

مقایسه کفایت نمونه‌های تهیه شده از ندول تیروئیدی به روش نمونه‌گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون، بدون آسپیراسیون و استفاده توام از دوروش

ژیلا ترابی زاده (M.D.)⁺ زهرا کاشی (M.D.)^{**} فرشاد نقش وار (M.D.)^{*}عذرا اخی (M.D.)^{**} محمدحسین شهیدی (M.D.)^{***} علیرضا خلیلیان (Ph.D.)^{****}

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های تیروئید یکی از مهم‌ترین بیماری‌های غدد مترشحه داخلی به شمار می‌رود. نمونه‌گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) غده تیروئید به عنوان اولین قدم بررسی ندول‌های تیروئید شناخته شده است. کفایت نمونه‌های به دست آمده، برای تشخیص صحیح آسیب شناسی ضایعات گرهی اهمیت ویژه‌ای داشته و یکی از مهم‌ترین مسائلی که بر کفایت نمونه تاثیر می‌گذارد، صدمه و خونریزی بافتی ناشی از آسپیراسیون در انجام FNA است. به نظر می‌رسد با استفاده از نمونه‌گیری سوزنی ظریف بدون آسپیراسیون (FNNA) این مشکل تاحدی برطرف خواهد شد. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه کفایت نمونه‌های تهیه شده از ندول‌های تیروئیدی به دو روش FNA و FNNA بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش توصیفی-تحلیلی، بر روی ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به گره تیروئید مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی (ره) ساری، در سال ۸۶-۸۵ انجام شده است. برای هر یک از بیماران پس از معاینه و شرح حال دقیق و انجام سونوگرافی تیروئید، نمونه‌گیری به هر دو روش FNA و FNNA در یک زمان و توسط یک متخصص انجام شد. سپس میزان کفایت نمونه‌ها در هر دو روش‌ها بر اساس پنج معیار مربوط به سیستم امتیازدهی مایر (Mair scoring system) توسط یک متخصص آسیب شناسی مورد بررسی قرار گرفت. کلیه اطلاعات جمعیت شناختی و نتایج سونوگرافی، اندازه و تعداد گره، خونریزی زمینه‌ای، میزان سلولاریته، میزان استحاله سلولی، درجه صدمه سلولی و حفظ اجزاء سلولی و همچنین مجموع امتیازات حاصله ثبت شد. با استفاده از نرم‌افزار SPSS (11) و آزمون آماری ویلکاکسون، دو روش از نظر کفایت نمونه مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۲۰۰ بیمار شامل ۱۸۹ نفر زن (۹۴٪ درصد) و ۱۱ نفر مرد (۵٪ درصد) با میانگین سنی $43/36 \pm 12/3$ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. بررسی سلول شناسی نمونه‌ها نشان داد که در مجموع در روش FNA، ۲۶ مورد (۱۳٪ درصد) از نمونه‌ها نامناسب برای تشخیص، ۹۷ مورد (۴۸٪ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت و ۷۷ مورد (۳۸٪ درصد) مناسب و با کفایت بالا بودند. در روش FNNA نیز ۳۲ مورد (۱۶٪ درصد) از نمونه‌ها نامناسب برای تشخیص، ۹۶ مورد (۴۸٪ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت و ۷۲ مورد (۳۶٪ درصد) مناسب و با کفایت بالا بودند. با استفاده توام از دو روش FNA و FNNA در ۹ مورد (۴٪ درصد) نمونه غیر قابل تشخیص و در ۱۹۱ مورد (۹۵٪ درصد) نمونه به دست آمده مناسب برای تشخیص بود و این اختلاف در مقایسه با هر کدام از روش‌ها به تنهایی، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/0001$). میانگین مجموع امتیازات متغیرها در روش FNA $5/82 \pm 2/3$ و در FNNA $5/70 \pm 2/4$ بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین در هیچ یک از متغیرها نیز اختلاف بین دو روش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

استنتاج: در مطالعه حاضر برتری استفاده از روش FNNA نسبت به FNA مشاهده نشد با این حال به نظر می‌رسد استفاده توام از دو روش نمونه‌گیری FNA و FNNA، کارایی نسبتاً خوبی در تشخیص آسیب شناسی ضایعات تیروئید داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: تیروئید، ندول، نمونه‌گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون، نمونه‌گیری سوزنی ظریف بدون آسپیراسیون

این تحقیق طی شماره ۱۱-۸۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

⁺ **مؤلف مسئول:** دکتر ژیلای زاده- ساری، بیمارستان امام، بخش پاتولوژی

^{*} متخصص پاتولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

^{**} فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ^{***} دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

^{****} استاد آمار زیستی مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری و گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۷/۱۷ تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۵

