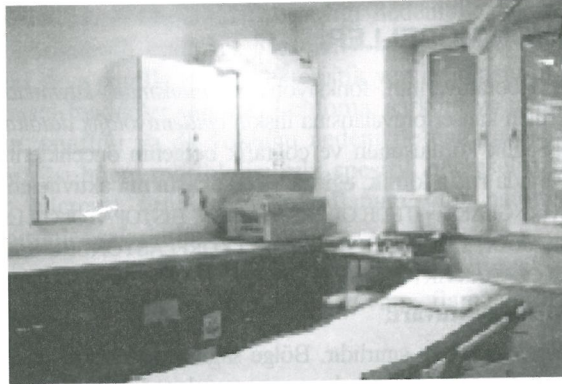
Klinik tanı, eğitim ve araştırma fonksiyonlarını birlikte yürütürler. Bu üniteler üniversite araştırma ve onkoloji enstitüleri, tıp fakültesi ve eğitim hastanelerindeki sitopatoloji referans laboratuvarları, jinekoloji-obstetrik enstitüleri, merkezi sitopatoloji laboratuvarları (Bölgesel, lokal laboratuvarlar) ve genetik danışmanlık merkezlerinde bulunurlar.

Bir sitoloji laboratuvarının *personel* kadrosu ve laboratuvarın *teknik* donanımı laboratuvar tipine bağlıdır. Ancak bu yönde atılacak ilk adım, *öncelikle A tipi* bir laboratuvarın kurulmasıdır.

2.3 SİTOPATOLOJİ - ASPİRASYON ÜNİTESİNİN FİZİKİ KOŞULLARI

Sitopatoloji Seksiyonu - Aspirasyon Ünitesi olarak organize edilebilecek, yılda 25 bin test yapma kapasitesinde bir ünitenin çalışma yüzeyi alanı: en sade modülü minimum 24 m (4 m x6 ünite) olarak belirtilmektedir. Yeterli aydınlatma ve havalandırmaya sahip, normal oda ısısında ve temiz olması beklenen bu alan, aşağıda belirtilen laboratuvar aletlerinin yerleştirilmesine bağlı olarak ölçülmüştür (Şekil 6)

	Metre
Hasta muayene masası	3
Pansuman arabası	1.5
Mikroskop	2
Santrifüj / Sitosantrifüj	1.5-2 / 1
Hücre bloğu gömme apareyi	1
Etüv / Hassas terazi	1.5/ 1
Lavabo	2



Şekil 6: İsveç Karolinska Üniv.Onkoloji Hastanesi Sitoloji-Aspirasyon Ünitesi

Bu tahmini ölçüler, *minimum alan* olarak kabul edilmiş 6 ünite için verilen değerlerdir. Bunun yanı sıra, idari ve sekretaryal hizmetler için 1.5 ünitelik ek bir yer gerekmektedir. Yedek malzemeler, eğitim dia ve disketleri, hastalara ait lamlar ile rapor dosyalarının saklanması için diğer bir 2 ünitelik alana ve sorumlu teknisyen için ek bir 0.5-1 ünitelik alana ihtiyaç vardır. Yılda 25 bin'in üzerinde materyali olan laboratuvarlarda, her 10 bin test için, ek bir modül gerekmektedir (15). Vurgulanması gereken bir nokta: belirtilen teknik özellikler materyal örnekleme, değerlendirme ve rapor etmede karşılaşılabilecek sorunları minimuma indirmeyi hedefleyen fonksiyonel düzenlenmenin, 1976 yılında öngörülmuş asgari alt yapı koşulları olup, Batı ülkelerinde örnekleri görüldüğü gibi, günümüzün gereksinimlerine göre geliştirilebilmektedir.

Pansuman arabasında İİA işlemi için gerekli şu malzemeler bulunmalıdır:

- * 10 ml ya da 20 ml şırınga, 22-27 gauge iğneler (*)
(0.7-0.4 mm kalınlık, ort.30-50 mm uzunluk)
- * % 70 lik alkol
- * Steril gaz pedler
- * Lamlar (tercihan bir kenarı buzlu- rodajlı)
- * Fiksatifler (% 95 alkol, Carnoy solüsyonu)
- * Boyalar (Giemsa türevleri, Papanicolau, H.E)
- * Eldiven
- * Buz torbası

(*): Seçilecek aspirasyon iğnesinin uzunluğu, hedef lezyonun niteliğine göre değişmektedir. 25 gauge çapında ve 16 mm. uzunlukta iğne ile vücutta birçok lenf düğümüne ulaşılabilir. 3.8 cm.uzunlukta iğneler çoğu meme kitlesi için kullanılabilirken, büyük hacimli memede ve ele gelen abdominal kitlelerde 5cm.ile 8.8 cm.arası uzunluklar tercih edilmektedir. Aspirasyonların çoğunda 3.8 cm.uzunluğunda ve 25-gauge kalınlığında iğneler (mavi uçlu) yeterli olmaktadır. Fibrotik kitleler ile vasküler lezyonlarda 25 gauge iğne ile iyi sonuç alınırken, çok küçük çaplı kutanöz lezyonlarda 26-27 gauge iğneler yararlıdır.

Yukarıdaki ekipmana ek olarak **şırınga tutucular** önerilmektedir. Metal tutucular, plastik taklitlerine tercih edilmekte olup, ağırlıkları yalnızca 190 gr.dır Çoğu merkezde 10 ya da 12 ml.şırınga için tutucular- 20 ml.likten daha çok tercih edilmektedir.

Aspirasyon Ünitelerine yukarıda dökümante edilen ekipmanları yerleştirirken dikkat edilen en önemli konu: hasta muayene masasının odanın merkezine yerleştirilmesidir. Bu duyarlılığın nedeni olarak "hasta odaklı tıp anlayışı" vurgulanmaktadır.

2.4 PERSONEL

Görev alanı 'klinik tanı' ile sınırlı olan A tipi bir sitopatoloji laboratuvarında, optimal koşullarda personel dağılımı ve nitelikleri şu şekildedir:

- Tıbbi personel
- Teknik personel
- İdari personel
- Yardımcı personel

Tıbbi personel: Sitopatoloji ekibi sorumlusu Anatomik Patolojide uzmanlığını aldıktan sonra “*klınık sitoloji*”de ileri eğitim görmüş bir sitopatologdur (3).

Klinik Sitopatolog genital, üriner, solunum, sindirim sistemleri ve efüzyonların sitolojilerini içeren **eksfolyatif sitoloji** yanısıra, “*diagnostik sitopatoloji*”nin iskeletini oluşturan **aspirasyon sitolojisini** özümsemiş olmalıdır. Özellikle aspirasyon sitolojisi ile örneklenen lezyonlar histopatolojik olarak çok çeşitlilik göstermektedir: nonneoplastik lezyonlar, primer epitelyal ve nonepitelyal benign ve malign tümörler, metastatik tümörler gibi. Sağlıklı sitopatolojik değerlendirme için lezyonlara özgü histopatolojik özellikler yanısıra, lezyon çeşitliliğinin de bilinmesi gerekmektedir.

ABD’de sitopatoloji board sınavına girebilmek için patoloji board sınavını geçmiş olmak ve board komitesinin kabul ettiği bir eğitim programında en az bir yıllık “fellow” olarak çalışmış olmak ön koşuldur. İsveç’in tıp kamuoyuna kazandırdığı bir kavram olan **klınisyen sitopatolog**; İİA prosedürünün tüm aşamalarını gerçekleştiren tek hekim anlamındadır; hastayı muayene eder, tıbbi dosyasını inceler, aspirasyonu yapar, yaymaları hazırlar, lamaları mikroskopta inceler, sitopatoloji raporunu yazar. İAC, *tanı koymada yeterlilik* için uzman denetiminde minimum **5000** olgunun preparatlarının değerlendirilmesini öngörmektedir. Bu sayı, jinekolojik ve nonjinekolojik toplam 3500 ekfoliyatif sitoloji, 1500 ince iğne sitolojisi preparatını kapsamaktadır. İnce iğne aspirasyon sitolojisini *değerlendirmede bilgi* sahibi olmanın yanısıra, *uygulamada beceri* sahibi olmak, sitopatoloğun çağda; kimliğinde zorunlu bir norm olarak vurgulanmaktadır (Bakınız sf .71: aspirasyonu kim uygulamalı?) (17). SITOPATOLOJİ ALANINDA FELLOWSHIP YA DA ÜST İHTİSAS YILLARINDAKİ İLERİ EĞİTİM SÜRECİNİN AKADEMİK VE KLİNİK KOMPONENTLERİ İLE AMAÇLANAN FORMASYON: TANI KOYMA PERFORMANSI YÜKSEK BİR **KLİNİK SITOPATOLOG, ARAŞTIRMACI, EĞİTİMCİ VE SITOPATOLOJİ EKİP SORUMLUSU OLMAKTIR** (18). Kalite güvencesi çerçevesinde laboratuvar direktörlerinin **görev tanımları** şöyledir: tam gün süre ile ekibin başında olmak, anormal tanısı alan jinekolojik sitoloji örneklerinin tümünü, tüm ince iğne aspirasyon ve nonjinekolojik sitoloji materyallerini gözden geçirmek, “normal” tanısı alan jinekolojik örneklerin belirli bir yüzdesini yeniden incelemek.

A.B.D’de sitopatoloji laboratuvarları performansını değerlendiren ve 1999’da revize edilen, CLIA’88 raporu esas alınarak hazırlanan Kaiser-Permanente Medical Centers’in raporuna göre, bir sitopatoloğun beklenen **üretkenlik kapasitesi** yılda **6 bin** ince iğne sitolojisi ya da **50 bin** taranmış ekfoliyatif sitoloji vakasını rapor etmek olarak bildirilmiştir (19). Sade bir hesapla bu oran: 260 iş günü=2080 saat, saat başına 24 ekfoliyatif ve 3 iğne biyopsisi olup, oldukça yüksektir. Ancak bu beklenti, direkt hasta teması ve öğretim sorumluluğu bulunmayan büyük, rutin sitopatoloji laboratuvarları için geçerlidir. İngiltere’de Royal College of Pathologists’in 1997 yılı kılavuz kitapçığında ise tam gün çalışan sitopatoloğun **iş kapasitesi** yılda 3 bin ince iğne aspirasyonunu değerlendirmek ya da taranmış, 25 bini jinekolojik ve 3 bini nonjinekolojik yaymayı rapor etmek olarak bildirilmiştir (20).

Sitopatolojide minimum 2 yıllık çalışma hayatından sonra Uluslararası Sitoloji Akademisine aday gösterilen sitopatoloğlardan, akademik ve klinik özellikleri ile uygun görülenler üyeliğe kabul edilirler ve MIAC* ünvanını alırlar. Farklı ülkelerden üyeler arasında IAC kurulunun uygun gördükleri ve MIAC statüsünde en az 2 yılını doldurup girdikleri merkezi sınavda başarılı olan sitopatoloğlar ise FIAC** ünvanına layık görülürler. Halen IAC'nin-5'i ülkemizden olmak üzere- tüm dünyadan 880 MIAC ve 420 FIAC statüsünde üyesi bulunmaktadır.

Sitoteknisyen - Sitoteknolog: *Sitoteknisyen*, yalnızca sitolojik materyalin hazırlanması ve boyanmasından sorumlu bir laboratuvar asistanıdır. Sitoteknisyenlik eğitimi: liseyi takiben, tıbbi teknisyenlik eğitimi içinde 1 yıl teorik eğitimi ve 6 ay sitoloji laboratuvarında stajı kapsar. *Sitoteknologluk* A.B.D'de şekillenen bir eğitim ve meslek modelidir. 1960'lı yıllarda açılan ve bugün sayıları 62"yi bulan sitoteknoloji okullarına giriş koşulları: 1) 4 yıllık kolej eğitimi (Bakaloryat-bachelor) derecesi, 2) kolejde en az 8 saat kimya ve 20 saat biyoloji dersi almış olmaktır. Okullarda **eğitim süreci:** anatomi, histoloji, istatistik ve temel sitoloji konularını kapsar. **Temel sitolojide eğitim:** sitogenetik, medikal etik, farklı anatomik lokalizasyonlarda diagnostik sitopatolojinin teorik ve pratik donanımı, materyal örnekleme, fiksasyon ve boyama teknikleri ile elektron ve floresan mikroskopları gibi özel tekniklerde beceri kazanmaya yöneliktir. Minumum okul süresi, staj dahil, bir yıldır.

Bu okullar, diğer sağlık okulları gibi, AMA'in bir birimi ve ASC tarafından akredite edilir. Okulu başarı ile tamamlayan öğrenciler ASCP tarafından tüm ülkede verilen bir sınava girmek zorundadırlar. Sınavı kazananlar CT (ASCP) ünvanını alırlar ve çalışma hayatına girebilirler. Bunun bir üst kademesi olan SCT ünvanı, bazı niteliklere sahip sitoteknologlara (gnl. 5-6 yıl iş deneyimi olanlara) ve daha ciddi içerikli ikinci bir sınavdan sonra verilmektedir. Tüm bu uygulamalar meslek kuruluşlarının denetiminde yürütülmektedir (22).

Öte yandan, minimum 3 yıllık bir çalışma hayatından sonra Uluslararası Sitoloji Akademisinin sınavını başaran teknisyenler ve teknoloğlar, IAC sertifikasını ve CT (IAC) ünvanını alabilirler. Bu sınav İngilizce, Fransızca, Almanca, İtalyanca, Fince, Japonca, Rusça, İsveççe, İspanyolca, Çekçe ve Hollanda dillerinde verilmekte iken 1997'de Çince'nin de katılması ile 12 dilde düzenlenmektedir. Farklı ülkelerden 1050 üye bu ünvanı taşıırken; henüz ülkemizde IAC üyesi sitoteknisyen bulunmamaktadır.

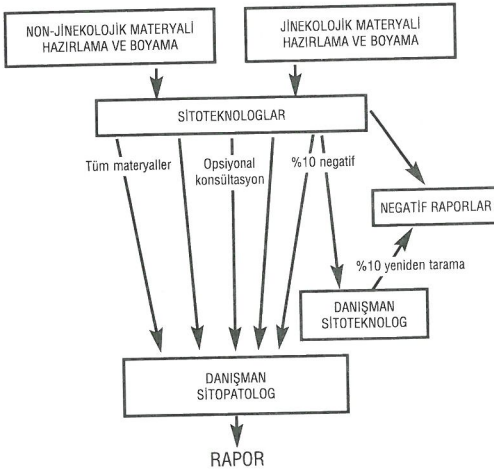
Amerikan Sitopatoloji Derneği (ASC), Amerikan Klinik Patoloğlar Derneği (ASCP), CAP ve Amerikan Tabipler Birliği (AMA), sitoteknologlar için *iş yükü ve kapasite* standartlarını belirlemişlerdir. Buna göre: *Uluslararası standartlarda bir teknisyenin* yılda 7-10 bin jinekolojik, 3000-3500 nonjinekolojik smear'i taraması öngörülmektedir. Diğer bir ölçüte göre, bir sitoteknisyen bir saatte maksimum 12,5, sekiz saatlik tam gün mesaisinde 100 jinekolojik lamı tarayabilir (21). Ayrıca kayıt alma, preparatların boyanması, istatistiki çalışma gibi ek laboratuvar işleri söz konusudur. İngiltere'de bu kriter-ek laboratuvar işlerinde sorumluluk durumuna göre- tam günlük çalışmada 60-80 lam arasında değişmektedir.

* MIAC: Member of International Academy of Cytology

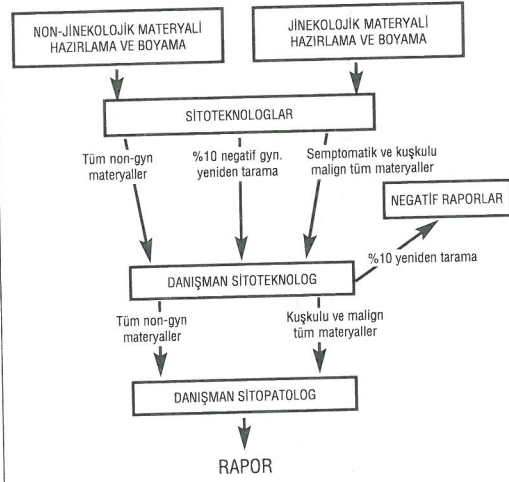
** FIAC : Fellow of International Academy of Cytology

Yılda minimum 50-100 bin yayma değerlendiren büyük bir sitopatoloji laboratuvarında, taramada *hiyerarşik bir sistemin* konulması verimliliği arttırmaktadır (Şekil 7 ve 8).

Yılda 600 binden fazla yaymayı içeren bir iş yüküne sahip olan British Columbia (Kanada) sitopatoloji laboratuvarında “ilk basamak tarayıcı” sitoteknologlar günde 85-90 lam tararken, daha kıdemli sitoteknologlar hem “atipik” yaymaları hem de -“kalite kontrol” programının gereği olarak- tüm lamaların % 5’ini taradıkları için bu laboratuvarın “ortalama üretkenliği” sitoteknolog başına 65 lamdır.



Şekil 7: Doğrudan imzalaması sistemi



Şekil 8: Piramidal imzalaması sistemi

İdari Personel: Hasta kaydı, laboratuvarın idari işleri ve tıbbi istatistiklerin düzenlenmesinden sorumludur. Bir *sekreterin iş kapasitesi* yılda 20 bin jinekolojik, 5 bin non-jinekolojik sitoloji raporunun düzenlenmesi olarak belirtilmiştir. Diğer bir deyişle, jinekolojik sitolojide görevli her 4 sitoteknisyen için 1 sekreter, non-jinekolojik sitolojide çalışan her 2 sitoteknisyen için 1 sekreter istihdamı optimal koşullarda uygundur.

Yardımcı Servisler: Sitoteknisyenin gözetimi altında laboratuvar düzenini sağlayan ve ek teknik işlemleri yapan kişidir. Laboratuvarın alım-satım işleri, hasta dosyalarının düzenlenmesi, fotoğraf-dia çekimleri vb. konularda yardımcıdırlar. Ancak bu konuda hastanenin ilgili teknik servislerinden de yararlanılabilir.

Özetlemek gerekirse, optimal koşullarda yılda 25 bin tanı testi yapan A tipi bir laboratuvar ekibinde: 1 sitopatolog, 3-5 sitoteknisyen, 1-2 sekreter ve yardımcı personel bulunmalıdır.

B tipi bir laboratuvarda personel ihtiyacı, yukarıda A tipi laboratuvar için özetlenen *rutin hizmet ekibinin* yanısıra *eğitim ve araştırma* misyonlarının nitelik ve niceliğine göre belirlenir.

Çağdaş sitopatoloji ekiplerinde, sitopatologlar ve sitoteknologlar arasında ekip ruhu ve diğer klinikler ile interaktif bir çalışma ilişkisinin yaratılması temel felsefe olmalıdır.

2.5 ASPİRASYON ve YAYMA TEKNİKLERİ- FİKSASYON-BOYAMA

Hasta ile Yüz -Yüze İletişim

Rahat ve arkadaşa bir ortamda aspirasyon ekibi hastayla tanıştırdıktan sonra, işlem anlaşılır ve sade bir dille hastaya anlatılmalı; yöntemin *yararları, sınırları ve alternatif yöntemlere* değinildikten sonra **hastanın izni alınmalıdır**. Bu izin bazı uluslararası merkezlerde “yazılı”dır. Hasta ile iletişimde işlemin yalınlığı ve güvenilirliği vurgulanmalıdır. Linsk ve Franzen endişeli hastalara karşı nazik ve düşünceli yaklaşımın önemine, yılların deneyimi olarak dikkat çekmektedirler (9).

Bazı merkezlerde hastalara İİA konusunda verilecek temel bilgi için broşür hazırlanmaktadır. Bu broşür, İİA randevusu ayarlandığında klinisyen tarafından hastaya verilebildiği gibi, aspirasyon bekleme odasında patoloji personeli tarafından da hastaya iletilebilir.

Aspirasyon işleminden önceki **ilk aşama**, hastanın *şikayetini* öğrenmektir. Bu konuda ilk kaynak, gönderen hekimin verdiği bilgidir. Meme ya da prostat aspirasyonu için genel cerrah ya da ürolog tarafından gönderilen hastalar genellikle, iyi birer İİA adaylardır. Ancak GÖNDEREN KLİNİSYENİN SAĞLADIĞI BILGININ NİCELİK VE NİTELİĞİ NE OLURSA OLSUN, HASTANIN KENDİSİNİN KİTLE İÇİN TANIMI VE NE DÜŞÜNDÜĞÜNE DAIR BILGI ÇOK DEĞERLİDİR.

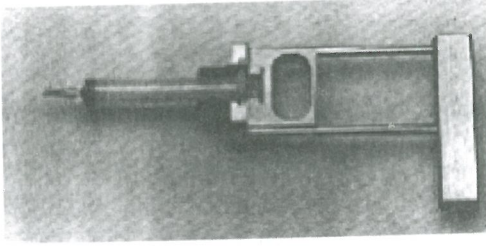
Dr. T.Löwhagen’ın vurguladığı gibi, bir meme kitlesini tek parmağı ile işaret eden hastanın, tüm parmaklarını ve el ayasını kullanan bir hastaya göre çok daha spesifik bir lezyona sahip olma olasılığı yüksektir (9).

Tümörün kökeni ve diferansiyasyon derecesini belirlemek için hücre iskeleti elemanlarına karşı monoklonal antikorlar ile sitokimyasal boyama, ışık mikroskopik bulgulara ek olarak başvuru bir yöntemdir

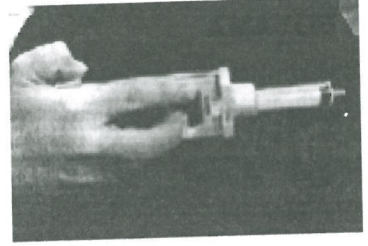
Aspirasyonun planlaması

İİA girişiminin başarısı için uygulamada ilk adım hastaya ve İİA’nunu yapacak hekime en rahat pozisyonun verilmesidir. Genellikle sırt üstü ya da hafifçe dik konumda bu rahatlık sağlanmaktadır. Tiroid nodüllerinde, hastayı omuzdan küçük bir yastıkla destekleyerek-baş hiperekstansiyonda- örnekleme yapmak genellikle en rahat pozisyonudur. Aspirasyonlarda kasdan uzak durmak uygundur, kasın aspirasyonu ağrı vermez ancak iğne ucunu bir tıpa gibi tıkar ve hücre geçişini engeller.

Enjektör tutucular (Şekil 9) *serbest el lezyonu sabitleştirirken* diğer elin aspirasyon işlemini rahatça yapmasını sağlamaktadır; ayrıca iğne ucu ile tutucunun üzerindeki başparmağın ‘düz-paralel çizgiler’ halinde olması, hedef kitleden *optimal hücresellik* sağlanmasında tutucunun diğer bir üstünlüğüdür. Tutucu olmaksızın, aspirasyon iğnesini işaret parmağının uzantısı şeklinde kullanmak mümkün değildir (Şekil 10). Bunun yanı sıra, şırınga içindeki *negatif basıncın sabitlenmesini* ve işlem sonunda tutucunun iticisinin bırakılarak nötral pozisyona getirilmesi ile *işlemin otomatik olarak sonlandırılmasını* kolaylaştırmaktadır. Şırınga tutucunun olmadığı durumlarda alternatif teknik; şırıngayı tutan aynı elle pistonu idare etmektir. Bu durum *eldeki gerilimi arttırmakta* ve iğneyi işaret parmağının uzantısı olarak kullanma yeteneğini azaltmaktadır. Büyük çaplı kitleler için kullanılabilirlikle birlikte, çok



Şekil 9: Şiringa tutucusu



Şekil 10: Tutucu ile uygulama tekniği

Çoğu İİA işleminde, yeterli materyal elde edilene dek *ortalama 3-4 kez girişim* tekrarlanmaktadır. İlkel olarak, birden fazla girişim planlandığında ilk aspirasyondan önce hasta bilgilendirilmelidir. **Girişim sayısını belirleyen en önemli faktör lezyonun niteliğidir.** Lezyonun derinliği iğnenin uzunluğu ile uyumlu olduğunda, tek iğne geçişine uygun koni şeklindeki örnekleme alanı çoklu girişime uygundur. Örneğin memede fibrokistik değişiklikler, bu yaklaşımla geniş alanlarda örneklenebilir.

Benzer şekilde büyük çaplı malign tümörler, mikroskobik bulgular spektrumunu değerlendirmek için iki ya da daha fazla girişim gerektirir. Oysa, tümör tanısı bilinen hastalardaki metastatik depolanmalar ya da küçük çaplı primer tümörler, sıklıkla tek bir girişimle değerlendirilebilmektedir. Ancak deneyimli bir elin tek aspirasyon girişimi ile elde edilen materyalden genellikle, birden fazla yayma lamı hazırlanabildiği unutulmamalıdır.

Girişim sayısını etkileyen diğer faktör, her aspirasyon sırasında harcanan zamandır(5). Bazı hekimler iğneyi dokuda çok daha kısa tutarken, diğerleri 10 ila 20 saniye kalabilmektedir. Aspirasyon sırasında hissedilebilen rahatsızlık ya da hafif ağrı hissi-eğer olursa- iğnenin deriye girişindedir. Derin dokuların duyarlılığı daha azdır. Bu nedenle İskandinav hekimler *aspirasyon süresini uzatıp, girişim sayısını minimumda tutmak* eğilimindedirler.

Uygun kalınlık ve uzunlukta iğnelerin seçimine bölüm 2.3'te değinilmiştir. Çoğu uluslararası merkezde aspirasyona genellikle 25 gauge (0.5 mm) ya da 27 gauge (0.4 mm) iğnelerle başlanır, bazı merkezlerde ise 23 gauge (0.6 mm) tercih edilmektedir. 27 gauge iğneler çocuklar için ve özellikle hassas bölgeler (orbita, göz kapağı, boyun) için önerilmektedir. Yumuşak doku fibromatozisi gibi ileri derecede fibrotik kitlelerde ise işlem sırasında daha kalın iğnelere geçilmesi gerekmektedir. **Kalın iğnelerin tercih edilmeme nedenleri:** kanamaya sebep olarak sitolojik ve histolojik düzeyde morfolojiyi maskeleymeleri, doku tıkaçları ile tıkanabilmeleri, iğne traktı boyunca tümör yayılım riskini arttırmaları ve anesteziye gerek duyulabilmesidir.

Aspirasyon işleminde standart olarak kullanılan disposable plastik şiringaların (gnl.10 ml'lik) iyi negatif basınç oluşturmalarına dikkat edilmelidir (siyah pistöllü olanlar tercih edilmektedir).

Granülomatöz veya pürülan nitelikte olduğu düşünülen lezyonlarda mikrobiyolojik inceleme için malzeme de hazır bulundurulmalıdır.

Aspirasyon Uygulaması: Sterilite ve Anestezi

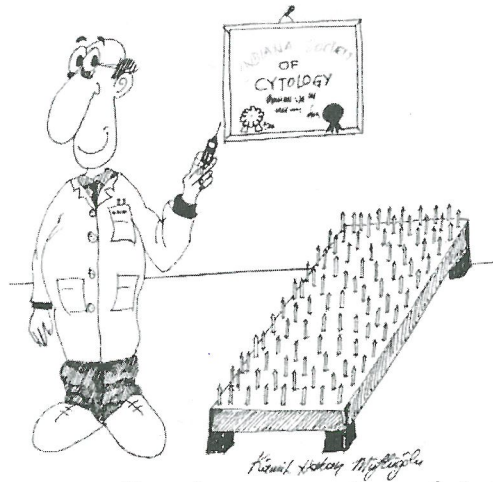
Yüzeyel ya da derin yerleşimli lezyonlara uygulanan İİA'larında *sterilizasyon* için % 70'lik alkollü gazlı bezle basit cilt dezenfeksiyonu yeterlidir. Benzer şekilde, kemik iliği aspirasyonu ve lomber ponksiyon için iyot içeren solüsyonlar (betadin vb.) tercih edilmektedir. Ancak immün sistemi baskılanmış hastaların eklem aspirasyonları, romatoloji kliniklerinde daha ciddi bir yaklaşımla ele alınmaktadır.

Kemik İİA ile transplevral ve transperitoneal biyopsilerde ise steril cerrahi eldivenler, cerrahi cilt dezenfektanı ve pencereci cerrahi örtü ekipmanı gerekmektedir.

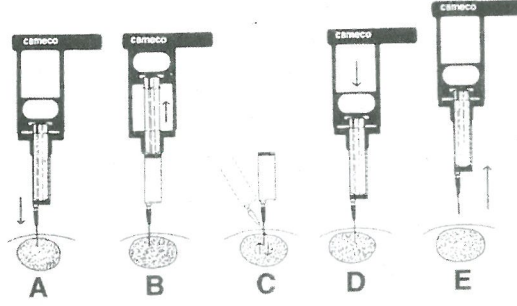
Dezenfeksiyon için alkol kullanıldığında, buharlaşmasının beklenmesi ya da steril gazlı bez ile *silinerek kurutulması* gerekmektedir; aksi takdirde aspirasyon sırasında hasta gereksiz yere ağrı duyar.

İİA işleminde 22 gauge ya da daha ince iğneler kullanıldığında lokal *anestezi genellikle uygulanmaz*. Çünkü, cilt altına anestezi enjeksiyonu için iğne girişi, İİA işleminin kendisi kadar *ağrılıdır*. Üstelik enjekte edilen anestezi madde *yakıcı etki* yapabilir; yanısıra küçük lenf düğümleri gibi bazı zorlukla palpe edilebilen yapıları, çevresinde yapay bir doku kalınlaşması oluşturarak *daha güç farkedilebilir hale* getirmektedir.

Yüzeyel İİA işleminde *buz torbası* kullanımı yeterlidir. Çoğu durumda deriye giriş anı, prosedürün tek hissedilen anıdır. Çünkü tümörler ve lenf düğümleri genellikle nöral ağrı fibrilleri içermezler. Bu nedenle işlem iyi tolere edilir. Ancak *bazı istisnalar* mevcuttur: Henüz palpasyon sırasında duyarlı olabilen özellikle *yangısal lezyonlar* aspirasyon sürecinde de hastaya ağrı verebilir. Radyoterapi uygulanmış bir bölgeden örneğin boyunda *postradyasyon fibrozisi* gelişmiş bir alandan İİA girişimi çok ağrılı olabilir. Bazı hastalarda olağan morfolojide *tükrük bezinin aspirasyonu* ağrıya yol açabilmektedir. Nöromalar ile bazı *nöral tümörlerin* ve *nöral invazyon yapmış tümörlerin* aspirasyonu ağrılı olabilir ve bu gözlem aslında tanı için de ipucudur(!). Kemik (transperiosteal) biyopsiler ile transplevral ve transperitoneal biyopsilerde ise anestezi gerekmektedir.



Sekil 11: "zartlar iyi ayarlanmalıdır"



Şekil 12: Aspirasyon Tekniği (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Yüzeysel İnce İğne Aspirasyon Uygulamasının Basamakları (9,13)

1. Hastanın öyküsü ile klinik, laboratuvar ve radyolojik *bulgularını gözden geçirin*; hastadan *lezyonu işaret etmesini* isteyin,
2. Hedef lezyonu lokalize edin, *palpasyonu* yapın ve fikse edin; lezyonun taktik özelliklerini kaydedin; *aspirasyonun planlamasını* yapın: kullanılacak iğneleri, yaş ve kuru fiksasyon için lamları yazarak hazırlayın, gerekliyse sitosantrifüj, hücre bloğu ve özel boyamalar için hazırlık yapın.
3. Deriyi alkolle temizleyin; iğneyi deriden geçirin; Aspirasyonlarda *kasdan uzak* durmak uygundur, kasın aspirasyonu ağrı vermez ancak iğne ucunu bir tıpa gibi tıkar ve hücre geçişini engeller.

Aspirasyon uygulanacak kitle mümkün olduğunca vital organlardan uzaklaştırılmalı ve *vital yapılara paralel* ekseninde iğne ilerletilmelidir.

4. İğneyi lezyona ilerletin, çoğu zaman iğne *kitleye dik* ilerletilmelidir (Şekil A); böylece hastaların *daha az ağrı* duydukları, hekimlerin ise lezyonun *derinliğini daha gerçekçi algıladıkları* belirtilmektedir. Yalnızca nadiren pulsasyon veren bir damar ya da yüzeysel bir deri lezyonunda eğik (tanjansiyel) bir yaklaşım uygulanabilir,
5. Şırınga pistonunu maksimal düzeyde geri çekerek (Cameco şırınga tutucu'da "*metalden metale*: bir kenardan diğer kenara kadar"), vakumlu emmeyi uygulayın (Şekil B); bu manevra ile negatif basınç sağlanmıştır ancak tiroid gibi vasküler organlarda kanamayı azaltmak üzere daha az basınç uygulanabilir. *Negatif basıncın fonksiyonu* dokudan hücreleri koparmak olmayıp- iğnenin keskin ucuna rağmen- *dokuyu tutmaktır*.
6. İğneyi lezyonun içinde ileri-geri oynatın, bu hareketler seri ve enerjik bir şekilde olmalıdır (Şekil C). *Frekans* saniyede *ortalama 3* ve *amplitüdü* yaklaşık *1.5 cm*. olan bu ileri- geri yöndeki hareketlerin arasındaki saniyelerde -bir dikiş makinesinde olduğu gibi- *kesme hareketleri* oluşmaktadır ve bu hareketler materyalin yeterli hücre içermesi için *belirleyici* olmaktadır (5)

İşlem sırasında bıçak işlevi gören iğne ile çok sayıda, küçük hücre silindirleri dokudan ayrılmaktadır. İğnenin *içerde kalış süresi* genellikle *5-10 saniyeyi* geçmez, materyal iğnenin haznesinde görüldüğü anda işlem tamamlanmıştır.

