

Comparison of the Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration and Frozen Section in Patients with Thyroid Nodule Surgery Referring to Babol University of Medical Sciences Hospitals between 2011 and 2019

Novin Nikbakhsh¹, Amir Morteza Rezazadeh², Ali Bijani³, Sekineh Kamali Ahangar⁴, Mohammad Ranaee^{5,6}

1. Professor of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0002-6803-7358

2. Student of General Medicine, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8901-5094

3. Associate Professor of Epidemiology, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2233-8726

4. Midwifery Expert, Clinical Research Development Center, Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0906-4804

5. Associate Professor of Pathology, Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran, (Corresponding Author), Tel: 011-32330095, Email: drm.ranaee@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-7583-489X

6. Associate Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7583-489X

ABSTRACT

Background and Aim: Thyroid nodules are among common clinical problems and fine needle aspiration (FNA) sampling is the most important method to diagnose its pathological nature. The frozen section (FS) is also very important in making treatment decisions. The present study was conducted to compare the diagnostic value of these two methods based on pathology findings in the patients with thyroid nodules.

Materials and Methods: This descriptive-analytical study included patients with thyroid nodule surgery between 2011 and 2019 in Babol City. Information was collected by file reading method. Data analysis was done using SPSS-26 software and a comparative survey of the diagnostic value of pathology methods, FNA biopsy, and FS examination, was performed by calculating the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value ($p < 0.05$).

Results: The majority of patients in this study were female (68.66%) and the patients did not have any family history (70.44%). In the final pathology findings, the rates of benign and malignant lesions were; 54.88% and 45.11%, and in FNA and FS, they were 67% and 88.57%, respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values in FNA were; 0.9582, 0.9896, 0.9950, and 0.9697, respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value in FS were 100%. The two mentioned methods were consistent in 58.8% of the cases in the diagnosis of malignant or benign thyroid nodules ($p < 0.001$).

Conclusions: FNA is a reliable method for detecting malignancy in thyroid nodules due to its high sensitivity and specificity. On the other hand, the FS is considered a precise method due to its high correlation with pathology.

Keywords: Diagnostic value, Fine needle aspiration, Frozen section, Thyroid nodule.

Received: Agu 23,2022

Accepted: July 31,2023

How to cite the article: Novin Nikbakhsh, Amir Morteza Rezazadeh, Ali Bijani, Sekineh Kamali Ahangar, Mohammad Ranaee, Comparison of the Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration and Frozen Section in Patients with Thyroid Nodule Surgery Referred to Babol University of Medical Sciences Hospitals, During 2011-2019 years. 2025;29(6):64-76.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

مقایسه‌ی ارزش تشخیصی آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی در بیماران با جراحی گره تیروئید مراجعه کننده به بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی بابل طی سال‌های ۱۳۹۸- ۱۳۹۰

نوین نیکبخش^۱، امیر مرتضی رضازاده^۲، علی بیژنی^۳، سکینه کمالی آهنگر^۴، محمد رعنائی^۵

۱. استاد جراحی فکسه سینه، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. کد ارکید: ۷۳۵۸-۳۳۵۸-۶۸۰۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. دانشجوی گروه پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. کد ارکید: ۵۰۹۴-۸۹۰۱-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. دانشیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. کد ارکید: ۸۷۲۶-۲۲۳۳-۰۰۰۰-۰۰۰۳

۴. کارشناس مامایی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران کد ارکید ۴۸۰۴-۰۹۰۶-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۵. دانشیار پاتولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران، (مولف مسئول)، تلفن: ۰۹۵-۳۲۳۳۰۱۱-پست الکترونیک:

drm.ranaee@yahoo.com کد ارکید ۰۰۰۲-۰۰۰۰-۷۵۸۳-۴۸۹X

۶. دانشیار پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۵۸۳-۴۸۹X

چکیده

زمینه و هدف: گره‌های تیروئید از مشکلات بالینی شایع و نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف مهم‌ترین روش تشخیص ماهیت پاتولوژی آن است. برش انجمادی نیز در اتخاذ تصمیم درمانی اهمیتی بسیاری دارد. پژوهش حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای ارزش تشخیصی این دو روش بر اساس نتایج پاتولوژی، در بیماران با گره تیروئید انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی روی بیماران با جراحی گره تیروئید، طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۰ در بابل انجام شد. اطلاعات به روش پرونده‌خوانی جمع‌آوری شدند. تجزیه و تحلیل اطلاعات با نرم‌افزار SPSS-۲۶، و بررسی مقایسه‌ای ارزش تشخیصی روش‌های پاتولوژی، نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی، با محاسبه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی انجام شد ($P < 0/05$).

یافته‌ها: اکثریت بیماران در این بررسی زن ($66/68\%$) بودند بیماران هیچ‌گونه سابقه خانوادگی ($44/70\%$) نداشتند. در نتایج پاتولوژی نهایی، خوش-خیمی ضایعه و بدخیمی ضایعه به ترتیب؛ $88/54\%$ و $11/45\%$ و در آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی، 67% و $88/57\%$ بودند. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی در آسپیراسیون با سوزن ظریف به ترتیب؛ $95/01/98$ ، $96/98$ و $97/96$ بودند. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی در برش انجمادی 100% بودند. دو روش مذکور در تشخیص بدخیم یا خوش‌خیم بودن گره‌های تیروئید $8/58\%$ همخوانی داشتند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: آسپیراسیون سوزنی ظریف به دلیل حساسیت و ویژگی بالا، روش قابل اعتماد تشخیص بدخیمی در گره‌های تیروئید است. از طرفی برش انجمادی نیز با توجه به همخوانی بالا با پاتولوژی، روشی دقیق تلقی می‌گردد.