مقدمه

یکی از شایع ترین علل مراجعه بیماران به درمانگاه، خصوصاً در مانگاه های غدد مترشحه داخلی، بیماری های تیروئید، خصوصاً ضایعات گرهی منفرد یا متعدد آن می باشد که ممکن است در حین معاینه دقیق، کشف شده یا به وضوح آشکار باشند. میزان شیوع گره های تیروئیدی در آمریکای شمالی، براساس معاینه در مطالعات همه گیری شناسی، از ۴ تا ۷ درصد گزارش شده است (۲،۱). در کشور ما نیز شیوع گره های تیروئیدی در مردان ۳ درصد، در زنان ۸/۳ درصد و به طور کل حدود ۵/۹ درصد گزارش شده است (۳). این ندول ها حتی در مناطقی با گواتر اندمیک، شایع تر بوده و شیوع آن حدوداً به ۲/۵ برابر می رسد (۴-۶). از میان تشخیص های افتراقی عمده ی ندول های تیروئید مانند گواتر گرهی خوش خیم، گره سمی و نئوپلاسم های خوش خیم و بدخیم، گروه آخر به عنوان یکی از احتمالات تشخیصی، بیش از همه توجه پزشک و بیمار را به خود معطوف می دارد (۸،۷). شیوع بدخیمی در گره های تیروئیدی بین ۱ تا ۱۰ درصد از موارد ذکر شده است (۹). مطالعات همه گیری شناسی حاکی از آن است که شیوع سرطان های تیروئیدی از ۲۰ سال گذشته به تدریج رو به افزایش است (۱۱،۱۰).

نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون FNA^۱، امروزه به عنوان اولین قدم در بررسی گره های تیروئیدی پذیرفته شده است (۱۲-۱۴). در مطالعات مختلف، این روش از حساسیتی در حدود ۶۵-۹۸ درصد و ویژگی ۷۲-۱۰۰ درصد برخوردار بوده است (۱۵).

هدف اصلی FNA کشف ضایعات بدخیم تیروئید یا آن گروه از بیماری های این عضو است که درمان قطعی آنها نیازمند جراحی است (۱۶). استفاده از آن از روش های دیگر مقرون به صرفه تر می باشد، و کارآیی خود را به عنوان یک روش ساده و قویاً موثر اثبات

نموده است (۱۶). و تمام گروه های سنی از قابلیت اطمینان یکسانی برخوردار است (۱۷).

طبیعتاً کفایت نمونه های به دست آمده در این روش، از اهمیت عمده ای برای تشخیص صحیح آسیب شناسی ضایعات گرهی برخوردار است (۱۸). قابل ذکر است کفایت کمی و کیفی نمونه ها خود به عوامل متعددی، از جمله مهارت پزشک متخصص در انجام FNA، اندازه سر سوزن و غیره بستگی دارد. یکی از مهم ترین مسائلی که بر کفایت نمونه تاثیر می گذارد، صدمه و خونریزی بافتی ناشی از انجام FNA است. از آن جا که بافت تیروئید یک بافت پر عروق است، فرو بردن سوزن نمونه گیری باعث خونریزی های کوچک داخل پارانشیمی می شود. در روش سنتی FNA، این خون به طور فعال و از طریق مکش به داخل سوزن کشیده شده و به رقیق شدن نمونه، آسیب سلول ها و تخریب اجزای ساختمانی به دست آمده در نمونه منجر می شود (۱۹).

برای رفع این نقص، اولین بار Briffod در سال ۱۹۸۲ در پی گیری توده های سرطانی پستان و پس از آن Santos در سال ۱۹۸۸ بر روی ضایعات گرهی تیروئید اقدام به تهیه نمونه، با استفاده از سوزن ظریف و بدون آسپیراسیون FNNA^۲ نمودند (۲۰،۱۹). در این روش، نمونه سلول تنها براساس فشار موئینگی به داخل سوزن و انتهای آن کشیده می شود (۱۹). این روش به دفعات و برای نمونه برداری از توده های نقاط مختلف بدن از قبیل چشم، کبد، پستان و تیروئید مورد استفاده قرار گرفته است (۲۱-۲۴). بعد از آن مطالعات دیگری نیز انجام شد که نتایج ضد و نقیضی را در مقایسه دو روش FNA و FNNA ارائه داد. نتایج آماری نشان دهنده تفاوت عمده بین دو روش، در بعضی مطالعات (۲۵)، و عدم وجود تفاوت قابل توجه در بعضی دیگر بودند (۲۶).

2. Fine Needle Non Aspiration

1. Fine Needle Aspiration

از نقائص این مطالعات و علل ضد و نقیض بودن نتایج آن‌ها می‌توان به تعداد کم نمونه در بعضی از آن‌ها (۲۷)، ناهمگون بودن ضایعات گروه مورد بررسی در بعضی دیگر، به عنوان مثال، بررسی توام ضایعات منتشر و گره‌ای تیروئید (۲۸) یا بررسی همزمان ضایعات اندام‌های مختلف (۲۶، ۲۵)، یا تعیین محدوده برای اندازه ضایعات گرهی مورد بررسی، مثلاً در محدوده ۴-۱ سانتی‌متر و ایجاد آسیب (Trauma) عمدی در حین نمونه‌برداری (۲۹)، یا استفاده از ابزار کمکی برای انجام FNA (۲۰) اشاره نمود.