7. Pistonu serbest bırakın; çünkü iğnenin lezyondan geri çekilmesinden önce negatifbasıncın ortadan kaldırılması gereklidir (Şekil D). BU KONUDAKI BİR İHMAL, ASPIRE EDİLEN MATERYALIN ŞIRINGA İÇİNE GEÇMESİNE VE İĞNENİN GERİ ÇEKİLME SIRASINDA İZLEDİĞİ YOLDAKI DOKULARDAN KONTAMİNE OLMASINA YOL AÇAR. Ancak bu materyali de değerlendirmenin zorunlu olduğu durumlarda, şırıngaya geçen materyali yıkanmalı ve santrifüj edilerek yayılmalıdır.

8. İğneyi hastadan çıkarın (Şekil E), hastanın aspirasyon alanına kısa süreli basınç uygulayın, bu hematoma oluşması ya da morarma olasılığını azaltacaktır.

9. İğneyi şırıngadan ayırın (Şekil 13 A)

10. Şırıngayı havayla doldurun (Şekil 13 B)

11. İğneyi tekrar şırıngaya takın (Şekil 13 C)

12. Enjektörün ucunu tutun (Şekil 13 D)

13. İğne ucunu lama değdirin (Şekil 13 D)

14. Hazne içindeki materyalin tümünü lamlara püskürtün, aspire materyalin görünümünü not edin. İDEAL BİR ASPIRASYON MATERYALI, AZ MIKTARDA SIVI İÇEREN, KREMA KIVAMINDA, KISMEN GRANÜLER NİTELİKTE VE İĞNE LÜMENİ İÇERİSİNDE KALAN MATERYALDIR.

15. Yayma lamalarını hazırlayın

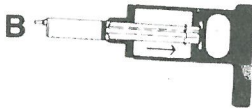
16. Lamlara kuru ya da yaş fiksasyon uygulayın, yaş fiksasyon öncesi lamaların bekleme süresi 10 saniyeyi geçmemeli

17. İğne, enjektör ve kullanılmayan lamları biyolojik atıklar için olan özel çöp torbaları ve kutularına atarak, ortamdaki uzaklaştırın

18. Hastanın yanından ayrılmadan önce iğne yerini kontrol edin



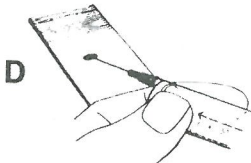
İğneyi ayır



Hava aspire et



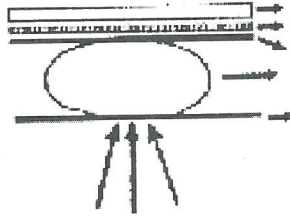
İğneyi yeniden tak



Materyali lama püskürt

Şekil 13: Materyalin enjektörden lama aktarımı

Derin yerleşimli visseral organların ele gelmeyen (nonpalpab) lezyonlarında hücre örneklemesinde özel yöntemler uygulanır. Kural olarak **hedef kitle**, radyogram, BT ya da US ile **görüntülenebilen bir lezyondur**. Bu durumda örnekleme radyolog ya da cerrah tarafından yapılabilir. Hastanın optimal pozisyonunda, lezyonun titiz bir **üç boyutlu lokalizasyonu** başarılı bir aspirasyon girişimi için zorunludur. **İntratorasik, intraabdominal ve kemik** lezyonlarında deneyimler, en iyi sonuçların iğnenin hedefe ilerleyişini sergileyen, **televizyon ekranı ile** sağlandığını göstermektedir. **Küçük pelvis organları ve prostatın** lezyonlarında aspirasyon sitolojisi uygulaması **Franzen apereyi** ile 20 cm uzunluğunda, fleksibl, 22-gauge çapında iğne ve distal ucunda işaret parmağı için yürütücü halka bulunduran bir **kılavuz** kullanılarak transrektal ya da transvajinal yolla uygulanmaktadır. **İntrakraniyal** lezyonlar **stereotaktik** aletin yardımıyla aspire edilebilir. Benzer şekilde, **memenin**, sıklığı artmakta olan nonpalpabl lezyonlarında **stereotaksi** öncülüğünde biyopsi enstrümanı kullanılır. Memede mammografi eşliğinde ya da santral sinir sisteminde gerçekleştirilen **stereotaksik İİA** tekniğinde: stereodiograflar arasında sıkıştırılan meme dokusunda mikrokalsifikasyon ve/veya yumuşak doku gölgelenmelerinin kesin lokalizasyonu: “x,y,z koordinat sistemi” yardımıyla ölçülmektedir. Lezyon 1 mm’lik bir alanda lokalize edildikten sonra, 22 gauge iğne ve 20 mm’lik şırınga ile örneklenmektedir. Lokal anestezi olarak % 1’lik ksilokain kullanılabilir. Örnekleme tamamlandıktan sonra lezyonun pozisyonu, bir sonraki işlem olan eksizyonel biyopsi için, 0.5-1.0 ml **indigo karmin** solüsyonu enjekte edilerek ve dıştaki iğneden Kopan teli geçirilerek işaretlenir. Dıştaki iğne çıkarılıp, materyalin alındığı kesin pozisyonu onaylamak için radyografi çekilir. İşlemin tüm süresi yaklaşık 30 dakikadır.



Şekil 14: Stereotaksik yaklaşımda farklı açılardan radyolojik görüntüleme

Aspirasyonun Tekrarlanması

İİA materyalinin **yeterliliği** birçok faktörün yansımasıdır:

- Aspirasyonun uygulandığı yer/ organ
- Klinik bulgular
- Radyolojik bulgular
- Aspirasyon sırasında hekimin gözlemi
- Materyalin natürü

ASPIRASYON GİRİŞİMİNİN TOTAL KALİTESİ =ASPIRASYONU YAPAN VE YAYMALARI HAZIRLAYAN KİŞİ(LER)NİN DENEYİMİ VE ÖZENİDİR.

Aspirasyon iğnesinin *lezyona girişi* ve *yayma lamalarının hazırlanışı sürecinde* lezyon hakkında önemli bilgiler edinilebilir. İğnenin lezyonun içinde bulunduğu anda lezyonun yeri, komşu dokularla ilişkisi, boyutları ve kitlenin kıvamına ilişkin gözlemler not edilir. Kitlenin yumuşak, solid ya da fibrotik oluşu aspiratın hücreliliğini belirler. Aspiratın *çıplak gözle inspeksiyonu*, materyalin yeterliliğini değerlendirmede **zorunludur**. Kan içermeyen, solid bir aspirasyon materyalinin yayma lamını hazırlarken deneyimli bir göz kolloid, yağ dokusu, lenf düğümü ya da kas dokusunu kolaylıkla tanıyabilir. Benzer şekilde doku fragmanları ile nekrotik ve amorf materyaller rahatlıkla ayırt edilebilir. *Kitlenin periferinden* tekrarlanması durumunda *morfolojisi iyi korunmuş* hücre popülasyonları daha kolay aspire edilebilir. *Tümüyle sıvı* aspirasyonlar bir *kistin* mevcut olduğunu gösterir; aspirasyondan sonra lezyon bölgesi dikkatle kontrol edilmeli ve herhangi bir rezidüel kitle palpe edilirse ikinci aspirasyon girişimi uygulanmalıdır. Aspirasyon iğnesinin hareket hızı ve uygulanan basınç, lezyon tipine göre uyarlanabilir. Sklerotik bir kitlenin, yumuşak bir tümöre oranla daha fazla kuvvet gerektireceği açıktır. Bir kist ise nerdeyse kendi kendini aspire etmektedir! Anjiamatö bir tümör tümüyle kandan ibaret görünebilir;

İİA girişimlerinde ortalama 3 aspirasyondan sonra, ortamda oluşan kanama ve pıhtılaşma nedeni ile, verimli sonuç almak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle - genel kural olarak- çok büyük olmayan kitlelerde, *10 gün ya da 2 hafta* bekledikten sonra aspirasyonun tekrarlanması ya da farklı bir tanı yönteminin denenmesi önerilmektedir.

Aspiratın Makroskopik Görünümü EĞER

Hücreliliği az	⇒	İİA tekrarı
Sıvıdan ibaret	⇒	drene et, rezidüel kitle varsa yeniden aspire et
Pürülan nitelikte	⇒	kültür tetkiki
Nekrotik	⇒	Periferden İİA tekrarı
Kanamalı	⇒	Dur, endike ise yeniden aspire et.

Aspirasyonsuz Örneklem (Zajdela Tekniği)

Aspirasyon sırasında enjektör içinde oluşan **negatif basınç**, iğnenin ilerleyen ucunun ayırma ve kesme etkisine oranla *daha küçük bir rol* oynar. Birçok durumda **kapiller hareket**, hücrelerin iğne içine alınması için tek başına- aspirasyon olmadan-yeterlidir. Zajdela tekniğinde lezyonun lokalizasyonuna göre uygun uzunlukta ince bir iğne, kullanılan elin baş, işaret ve orta parmakları arasında, kalem tutar gibi tutulur. İğne lezyona girdikten sonra, öne ve arkaya hareket ettirilir. Geri çekilip, havayla dolu bir şırınga iğneye birleştirilir ve spesmen lama püskürtülerek yayma hazırlanır.

Yukarıda tanımlanan iğne tutuşu, *lezyonun mükemmel kontrolünü* ve hekime, iğnenin geçtiği doku kıvamlarındaki değişiklikleri algılamada *olağandışı bir duyarlılık (taktil duyarlılık)* sağlar. Bu nedenle, yöntem *çok küçük lezyonlar için idealdir*. Zajdela tekniği aspirasyona oranla daha az hücre sağlamla birlikte, çoğu lezyon için yeterli materyal sağlar.

Bunun yanısıra, iğne hekimin avuç içinde görülemediği için, şırınga ve tutucusunun bazı hastalarda özellikle çocuklarda yol açtığı *alarme edici görüntü ortadan kalkar*. Aspirasyonsuz örnekleme tiroid gibi damardan zengin organlarda, *daha az kanamalı materyal* sağladığı için iyi bir yaklaşım modeli iken, fibrotik kitlelerde uygulanamayacağı açıktır. Bu tür kitlelerde en azından ilk girişim olarak, standart aspirasyon tekniği uygulanmalıdır. **Malberger** gibi bazı otörler ise aspirasyonu yapan kişinin iğnenin tepesini tutarken parmaklarının yaptığı basınç nedeni ile taktik *duyarlılığın azaldığını* savunmaktadır. Şırınga içindeki materyalin değerlendirilememesi diğer bir **dezavantajdır**.

Yaymaların Hazırlanması

İNCE İĞNE ASPIRASYON İŞLEMİNDE USTALAŞMA SÜRECİNİN İLK BASAMAĞI İYİ BİR YAYMA HAZIRLAMAYI ÖĞRENMEKTİR. ULUSLARARASI MERKEZLERDE İNCE İĞNE İÇİN EĞİTİLEN - UZMANLIK ALANI VE KIDEMI NE OLURSA OLSUN -TÜM HEKİMLERE ÖNCELİKLE YAYMA HAZIRLAMA VE FİKSASYON KONUSUNDA TEORİK VE PRATİK ÖĞRETİM PROGRAMI UYGULANMAKTADIR. Çünkü aspirasyon işlemi ne kadar mükemmel yapılmış, değerlendiren mikroskopist ne kadar donanımlı olursa olsun iyi bir yaymaya dönüştürülemediği aspirasyon materyali *zaman ve maliyet kaybından* başka bir şey değildir.

Sitoloji laboratuvarlarında kullanılan standart lam 75mm. x 25mm. boyutlarında ve tercihan bir ya da iki kenarı buzlu (rodajlı) olanlardır. Lamalar temiz ve kuru olmalıdır. Aspirasyona başlamadan önce, hastanın yanbaşıda iken, kurşun kalemle lamaların üst taraf buzlu uçlarına hastanın *adı ve soyadının baş harfleri* ile *aspirasyon bölgesinin* ismi kaydedilmelidir. Bu kayıt, hem farklı hastaların materyallerinin karışmasını önleyecek hem de boyanma sonrasında lamelin, doğru lam yüzeyine kapatılmasına kılavuzluk edecektir. Kontaminasyonun önlenmesi için havada kurutulan preparatların çelik preparat taşıyıcılarda taşınması önerilir.

İmmünohistokimyasal boyama düşünülen olgularda tüm yüzeyi buzlu olan lamalar ya da alum, albümin ve polilizinli lamalar tercih edilebilir.

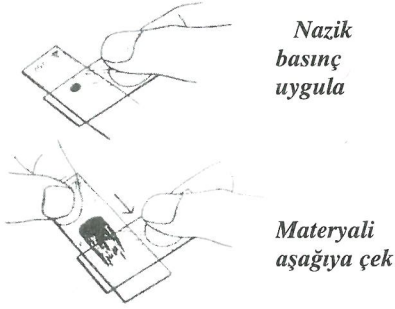
Aspirasyon materyali direkt olarak ya da bazı işlemlerin ardından indirekt olarak yayılır. Yaymalar hazırlanırken, materyale aşırı basınç uygulanırsa *ezilme artefaktları* oluşur; bu nedenle yayma işlemi, *nazik fakat sabit bir basınçla gerçekleştirilmelidir*.

Aspirasyon materyalleri “kuru” ve “yaş” olmak üzere iki şekilde adlandırılır ve bu iki farklı özellikteki materyallere farklı yayma teknikleri uygulanır.

Kuru ya da katı (semi-solid) aspirat; görece az bir sıvı içerisinde, hücreden zengin bir materyaldir. Bu tip materyal, ikinci bir lamın yardımıyla düz basınç uygulayarak, *direkt olarak lama yayılır* (Şekil 15).

a) Aspire materyalden bir damla lamın üst-ortasına damlatılır;

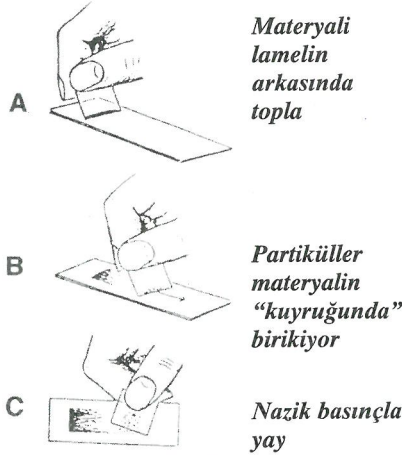
b) Temiz bir lam ya da lamel yardımıyla, iki camın düzlemi birbirine paralel tutulacak şekilde lam/lamel, lamın diğer kısa kenarına doğru hareket ettirilir ve materyalin ezilmemesine dikkat edilir.



Nazik basınç uygula

Materyali aşağıya çek

Şekil 15: Direkt yayma



Materyali lamelin arkasında topla

Partiküller materyalin "kuyruğunda" birikiyor

Nazik basınçla yay

Şekil 16: İki aşamalı-İndirekt yayma

"Yaş" materyal; oldukça fazla sıvı ya da kan içerisinde, hücreden görece fakir materyaldir. Aspirasyon materyali kanamalı ya da voluminöz bir kist sıvısı ise periferik yayma gibi, *indirekt* olarak hazırlanabilir (Şekil 16).

A) Aspire materyalden bir damla lamın bir kenarına damlatılır. Lam ile dik açı oluşturacak şekilde tutulan temiz bir lam ya da lamel ile hücrelerin, lam /lamel kenarı boyunca toplanması sağlanır.

B) Lam/lamel aynı pozisyonda, bir miktar lamın kısa kenarına doğru çekilir.

C) Lamın ortasına gelindiğinde, tutulan lamel/lam alttaki lama paralel konuma indirilerek, biriken doku fragmanları nazik fakat sabit bir basınçla yayılır.

Hücrelerin morfolojilerini iyi koruması için, yaymaların *hızlı bir şekilde kurumaları* gereklidir. Bu nedenle elde sallama ya da sıcak üfleme gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Ancak kuruma süresini belirleyen **en önemli faktör**, materyalin *ince ve düzgün bir tabaka halinde yayılabilmemesidir*. Kuruma işlemi yavaş olursa, artefaktlar artar. Aspirasyonla örneklenmiş büyük doku fragmanları zayıf boyanırlar ve sitopatolojik tanıya yardımcı olmazlar. Bu fragmanlar ezilmeyi önlemek için iğne ya da pipetle nazikçe alınıp- **hücre bloğu** hazırlanmak üzere- formalinle fikse edilir ve parafin kesitler H&E ile boyanır..

Materyaldeki hücresel komponenti arttırmak için *aspirasyon iğnesi de* 1-2 ml dengelenmiş solüsyon ya da RPMI vasatı ile *yıkatabilir*. Bu materyal membran filtrasyonu, sitospin, hücre bloğu ya da akım sitometrik incelemede değerlendirilebilir.

Son yıllarda, serviko-vajinal yayma, hatta nonjinekolojik eksfoliyatif materyallerde **sıvı-bazlı teknolojiler** ile ince tabaka (mono/thin-layer) yaymalar elde etmede başarılı sonuçlar alındığı belirtilmektedir (3,6,13,14). Bu teknikle:

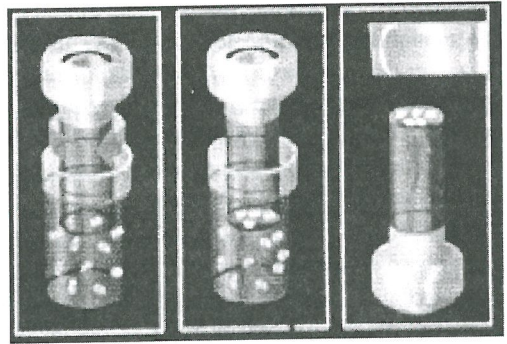
- en sık görülen artefaktların (kan ve enflamasyonla maskelenme, havada kuruma vb.) oranı azalır,
- morfolojik görüntü kalitesi belirgin bir biçimde artarak nükleer ve sitoplazmik ayrıntılar netleşir,
- ASGUS-AGUS oranları azalır, saptanan intraepitelyal lezyon sayısı artar,
- Hücresel morfolojinin iyi korunması ve zeminde yalancı boyanma reaksiyonu bulunmaması nedeni ile immün boyaların yorumlanması için çok uygundur,
- Aynı teknik nedenlerle statik sitometri ve PCR çalışmaları için oldukça elverişlidir.
- Yayma hazırlamada yeterince deneyimi olmayan klinisyenler için direkt yaymalara göre çekici bir alternatiftir;
- Otomatizasyon ve yeniden tarama mümkündür.

Tüm bu üstünlüklerine karşın; bazı deneyimli sitopatologlar direkt yaymaları ve havada kurumuş lamaları, fiksatifte yıkanmış materyalden hazırlanan yaymalara tercih ederler. Çünkü **direkt yaymalardaki** sitolojik *arşitektürel patern ve ekstrasellüler matriks komponentleri* (örn.inflamasyon, enfeksiyöz ajan, nekrotik materyal) tanının önemli bileşenidirler ve özellikle aspirasyon sitopatojisinde, günümüzde hala konvansiyonel tekniğe göre belirlenmiş kalitatif ve kantitatif *tanı kriterleri* uygulanmaktadır(23). Sıvı-bazlı teknoloji ile hazırlanmış preparatlarda tanı vermeye başlamadan önce ortalama 6 aylık bir eğitim öngörülmektedir.

Sıvı bazlı teknikle hazırlanmış preparatların yeterli hücresellik oranları ve tanı kriterleri için doku karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir. Bu cihazları ekonomik olarak finanse edebilen merkezlerde her iki yöntemin birlikte kullanılması laboratuvarın performansını yükseltmektedir(8,13).



Sıvı bazlı yayma



a

b

c

Şekil 17: Sıvı bazlı teknolojiye teknik süreç

- hücrelerin dağıtımı için silindir, kaba yerleştirilir
- suspansiyon, filtreden nazik bir vakumla geçmekte ve hücreler toplanmakta
- hücreler, filtreden lama aktarılır

FİKSASYON

Eksfolyatif sitoloji materyallerinin fiksasyon uygulamasında:

Vajinal Sitoloji Preperatları :

Materyal hemen laboratuvara gönderilmeyecekse:

En az %70 dereceli *alkolde yarım saat tutup, havada kuruttuktan sonra*

- Özel fiksatif spreyi püskürterek
- hiçbirini yoksa saç spreyi ile tespit edip sitopatoloğa gönderilmelidir.
- Özel yoksunluk durumlarında, ideal olmamakla birlikte, kolonya dökülebilir.

Plevra-Periton-Perikard, Balgam, Bronş, İdrar Sıvıları

- İdeal olarak materyal tazeyken, alındıktan **1-2 saat içinde** sito-patoloji merkezine gönderilmelidir.
- Bu mümkün değilse, alınan materyalin üzerine eşit miktarda, % 50 veya daha fazla oranda **etil alkol ekleyerek** iletilmelidir.
- Taze (1-2 saat içinde) veya etil alkolle tespitleyip gönderme olanağı yoksa, ilgili merkeze ulaştırılana kadar, buzdolabı kapağının iç rafında +4 C'de yarım günü geçmeyecek şekilde korunabilir (buzlukta tutma uygun değildir).

Sitopatolog aspirasyon materyalinin makroskobik görünümüne göre lamaların havada kurutma ya da yaş fiksasyon olacağına karar verir. Alkol fiksasyonu ile hazırlanmış yaymalar, aspirat özellikle nekrotik materyal, kist sıvısından materyal ya da skuamöz hücreli karsinom içerdiği zaman yararlıdır.

Yayma hazırlandıktan sonra **10 saniye içinde % 95'lik alkol** ya da uygun bir sprey fiksatif ile tesbit edilir. Alkolde fikse edilen yaymalar Papanicolou, H.E ya da sitokimyasal boyalarla boyanabilir. Havada kurumaya bırakılan lamalar Giemsa türevi (MGG, Senner-Giemsa, Wright, Diff-Quick) bir boyayla boyanır. Her iki tekniğin de kendine göre bazı üstünlükleri vardır. Bunlar Tablo1'de özetlenmektedir. Bu tekniklerden hangisinin seçileceğine her laboratuvarın kendi deneyimleri ile karar verilebilir; ancak uluslararası deneyimle iki tekniğin birbirini tamamladığı ve **birlikte kullanımının en ideali** olduğu unutulmamalıdır. Ancak uluslararası deneyim göstermektedir ki, materyalden çok sayıda lam hazırlanamadığı sınırlayıcı durumlarda tercih edilecek boya SVS'de PAP, İİA'da MGG'dir. Bu deneyime paralel olarak, sitopatoloji laboratuvarında boya alışkanlığını değiştirmek eğitimin gereğidir (24,25,26,27).

Fiksasyonlar için şöyle bir benzetme yapılmaktadır (9):

Hücrelerin dokulardaki görünümü kaynamış yumurtanın "ortadan ikiye kesilmiş" şekline benzer;

Hücrelerin havada kurutulduktan sonraki görünümü, yumurtanın "sahanda pişirilmiş" şekline benzetilebilir;

Hücrelerin alkol fiksasyonundan sonraki görünümü ise, yumurtanın "çılpr" olarak pişirilmiş şekline benzetilebilir.

İmmünositokimya çalışılacak preparatlarda havada kurutulmuş lizinli lamlar buzdolabına- +4 dereceye- 1 hafta süre ile bırakılabilir. İmmün boya işleminden önce 10 dakika süre ile -20 derecede soğutulmuş (derin buzlukta bekletilmiş aseton solüsyonunda bekletilmesi yeterlidir. İmmün boya işleminin diğer basamakları doku kesitleri ile idantiktir.

Yaymaların Boyanması

Alkolde fikse edilmiş ve PAP ya da H.E ile boyanmış yaymalar, doku kesitleri ile aspirasyondaki hücrelerin maksimum benzerliğini sağlarlar. Bununla birlikte yaymaların hazırlanması sırasında aspiratlar hızla kuruduklarından fiksasyon ve boyamada üniformiteyi sağlamak kolay değildir. Bu nedenle havada kurumayı takiben MGG ile boyama, kan yaymaları ile kemik iliği aspirasyonlarında daha sık kullanılmaktadır. Wright-Giemsa, May-Grünwald Giemsa ve Uzak Doğuda kullanılan Riu boyası **Giemsa bazlı boyaların** en önemli avantajı uygulamalarındaki *kolaylık* ve *hızdır*. Bunun yanısıra, mün ve diğer polisakaritleri *metakromatik* olarak boyadığı için, adenokarsinom ile stroma ve zemin komponentlerini bulunduran tükrük bezinin pleomorfik adenomu, memenin fibroadenomu ve adenoid kistik karsinom gibi bazı tümörlerin tanısını kolaylaştırır.

Papanicolaou içindeki *hematoksilen* nükleus boyası olup kromatin ile nükleer membranları mavi-mora, nükleolü kırmızı, pembe ya da oranj renge boyar. Zıt boyalar sitoplazmada mevcut bazı özellikleri belirginleştirir ve nükleus ile kontrastlığı sağlar. Zıt boyalardan *Orange G*, keratinin mevcudiyetinde, sitoplazmayı sarı ya da oranj renge boyar. Diğer zıt boya *eosin*, *light green* ve son yıllarda terkedilen Bismarck kahverenginden oluşan bir polikrom karışımıdır. Asidofilik sitoplazmalı hücreler eosin için afinite göstererek pembeden sarıya değişen tonlarda boyanırlar. Bazofilik sitoplazmalı hücreler ise bir bazik boya olan *light green* ile soluk mavi(siyanofilik) ya da yeşilimsi mavi boyanırlar. Kullanımı giderek azalan *Bismarck kahverengisi* ile glikojen, keratohyalin granüller ve bazı mantarlarda kahverengi boyanma gözlenir. Alkol fiksasyonu ile alkolde çözünen zıt boyaların kombinasyonu, sitoplazmanın berraklığını koruyarak üç boyutlu gruplarda, alttaki hücrelerin net görünümünü sağlar.

Supravital boyamada materyalin bir damlası toluidin mavisi veya benzer bir boya ile karıştırılır ve lamla kapatılır. Bu işlem materyalin yeterliliğini değerlendirmek için uygulanır.

Karolinska Hastanesinde solid lezyonlar ortalama iki girişimle aspire edilir. **İlk girişim** havada kurutma ve *MGG* boyanmış lamları hazırlamak için uygulanırken, **ikinci aspirasyonun** lamları alkolde fikse edilir ve *PAP* ile boyanır. En yüksek tanı doğruluğu ise her iki boyama yönteminin birlikte kullanılması ile sağlanmaktadır. Floroskopi ya da diğer görüntüleme yöntemlerinin öncülüğünde alınan hücre örneklerinin yerinde kontrolünde havada kurutulmuş preparatlarda Diff-Quik(modifiye Wright-Giemsa) ve Ultrafast Papanicolaou gibi hızlı boyalardan yararlanılabilir; bu lamlar daha sonra standart yöntemlere göre yeniden boyanabilir.

Tablo 1: Aspirasyon Sitolojisine Uygulandığında Papanicolaou ve Romanovski Boyanmış Yaymaların Özelliklerinin Karşılaştırması (9,13)

Sitopatolojik Bulgular	Havada kuruma/ Romanovski	Alkol fikse/ PAP
Hücre ve çekirdek boyutu	farklılıklar belirgin	doku kesitlerine benzer
Nükleer Kromatin paterni		+
Nükleolus/ çekirdekçik	bazen	+
İzole bipolar çekirdekler (benign meme)	+	
Sitoplazmik Keratin, skuamöz diferansiyasyon		+
Sitoplazmik Müsin, safra tıkaçı	+	
Sitoplazmik Granüller #	+	
Onkositler		+
Psammom cisimcikleri		+
Eosinofiller	+	
Makrofajlar		+
Eksrasellüler müsin	+	
Tiroid Kolloidi, amiloid	+	
Hücre dışı matriks materyali #	+	
Yayma tekniğine bağlılık	güçlü	orta
Kuru yayma	iyi fiksasyon	kuruma artefaktları sık
Yaş yayma	sık artefakt	iyi fiksasyon
Doku fragmanları	zemin koyu boyanır, hücreler zorlukla seçilir	hücreler tek tek rahat seçilebilir
Stromal elemanlar	gnl.farklı boyanır, iyi seçilir	zayıf
Nekrotik doku	hücre ayrıntıları zorlukla seçilir	sağlam hücreler tek tek görülebilir
Standart hematolojik preparatlara benzerlik (Lenfoid dokularda sitoplazmik bazofili)		+

Sitoplazmik Granüller: benign prostat epiteli, birçok meme karsinomu, nöroendokrin dokular (medüller tiroid karsinomu, karsinoid tümör, paragangliom), seminal vezikülde lipofüsin, tükrük bezi tümörlerinde bazal membran globülleri, lipid vakuolleri

Kıkırdak, osteoid, mezenkimal miksoid materyal (fibroadenom), parotis pleomorfik adenomunun karakteristik kondroid matriksi

Tablo 2: Havada kurutulmuş yaymalarda hızlı MGG boyaması için Karolinska Hastanesi yöntemi (9)

Madde	Süre
1. Absolü metanol	30 saniye
2. Giemsa boyası #	1 dakika
3. Yıkama	Akan çeşme suyunda hızla

Bir kısım Giemsa stok solüsyonu, 4 kısım çeşme suyuyla dilüe edilir; Solüsyon *günlük* hazırlanmalıdır; Stok solüsyon, *cam şişede* oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Azur II-eosin	0.60 gm	(Katolog no'su: 9203)
Azur II	0.16 gm	(Katolog no'su: 9211)
Gliserol	50.00 gm	
Metanol	Toplamda 100 gm'a kadar	

Tablo 3: Yaş fiksasyon uygulanmış sitoloji yaymalarında hızlı PAP boyama yöntemi

Madde	Süre
1. Çeşme suyu	5-10 daldırma
2. Gill's hematoksileni	30 saniye-1 dakika
3. Çeşme suyu	5 daldırma
4. Çeşme suyu	10 saniye
5. Kompozit karşı boyama #	30 saniye
6. Çeşme suyu	10 daldırma
7. Çeşme suyu	10 daldırma
8. % 100 Etanol	10 daldırma
9. % 100 Etanol	10 daldırma
10. Ksilen veya eşdeğeri	5 daldırma
11. Lamelle kapatma	

Kompozit karşı boyama: % 50 EA- 65* % 50 OG-6 (* Servikovajinal yayma için EA-50 kullanılır) (8,9).

3.SİTOPATOLOJİDE İLERİ TEKNİKLER -BİLGİSAYAR

3.1 SİTOPATOLOJİDE ÖZEL TEKNİKLER

Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, kanser biyolojisindeki ilerlemeler, kantitatif ve analitik sitopatolojinin gelişimine bağlı olarak solid tümörlerde minimal invaziv yaklaşımla *tanı koyma, prognoz tayini ve evrelemede* önemli mesafeler alınmıştır.

Klinikopatolojik uygulamalarda çığır açan bu yöntemler *aspirasyon sitolojisi preperatlarında*, doku kesitlerine kıyasla, *daha demonstratif* sonuç verebilmektedir. Çünkü dokuların tesbit solüsyonuna girmeleri, parafin bloğa gömülmesi ve takip sürecinden kaynaklanan *teknik artefaktlar*, sitolojik materyallerde izlenmez(3). Bu artefaktları azaltmak için histopatoloji laboratuvarlarında uygulanan “taze dokudan hücre suspansiyonu hazırlama ” yöntemi de, sitolojik preperasyona göre daha *zahmetli, zaman alıcı, pahalı* ve duyarlılığı az bir yöntemdir (1,7).

Modern tıbbi temelden etkileyen hibridoma teknolojisindeki yeniliklerin araştırma laboratuvarlarından çıkıp, klinik tıba uyarlanması ile insan hastalıklarının analizinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Sitolojik direkt yaymalara ve sitosantrifüj preperatlarına uygulanabilen *immünohistokimyasal* boyama panelleri ile tümör belirleyicileri, gen ekspresyonları ve hormon reseptörleri ortaya konmaktadır. Söz konusu sofistike yöntemler ile sitolojinin, *tümör tipini* de içerecek şekilde, *spesifik tanı koyma potansiyeli* artmaktadır. *İmmünohistokimya*: hücre iskeletini diske ederek, intermedyer flamanlar, salgı ürünleri ya da nöroendokrin granüller gibi hücre içi bileşenleri ortaya koymaktadır. Benign mezotelyal proliferasyonlar ile mezotelyoma ve adenokarsinomlar; nöroendokrin tümörler ile taklitleri; malign melanom ile az diferansiye karsinom ve sarkomlar; primeri bilinmeyen adenokarsinomlar gibi ayırıcı tanı güçlüğü durumlarında yardımcıdır ve tümörü karakterize eder (Tablo 4,5).

Onkogen ve supresör gen ekspresyonları ile meme, kolon, pankreas karsinomları başta olmak üzere epitelyal tümörlerin *prognozuna* (28, 29), hormon reseptörleri ile de meme ve endokrin organ tümörlerinde *tedaviye yanıtı* ilişkin önemli bilgiler elde edilmektedir (30,31).

Tablo 4. Büyük hücreli malign tümörler (13)

Tümör	İlk uygulama	Konfirmasyon
Karsinom	Keratin	EMA
Melanom	S-100	HMB-45
Lenfoma	LCA	CD3, CD20
Germ hücreli	PLAP	AFP, HCG

Tablo 5. Primeri bilinmeyen adenokarsinomlar

	CK7	CK20	CEA	CA125	GCDFP	PSA	TTF-1
Meme	++	-	±	-	+	-	-
Akciğer	++	-	++	-	-	-	++
Üst GIS	++	±	+	-	-	-	-
Kolon	-	++	++	-	-	-	-
Over	++	-	-	++	-	-	-
Prostat	-	-	-	-	+	++	-
Böbrek	-	-	-	-	-	-	-

Son yıllarda, Tiroid Folliküler neoplazminın ayırıcı tanısında Galectin-3 ve CD 44'ün birlikte kullanımının anlamlı sonuçlar verdiğine dikkat çekilmektedir (32)

Ancak immünohistokimya, abartılı güven duygusu da vermemelidir! Yanlış negatiflik ve yanlış pozitifliğin nedenlerinin : antikorların kötü taşınmasına bağlı protein denatürasyonu, uygunsuz antikor dilüsyonu,uzun fiksasyon süresi, aşırı ısıtma, lamların kötü saklanması gibi teknik nedenler olduğu unutulmamalıdır.