کلمات کلیدی: ارزش تشخیصی، آسپیراسیون با سوزن ظریف، برش انجمادی، گره تیروئید

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱/۳۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۹

مقدمه

ندول یا گره تیروئید Thyroid nodules توده‌ای جامد یا پراثر از مایع است که در غده‌ی تیروئید تشکیل می‌شود. بیشتر این گره خوش خیم هستند و علامت خاصی ندارند؛ اما کشف گره‌های غیر قابل لمس نگرانی‌هایی را در مورد بدخیمی احتمالی آن‌ها ایجاد می‌کند. کمبود ید، رشد بیش‌ازحد بافت طبیعی تیروئید، کیست‌های تیروئید، التهاب مزمن تیروئید، گواتر مولتی ندولار (بزرگ شدن غده تیروئید به دنبال چندین گره) و سرطان تیروئید باعث به وجود آمدن گره تیروئید می‌شوند. این گره‌ها در زنان و سنین بالاتر، افراد با سابقه رادیوتراپی و مصرف‌کننده‌های مواد غذایی گواتروژن (ترکیباتی که عملکرد طبیعی غده تیروئید را مختل می‌کند) بیشتر شایع است (۴-۱). یک تحقیق در کره گزارش داد که گره‌های تیروئیدی شایع می‌باشند و ۴۰٪-۱۰٪ از جمعیت عمومی را درگیر نموده‌اند (۲). تحقیق دیگری در ایالات متحده آمریکا نشان داد که حدود ۵٪ از گره‌های تیروئیدی بدخیم می‌باشند (۵). یک مطالعه در ایران درصد فراوانی گره‌های تیروئیدی را در بیماران، ۳۱/۴٪-۱۱/۶٪ گزارش داد (۶). نتایج پژوهشی دیگر در ایران نشان داد که اکثر نمونه‌های بدخیمی تیروئید، مربوط به زنان (۸۷٪) و شامل گره‌های جامد (۸۷٪) می‌باشند (۷). بسیاری از روش‌های تشخیصی همانند اسکن رادیونوکلئوتید، اولتراسونوگرافی با وضوح بالا و بافت‌برداری توسط نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف (Fine Needle Aspiration, FNA) در این بیماران جهت انجام اقدامات جراحی بکار برده می‌شود. برخی مطالعات حاکی از این است که آسپیراسیون با سوزن ظریف روشی دقیق، ارزان و آسان در تشخیص سریع گره‌های تیروئیدی است (۸-۱۰). همچنین نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف در صورت هدایت سونوگرافی با حساسیت و ویژگی بالایی نسبت به روش برش انجمادی (Frozen Section, FS) همراه است (۸، ۹). نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف با سهولت در انتخاب روش

جراحی و کاهش اقدامات غیرضروری در جراحی گره‌های تیروئید همراه است و فواید بالایی را در جستجوی بدخیمی‌ها، در گره‌های تیروئید نشان داده است (۱۲، ۱۱). در گذشته از روش برش انجمادی به‌عنوان روشی قابل اعتماد در اکثر جراحی‌ها استفاده می‌شد؛ ولی در حال حاضر استفاده از آن محدود به مواردی است که نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف نمی‌تواند پاسخ قطعی در مورد ماهیت گره ارائه نماید و یا نتیجه نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف از نظر بالینی و با وضعیت بیمار مطابقت نداشته باشد. در این شرایط جراحان ناچار به استفاده از ابزاری دقیق و قطعی برای گسترش یا محدود نمودن جراحی می‌باشند که در دسترس‌ترین آن برش انجمادی است (۱۳). در مطالعات دو دهه اخیر مقایسه این دو روش بسیار مورد توجه بوده است. نتایج نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف دارای ضعف در افتراق آدنوم فولیکولر و هرتل از موارد سرطانی آن‌ها بوده است. همچنین با این روش گاهی نمونه‌ی کافی برای اظهار نظر قطعی به‌دست نمی‌آید و در این موارد برش انجمادی توصیه شده است (۱۴). مطالعه انجام شده در ایالات متحده آمریکا نشان داد که روش برش انجمادی انجام شده روی ۱۵۲ بیمار با گره‌های تیروئیدی، ۳۲٪ را به عنوان خوش خیم، ۴٪ را به عنوان بدخیم و ۲٪ را نامشخص نشان داد. تجزیه و تحلیل برش انجمادی برای ضایعات فولیکولی از ویژگی (۱۰۰٪)، ارزش اخباری مثبت (۱۰۰٪) و دقت (۹۶٪) بالایی برخوردار بود؛ اما به دلیل حساسیت کم (۶۷٪) و هزینه بالا، استفاده معمول از برش انجمادی در بیماران مبتلا به ضایعات تیروئید فولیکولی مقرون به صرفه نیست (۱۵). مطالعه انجام شده در ایران نشان داد که؛ نتایج تجزیه و تحلیل سلول‌های گره‌های تیروئید در زیر میکروسکوپ با نمونه‌برداری سوزنی ظریف بدون آسپیراسیون نسبت به نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف برتری ندارد و بین دو روش توافق وجود دارد (۱۶). بررسی انجام شده در ایالات متحده آمریکا نشان داد که؛ حساسیت، ویژگی، و دقت روش برش انجمادی در مقابل

ورود، بیماران مبتلا به گره تیروئید، جراحی شده با یکی از تکنیک‌های لوبکتومی جزئی (در این نوع جراحی تنها بخشی از یک لوب تیروئید برداشته می‌شود)، لوبکتومی (در این نوع جراحی، تنها یک لوب غده تیروئید برداشته می‌شود) و تیروئیدکتومی کامل (در این نوع جراحی، کل غده تیروئید برداشته می‌شود) وارد مطالعه شدند. بیماران دارای نقص پرونده و بیمارانی که نتایج پاتولوژی آن‌ها در دسترس نبود، از مطالعه خارج شدند.

شیوه نمونه گیری

بنابراین، کلیه بیماران (۵۰۱ بیمار) طی سال‌های بررسی و واجد شرایط ورود به مطالعه، به صورت تمام شماری (تمامی افراد در یک جامعه بررسی می‌گردند) وارد مطالعه شدند.

روش جمع آوری اطلاعات

اطلاعات مرتبط با جنسیت، سابقه خانوادگی، مدت زمان ظهور گره و نوع جراحی و نتایج پاتولوژی بر اساس نمونه برداری سوزنی ظریف و برش انجمادی (خوش خیم و یا بدخیم بودن گره تیروئید)، در یک چک لیست ثبت گردید.

نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف

ابتدا توسط سرنگ معمولی ۲ یا ۵ میلی لیتر با داروی لیدوکائین بی حسی موضعی داده شد. در این روش مقدار کمی از بافت ناحیه مشکوک به وسیله یک سوزن بسیار ظریف و توخالی که به یک سرنگ متصل بود، برداشته شد و سلول‌ها برای بررسی سرطانی بودن یا نبودن، موارد بدخیم و خوش خیم بررسی شدند. در مواردی که توده قابل لمس نبود، از سونوگرافی جهت هدایت سوزن به منطقه مورد نظر استفاده شد. پس از انجام نمونه برداری، منطقه با یک پانسمان استریل بانداز شد. نمونه‌های قرار گرفته روی لام، با روش هماتوکسیلین-ئوزین، پاپانیکولا و گیمسا، رنگ آمیزی و توسط پاتولوژیست بررسی شدند (۲۱-۱۹).