با توجه به نقائص و تناقضات موجود در مطالعات گذشته و در کنار آن‌ها وجود مزایای بالقوه روش FNNA، از جمله راحت‌تر بودن کار با سر سوزن به تنهایی (۳۰)، پذیرش بهتر این روش توسط بیماران (۳۱)، ایجاد صدمه بافتی کم‌تر در حین نمونه‌برداری (۳۱، ۲۵)، این مطالعه به منظور مقایسه این روش با روش FNA در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه به روش توصیفی-تحلیلی ۲۰۰ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد بیمارستان امام خمینی (ره) ساری که گره تیروئید آنها با سونوگرافی تأیید شده بود، پس از اخذ رضایت وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است که کلیه مراحل تحقیق در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به تصویب رسیده است. تنها معیار خروج، استفاده داروهای ضد انعقاد توسط بیمار بوده است، که ممکن است خطر ایجاد هماتوم را به دنبال دستکاری سوزنی ضایعه تیروئید به همراه داشته باشد.

پس از گرفتن شرح حال و معاینات اولیه هر یک از بیماران توسط پزشک فوق تخصص غدد مورد معاینه از نظر اندازه و قوام گره قرار گرفتند هر دو روش نمونه‌گیری

در یک زمان و توسط یک متخصص انجام شد. در صورت وجود گره منفرد از همان گره و در صورت وجود ضایعات گرهی متعدد از گره غالب با خصوصیات متفاوت از دیگر گره‌ها نمونه‌برداری صورت گرفت. ترتیب انجام FNA و FNNA در بیماران به این صورت بود که در یک بیمار ابتدا FNA و سپس FNNA انجام می‌شد و در بیمار بعد عکس این عمل انجام می‌گرفت، برای انجام FNA سرنگ ۱۰ سی‌سی را با سر سوزن نمره ۲۵ همراه با استفاده از مکش به میزان ۵ سی‌سی به کار برده و برای انجام FNNA تنها از سر سوزن نمره ۲۵ و بدون انجام آسپیراسیون استفاده شد. در روش FNNA سر سوزن مستقیماً و در حالی که بین انگشتان شست و اشاره نگاه داشته شده به تعداد ۲ تا ۴ دفعه برای گره‌های کوچک‌تر از ۲ سانتی‌متر و ۴ تا ۶ بار برای گره‌های بزرگ‌تر از ۲ سانتی‌متر به داخل گره فروبرده می‌شد.

پس از انجام هر یک از دو روش FNA و FNNA، به تعداد حداقل ۲ و حداکثر ۵ گسترش توسط متخصص مربوطه تهیه و گسترش‌های مربوطه توسط یک تکنسین به روش‌های پاپانیکولائو و گیمسارنگ آمیزی شد.

تنها برای رنگ‌آمیزی به روش پاپانیکولائو از فیکساتور و آن هم از اتانول ۹۶ درجه استفاده شد. در حین انجام FNA یا FNNA در صورتی که توده کیستیک بوده و از آن کلونید یا خون خارج می‌شد، ابتدا مایع مزبور به طور کامل تخلیه و جهت ساینو سائتریفور و بررسی تشخیصی ارسال می‌گردید. در این موارد پس از تخلیه کیست، در صورت وجود مناطق توپر، مجدداً هر دو روش برای نمونه‌گیری استفاده می‌شد.

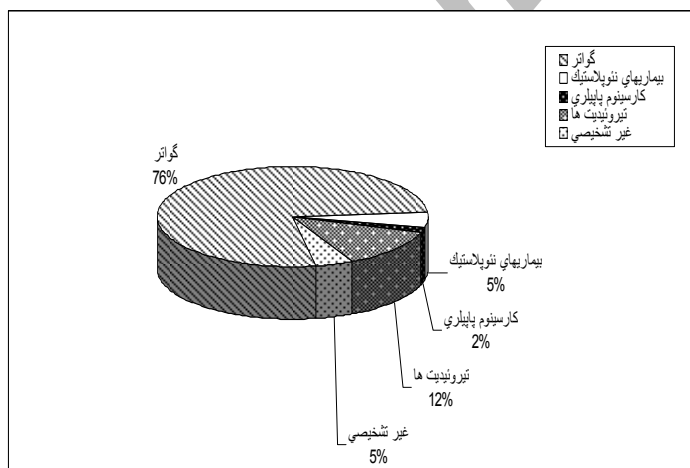
اسلایدهای تهیه شده توسط یک متخصص آسیب‌شناسی و بدون اطلاع وی از این که نمونه به کدامیک از دو روش تهیه شده است، بررسی شد. در حین بررسی، گسترش‌ها بر اساس پنج معیار مربوط به سیستم امتیازبندی مایر Mair scoring system (۲۶) با هم مقایسه شدند (جدول شماره ۱). این پنج معیار شامل موارد زیر بوده است:

جدول شماره ۱: روش امتیاز بندی کفایت نمونه

معیار	توصیف	امتیاز
پوشش خون یا لخته	زیاد؛ تشخیص امکان پذیر نیست	۰
	متوسط؛ تشخیص امکان پذیر است	۱
	کم؛ تشخیص به راحتی امکان پذیر است	۲
میزان سلولاریته	فقدان یا حد اقل؛ تشخیص امکان پذیر نیست	۰
	جهت تشخیص کافی است	۱
	تشخیص به راحتی امکان پذیر است	۲
میزان دژنراسیون سلولی	شدید؛ غیر قابل تشخیص	۰
	متوسط؛ تشخیص امکان پذیر است	۱
	خفیف؛ تشخیص به راحتی امکان پذیر است	۲
میزان ترومای سلولی	شدید؛ غیر قابل تشخیص	۰
	متوسط؛ تشخیص امکان پذیر است	۱
	خفیف؛ تشخیص به راحتی امکان پذیر است	۲
حفظ اجزاء سلولی	فقدان یا حد اقل؛ غیر قابل تشخیص	۰
	متوسط؛ برخی اجزاء ساختمانی حفظ شده اند و قابل تشخیص اند	۱
	اجزاء ساختمانی به خوبی حفظ شده اند و به آسانی قابل تشخیص اند	۲

یافته ها

در این مطالعه ۲۰۰ بیمار تحت نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) و بدون آسپیراسیون (FNNA) گره تیروئیدی قرار گرفتند که ۱۸۹ نفر از آنها زن (۹۴/۵ درصد) و ۱۱ نفر مرد (۵/۵ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران $43/36 \pm 12/3$ سال بود. در ۱۹۱ نفر (۹۵/۵ درصد) از بیماران سلول شناسی گره تیروئید، تشخیص داده شد و در ۹ نفر (۴/۵ درصد) نمونه برای تشخیص کافی نبود (جدول شماره ۲). ۱۱۴ نفر (۵۷ درصد) از بیماران گره منفرد و ۸۶ نفر (۴۳ درصد) گره های متعدد تیروئیدی داشتند. در ۱۲ مورد (۶ درصد) قوام گره تیروئید در لمس نرم و در ۱۷۳ مورد (۸۶/۵ درصد) سفت و در ۱۵ مورد (۷/۵ درصد) نیز سخت بوده است. از نظر اندازه گره تیروئیدی ۴ مورد (۲ درصد) زیر یک سانتی متر، ۱۴۸ مورد (۷۴ درصد) بین ۱-۴ سانتی متر و ۴۸ مورد (۲۴ درصد) بیش از ۴ سانتی متر بودند. نتایج حاصل از بررسی آسیب شناسی نمونه ها در نمودار شماره ۱ خلاصه شده است.



نمودار شماره ۱: توزیع انواع تشخیص های سیتولوژی در نمونه برداری تیروئیدی در بیماران تحت مطالعه به تفکیک جنس و تعداد گره تیروئیدی.

۱- خون زمینه یا وجود لخته، ۲- میزان سلولاریته، ۳- میزان استحاله سلولی، ۴- درجه صدمه سلولی، ۵- حفظ اجزای ساختمانی (از قبیل زوائد پاپیلاری یا فولیکول ها). در نهایت به اسلایدها بر اساس یک سیستم امتیازدهی تجمیعی و بین صفر تا ده امتیاز داده شد و اسلایدهای امتیاز داده شده در یکی از سه گروه زیر قرار گرفتند: نامناسب برای تشخیص: (۰ تا ۲ امتیاز)، مناسب برای تشخیص و با کفایت: (۳ تا ۶ امتیاز)، مناسب برای تشخیص و با کفایت بالا: (۷ تا ۱۰ امتیاز).

کلیه اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، اندازه گره، تعداد گره (منفرد یا متعدد بودن)، نتایج سونوگرافی، خونریزی زمینه ای، میزان سلولاریته، میزان استحاله سلولی، درجه صدمه سلولی و حفظ اجزاء سلولی و همچنین مجموع امتیازات حاصل در هر دو روش FNA و FNNA در چک لیست جمع آوری شد.

سپس کلیه داده ها وارد رایانه شد و با استفاده از نرم افزار SPSS (11) دو روش از نظر کفایت نمونه با آزمون آماری ویلکاکسون (Wilcoxon Signed Rank Test) مورد مقایسه قرار گرفتند. در ضمن سطح معنی داری آزمون در حد $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

در استفاده از روش FNA در ۱۷۴ مورد (۸۷ درصد) نمونه به دست آمده مناسب برای تشخیص و در ۲۶ مورد (۱۳ درصد) غیر قابل تشخیص و در روش FNNA ۱۶۸ مورد (۸۴ درصد) تشخیصی و ۳۲ مورد (۱۶ درصد) غیر قابل تشخیص بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. با استفاده توام از دو روش FNA و FNNA در ۹۱ مورد (۴/۵ درصد) نمونه غیر قابل تشخیص و در ۱۹۱ مورد (۹۵/۵ درصد) نمونه به دست آمده مناسب برای تشخیص بوده است و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/0001$) (جدول شماره ۳ و ۴).