Hücre yaşlanmasında önemli rol oynayan bir ribonükleoprotein olan telomeraz, son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmaktadır. 'Telomeric repeat amplication protocol (TRAP), atipik hücrelerin yorumlanması amacıyla meme İİA ve efüzyon sitolojisi materyallerine uygulanmıştır(32).

Floresan mikroskopta Floresan tip tümör belirleyicileri (FISH) saptanmaktadır (32,33). **İn situ hibridizasyon** (3) ve **PCR** (32, 34, 35), **Southern blotting** yöntemleri ile bazı tümörlerdeki viral etyopatogenezez (HPV, EBV vb.) ortaya konmaktadır. **Sitogenetik çalışmalar** özellikle pediyatrik patolojide ve yumuşak doku tümörlerinde spesifik tanıya yardımcı olmaktadır.

Konvensiyonel yöntemler ile tanı konamayan vakalarda (indiferan tümörler, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümörler, mezotelyoma, timoma, böbrek patolojisi) **elektron mikroskopisi** önemli katkılar sağlamaktadır (7, 36).

SITOPATOLOJİ GİBİ YILLARCA **KALITATİF** ÇALIŞAN BİR BİLİM, MORFOMETRİK VE SITOMETRİK ANALİZLERLE **KANTİTATİF** DÖNEME AYAK BASMIŞTIR.Yayma ve ince iğne preparatlarına uygulanan **morfolometrik** yöntemlerle, tümör hücrelerinin nükleus ve sitoplazmalarında ölçülebilir, yeniden üretilebilir (reproducibile), objektif kriterler ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Meme, over ve prostatın borderline ve malign tümörlerinin **ayırıcı tanısında morfolometrik ölçümler**; mesane, prostat ve meme tümörlerinde **görüntü** (image) (32,34,37) ya da **akım** (flow) **sitometri** (32,34,38) ile gerçekleştirilen **DNA analizi** tümörün evreden **bağımsız prognozuna** ilişkin değerli bilgiler vermektedir.Öte yandan, akım sitometri lenfoid İİA materyallerinin yoğun olduğu- MD Anderson, Karolinska, Johns Hopkins gibi-merkezlerde lenfoma tanısı verilirken rutin olarak başvurulmuş bir yöntemdir.

Sitometri, nöral network ve moleküler yöntemlere; ASGUS-AGUS gibi tartışmalı tanımlar ve atipik sitolojilerin histopatolojik temelini irdelemek için daha sık başvurulmalıdır.

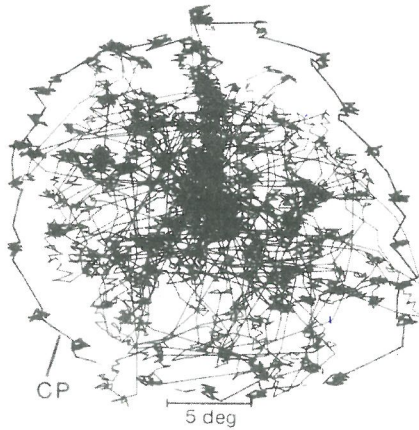
Ancak unutulmamalıdır ki: SOFISTİKE YÖNTEMLER NE KADAR GELİŞİRSE GELİŞSİN, SİTOPATOLOJİK TANININ “SINE QUA NON=OLMAZSA OLMAZ” KURALI, ÖRNEKLEMENİN YETERLİ HÜCRESELLİKTE OLMASI VE LAMİN PREPERASYON KALİTESİNİN İYİLİĞİDİR. DİĞER BİR DEYİŞLE, ALTIN STANDART NİTELİKLI İNSAN GÜCÜDÜR. HÜCRE İÇERMİYEN YA DA TEKNİK ARTEFAKTLAR BULUNDURAN BİR LAMDA EN İLERİ YÖNTEMLER DAHI SONUÇ VERMEYECEKTİR (39).

3.2 SİTOPATOLOJİ LABORATUVARINDA BİLGİSAYARIN İŞLEVI

Sitopatoloji laboratuvarı işleyişinde bilgisayarın **iki önemli rolü** vardır:

- 1) **Enformasyon Hizmetleri:** Olgulara ait veri toplanması, tıbbi ve idari istatistikler, kalite değerlendirme çalışmaları gibi işlevleri yürüten tipik bir sistem için önceki yıllarda 6 MHz operatörü olan 10 MB hard diski bulunan sistemler yeterli iken, günümüzde pentiyum tabanlı 200 MHz'in üzerinde çalışan, 3 GB hard diski bulunan kompleksler kullanılmaktadır. Uygun bir kodlama ile, bu bilgisayarlar 2 milyondan fazla hastanın kayıtlarını tutabilme kapasitesindedir.

Bu sistemlerde yeterli bir 'kalite güvence' çalışması için hastanın önceki anamnez, sitoloji, histoloji ve tedavi verilerinin bilgisayar dosyasında bulunması gerekmektedir. Sistemler, klinisyene hastaların tekrarlanması gereken sitolojilerini ya da yapılması önerilen ileri tetkikleri de zamanında hatırlatma özelliğine sahiptir. Laboratuvar içi kalite değerlendirme çalışmalarında bilgisayar sistemleri üç tip index verebilmektedirler. **Tutarlılık indeksi:** sitoteknoloğların ilk sitoloji tarama *tanımları ile* sitopatoloğun en son *konsültasyon tanısını* karşılaştırır. **Yayma kalitesi indeksi:** suboptimal kalitede klinik materyal gönderen *klinisyenleri* belirler. **İşbirliği indeksi:** sitopatoloji laboratuvarının yayma tekrarı, biyopsi alınması ya da kolposkopi uygulanması vb. *önerileri ile kliniğin bu önerileri aksiyona dönüştürmesi arasında geçen zamanı* belirler. Rutin kalite kontrol mekanizmalarına ek olarak, özel mikroskoplar ya da mikroskop ataçmanları, sitoloji tarayıcılarının **tarama paternlerini** kaydedebilir (Compucyte, Accumed, Becton-Dickinson, Zeiss) (Şekil 18).



Şekil 18. Malign tanı olan bir lamda tarama sırasında dördüncü dakikadan sonra sürekli göz hareketleri kaydı. CP: Kalibrasyon paterni. (3 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir.)

Sitopatoloji ihtisas eğitimi ve sürekli eğitimde bilgisayarların işlevi giderek artmaktadır. Sitoteknolojilerin ulusal ya da uluslararası düzeyde yeterlilik testleri için kompüterize bir veri tabanı zorunludur. Uluslararası Sitoloji Akademisi 1970'lerden beri 8000 sitoteknoloğu kapsamlı bir 'yeterlilik testi sistemi'ne kaydetmiştir. CT(IAC) ünvanını koruyabilmek için kayıtlı sitoteknoloğlar, her 4 yılda bir sürekli eğitim kredilerini bildirmek zorundadırlar.

Yüksek çözünürlüğü olan video teknolojisi ile görüntü kalitesi, mikroskobik görüntü kalitesi ile aynı düzeye ulaşmıştır. Hızlı erişim ve yüksek dansiteli depolama teknolojileri sayesinde oluşturulan geniş çaplı **görüntü galerilerinin** desteği ile *danışmanlık* ve *tanı destekleme sistemleri* daha efektif düzeydedir. Birleşik Devletlerde ASCP, dizüstü bilgisayar ile uyumlu bir kompüterize sistem tasarlamıştır. Hollanda'da interaktif kompakt disk sistemi, İngiltere'de ise şimdilik yalnızca İngiliz terminolojisi ve sınıflamasını kullanan Macintosh tabanlı bir sistem geliştirilmiştir (adresler için bkz.Ek 1)

2) Laboratuvar Tekniğinde Otomatizasyon -Otomatize Tanı:

Statik Yöntemler: Kompüter, spesmenlerin *hazırlanması* ve mekanik *transportunu* kontrol eder ve mikroskobik resimi iki boyutlu görüntüye dönüştürür. Hücre boyutu, kontürleri, renk, dansite analiz edilerek hücre profili hazırlanır ve kontrol hücresi ile karşılaştırılır.

Dinamik Yöntemler: Yüksek hızla otomatik hücre transportu ve çeşitli parametrelerin *spektroskopik ölçümü* yapılır. Global hücre profili dosyalanır ve kontrol için kullanılır. Bu yöntemler hücre natürü ve ilişkileri ile ilgili birçok gereksiz bilgi de verir ve bilgilerin ayıklanması uzmanlık gerektirir.

Kompüterize İnteraktif Tarama PAP boyalı sitolojik lamaların bilgisayar yardımı ile otomatik taranması ve normalden sapma gösteren, malignite kuşkulu hücrelerin seçilerek ekranda gösterilmesi gibi özellikleri bulunan sistemler, serviko-vajinal ve

bronşial sitoloji vakası çok, ancak tarayıcı personeli yetersiz olan laboratuvarlarda, maliyet-etkin olarak öne sürülmüşlerdir (2); ancak otomatik proses için geliştirilen bu "akıllı cihazlar" Amerikan FDA Dairesinde onaylanmakla birlikte kullanımları *kalite kontrol amacı ile* sınırlandırılmıştır. Örneğin primer tarama personeli tarafından taranıp, normal kategoride rapor edilmiş lamaların yeniden gözden geçirilmesi gibi. Bu süreçte cihazın dikkat çektiği lamalar danışman sitopatoloğlar tarafından yeniden incelenmektedir. Neopath tarafından geliştirilen Autopap 300 ve Neuromedical tarafından tasarlanan PAPNET cihazları, negatif lamaların % 10'nun elle-gözle *yeniden taranması modelinin tamamlayıcısı* olarak benimsenmişlerdir. "En kötü senaryo"da dahi hastaya herhangi bir zararı söz konusu olamaz. Aksine "en iyi senaryo"da *yanlış-negatif oranını düşürmesi* beklenmektedir. Şu da bir gerçektir ki: bu cihazların "ANORMALI - ATIPIYI YAKALAMA"DAKI GÜVENİLİRLİĞİNİN ARTMASI, MAKİNENİN GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİNİN TEKNİK KAPASİTESİNİN ARTMASINA DEĞİL; DAHA FAZLA LAMIN YENİDEN TARANMASINI MÜMKÜN KILAN otomatizasyona bağlıdır. Son yıllarda jinekolojik sitopatolojide, "sıvı bazlı-liquid media" preparasyonları ile otomatik tarama birleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu doğrultuda ABD'de sıvı-bazlı teknoloji sistemi olan Auto-Cyte ile otomatize tarama sistemi olan Neopath birleşmiştir. Bunun yanı sıra, HPV tiplerinin tayini çalışmaları da otomatize tarama sistemleri ile birleştirilerek daha etkili bir "virüs saptama" programı için araştırmalar süregelmektedir.

Birleşik Devletlerde Sağlık Sistemi Acentaları bu cihazların performans kriterlerini oluşturma ve iddiaları kanıtlama sorumluluğundadırlar. Böylesine resmi düzenlemelerin olmadığı ülkelerde ise Ulusal Klinik Sitoloji Derneklerinin, *standartları oluşturma* ve risklere karşı *tıbbi uygulamaların bütünlüğünü koruma* görevleri bulunmaktadır. IAC de bilimsel komiteleri kanalıyla, ulusal derneklere bu teknik bilgileri sağlama ve kılavuzluk etme konumundadır . IAC çalışma grubunun, *sitolojide kalite güvencesi* amaçlı **bilgisayar-destekli cihazların** tasarımı için belirlediği zorunlu koşullar şunlardır: (3,13,14)

- Otomatize yeniden tarama cihazının konvansiyonel taramadan üstünlüğü, üretici firma tarafından kanıtlanacak. Performans kanıtları, benimsenmiş bilimsel yöntemlerle gösterilecek. ‘Etkinlik’ ölçümleri: primer tarama sonucu normal sınırlar içinde deklere edilmiş referans bir lam setinde ölçülmüş olan duyarlılık (sensitivite), özgünlük (spesifisite), pozitif ve negatif beklenen (prediktif) değerleri mutlaka içerecektir.
- IAC’nin 1984 yılı önerilerine paralel olarak, cihaz yalnızca yeniden tarama ve kalite kontrol amacı ile kullanılabilir, bu cihazlar primer tarama cihazı değildirler.
- Cihaz, performans ölçümü için, internal kalibrasyon sahip olmalıdır.
- Cihaz, aynı örneğin tekrarlanan taramalarında yeniden üretilebilir sonuçlar göstermelidir.
- Cihaz, çıplak gözle yeterli kabul edilen lamlardan, makul bir oranın üzerinde, ‘yetersiz materyal’ gerekçesi ile reddetmemeli; ancak kriterlerine uymayan lamları da kabul etmemelidir.

Bu cihazların *performans kriterleri* ise şu şekilde özetlenebilir:

- Bir hedef olarak; yeniden tarama cihazı, sitopatolojide danışman (konsültan) personelin yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal ve malign lezyonları saptama duyarlılığına eşit ya da daha yüksek bir performans düzeyi göstermelidir.
 - Cihazın saptama kapasitesi, primer tarama sırasında yanlış negatif değerlendirmeye yol açan belirli koşullardan kısıtlanmamalı
 - Cihaz, saptanan tanısal bulgunun çıplak gözle incelenmesine uygun olmalı
- 3) **Telepatoloji** şemsiye terimi altında toplanan telesitopatoloji ve telehistopatoloji sistemleri, hücrelerin ve histolojik kesitlerin dijitalize görüntülerini aktarmaktadır. Uzun mesafelere aktarılabilen bu görüntüler ile uluslararası ya da “eş zamanlı / on line konsültasyonlar” gerçekleşmektedir. Norveç, İsveç, Avustralya, İsviçre gibi zengin ancak coğrafi koşulların ulaşımı güçleştirdiği ülkelerde, ulaşılması güç ve daha az nüfuslu yöreler için etkin bir sağlık hizmeti olarak 1980’lerden beri yürürlüktedir.
- 4) **Kompüterize Kantitatif Sitoloji** Kantitatif sitomorfoloji ve sitokimya alanında bilgisayarlar artan bir sıklık ve yoğunlukta kullanılmaktadır. Veriler kabul edildikten sonra *analitik olarak azaltılmalıdır*; çünkü 20 x 40 mm.lik bir yayma lamındaki ham veriler 3.2 gigapixel’den daha fazla depolama ve her spektral bantta (0.5 um çözünürlükte) yaklaşık 25 GB fotometrik bilgi gerektirmektedir. Buna bağlı olarak, ham verinin depolanabilmesi için kullanıcı ölçümde daha az hücre seçmek, diğer bir deyişle daha az veri ölçmek zorunda kalmaktadır. Aksi

takdirde dev boyutlu depolama disklerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenle kantitatif analizlerde örneğin DNA ölçümlerinde 250- 400 bin hücre yerine kullanıcılar birkaç yüz hücre ile sınırlanmakta ve böylelikle ham hücre görüntülerini depolayarak, daha yüksek kapasiteli bir depolama ortamına aktarılacak duruma getirebilmektedirler..

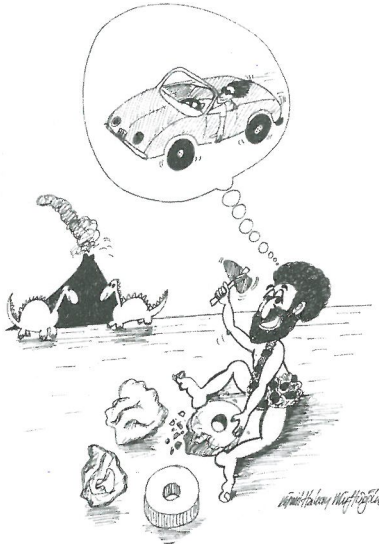
- 5) **Nöral-net** sisteminde bilgisayarın, kuşkulu hücreleri ekranda demonstre etmenin ötesine geçerek, preparatlara tanı verebildiği iddia edilmektedir. Ancak sitoteknolog ya da sitopatoloğun interaktif katılımına olanak tanımayan, primer taramayı tümüyle otomatize yapmayı düşleyen böylesine bir pahalı sistem, henüz realiteden uzak bir araştırma aşamasındadır (3).

Görüldüğü üzere sitopatolojide bilgisayarların rolü son iki dekatta: *kayıt tutma-rapor etme cihazı* konumundan, *eğitim* aracına ve *tanı destekleme* sistemlerinden-şimdilik normal olguların tanınması ile sınırlı da olsa-*profesyonel tanı koyma sürecine* tam katılıma gelişim göstermiştir.Çağdaş kompüterize veri toplama ve işleme sistemleri “sürekli kalite gelişimi ve güvencesi” mekanizmaları için de bir zorunluluk konumundadır.

Analitik sitolojide kullanılan cihazların giderek artan kompetanlığı, hızı ve güvenilirliği; bu tekniklerin bazılarının önümüzdeki yıllarda sitolojik tarama amaçlı tam otomatize sistemlerin temelini oluşturacağını düşündürmektedir. Ancak vurgulanması gereken bir nokta -*bu cihazlar rutin amaçlı kullanılsa dahi-sitoteknologların hizmetine, gelecekte de acil gereksinme duyulacağıdır.*

Çünkü; sitoteknolojik ve sitopatolojik kılavuzluk, interaktif olarak gerekecektir. Yanısıra, seçilmiş olgularda cihaz, alarm mesajını verecektir.

Ve sitopatoloji kamuoyu, yeni binyılda otomatize tanı verebilen “**süper akıllı cihazlar**”ı merakla ancak ihtiyatla beklemektedir.



Şekil 19: Hayal gücü

4. SİTOPATOLOJİDE KALİTE KONTROLÜ VE KALİTE GÜVENCESİ

Kalite kontrolü, güvencesi ve sürekli kalite geliştirme programları mesleki uygulamada yeterliliği ve kompetansı geliştirmek için en iyi araçlardır.

Sitopatolojide alınan sonuçları etkilemeyi hedefleyen *prospektif* bir süreç olan *kalite kontrolü* (KK=QC;40,41,42) ve *retrospektif* bir yaklaşımla alınan sonuçların başarısını ölçmeyi hedefleyen *kalite güvencesi* (KG=QA;43,44,45,46) çalışmaları **iki** temel noktada yoğunlaşmıştır:

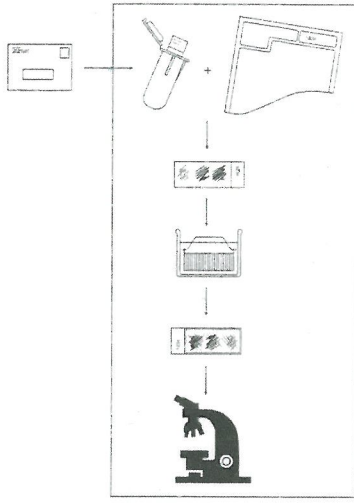
- * Sitopreperasyon (sitolojik lamaların kalitesi)
- * Personel yeterliliği

Kalite değerlendirme kavramının 1990'lı yıllardan itibaren "kalite güvencesi ve sürekli kalite geliştirme"(SKG) tanımı ile değiştirilmesi iki nedenle önerilmiştir:

Kalite garanti edilemez, ancak kalite güvencesi için niyet ve çaba söz konusudur; laboratuvarın istenen standarda ulaşması için *yalnızca düzeltici önlemler alınması yetmez*, hizmet anlayışında *daha yüksek yeni standartların belirlenmesi* ve buna yönelik organizasyon ve dökümantasyon gerekir.

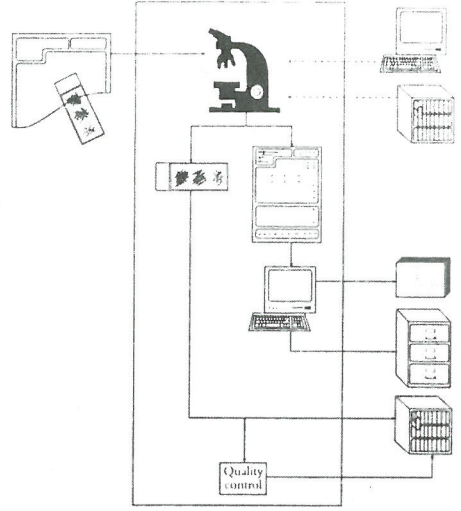
IAC ve EFCS'nin kalite birimlerinin perspektifi ile; bilginin ve işin kalitesinin kontrolü, sitopatolojik tanı sürecinin 10 farklı aşamasındaki 'iyi'lik derecesine bağlıdır (3):

1. sitolojik materyalin örnekleme,
2. yaymaların hazırlanması
3. materyalin sitopatolojiye kabulü
4. sitolojik teknikler
5. sitopatoloğun performansı: primer tanı, son tanı, raporun hazırlanması
6. hastanın takibi; pozitif ve negatif sonuçların kontrolü
7. rapor kayıt sistemi- kodlama
8. konsültasyon sistemi
9. sitopatolojide sertifikasyon
10. sitopatoloji ekibinin sürekli eğitimi



Patoloji protokol numarası ver

Raporu klinisyene gönder



Şekil 20: Materyal laboratuvara güvenli bir koruyucu içerisinde gelir. Lamlara ve forma protokol numarası verilir, lamlar boyanır ve sitoteknoloğa sunulur.

Şekil 21: Sitolojide rapor yazılma süreci ve dosyalama. Sitoteknologlar rapor öncesinde ve mikroskopi sırasında bilgisayara girer. Kıdemli sitoteknolog veya patolog kalite kontrolünü yapar. Lamlar minimum 5 (benign) veya 20 (malign) yıl saklanır.

SKG ve kalite güvencesi çerçevesinde personelin görev tanımları bölüm 2.4'de; yayma, fiksasyon ve boyamalara ilişkin teknik koşullar ise bölüm 2.5'de sunulmuştur. Bunların dışında *sağlık güvenliği önlemleri* olarak: laboratuvar personelinin kimyasal, biyolojik ve diğer tehlikelere karşı-havalandırma kabinleri ve biyolojik atık kutuları- ile korunması gereklidir. Tüm laboratuvar *cihazlarının kalibrasyonları* yapılmış ve periyodik bakım için servis kontratlarının mevcut olması gereklidir. Laboratuvardaki tüm kimyasal ve boya kaplarının üzerine, alınma ya da hazırlanma tarihlerini gösteren etiketlerin yapıştırılması zorunludur. Boya solüsyonları düzenli olarak süzülmesi, kullanılmadıklarında kapların ağızları kapatılmalıdır.

- Bu aşamaların her birinde hata riskini minimize etmek için iş akışlarını gösteren *proses* ile *standart prosedür* ve *protokoller* laboratuvarda yazılı olarak bulunmalıdır. Kalite kontrolünün farklı yöntemleri *günlük* ya da *periyodik* temelde uygulanabilir (**İnternal kalite kontrolü**). **Eksternal kalite kontrol** prosedürleri: lamların değişimi, yeterlilik testleri, akreditasyon ve sertifikasyon prosedürlerini içerir.

1. İNTERNAL KALİTE KONTROLÜ GÜNLÜK AKTİVİTELER: yaymalardaki *hücre sel yeterliliğin* sistematik değerlendirmesi, *sınır* (borderline) ve *anormal* yaymaların danışman (deneyimli sitopatolog) tarafından gözden geçirilmesi, *linik özelliği olan* olguların danışman tarafından gözden geçirilmesi, **Negatif ve yetersiz yaymalarda kalite kontrolü şu yöntemlerle yapılabilir:** Lamaların % 10'unun *rastgele örnekleme* ile seçilerek yeniden taranması Lamaların tümünün (% 100) *yeniden hızla* gözden geçirilmesi, *Riskli olguların* taranması, Sıvı bazlı örnekleme yöntemlerinin kullanılması, Otomatize sistemler Anormal, atipik yaymalarda hakem görüşüne başvurularak tartışılması, güç ve sınır olgularda optimal hasta bakımını ve tanıda üniformiteyi sağlar.

PERYODİK AKTİVİTELER

- Biyopsi / sitoloji karşılaştırması
- daha önce bir veya daha fazla sayıda negatif ya da yetersiz yayma tanısı alan, CIN 2 ya da daha yüksek dereceli lezyon ile uyumlu anormal yayma bulguları bulunan kadınların önceki lamalarının gözden geçirilmesi,
- Kanser kayıt merkezinden bildirilen olguların yayma öykülerinin gözden geçirilmesi, laboratuvar performansının istatistik değerlendirmesi,
- Anormal yaymaların günlük iş rutini içine saklanması (!)
- İş yükünün kontrolü (günde 50, yılda minimum 3000, maksimum 7500 lam taranması) Her laboratuvar için iş yükü ile tanı doğruluğu arasındaki ilişki araştırılmalıdır. Genelgeçer bir kural olarak: - ABD'de örnekleri görüldüğü üzere-tarayıcılara lam başına ücret ödenmemelidir!
- Lamaların saklanması (negatiflerin en az 5 yıl, pozitiflerin 20 yıl)
- Şikayetlerin görüşülmesi,
- Rapor çıkma sürelerinin kontrolü (10 günü geçmemeli),
- Yıllık istatistik raporların hazırlanması,

2. EKSTERNAL KALİTE KONTROL ÖLÇÜMLERİ

- Lamaların karşılıklı değişimi,
- Sitopatoloji ekibinin yeterlilik testleri,
- Laboratuvar Akreditasyonu ve sertifikasyonu

LAMLARIN KARŞILIKLI DEĞİŞİMİ PROGRAMI

Bu programın tanı tutarlılığının artmasında ve tanısal yaklaşımlar ile teknik ve yönetimsel işlemlere ait bilginin yayılmasında eğitici bir fonksiyonu bulunmaktadır(47). Efektif olabilmesi için bu programın aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir:

- Hızlı ve kolay olması yönünden *lokal ve bölgesel düzeyde* organize edilmeli,
- Yetersiz, sınır malignite ve invaziv kanser lamları da olmak üzere farklı tanılarını içeren *geniş spektrumlu bir lam seti* kullanılmalı,
- Lamlar pozitif sitolojik tanısı *histoloji ile onaylanmış, otantik* hasta dosyalarından seçilmeli,
- Standardize bir *rapor formatı* kullanılmalı,
- Lamların önce bir ya da daha fazla sitoteknisyen, danışman bir patolog tarafından incelenmesi,
- Yanıt süresi sabit olup, 14 günü geçmemeli,
- Koordinasyon merkezinden yanıtlar *faks ya da elektronik posta* ile bildirilmeli ve setin geri gönderilmesinden önce *tanı farklılığı olan lamlar* yeniden taranmalı,
- Sonuçlar ve tanı uyumsuzluğu olan lamlar, geniş katılımı gerçekleştirilen *periyodik toplantılarda mikroskop başında* tartışılmalı,
- Güvenilirlik ve tanı doğruluğuna ilişkin istatistikler yalnızca tanısı üzerinde uzlaşmaya varılan ve tercihan *histolojisi ile uyumlu olguları* içermeli,

SİTOTEKNOLOG VE SİTOPATOLOGLARIN SERTİFİKASYONU:

Sitoteknologlar eğitimlerini tamamladıklarını ve taramada yeterliliklerini gösteren bölgesel, ulusal veya uluslararası düzeyde bir sertifikaya sahip olmalıdırlar. EFCS'nin alt komitelerinden "Kalite güvencesi, eğitime ve eğitim komitesi" (OUATE)'in servikal sitolojide yeterlilik testi, servikal yaymaları tarayan sitoteknologların yeterliliğini objektif olarak ölçmeyi hedefleyen uluslararası bir sınavdır. "Avrupa Kansere Karşı"(Europe Against Cancer) Vakfının maddi desteği ile bu komite, İngiltere, Hollanda, Almanya, Danimarka, İtalya, Portekiz, Slovenya ve Macaristan dahil 317 ülkede bu sınavı % 77 başarı oranı ile gerçekleştirmiştir. EFCS'nin patoloğların jinekolojik sitopatoloji eğitimi için önerdiği model ise tümüyle serviko-vajinal yaymalarda yoğunlaşmış minimum 6 aylık bir eğitimidir. Bu süre, teorik dersler ve konferansların yanısıra minimum 1500 seçilmiş lamı içeren olgunun taranarak, danışmanla birlikte rapor edilmesini, eğitim seti ile lam arşivlerinin taranmasını ve tüm servikal biyopsileri yaymaları ile karşılaştırmayı öngörür.

LABORATUVAR AKREDİTASYONU

Uluslararası bir akreditasyon programına dahil olma (örneğin: İngiliz CPA ya da uluslararası ISO 9000 sisteminin laboratuvar yeterlilik belgesi olan ISO 17025) bu sürecin ilk aşamasıdır. Akreditasyon, yukarıda sayılanlara ek olarak, kaynakların standardı, ekip işleyişi ve sürekli eğitimi ile çevre düzenlemesini de içerir. Gönüllü laboratuvar denetleme (inspeksiyon) programları, hükümet dışı mesleki kuruluşlar tarafından yürütülür.

KALİTE ORGANİZASYONU VE YÖNETİMDE TOPLAM KALİTE

Avrupa Birliğinin Üniversiteler ve Sanayi arasında işbirliğini geliştirmek amacı ile 1998 yılında başlattığı *Leonardo da Vinci projesi* çerçevesinde hazırladığı “Servikal Sitoloji Laboratuvarlarında Kalite Güvencesi” başlıklı dökümanda vurgulandığı gibi kalite aktivitelerinin organizasyonunda aşağıdaki temel özellikler bulunmalıdır (34):

Kalite aktiviteleri üst yönetim tarafından güçlü bir destek olmaksızın, sistematik olarak sürdürülemez. Desteğin gösterilmesi:

- liderlik duyarlılığı: yenilik ve gelişim yönünde paylaşılan bir *çabayı sağlayabilme* kapasitesi,
- kalite aktivitelerinin *günlük koordinasyonunun* iş bölümünde en güvenilir ve saygın ekip üyelerine yaptırılması,
- kalite aktivitelerine katılım ile *finansal ve moral ödüller* arasında bağlantının sağlanması,
- kalite sistemlerini yerleştirme ve geliştirmeye ilgi,
- SKG değerlendirme projelerinin uygulanması: problemin tanımlanması, problemin boyutları ve nedenleri, kısa ve uzun dönemli düzeltici aksiyonlar ve değerlendirmesi, bu adımların *etki alanının* ölçülmesi.

KALİTE SİSTEMİNİN ORGANİZASYONUN TEMEL ÖZELLİKLERİ:

- Üst yönetimin desteklediği bir *yazılı stratejinin* bulunması,
- Bir *kalite koordinatörünün* atanması,
- Kalite koordinatörünün başkanlık ettiği ve ekipteki her meslek grubunun temsilcisinin bulunduğu bir *kalite geliştirme çalışma grubunun* kurulması,
- Laboratuvara ilişkin *temel gösterge ve standartların* belirlenmesi,
- Kalite değerlendirme ve geliştirme *projelerinin* yürürlüğe konması,
- Seçilmiş kalite kontrol aktivitelerinin ve *belirlenmiş standartların sürekliliğinin* sağlanması,
- Kalite sisteminin *periyodik değerlendirmesi*,

Yukarıda değinilen proje kapsamında sitoteknologlar için servikal sitolojide sürekli eğitim ve yeterlilik programları da yürürlüğe konmuştur.

Amerikan hükümetinin sağlık birimi tarafından 1988'de, *linik laboratuvarları geliştirme ve düzeltmeyi hedeflemek için* hazırlanan ve ASCT, CAP, ASCP, AMA temsilcilerinden oluşan bir grubun tavsiyeleri ile şekillenen, 1998'deki revizyonu ise kanunlaşan **CLIA'88** raporu, kalite güvencesi ve kalite kontrol kriterleri ışığında, tüm klinik sitoloji laboratuvarlarının yeterlilik ölçütü olarak şu standartları belirlemiştir (48,49,50):

Rutin iş kapasitesi: Sitoloji materyalleri *günlük* rapor edilmelidir. Rapor edilmesi 10 günü geçen materyal sayısı % 1'i geçmemelidir. Bununla birlikte servikal sitoloji bir tarama testi olduğu için İİA kadar hızlı rapor edilmesi gerekmemektedir. Ancak hastanın optimal takibine olanak sağlayacak bir zamanlama içinde sonuçlandırılması önemlidir. Materyal gönderme formlarında yeterli klinik bilginin verilmesi bu zamanlama için önemli koşullardandır.. Sitopatolog ve sitoteknisyen için iş kapasitesi standartları bölüm 2.4'de belirtilmiştir.

Rutin Arşivi-Dökümantasyon: Toplam materyal sayısı, materyal tipi, sitoloji-histoloji uyumsuzluk oranı ve her sitoteknisyen ile sitopatolog için yıllık performans istatistikleri, 6 ayda bir değerlendirilmeli ve yıllık raporlar hazırlanmalıdır. Sitoteknisyen ile sitopatolog tanıları ve sitopatoloji raporu ile histopatoloji tanısı uyumsuzluğu yıllık % 5'i geçmemelidir. Uyumsuzluk analizlerinde eğitim eksikliğine bağlı,tarama ya da tanı koymadaki güçlük paternleri saptanabilmelidir. **SİTOHİSTOKORELASYON HER SİTOPATOLOJİ KALİTE DEĞERLENDİRME PROGRAMININ İSKELETİDİR.** Sitoloji raporu yazım hatası, aylık % 5'i ve raporda anlaşılır ifadenin eksikliği ayda % 0.1'i geçmemelidir. Öte yandan, hasta şikayeti ile materyalin geri alımı, kimlik kaydı ve saklanması ile ilgili laboratuvar hataları da % 0.1'i geçmemelidir.