نمونه برداری برش انجمادی

نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف به ترتیب: ۸۶٪ در مقابل ۸۶٪، ۹۹٪ در مقابل ۹۳٪ و ۹۶٪ در مقابل ۹۲٪ بود (۱۷). مطالعه‌ای دیگر در ایالات متحده آمریکا، نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف را دارای حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۹۹٪، و برش انجمادی را دارای حساسیت ۵۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪، جهت تشخیص بدخیمی‌های تیروئید اعلام کرد (۱۳). یک مطالعه در چین گزارش داد که از بین ۶۶۲ بیمار که نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف انجام دادند، ۵۳/۸٪ خوش خیم، ۱۷/۲٪ بدخیم، ۲۲/۴٪ نامشخص و ۶/۶٪ نامطلوب تشخیص داده شدند. در تشخیص بدخیمی توسط تجزیه و تحلیل زیر میکروسکوپی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف، ارزش اخباری مثبت ۹۲/۱٪ و ارزش اخباری منفی ۹۵/۲٪ بود. برش انجمادی ۷۵/۹٪ از موارد را خوش خیم و ۲۹/۹٪ را بدخیم نشان داد. ارزش اخباری مثبت و منفی برش انجمادی به ترتیب؛ ۹۷٪ و ۹۵/۵٪ بود. برش انجمادی دقت بالاتری (۷۸/۹٪) نسبت به نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف (۲۱/۱٪) نشان داد (۱۸)؛ بنابراین، دقت و ویژگی روش‌های تشخیصی مختلف در تعیین انواع گره‌های تیروئید مورد بحث و تغییر است (۱۷، ۱۸). با توجه به مطالب گفته شده و اهمیت تشخیصی گره‌های تیروئید؛ این مطالعه جهت بررسی ارزش تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی در تشخیص نوع گره تیروئید، در مقایسه با نتایج پاتولوژی نهایی، طراحی و روی بیماران تحت تیروئیدکتومی انجام شد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و جامعه آماری

این مطالعه از نوع ارزیابی تست تشخیص بود و به صورت مقطعی (از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸) روی بیماران مبتلا به گره تیروئید جراحی شده در مراکز آموزشی درمانی شهید دکتر بهشتی و آیت اله روحانی شهر بابل انجام شد. بر اساس معیار

نمونه به دست آمده از جراحی به وسیله کرایوستات به بخش‌هایی به نازکی ۱ میکرومتر برش داده شد. برش بافت‌شناسی معمول ۵ تا ۱۰ میکرومتر بود. نمونه جراحی روی یک دیسک بافت فلزی قرار گرفت و در یک قالب محکم شد. سپس به سرعت، ۲۰- تا ۳۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد. نمونه در یک محیط جاسازی ژل مانند، با دمای بهینه برش که شامل پلی اتیلن گلیکول و پلی وینیل الکل بود، قرار گرفت. سپس با قسمت میکروتوم کرایوستات به صورت منجمد بریده شد. لام‌های تهیه شده حامل نمونه، با روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ‌آمیزی شدند و توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفتند (۲۴-۲۲).

تشخیص پاتولوژی

از سیستم بتسدا (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC) جهت گزارش سیتوپاتولوژی (بررسی سلول‌های جدا شده از بافت‌ها برای تعیین علت و ماهیت یک بیماری) تیروئید، استانداردسازی گزارش آسپیراسیون گره‌های تیروئید، گزارش کاهش موارد غیرضروری جراحی تیروئید و در صورت نیاز به جراحی استفاده شد. جهت بررسی نمونه‌های مرتبط با برش انجامادی، نمونه‌ها به‌طور مجزا و از نظر نوع ضایعه بررسی گردیدند. ضایعات به دو گروه کلی نئوپلاستیک مشتمل بر سرطان تیروئید پاپیلاری، نئوپلاسم‌های فولیکولی و انکوئسیستیک، کارسینوم مدولاری، کارسینوم تمایز نیافته که نیازمند روش‌های درمانی جراحی بودند و ضایعات غیر نئوپلاستیک شامل انواع هیپرپلازی، عفونت، التهاب‌ها و روندهای اتوایمیون که کمتر نیازمند اعمال جراحی، خصوصاً جراحی‌های وسیع بودند، طبقه‌بندی شدند (۲۶، ۲۵).

آزمون‌های آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS V.26 توصیف و تحلیل شد. بیماران مورد مطالعه بر اساس سن و مدت زمان تظاهر

گره با استفاده از میانگین و انحراف معیار و بر اساس جنسیت، سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری و نوع جراحی با استفاده از شاخص‌های فراوانی و درصد توصیف شدند. توزیع فراوانی موارد خوش‌خیم و بدخیم بر اساس نتایج پاتولوژی نهایی و دو روش تشخیصی نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجامادی با استفاده از نمودار ستونی نمایش داده شد. به‌منظور ارزیابی دقت روش‌های نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجامادی جهت تشخیص بدخیمی و خوش‌خیمی گره تیروئید در مقایسه با گزارش پاتولوژی نهایی، شاخص‌های حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و همچنین منحنی مشخصه عملکرد سیستم (Receiver Operating Characteristic, ROC) استفاده شد. در نهایت میزان توافق نتایج دو روش تشخیصی مورد نظر با استفاده از ضریب کاپای کوهن (Cohen's Kappa, k) و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد تحقیق قرار گرفت.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۵۱ بیمار به دلیل ناقص بودن پرونده و در دسترس نبودن نتایج پاتولوژی از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مورد بررسی در محدوده سنی ۲۲ تا ۵۱ سال، با میانگین سنی ۳۳/۶±۴۲/۶۴ سال و اکثریت (۶۷/۶۸٪) زن بودند. در بررسی سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری گره تیروئید، مشخص شد که غالب بیماران (۴۴/۷۰٪) هیچ‌گونه سابقه خانوادگی نداشتند. طول مدت زمان تظاهر گره از ۱ تا ۳۳ سال متغیر و دارای متوسط ۷/۸۰±۸/۹۸ سال بود. از بین ۴۵۰ بیمار تحت تیروئیدکتومی، نوع جراحی در بیشتر موارد (۱/۶۶٪)، از نوع تیروئیدکتومی کامل بود.