جدول شماره ۳: توزیع بیماران تحت مطالعه بر حسب مناسب بودن نمونه جهت تشخیص در دو روش نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) و بدون آسپیراسیون (FNNA) و استفاده توام از FNA و FNNA.

	استفاده توام FNNA و FNA	FNNA	FNA
تشخیصی	۱۹۱ (۹۵/۵٪)	۲۶ (۱۳٪)	۱۷۴ (۸۷٪)
غیر قابل تشخیص	۹ (۴/۵٪)	۳۲ (۱۶٪)	۲۶ (۱۳٪)

جدول شماره ۴: توزیع بیماران تحت مطالعه بر حسب مناسب بودن هر یک از معیارها در دو روش نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) و بدون آسپیراسیون (FNNA).

معیار	FNNA	FNA	P value
پوشش خون یا لخته			
مناسب جهت تشخیص	۲۰۰ (۱۰۰٪)	۱۹۹ (۹۹/۵٪)	۱/۰۰
نامناسب جهت تشخیص	۰	۱ (۰/۵٪)	
میزان سلولارینه			
مناسب جهت تشخیص	۱۶۷ (۸۳/۵٪)	۱۶۸ (۸۴٪)	۱/۰۰
نامناسب جهت تشخیص	۳۳ (۱۶/۵٪)	۳۲ (۱۶٪)	
میزان دژنراسیون سلولی			
مناسب جهت تشخیص	۱۴۰ (۷۰٪)	۱۵۵ (۷۷/۵٪)	۰/۰۶
نامناسب جهت تشخیص	۶۰ (۳۰٪)	۴۵ (۲۲/۵٪)	
میزان ترومای سلولی			
مناسب جهت تشخیص	۱۴۲ (۷۱٪)	۱۵۴ (۷۷٪)	۰/۱۲
نامناسب جهت تشخیص	۵۸ (۲۹٪)	۴۶ (۲۳٪)	
حفظ اجزاء سلولی			
مناسب جهت تشخیص	۱۲۴ (۶۲٪)	۱۲۰ (۶۰٪)	۰/۷۴
نامناسب جهت تشخیص	۷۶ (۳۸٪)	۸۰ (۴۰٪)	

میزان کفایت نمونه در گره‌های تیروئیدی زیر ۱ سانتی‌متر (۴ مورد)، در روش FNA، در ۲ مورد (۵۰ درصد) تشخیصی و با کفایت، و در ۲ مورد (۵۰ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۱ مورد (۲۵ درصد) تشخیصی و با کفایت، و در ۳ مورد (۷۵ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا گزارش شد. در گره‌های ۱-۴ سانتی‌متر (۱۴۸ مورد)، در روش FNA ۱۷ مورد (۱۱/۵ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۷۱ مورد (۴۸ درصد) تشخیصی و با کفایت، و ۶۰ مورد (۴۰/۵ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۲۷ مورد (۱۸/۲ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۷۳ مورد (۴۹/۳ درصد) تشخیصی و با کفایت، و در ۴۸ مورد (۳۲/۵ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا گزارش شد. در گره‌های تیروئیدی بزرگ‌تر از ۴ سانتی‌متر (۴۸ مورد)، ۹ مورد (۱۸/۸ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۲۶ مورد (۵۴/۱ درصد) تشخیصی و با کفایت، ۱۳ مورد (۲۷/۱ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۶ مورد (۱۲/۵ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۲۲ مورد (۴۵/۸ درصد) تشخیصی و با کفایت، ۲۰ مورد (۴۱/۷ درصد) تشخیصی و با کفایت بالا گزارش شد.

میزان کفایت نمونه در گره‌های تیروئیدی با قوام نرم (۱۲ مورد)، در روش FNA، در ۲ مورد (۱۶/۷ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۸ مورد (۶۶/۶ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، ۲ مورد (۱۶/۷ درصد)، نامناسب و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۱ مورد (۸/۴ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۸ مورد (۶۶/۶ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، و در ۳ مورد (۲۵ درصد) مناسب و با کفایت بالا گزارش شد. در گره‌های با قوام سفت (۱۷۳ مورد)، در روش FNA ۲۱ مورد (۱۲/۱ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۸۷ مورد (۵۰/۳ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، و

امتیاز هیچیک از معیارهای مورد بررسی در سلول شناسی در گروه های گره تیروئیدی زیر ۴ سانتی متر و بالای ۴ سانتی متر در دو روش نمونه گیری FNA و FNNA اختلاف آماری معنی داری باهم نداشتند.

جدول شماره ۵: میانگین مجموع امتیاز معیارها در دو روش نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) و بدون آسپیراسیون (FNNA) در گره های تیروئیدی زیر ۴ سانتی متر و بالای ۴ سانتی متر.