Yeniden Tarama: Negatif tanı alan sitoloji preparatlarının % 10'u *rastgele* örnekleme yöntemi ile, yüksek riskli hasta grubu ise *seçilerek*, en az 3 yıllık deneyimli bir başka sitopatolog tarafından yeniden taranır. Bazı merkezler ise sitopatolojik ya da histopatolojik olarak, " yüksek dereceli intraepitelyal lezyon veya kanser tanısı konan hastaların önceki 3 yıl içindeki " negatif " yaymalarının yeniden taranmasının rastgele örneklemeden daha etkin bir yöntem olduğunu belirtmektedirler. Danışman personel tarafından lamaların vizuel-manuel yeniden taranmasının birincil amacı primer tarama personelinin *mevcut performansını belirlemek* ve onu *geliştirmektir*. Lamaların hatalı okunması *oranını* ve hataların *natürünü* saptamak, düzeltici önlemlerin alınması ve yanlış negatif oranının düşürülmesi sürecinin ilk basamağıdır. Bu sürecin diğer basamağı personelin yeniden eğitimi ve danışmanlık misyonudur. Atipik ve reaktif tanısı alan olguların yeniden gözden geçirilmesinde "hastanın gereksiz kontrole çağırılması-overcall" oranı % 2'yi geçmemelidir.

Yeterlilik Testi: Jinekolojik olguları tarayan sitoteknolog ve imzalayan sitopatologların, CLIA'88 kanununa göre, her yıl bir yeterlilik sınavına (proficiency testing) girmeleri ve geçerli bir not (90/100) almaları öngörülmüştür. Ancak tartışmalı bir konu olup, henüz tam uygulanmamaktadır; ABD'de halen, yalnızca bir eyalette sınav düzenlenmektedir.

Öte yandan uluslararası sitopatoloji camiasında baskın olan görüş: yeterliliğin- yıllık sınavlarla değil- genel patoloji veya sitopatoloji sınavları çerçevesinde belirlenmesi doğrudur. Bunun yanısıra 3-5 yıl gibi daha uygun bir arayla, yeni bilgileri kapsayan bir test önerisine sıcak bakılmaktadır (22).

Yeterliliğin en önemli komponenti “meslek içi sürekli eğitimin” sağlanmasıdır. ABD’de eyaletler, her iki yılda bir doktor lisanslarını yenilemekte ve genellikle bu süre içinde 40-50 saat “sürekli eğitim kredisi”ni şart koşmaktadır.

Yetersiz materyallerle mücadele: Yetersiz materyaller kesinlikle tanı almamalı ve yetersizliğin spesifik nedeni (kan, inflamasyon, hücre içermeme, teknik artefakt) belirtilmelidir. İnce iğne aspirasyon materyalleri ile efüzyonların toplamında yetersizlik oranı % 6’yı, serviko-vajinal yaymalarda % 3’ü geçmemelidir. Yetersiz materyallerle mücadelenin önemli bir basamağı olarak; ince iğne aspirasyonunu bu konuda eğitim görmüş sitopatoloğun yapması ya da klinisyenin, sitopatoloğa birlikte iken, *aspirasyon ünitesinde* uygulamayı gerçekleştirmesi ve materyalin *ilk alındığı yerde, anında* sellüleritesinin değerlendirilerek ilk tanının konması uygulaması yaygınlaştırılmalıdır. Yetersiz materyal oranı %15’i aşıyorsa, aspirasyon hekim(ler)’inin *yeniden eğitilmeleri gerektiği* bildirilmektedir (39).

Sitolojide *başvuru formları 2 yıl, lamalar ise minimum 5 yıl, maksimum 20 yıl* süre ile *korunmalıdır*.

Bölüm içi (İntradepartmental) ve bölümlerarası (İnterdepartmental) Konsültasyon: İlk kez verilen bir sitolojik malignite tanısı, *tercihan 2* sitopatolog imzası ile rapor edilmelidir. Bu usul, kalite kontrolü açısından değerli ancak zorunlu olmayan bir yaklaşımdır. Kurum içinde tanı konulamayan preparatlar olduğunda, ülke içinde ya da uluslararası konsültasyon merkezlerine referans edilmelidir. Konsültasyonun etik kuralları gereğince, hastaya ait tüm klinik bilgiler ve uygulanan özel tetkik sonuçları ilgili merkeze gönderilmelidir (51).

Sitopatoloji laboratuvarının bu kriterleri hangi oranda gerçekleştirebildiklerinin gözlemlenmesi, diğer bir deyişle **akreditasyon** olarak da adlandırılan, *eksternal kalite değerlendirme mekanizması* gelişmiş ülkelerde profesyonel dernekler, meslek birlikleri ve Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilmektedir.

GELİŞMİŞ DÜNYADA EN HIZLI YÜKSELEN DEĞER OLAN KALİTEYE VİZYON OLARAK DEĞİL, SOMUT BİR EYLEM OLARAK SAHİP OLMAK İÇİN EN İYİ ÇÖZÜM, HEM TEKNİK HEM DIAGNOSTİK DÜZEYDE “ KALİTELİ İŞ ÜRETİMİ ” Nİ HEDEFLEMektir. DiğER BİR DEYİŞLE “EN BAŞTA DOĞRUYU YAPMAK”TIR. BU KONUDA ATILACAK İLK ADIM, PERSONELİN SÜREKLİ EĞİTİMİNİ GERÇEKLEŞTİRMektir (46). **BİLGİYE VE İNSANA YATIRIM SÜRECİ** ULUSAL VE ULUSLARARASI TOPLANTI VE KURSLARLA SÜREKLİ GÜNDEMDE TUTULMALIDIR (52).

5. SİTOPATOLOJİ LABORATUVARLARININ EĞİTİM VE ARAŞTIRMADAKİ ROLÜ (B Tipi Sitopatoloji Laboratuvarında)

5.1 SİTOPATOLOJİDE EĞİTİM

“Uyan, aldırılmazlık uykusundan. Uyan gerçeğe
Öğretmene giderek, keşfet bir bütün olduğunu”

Dr. Gupta eski bir Hint din bilgisi kitabı olan Upanished’den yaptığı bu alıntı ve “Yarının sitopatoloji pratiği bugünün eğitimi kadar olacaktır” sözleri ile dönem başkanı olduğu ASC’nin 44. Yıllık bilimsel toplantısını açmıştır.

Klinik Sitoloji Laboratuvarı sitopatoloji eğitiminin merkez ünitesidir. Sitopatoloji Eğitimi üç düzeyde verilmelidir (3,15,22):

1. **Aşama Eğitim (Tıp Fakültesi Müfredatı içinde):** Geleceğin hekimi öncelikle yöntemin *endikasyonlarını* öğrenmelidir. Tıp mesleğini uygularken sitolojinin *avantajları* ve *sınırları* konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Bu düzeyde eğitim, sitolojinin evrensellesmesi için köşe taşı konumundadır (23)

İkinci ve üçüncü aşama eğitim süreçleri, “*hücrelerin dili*” ni öğrenmeye kendini adanmış sağlık görevlilerinin eğitimi ile ilgilidir:

2. **Aşama Eğitim (Mezuniyet sonrası: patoloji ihtisası içinde ve üst ihtisas eğitimi):** Patologların ve Sitopatologların teorik ve pratik eğitimidir (20,21,22,23,47). Eğitim müfredatına geleneksel konuların güçlendirilmesi yanısıra *laboratuvar yönetimi, informatik, otomasyon, telesitoloji, biyoetik, hücre mühendisliği ve moleküler sitopatoloji* eklenmelidir. Öte yandan, “Meslek içi sürekli eğitim”in bir gereği olarak, *yılda minimum 20-30 saat* sitopatoloji alanında kurs, konferans ve kongreler izlenmelidir.

3. **Aşama Eğitim:** Sitoteknisyenlerin teorik ve pratik eğitimidir (22, 24).

Laboratuvarda eğitim malzemesi olarak: klasik kitapların yanısıra sitopatoloji dergileri, kurs-kongre materyalleri, slide setleri ve CD, VCD, DVD gibi elektronik malzemeler bulunmalıdır. Ancak, CD Rom ve World Wide Web gibi çağdaş bilişim teknolojilerinin eğitimde yeni fırsatlar yaratmasına rağmen, sitopatolojide eğitimin temelini “mikroskop odaklı model” olduğu unutulmamalıdır!

5.2 BİOMEDİKAL ARAŞTIRMA

“*Hücrenin yapısı*” deneysel sitoloji için temel eğitim malzemesidir. Hücre morfolojisi ve fizyopatolojisini inceleyen tekniklerle tanışmayı sağlayan araştırma konuları: klinik sitoloji, sitogenetik ya da deneysel sitolojinin herhangi bir alanında olabilir. Sitolojik *teknik ve yöntemler* klinik ve deneysel araştırmaların alt yapısını oluşturabilir.

Çoğu B tipi laboratuvarın rutin aktivitelerinden olan sitokimya, immünohistokimya, immünofloresan, sitomorfometrik yöntemler ve nadiren transmisyon ve scanning elektron mikroskopik incelemeler, bu özel tekniklerin başlıcalarıdır. *Kemoduyarlılık testi ve doku kültürü* gibi canlı hücrelere gereksinim duyulan özel çalışmalar da yapılabilmektedir.

Klinik *olgular epidemiyoloji ve istatistik* yöntemler ışığında değerlendirildiğinde, kanserden korunma, prekanseröz lezyonların gelişimi ve tümör gelişiminde ekolojinin rolü, genetik sorunlar, çeşitli insan kanserlerinde mortalite ve morbidite oranları gibi pek çok **multidisipliner** araştırma gerçekleştirilebilir (2,3,13).

Araştırma alanı ve yöntemleri ne olursa olsun unutulmaması gereken bir nokta, araştırmanın kalitesinin *sitopatoloğun nitelikleri ve deneyimi* ile doğrudan bağlantılı olduğudur (15,53).

İSTATİSTİK

Sitolojik değerlendirmelerin geçerliliğini belirlemede en önemli kriterler duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), pozitif ve negatif prediktif değerlerdir (8,13).

Gerçek pozitif: sitolojik ve histolojik (biyopsi/otopsi) malign tanısı alan olgular

Gerçek negatif: sitolojik ve histolojik (biyopsi/otopsi) benign tanısı alan olgular

Yanlış pozitif: sitolojik olarak malign, histolojik olarak benign tanısı alan olgular

Yanlış negatif: sitolojik olarak benign, histolojik olarak malign tanısı alan olgular

Duyarlılık, pozitif (malign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek pozitiflerin yüzdesidir. Lezyonun varlığını gösterir.

$$\text{Duyarlılık: } \frac{\text{gerçek-pozitif}}{\text{gerçek pozitif+yanlış negatif}} \times \%100$$

Özgüllük, negatif (benign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek negatiflerin yüzdesidir. Lezyonun olmadığını gösterir.

$$\text{Özgüllük: } \frac{\text{gerçek-negatif}}{\text{gerçek-negatif + yanlış pozitif}} \times \%100$$

Pozitif beklenen (prediktif) değer: pozitif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunma olasılığı

$$\text{P.P.D: } \frac{\text{gerçek-pozitif}}{\text{gerçek pozitif+yanlış pozitif}} \times \%100$$

Negatif beklenen (prediktif) değer: negatif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunmama olasılığıdır.

$$\text{N.P.D: } \frac{\text{gerçek-negatif}}{\text{gerçek-negatif + yanlış negatif}} \times \%100$$

6. İNCE İĞNE ASPİRASYONU

İİA Sitolojisi nedir? İİA, şırınga ucuna ince iğneler (21-27 gauge=0.9-0.4 mm) takılarak, bir dokudan iğnenin keskin ucu ve emme-basma hareketlerin oluşturduğu negatif basınç ile hücre kopartma ve bu hücreleri lama yayarak değerlendirme işlemidir.

6.1 İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN TARİHÇESİ

Tıpta klinik uygulamalarda "sitoloji dönemi"nin başlaması, patoloğun klinisyenin yanbaşında yer alması, yani ince iğne aspirasyonu uygulaması ile gerçekleşmiştir. Aspirasyon amacı ile iğneyi ilk kullanan hekim 1847'de **Dr. Kun** olmuştur(2). Ancak bu girişim, kişisel merak düzeyinde kalmış; sistematik yaklaşımla organlardan iğneyle örnek alınması ise ilk kez akciğer dokusundaki mikroorganizmaları gözlemlemek amacıyla, 1883'te Leyden tarafından uygulanmıştır. Menetrier, 1886'da akciğer karsinomu tanısı koymak amacıyla aspirasyon işlemi tekrarlamıştır. Bu iki patoloğun kişisel çabaları ileriki yıllarda daha çok sayıda klinisyen hekim tarafından desteklenmiştir. İngiltere'de **Dudgeon ve Patrick**, ABD'de Memorial Hastanesinde **Martin ve Ellis** bu klinisyen hekimlerin öncüleri olmuşlardır (3). Dr. Martin ve Ellis aspirasyon sitolojisi ile histolojik kesitlerin morfolojik bulgularını 65 hastada karşılaştırarak ve her sitolojik preparatta hem havada ve alev ateşinde kurutup (!), hem de alkolde fikse etmek suretiyle, hibrid bir tekniği deneyerek sitopatoloji literatüründe bir "ilk"i başarmışlardır. Ancak birçok 'ilk' gibi başlangıçta kuşkuyla karşılanan her iki klinik de, uzun yıllar ülkelerinde İİAS'yi uygulayan tek merkez, diğer bir deyişle aspirasyon sitolojisinde birer "vaha" konumunda kalmışlardır.

ABD'de 1930'lardan sonra tekniğin gözden düşmesi modern *mikrotomun icadına*, 1950'lerde *dondurma* (frozen) kesit, 1960'larda *dokundurma* (imprint) yönteminin yaygınlaşmasına ve o yıllarda kalın iğne (18 gauge veya daha kalın çapta) kullanılması sonucu tek tük de olsa " tümör ekim" örneklerinin görülmesine bağlanmıştır. Ancak 1970'lerde İİA'nın yeniden keşfi, 80'lerde biyopsi tabancalarının geliştirilmesi, prostat ve memede core biyopsi ile birlikte İİA uygulaması eğilimi aspirasyon sitolojisinin popüleritesini arttırmıştır.

Yöntemin benimsenmesinden önceki uzun ve sessiz dönemde, İİA'nunu geliştiren, bilimselliğini savunan ve geniş olgu serilerinde uygulayarak, 1950'li yıllarda tıp dünyasına tanıtanlar *hematolog-onkologların* desteklediği ekipler olmuştur. İsveç'te **Söderström ve Franzen**, Hollanda'da **Lopez ve Cardozo** isimli hematolog-onkologlar, yöntemin klinisyenlerce kabulünü ve saygınlığını sağlamışlardır. İleriki yıllarda, Karolinska Hastanesinde Dr.Franzen ile birlikte çalışan **Dr.Zajicek**, İİAS'nin gelişmesinde ve aspirasyon sitolojisi ile cerrahi patoloji arasında köprü olan *ilk patologlardandır*. Zajicek, aynı zamanda İİAS'nin değişik doku ve organlardaki tanı doğruluğu ve tanı kriterlerini de araştırarak sitopatoloji literatürüne önemli bilimsel katkılarda bulunmuştur.

Aspirasyon şırınga tutucusu, prostat aspirasyon iğnesi gibi enstrümanları da geliştiren İsveçli patolog ve klinisyenlerin çabaları ile Karolinska Hastanesinde,

1960'da ilk İİA kliniği kurulmuştur . Tam gün süre ile çalışan sitopatologların bulunduğu dünyadaki ilk örneği olan bu klinik, aspirasyon sitopatolojisinin okulu olmuştur ve İİA'nın tanı disiplini olarak kabulünde önemli bir adımdır. Böylece *klinisyenler tarafından tohumları atılan ve patoloğlar tarafından organize edilen* bir seksiyon, bir klinik onkoloji ünitesi haline gelerek *klinisyen-patolog hibrid hekim modeli = klinisyen sitopatolog* ortaya çıkmıştır. Ünite kısa zamanda Karolinska hastanesinde klinik onkoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. İsveçli patoloğ ve klinisyenler (onkoloji, genel cerrahi, KBB, endokrin, göğüs hastalıkları, dahiliye uzmanları) için hem aspirasyon tekniğini hem de yayma hazırlama becerisini kazanmak için önemli bir eğitim merkezi olan bu klinik, 1970'li yıllardan sonra uluslararası bir kimlik kazanmıştır. “ **Dünya Sağlık Örgütü İşbirliği ve Referans Merkezi** ” statüsünü kazanan bu klinikte, şimdiye kadar değişik ülkelerden 200'den fazla hekim eğitilmiş ve bu hekimler ülkelerine dönerek “ İnce İğne Aspirasyonu ve Klinisyen Sitopatolog ” kavramlarını tanıtmaya kendilerini adanmışlardır (53).

1960'lardan beri radyolojik görüntüleme yöntemleri eşliğinde kullanılan ince çaplı iğneler, yöntemin güvenilirliğini ve bu konudaki coşkuyu arttırmıştır. İsveçli bilimcilerin diğer bir teknik katkısı da, 1970'li yıllarda, ele gelmeyen meme kitlelerinde stereotaktik yöntemin geliştirilmesidir (Dr.Nil Störmsby).

1950'lerde İskandinavların öncülüğünde gelişen İİA; günümüzde İskandinavya, Batı Avrupa ve ABD'nin yanısıra Japonya'dan Avustralya'ya dek uzanan, tüm kanser ağırlıklı tıp merkezlerinde sofistike düzeyde ve rutin olarak kullanılmaktadır (Bkz. bölüm 9.1)

İİA, SİTOPATOLOJİ İLE CERRAHİ PATOLOJİ ARASINDAKİ UÇURUMA KÖPRÜ OLMUŞ, BENZERLİKLER FARKLILIKLARIN ÇOK ÖTESİNE GEÇMİŞTİR.

ASC eski başkanı ve Diagnostic Cytopathology dergisinin editörü C.M.W. Bedrossian'ın deyimiyile " İNCE İĞNE, PARAFİNİ DELMEKTEDİR! "

6.2 İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN ÜSTÜNLÜKLERİ ve SINIRLARI:

Hasta, hekim ve sağlık kurumu açısından İİA'nın belirgin avantajları vardır (2,3,7,8,12,13,17,20,23,54,55,57,58). İİA'nın *insani* ve *tıbbi* açıdan üstünlükleri aşağıda özetlenmiştir. İİA, hastalığın tanısı için biopsinin gerektiği durumlarda, *biopsiden önce* uygulanabilir seçenek olarak devreye girer.



Şekil 22:

Hastanın konforu açısından önemli şu insani özellikler, bu yöntemi üstün kılmaktadır (17):

- a. Hiçbir ön hazırlık (diyet, ilaç vb.) gerektirmez;
- b. Nispeten ağrısızdır, basit bir enjeksiyon işlemi kadar acı verir, hastayı anesteziden kurtarır,
- c. Komplikasyon riski çok düşük olduğundan poliklinikte, ayaktan verilebilen bir sağlık hizmetidir.
- d. Aspirasyon işlemi 5-10 dakika içinde tamamlanır, gereğinde hızla tekrarlanabilir; bu özellikleri ile İİA, *multiple* lezyonu olanlarda ve *debilizan* hastalarda endikasyonu en fazla olan yöntemdir,
- e. Hastada kesi izi bırakmaz, *atravmatiktir*. Skar yalnızca kozmetik bir sorun olmayıp, doku düzlemlerini distorsiyona uğrattığından- İİA'nın aksine-biyopsi girişimi sonraki cerrahi diseksiyonu güçleştirir. Benzer şekilde İİA, mammografi gibi radyolojik görüntülemeleri de engellemez.

Hekimler açısından en önemli tıbbi avantajları şunlardır (54,55,57,58):

- f. İşlem tamamlandıktan sonra birkaç saat içinde tanıyı öğrenmek mümkündür,
 - g. Tanı doğruluğu oranı yüksektir. Bu oran, deneyimli ve eğitilmiş kişiler tarafından uygulandığında ve değerlendirildiğinde, histopatolojik incelemeye yakındır (Bkz.Tablo 4). Yüzeysel organlara (meme, tiroid, tükrük bezleri, yüzeysel lenf düğümleri, deri, subkutan doku, yumuşak doku...) uygulandığı gibi, girişimsel radyolojik tekniklerin kılavuzluğuyla daha derin yerleşimli lezyonlara da uygulanabilmektedir. (Akciğer, prostat, KC, pankreas ve retroperitoneal organlar...).
- Cerrahi patolojide olduğu gibi, İİA' u ile elde edilen sitolojik yayma ya da hazırlanan hücre bloğu materyali üzerinde de sitokimya, immünohistokimya, fluoresan mikroskopisi, morfometri, akım sitometri ve elektron mikroskopisi gibi ileri teknikler uygulanabilmekte ve spesifik tanıya katkılarından yararlanılmaktadır. Üstelik doku kültürü veya kemoduyarlılık testi gibi canlı hücrelere gereksinim duyulan özel çalışmalar yapılabilmektedir.

İğne haznesi yıkama materyali, klasik yayma preparatlara göre daha çok hücre sağlayabildiğinden söz konusu ileri tekniklerin uygulanacağı olgularda bazen tercih edilmektedir.

İİA'nın teşhisteki hızı, tedavinin hızla organize edilmesini sağlamaktadır.

h. İşlemin *sağlık kurumuna maliyeti* düşüktür. ABD'de UCLA üniversitesinde İİA'nın toplam fatura bedeli, bir cerrahi biopsinin yalnızca patoloji raporu tutarına eşittir. Cerrahi biopsinin ameliyathane, cerrah, anesteziist, hastanede konaklama masrafları da eklendiğinde toplam maliyeti 6-7 katına yaklaşırken; İİA'nın maliyeti ile arasındaki fark, ödemeyi yapan kurum için artı değeri oluşturmaktadır. Benzer şekilde, Michigan Pontiac Hastanesinde ince iğne sitoloji raporunun kuruma maliyeti, cerrahi biopsinin onda biridir ! (54,55) İİA, birçok olguda cerrahinin gereksiz olduğunu ortaya koymakta ya da geriye dönüşü olmayan ışın veya ilaç tedavisinden önce spesifik bir tanı sağlayabilmektedir. Tanı ve tedavi süreçlerinde etkinliğin artması ve hastanede kalım süresinin kısalması, hastaların kendisi, resmi yada özel sigorta kuruluşları tarafından ödenen masrafları çok azaltmaktadır. İsveç Karolinska Hastanesi Sitoloji-Aspirasyon Ünitesinde İİA maliyeti, girişimin yüzeysel, intraoperatif ya da görüntüleme eşliğinde oluşuna ve uygulanan ek yöntemlere göre 500 ile 1200 Kron arasında değişmekte olup, ücreti resmi sağlık sigortası tarafından karşılanmaktadır.

ABD'de 1988'de Newsweek dergisi pahalı görüntüleme cihazlarının sağlık ekonomisindeki payına dikkat çekerken, "TIP DÜNYASI PAHALI, GÖZ KAMAŞTIRICI GÖRÜNTÜLERLE BAŞTAN ÇIKARKEN, TEMEL TIPTA YOKSULLAŞIYOR" ifadesini kullanmıştır. İİAS, teknolojik olarak cerrahi patolojiden daha sade bir işlem olduğu için özellikle ekonomik kaynakların sınırlı olduğu merkezlerde ve ülkelerde daha uygun bir tanı yaklaşımıdır.

Kıscacası İİA hasta tarafından kolay tolere edilen, düşük maliyetli, hızlı, sonuçlarına güvenilir bir morfolojik tanı yöntemi olarak çağdaş tıbbın 21. yüzyıla yolculuğunda hakettiği yeri almıştır.

İNCE İĞNE ASPIRASYONUNUN SINIRLARI

İİAS, cerrahi patolojiye bir seçenek değil, onun vazgeçilmez bir bölümü ve tamamlayıcısıdır. **Dr. Frost**'un belirttiği gibi "SİTOPATOLOJİ HİSTOPATOLOJİ ADINA KONUŞUR, ONUN SÖZCÜSÜDÜR".

İİA, klinikçe tümör düşünülen olgularda, ilk basamak morfolojik tanı yöntemidir ve malign tanısı için daha uygundur. İndurasyon, inflamasyon gibi yangısal lezyonlar ile proliferatif süreçlerde ise sitolojik benign tanısı, klinik ve radyolojik yöntemlerle birlikte değerlendirilmeli, uyumsuzluk durumunda biyopsi ile onaylanmalıdır. Diğer bir deyişle, minör anomaliler İİA'ı için iyi aday değildirler.

Pratik olarak vücuttaki her organ ve dokuya uygulanabilse de, bazı bölgelerdeki deneyim henüz sınırlı olduğundan tanı ölçütleri netleşmemiştir. Ancak bu bölgelerde de kesin tanısal sonuca varılamasa da, hastalığın belirlenmesinde daha ileri girişimlere ışık tutabilecek önemli bilgiler edinilebilmektedir.

6.3 İNCE İĞNE ASPIRASYONU İLE İLGİLİ EN SIK YÖNELTİLEN SORULAR VE 80 YILIN SÜZGEÇİNDEN GEÇMİŞ CEVAPLARI

Yönteme ilişkin *tıbbi çekinceler* şu şekilde ifade edilebilir:

- Yöntemin kanama, enfeksiyon gibi zararları var mıdır? Yöntemin *sınırlarının* ve *endikasyonlarının* farkında olan, *deneyimli bir elin* manüplasyonunda *kanama* komplikasyonu çok nadirdir.

Ancak belirgin koagülasyon defekti olan hastalar (hemofili vb.), 5000'in altında trombosit sayısı olanlar, yüksek doz asetil salisilik asit veya nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlar alanlar, hematopoetik malignitesi olanlarda tıbbi konsültasyon sonrasında aspirasyon uygulanır. Bu hastalara bilgi verilerek yazılı onay alınmalı ve mümkünse kanama diyatezi aspirasyon öncesinde düzeltilmelidir. Majör kanama problemi kuşkusu varsa kanama zamanı ile PT ve PTT ölçümleri girişim öncesinde yapılmalıdır.

Benzer şekilde "Carotid body" tümörü, vasküler lezyonlar, kuşkulu feokromasitom'da İİA genellikle uygulanmaz. Bunun aksine- batın içi organlarda ise kanama ve fistülizasyon riskini azalttığı için- intraoperatif ince iğne aspirasyonu bazı merkezlerde doku biopsisinden daha çok tercih edilmektedir.

Literatürde iğne aspirasyonunda komplikasyon ortaya çıktığı belirtilen uygulamalarda *kesici* ya da *kalın iğne* (çapı 21 gauge'dan az) *kullanıldığı* dikkati çekmektedir.

Benzer şekilde *enfeksiyon* riski, deneyimli elde ve disposable malzemeler kullanıldığında, transrektal İİA'da dahi bildirilmemiştir. Over kistleri ve kist hidatikde ise kist rüptürü olasılığı nedeni ile bu teknik, genellikle uygulanmaz. Ancak kist hidatik olgularında İİA uygulamasına ilişkin Türkiye ve İsrail'den bazı yayınlar mevcuttur (13). Akciğer İİA'ı ileri derecede anfizemli ya da yüksek pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda veya mekanik ventilasyon aygıtına bağlı olanlarda- pnömotoraks riski nedeni ile-tercih edilmez.

Gerçek incelekte (23 gauge ve yukarısı) iğnelerin kullanımı ile enfeksiyon yayılma riski ortadan kalkmıştır (59).

- Aspirasyon iğnesi ile kanserli hücreleri sağlam dokulara sıçratıp ekme olasılığı var mıdır?

Aspirasyon iğnesinin dış çapı (gauge) 21 no'dan daha yüksek olduğu takdirde, bu olasılık *sıfıra* yakındır. Benzer şekilde *aspirasyon tekniğinde*: iğnenin lezyondan geri çekilmesinden önce pistonun *orijinal pozisyonuna geri bırakılması* ve negatif basıncın elimine edilmesi, hem traktüs boyunca tümör hücresi ekimini hem de enfeksiyon yayılımını önlemektedir. Roussel ve ark.(19) batın içi aspirasyondan sonra, iğne traktüsünde tümör implantasyonu bildirilen tüm yayınlanmış olguları incelediklerinde toplam 10 olgu saptamışlardır. Dolayısıyla üç-dört binde birlik bir oranda rastlanabilecek bu 'istisnalar' İİA'nunun klinik değerini azaltmamaktadır. Bilindiği üzere laparotomi esnasında abdomeni araştıran genel cerrah ya da jinekologların kanseri yayma olasılığı çok daha yüksektir.

Dr. Ewing'in yıllar önce belirttiği gibi, "GENİŞ DOKU YÜZEYLERİNİ AÇANLAR AMELİYAT HEKİMLERİDİR, ASPİRASYON HEKİMLERİ DEĞİL!" (3)

Günümüze değin, tüm dünyada 250 000'den fazla İİA uygulanmış ve ciddi komplikasyon bildirilmemiştir (60). Gerçek ince iğnelerle komplikasyonlar seyrek ve minördür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü kayıtlarına göre, vücutta İİA uygulanan bölgeler arasında en kompleks anatomik yapıya sahip olan baş-boyun bölgesinde dahi, 20 yıllık dönemde yapılan 18 bin tiroid iğne aspirasyonundan hiçbirinde komplikasyon gözlenmemiştir (61,62, 63).

Nadiren, hastalarda vazovagal reaksiyona bağlı baş dönmesi olabilir.

Yöntemin uygulanmasında gecikmeye sebep olan bazı " *Ad_Hominum*=insani, sosyal" çekingelikler ise şu başlıklar altında toplanabilir:

- Ücretli sağlık bakımı alan kesimlerde ilk aşamadan itibaren, bazı radyoloji ve nükleer tıp teknikleri gibi *pahalı* teşhis yöntemleri tercih edilmektedir. İİA'da ise harcanan zamana karşılık sağlık personeline çok az ücret ödenmektedir (64,65). Öte yandan endikasyonu doğru konduğunda, patolojinin maliyeti yüksek olan yöntemleri (immünositokimya, akım sitometri, elektron mikroskopi, moleküler patoloji vb.), ince iğne sitoloji preparatlarında tanı koyma, tedaviyi yönlendirme ve prognoz tayinine ilişkin spesifik verileri erken dönemde verebilmektedir.
- İnce İğne Aspirasyonu yapıldığı takdirde " *ikinci sınıf bir tanı yöntemi*" ni uygulamış olma korkusu. Bu tutum ve davranışta, sitopatolojide eğitim yapma ve deneyim kazanma imkanlarının olmadığı geçmiş yılların kötü izleri vardır (63). Ve sitoloji korkusu, diğer alanlarda uzmanlaşmış bazı branş patologlarında daha belirgindir. Oysa günümüzde sitopatoloji, dünyanın birçok ülkesinde kesin tanı yöntemi olarak kabul edilmekte ve kanser tedavisi meme, serviks, akciğer gibi organlarda- multidisipliner ekip yaklaşımının bir parçası olarak sitopatolojik tanıyla başlatılabilmektedir.
- Tıp tarihinde ilk kez A.B.D'de denenen ince iğne sitolojisinin, doğduğu ülkede Avrupa'ya göre daha geç yaygınlaşmasının nedenlerinden birinin de, onun *medikolegal sistemi* olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu sistemde teşhiste hataya yer yoktur (çok az yer vardır). "Malpractice"e yol açmadan, sitopatolojide eğitilmiş, deneyimli personel kadrosunu yaratabilmek için *bilgiye ve insana yapılan yatırım* gecikmeye neden olmuştur .

7. İNCE İĞNE ASPIRASYONUNUN TANI DEĞERİ

7.1 İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİNİN KANSER TANISINDAKİ DUYARLILIK VE GÜVENİLİRLİĞİ NEDİR ?

İİAS'de, *iki koşul* sağlanabildiği takdirde, doğru tanı oranı % **90-95**'leri bulabilmektedir. Söz konusu iki koşulun birincisi: * Lezyonu temsil eden iyi bir örnekleme yapabilmek, diğer bir ifadeyle *doğru yerden yeterli sayıda hücre* sağlamaktır. Örnekleme hücrelerden hazırlanan yaymaların *preperasyon kalitesi* de iyi örnekleme ayrılmaz bir parçasıdır. Bu durum, **aspirasyonu yapan kişinin** yetkinleşmiş ve *deneyimli* olmasını gerektirir. Deneyimin optimal standardı olarak: Dünya Sağlık Örgütü, ardışık olarak, minimum 200 aspirasyon yapma ve haftada en az 10 aspirasyonla devam etmeyi öngörmektedir (17). Bununla birlikte bir hekimin kaç aspirasyondan sonra kalifiye kabul edilebileceği, kişiye göre farklılık gösterebilmektedir. Diğer bir deyişle, ustalasma sürecindeki kişisel farklılıklara bağlı olarak uygulamanın çokluğu her zaman mükemmeliyet ile eş anlamlı değildir. Uluslararası referans merkezlerinin bu konudaki yaklaşımlarına paralel olarak: öğrencinin aspirasyon standardı *eğiticisinin materyal kalitesine ulaştığı* döneme kadar eğitilen ve eğitici, tüm lezyonları rutinde birlikte örneklemelidir.



Şekil 23: “Deneyim önemlidir”

Diğer koşullar, bulguları mikroskopta yorumlayan **patoloğun** gerekli sitoloji formasyonuna sahip olmasıdır. DSÖ standartlarında bu eğitim ve deneyim *formasyonu*, patolojinin her organ sistemi için, *ardarda*, ortalama 100'er vakanın sitolojik preparatlarını konsültan sitopatolojla birlikte değerlendirmeyi öngörmektedir (17, 27). Bu deneyim, farklı doku ve organların normal durumları ve reaktif lezyonlarındaki sitomorfolojiye aşina olmak için gereklidir ve ancak bu aşamadan sonra patolojik durumların güvenle rapor edilebileceği gerçeğinden yola çıkılarak savunulmaktadır. Vurgulanması gereken diğer bir nokta: klinik ve radyolojik verilerin ışığında daha gerçekçi bir sitolojik tanısal yaklaşımda bulunulabileceğidir. Negatif sitoloji raporu ise klinik sorunu çözümsüz bırakabilir; o aşamada farklı tanı modellerini önermek gerekir.