جدول ۱. فراوانی (تعداد) و درصد (%) بیماران مورد مطالعه بر اساس جنسیت، سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری و نوع جراحی

متغیرها	فراوانی (تعداد=۴۵۰)	درصد (۱۰۰٪)
جنسیت	زن	۳۰۹
	مرد	۱۴۱
سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری	دارد	۱۳۳
	ندارد	۳۱۷
نوع جراحی	لوبکتومی	۱۴۴
	لوبکتومی جزئی	۱۴۱
	تیروئیدکتومی	۱۶۵
	کامل	۳۶/۶۶

اخباری منفی ۰/۹۶۹۷ محاسبه شد. روش نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف در مقایسه با نتایج پاتولوژی در ۹۵٪/۸۲ موارد، بدخیمی و در ۹۸/۹۶٪، خوش‌خیمی را به-درستی تشخیص داد. همچنین در موارد تشخیص بدخیمی گره بر اساس این روش، احتمال تشخیص نهایی بدخیمی در گزارش نتایج پاتولوژی بیش از ۹۹٪ و در موارد تشخیص خوش‌خیمی گره، احتمال تشخیص نهایی خوش‌خیمی در گزارش نتایج پاتولوژی نهایی ۹۶/۹۷٪ بود. ارزش تشخیصی برش انجمادی در مقایسه با نتایج پاتولوژی نهایی با حساسیت و ویژگی برابر با مقدار ۱۰۰ محاسبه شد. روش برش انجمادی در مقایسه با گزارش نتایج پاتولوژی، در ۱۰۰٪ مواقع بدخیمی و خوش‌خیمی را به‌درستی تشخیص داد. همچنین در موارد تشخیص بدخیمی و خوش‌خیمی گره بر اساس این روش، احتمال تشخیص نهایی بدخیمی و خوش‌خیمی در گزارش نتایج پاتولوژی نیز ۱۰۰٪ بود.

در نتایج پاتولوژی نهایی به عنوان روش تشخیصی استاندارد، خوش‌خیمی ضایعه در ۵۴/۸۸٪ (بیمار ۲۴۷) و بدخیمی ضایعه در ۴۵/۱۱٪ (بیمار ۲۰۳) از ۴۵۰ بیمار گزارش شد. تمامی بیماران تحت روش تشخیصی آسپیراسیون با سوزن ظریف قرار گرفتند که در بین آن‌ها، برای ۳۰۰ (۶۶/۶۶٪) بیمار بر اساس سیستم بتسدا، نتیجه رضایت بخش مشاهده شد. در این روش، درصد فراوانی بدخیمی و خوش‌خیمی ضایعه در بیماران به ترتیب؛ ۶۷٪ (بیمار ۲۰۱) و ۳۳٪ (بیمار ۹۹) گزارش شد. روش تشخیصی برش انجمادی برای تعداد ۱۷۵ (۳۸/۸۸٪) بیمار انجام شد. درصد فراوانی بدخیمی و خوش‌خیمی ضایعه در بیماران به روش برش انجمادی به ترتیب؛ ۸۸/۵۷٪ (بیمار ۱۵۵) و ۱۱/۴۲٪ (بیمار ۲۰) گزارش شد. با توجه به یافته‌ها، ارزش تشخیصی روش نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف نسبت به روش استاندارد پاتولوژی با مقادیر؛ حساسیت ۹۵/۸۲، ویژگی ۹۸/۹۶، ارزش اخباری مثبت ۹۹/۵۰ و ارزش

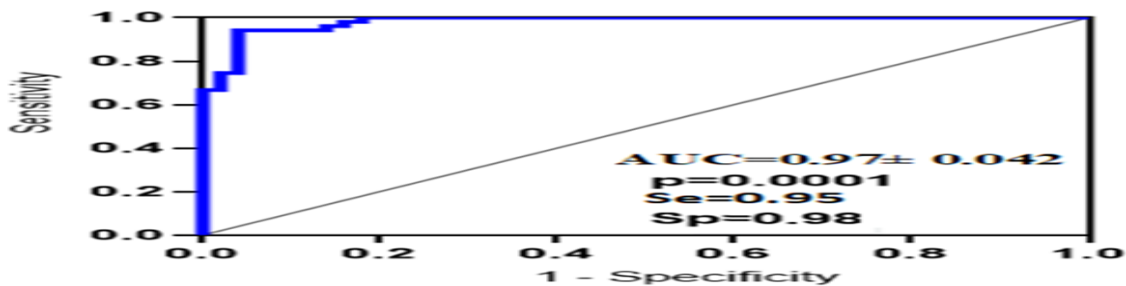
جدول ۲. فراوانی (تعداد) موارد تشخیص خوش‌خیمی و بدخیمی گره تیروئید با روش‌های تشخیصی نمونه‌برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی در مقایسه با نتایج پاتولوژی نهایی

روش تشخیصی	نتایج پاتولوژی نهایی	
	خوش-خیم (تعداد)	بدخیم (تعداد)
مجموع بر اساس تست	۹۶	۳
خوش‌خیم	۹۶	۳

۲۰۱	۲۰۰	۱	بدخیم	نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف
۲۰	-	۲۰	خوش خیم	
۱۵۵	۱۵۵	-	بدخیم	برش انجمادی

آسپیراسیون با سوزن ظریف، ناحیه زیر منحنی برابر با 0.97 ± 0.042 شد. در مقایسه دو روش بر حسب ناحیه زیر منحنی نتیجه‌ای به دست نیامد.

ناحیه زیر منحنی (Area Under the Roc Curve, AUC) در منحنی مشخصه عملکرد سیستم در روش برش انجمادی، با توجه به حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪، کاملاً منطبق بر شکل شد و ناحیه زیر منحنی برابر با ۱ شد. در روش



شکل ۱. منحنی مشخصه عملکرد سیستم در روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف. حساسیت (Se) Sensitivity، ویژگی (Sp) Specificity، ناحیه زیر منحنی (Area Under the Roc Curve, AUC).

جدول ۳. فراوانی (تعداد) و درصد (%) موارد تشخیص خوش خیمی و بدخیمی گره تیروئید و میزان توافق یافته‌های تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی

روش تشخیصی		برش انجمادی	
تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
خوش خیم تعداد (%)	۳ (۱/۸۸)	۳ (۱/۸۸)	۳ (۱/۸۸)
بدخیم تعداد (%)	۱ (۰/۶۲)	۱۵۲ (۹۵/۵۹)	۱۵۲ (۹۵/۵۹)

در روش، در تشخیص بدخیمی و خوش خیمی گره تیروئید، با استفاده از آماره کاپا نشان داد که در ۹۵/۵۹٪ موارد، بدخیمی و در ۱/۸۸٪ موارد، خوش خیمی گره تیروئید در هر دو روش گزارش شد. بر اساس مقدار آماره کاپا (۰/۵۸۸)، میزان همخوانی دو روش مذکور در تشخیص بدخیم یا خوش خیم بودن گره تیروئید برابر ۵۸/۸٪ و معنادار بود ($P < 0.001$).