اندازه گره	FNA (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	FNNA (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	P value
زیر ۱ سانتی متر	۶/۲۵ $\pm$ ۱/۷	۶/۵۰ $\pm$ ۲/۱	۰/۷۸
۱-۴ سانتی متر	۵/۹۱ $\pm$ ۲/۲	۵/۷۰ $\pm$ ۲/۴	۰/۴۲
بالای ۴ سانتی متر	۵/۵۰ $\pm$ ۲/۶	۵/۶۳ $\pm$ ۲/۳	۰/۶۶

جدول شماره ۲: میانگین امتیاز هریک از معیارها در دو روش نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) و بدون آسپیراسیون (FNNA) گره تیروئیدی در بیماران تحت مطالعه.

معیار	FNA (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	FNNA (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	P value
پوشش خون یا لخته	۱/۸۷ $\pm$ ۰/۳	۱/۹۱ $\pm$ ۰/۲	۰/۱۷
میزان سلولاریته	۱/۲۴ $\pm$ ۰/۷	۱/۲۱ $\pm$ ۰/۷	۰/۶۸
میزان دژنراسیون سلولی	۰/۹۴ $\pm$ ۰/۶	۰/۸۸ $\pm$ ۰/۶	۰/۲۸
میزان ترومای سلولی	۰/۹۸ $\pm$ ۰/۶	۰/۹۳ $\pm$ ۰/۷	۰/۲۸
حفظ اجزاء سلولی	۱/۱۹ $\pm$ ۰/۸	۰/۷۷ $\pm$ ۰/۶	۰/۴۸
مجموع نمره بندی	۵/۸۲ $\pm$ ۲/۳	۵/۷۰ $\pm$ ۲/۴	۰/۶۳

بحث

یکی از مشکلات اساسی در بررسی و تشخیص سلول شناسی گره های تیروئیدی تهیه یک نمونه مناسب جهت بررسی آسیب شناسی آن می باشد. نمونه گیری سوزنی ظریف با آسپیراسیون (FNA) یک تکنیک شایع در ارزیابی گره های تیروئید است که امروزه به عنوان اولین قدم در بررسی گره های تیروئید به کار می رود (۸). تهیه یک نمونه با بیشترین میزان سلول بافتی و اجزا سالم ساختمانی و کمترین میزان استحاله در یک زمینه شفاف و بدون خونریزی حائز اهمیت است (۹،۳۲). در روش FNA، با ورود یک سوزن ظریف به بافت پر عروق

۶۵ مورد (۳۷/۶ درصد) مناسب و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۳۳ مورد (۱۹/۱ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۸۳ مورد (۴۷/۹ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، و در ۵۷ مورد (۳۳ درصد) مناسب و با کفایت بالا گزارش شد. در گره های تیروئیدی با قوام سخت، (۱۵ مورد)، ۷ مورد (۴۶/۷ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، ۸ مورد (۵۳/۳ درصد) مناسب و با کفایت بالا و در روش FNNA نیز در ۲ مورد (۱۳/۳ درصد) نامناسب برای تشخیص، ۲ مورد (۱۳/۳ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت، ۱۱ مورد (۷۳/۴ درصد) مناسب و با کفایت بالا گزارش شد.

در سونوگرافی انجام شده از گره تیروئید در ۸۶ مورد (۴۳ درصد) توده کیستیک گزارش شد. در موارد کیستیک با استفاده از روش FNA، ۱۱ مورد (۱۲/۸ درصد) از نمونه ها نامناسب برای تشخیص، ۵۲ مورد (۶۰/۵ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت و ۲۳ مورد (۲۶/۷ درصد) مناسب و با کفایت بالا بودند. و با استفاده از روش FNNA نیز ۱۳ مورد (۱۵/۱ درصد) از نمونه ها نامناسب برای تشخیص، ۴۱ مورد (۴۷/۷ درصد) مناسب برای تشخیص و با کفایت و ۳۲ مورد (۳۷/۲ درصد) مناسب و با کفایت بالا بودند. در توده های کیستیک میانگین مجموع امتیازات متغیرها در روش FNA $2/1 \pm 5/33$ و در FNNA $2/2 \pm 5/67$ بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود.

بر اساس آنالیز آماری انجام شده، در گره های با اندازه زیر ۴ سانتی متر، میانگین مجموع امتیازات متغیرها در روش FNA $2/2 \pm 5/91$ و در FNNA $2/4 \pm 5/72$ بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود. از طرف دیگر در گره های بالای ۴ سانتی متر، نیز میانگین مجموع امتیازات متغیرها در روش FNA $2/6 \pm 5/50$ و در FNNA $2/3 \pm 5/63$ بود و بین دو روش اختلاف معنی داری از نظر آماری وجود نداشت (جدول شماره ۵). همچنین