Sonuç olarak, sağlıklı bir sitopatolojik değerlendirme için kaliteli bir teknik preparasyon ile hücre morfolojisinin iyi görülebilmesi ve farklı lezyonlardaki hücre morfolojinin ve çeşitliliğin iyi tanınabilmesi gerekmektedir.

TÜM BU SÜREÇTE PATOLOĞUN, SİTOPATOLOJİDEKİ EĞİTİMİ VE DENEYİMİ KONUSUNDA *KENDİ SINIRLARINI BİLMESİ* VE KLİNİSYENİN BUNUN *FARKINDA OLMASI* KÖŞE TAŞI NİTELİĞİNDEDİR.

7.2 ASPİRASYONU KİM UYGULAMALI?

Bu sorunun tek bir doğru yanıtı yoktur ve bu konu tartışmalar yaratmıştır. Her hekimin İİAS ile bir miktar materyal almayı başarabileceği kuşkusuzdur. Ancak, ideal miktar ve kalitede materyal elde edilebilmesi için günlük pratik gereklidir. Bu konudaki deneyimler göstermektedir ki, en iyi sonuçlar İİA'ı bu konuda özel eğitim görmüş bir sitopatolog tarafından, özel olarak donatılmış bir aspirasyon odasında, tercihan bir sitopatoloji laboratuvarı içerisinde uygulandığı zaman alınmaktadır (9,65).

İskandinav modelinde olduğu gibi İİA prosedürünün tüm aşamaları tek bir hekimin, klinisyen sitopatoloğun elinde olduğunda optimal sonuçlar elde edilebilmektedir; istisna sonuçlar, aspirasyonda deneyimli ve *yaymaların hazırlanma sürecinde de ustalaşmaya ilgili* az sayıda klinisyenin, patolojla yakın işbirliği içinde çalıştığında elde edilebilmektedir. Oysa en sık karşılaşılan örnek, aspirasyon materyalinin alındığı anda onunla ne yapacağını bilmeyen bir hemşire, öğrenci ya da asistanın eline verilerek patolojiye gönderilmesidir. Böylelikle, tanı değeri olabilecek bir materyal işe yaramayan bir *kan pıhtısı* ya da *ezilmiş hücreler topluluğuna* dönüşmektedir! Bu durum bu eğitimsiz kişilerin koşullara teknik olarak adapte olabilecek bir laboratuvar teknisyeni ile yer değiştirmesi ile kısmen hafifletilebilir. Bu teknisyen A.B.D'de ve Kanada'da sitoteknologdur.

Aspirasyonu yapan kişi ile mikroskopta bakan kişinin **aynı hekim** olması işlem sırasında yeterli sayıda hücre örneklenmesini sağlayacaktır. Çünkü materyalin ilk alındığı yerde, hızlı boyama ile hücreliliğinin değerlendirilmesi mümkün olacaktır.

Sellülerite yeterli ise az sayıda nitelikli lam, sitopatoloğun tarama sırasında **gereksiz vakit kaybını** önleyecektir. Lamlardaki sellülerite yeterli değilse, aspirasyon odasında hasta yerinden kalkmadan aspirasyonun tekrarı mümkün olur. Böylece hasta, yetersiz materyal nedeni ile "git-gel" den kurtulacak; ilgili klinik hekimi hastanın tanısını ilk girişimde alacaktır. Bunun yanı sıra, kurumun aspirasyon sitolojisindeki **"yanlış negatif" oranı azalır**. Örneğin: muayene sırasında meme lezyonu sert bir izlenim veriyor, ancak iğne materyalinde atipik hücreler izlenmiyorsa, sitopatolog benign tanısı ile yetinmeyerek, lezyonun periferinden yeniden örnekler. Benzer şekilde preauriküler bir kitleden aspirasyon materyalinin bakışında yalnızca normal asiner hücreler gözlenirse, sitopatolog palpe ettiği kitleyi açıklayacak morfolojik bulgusunu bulana kadar yeniden aspire eder. Özetle, bu uygulama **kalite kontrolünün direkt olarak, ilk aşamada gerçekleşmesidir**.

Uzun yılların deneyimi göstermiştir ki, ele gelen ve lokalize edilebilen kitlelerin aspirasyonunda en iyi sonuçlara şu **algoritma** içinde ulaşılmaktadır:

İİA'da deneyimli bir sitopatolog, patoloji ya da sitopatoloji laboratuvarı içindeki bir aspirasyon odasında hastanın **linik öyküsünü** okur; hastadan lezyonun öyküsünü öğrenip, ilgili radyolojik ve laboratuvar verilerini kaydettikten ve **fizik muayenesini** yaptıktan sonra, kitlenin sabitleştirilmesi, iğnelerin türü ve girişim sayısına ilişkin **zihinsel planını** yapar; aspirasyon işlemi uygular, materyalin yaş- kuru fiksasyonlar, hücre bloğu ve sitokimya ya da immünositokimya için yayma lamlarını hazırlar, **optimal süre** içinde (**10 saniye**) preparatları tesbite alır, materyalin **makroskopik görünümüne** göre (kanamalı, nekrotik vb.) uygulanacak rutin boyayı seçerek (Giemza, PAP, Hematoksilen) **10 dakika** içinde **sellüleriteyi** değerlendirir, sellülerite yeterli değilse işlemi tekrarlar, hızlı boyanan lamlarda koyduğu **ilk tanıya** göre özel teknikler için ek materyal alabilir.

Dr. Stewart'ın henüz 1933 yılında dile getirdiği gibi "ASPIRASYONU YAPAN HEKİMİN YORUMLADIĞI BİR İİA TANISININ GÜVENİLİRLİĞİ, KLİNİSYEN VE PATOLOĞUN KAPASİTELERİNİN TOPLAMI KADARDIR" (66).

"DOKU BİR HÜCRE KOLEKSİYONU DEĞİLSE, NEDİR?" (C. Bedrossian, 1995). Bu sorunun yanıtı, klinik sitopatoloji kavramındadır. Klinik sitopatoloji, yalnızca geleneksel sitolojinin uzantısı değil, hastaya multidisipliner temelde yaklaşım modelidir. **Dr.De May**'in vurguladığı gibi "İİAS, KARANLIKTA KÖR ATIŞ DEĞİLDİR".

Aspirasyonların, sitopatoloğun sorumluluğunda **merkezi bir ünite**de yürütülmesinin, bir sağlık kurumunda **yüksek kalitede İİA hizmetini garantilemenin** in iyi çözümü olmasının nedenleri şöyle özetlenebilir (9,12,13,14):

1. **'Meşgul klinisyenler'**in sunduğu verilere bağlı kalmaktansa, hasta ile konuşarak hastalık öyküsü çok daha doğru ve tam olarak öğrenilebilmektedir.

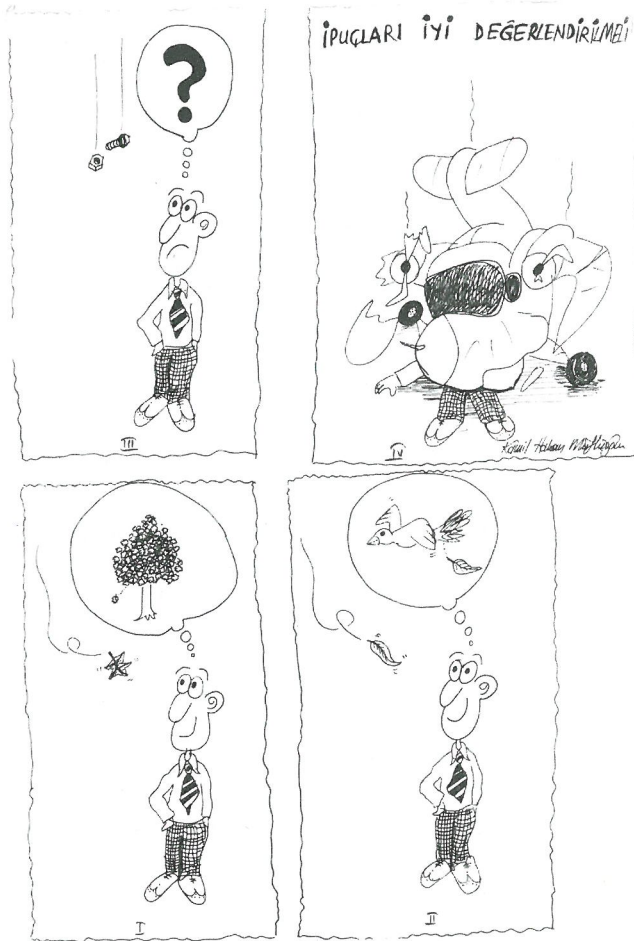
2. Aspirasyon uygulamasının sıklığı, **teknik ustalık sürecini** hızlandırmaktadır.

3. Girişimlerde **hızlı mikroskopik tanı ile geri besleme**, hastanın yoğun olduğu bir klinikte sitopatoloğu palpe edilen kitlelerde, en yetenekli klinik değerlendirici konumuna kısa zamanda getirebilir.

4. İşlem sırasında yaymaların makroskopik gözlemi zihindeki mikroskopik görünümle birleştirildiğinde, sitopatoloğa *yetersiz aspirasyonları tanıma ve anında tekrarlama* olanağı sağlamaktadır.

5. Sitopatolog -özelleşmiş laboratuvar teknikleri bilgisi ile paralel olarak- yaş ya da kuru fiksasyon uygulanması, hücre bloğu hazırlanması gibi konularda inisiyatif kullanarak, materyali önemli *ayırıcı tanı olasılıkları* açısından 'bir terzi gibi işleyebilmektedir'.

6. Klinik öykü, fizik muayene ve radyolojik verilerin yanısıra aspire edilen materyalin makroskopik görüntüsü gibi, doğru bir tanıya varılabilmesi için gerekli tüm bilgi ve veri sitopatoloğun önünde aynı anda toplanabilir; bunlara sitolojik bulguların da optimal entegrasyonu ile tek bir hekimin *tüm tanı modellerini gözden geçirip aralarında korelasyon kurması* mümkün olabilmektedir.



Şekil 24: "İpuçları iyi değerlendirilmeli"

7.3 İNCE İĞNE ASPİRASYON SİTOLOJİSİNİN ONKOLOJİ PRATİĞİNDE EN YAYGIN KULLANILDIĞI TÜMÖRLER

İİAS; deneyimli klinisyen ya da sitopatologlar tarafından yapıldığında, % 70 ile 94 arasında değişen, frozen kesitlerine yakın ya da üstün doğruluk oranına sahiptir. Hastaya *hızlı, kalifiye ve efektif* bir hizmet sunan ince iğne aspirasyon sitolojisinde -immün ve moleküler tetkikler de uygulandığında- hücre orjinine karar verilerek; lezyonun epitelyal, mezenkimal, melanositik, lenfoid, nöral ya da nöroendokrin diferansiasyonu belirlenebilir.

Tablo 4: İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinin Tanı Değeri (1)

Organ / Doku	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<i>Yüzeysel Organlar</i>		
Meme	73-95	87- 100
Tiroid	88-99	80- 100
Tükrük bezi	66-100	96- 99
Lenf düğümleri	87-100	88- 99
<i>Derin Organlar</i>		
Akciğer	75- 95	98- 100
Karaciğer	92- 96	98- 100
Pankreas	61- 100	97- 100
Böbrek	68- 93	96- 100
Prostat	94- 98	96- 98
Santral Sinir Sistemi	87- 90	99- 100
Kemik ve Yumuşak Doku	67-100	98- 100

Tablo 4’de görüldüğü üzere, çoğu malign *epitelyal* tümörler, özellikle meme, akciğer, karaciğer, pankreas ve prostat karsinomları; Non-Hodgkin *lenfomalar*, rekürren ve metastatik maligniteler ile *melanomlar* yüksek özgüllük oranı ile saptanırlar (1,12,13,14,67,68,69).

Meme kitlelerinde İİA: klinik muayene, radyoloji ve sitopatolojik incelemeden oluşan *üçlü yaklaşımın* bir parçası olarak-patolojik incelemenin ilk basamağında uygulanan- bir morfolojik tanı yöntemidir. Meme lezyonlarını benign ve malign olarak gruplamada tek başlarına kullanıldıklarında doğruluk oranları, fizik muayenede % 70-90, mammografide % 85-90, İİA’da ise % 90 -99’dur. Bu yaklaşım temelinde: her üç parametre de kesinlikle malignse (MMM) değerlendirmede *yalnızca % 1 hata olasılığı* vardır ve mastektomi dahil kesin tedaviye başlanabilir. Öte yandan, her üç yöntem de tartışmasız benign ise (BBB), lezyon % 95 *olasılıkla benign*dir ve hasta güvenle izlenebilir (güven aralığı % 95-100). **Konsensusta herhangi bir aksama** olduğunda klinik olarak dikkatle değerlendirilmeli ve biyopsi ile *histopatolojik korelasyon* sağlanmalıdır.

Batı dünyasında ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen malignite olan meme kanserinde (64,70,71) ince iğne aspirasyonunun kullanımı, eksizyonel biyopsiye oranla *maliyeti düşürmekle* kalmayıp, benign hastalıklarda “*gereksiz*” *cerrahi sayısını da azaltmaktadır*. Bunun yanısıra hızlı sonuç, benign tanısını bekleme süresinde hastanın *kaygısını ortadan kaldırıp*, malign tanısında tedavi seçeneklerinin *ilk kontrolde tartışılmasına* olanak sağlamaktadır.

Yanlış pozitif tanı nadirdir, ancak bazı lezyonlarda yorumlama hatalarına bağlı olarak görülebilmektedir. Abartılı yorumlamaya yol açan bu *tuzak lezyonlar*: hücrenel ve atipik fibroadenomlar, epitelyal proliferasyonlar (papillomatozis, epitelyozis/ adenozis), laktasyon adenomu, filoides tümörler, granülomatöz ve inflamatuvar lezyonlar, atipik apokrin hücreler ve radyasyon değişiklikleridir. Akut inflamasyon yüksek dereceli meme kanserlerine eşlik ettiğinde, malign hücre popülasyonu maskelenebilir -ancak izole olarak izlenen sağlam (intakt) sitoplazmalı, atipik hücreler uyarıcı olmalıdır. **Metakromatik boyaların** (MGG, Diff Ouik,vb.) *papiller lezyon* ve *bifazik tümörlerin* tanısını koymada üstünlüğü vardır (papiller lezyonlarda: hücre kümelerinin üzerini örten ince bir mavi-proteinöz materyal tabakası, fibroadenom ile filoides tümörde: stromal fragmanların seçilmesi tanıyı kolaylaştırmaktadır). **Yanlış negatif** tanı oranı % 5-20 arasında değişmektedir; sıklıkla örnekleme hatalarına, örneğin lezyonun coğrafik olarak kaçırılmasına bağlıdır. Skirö tipte duktal karsinomda ya da lobüler karsinomda görülebilen *aşırı fibrozis* örnekleme güçleştirerek; iyi diferansiye ve küçük hücreli tümörler örneğin lobüler, tubuler, küçük hücreli duktal ya da komedo dışı-in situ karsinomlar ise *masum morfolojileri* nedeniyle sitolojik tanıyı güçleştirebilmektedirler. Böylesine bir durumda sitopatoloğun en önemli görevi, *normal olmayan yaymaları* tanımak ve yanlış negatif tanıdan sakınmaktır.

Meme İİA sonuçlarını değerlendirirken unutulmamalıdır ki: NEGATİF SİTOLOJİK TANI MALİGNİTEYİ TÜMÜYLE EKARTE EDEMEZ. POZİTİF BİR SİTOLOJİK TANI İSE KLİNİK VE MAMMOGRAFİK BULGULARLA KORELASYON GÖSTERMELİDİR. MEME SİTOPATOLOJİSİNDE PATOLOĞUN EĞİTİM VE DENEYİM DÜZEYİ ÖNEMLİDİR, ANCAK DAHA DA ÖNEMLİSİ ‘HEKİMİN KENDİ SINIRLARINI BİLMESİ’DİR; EKİP İLETİŞİMİNİN VE ÜÇLÜ YAKLAŞIMIN SAĞLANAMADIĞI DURUMLARDA KLİNİSYEN RİCASI, ZAMAN BASKISI GİBİ FAKTÖRLERİN BU SINIRLARI ZORLAMASINA İZİN VERMEMELİDİR!

Ele gelmeyen (nonpalpabl), erken dönem meme kanserlerinde yalnızca mammografinin duyarlılığı % 80, özgüllüğü % 15-25 iken; İsveçli Nordenstrom tarafından geliştirilen bir teknik olan stereotaktik İİA ile özgüllük oranı % 90’a yükselmiştir (% 10 yanlış pozitif). “*Stereotaktik lokalizasyon*” eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile 0.5 cm’den küçük kitleler örneklenebilmektedir. Bu yöntemle malign lezyonların tanısında yöntemin duyarlılık oranı % 89’a yükselme göstermiştir (% 11 yanlış negatif). İlk kez 1970’li yıllarda denenen ve günümüzde birçok merkezde rutin uygulamaya giren stereotaksik İİA’ya ilişkin istatistik veriler, bu tekniğin nonpalpable meme tümörlerinin preoperatif tanısında çok önemli bir yeri olduğunu desteklemektedir (13,14,71).

Bununla birlikte, mammografide ışınal (*stellat*) bir kitle veya *mikrokalsifikasyonla birlikte* kötü sınırlı bir gölgelenme saptandığında, stereotaksik yaklaşımla negatif bir sitolojik sonuç elde edilirse açık biyopsiye başvurulmalıdır.

Meme kanserinde bağımsız prognostik bir faktör olan ‘nükleer dereceleme’ nin her meme İİA raporunda belirtilmesi önerilmektedir(13,14). Bu değerlendirme, eknik olarak kaliteli hazırlanmış her İİA lamında rutin olarak uygulanabilir; ve özellikle neo-adjuvan kemoterapi uygulanacak olguların seçiminde çok değerlidir. İki aşamalı değerlendirme sisteminde “yeniden üretilebilirlik” oranı, üç aşamalı sisteme göre daha yüksektir.

Meme kanserinde prognostik faktörlerden olan hormon reseptörleri, onkogen-baskılayıcı gen ve proliferasyon belirleyicileri immünohistokimyasal olarak İİA preperatlarında değerlendirilebilir (3,8,13,14).

Baş-Boyun tümörlerinde ilk aşama tanı yöntemi olarak İİA özellikle yararlıdır, çünkü farklı antiteler ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Boyundaki nodüller: tiroid, tükrük bezi, lenf düğümü, deri, derialtı- yumuşak doku, kemik veya sinirlerle ilgili olabilir. Bunun yanısıra paratiroid, paraganglia, lakrimal bezler, ter ve yağ bezleri, kıl matriksi yapıları, hipofiz, santral sinir sistemi ve göz(vitreus) gibi minör yapıların lezyonları olabilir. Herhangi bir sinir kılıfı tümörü aspirasyon sırasında oldukça ağrılıdır. Baş-boyun bölgesinde, özellikle tiroid ve lenf düğümü için 23, 25, hatta 27 gauge iğneler kullanılmaktadır (9). Vitroz aspirasyonlar için oftalmologlar 30 gauge iğneleri tercih etmektedirler (13). Tanı spektrumu masum inflamasyondan yaşamı tehdit eden malignitelere kadar değişebilir. **Çocuklarda** baş ve boyun kitlesinin çoğu *benign* özelliktedir; bununla birlikte *erişkinlerde* tiroid yerleşimi hariç, *çoğu malign*dir ve sıklıkla metastatik SHK'dur. Servikal lenf düğümünde primer odak genellikle intraoral ya da larinks, supraklavikülerde ise akciğerdir. Servikal kistlerde ayırıcı tanı: kistik komponenti olan neoplazmlarla nonneoplastik kistik durumları içerir. **Nonneoplastik servikal kistler** iki klasik tipi: tiroglossal duktus kisti ile lenfoepitelial kisttir. **Neoplastik servikal kistler** ise tiroid papiller karsinomu ve kistik metastazı ile ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinom gibi antiteleri içerir. *Kistik lezyonlar yanlış negatif tanılarının en sık nedenidirler* (5,12,14). Yanlış negatif olgu sayısını azaltmak için kist mümkün olduğunca, tama yakın drene edilerek *rezidüel kitle yeniden aspire* edilir ve *rekürren kistler eksize* edilir. Baş-boyun bölgesindeki diğer kistik lezyonlar: tükrük bezi, tiroid, paratiroid ve timus'un yanısıra dermoid/ epidermoid kistler ve kistik higromayı içerir.

Tiroid İİA'da temel endikasyon *nodüler lezyonların* incelenmesidir. Multinodüler guatr ve soliter nodüllerde (özellikle soğuk olanlarında) İİA, preoperatif bir tanı yöntemidir. Bununla birlikte 40 yılı aşkın bir süredir tüm dünyada yaygınlaşarak % 90'ı aşan bir güvenilirlikle kullanılan tiroid ince iğne aspirasyonlarının uygulamasında *diffüz tiroid lezyonlarının* yeri de giderek genişlemekte olup; diffüz guatr ile Hashimoto ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca nadir olmakla birlikte, diffüz klinik tabloya yol açan primer (anoplastik ca.) ve sekonder (tenfoma vb.) neoplazmlar da ayırıcı tanı listesinde yer almaktadır.

Bunlara ek olarak günümüzde aspirasyon sitolojisi, *risk gruplarının* (endemik guatr bölgeleri, ailesel veya bireysel öyküsü olanlar, klinik ve/ veya laboratuvar bulguları pozitif-görüntülemesi negatif olanlar vb.)'nın *taranmasında* fizik bakıyı tamamlayan, ilk ve en güvenilir yaklaşım modeli olarak geniş kullanım alanı bulmuştur (5,67,68).

Tiroid kanserinde klasik klinik bulgu, tiroide bir nodülün varlığıdır; ancak herhangi bir tiroid hastalığı da nodülle ortaya çıkabilir! Ve benign ile malign tiroid nodüllerinin herhangi bir noninvaziv işlemle ayırıcı tanısını yapmak genellikle mümkün değildir. Tanıda *multidisipliner ekip yaklaşımı* esas olup; endokrin, sonografi, sintigrafi ve patoloji bulgularının birlikte değerlendirilmesi kritik önem taşımaktadır. Tanıda temel çelişki; milyonlarca benign nodülün varlığına karşın (erişkinlerin % 5'inde klinik guatr vardır), oldukça az kanser olgusu vardır ve çoğu düşük derecelidir (ABD'de yılda 17,000 olgu- 1200 ölüm) (5).

Tiroid kanseri için *risk faktörleri*: *erkek cinsiyet*, erken ya da ileri yaş, *radyasyona maruziyet ve iyot yetmezliği*dir. *Soliter* nodüller, klinik olarak daha kuşkulu kabul edilseler de, kanser multinodüler parankimde de ortaya çıkabilir (!). *Sert, fikse* bir nodül yumuşak ve kistik bir nodülden daha endişe vericidir. Radyoizotop taramada çoğu kanser "*soğuk*" saptansa da, pratikte tiroid nodüllerinin çoğu soğuktur ve bu soğuk nodüllerin de çoğu benign'dir. Bununla birlikte, kanser hemen hiçbir zaman sıcak bir nodülde ortaya çıkmaz! Bir tiroid nodülünün hormon tedavisi ile *baskılanamaması* ve özellikle supresyon altında büyümeye devam etmesi kanser riskini arttırmaktadır.

İİA işlemi bir tiroid nodülünü değerlendirmek için en iyi yöntemdir. *Özellikle soliter ve solid nodüllerde preoperatif tanı* yöntemidir. Bu işlem ele gelen kitlelerde direkt olarak uygulanabildiği gibi, ele gelmeyen (non-palpabl) nodüllerde ultrason eşliğinde gerçekleştirilebilir. Sonografi eşliğinde İİA yönteminin geçerliliğini değerlendirmede-duyarlılık ve özgüllük oranları esas alındığında-duyarlılık % 83, genel özgüllük ise % 92 olarak bildirilmiştir. Genelde, benign İİAS tanısı olan 20 hastada 1 malignite saptanır (% 5 yanlış negatif oranı ile); Malign İİA sitolojisi tanısı olan 100 hastanın yaklaşık 1'inde tanı, dokuda doğrulanmaz. Norveç Oslo Radium Hastanesinde 5 yıllık dönemde yapılmış 595 aspirasyon sitolojisinde yanlış negatiflik %2.5, yanlış pozitiflik %0.33 olarak saptanmıştır (9). Deneyimler göstermektedir ki, tiroid aspiratlarının % 5 ila 10'undan azı yetersizdir. *Yanlış negatif* raporun temel nedeni yetersiz örneklemeyle bağlı hücreden fakir aspiratlardır. Özellikle *dominant nodülün gölgelediği küçük neoplastik lezyonlarda* örnekleme yetersiz olmaktadır. *Kistik lezyonlarda* da yanlış negatifliğin birçok seride yüksek oranda olduğu hatırlanmalıdır. Buna nedenle kist sıvısının aspire edildiği lezyonlarda *sitosantrifüj mutlaka* uygulanmalıdır. Bu zorunlu endikasyonlarından biri kistik papiller karsinomlardır.

- *İİA işleminde* 25-27 gauge incelikte iğneler kullanılmalı, iğnenin haznesinde kan damlacıkları görüldüğü anda işleme son verilmelidir. Özellikle yinelenen İİA'larda geniş kalibreli iğne kullanma eğilimi, nodül içine kanama ya da kan elemanlarının aspire edilmesine yol açmakta ve yöntemin geçerliliğini sınırlamaktadır (9,17).
- Aspirasyon tekniğinde hedef lezyonun iki parmak arasında sabitleştirilmesinden sonra, uygulamanın tek hareketle ve seri olarak yapılmasına dikkat edilmelidir. Kesinlikle sağa sola hareketler (Riedel's struması dışında) yapılmamalıdır; aksi durumda nodül materyaline çevredeki olağan tiroid örnekleri eklenir ve bol kanlı materyal alınır, hematoma komplikasyonu gelişebilir.

- Aspirasyon genelde 5 kez uygulanır. Önce 2 ya da 3 örnek, nodül/nodüllerden alınır, ardından her iki lop veya isthmus örneklenir. Her lamın üzerine alındığı yer yazılmalıdır. Nodül dışı alanlardan örnekleme mutlaka uygulanmalıdır; aksi takdirde bireysel histolojik farklılığı oluşturan olağan sellüler yapı, yanlışlıkla hipersellülerite/ adenom tanısı alabilir. Benzer şekilde, tek bir nodül ya da bir odaktan yapılan aspirasyonlarda –lenfositik infiltrasyon ve oksifilik hücreler görülse dahi- Hashimoto tanısı verilemez, yalnızca fokal tiroidit yorumu yapılabilir. Diğer bir ifadeyle, *Hashimoto düşünülen olgularda bilateral örnekleme gereklidir.*
- Apirattan hazırlanan direkt yaymaların çoğu havada MGG, bir kısmı ise alkolde PAP boyası için fikse edilebilir. Ayrıca sitospin ve hücre bloğu preparatları hazırlanabilir. MGG boyası kolloidin varlığını ve tiroid lezyonlarında tanı için önemli olan kolloid/sellülerite oranını değerlendirmede önemlidir. Çünkü alkol tesbitinde kolloid yıkanıp kaybolmaktadır.
- İİA yaymalarında hızlı boyama ve anında değerlendirme uygulamasının avantajlarından biri, malign düşünülen olgularda PBS içersine alınan yedek materyalin sitosantrifüj işlemini takiben immüsitokimyasal belirleyiciler (tiroglobülin, kalsitonin vb.) ile çalışılabilmesidir.
- Aspirasyonu izleyen 1-2 gün içinde o bölgede yanma hissedilebileceği ve pürür izlerinin görülebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Bazı ötürler, bir tiroid İİA materyalinin yeterli sayılması için en az 6 follikül epitel grubunun gözlenmesi gerektiğini savunmaktadırlar (13). ANCAK YAKLAŞIM OLARAK, MATERYAL YETERLİLİĞİNE KARAR VERMEK İÇİN LAM ÜZERİNDE HÜCRELERİ SAYMAYA BAŞLADIYSANIZ MATERYAL MUHTEMELEN YETERSİZDİR! (5)

İİA'nın bilinen yanlış negatif oranı nedeni ile benign tanısı olan hastalar dahi, klinik kuşkunun kalmayacağı diğer bir örneklemeye kadar, *ort. 6-12 ay süreyle* dikkatle izlenmelidir. Eğer İİA tanısı ısrarla benign ise gözlem, gönül rahatlığı ile sürdürülebilir.

Tiroid nodüllerine yaklaşımda pratik bir öneri: *Tiroid aspiratları aksi kanıtlanıncaya kadar benignidir!* (5) Tiroid hastalıklarının sitopatolojik tanısı dört (4) başlıkta gruplanabilir: *konjenital anomali* (örn: tiroglossal duktus kisti), *inflamatuar durumlar*, *hiperplazi* ve *neoplazmlar*. *İnflamatuar durumlardan* akut süpüratif tiroiditin anaplastik karsinomun komplikasyonu olarak sık görüldüğü, Subakut tiroiditin ise *yanlış pozitifliğe* yol açabildiği unutulmamalıdır. *Hiperplastik durumlardan* ötiroid, diffüz, nodüler ve toksik tipte guatrlarda: dejeneratif değişiklikler gözlenebilir.

Hiperplazilerde seroloji eşliğinde kesin tanı konulabildiği, sitopatolojinin ancak *destekleyici tanı* verebildiği unutulmamalıdır. Hiperplastik lezyonlar arasında **toksik tipte** hiperplazide materyalin kandan zengin, kolloidden yoksun oluşu *karakteristik bir makroskopik özelliğidir (folliküler neoplazmlar gibi)*. Benzer şekilde aspirasyonda tiroid renkte sıvı aspire edildiği durumlarda papiller karsinom olasılığına dikkat çeken ötürler bulunmaktadır (9,13).

Aspirasyon sitopatolojisi ile tanı konabilen, tiroidin primer epitelyal neoplazmları folliküler ve Hurthle hücreli neoplazm (adenom veya karsinom), papiller, medüller ve indiferan karsinomlardır.

Tiroid İİA sitolojisi gereksiz-tanısız amaçlı-cerrahi girişim sayısını % 60 oranında azaltmaktadır. Miller ve arkadaşlarının vurguladığı gibi “tiroid aspirasyon sitolojisi uygulanan merkezlerde cerrahi sayısı yarıya iner”. Benign olgularda diagnostik eksizyonu azaltmanın yanısıra, İİAS **malign** olgularda *preoperatif tanı* ve *evrelemeyi* sağlar. Montefiore Tıp Merkezinde: - İİA uygulamaları sonucunda- tiroid cerrahisinde saptanan malign tümör oranı % 11 (1974-1977)’den % 31 (1979-1981)’e yükselmiştir. Soliter ve solid tiroid nodüllerinde İİAS’nin postoperatif histopatolojik sonuçlarla uyumu, doğruluk oranı, duyarlılık ve özgüllüğü, bu yöntemle kanser tanısı konulmasının *total tireidoktemi için bir endikasyon* oluşturduğunu göstermektedir (68).

Tiroid hastalarının yaygın, laboratuvar ve nükleer tıp tetkiklerinin zahmetli, zaman alan ve nispeten pahalı, sağlık hizmetlerine bütçeden ayrılan payın ise çok düşük olduğu ülkemizde tiroid İİAS yararlı ve pratik bir yöntemdir.

İİA sitolojisi, **Tükrük Bezi Lezyonlarının** tanısında hızlı ve güvenilir bir yaklaşım olarak yaygın klinik kabul görmüştür. Tükrük bezinde İİA’nın primer endikasyonu büyümedir. Tükrük bezinde büyümeye yol açan lezyonlar: neoplazm, kist, lenfadenit (tüberküloz ya da nontüberküloz kökeni.), siyalolityazis, siyaloadenit veya sistemik hastalıklardır. Fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri, bu lezyonların spesifik tanısında sınırlı değere sahiptir; buna karşın, İİA tanıda yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları göstermektedir.

İİA materyalinin **Romanovski tipi boyalar** ile hazırlanan yaymalarında, *miksoid materyalin* parlak pembeden mora değişen boyanma karakteristiği dikkat çekici olup, taniya oldukça yardımcıdır. İİA ile malign tükrük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde çoğu olguda adenoid kistik, asinik hücreli, mukus üreten, adenopapiller, mukoepidermoid ve indiferansiye karsinomlar için karakteristik sitolojik özellikler tanınabilmektedir.

Uzun yıllar boyunca klinisyenlerde, tükrük bezi İİA’sının hastanın “tedavisini yönlendirici az etkisinin olduğu” yanlış yargısına yol açan düşünce zinciri şu şekilde gelişmiştir:

- hem klinik hem radyolojik olarak malignite bulgusu taşıyan malign tükrük bezi kitleleri sık değildir.
- Sitopatologlar her olguda, lamlara dahi bakmadan, benign mikst tümör tanısı koyabilirler ve % 80 olasılıkla haklı çıkabilirler !
- Parotisin benign ya da düşük dereceli malign kitlelerinde yalnızca bir cerrahi girişim mevcuttur: çevre doku ile birlikte komplet rezeksiyon.

Oysa İİA ile kazanılan, hastanın tedavi kararı ve takibine ilişkin stratejik avantajlar şunlardır:

- Plemorfik adenom ve Warthin gibi benign tümörlerde cerrahi girişimi aciliyeti olmadığı için, tüm taraflar için en uygun zamanı belirleyebilme fırsatı vardır.
- Tükürük bezi yerleşimli lenfadenitlerde yaklaşım modeli saptanabilir : - histolojisinde özellik göstermeyen ve çok küçük (1 cm.) boyutlu olanlar klinik olarak izlenir: -orta ya da ileri yaşta olup, büyük çaplı (2 cm.) ve ısrarlı (persistan) lenf düğümleri ileri incelemeye yönlendirilir.
- Bazı yaşlı ve genel durumu bozuk hastalarda cerrahi dışında, alternatif tedavi modellerini seçebilme olanağı olur.
- İİA'nın malign tanısı verdiği durumlarda cerrahi hızla programlanabilir ve hastayı ameliyat öncesinde, fasyal sinir hasarı gibi malign tümör cerrahisinde artan risk olasılıklarından, bilgilendirme ortamı sağlanır.