در این مرحله، ۱۵۹ (۳۵/۳۳٪) بیمار که یافته تشخیصی مبنی بر بدخیم بودن یا خوش خیم بودن گره تیروئید آن‌ها در هر دو روش تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی موجود بود، بررسی شدند. بر این اساس حساسیت روش تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف نسبت به روش برش انجمادی، ۹۸/۰۶٪ و ویژگی آن، ۷۵٪ محاسبه شد. همچنین میزان توافق یافته‌های

بحث

در این بررسی نشان داده شد که حساسیت و ویژگی آسپیراسیون سوزنی ظریف در تشخیص بدخیمی و خوش-خیمی، در مقایسه با نتایج پاتولوژی به ترتیب؛ $0/9582$ و $0/9896$ است. در واقع حساسیت بدین معنی است که از هر ۱۰۰ بیمار که بر اساس نتایج پاتولوژی نهایی، تشخیص بدخیمی داشتند، روش تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف، بیش از 95% موارد را به درستی بدخیم تشخیص داد. ویژگی نیز بدین صورت تعریف می شود که از هر ۱۰۰ بیماری که بر اساس نتایج پاتولوژی نهایی، تشخیص خوش خیم برای آن ها گزارش شد، روش تشخیصی نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف نیز در بیش از 98% موارد، ضایعه را به درستی خوش خیم تشخیص داد. در مطالعه Shahbazian و همکارانش (۲۰۰۷) که در ایران انجام شد، گزارش شد که گره های تیروئید مشکل بالینی شایعی هستند و آسپیراسیون سوزنی ظریف مهم ترین روش برای تشخیص ماهیت پاتولوژی این گره ها قبل از انجام جراحی است. بیماران شامل ۸۸۴ زن و ۱۳۲ مرد با محدوده سنی ۸۱-۹ سال بودند. در بررسی ما نیز به صورت مشابه تعداد زنان از مردان بیشتر بود (۳۰۹ بیمار در مقابل ۱۴۱ بیمار)؛ اما بیماران مورد بررسی در محدوده سنی ۲۲ تا ۵۱ سال قرار داشتند که در مقایسه با مطالعه Shahbazian و همکاران (۲۰۰۷)، متفاوت بود (۲۷). در این زمینه، اختلالات هورمونی به دلیل قاعدگی و سیستم عصبی در زنان می تواند یکی از علل بیشتر بودن درصد اختلالات تیروئیدی در زنان نسبت به مردان باشد (۲۸، ۲۹). در بررسی Shahbazian و همکارانش (۲۰۰۷)، نتایج شامل؛ 85% خوش خیم و $0/9$ بدخیم بودند. در روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف در بررسی ما، درصد فراوانی موارد خوش خیم 33% و بدخیمی ها 67% بودند که در مقایسه با مطالعه ذکر شده Shahbazian و همکارانش (۲۰۰۷)، به ترتیب موارد خوش خیم، کمتر و بدخیم، بیشتر

بود. در نتایج پاتولوژی مطالعه ما، خوش خیمی ضایعه $54/88\%$ و بدخیمی ضایعه $45/11\%$ گزارش شد؛ اما در بررسی Shahbazian و همکارانش (۲۰۰۷)، نتایج پاتولوژی نهایی، خوش خیمی $83/6\%$ و بدخیمی $16/3\%$ گزارش شد که بصورت هم راستا با بررسی ما درصد فراوانی موارد خوش خیمی بیشتر از بدخیمی بود (۲۷). یکی از علت های اصلی کم کاری تیروئید بیماری های خود ایمن تیروئید است، در این بیماری بدن بر علیه غده تیروئید پادتن تولید می کند و در نتیجه سبب اختلال در ترشح هورمون های تیروئیدی در افراد مختلف با زمینه های بیماری خود ایمن می شود. همچنین زندگی در محیط کوهستانی، کمبود ید در مواد غذایی و استرس می تواند بر میزان بروز این اختلالات در جوامع مختلف اثر بگذارد (۳۰). مقایسه نتایج سیتولوژی و پاتولوژی در بررسی Shahbazian و همکارانش (۲۰۰۷) نشان داد که حساسیت، $93/8\%$ و ویژگی، $72/7\%$ به دست آمد که در مقایسه با بررسی ما حساسیت تقریباً مشابه (حساسیت در بررسی ما برابر $0/9582$ بود) و ویژگی کمتری (ویژگی در مطالعه ما $0/9896$ بود) داشت. همچنین ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب $38/4\%$ و $98/4\%$ بود که در مقایسه با بررسی ما به ترتیب ارزش اخباری مثبت، پایین تر و منفی تقریباً مشابه بودند (ارزش اخباری مثبت و منفی در مطالعه ما به ترتیب برابر با $0/9950$ و $0/9697$ محاسبه شد)؛ بنابراین به نظر می رسد، روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف در مجموع به دلیل حساسیت بالا و منفی کاذب پایین، روش قابل اعتمادی برای تشخیص بدخیمی در گره های تیروئید است که در کنار قضاوت بالینی می تواند راهگشا باشد (۲۷).