تیروئید، خون از طریق مکش به داخل سوزن کشیده شده و این مساله نه تنها باعث رقیق شدن نمونه، بلکه منجر به آسیب سلول‌ها، تخریب اجزای ساختمانی و به هم خوردن ساختار سلولی نیز خواهد شد (۱۹). در روش جدید بدون آسپیراسیون نمونه برداری تیروئید (FNNA) ادعا می‌شود که تعداد سلول‌های به دست آمده بیش تر و اجزا ساختمانی سالم تر خواهد بود (۲۹). در مطالعه حاضر با توجه به نتایج به دست آمده هیچ تفاوتی بین دو روش FNA و FNNA از نظر خونریزی زمینه‌ای، میزان سلولاریته، استحاله سلولی، صدمه و حفظ اجزاء سلولی وجود نداشت و به عبارتی دو روش از نظر میزان کفایت نمونه در یک حد بوده‌اند. در مطالعه حدادی‌نژاد و همکاران (۲۰۰۳) که به بررسی مقایسه‌ای دو روش نمونه‌گیری FNA و FNNA در گره‌های تیروئید پرداختند، همانند مطالعه ما مشخص شد که روش FNNA هیچ‌گونه برتری نسبت به روش FNA در کیفیت نمونه به دست آمده از تیروئید ندارد (۲۹). در مطالعه آن‌ها نیز همانند مطالعه ما بررسی بر روی ۲۰۰ بیمار با دو روش صورت گرفت با این تفاوت که قبل از انجام نمونه‌گیری گره تیروئید به صورت عمودی تروماتیزه شده بود که این مساله می‌توانست به عنوان یک نقص اجرایی در انجام نمونه‌گیری به علت برهم زدن اجزا ساختمانی بافت باشد، با این حال در مطالعه ما نیز که هیچ صدمه‌ای به بافت تیروئید وارد نشد، نتایج مشابه به دست آمد. در مطالعه Kamal و همکاران (۲۰۰۲) نیز که به بررسی ۲۰۰ بیمار مبتلا به گره‌های تیروئیدی پرداخت، گزارش شد که در این بررسی هم، دو روش، اختلاف آماری معنی‌داری از نظر کیفیت نمونه به دست آمده باهم نداشتند. در این مطالعه همانند مطالعه ما پیشنهاد شد که استفاده از دو روش به‌طور توأم می‌تواند در تشخیص ندول‌های تیروئید کمک کننده باشد (۲۸).

در مطالعه Gosh و همکاران (۲۰۰۰) که بر روی ۱۶۰ مورد توده‌های سطحی و عمقی از نقاط مختلف بدن از جمله تیروئید، پستان، غدد لنفاوی و کبد صورت گرفت، گزارش شد که کیفیت نمونه‌های به دست آمده از روش FNNA بهتر از روش FNA بوده است ولیکن تعداد نمونه‌های ناکافی به دست آمده از روش FNNA بسیار بیش‌تر از FNA بود در این مطالعه همان‌طور که اشاره شد، نمونه‌های تهیه شده از بافت‌های مختلف بدن به دست آمده بود که این مساله می‌تواند یکی از علل اختلاف در نتایج به دست آمده نسبت به مطالعه ما باشد (۳۳).

مطالعه Rizvi و همکاران (۲۰۰۵) ثابت کرد که روش FNNA نتایج بهتری از نظر کیفیت نمونه به دست آمده نسبت به روش FNA داشته است در این روش ۱۶۰ بیمار با بزرگی غده تیروئید مورد بررسی قرار گرفتند (۳۴). یکی از علل تفاوت به دست آمده در این مطالعه با مطالعه ما می‌تواند به علت بررسی توأم ضایعات گره‌ای و منتشر در مطالعه Rizvi و همکاران (۲۰۰۵)، باشد در حالی که در مطالعه ما تنها ضایعات گره‌ای مورد بررسی قرار گرفتند.

در مطالعه حاضر کیفیت نمونه در اندازه‌های مختلف گره‌های تیروئیدی شامل زیر ۱ سانتی‌متر ۱ تا ۴ سانتی‌متر و بالای ۴ سانتی‌متر نیز در دو روش اختلاف واضحی باهم نداشت. به عبارتی اندازه گره تیروئیدی نیز در اختلاف کیفیت نمونه موثر نبوده است. همچنین کیفیت نمونه قوام گره شامل نرم و سفت و سخت نیز در کیفیت نمونه به دست آمده بی‌تاثیر بوده است؛ به طوری که در قوام نرم و سفت و سخت کیفیت نمونه در دو روش مشابه بود. در مطالعه حدادی‌نژاد و همکاران (۲۰۰۳) نیز در اندازه ۱-۴ سانتی‌متر و در قوام سفت و نرم کیفیت نمونه‌های به دست آمده در دو روش مشابه یکدیگر بود (۲۹).

استفاده از هر دو روش باهم در موارد مشکوک ندول‌های گره‌های، بسیار کمک کننده خواهد بود که البته به نظر می‌رسد، طراحی و انجام مطالعات وسیع‌تر با تعداد نمونه بیش‌تر و محدود کردن بررسی بر روی انواع خاصی از ضایعات تیروئید برای دستیابی به نتایج دقیق و مطلوب‌تر، لازم و ضروری است. در پایان از کلیه همکارانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند و همکاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران در تصویب این طرح، کمال تشکر را داریم.