Tanı güçlüğüne ve yanlış negatifiğe yol açan etkenler: *kistik lezyonların* (birçok tükürük bezi lezyonu en azından kısmen kistiktir) ve *hyalen ya da müsinöz materyal içeren lezyonların* yorumlanmasıdır. Benzer şekilde, uzun süren *siyaloadenitlerde*, duktus epitel hücrelerinde metaplazi gözlelenebilir ve özellikle *radasyon* tedavisini takiben, bu metaplastik hücrelerde maligniteyi andıran "anormal" görünümlere hazırlıklı olunmalı ve yanlış pozitif tanı vermekten kaçınılmalıdır. Öte yandan, *lenfoma* tanısını tek başına ışık mikroskobu ile koymak çok güçtür, ancak akım sitometrisinde değerlendirilen hücre yüzey belirleyicileri ve immünohistokimyasal inceleme tanıya yardımcı olur (5,67,68,69).

Sitopatolojinin öncülerinin tükürük bezi kitlelerine yaklaşım felsefesi şudur: "*hastanın ilk görüldüğü anda- tanı ne kadar aşıkâr olursa olsun- tüm tükürük bezi şişliklerinde ince iğne aspirasyonu rutin olarak tavsiye edilir*". (Dr. Franzen-Karolinska Hastanesi, 9)

İİA'nın gelişim tarihçesinde **Lenf Düğümleri**, aspirasyon sitolojisinin rutin olarak uygulandığı ilk organlar olmuştur. Bu konudaki ilk makale, Dr. Greig ve Gray tarafından uyku hastalarında tripanozoma araştırılmasına yönelik kaleme alınmıştır. Benzer şekilde Dr. Gutrie, primeri bilinmeyen bir tümörün lenf düğümü metastazi olgusu nedeni ile İİA'yı tanı yöntemi olarak tanımlamıştır (3,5).

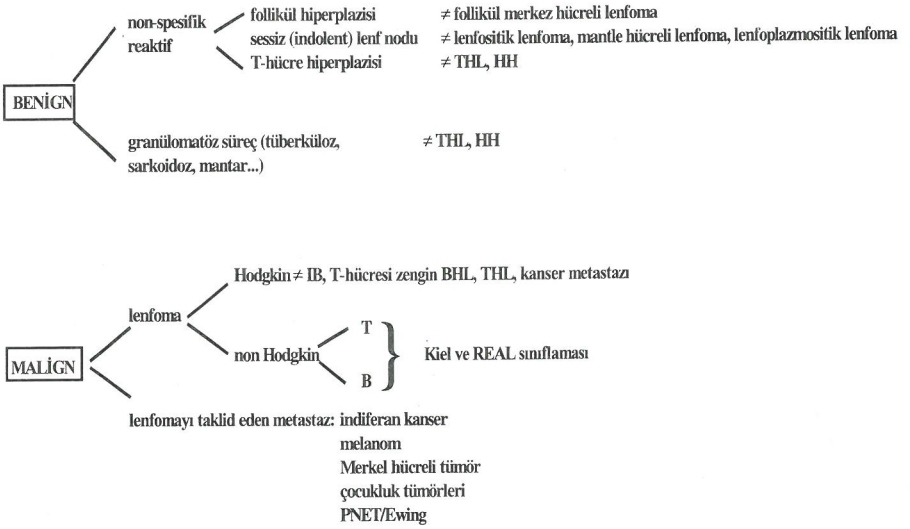
Lenf düğümleri anatomik ve fonksiyonel olarak oldukça organize organlardır. Günümüzde *boyutu artmış* herhangi bir yüzeyel *lenf düğümü aspirasyon* adayı olarak kabul edilmektedir. *Görüntüleme tekniklerindeki* gelişmeler derin yerleşimli lenf düğümlerine ulaşılmasını mümkün kılmış, *immünohistokimyasal* tekniklerin gelişimi hücrelerin kökeni ve diferansiyasyon derecesini belirleme olasılığını ve dolayısıyla tanı duyarlılığını arttırmıştır. **Tanı doğruluğu** materyalin alınması, hazırlama, boyama teknikleri ve sitopatoloğun deneyimi ile bağlantılıdır. İİA işleminde çapı 25 gauge olan iğneler kullanılmakta ve tüm tetkikler için gerekli *minimum 10 milyon hücre*, ortalama 2-3 giriş ile elde edilebilmektedir. Ayrıca lenf düğümünün lokalizasyonu, boyutu, önceki tedaviler özellikle ilaç duyarlılığı (difenilhidantoin), kemoterapi ve radyoterapi öyküsü ayırıcı tanıda rol oynamaktadır.

Aspire edilen materyalin çoğu RPMI-1640 doku kültür vasatında yıkanmaktadır. Unutulmaması gereken bir teknik özellik: **Romanovski tipi (Giemza bazlı) boyalar**, lenforetiküler ve hematopoetik hücreler ile bu hücrelerin oluşturduğu tümörleri idantifiye etmede özellikle yararlıdır.

Bu boyalar ile gözlenen sitoplazmadaki *metakromatik boyanma* ve havada kurumanın sağladığı *sitoplazmik belirginlik* üstün özellikleridir.

Bununla birlikte **PAP boyası** özellikle membran düzensizliği (“çentiklenmeler”), kromatin ve nükleol gibi nükleer özelliklerin değerlendirilmesinde değerlidir. Lenfoid İİA materyallerinde sık karşılaşılan ve karakteristlik olarak hücreden oldukça zengin bir morfoloji “kronik lenfadenit”dir. Akut lenfadenit’te bakteriler *Giemza ya da Gram boyası* ile idantifiye edilebilir. Genç hastalardaki persistan reaktif hiperplazilerde İİA sırasında mikrobiyolojik kültür ve Ziehl-Nielson, Fite, Gomori gibi özel boyalar için yedek materyal elde edilebilir.

Lenf düğümünü büyüten en sık neden reaktif bir süreçtir. Bu nedenle, İİA TANISINDA İLK BASAMAK, BENİGN REAKTİF LENFADENOPATİ İLE MALİGN PROÇESLERİN AYIRICI TANISIDIR. MALİGN LENF DÜĞÜMÜNDE İSE SİTOPATOLOJİK TANI ENDİKASYONU: METASTATİK MALİGNİTELER İLE LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN TANINMASIDIR.



Şekil 25: Büyüyen bir lenf düğümünde sitopatolojik tanısal yaklaşım

Bunun yanısıra İİA:

Lenfomalarda *ekstranodal ve organ tutulumunu* belirlemek için kullanılır.

Lenfoma ya da lösemi tanılı hastada ortaya çıkan *efüzyon ya da kitlenin tanısında* primer yöntemdir.

Cerrahi eksizyon için *optimal lenf düğümünün seçiminde kılavuz* işlevini görür.

Lenfoma evrelemesinde ve lenfoma ile lösemi *rekürrenslerinin dökümantasyonunda* önemlidir. Hematolojik malignitelerde tedaviye yanıtın izlenmesinde değerlidir.

Dokuda lenfoma tanısı verilmiş hastalarda; immünositokimya, akım sitometrisi gibi ileri tetkiklere yönelik ek materyal örnekleme için düşük maliyetli ve minimal invaziv bir yöntemdir.

Cerrahi risk grubu oluşturan hastalarda derin yerleşimli lenf düğümlerinin tanısında, laparotomi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır.

Lenf düğümlerindeki metastazların tanınmasında temel yaklaşım sıklıkla karsinom, daha nadiren melanom ya da sarkoma ait olabilecek “yabancı, atipik ” hücrelerin tanınmasıdır. Metastatik lenf düğümlerinin İİA preparatlarında genellikle az sayıda lenfoid hücre seçilir, çoğu olguda pür olarak neoplastik hücre popülasyonu izlenir. Bu nedenle aspire edilen popülasyondaki *metastatik kanser tanısı klinik bulgular eşliğinde* verilir.

Metastatik karsinomun tanısında lenfoid İİA, % 72 ile 97 arasında değişen tanı doğruluğu ile oldukça güvenilir bir yöntemdir. Lenf düğümündeki tutulum parsiyel olduğunda *yanlış negatif tanı* olabilir. Ektopik tiroid dokusu ve brankiyal kleft hist ile sütür granülomları *yanlış pozitif tanıya* ve tanı güçlüğüne yol açabilir. Kanserlerin ortalama 1/3’ünde ilk tanı uzak metastazında konur. Bu durumda, kanserli lenf düğümünün *lokalizasyonu* ve *hastanın cinsiyeti* primer tümörün kökenini belirlemede yardımcıdır. **Supraklavikular bölge** lenf düğümü metastazları burun, ağız boşluğu, üst solunum yolu, bölgesel parankimatöz yapılar (lakrimal/ tükrük bezleri, tiroid) veya baş-boyun derisinden köken alır. Torasik duktusun venöz sisteme katıldığı bölgede bulunan **sol supraklavikular lenf düğümü** (Virchow nodülü) *gastrointestinal traktüs* ve *genital bölge* başta olmak üzere abdominal organların sık metastaz yeridir. Alt solunum yolu (akciğer) metastazları sıklıkla **sağ supraklavikular** lenf düğümünde gözlenir. Baş-boyun bölgesi metastazı tanısı alan okült primer tümürlü hastaların yaklaşık 1/3’ünde, ort. 1 aylık sürede klavikula üzerindeki lokalizasyonda primer bir tümör saptanır. Faringolaringeal bölgede lokalize okült primerler arasında nazofarinks birinci sıradadır. **Klavikula altı lenf düğümlerinde** gözlenen metastazlar ise görülme sıklığı ile: meme, genital traktüs, akciğer, gastrointestinal traktüs, prostat ve üriner traktüsün primer tümörleri ile ilişkilidir. **Aksiller** lenf düğümleri sıklıkla meme, daha seyrek olarak over kanseri için sekonder depolanma bölgesidir. **İnguinal** lenf düğümü metastazları genellikle genital ve perineal bölge kökenlidir.

Primeri bilinen metastazların tanısında İİA sitolojisinin yararları:

- Büyümüş lenf düğümünün palpasyon /görüntüleme ile kolayca lokalizasyonu,
- Epitelyal hücrelerin lenf düğümünün normal bileşenlerinden ayırt edilmesi,
- Aspire hücreleri primer tümörlerin imprint sitolojisi ya da doku kesitleri ile karşılaştırma olanağı sağlaması,

Lenfoid sistem sitopatolojisinde uzun yılların deneyimine sahip M.D.Anderson Kanser Hastanesinde lenf düğümünde İİA sitolojisinin tanı doğruluğu ve yeniden üretilebilirliğinin en düşük olduğu tanılar: reaktif lenfadenopatilerin ayırıcı tanısı, non-Hodgkin malign lenfomaların sınıflaması ve Hodgkin hastalığı ile non-Hodgkin lenfomaların ayırımıdır. Geniş bir lenfositik belirleyici paneli ile malign lenfomalarda, B hücreli, T hücreli ve daha ileri alt tiplerlemler yapılabilir.

Lenfoma ve Reaktif Hiperplazilerin İİA ile değerlendirilmesi **MORFOLOJİ, İMMÜN FENOTİPLEME VE DNA/RNA AKIM SİTOMETRİSİ İLE ÇOK PARAMETRELİ BİR YAKLAŞIMI** GEREKTİRMEKTEDİR. Ancak bu yaklaşımın da sınırlılığı: diffüz ya da folliküler ayrımının yapılamamasıdır. Çünkü İİA materyali follikül formasyonunu güvenle tanıyamaz, ancak nadiren yoğunlaşmış lenfoid hücre agregatları folliküler diferansiyasyon izlenimi verebilir(3,5). M.D.Anderson Kanser Hastanesinde sitopatolojik değerlendirme, Modifiye Working Formulation (WF) ile **sitolojik sınıflama** temeline dayanır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından geliştirilen ve lenfomalarda hem morfoloji hem de biyolojik karakteristikleri temel alan WF’da, histolojik sınıflamada lenfomalar 10 grupta toplanırken; modifiye sitolojik sınıflamada- folliküler ve diffüz alt tiplerlemlerin ayırıcı tanısı yapılamadığı için *yalnızca 7 grup* bulunmaktadır (Tablo 7):

Tablo 7: Sitopatolojide modifiye WF sınıflaması (3)

Düşük dereceli	SLL (küçük lenfositik) SLL, plazmasitoid Mantle hücreli (mantle zone paterni) SCC (küçük çentikli hücre) Mikst hücreli Marjinal zon (monositoid B hücreli lenfoma / MALT-lenfoma)
Orta dereceli	Büyük hücreli lenfoma Mantle hücreli (diffüz patern)
Yüksek dereceli	Büyük hücreli (sentroblastik lenfoma) İmmünoblastik lenfoma (IBS) Anaplastik büyük hücreli (K1-1 +) lenfoma Küçük çentiksiz hücreli (Burkitt’s / non-Burkitt’s) Lenfoblastik
	Sınıflandırılmayan Hodgkin hastalığı

Lenfomaların WF ve Kiel sınıflamalarındaki kısıtlılıklara karşın, uluslararası konsensus zemininde geliştirilen Revize edilmiş Avrupa-Amerikan sınıflaması **(REAL)’in sitolojik karşılıkları** Tablo 8’de sunulmaktadır. Hastanın *yaşı, öyküsü, periferik kan ve kemik iliğinin* durumu da kesin tanıya ulaşmada gereklidir.

Tablo 8: REAL ile birlikte revize edilmiş WF sınıflaması (3)

Histolojik sınıflama	Sitolojik eşdeğeri
Düşük dereceli Küçük lenfositik Foliküler küçük çentikli hücreli Foliküler mikst küçük çentikli ve büyük hücreli	Küçük lenfositik, plazmasitoid, KLL Mantle hücreli Folikül merkez hücreli derece 1 (küçük hücreli) derece 2 (mikst küçük ve büyük hücreli)
Orta dereceli Foliküler büyük hücreli Diffüz küçük çentikli hücreli Diffüz mikst küçük çentikli ve büyük hücreli (B hücre) Diffüz mikst hücre (T hücre) Diffüz büyük hücre (B hücre)	derece 3 (büyük hücreli) derece 1 (küçük hücreli) derece 2 (mikst küçük/büyük hücreli) Periferik T hücreli (medium/mikst ve büyük hücreli) Diffüz büyük B hücreli
Yüksek dereceli Büyük hücreli immünoblastik (B) Büyük hücreli immünoblastik (T) Lenfoblastik Küçük çentiksiz hücreli	Diffüz büyük B hücreli Periferik T hücreli Lenfoblastik (prekürsör B veya T h.) Burkitt lenfoma Anaplastik büyük h.li (CD30+), T-, null

Tedavinin planlanmasında, histolojik arşitektürün belirleyici olduğu lenfomalar: foliküler merkez hücreli, mantle hücreli ve marginal zon lenfomalarıdır.

Toraksda akciğer ve plevranın sitolojik değerlendirmesinde eksfoliyatif ve İİA sitolojisi birlikte, *mediyasten* incelemesinde ise İİA tek başına başvuru yöntemlerdir (2,3,5,8). Akciğerde İİA'nın temel endikasyonu: primer ya da metastatik malignite tanısı olmakla birlikte hamartom, granülatöz inflamasyon gibi benign lezyonların tanısında da kullanılabilir. İİA'nın ÖZELLİKLE ENDİKE OLDUĞU DURUM: TÜMÖR LEHİNDE KUVVETLİ KLİNİK KUŞKUNUN BULUNDUĞU ANCAK BALGAM SİTOLOJİSİ İLE BRONKOSKOPİK BULGULARIN NEGATİF OLDUĞU DURUMDUR. Çoğu hastada aspirasyon işleminin tanıya katkısı komplikasyon riskinin ötesine geçmektedir; özellikle *torakotomi uygulama gerekliliğini ortadan kaldırdığında* aspirasyon işleminin değeri artmaktadır. İİA'nın tanı değeri, küçük hücreli ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomunu ayırt etmede oldukça yüksektir. Akciğer, herhangi bir malign tümör için metastatik depolanma organı olabilir; ancak bu lokalizasyonda en sık gözlenen metastatik tümörler: meme, kolon, pankreas, mide, melanom, böbrek ve sarkom kökenlidir. Primer ve metastatik adenokarsinomu ayırt edebilecek güvenilir sitolojik kriterler yoktur; ancak **primer akciğer tümörü lehine kabul edilen özellikler**: soliter bir lezyonun varlığı, mikst adenoskuamöz diferansiyasyon ve başka bir yerde primer tümörün olmayışıdır. **İkinci bir primer tümörü bulunan** akciğer kanserli hastalarda % 20 olasılıkla bu tümör, *baş-boyun* lokalizasyonundadır.

Baş-boyun tümörü, genellikle akciğer kanserinden önce mevcuttur. Bu nedenle sıklıkla sorulan akciğerdeki skuamöz hücreli karsinomun primer mi metastaz mı olduğu sorusunun yanıtı genellikle "multiple primer tümörler" şeklindedir.

Efüzyonlarda adenokarsinom (plevral, peritoneal, perikardiyal karsinomatozis) ile malign mezotelyomanın ayırıcı tanısı sitopatolojinin günümüzde de gri alanlarından birini oluşturmaktadır ve immünohistokimya ile tanı duyarlılığı artırılmaya çalışılmaktadır. Mezotelyoma hücreleri, hem düşük hem yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin ile pozitif; CD 15 (Leu M1), Ber-Ep4 ve CEA için negatif immün reaktivlik göstermektedirler. Oysa çoğu adenokarsinomda CD 15, Ber-Ep4 ve CEA için pozitif boyanma gözlenmektedir. **Yanlış negatif tanı yetersiz** örnekleme ve genellikle lezyonun coğrafik olarak atlanması sonucunda görülebilir; fakat bronkioloalveolar ve karsinoid gibi iyi diferansiye tümörlerin *masum morfolojisi* de buna yol açabilir.

Yanlış pozitif tanı, inflamasyondan radyasyona kadar değişen nedenlerle, pulmoner dokunun incinmesi sonucunda bronş ve alveol epitelinde görülebilen belirgin reaktif atipi'ye ve nekroza bağlı olabilir. Akciğer aspirasyon sitolojisinde yetersiz materyal oranı % 5-20 arasında değişmektedir. Transbronşiyal (Wang) iğne biyopsisi bronkoskopi eşliğinde uygulanan İİA'nın bir modifikasyonudur. Bu yöntem başlangıçta evrelemeye yönelik olarak mediastinal kitleleri saptamak için kullanılırken, günümüzde bronkoskop ile ulaşılabilen tüm lezyonları örnekleme için uygulanabilmektedir. Komplikasyonları (örneğin pnömotoraks), transtorasik İİA'ya göre daha azdır. Kanla ya da mekanik olarak eksfloye olan hücrelerle kontaminasyonu önlemek için Wang iğne biyopsisi fırçalama veya biyopsiden önce uygulanmalıdır. İğnenin bronşiyal kıkırdağı penetre edememesi veya hedeften geri tepmesi sık görülen sorunlardır; ve yanlış negatif tanı bu gibi örnekleme yetmezliklerinden kaynaklanabilmektedir. Eğer hedef bir lenf düğümü ise lenfositlerin görülmesi önemli bir yeterlilik kriteri iken, silli hücreler ve makrofajların görülmesi tanı için yetersizdir. İşlem sırasında, endobronşiyal bir tümörün istem dışı örneklenmesi ise *yanlış pozitif bir metastaz tanısına* yol açabilir.

İİA sitolojisi karaciğerde NODÜLER, DİĞER BİR İFADEYLE YER KAPLAYAN LEZYONLARI DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILIR. Söz konusu lezyonlar: tümörler başta olmak üzere kistler, abse ve granüloamatöz lezyonlardır(3,8,13,14). Karaciğerde aspirasyon sitolojisinin tanıya anlamlı bir katkıda bulunduğu durumlar arasında: depo hastalıkları, hemosiderozis, amiloidoz, myeloid metaplazi, ekstrameduller kan formasyonu gibi durumlar da bildirilmektedir (5). Hepatit ve siroz gibi diffüz karaciğer hastalıklarında İİA, rutinde kullanılmaz; ancak özellikle sirozun ayırıcı tanısı, nodüler lezyonlar ile yapıldığı için tanı protokolünde yer alabilir. Karaciğer sitopatolojisinin *zayıf karnı siroz tanısındadır*. Fibrotik bir alandan yayma materyali örnekleminin imkansızlığı aşıkardır. Karaciğerin yeniden yapılanması, yalnızca doku kesitlerinde gözlenebilir; bununla birlikte, klinik olarak siroz kuşkusu olduğunda: parankim rejenerasyonunu gösteren sitomorfolojik bulguların yanısıra safra duktus epitel proliferasyonu tanıyı destekler. Aspirasyon iğnesinin karaciğere girişi sırasında hissedilen parankim dansitesindeki belirgin artış da siroz lehine bir bulgu olarak rapor edilir.

MGG, karaciğer sitopatolojisinde tercih edilen boyadır. Safra ve demir pigmentlerinin yanısıra, hepatositlerdeki yağlı dejenerasyonun net demonstre edilebilmesi Giemsa bazlı boyaların belirgin üstünlüğüdür. Alkol fiksasyonu ve **H.E**, tümör kuşkusu olan olgularda değerli olabilir. Bu rutin boyaların yanısıra, yağ ve enzimlerin varlığını göstermek için özel boyalar uygulanabilir. Aspirasyon preparatları genellikle hücreden zengindir. Bazı solid doku silendirleri bloğa gömmek için bile uygun ölçülerde olabilir; ancak akut hepatit’de ödem nedeniyle doku bütünlüğü azaldığı için solid doku silendirleri daha seyrekir.

Karaciğerde İİA işlemi için genellikle, 80 -mm-uzunluğunda, dış çapı 0.8 mm olan dispoziibl iğneler kullanılmaktadır. Derin yerleşimli, lokalize lezyonlara floroskopi ve sintigrafi eşliğinde ulaşılma istendiğinde, daha uzun (150 mm.) ve daha ince iğneler tercih edilmektedir. Diffüz karaciğer lezyonları için standart uygulamada: hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken, 80 mm uzunluktaki iğneler ile ön aksiller hattın girilerek 9. ve 10. interkostal aralığa girilir. Pratik ve mükemmel kavrama sağladığı için, Franzen apereyi kuvvetle tavsiye edilmektedir. İğne, deriden interkostal aralığa sokulduktan sonra hastaya 2 veya 3 derin inspirasyon yaptırılıp nefesini ekspirasyonda tutması istenir. Bu aşamada iğne, karaciğer parankimine maksimal aspirasyonla hızla sokulur. Şıngadaki basıncın, iğne deriden dışarı çekilene kadar sabit kalmasına dikkat edilmelidir. İşlem sonrası hastaya iki saat yatak istirahati önerilir. Karaciğer İİA için hemorajik diyatez, tek kontrendikasyondur. **Dr. Stormsby**, İsveç’te 1964-1997 yılları arasında uygulanan karaciğer aspirasyonlarında herhangi bir komplikasyon kaydı olmadığını bildirmektedir (9).

Radyolojik görüntüleme son 20 yılda oluşan yenilikler ile **Pankreas**ta boyutları 2-3 cm.’yi geçmeyen kitleler ultrason, BT, endoskopi, anjiyografi, perkutan transhepatik kolanjiyografi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi ve sintigrafi ile saptanabilmektedir. Bununla birlikte, pankreas bezinin anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak, malign tümörler uzun bir süre belirti vermedikleri için çoğu, ileri evrede tanı alır ve hastalar bir yıl içinde kaybedilir. Pankreas İİA sitolojisinin en önemli iki avantajı laparotomi öncesi morfolojik tanının tek aracı ve eksploratif cerrahi yapmadan kemoterapi verebilmenin endikasyonunu olmasıdır.

Öte yandan, İİA sitolojisi olmadan kronik pankreatit ve pankreatik karsinom ayırıcı tanısı klinik, cerrahi (laparoskopide dahi) ve hatta doku (özellikle frozen-dondurma kesit) incelemesi ile güç olabilir. Pankreasta doku biyopsisi oldukça yüksek yanlış negatif oranına ve dondurma kesitlerde % 3’e kadar ulaşabilen yanlış pozitif oranına sahiptir. Bunun temel nedeni: tümörün gerçek neoplastik kısmının sıklıkla küçük oluşu ve geniş bir fibrotik pankreatit alanı ile çevrili oluşudur. Bu durum cerrahın optimal örnekleme için biyopsi seçeneğini kısıtlamakta ve patoloğu, tüm lezyonu temsil edemeyen küçük bir alanda tanı bildirme zorunluluğunda bırakmaktadır. Bunun da ötesinde, tanı amacıyla doku örnekleme kanama, fistül oluşumu, pankreatit ve nadiren de olsa ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Uzun yıllar boyunca pankreatik lezyonların sitolojik tanısı eksfoliyatif yöntemlerle sınırlı idi. *Duodenumdan içeri sokulan bir tüpe*, sekretin ve/veya pankreozimin ile uyarıldıktan sonra, hücrelerde verilen sitopatolojik tanılarla birkaç merkezde çok iyi sonuçlar alındı; ancak yöntem yaygınlaşmadı.

Sonraki yıllarda geliştirilen *endoskopi eşliğinde pankreatik drenaj sıvısının* incelenmesi ya da lavaj ve *sitolojik fırçalama* yöntemleri tıp kamuoyu tarafından benimsenmedi. Söz konusu yöntemlerde doğru tanıyı engelleyen faktörlerden birisi, pankreas başı karsinomlarında gelişen sekonder fibrozisin yol açtığı duktal oklüzyonun, hücre eksfoliyasyonunu engellemesi idi.

1980'li yıllardan itibaren işlerlik kazanan pankreas İİA'nın tanı doğruluğu ise en az doku biyopsisi kadar hatta daha yüksek olup; morbidite ve mortalite oranları düşüktür (8,13). Dış çapı yaklaşık 8 mm.olan, 'gerçek incelikte' iğnelerle güvenle uygulanabilmesi ve lezyonun farklı alanlarından çok sayıda örnekleme yapılabilmesi ile artan tanı güvenilirliği nedeniyle, preoperatif ve intraoperatif İİA sitolojisi pankreasta ilk basamak morfolojik tanı yöntemi olarak geniş kabul görmeye başlamıştır. Lezyonun farklı alanlarından örnekleme olarak açıklanabilecek "*iğne yastığı (pincushion) tekniği*" ile fibrotik bir kitledeki tümörün dahi doğru ve hızlı haritalanması sonucunda, tanı güvenilirlik oranları % 71-100 arası değişen yüksek oranlara ulaşmıştır. Hızlı boyama yöntemi olarak **Harris Hematoksileni** ile pankreas aspirasyon preparatlarında mükemmel teknik sonuçlar alınmaktadır.

Karakteristik sitomorfolojileri nedeni ile kolaylıkla ayırt edilen özel bir grup tümör *insülinomalar*dır. Değişik türlerde *pankreatik kistlerin* ayırıcı tanısında klinik ve radyolojik bulguların yanısıra kist sıvısının analizi yardımcı olabilir. Pankreatik psödokistler, genellikle yüksek amilaz ve düşük CEA düzeyi gösterirken; müsinöz kistik neoplazmlar ve kistik karsinomlarda sıklıkla bunun tersi bir durum gözlenir. Seröz *adenomlarda* her iki ölçümde de hafif bir yükselme gözlenir.

Böbrekte kanser tanısında İİA sitolojisinin duyarlılığı % 85, özgüllüğü % 98 ortalama değerine sahipken; tanı doğruluğu yalnızca cerrahi eksplorasyon ile artmaktadır(5,13,14). **Yanlış negatif** tanılarının başlıca nedeni yeterli materyal elde edilememesidir; örneğin çapı büyük ve nekrotik, kanamalı ya da kistik değişiklik gösteren tümörler ile hedef kitlenin coğrafik olarak atlanması bu duruma yol açabilir. **Yanlış pozitif** tanı ise kronik inflamasyon, infarktüs, polikistik böbrek hastalığı, kistler, hematoma, anjiomyolipom ve diğer benign tümörleri değerlendirme sürecinde saptanabilir. Öte yandan, **BÖBREKTEKİ HERHANGİ BİR KİSTİK LEZYONUN NEOPLASTİK TRANSFORMASYONLA BİRLİKTE OLABİLECEĞİ UNUTULMAMALIDIR.**

İİA'nın **Adrenal Bezi**nde temel endikasyonu maligniteyi ekarte etmektir, ancak kist drenajının tedavi edici fonksiyonu da vardır. **Surrenaldeki** asemptomatik kitleler metastatik tümör kuşkusuna yol açan diğer hastalıkların araştırılması sırasında sıklıkla tesadüfi (insidental) olarak saptanır. Malignite öyküsü olmayan hastalarda, bu rastlantısal kitlelerin çoğu benign olup, adenomatöz nodüldür.

MALİGNİTE ÖYKÜSÜ MEVCUT HASTALARDA DAHI YENİ SAPTANAN ADRENAL KİTLELERİN YARIYA YAKINI BENİGNİDİR! Radyolojik görünüşleri ile bilateral adenomatöz nodülleri metastazlardan ayırt etmek mümkün değildir. İİA incelemesinde normal, hiperplastik ya da neoplastik adrenal bezi benzer sitolojik bulgular gösterir. Bilindiği üzere benign endokrin tümörlerde fokal sitolojik atipi (“endokrin atipi”) gözlenebilir ve herhangi bir klinik önemi yoktur.

Bununla birlikte klinik özellikler, tümörün boyutu, yaygın sitolojik atipi, nekroz, mitoz, endokrin semptomlar veya fonksiyonların tümünün birlikte değerlendirilmesi adrenal kortikal hiperplazi, adenom ya da iyi diferansiye karsinomun ayırıcı tanısı için önemlidir (5,13). FEOKROMASİTOM İİA’NIN TEHLİKELİ OLABİLECEĞİ ÇOK NADİR DURUMLARDAN BİRİDİR; ÇÜNKÜ ASPİRASYON, FATAL HİPERTANSİV KRİZ VEYA KONTROL EDİLEMİYEN KANAMAYA YOL AÇABİLİR. PARAGANGLİYOM ASPİRASYONLARINDA DA NADİREN BENZER KOMPLİKASYONLAR GÖZLENMİŞTİR. Adrenal bezinde metastazlar primerlerinden daha sık gözlenir. *Akciğer, meme,, kolorektal ve böbrek parankim karsinomları ile melanom* en sık metastaz odaklarıdır. Fonksiyone nitelikte bir primer adrenal tümörü nadirdir. Öte yandan, hormonal sendromlar adrenokortikal karsinom tanısı lehine kabul edilmekle birlikte, “büyük taklitçi” olarak isimlendirilen böbrek parankim karsinomunu kesin olarak ekarte ettiremez. Benzer şekilde, müsün pozitifliği kuvvetle metastatik karsinomu düşündürür.

Testis malignitelerinde insizyonel doku biyopsisinin belirgin bir tümör yayılımı riski mevcuttur; bu risk İİA’da olmamakla birlikte; testiste İİA uygulaması günümüzde de oldukça nadirdir. Çünkü *testiküler kitlelerin % 95’i maligndir* ve doku biyopsisine ilişkin *bu dogma sitolojik örneklemeyle de etkilemektedir*. ALL’de testis tutulumu gençlerde oldukça sık olup, İskandinav ülkelerinde testiküler İİA’nın en sık endikasyonlarından biridir (9). **Skrotal** *lezyonlarda ise İİA uygulaması daha sık olup, çoğu benignidir*. Bu lezyonlar sıklık sırasıyla, kistler (hidrosel, spermatosel), inflamatuvar lezyonlar, tümörler, vasküler lezyonlar ve çeşitli durumlar (herni, lipom, vb.)’dir.

Dişi pelviste İİA uygulaması transrektal, transabdominal veya laparoskopik olarak gerçekleştirilebilir. İİA, EVRELEME VE REKÜRRENSLERİN SAPTANMASINDA ÖZELLİKLE YARARLIDIR. Over kistlerini aspire ederken, her ne kadar malign hücrelerin dökülme potansiyeli olsa da, bu risk özellikle küçük ve ünilocüler kistlerde oldukça düşüktür. Overde müsünöz tümörlerin ayırıcı tanısı: özellikle kolon ve rektum kökenli metastatik adenokarsinomları içerir.

Erişkin dönemin dışında, bebeklik ve çocukluk döneminde de, kitle oluşturan benign ve malign lezyonların tanısında ince iğne güvenle başvurulacak bir yöntemdir. İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi **Pediyatrik maligniteler**in tanısında gerek *primer tanı* gerekse rekürrens ya da *metastaz confirmasyonu* amacı ile, giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. Bu yaş grubunun en sık izlenen neoplastik hastalıkları olarak *akut lösemi* ve *santral sinir sistemi* tümörleri ele alındığında, İİA özellikle sekonder depolanmaların identifikasyonunda kullanılmaktadır. ALL’de *testis İİA’sı*, özellikle tedavi sonu total remisyonun değerlendirilmesi veya klinikçe kuşku bir rölapsın saptanmasında önemlidir.

Multiple aspirasyonlar sayesinde testisin daha fazla örneklenebilmesi, sitolojinin cerrahi biyopsi karşısındaki aşikar üstünlüğüdür.