در بررسی که در کانادا توسط Furlan و همکارانش (۲۰۰۵) انجام شد، نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف وسیله ای مطمئن، قابل اعتماد و مقرون به صرفه برای انتخاب گره های تیروئید با خطر بدخیمی در نظر گرفته شد. در این

بررسی ما نیز همین روش روی بیماران اعمال شد (۳۳). در مطالعاتی که در ایران توسط Siadati و همکارانش (۲۰۱۷) روی ۶۹ بیمار مبتلا به گره تیروئید انجام شد، مقایسه سه روش آسپیراسیون با سوزن ظریف، برش انجمادی و بررسی هیستوپاتولوژیک نشان داد که آسپیراسیون با سوزن ظریف گره ها را به گروه های: خوش خیم (گواتر کلونیدی)، تیروئیدیت لنفوسیتی، ضایعات فولیکولی، مشکوک و بدخیم و برش انجمادی گره ها را به گروه های: خوش خیم یا بدخیم طبقه بندی کرد. آسپیراسیون با سوزن ظریف به عنوان یک روش ساده، کم تهاجمی و مقرون به صرفه با عوارض جانبی کمتر برای ارزیابی گره های تیروئید در نظر گرفته شد. به ویژه که از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار بود (۳۴). به طور مشابه با بررسی ما روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف (خوش خیمی ضایعه: ۳۳٪ و بدخیمی ضایعه: ۶۷٪) تطابق بیشتر در گروه بندی گره ها با نتایج پاتولوژی نهایی (خوش خیمی ضایعه: ۵۴/۸۸٪ و بدخیمی ضایعه: ۴۵/۱۱٪) نسبت به برش انجمادی (خوش خیمی ضایعه: ۱۱/۴۳٪ و بدخیمی ضایعه: ۸۸/۵۷٪) داشت. به طور کلی مهارت پزشکان در نمونه گیری و تفسیر نتایج، می تواند علت محدوده های مختلف حساسیت، ویژگی و تفاوت در گروه بندی گره ها در مطالعات مختلف باشد (۳۵). در بررسی حاضر همچنین نشان داده شد که در مقایسه ارزش تشخیصی برش انجمادی نسبت به نتایج پاتولوژی نهایی، حساسیت و ویژگی برش انجمادی ۱۰۰٪ بوده است؛ به عبارتی در تمام موارد گره های تیروئید، نتایج برش انجمادی با نتایج پاتولوژی یکسان بود. در بررسی انجام شده توسط Baradaran و همکارانش (۲۰۱۷) در ایران، ۸۸ بیمار مبتلا به تومورهای سر و گردن که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، بررسی شدند. حساسیت و ویژگی روش برش انجمادی به ترتیب: ۸۹/۸٪ و ۹۴/۴٪ بود، در مطالعه ما این مقادیر حساسیت و ویژگی برش انجمادی ۱۰۰٪ محاسبه شد. این نتایج نشان دهنده این است که تست برش انجمادی در حین جراحی روشی خوب

مطالعه نیز مشابه با بررسی ما تعداد زنان بیمار (۲۲۵ بیمار زن) نسبت به مردان (۴۳ بیمار زن)، بیشتر بودند. میانگین سنی ۴۷ سال بود که از میانگین سنی ۳۳/۴۲ سال در بررسی ما بیشتر بود. حساسیت نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف (۷۳/۸٪) و ویژگی (۶۹٪) در بررسی Furlan و همکارانش (۲۰۰۵) از مطالعه ما کمتر بود. با این حال، هزینه های سیتولوژی متوالی به ازای هر بیمار ۷۰٪ بیشتر از نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف بود. نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف متعدد برای بیماران ناخوشایند هستند؛ اما در انتخاب برای درمان بیماران مبتلا به بیماری های گره تیروئید مفید هستند. اگرچه نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف متوالی هزینه ها را افزایش می دهد، بهبود دقت نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف ممکن است به کاهش هزینه های کلی مراقبت های بهداشتی کمک کند (۳۱). در بررسی Welker و Orlov (۲۰۰۳) که در ایالات متحده آمریکا انجام شد، بیان شد که در بیماران با گره تیروئیدی، روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف باید انجام شود و اسکن رادیونوکلئید نیز باید برای بیماران مبتلا به سیتولوژی نامشخص یا فعالیت بیشتر از معمول غده تیروئید اختصاص داده شود (۳۲). Morgan و همکارانش (۲۰۰۳) در استرالیا، نشان دادند که گره های تیروئید شایع هستند و روش اصلی تشخیص سیتولوژی آسپیراسیون با سوزن ظریف است. حساسیت روش آسپیراسیون با سوزن ظریف در تشخیص نتوپلازی (تکثیر کنترل نشده سلولی) تیروئید، ۵۵٪ و ویژگی آن ۷۳/۷٪ بود که از مطالعه ما کمتر بود. نتایج به دست آمده همانند بررسی ما مشخص کرد که برای مدیریت این سری از بیماران، آسپیراسیون با سوزن ظریف ضروری بود و سیتولوژی «بدخیم» یا «مشکوک به بدخیمی» شاخص های مطلق برای تیروئیدکتومی هستند. Morgan و همکاران (۲۰۰۳) بیان کردند که روش آسپیراسیون با سوزن ظریف باید با راهنمایی اولتراسوند و در صورت امکان با حضور یک پاتولوژیست برای ارزیابی کفایت نمونه انجام شود که در

خیم یا بدخیم در روش برش منجمد تنها در ۲۱٪ موارد قطعی بود و روش برش منجمد حین عمل حداقل کاربرد تشخیصی را در ارزیابی ضایعات تیروئید فولیکولی در این مطالعه داشت؛ اما یافته‌های مطالعه ما که در ۱۰۰٪ موارد بین نتایج پاتولوژی با روش برش منجمد تطابق وجود داشت؛ بنابراین استفاده از سایر روش‌ها در کنار روش برش منجمد ضروری بنظر می‌رسد (۳۹). در تحقیق انجام شده توسط Mallick و همکارانش (۲۰۱۹) در انگلستان، ۲۳۶ بیمار تحت تیروئیدکتومی، به روش برش منجمد حین عمل بررسی شدند. میانگین سنی بیماران ۵۵/۶ سال بود که از مطالعه ما کمتر (۳۳/۴۲ سال) بود و ۸۳٪ زن بودند. به‌طور مشابه در بررسی ما نیز درصد فراوانی زنان (۶۷/۶۸٪) از مردان (۳۱/۳۳٪) بیشتر بود. در Mallick و همکارانش (۲۰۱۹) تنها در ۵ بیمار (۲/۱٪)، برش منجمد به درستی میزان تیروئیدکتومی را تغییر داد و توصیه شد که از استفاده معمول آن جلوگیری شود (۴۰)؛ بنابراین روش برش منجمد به دلیل احتمال خطاهای تشخیصی، می‌تواند در مواردی با خطر و عواقب مهم برای بیمار همراه باشد. بر این اساس، بالا بودن صحت و کنترل کیفی این شیوه از اهمیت بالایی برخوردار است. اندیکاسیون‌های زیادی برای انجام برش منجمد وجود دارد که از آن جمله می‌توان تعیین ماهیت و وسعت ضایعه، ارزیابی حاشیه‌های جراحی و بررسی کفایت میزان بافت را نام برد (۴۰ و ۳۹). همچنین در مواردی که آسپیراسیون سوزنی ظریف نتواند به تشخیص برسد، پاسخ‌های برش منجمد نیز از حساسیت بالایی برخوردار نیستند؛ لذا به نظر می‌رسد تنها در موارد آسپیراسیون سوزنی ظریف مشکوک، سرطان تیروئید پایلاری، غیرتمایز یافته و مدولاری، انجام برش منجمد می‌تواند در تائید ضایعه و تعیین طرح جراحی مؤثر باشد؛ اما در موارد ضایعات فولیکولر و هرتل سل، برش منجمد کمک چندانی نمی‌کند و باید منتظر جواب قطعی پاتولوژی شد (۲).