Reference

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69(3): 537-40.
2. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313(7): 428-36.
3. Azizi F. Guide for diagnosis and treatment of thyroid nodules. *Guidelines collection for diagnosis and treatment of endocrine glands diseases and metabolism*. First edition; 1383: 21-4.
4. Azizi F, Mirreslami M, Azizi M. Effect of thyroxin therapy on the size of cold thyroid nodules in patients from Iodine deficient area. *Med J Islamic Republic of Iran* 1992; 6(3): 161-5.
5. Azizi F, Kimiagar M, Nafarabadi MT. Current status of Iodine deficiency disorders in the Islamic Republic of Iran. *EMR Health Service J* 1990; 8: 23-7.
6. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules *Endocr Pract.* 1995; 1(6): 410-7.
7. Sternberg S. *Diagnostic surgical pathology*. 3th edition; Vol 1: 535.
8. Larijani B, Aghakhani S, Khajeh-Dini H, Baradar- Jalili R. Clinico- pathological features of thyroid cancer as observed in five referral hospitals in Iran-a review of 1177 cases. *Acta oncol* 2003; 42(4): 334-7.
9. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(1): 44-9.
10. Deandrea M, Gallone G, Veglio M, Balsamo A, Grassi A, Sapelli S, et al. Thyroid cancer histotype changes as observed in a major general hospital in a 21-year period. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(2): 52-8.

11. Reynolds P, Elkin EP, Layefsky ME, Lee GM. Cancer in California school employees, 1988-1992. *Am J Ind Med* 1999; 36(2): 271-8.
12. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003; 9(2): 128-36.
13. Kini U, Buch A, Bantwal G. Role of FNA in the medical management of minimally enlarged thyroid. *Diagn Cytopathol* 2006; 34(3): 196-200.
14. Basolo F, Ugolini C, Proietti A, Iacconi P, Berti P, Miccoli P. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(6): 769-75.
15. Gharib H, Goellner J. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: An Appraisal. *Ann of Internal Medicine* 1993; 118(4): 282-289.
16. Atkinson BF, Silverman JF. *Atlas of difficult diagnosis in cytopathology*. First Edition 1998; 448-9.
17. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 2001; 85(4): 313-7.
18. Barroeta JE, Wang H, Shiina N, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch ZW. Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified? *Endocr Pathol* 2006; 17(1): 61-5.
19. Briffod M, Gentile A, Hebert H. Cytopuncture in the follow-up of breast carcinoma. *Acta Cytol* 1982; 26(2): 195-200.
20. Santos JE, Leiman G. Nonaspiration fine needle cytology. Application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol* 1988; 32(3): 353-6.
21. Zajdela A, Zillhardt P, Voillemot N. Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer* 1987; 59(6): 1201-5.
22. Raghuveer CV, Leekha I, Pai MR, Adhikari P. Fine Needle Aspiration cytology versus Fine Needle sampling without aspiration. A prospective study of 200 cases. *Indian J Med Sci* 2002; 56(9): 431-9.
23. Kate MS, Kamal MM, Bobhate SK, Kher AV. Evaluation of fine needle capillary sampling in superficial and deep-seated lesions. An analysis of 670 cases. *Acta Cytol* 1998; 42(3): 679-84.
24. Baksh S, Masih K, Singh S, Das S. Diagnostic utility of fine needle non-aspiration cytology versus fine needle aspiration cytology in breast masses. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47(3): 319-21.
25. Dey P, Ray R. Comparison of fine needle sampling by capillary action and fine needle aspiration. *Cytopathology* 1993; 4(5): 299-303.

26. Mair S, Dunbar F, Becker PJ, Du Plessis W. Fine needle cytology--is aspiration suction necessary? A study of 100 masses in various sites. *Acta Cytol* 1990; 34(6): 907.
27. Yue XH, Zheng SF. Cytologic diagnosis by transthoracic fine needle sampling without aspiration. *Acta Cytol* 1989;33(6): 805-8.
28. Kamal MM, Arjune DG, Kulkarni HR. Comparative study of fine needle aspiration and fine needle capillary sampling of thyroid lesions. *Acta Cytol* 2002; 46(1): 30-4.
29. Haddadi-Nezhad S, Larijani B, Tavangar SM, Nouraei SM. Comparison of fine-needle-nonaspiration with fine-needle-aspiration technique in the cytologic studies of thyroid nodules. *Endocr Pathol* 2003; 14(4): 369-73.
30. Braun H, Walch C, Beham A, Moinfar F. Fine needle capillary cytology versus fine needle aspiration cytology: a comparison of quality between puncture techniques in the ENT area. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(6): 358-63.
31. Kumarasinghe MP, Sherifdeen AH. Fine needle sampling without aspiration. *Pathology* 1995; 27(4): 330-2.
32. Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(3): 183-6.
33. Ghosh A, Misra RK, Sharma SP, Singh HN, Chaturvedi AK. Aspiration vs nonaspiration technique of cytodiagnosis--a critical evaluation in 160 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2000; 43(2): 107-12.
34. Rizvi SA, Husain M, Khan S, Mohsin M. A comparative study of fine needle aspiration cytology versus non-aspiration technique in thyroid lesions. *Surgeon* 2005; 3(4): 273-6.