Solid tümörlerdeki asıl uygulama alanı: “ *küçük yuvarlak hücreli tümörler*” olarak tanımlanan heterojen tümörler grubunun primer tanısıdır. Klinik ve radyolojik bulgular ışığında değerlendirilen sitolojik preparatlara sitokimya, immünositokimya ve elektron mikroskobu gibi özel teknikler de uygulandığında, bu spektrumda yer alan Non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom, rhabdomyosarkom, PNET, Ewing sarkomu ve Wilms tümörü arasında ayırıcı tanıya yaklaşılabilmektedir. Görüntü analiz, akım sitometri ve sitogenetik yöntemler de kullanıldığında PNET ve Ewing Sarkomunda kesin karakterizasyon yapılabilmektedir (65).

Pediyatrik tümörlerde, en geniş İA serisini yayınlayan Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi ve Sitopatoloji bölümlerinin ortak çalışmasında (66): ince iğne sitolojisi *lenf düğümü, deri-yumuşak doku, tiroid, kemik, akciğer, intraabdominal organlar, tükrük bezi, meme ve beyin*'in benign ve malign lezyonlarında % 97 gibi yüksek bir duyarlılık ve özgüllük oranına sahiptir. Malign tanısı alan sitolojik preparatlara immünositokimya, elektron mikroskobu ve sitogenetik yöntemler uygulandığında toplam 39 olguda, klinik ve radyolojik bulguların ışığında: nöroblastom, Ewing sarkomu, Wilms tümörü, lösemi, osteosarkom, lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, germ hücreli tümör, malign melanom, kondrosarkom, sinovyal sarkom, tiroid papiller karsinomu, oligodendrogliom, histiositozis X ve anjiomatoid malign fibröz histiositom tanılarına ulaşılmıştır.

Primeri Bilinmeyen Tümörler: Kökeni bilinmeyen bir primer tümörü değerlendirmenin ilk basamağı *epitelyal maligniteleri, indiferan tümörlerin primordiyal grubundan* ayırt etmektir. Karsinomların genel kategorisinde üç alt grup tanınabilir: *skuamöz hücreli karsinom (SHK) *adenokarsinom (tanınabilir, diferansiye) *indiferansiye karsinom/ kötü diferansiye karsinom. **Diferansiye adenokarsinom**, primeri bilinmeyen tümörü olan hastalarda *en sık tanıdır* ve *akciğer ile pankreas* en sık kaynaklardır. Bunu sırasıyla karaciğer, kolon/ rektum, mide ve böbrek izler. Meme, over ve prostatın adenokarsinomları sık karşılaşılan maligniteler olmasına karşın, primeri bilinmeyen tümörler olarak sık karşımıza çıkmazlar. Benzer şekilde SHK sık gözlenen bir tümör olmasına karşın bu grupta az karşımıza çıkar; çünkü primer odaklar genellikle klinik olarak saptanabilir. **İndiferan karsinom/ kötü diferansiye adenokarsinom sendromu** önceki yıllarda çoğunlukla ekstrapnömal germ hücreli tümörler olarak düşünülmüştür ve tedaviye yanıt veren; *bazı özellikleri olan bir hasta grubunu* tanımlamaktadır: genç erişkinler, orta hat yerleşimli tümörler, yükselmiş serum a -fetoprotein ve B-koryonik gonadotropin düzeyleri.

Primeri bilinmeyen *sarkomlar* oldukça nadirdir; aslında primeri genellikle aşikar olup, tümör tipi belirlenmemiştir. **M.Melanomun** da beklenmedik lokalizasyonlara metastaz yeteneği ve birçok tümörü taklit edebilme özelliği iyi bilinmektedir.

8. SİTOPATOLOJİDE İLETİŞİM VE RAPOR DÜZENLENMESİ

SİTOPATOLOJİ RAPOR ÖRNEĞİ BİR LABORATUVAR TESTİ DEĞİL; TIBBİ BİR KONSÜLTASYON RAPORUDUR.

Servikal sitopatolojide giderek yaygınlaşan Bedesta Rapor formatı (1) elektronik ortamda, uluslararası geniş bir çalışma grubu koordinasyonu ile, bir dekat sonra yeniden revize edilmektedir ve 2001 Aralık ayında sitopatoloji kamuoyuna “konsensus raporu” olarak sunulacaktır (34).

İİA RAPORUNDAKİ TANI “KLİNİKOSİTOLOJİK” BİR TANIDIR. İİA materyalinin yorumu: hücre morfolojisi, hücreler arası ilişki, arşitektürel düzenlenme ile hücre dışı matriksin birlikte değerlendirilmesidir. Diğer bir yaklaşımla İİA'nın mikrobiyopsi özelliği ile klinik ve görüntüleme verilerinin tümünü içeren çok yönlü bir değerlendirmedir.

SİTOPATOLOJİK TANILAR İKİ ANA KATEGORİDEDİR:

1. **Komplet spesifik tanı:** Sitokimya- immünositokimya, lenfosit yüzey belirleyici analizleri, mikrobiyolojik tetkikler bu tanıyı şekillendirmeye yardımcı olur.
2. **Daha az spesifik- açıklamalı- tanı:** Lezyonun benign ya da malign şeklinde kategorik tanımlanmasıdır. Tiroid, lenf düğümü, yumuşak doku ve bazı meme lezyonlarında klinik ve radyoloji ile birlikte ekip olarak hastanın izlemine gerektirir. Bu nedenle ayırıcı tanısı gereken *tiroid folliküler neoplazmları* ve *memede papiller süreçler* kuşku kategorisinde rapor edilirler.

İİA Raporu, ilerki dönemde-yönteme yabancı-farklı hekimler tarafından okunabileceği için komple bir döküman olmalıdır. Raporda aspirasyonu yapan hekimin ismi, lezyon sayısı, her lezyonun kesin lokalizasyonu, her lezyon için iğne giriş sayısı açıkça yer almalıdır. Rapor histopatolojik terimler kullanılarak, cerrahi patoloji formatında düzenlenebilir. Tanı bölümünde histolojik tip, diferansiyasyon derecesi, tümörün olası primer odağı yazılabilir.

Spesifik ya da açıklamalı tanı, olgunun kompleksitesine ve sitopatoloğun tanısına güven derecesine bağlıdır. Açıklamalı tanısız yaklaşımda: ayırıcı tanı olasılıkları ve görece öncelikleri belirtilmelidir. Yorum bölümü mikroskopi ile ortak veriler içerebilir. Yorum bölümünde: sitopatoloğun cerrahi eksizyon, klinik izlem ya da ileri tetkikleri önermesi uygundur. Bazı lezyonlarda ise kesin tedavi öncesi sitopatolojik tanının- parafin ya da frozen kesit düzeyinde-histopatolojik tanı ile desteklenmesi önerilir.

Name:
Medical Record Number:
Cytology Number:
Sex:
Date of Birth
Age:
Clinic:
Doctor:
Date of Service:
Date Received:

FINE NEEDLE ASPIRATION
CYTOLOGY REPORT

Clinical History

This 32 year old HIV positive male presents with fever of recent onset. Fine needle aspiration of a soft, mobile 2.0 cm right midjugular lymph node is requested. The working clinical diagnosis is "probable malignant lymphoma."

Procedure

Following alcohol skin preparation, the lymph node was aspirated once with a 25 gauge needle, and four smears were prepared. The needle was moved widely through the palpable abnormality. The patient tolerated the procedure well, with no apparent complications and was instructed to apply pressure to the puncture site with a sterile gauze for five minutes.

After examination of the smears, the aspiration was repeated in the same manner, except that the entire yield was expressed into 5 cc of sterile saline and transported to the mycobacteriology laboratory immediately.

Microscopic Findings

Smears show numerous histiocytes and occasional lymphocytes. In the air-dried material, negative images of bacilli are present in large numbers. This is indicative of a Mycobacterial infection. Material for culture was submitted, as noted above. (Diagn Cytopathol 6:118-121:1990.) There is no evidence of malignancy.

Diagnosis

Lymph Node, Cervical-Mycobacterial Infection (Cultures Pending)
(T 08200, E 2000)

Michael W. Stanley, MD

Report Date

Şekil 26: İİA raporu örneği (9)

İİA Raporunun Bölümleri

- **Demografik Veriler:** isim, yaş, cinsiyet, klinik-hastane, doktor, patoloji lab.kayıt no,gönderildiği tarih,patolojiye giriş tarihi, rapor tarihi
- **Öykü:** lezyonun yeri, süresi, boyutu, diğer semptomlar
- **Klinik:** fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular
- **Aspirasyon işlemi:** iğne çapı (gauge), ponksiyon sayısı, aspiratın görünümü, özel uygulamalar
- **Mikroskopik Bulgular:**

Zemin özelliği: nekrotik, kanamalı, inflamasyonlu ya da yağ, kolloid vb.

Anlamalı "yok"lar : örn. tiroid İİA'da kolloid yokluğu

Hücrenel bulgular

Yorumlama ya da sınıflamayı sınırlayan faktörler

İleri tetkikler için öneriler

- **Tanı Kategorileri**

Yetersiz, nondiagnostik

Benign

Kuşkulu / kuşkulu muhtemel benign / kuşkulu muhtemel malign

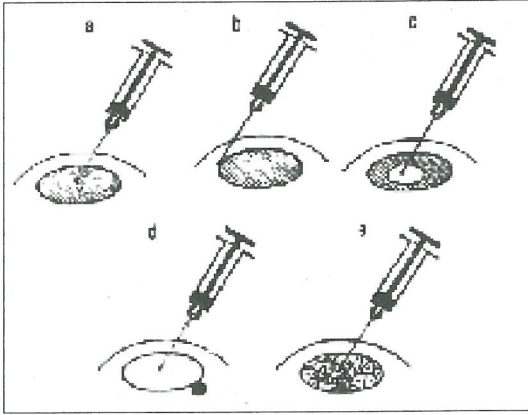
Malign

- **Yorum ve Öneriler**

- **Tümörün Uluslararası Sistematik Kodu**

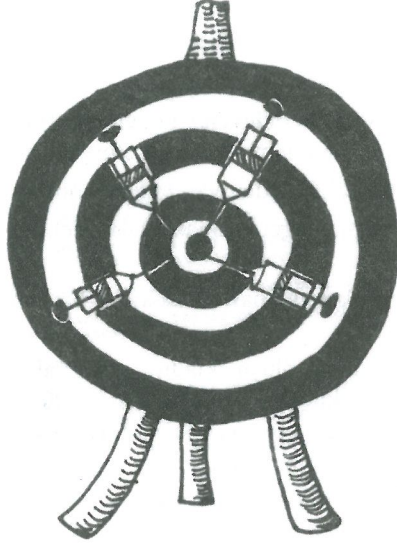
Materyalde hücresel **yeterliliği belirleyen** en önemli faktörler lezyonun natürü ve alıcının yeteneğidir. İİAS ile " tanı için yetersiz materyal " alınmasının nedenleri:

- a) Teknik işlem-deneyim azlığı nedeniyle- yetersiz olmuştur.
- b) İğne ile lezyon kenarına teğet (tanjansiyel) geçilmiş ve lezyon içerisine girilememiştir.
- c) Lezyon merkezi nekrotik, kanamalı ya da kistik bir alan içermektedir ve iğne ile bu alana girilmiştir.
- d) Lezyon iki komponentten oluşmaktadır: geniş alanlarda izlenen baskın komponent benign olup, küçük bir odakta malign komponent bulunmaktadır. İğne ile baskın olan benign komponent örneklenmiş, malign komponent ise ulaşamadığı için örneklenememiştir.
- e) Lezyonun stroması fibrosklerotik nitelikte ve hücreliliği az olduğu için "hiposellüler" materyal elde edilir.



Şekil 27: İİA ile yetersiz materyal alınmasının nedenleri (80 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Yeterlilik konusunda önerilen minimum hücre sayıları, organlara ve lezyona göre değişkenlik göstermektedir. Deneyimi az uygulayıcıların elinde, aspirasyonların hücreden fakir olma riski vardır; ancak daha önemli risk, materyalin hücre içerdiği halde lezyonu gerçekten temsil etmemesidir. Anahtar soru: " hedef kitle iğnelendi mi?" yaklaşımıdır. **Yetersiz** tanısı verilen bir İİA raporunda, yetersizlik nedeni açıkça belirtilmelidir.



Sekil 31: İİA'da Anahtar soru: "hedef kitle iğnelendi mi?"

Bu nedenle görüntüleme eşliğinde yapılan İİA 'larda iğne radyoloğun elinde olsa bile sitopatoloğun eşlik etmesi, onun tanı dağarcığı için hayati önem taşımaktadır.

Örneğin, klinik ve radyolojik olarak malignite olasılığı yüksek bir lezyonda, malign hücrelerin izlenmediği hiposellüler bir materyal yeterli değildir. Oysa memede kötü sınırlı, fibrotik bir endurasyon- hiposellüler nitelikte olmasına rağmen- fibrokistik değişikliklerle uyumlu rapor edilebilir. Öte yandan, büyümüş ve sonografik olarak normal dansitede bir tükrük bezinin aspirasyonunda olağan morfolojide hücre komponentleri izlendiğinde, deneyimli sitopatolog bunu 'sialozisle uyumlu benign sitoloji' olarak rapor eder. Benzer şekilde, çoğu yüzeysel epitelyal deri lezyonunda suboptimal hücresellikte bir aspirasyon materyali, karsinom olasılığını ekarte edebilmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında, aspirasyon sırasında skirö natürde algılanan bir lezyonun örneklemede aspirasyon yetersizse, kanser olasılığı raporda belirtilmelidir. Çünkü; Prof. Richard DeMay'in vurguladığı gibi,

"İİA'DA KANITIN YOKLUĞU, YOKLUĞUN KANITI OLAMAZ"

Benign tanımlaması, malignite bulgularının izlenmediği ve değerlendirme için yeterli materyali ifade eder. Bu tanı, üç yaklaşımla değerlendirilebilir:

- Benign hücreler, sitopatoloğun spesifik bir tanıya ulaşmasını sağlayacak karakteristik sitolojik özellikleri gösterebilir; örn: Hashimoto tiroiditi, pulmoner hamartom, tüberküloz veya mantar hastalıkları
- Yalnızca "negatif" ya da "Malignite yok " şeklinde kısa tanı cümleleri ise klinisyene daha değerli bilgi sunmaktadır. Ancak bu ifadeler, klinik ve radyolojik bulgularla korelesyonun olduğu ve lezyonun farklı bölgelerinden yeterli örnekleme yapıldığı koşullarda yazılabilmektedir.
- "bu preparatlarda malignite izlenmemiştir" şeklinde uzun bir cümle; klinisyene: 'malignite ekarte edilememiştir' mesajını iletmektedir.
- Amerikalı sitopatoloğların terminolojinde yer alan "**Atipik** hücreler mevcut" ifadesi İngiliz sitopatoloji camiasının "**kuşkulu muhtemelen benign**" kategorisine karşılık gelmektedir. Çoğu benign hücrelerden oluşan, değerlendirme için yeterli hücresellikte materyaller için kullanılmaktadır. Az sayıda, atipik morfolojide (normalden sapma gösteren) hücrelerde malignite olasılığı çok düşüktür. *Bu tanı raporda tek başına yazılabilecek bir tanı değildir; klinik korelasyon, izlem ve/veya ileri tetkik önerisi ile birlikte yer alır.* İskandinav sitopatoloğlar ise hücresel özellikler için benign, kuşkulu ya da malign olmak üzere üç ana kategoride karar verilmesi gerektiğini; atipik kategorisinin tanısal konfüzyona yol açtığını ve bu grubun kuşkulu kategorisinden ayrılması gerektiğini savunmaktadırlar.

Kuşkulu muhtemelen malign yorumu kesin bir malignite tanısının konulmadığını göstermektedir; çünkü:

- materyalde izlenen az sayıda malign hücre: kötü korunmuş ya da inflamasyon, hücre debrisleri ve kanla maskelenmiştir veya tanı için çok az sayıdadır
- materyal yeterlidir, bazı malignite özellikleri izlenmekle birlikte aşikar değildir
- yaymalarda birkaç malign hücre gözlenmesine rağmen, klinik öyküsünde tedbirli olmayı gerektiren bilgiler mevcuttur (kavitasyon gösteren tüberküloz, bronşektazi, viral sitopatik etki, kemo-radyoterapi gibi)
- morfolojileri net izlenen malign hücrelerin seçilmemesine rağmen, yaymalarda tümör nekrozu dikkati çekmektedir
- *malignite kriterleri benign lezyonların sitolojik özellikleri ile örtüşmektedir. Fizik muayene bulguları ve klinik veriler, bu materyallerin yorumlanması için önem taşımaktadır (örn: düşük dereceli lenfoma, yumuşak doku iç hücreli lezyonları, atipik değişiklik gösteren meme lezyonları, bazı endokrin tümörler).

KUŞKULU TANISI RAPORDA TEK BAŞINA YER ALMAMALIDIR; RAPOR, HASTALIK TANISININ KONFİRMASYONU İÇİN EK ÖNERİLERİ DE İÇERMELİDİR.

Malign tanısını raporda tercihan spesifik bir tanı izlemelidir. İİA materyali teknik olarak yeterli ise, gereken özel çalışmalar da uygulanarak komplet tanı vermek, uluslararası kanser merkezlerinde çağdaş sitopatoloji uygulamasının gereğidir. Dr. Y.Erozan, ABD’de Johns Hopkins Hastanesinde son 30 yıldır spesifik tanının direkt olarak raporun tanı bölümüne yazıldığını belirtmektedir. Aynı uygulama, uluslararası referans merkezlerinden İsveç Karolinska ve İngiltere Royal Marsden Hastaneleri için de geçerlidir.

Uluslararası hastalıkların sistematik nomenklatürü (SNOMED) sitopatoji raporlarında da en sık uygulanan kodlama sistemidir. Türkçeye 1999 yılında kazandırılan bu sistemde sitopatolojik tanılardan yetersiz, kuşkulu, benign ve malign tanılarının eşdeğer karşılıkları bulunmaktadır(62).

Sitopatoloji raporunun teslim süresi:

HIZLI RAPOR ETME, İİA’NIN VARLIK NEDENLERİNDENDİR. Kritik öneme sahip bu faktörün gerçekleşmesi *ekip yaklaşımının* önemini arttırmaktadır. Sonuçların kısa sürede bildirilmesi ile hastanın kaygısı azalır, gereksiz ileri tetkikler yapılmaz ve hastanede kalım süresi azalır ya da sıfırlanır; hızla tedaviye geçilebilir. *İİA yüksek öncelikli cerrahi biyopsi gibi işleme girmelidir.* Aspirasyon odasında sitopatolog hazır beklediğinde ve aspiratların hızlı okuması acil bir uygulama modeli olduğunda ön tanı verilebilir. Bu yorum gerçek bir ön tanı olduğunda ve sonra revizyonu gerektiğinde açıkça belirtilmelidir. Rapor süresinin 24 saati geçmesi durumunda sözlü bir iletişimle, özel boyalar ve -ileri tetkiklerden sonra yazılı raporun hazırlanacağı vurgulanmalıdır. Olguya ait önceki sözlü iletişimler de yazılı raporda dökümante edilmelidir.

9. SİTOPATOLOJİNİN DÜNYADA VE TÜRKİYEDE GELİŞİMİ

9.1 SİTOPATOLOJİNİN ULUSLARARASI KONUMU

Sitopatolojinin Batı Dünyasında 1940'lardan beri gelişim basamakları şu şekilde özetlenebilir:

1. Sitoteknoloji okulları ve tıbbi ya da teknik personelin *sürekli eğitimi*
2. Sitopatologlar, sitoteknologlar ve laboratuvarlar için *lisans düzenlemeleri*
3. Laboratuvarların *kalite kontrol* ve *kalite güvencesi* mekanizmaları
4. Rutin laboratuvarların *kompüterizasyonu*
5. Uluslararası kabul edilebilir bir *terminoloji* için girişimler
6. Materyal *hazırlama tekniklerinde* gelişmeler
7. İnce iğne *aspirasyon teknikleri*
8. *HPV* ve *in situ* hibridizasyon çalışmaları
9. İmmünohistokimya, malignite ile ilişkili değişiklikler ve *tümör belirleyiciler*
10. *Kanser tarama programlarının* geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması
11. *Kantitatif* ve analitik sitoloji teknikleri
12. *Otomatize tarama* sistemleri
13. Tanı konsültanları(*Tele sito-patoloji*): Eksper sistemler, yapay nöral networkler

Uluslararası Sitoloji Akademisi bu konulardaki organizasyon ve eşgüdüm hizmetlerini; Japonya, Avustralya, Güney Afrika Cumhuriyeti, Brezilya ve Avusturya'daki **kıta temsilcilikleri** aracılığı ile tüm kıtalarda sürdürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri sitopatolojide 'ilk'lere ev sahipliği yapmıştır. İlk uluslararası sitoloji kongresi 1956'da Chicago'da toplanmış; "Acta Cytologica" yayın hayatına 1957'de Goerge Wied'in editörlüğünde başlamış ve Papanicolaou Kanser Araştırma Enstitüsü Florida'da 1961'de çalışmalarına başlamıştır. Kasım 1996'da, Newsweek Dergisi "temel sağlık hizmetlerinde aksamalar sürerken radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki göz kamaştırıcı değişiklikler" konusundaki çelişkiye dikkat çekmiştir. Benzer şekilde, ABD eski Başkanı Clinton'ın "sağlık güvenliği reformu" ile *koruyucu hekimlik* hizmetlerine ağırlık verilmesi ve *maliyet bedelinin düşürülmesi* esasına dayanarak, PAP test ve sitolojik tanı Amerikan toplum hayatının gündeminde üst sıralara yükselmiştir. Günümüzde, ilk Papanicolou atlasının basımından 7 dekat sonra, kesinlik kazanmış bir realite: pap test'in tek başına- tarihteki çiçek ve polio aşılama ile karşılaştırılabilecek etkinlikte- bir *koruyucu hekimlik* ve *kamu sağlığı yöntemi* olduğudur. Benzer şekilde, kısa hospitalizasyon süresi ve düşük maliyet nedeni ile ince iğne aspirasyonunun popüleritesinde bir artış söz konusudur.

Günler değil “dakikalar içinde kanser tanısı”, ABD’nin rekabetçi sağlık ikliminde İİA’nu ön plana çıkarmıştır.

A.B.D Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre *meme* kanseri olgularının % 95’inde tanı sitolojik düzeyde konabilmektedir. Ancak son yıllarda palpasyonla tanınamayan kitlelerde ‘core biyopsi’ uygulaması artmaktadır. Benzer şekilde *prostat* ile ilgili şikayetleri olan yaşlı erkeklerde, 1980’li yıllarda- ½ saat gibi kısa bir sürede- yaklaşık 10 bölgeden hücre örnekleme yapılabilmekte iken (57) 1990’lı yıllardan itibaren ‘core biyopsi’ tercih edilmeye başlanmıştır .

Duke Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde Dr. W.W.Johnston, 1970’li yıllardan itibaren patoloğ ve sitoteknologları hücre bilimlerde eğitime yönlendirmiştir. Görünen morfoloji yanısıra görünmeyen moleküler, temel metodolojiye dikkat çekmiş; ancak sitolojiyi analitik bir disiplinden ziyade, girişimsel ve vazgeçilemez bir *linik disiplin* olarak uygulamıştır.

Kaliforniya Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran hastaların vücutlarında lokalize edilebilen kitlelerin % 53’ne İİA ile tanı konmaktadır. İİA’ların % 70’ini *patoloğ* yapmaktadır.

Olgu popülasyonunun % 7’sini oluşturan nonpalpable, *intratorasik* ve *intraabdominal* lezyonlarda aspirasyon, US ya da BT eşliğinde uygulanmaktadır. Fakülte 1978’den beri aktif, tam gün süreli Aspirasyon Servisi mevcut olup, yılda ortalama 1800 biyopsi yapılmaktadır. Jinekoloğ ve obstetrisyenlerin % 65’i, cerrahların % 27’si, dahiliye uzmanlarının % 47’si ince iğneye rutin olarak başvurumaktadırlar. Fakültenin 20 yıllık aktif deneyimi göstermektedir ki: aspirasyonu *yapan* kişi ile bulguları *yorumlayan* kişinin aynı hekim olması halinde tanı güvenilirliği oranı oldukça yüksektir (53,59).

George Washington Üniversite Hastanesinin Aspirasyon Ünitesinde, patoloğlar 10 yılda 17 bin aspirasyon gerçekleştirmiştir. Bu hastanede, *pankreas kanseri* tedavisine sitolojik tanıyı takiben başlanır. Sitolojik tanı-*doku biyopsisi tanısı negatif olsa bile*- tedavi stratejisi için yeterli kabul edilir. Öte yandan, uzun yılların klinikopatolojik işbirliği sonucudur ki, *cerrahlar aspirasyon sitolojisi raporu olmayan hastaya dokunmak istememektedirler!* (23). Aynı yaklaşım 1990’lı yıllara kadar *prostat* için de geçerli iken, günümüzde ABD’de- Avrupa’dan farklı olarak-, *prostat* İİA yerini ‘core biyopsi’ye bırakmıştır.

Günümüzden 88 yıl önce ince iğne aspirasyonunun ilk uygulandığı hastane olan **Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi**’nde, *pankreas* % 0 yanlış pozitif oranı ile, lenf düğümü İİA’u da, *lenfoma* tiplmelerinde yüksek bir duyarlılık ve özgüllük oranı ile başarıyla uygulanmaktadır. (67). **Baylor College of Medicine**’e bağlı 3 eğitim hastanesinin herbirinde, patoloğların sorumluluğunda Aspirasyon Klinikleri aktif olarak çalışmaktadır (68).

Kanada Sitopatoloji Derneği ülkede sitopatolojinin, *kanserde ilk basamak tanı* ve *takip yöntemi* olarak önemli bir role sahip olduğunu ; yeterli sayıda kalifiye uzmanının bulunduğunu belirtmektedir (23,70,71). British Columbia’da 1949’da başlayan ve 1960’da, 20 yaşından büyük tüm popülasyonun tarandığı bir düzeye ulaşan servikal kanser projesi en başarılı uluslararası projelerden biridir.

Bu proje ile 1955'de 100 binde 28.4 olan invaziv servikal kanser insidansı 1974'de 100 binde 8.6'ya düşmüştür. Taramanın gerçekleştiği 20 yıllık dönemde hastalığın invaziv döneminden prelinik ve mikroinvaziv döneme kayma gözlenmiştir. Bunun yanısıra uterus kanserinden ölüm oranı 100 bin kadında 21.2'den 11'e düşmüştür (Walton Raporu, 1976)(3).

Sitopatolojinin ABD'de ve Avrupa'da gelişimi *birbirinden bağımsız*, diğer bir ifadeyle 'daha sonra anayola birleşen iki ayrı yolda' gerçekleşmiştir:

İnce İğne Aspirasyonunun *Avrupa*daki öncüsü olan **İsveç Karolinska Üniversitesi** Hastanesinde yılda yaklaşık 25 bin aspirasyon uygulanmaktadır. Günde 90 ameliyat, 1600 poliklinik yapılan bu hastanede, kitle bulgusu olan *olguların ¼'ü ilk tanılarını hastanenin 'Merkezi Aspirasyon Ünitesi'nde almıştır.* Patoloji Kliniğinin Sitoloji Seksiyonu içinde yer alan Aspirasyon Ünitesi *çift poliklinik* olarak, tam gün çalışmaktadır. Olguların haftalık ortalama dağılımı 60 *meme, 25 tiroid, 25 prostat, 10'ar lenf nodu, tükriik bezi, yumuşak doku, 5 karaciğer* aspirasyonu şeklindedir. *Hastaların ortalama 1/3'ü, vücudunun herhangi bir bölgesinde bir şişlik farkedip, ilk muayene yeri olarak* Aspirasyon Ünitesine kendileri başvuran hastalardır! *Göğüs Hastalıkları* ile *Ortopedi* Kliniğinin aspirasyon talepleri, kendi klinikleri içinde uygulanmaktadır. *Görüntüleme eşliğinde* haftada ortalama 5 *akciğer, 4 iskelet sistemi* lezyonu için, *İntraoperatif* olarak da 2'şer *pankreas* ve *over* lezyonları için İİA girişimi uygulanmaktadır. Aspirasyonun yapıldığı ilk 24 saat içinde hastanın hekimine telefonla sözlü bilgi verilip, ardından faks ile yazılı rapor gönderilebilmektedir. 'Dünya Sağlık Örgütü'nün Sitopatolojide Referans Merkezi' olarak kabul ettiği bu ünite, yaklaşık 40 ülkeden 250'den fazla hekim eğitim görmüştür. Benzer şekilde, **Malmö** ile **Lund** Üniversite Hastanelerinde 30 yıllık tarihi olan sitopatoloji-aspirasyon kliniklerinin oldukça zengin deneyim ve arşivleri mevcuttur; Her iki klinik de *Avrupa Sitoloji Dernekleri Federasyonunun* İsveç temsilciliğini yürütmüşlerdir (72). İsveç'te ulusal kanser taramasının başarısı ile serviks kanseri insidansı 100 binde 7-8'e düşmüştür. İsveç'te servikal kanser tarama programında hastalara serviko-vajinal yaymaları için hatırlatmalar, sağlık sigortası numaraları ile yerel gazetelerde yapılmaktadır.

İskandinavya'nın diğer ülkelerinde de benzer servisler kuran İsveçliler, **Norveç** ve **Finlandiya Kanser Hastanelerinde** aspirasyon kliniklerinin danışmanlığını yürütmektedirler. İsveçli öncü sitopatologlardan Dr. Franzen'in sorumlusu bulunduğu Norveç Radium Hemmet (Kanser) Hastanesi Aspirasyon Kliniğinde yılda yaklaşık 14 bin aspirasyon uygulanmaktadır (23). İskandinav ülkelerinde başarıyla yürütülen ulusal kanser tarama programları ile serviks kanseri insidansında en fazla düşüş % 80 oranı ile Finlandiya ve İzlanda'da gerçekleşmiştir.

Avrupa'da, İskandinavya dışında **Almanya, Avusturya, Hollanda, Fransa, İspanya** ve **Portekiz**'de sitopatologların sorumluluğunda Aspirasyon Üniteleri faaliyettedir. Hollanda'da hematolog ve patolog Lopez Cardoza'nın kliniği *Avrupa'nın öncü aspirasyon polikliniklerinden* olmuştur. Yıllık vaka protokolleri onbinleri aşmaktadır. Ulusal düzeyde organize serviks kanseri programı, Avrupa'nın başarılı tarama programı modellerindedir.

Benzer şekilde, **Belçika** 1994 yılında organize bir ulusal tarama programına başlamıştır ve programın yaygınlığını değerlendirmek için uygulanan telefon anketinde veriler % 80'lere ulaşıldığını göstermektedir (34).

İngiltere 1850'li yıllardan itibaren sitopatolojinin gelişimine uluslararası boyutta öncülük etmiştir (73). İlk yayınlar tümör kazıma (scrape)materyallerinde gerçekleştirilmiştir. 1952'de İngiltere Kralına, balgam materyalinde akciğer karsinomu tanısı konmasından sonra non-jinekolojik sitolojide çalışan patoloğ sayısında belirgin artış gözlenmiştir (74). Serviks ve meme kanseri tarama programları ile *mezuniyet sonrası eğitim ve kalite kontrol* çalışmaları uluslararası sitopatoloji camiasının referans modelleridir. İngiltere'de sitoteknologlar için sürekli eğitim programı 1993'te başlatılmış olup, 2001'de üye sayısı 1400'e ulaşmıştır. Katılımcıların aktivitelerinin kaydı için "karne" uygulaması mevcuttur (34). İngiltere Klinik Sitopatoloji Derneğini 1961'de kurmuş ve EFCS'nin oluşmasına da öncülük etmiştir. İngiltere'de her kliniğin kendi bünyesinde, patoloğun hazır bulunduğu bir ortamda, klinisyen tarafından ince iğne aspirasyonu uygulanmaktadır. Ancak 1997'de "Royal College of Pathologists", sitopatoloğların aspirasyon yapımları yönünde tavsiye kararı almış ve İİA uygulamasını sitopatoloji üst ihtisas eğiminde zorunlu kılmıştır.

İtalya 'da organize olarak servikal kanser taraması hızla yaygınlaşmaktadır. Programda 25-64 yaş arasında olan hedef popülasyonun 1997'de % 14'ü taranırken, 2000'de bu oran % 52'ye yükselmiştir. Taranan popülasyonda kolposkopiye sevk oranı % 3'ten azdır (34). Son yıllarda İtalya'da rapor standardizasyonu ve terminolojinin homojenizasyonu konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Eksfoliyatif sitolojide büyük atılımlar yapmış ve sitoloji literatürüne önemli katkılarda bulunmuş olan İtalya'da aspirasyon sitolojisinde eğitilmiş ve deneyimli tıbbi ve teknik personel sıkıntısı çekilmektedir (75). İtalya bu konuda Dünya Sağlık Örgütü'nden organizasyon ve finansman konusunda acil yardım talep etmiştir (23).

Romanya Dr. Aurel Babes'in öncülüğünde 1927'de Jinekoloji Derneği Kongresinde servikal yaymanın serviks kanseri tanısındaki önemini dünyaya tanıtmıştır. PAP Test Romanya'da "Babes-Papanicolaou" testi olarak bilinmektedir.

Yunanistan 'da 1962'de sitopatoloji ayrı bir ihtisas dalı olarak kabul edilmiştir. Bu gelişmede, çok sayıda patoloğun Dr. Papanicolaou'nun yanına sitopatoloji çalışmak için gitmesi de önemli rol oynamıştır. Günümüzde bu ülkede 300'ü aşkın sitopatoloğ bulunmaktadır. Nüfusuna oranla oldukça yüksek olan bu sayının nedeni, 4 yıllık tıp eğitimi sonrasında 3 yıl patoloji ve sitopatoloji ihtisasının mümkün olduğu 'hibrid'bir modelin yürürlükte olmasıdır (34).