و ارزشمند برای تشخیص ویژگی‌های تومورهای سر و گردن است؛ اما تجربه کافی پاتولوژیست و دقت نمونه برداری توسط جراح می‌تواند منجر به افزایش دقت برش منجمد شده و در نهایت منجر به کاهش عمل مجدد، کاهش عود بیماری و پیش‌آگهی بهتر شود (۳۶). در بررسی مشابه انجام شده توسط Kafshgari و همکارانش (۲۰۱۹) در ایران، ارزش تشخیصی برش منجمد در مقایسه با نتایج پاتولوژی قطعی از نظر پایایی آن در تشخیص ضایعات تیروئید، نشان داده شد. میزان ارزش اخباری منفی، ۹۲٪ و دقت تشخیصی، ۹۲/۳٪ بود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که برش منجمد روشی دقیق و ارزشمند محسوب می‌شود (۳۷). در مطالعه Rahbar و همکارانش (۲۰۰۸) که در ایران اجرا شد، مشاوره حین عمل به روش برش منجمد و ارزیابی بافت شناسی نقش مهمی در تصمیم‌گیری در مورد نوع و تعداد جراحی معرفی شد. میزان حساسیت و ویژگی این روش به ترتیب ۹۱/۹٪ و ۱۰۰٪ برآورد شد. در ضایعات خوش‌خیم میزان حساسیت، ویژگی ۱۰۰٪ بود. در بررسی ما نیز به‌صورت مشابه، روش برش منجمد در مقایسه با نتایج پاتولوژی نهایی با حساسیت و ویژگی برابر با مقدار ۱۰۰٪ محاسبه شد. نتایج این مطالعات هم‌راستا با مطالعه ما است و حاکی از دقت تشخیصی روش برش منجمد و تطابق آن با روش‌های استاندارد در تشخیص ضایعات بدخیم و خوش‌خیم است؛ بنابراین مشاوره حین عمل با روش برش منجمد روشی استاندارد و ارزشمند برای کمک به جراح در اتخاذ بهترین تصمیم در مورد نوع جراحی در زمان کوتاهتر و کاهش عوارض بیماری است (۳۸). در تحقیقی که توسط Bollig و همکارانش (۲۰۱۸) که در ایالات متحده آمریکا انجام شد، ۵۴ بیمار با ضایعات فولیکولی نامشخص و ۴۷ بیمار با تشخیص سیتولوژیک مشکوک به نئوپلاسم فولیکولی/نئوپلاسم فولیکولی بررسی شدند. میزان بدخیمی با تشخیص سیتولوژیک ۳۶٪ بود؛ اما تنها ۱۴٪ از بدخیمی‌ها با روش برش منجمد شناسایی شدند. تشخیص قطعی خوش

نتیجه گیری

در این پژوهش، اکثریت بیماران زن بودند. غالب بیماران سابقه خانوادگی نداشتند و نوع جراحی در بیشتر بیماران، تیروئیدکتومی کامل بود. روش نمونه برداری آسپیراسیون با سوزن ظریف در مقایسه با نتایج پاتولوژی، بدخیمی و خوش خیمی را به درستی تشخیص داد. در روش برش انجمادی و نتایج پاتولوژی، در تمام موارد بدخیمی و خوش خیمی صحیح بود. میزان همخوانی آسپیراسیون با سوزن ظریف و برش انجمادی در تشخیص بدخیم یا خوش خیم بودن گره تیروئید معنادار بود. آسپیراسیون سوزنی ظریف به دلیل حساسیت و ویژگی بالا، روش قابل اعتمادی برای تشخیص بدخیمی در گره های تیروئید به شمار می رود. از طرفی روش برش انجمادی نیز با توجه به میزان بالای همخوانی نسبت به پاتولوژی، می تواند روشی دقیق و با ارزش تلقی گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بابل و با کد کمیته اخلاق IR.MUBABOL.REC.1398.028 انجام شده است. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه که با پشتیبانی خود و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل که امکان انجام این مطالعه را فراهم ساختند، کمال سپاس را داریم. همچنین نویسندگان اعلام می کنند که تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

این نتایج تاکید کننده اهمیت آسپیراسیون سوزنی ظریف به عنوان روش ساده، کم هزینه و غیر تهاجمی است و اگر با دقت توسط پاتولوژیست با تجربه انجام و مورد ارزیابی قرار گیرد از حساسیت و ویژگی بالایی برخوردار است. حساسیت و ویژگی آسپیراسیون سوزنی ظریف نسبت به برش منجمد در تشخیص بدخیمی بالاتر است. اعتماد به روش برش منجمد به میزان صحت تشخیص آن بستگی دارد و به طور معمول ارزش آن با گزارش پاتولوژی دائم مقایسه می شود. با توجه به اینکه، احتمال بدخیمی گره های تیروئید کم است و انجام جراحی برای تمام بیماران مناسب نیست، هدف اصلی، انجام یک روش کم هزینه و در دسترس برای افتراق ضایعه های بدخیم و انتخاب بیماران برای انجام جراحی است. روش انتخابی در ارزیابی گره های تیروئید آسپیراسیون سوزنی ظریف است که به عنوان اولین اقدام در رویکرد به بیمار پیشنهاد می شود، همچنین باعث کاهش نیاز به اسکن رادیوایزوتوپ و کاهش انجام تیروئیدکتومی و در نتیجه صرفه جویی در هزینه های درمانی می شود (۳). از نقاط قوت این پژوهش، بررسی صحت تشخیصی آسپیراسیون سوزنی ظریف در مقایسه با برش منجمد بود که می تواند ناشی از هدایت آن توسط سونوگرافی باشد. همچنین عدم کیفیت بعضی از نمونه ها، خطاهای رایج در هنگام نمونه برداری، یا خطاهای تشخیصی می تواند در نتایج مورد نظر تغییراتی را ایجاد کند که این موارد با دقت بیشتر کارکنان و پزشکان قابل رفع است.