Arjantin 'de Dr. G. Terzano, ABD'de Dr. Papanicolaou'nun kursuna katıldıktan sonra ülkesinde ilk kuşak Arjantinli sitoloğları eğitmiş ve onlara öncülük etmiştir. 1957'de IAC'nin kurucularından olan Dr. Terzano 1963'de Arjantin Sitoloji Derneğini kurmuştur. Halen 357 üyesi bulunan bu dernek 12 ulusal sitopatoloji kongresi düzenlemiştir (76). Dr. Papanicalaou adına bir sitoloji enstitüsü kuran Arjantinli sitopatoloğlar, bu enstitü merkezli ulusal serviks kanseri tarama projesini 1980'li yıllardan beri sürdürmektedir.

Kent merkezleri dışında ve ulaşımı kısıtlı dağlık yörelerde mobil ünitelerde ve gezici ekiplerle bu hizmet verilmektedir.

Şili'de Dr. Papanicalaou'nun yanında eğitim alan sitopatologların öncülüğü ile 1975'de Sitoloji Derneği kurulmuş ve Latin Amerika Sitoloji Dernekleri Federasyonunda aktif rol oynamışlardır. Servikal kanser tarama programları ve 1970'li yıllardan beri uluslararası eğitim programlarını organize eden bu dernek 2004'de Dünya Sitopatoloji Kongresine ev sahipliği yapmaya hazırlanmaktadır(77).

İsrail, Batı dünyasından sonra, sitopatolojiye ülkesinin sağlık politikası ve tıp disipliniinde en çok değeri veren ülke olmuştur. Servikovajinal sitoloji ile kanser taramasında gösterdikleri performansı, aspirasyon sitolojisindeki yüksek tanı doğruluğu oranları ile devam ettirmektedirler. Dr. E. Malberger'in öncülüğünde 1980'li yıllarda ince iğne uygulamalarını başlatan ve 1990'lı yıllarda sitopatologların aspirasyon becerisini kazanmaları için eğitim seferberliği ilan eden İsrail, 2000 yılına kadar aspirasyon ünitesi olmayan hastanesinin kalmamasını hedeflemiştir (78).

Asya'da: Japonya, Avustralya, Hindistan, Vietnam ve Rusya'da sitopatoloji; ulaşımı güç, kırsal yörelerde temel sağlık hizmetleri organizasyonu içinde optimal düzeyde kullanılmaktadır.

Japonya ve Avustralya'da (79,80) aspirasyon klinikleri, donanımlı patoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez üniteleridir. Japonya hücre kültürü ve sitogenetik alanındaki araştırmalarda, sitolojik materyalin "yaşayan hücre kaynağı" olarak öncelikli kullanımına öncülük etmiştir.

Avustralya ABD ve Kanada'dan sonra, *sitopatoloji ihtisas eğitimi* ne *mesleğin yürütülmesini kurumsallaştıran* ilk ülkelerdendir. Sitopatoloji eğitimi: tıp fakültesi müfredatında, patoloji ihtisas eğitiminde, üst ihtisas olarak ve mezuniyet sonrası eğitim programları ile sürdürülmektedir. Üst ihtisas eğitimi: cerrahi patolojide 5 yıllık ihtisas eğitimini takiben 1 yıl sitoloji seksiyonunda fellowship ya da 2 yıl hematoloji ile birlikte sitoloji fellowship programı çerçevesinde yürütülmektedir (81). Sitoteknolog, teknisyen ve patologların yeterlilik sınavları, sertifikasyonu, lisans yenilemeleri ve laboratuvar akreditasyonları uzmanlık dernekleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Avustralya; sitopatolojiyi yalnızca tanı değil tarama yöntemi olarak da başarıyla uygulamıştır. British Columbia servikal kanser tarama programı, oldukça başarılı ve etkin bir kanser tarama modeli olarak uluslararası camiada kabul görmüştür (3,6).

Yeni Zelanda'da 1966'da başlayan, servikal kanser için ulusal tarama modeli yürürlükte. Ancak 1987'ye kadar bir dönem, in situ serviks kanserleri pre-malign olarak kabul edilmeyip tedavi uygulanmadığı için tarama modelinin istatistik sonuçları istenen düzeye ulaşmamıştır; ve bu fenomen tıp literatürüne "Yeni Zelanda Trajedisi" olarak geçmiştir(34).

Hindistan'da 1950'li yıllarda PAP test tanıtılmış, 1970'li yıllarda serviks kanseri tarama programları başlamıştır. Bu programların karakteristik özelliği: nüfusun çoğunluğunun mobil sağlık hizmetleri ile taranması ve mevcut aile planlaması kliniklerinden optimal düzeyde bu amaçla yararlanmalarıdır (multifazik tarama modeli).

Öte yandan, İngiltere benzeri, her kliniğin kendi bünyesinde uygulanan bir aspirasyon sitolojisi modeli yürürlüktedir. (82).

Bengal'de sitopatolojinin gelişimi 1987'de, ülkenin sağlık otoritesinin DSÖ'den bu konuda acil yardım talebi ile hızlanmıştır. Hindistandan konuk bir öğretim üyesinin öncülüğü ile başlatılan kanser tarama ve patoloğlar için sitopatoloji eğitimi programları ivmelenecek devam etmektedir (83). Bu ülkenin IAC'de iki patoloğ üyesi bulunmaktadır.

Güney Vietnam sağlık sisteminde ve tıp uygulamalarında, sitopatolojinin önemli bir rolü vardır. Ancak ülke içinde coğrafi, ekonomik ve sosyal koşulların değişkenliği nedeni ile bir kuruluştan diğerine, sitopatoloji pratiği farklılık göstermektedir. Bununla birlikte yaşla standardize kanser insidans oranları, komşu Asya ülkelerine göre düşüktür (K: 63.6/ 100 000; E: 105.1/ 100 000). Kanser Hastanelerinde *aspirasyon sitolojisi*, jinekoloji ve obstetri hastanelerinde ise *eksfolyatif sitoloji* öncelik kazanmıştır. Ülkedeki iki Kanser Hastanesinde, Aspirasyon Kliniğinde günde 15-40 hastaya hizmet verilmektedir (84). Dünya Sağlık Örgütü kanser hastanelerine malzeme desteği yanısıra, Uluslararası Sitoloji Akademisi ile kolleberasyon içinde, her iki yılda bir Karolinska Hastanesinden üç kişilik bir ekibin, ülkeye yaptığı *danışmanlık* ve *kalite değerlendirme* programını finanse etmektedir.

Çin Halk Cumhuriyeti'nde birçok kanserin taramasında, örneğin akciğere kanseri epidemisinde sitolojinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Çin, 1997'de Kanada ile ortak bir projeye imza atmıştır. Kanserde tanı, tedavi ve araştırmayı hedefleyen bu proje gereğince, bilgisayar destekli tümör kayıt birimleri ağı kurulmuş ve Sitopatoloji okulu açılmıştır. Bu okulda patoloğlar 5 aylık bir eğitimden sonra sitopatoloji laboratuvarında staj yapmaktadırlar. Sitoteknisyen eğitimi, Kanadalı rotasyonel gönüllüler ile sürdürülmektedir. (85). Çin'de diagnostik sitolojinin standardını yükseltmek için **Hong Kong** merkezli laboratuvar akreditasyon çalışmaları süregelmektedir (34).

Rusya'da Klinik Sitoloji 1930'larda tanıtılmıştır. Ülkedeki ilk sitoloğlar *onkoloğlar* ve *hematoloğlar* olmuştur. Günümüzde ülkede, Bilimler Akademisine ve Klinik Sitoloji Derneğine kayıtlı 1000'den fazla klinik sitoloğ olduğu bildirilmektedir. Bunlardan 50'si Uluslararası Sitoloji Akademisi üyesidirler.

Rutin işin çoğunu *eksfolyatif sitoloji* oluştururken, hastanenin büyüklüğü arttıkça *endoskopik fırçalama sitolojisi* ile poliklinik ve *intraoperatif ince iğne aspirasyon* materyallerinin de ilavesiyle, sitolojik çalışma spektrumu zenginleşmektedir. Büyük hastaneler ile Kanser Hastanelerinde merkezileşmiş sitoloji laboratuvarı ve aspirasyon poliklinikleri mevcuttur. 'Rus Klinik Sitopatoloji Dergisi' bu alandaki kaliteli yayınlardan kabul edilmektedir. Tıp Bilimleri Akademisine bağlı Kanser Araştırma Enstitüsünde *tamam sitolojiye* ek olarak, *deneysel sitolojik araştırmaların* da süregeldiği bildirilmektedir. Bu araştırmalarda sitopatoloğlar eksperimental onkoloğ, moleküler biyoloğ ve klinik sitogenetikçiler için " hücre ekimi " işlevini görmektedirler (86).

9. 2 TÜRKİYE'DE SİTOPATOLOJİNİN TARİHÇESİ

Ülkemizde sitopatolojinin tarihçesini irdelediğimizde. *Prof.Dr.Osman Nuri Aker*'in "milat tarihi" olduğunu görüyoruz. Dr. Aker Türkiye'nin hem ilk patoloğlarından, hem de sitolojinin kurucularından. **Ankara** GATA'dan görevli olarak, 1951-53 yılları arasında ABD'ye giden Dr. Aker genel patoloji alanındaki çalışmalarından sonra sitolojiye yönelmiştir. New York Cornell Üniversitesinde Dr.Papanicalou'nun ilk olarak açtığı "eksfolyatif sitoloji (vajinal sitoloji, plevra, periton sıvıları, balgam, bronş lavajları, idrar, prostat, rektum, mide balon metodu)" kursuna-diğer ülkelerden 70 meslektaş ile birlikte- katılan tek Türk hekimi olmuştur. Ayrıca Georgia Üniversitesinde Prof. Nielborg'un yanında balgam ve bronş lavajları üzerinde çalışmıştır. Yurda dönüşünde sitoloji üzerinde periyodik kurslar vermiş, çeşitli konferans ve yayınlar ile ülkemiz tıbbında sitolojinin rutin haline gelmesine çalışmıştır. Dr.Aker'i onurlandıran ve mutlu eden en büyük başarısının, Türkiye'de henüz tanınmayan bir branşta yurt dışında öğrendiklerini paylaşmak ve bu birikimin Türkiye'nin bilimsel aurasında "rutin" yani herkesçe bilinen ve paylaşılan bir bilgi haline getirmek olduğu dikkat çekmektedir (Prof.Dr.Handan Aker'le kişisel yazışma). Dr.Aker'den sonra *Prof.Dr. Aydın Akkaya* ve diğer asistanları bayrağı devralmıştır.

İstanbul Tıp Fakültesinde *Prof.Dr.Uğur Hacıhanefioğlu*, 1969-70 döneminde Prof.Dr. Servet Güvener ile jinekolojik sitoloji çalıştıktan sonra DSÖ bursu ile 1965-66 yıllarında İngiltere'de Middlesex ve Hammersmith hastanelerinin Sitoloji bölümünde eğitim görmüştür. 1974'de İsveç Karolinska Enstitüsündeki sitoloji eğitimini izleyerek 1978'den itibaren İstanbul Tıp Fakültesinde İİA uygulamasını başlatmıştır. Bu dönemde akciğer aspirasyonları göğüs hastalıkları uzmanları; kemik ortopedistler; meme, tiroid, lenf düğümleri vb. yüzeysel kitleler Dr. Hacıhanefioğlu'nun kendisi tarafından yapılmıştır. Patoloji Kliniğine bağlı Sitoloji Seksiyonu 1988 yılında Bilim Dalına dönüştürülmüştür (Prof.Dr. Dilek Yılmazbayhanla kişisel yazışma).

İzmir'den *Prof.Dr. Özden Günel*'in sorumluluğunda 1970'li yıllardan itibaren Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde ekfoliyatif sitolojide zengin bir arşiv oluşmaya başlamıştır. 1980'li yıllardan itibaren ülkemiz tıp uygulamalarında sıklığı artan yüzeysel ve akciğer kitlelerinde İİA olgularının sayısı da klinik arşivinde giderek artmıştır.

Aynı zaman diliminde, **Ankara** Üniversitesi Tıp Fakültesinden *Prof.Dr.Ali Ulvi Özkan*, 1975'ten itibaren sitopatoloji eğitimine önem vermiş ve 1988'de Sitoloji bilim dalı kurulmuştur. Aynı ekipten *Prof.Dr. Cemil Ekinci*, 1979-81 döneminde Almanya'daki eğitimini izleyen yıllarda, patoloji kliniğinde açılan Sitoloji Seksiyonu Aspirasyon Ünitesinde İİA uygulamalarına başlamıştır. AÜTF Patoloji Anabilim Dalı, ekfoliyatif sitoloji yanısıra yüzeysel ve derin yerleşimli kitlelerde İİA olgularını içeren oldukça zengin bir arşive sahiptir.

Yukarıda sayılan kurumlar, yıllık genel sitoloji materyali en az 10 bin olan ve ilk niteliğindeki merkezlerdir. Kuşkusuz, bu örneklerin dışında, ülkemizde çok sayıda kurumda sitopatolojide çalışmalar artarak süregelmektedir.

Bu alismelerde standardize edilen sayıdan
septayen kurumlarda resertifikasyon
gerekçeliliği ortaya çıkmaktadır. Bu mülher

gelişim de ... 37 yaş ...
başlangıcında geleceğe doğru olarak
yeterli sitopatoloji uzmanları yetiştirilmesini
önerebilir.

9.3 SONUÇ ve ÖNERİLER

Uluslararası gelişimine paralel olarak, 1950'li yıllarda sitolojiye "erken başlangıç" ülkemize adına sevindiricidir ancak bu ivme sitopatolojinin kurumsallaşmasına yansıyamamıştır.

ABD ve Avrupa'da 1950'li yıllarda başlayan ilgi ve bilgi birikimi sonucunda 1951'de Amerikan Sitoloji Derneği (New York), 1957'de Uluslararası Sitoloji Akademisi (Brüksel ve Chicago), 1961'de İngiliz Klinik Sitoloji Derneği, 1969'da Avustralya Sitoloji Derneği ve Avrupa Sitoloji Dernekleri Federasyonu (EFCS) kurulmuştur. EFCS- sitopatolojide yüksek standartları oluşturmak üzere sitoteknisyen ve sitopatologların sertifikasyonunu, eğitim ve araştırmayı, üye ülkelerde sitopatoloji faaliyetlerini etkileyen yasal düzenlemelere yardımcı olmayı hedefleyen ve BM ile DSÖ'de temsilcisi bulunan bir kuruluştur. EFCS'de halen 28 Avrupa ülkesi Sitopatoloji Derneği temsil edilmektedir. En genç üyelikler, değişen sosyo-politik koşulların sonucunda, Makedonya ve Slovenya dernekleri olmuştur. Ülkemiz sitopatolojideki muazzam birikim ve potansiyeline rağmen- yeterli organizasyon ve koordinasyonu sağlayamadığı için-henüz dernek olarak değil, 1999'dan itibaren 'assosiyasyon member' statüsünde EFCS toplantılarına davet edilmektedir.

Bu kitapçığım formatının şekillenmesiyle birlikte, Dr. Y.Erozan ve ülkemizde 20'ye yakın eğitmen ve kurumla yazışarak, mevcut sorunlar ve öneriler belirlenmeye çalışılmıştır; Özetle:

- Henüz kurumsallaşmamanın sonucu olarak; ülkemizde sitopatolojinin uygulanması, eğitimi ve de denetlenmesi ile ilgili ayrıntılı bir *mevzuat* mevcut değildir.
- **Tip Fakültesi eğitiminde sitopatolojinin rolü:** Patoloji derslerinde, cerrahi patolojide olduğu gibi öğrencilere en az bir saat, *genel sitopatolojiyi tanıtmaya* dersi verilmeli ve her sistemin kapsamında o sistemle ilgili sitopatoloji bilgileri *endikasyonları vurgulanarak* aktarılmalı, bu aktarım olgu örnekleri ile zenginleştirilmeli ,
- **Patoloji uzmanlık eğitiminde sitopatolojinin rolü:** Sitopatoloji bölümü olan büyük eğitim merkezlerinde, patoloji asistanlığı süresince en az 3 ay sitopatoloji rotasyonu; bu yapılanmanın olmadığı kurumlarda, diğer merkezlere rotasyonun sağlanması; Her asistanın İİA yapmayı ve yorumlamayı öğrenmesi (Dr.Y.Erozan); Patoloji kliniği içinde Uzmanlık sınavlarına çok sayıda sitopatoloji ile ilgili soruların ve preparatların konması sağlanmalıdır. Bu uygulamalara paralel olarak ABD ve Avrupa Patoloji Board sınavlarında yaklaşık % 30 oranında sitopatoloji ile ilgili teorik ve pratik soru bulunmaktadır.
- **Yan Dal- Üst İhtisas organizasyonu:** Sitopatolojide deneyimli eğitmen(ler)in bulunduğu , yıllık materyali değişik sistemlerden en az 10 bin olan büyük merkezlerde ekibin sertifikasyonu sağlanmalıdır. Şimdiye kadar ülkemizde 11 patolog sitopatoloji üst ihtisas diplomasını almıştır. Bu sayıdan hayatta olan ve aktif çalışma yaşamında bulunan 7 hekimdir. Ülkemizdeki patolog sayısı (979 uzman, 520 asistan / 2000 yılı S.B. verisi)'na oranla bu sayı oldukça azdır.

Öte yandan ülkemizde: yurt dışı eğitimler, deneyimli kişiler ile birlikte çalışma ya da kişisel çabalar ile yetişmiş, azımsanmayacak oranda diplomasız sitopatolog, 'sitopatoloji gönüllüsü' bulunduğu bilinmektedir. Bu konuda önerilen: konuyla ilgili kişilere, birikimlerini merkezi standartlarla belirlenmiş bir süreç aracılığıyla, belgeleyebilecekleri ortamı hazırlamaktır. IAC ve EFCS bu konuda diğer ülkelerde bazı programlar yürütmektedir ve ülkemizle de işbirliğine hazırdırlar (87,88,89).

- **Hastanelerde merkezi aspirasyon ünitelerinin kurulması:** bu işleyiş ancak; yukarıdaki son iki koşulun gerçekleşmesiyle sağlanabilir. Halen ülkemizde 15'e yakın merkezde Patoloji kliniği içinde ve patologlar tarafından İİA uygulaması gerçekleştirilmektedir.
- **Sitopatolojide Sürekli Eğitim:** Son yıllarda ülkemizde giderek artan sıklıkta gerçekleşen kurs, workshop ve sempozyumları devam ettirmeli; yanısıra kongreler düzenlemelidir. EFCS bu yıl 28. Yıllık Avrupa Sitopatoloji Kongresini düzenlemektedir. Bu aktivitelere bağlı olarak her yıl belirli bir krediyi (örneğin 25 saat) zorunlu kılmak, sürekli eğitim süreci için yararlı olabilir.
- **Sitopatoloji laboratuvarlarında kalite kontrolü ve kalite güvencesi:** Sitopatoloji laboratuvarlarında işleyiş, ortak terminoloji ve uluslararası KK ve KG kriterleri ışığında denetlenebilmelidir.

Yukarıda özetlenenler, ülkemizde daha önce düzenlenmiş toplantılarda: Mayıs 1996'da Çukurova Üniversitesi ile Patoloji Derneklerinin ortaklaşa düzenledikleri "2000'li yıllarda Patoloji" konulu çalışma grupları toplantısında (90); Sağlık Bakanlığımız Kanser Savaş Dairesi Başkanlığının 1996 yılında Avrupa Birliğine sunduğu "Kanserde Ön Tanı ve Araştırma Merkezleri" projesinde (91); ve Mayıs 1999'da gerçekleşen XIII. Ulusal Kanser kongresinin "21.Yüzyıla Giren Kanserde Ulusal Sorunlarımız" konulu ön raporunda (92) belirlenen öncelikli konular ile paralellik göstermektedir.

Kısa ve uzun vadeli önlemler çerçevesinde tüm bu adımlar, *sitopatolojiyi benimsemiş patoloji uzmanları ve patoloji dernekleri temsilcileri* ile *Sağlık Bakanlığının* uyum ve anlayış birliği içinde çalışmalarını ile sağlam olarak atılabilecektir.

10. KAYNAKLAR

1. Linder J, Jonston WW : The History of Pathology in Anderson's Pathology, ed 10, St. Louis, 1996, Mosby
2. Koss LG: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, ed 4, Philadelphia, 1992, Lippincott.
3. Wied GL, Keebler CM, Koss LG et al, editors: Compendium on diagnostic cytology : Tutorials of Cytology, ed 7, Chicago, 1997, ASCP Press
4. Davey DD, Talkington S, Kannan V, et al: Cytopathology and the pathology resident. A survey of residency program directors. Arch Pathol Lab Med 1996; 120: 101-4
5. DeMay RM: The art and science of cytopathology. Chicago: ASCP Press, 1996: 464-74
6. Bonfiglio TA, Erozan YS: Gynecologic Cytopathology. Philadelphia 1997, Lippincott-Raven
7. Rosai J: Diagnostic Cytology in Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis, 1996, Mosby
8. Bibbo M: Comprehensive Cytopathology, Philadelphia, 1996, Saunders
9. Stanley MW, Löwhagen T: Fine Needle Aspiration of Palpable Masses, Boston, 1993, Butterworth-Heinemann
10. Cartwright DM, Howell LP: Intraoperative Cytology as an Elective Surgical Procedure. Acta Cytologica 1993, 37 (3): 280-6
11. Fowler LJ, Valente PT, Schantz HD: Cell Block Techniques and Immunocytochemistry. Diagn Cytopathol 1996, 14: 281
12. Gray W: Diagnostic Cytopathology, Edinburgh, 1995, Churchill-Livingstone
13. Ramzy Í: Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Ed:2, Hong Kong, 2001, McGraw-Hill
14. Kini SR: Çolor Atlas of Differential Diagnosis in Exfoliative and Aspiration Cytopathology, Maryland, 1999, Lippincott Williams& Wilkins
15. The Organization and Methodology of Cytology Laboratories: Report on a working group, Regional Office of Europe, World Health Organization; Kopenhagen, 1976, WHO
16. Kaminsky D: Improving Organizational Performance: Looking inward to find the future. ASC Bull 1996; 33: 73-4
17. Marty JJ: Fine Needle Aspiration Cytology. ADVANCE for medical laboratory professionals, May 1994
18. Ng ABP: The Future is Coming-Only you can decide where it is going. Acta Cytologica 1981, 25 (6): 593-8
19. Haber SL. Kaiser Permanente: An Insiders View of the Practice of Pathology in an HMO Hospital based Multispecialty Group. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 646-49
20. Bulletin of the Royal College of Pathologists, London, April 1997: 1-3
21. Mody DR, Davey DD, Kline TS: " Workload Limits" and CLIA 88 in the 1990's: How much is too much? or too little?. Diagnostic Cytopathology 1997, 16 (1): Editorial
22. Yener Erozan, Kişisel Yazışma, 1999
23. Hajdu SI: The Value and Limitations of Aspiration Cytology in the Diagnosis of Primary Tumors, the international symposium by correspondence. Acta Cytologica 33 (6): 741- 89
24. Ng ABP: Current Status of Practice and Training in Cytology, A survey of cytology training in pathology training programs. AJCP 1980, 73 (2): 217- 31
25. Rasmussen K, Kent TH: Evaluation of Resident-in-Training Examination in Cytopathology. Acta Cytol 1981, 25: 684- 9
26. Frost JK: Education and Training of the Pathologists in Cytopathology. Acta Cytol 1977, 21: 661- 65
27. Schumann GB, Genack LA: A Model Core Residency Training Program in Cytopathology. Lab Med 1986, 17: 278- 81
28. Coleman DV; Ormerod MB: Tumor Markers in Cytology. In Advances in Clinical Cytology. 2 nd vol, ed. by LG Koss, DV Coleman. New York, Masson, 1984: 33-47
29. Friend SH, Dryja TP, Weinberg RA: Oncogenes and Tumor-suppressing Genes. N Eng J Med 318: 618-22, 1988
30. Skoog L, Humla S, Isaaksson S, Tani E: Immunocytochemical Analysis of Receptors for Estrogen and Progesterone in Fine Needle Aspirates from Human Breast Carcinomas. Diagn Cytopathol 1990 (6): 95-8

31. Wachtel EG, Hudson EA: The Usefulness of Cytology, *British Journal of Hospital Medicine*, March 1980: 256- 65
32. Hauptmann S, Dietel M, Simoes SM: *Surgical Pathology Update 2001*, Berlin, 2001, ABW.Wissenschaftsverlag
33. Abati A, Sanford JS, Fetsch P, et al: Fluorescence in Situ Hybridization (FISH): a user's guide to optimal preparation of cytologic specimens. *Diagn Cytopathol* 1995, 13: 486-92
34. Abstract Book: 14th International Congress of Cytology, Amsterdam, 2001, IAC
35. Greiner TC: Polymerase Chain Reaction: uses and potential applications in cytology. *Diagn Cytopathol* 1992, 8: 61-5
36. Yazdi HM, Dardick I: *Guides to Clinical Aspiration Biopsy, diagnostic immunocytochemistry and electron microscopy*. New York, 1992, Igaku-Shoin,
37. Wied GL, Bartels PH, Bibbo M: *Image Analysis in Quantitative Cyto- and histopathology*. *Hum Pathol* 1989, 20: 549-71
38. Moriarty AT, Wiersema L, Snyder W, et al: Immunophenotyping of Cytologic Specimens by Flow Cytometry. *Diagn Cytopathol* 1993, 9: 252-58
39. Suen et al. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for Fine Needle Aspiration Procedure and Reporting- The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol* 1997, 17: 239-47
40. Erozan YS: Quality Control in Cytopathology. *Clin Lab Med* 1986, 6: 707- 13
41. Melamed MR: Quality control in Cytology Laboratories. *Gynecol Oncol* 1981, 12: 206- 11
42. Wied GL: Quality Control Standards for Laboratories and Cytotechnology Registration. *Acta Cytol* 1970, 14: 557
43. Bonfiglio TA: Quality Assurance in Cytopathology: Recommendations and ongoing Q. assurance activities of the American Society of Clinical Pathologists. *Acta Cytol* 1989, 33: 431-33
44. College of American Pathologists: *Surgical Pathology/ Cytopathology Quality Assurance, a Manual*. Skokie, 1988, IL
45. Parker JA: Education and Training for Cytopathologists: Its role in quality assurance. *Acta Cytol* 1989, 33: 448-50
46. Wied GL: Editorial and Letters to the Editor: Quality assurance measures in cytopathology. *Acta Cytol* 1988, 32: 913- 39
47. Cohen MB, Perez-Reyes N, Stoloff AC : The Status of Residency Training in Cytopathology. *Diagnostic Cytopathology* 1995, 12 (2): 186-87
48. Inhorn SI, Shalkham JE, Mueller GB: Quality Assurance Programs to Meet CLIA Requirements. *Diagn Cytopathol* 1994, 11: 195- 200
49. Lachowicz CM, Kline TS: Quality Improvement Principles in Cytopathology in: Critical issues in cytopathology. Kline TS, Nguyen GK, eds.. New York 1996, Igaku- Shoin: 42-61
50. Gupta PK, Erozan YS: *Cytopathology Laboratory Accreditation, with Special Reference to the American Society of Cytology Programs*. *Acta Cytol* 1989, 33: 443-47
51. Hoda RS, Gupta PK: Guidelines for Seeking and Offering Consultations in Cytopathology. *Diagnostic Cytopathology* 1997, 16 (4): 366-7
52. Suen KC: Guidelines and Standards. *Diagnostic Cytopathology* 1997, 16 (5): 381-2
53. Linsk JA: Aspiration Cytology in Sweden, The Karolinska Group. *Diagnostic Cytopathology* 1985, 1 (4): 332-5
54. Coulson WF: Aspiration Biopsy Cytology in Tumor Diagnosis, the pathologists view. *UCLA Cancer Conference Bulletin* 1979: 3-4
55. Saunders G, Lakra Y, Libcke J: Comparison of Needle Aspiration Cytologic Diagnosis with Excisional Biopsy Tissue Diagnosis of Palpable Tumors of the Breast in a Community Hospital. *SURGERY, Gynecology & Obstetrics*, 1991, 172: 437-40
56. Celasun B: SNOMED, Tıp ve Veterinerlik Terimleri Dizini , 1999, Ankara
57. Fox CH: Innovation in Medical Diagnosis- The Scandinavian curiosity. *The Lancet* 1979, June 30: 1387-8
58. Powers CN: Academic Cytopathology-A Specialty in Transition. *Diagnostic Cytopathology* 1995, 13 (3). 189- 191
59. Stanley MW: Who Should Perform Fine Needle Aspiration Biopsies? *Diagnostic Cytopathology, consultation corner* 1990, 6 (3): 215- 7

60. Cohen M, Miller TR, Gonzales JM, et al: Fine Needle Aspiration Biopsy- Perception of physicians at an academic medical center. Arch Pathol 1986, 110 : 813-7
61. Silverberg S: Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, 1996
62. Geisinger KR, Silverman JF: Fine Needle Aspiration Cytology of Superficial Organs and Body Sites. New York, 1999, Churchill- Livingstone
63. Silverman JF, Finley JL, O'Brien KF, et al: Diagnostic Accuracy and Role of Immediate Interpretation of Fine Needle Aspiration Biopsy Specimens from Various Sites. Acta Cytologica 1989, 33 (6): 791-6
64. Ünal G, Ünal H: Meme Hastalıkları, İstanbul, 2001, Nobel Tıp
65. XIX International Congress of the International Academy of Pathology- long course: fine needle aspiration cytology and its correlations to histopathology. 1992, Madrid: 26-8, IAC
66. Wakely PE, Kardos TF, Frable WJ: Application of Fine Needle Aspiration Biopsy to Pediatrics. Hum Pathol 1988, 19: 1383-6
67. Frable WJ: Needle Aspiration Biopsy- Past, Present, and Future. Hum Pathol 20, 1989 : 504-17
68. Remzy İ: Baylor College of Medicine Cytopathology Fellowship Program. 1997, Texas The Methodist Hospital
69. Erozan YS, Bonfiglio TA: Fine Needle Aspiration of Subcutaneous Organs and Masses. New York, 1996, Lippincott- Raven
70. Anderson GH, Flynn KJ, Hickey LA, et al: A Comprehensive Internal Quality Control system for a large cytology laboratory. Acta Cytologica 1987, 31 (6): 895-9
71. Thompson DW: Canadian Experience in Cytology Proficiency Testing. Acta Cytologica 1989, 33(4): 484-6
72. Kişisel gözlem: Yazarın kendisi Karolinska Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Sitopatoloji Seksiyonunda Tübitak Bilim Bursu ile 5 ay görevlendirilmiştir; 1997
73. Murrell DS, Melcher DH: The Role of Aspiration Cytology in a Radiotherapy and Oncology centre. Clinical Radiology 1982, 34: 337-40
74. Husain OAN, Butler EB: Cytopathology in the United Kingdom: 1854 to the Present. Diagn. Cytopathol. 2000, 22: 203-206
75. Cytopaths: Cytology, Italian Style. Acta Cytologica 1996, 40 (2): 1-3
76. Cytopaths: The International Academy of Cytology: 40 years of Continuous Growth. 1997, 41(5)
77. Cytopaths: Light source. 2000, 44 (2)
78. Levy E: Requirements for Specialization in Cytopathology. Acta Cytologica 1979, 23 : 173
79. Cytopaths: The International Academy of Cytology: 40 years of Continuous Growth. 1997, 41(5)
80. Orell SR, Sterrett GF: Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. Ed:2, Hong Kong, 1993, Churchill Livingstone
81. Ng Alan: Kişisel görüşme, Chicago, 2000
82. Luthra U: Diagnosing Cytology Towards the 21 Century: The Indian perspective, Cytopaths, 1999, 43 (4)
83. Muhsin AUM: Development of Cytopathology in Bangladesh, Cyto Paths, 2001, 45 (3):
84. Raab SS: Cytopathology in the Republic of Vietnam. Acta Cytologica 1996, 40 (3): 541-5
85. Gauthier D, Meisels A: Canada-China Project, Cyto Paths, 1999, 43 (2)
86. Shabalova IP, Sokolova VK: Clinical cytology in Russia. Cytopathology 1996, 7: 54-5
87. Frable WJ: The Future of Cytopathology in the Academic Medical Center. Diagn Cytopathol 1993, 9: 133-4
88. Young NA: Can Academic and Nonprofit Cytology Laboratories Survive? Should they? Diagn Cytopathol 1997, 16 (6): 473-5
89. Young NA: Potential Impact of Laboratory on the Practice of Cytopathology. ASC Bulletin 1996, 33: 79
90. Tuncer İ: Türkiye Patoloji Dernekleri: 2000'li yıllarda Türkiye'de Patoloji Çalışma Grupları Toplantısı, 1996, Adana
91. Ministry of Health, Turkey, Department of Cancer Control, Cancer Prediagnosis & Research Centers Project submitted to EU, 1996, Ankara.
92. Sarıaloğlu F, Çevik N, Kınay M, et.al: 21. Yüzyıla Girenken Kanserde Ulusal Sorunlarımız, XIII. Ulusal Kanser Kongresi Ön Raporu, Ankara, 1999, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Vakfı

11. SİTOPATOLOJİ İLE İLGİLİ İNTERNET SİTE ADRESLERİ

IAC

www.cytology-iac.org

OUATE (EFCS)

<http://crsg.ubc.kun.nl/quate/efcs/EFCS>

ASC Bülteni

<http://www.cytol.com/news/asc.contents.htm>

www.cytopathology.org

Acta Cytologica

<http://www.acta-cytol.com>

Diagnostic Cytopathology

<http://www.interscience.wiley.com/jpages/8755-1039/>

Analytical Cellular Pathology(ACP)

<http://www.esacp.org/acp.htm>

Analytical and Quantitative Cytology and Histology

<http://www.aqch.com>

Image Gallery of Clinical Cytology

<http://zytologie.schenk.de>

ESP- working group

fernando.schmitt@ipatimup.pt

Bethesda 2001

<http://bethesda2001.cancer.gov>