منابع

1. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002;24(7):651-5.
2. Shirzad M, Hedayat A, Kamalian N, Larijani B, Baradar Jalily R. Diagnostic value of frozen section study for thyroid nodules in patients referred to Shariati Hospital 1997-2000. *Tehran Univ Med J*. 2001;59(6):59-65.
3. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):926-31.
4. Ullah N, Patoli S, Kumar V, Burki HB, Ullah AF. Sociodemographic and clinical pattern of thyroid nodules in Sindh, Pakistan: a prospective analysis from a tertiary care centre. *J Pharm Res Int*. 2022;34(38A):58-65.

5. Foroughi AA, Mokhtari M, Heidari E, Nazeri M, Rastgouyan H, Babaei A. Concordance between TIRADS and cytology in thyroid nodule. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2022;34(6): 295-302.
6. Hosseinpour R, Arabi A, Afroughi S, Mehrabi S, Goli S, Zand S. Epidemiological characteristics of patients with thyroidectomy in Yasuj, Iran, 2015-2019. *J Clinic Care Skill*. 2023; 4 (1): ۵-۲۱.
7. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary management of thyroid nodules. *Annu Rev Med*. 2022;73(2022):517-28.
8. Peccin S, De Castro J, Furlanetto TW, Furtado A, Brasil B, Czepielewski M. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules?. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(1):39-43.
9. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3238-45.
10. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules?. *J Med Ultrasound*. 2003;22(2):127-31.
11. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8(1):15-21.
12. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993;118(4):282-9.
13. Richards ML, Chisholm R, Bruder JM, Strodel WE. Is thyroid frozen section too much for too little?. *Am J Surg*. 2002;184(6):510-4.
14. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):92-100.
15. Callcut RA, Selvaggi SM, Mack E, Ozgul O, Warner T, Chen H. The utility of frozen section evaluation for follicular thyroid lesions. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):94-8.
16. Hadadi-Nejad B, Larijani B, Tavangar S, Nooraie M. A comparison between fine needle aspiration and non-aspiration in evaluating thyroid nodules. *Iran J Endocrinol Metab*. 2004;6(2):101-6.
17. Hsiao V, Massoud E, Jensen C, Zhang Y, Hanlon BM, Hitchcock M, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle biopsy in the detection of thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2022;157(12):1105-13.
18. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1005-9.
19. Mohajeri G, Khezreh H, Mehrabi Kushki A, Mohajeri H, Mohajeri M, et al. Evaluation of fine needle aspiration versus core needle biopsy for breast cancer detection. *J Isfahan Med Sch*. 2012; 30(175): 32-9.
20. Xu YH, Lu JC, Tang SS. Effects of six kinds of sperm staining methods on human sperm size and evaluation of their staining effects. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(12):e24794.
21. Kundu U, Gan Q, Donthi D, Sneige N. The utility of fine needle aspiration (FNA) Biopsy in the diagnosis of mediastinal lesions. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2400.
22. Kim MJ, Kim HJ, Park CS, Kim BW. Frozen section analysis of central lymph nodes in papillary thyroid cancer: the significance in determining the extent of surgery. *Gland Surg*. 2022;11(4):640-50.
23. Rojek KO, Ćwiklińska M, Kuczak J, Guzowski J. Microfluidic formulation of topological hydrogels for microtissue engineering. *Chem Rev*. 2022;122(22):16839-909.
24. Khalili Alam K, Kadivar M, Zare Mirzaie A. Comparing three types of staining methods: hematoxylin & eosin, Giemsa, and hematoxylin & eosin with prolonged hematoxylin time in detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies of patients with chronic gastritis. *RJMS*. 2006;12(49):39-44.
25. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.

26. Mokhtari M. Comparison of diagnostic value of intraoperative cytology and frozen section in thyroid lesions. *Iran J Endocrinol Metab.* 2002; 4 (3):169-72.
27. Shahbazian H, Sarmast M, Askarpour S, Mostofi N, Mohammadpour M, Naderian N. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration (FNA) in thyroid nodules. *Iran J Endocrinol Metab.* 2007; 9(2):141-8.
28. Kerns J, Itriyeva K, Fisher M. Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(5): 101184.
29. Lischuk K, Pavlovich L. Qualitative changes in human behavior with endocrine disorders in the body. *Scientific Collection «InterConf».* 2022;136(2022):283-9.
30. Das D, Banerjee A, Jena AB, Duttaroy AK, Pathak S. Essentiality, relevance, and efficacy of adjuvant/combinational therapy in the management of thyroid dysfunctions. *Biomed Pharmacother.* 2022;146 (2022):112613.
31. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease. *Can J Surg.* 2005;48(1):8-12.
32. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2003;67(3):559-66.
33. Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how useful is it?. *ANZ J Surg.* 2003;73(7):480-3.
34. Siadati S, Rabiee SM, Alijanpour E, Bayani MA, Nikbakhsh N. The diagnostic value of fine needle aspiration in comparison with frozen section in thyroid nodules: A 20-year study. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(4):301-4.
35. Shokri S. The Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration as Compared to Pathology Results in Diagnosis of Thyroid Nodules: A 22-Year Follow-up Study. *J Babol Univ Med Sci.* 2015;17(9):39-43.
36. Baradaran A, Afsharmoghdam N, Moayeri M, Moayeri M, Rajabi P. Diagnostic value of frozen section compared with permanent pathology results for detection of characteristics of head and neck tumors. *J Isfahan Med Sch.* 2017;35(421):222-7.
37. Kafshgari R, Nikbakhsh N, Noorbaran A, Raanaei M, Siadati S, Asghari Y, et al. Diagnostic value of frozen sections in patients with breast and thyroid pathologies in Hospitals of Babol University of medical sciences 2011 to 2016. *MUMS.* 2019;62(3):1500-5.
38. Rahbar M, Kanani M, Khazaei S, Shahi M. Diagnostic value of frozen section and permanent sections. *J Babol Univ Med Sci.* 2008;10(2):31-5.
39. Bollig CA, Lesko D, Gilley D, Dooley LM. The futility of intraoperative frozen section in the evaluation of follicular thyroid lesions. *Laryngoscope.* 2018;128(6):1501-5.
40. Mallick R, Stevens TM, Winokur TS, Asban A, Wang TN, Lindeman BM, et al. Is frozen-section analysis during thyroid operation useful in the era of molecular testing?. *J Am Coll Surg.* 2019;228(4):474-9.