



**T.C.**  
**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Dr. RIDVAN EGE HASTANESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTELEMENİN TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN  
MALİGN AYRIMINDAKİ ETKİNLİĞİNİN İNCE İĞNE  
ASPIRASYONU BİYOPSİSİ SONUÇLARI İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Oya ÇAĞLAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2010**



**T.C.**  
**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Dr.RIDVAN EGE HASTANESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTELEMENİN TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN  
MALİGN AYRIMINDAKİ ETKİNLİĞİNİN İNCE İĞNE  
ASPIRASYONU BİYOPSİSİ SONUÇLARI İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Oya ÇAĞLAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. İ. Tanzer SANCAK**

**ANKARA**  
**2010**



EK-4

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi  
Radyolojik ANABİLİM / BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN  
ADI : OYA  
SOYADI : FAĞLAR  
ANABİLİM / BİLİM DALI : RADYOLOJİ

Tıp Fakültesi Radyolojik Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden  
Dr. Oya Fağlar'ın tez değerlendirme jürisi toplandı. tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi  
ve sözlü savunması yapıldı.

Dr. Oya Fağlar'ın Diffüzyon ağırlıklı MR formüleri kullanılarak  
divoid nodüllerinin lenjiyomaliyozis ayırımı için  
etkinliğini inceleyen aspirasyon biyopsi ile koroner arterlerin  
uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı :  
Anabilim Dalı :  
İmzası :

Prof. Dr. Sadı GÜNDOĞ  
Ufuk Üniversitesi  
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi  
Radyoloji A.B.D.  
Diploma No: 3603

JÜRİ ÜYESİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Prof. Dr. Tanzer SANCAK  
Diploma No: 9328

JÜRİ ÜYESİ

Ufuk Üniversitesi  
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi  
Prof. Dr. Mehdi ALMİNANCI  
Radyoloji Uzmanı  
Dip. No: 13253-18721 Sz. İh. No: 16109/19194

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

## ÖNSÖZ

Kendisinden tez ve uzmanlık sürecinde edindiğim bilgi ve deneyimleri tüm hekimlik yaşantım boyunca kullanacağıma inandığım tez danışmanım Prof. Dr. İ. Tanzer Sancak'a,

Çok hızlı geçtiğine inandığım bu 4 yıllık zaman diliminde her zaman desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali Yinanç'a,

Birlikte çalışmayı şans olarak nitelendirdiğim Anabilim Dalımızda görev yapan Prof.Dr. Sadi Gündoğdu, Yrd. Doç.Dr. Demet Karadağ ve Uz. Dr.G. Kaan Ataç'a,

Tezimin oluşturulmasındaki katkılarından dolayı Dahili Birimler ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Gürbüz Erdoğan ve Uzm. Dr.Sibel Ertek'e,

Tezime katılan her olguyu titizlikle değerlendiren Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Aytaç Gököz ve Yrd. Doç.Dr. Handan Doğan'a,

Rotasyonum süresince kazandırdığı nükleer tıp nosyonundan dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emel Öztürk'e

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Sevilay Karahan'a,

Zamanı birlikte akıttığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Anabilim Dalımızda özveriyle çalışan tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oya ÇAĞLAR

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TİROİD NODÜLLERİ.....	3
2.1.1. Prevalans .....	3
2.1.2. Patogenez .....	3
2.1.3. Ayırıcı tanı .....	4
2.1.4. Tanısal değerlendirme .....	6
2.1.4.1. Öykü ve fizik inceleme.....	6
2.1.4.2. Laboratuvar testleri.....	7
2.2. TİROİD BEZİ ANOMALİLERİ.....	8
2.2.1. Hemiagenezi .....	8
2.2.2. Aberan tiroid.....	9
2.2.3. Tiroglossal kist.....	9
2.3. TİROİD KANSERLERİ.....	9
2.3.1. Tiroid papiller karsinomu .....	11
2.3.2. Tiroid folliküler karsinomu.....	12
2.3.3. Tiroid medüller karsinomu .....	13
2.3.4. Anaplastik kanser.....	14
2.3.5. Lenfoma.....	16

2.3.6.	Tiroid metastazları .....	16
2.4.	TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ .....	16
2.4.1.	Tiroid bezinin kapsülleri .....	17
2.4.2.	Tiroid bezinin komşulukları .....	18
2.4.3.	Tiroid bezinin arterleri .....	19
2.4.4.	Tiroid bezinin venleri .....	20
2.4.5.	Tiroid bezinin lenfatikleri .....	20
2.4.6.	Tiroid bezinin sınırları .....	20
2.5.	TEMEL US FİZİĞİ .....	21
2.5.1.	Ultrasonografik ses dalgasının oluşumu .....	21
2.5.2.	Ses dalgasının doku ile etkileşimi.....	22
2.5.3.	Görüntü oluşumu .....	23
2.5.4.	Görüntü şekilleri .....	24
2.5.5.	Görüntülerin yorumlanması.....	24
2.5.5.1.	Akustik gölge.....	24
2.5.5.2.	Akustik şiddetleme .....	25
2.5.5.3.	Ekojenite .....	26
2.5.6.	US tekniği ve parametreler .....	26
2.5.6.1.	Prob frekansı.....	26
2.5.6.2.	Gri-skala kazanç ayarı .....	27
2.5.6.3.	Odak ayarı.....	27
2.5.7.	Yardımcı yöntemler .....	27
2.5.7.1.	Doku harmonik görüntüleme.....	27
2.5.7.2.	Bileşik (“Compound”) görüntüleme.....	28
2.5.7.3.	Panoramik görüntüleme.....	28
2.5.7.4.	Kromatik görüntüleme.....	28
2.5.8.	Artefaktlar .....	29
2.5.8.1.	Reverberasyon artefaktı .....	29

2.5.8.2.	Kuyruklu yıldız (“comet-tail”) artefaktı .....	30
2.5.8.3.	Ayna görüntüsü (“mirror-image”) artefaktı.....	30
2.5.8.4.	Kırılma (“refraction”) artefaktı.....	31
2.5.8.5.	Duplikasyon artefaktı .....	31
2.5.8.6.	Hız ötelemesi (“speed displacement”) artefaktı .....	32
2.5.8.7.	Aks dışı (“off-axis”) artefaktı .....	32
2.5.8.8.	Kesit kalınlığı artefaktı .....	32
2.6.	TİROİD BEZİNİN ULTRASONOGRAFİK ANATOMİSİ .....	33
2.7.	TANISAL TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ.....	34
2.7.1.	Palpable tiroid nodülü.....	35
2.7.2.	Fizik incelemede normal tiroid .....	36
2.7.3.	Difüz tiroid hastalıklarında tiroid ultrasonografisi .....	37
2.7.4.	Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri .....	38
2.7.4.1.	Ekojenite .....	38
2.7.4.2.	Kalsifikasyon .....	40
2.7.4.3.	Kenar .....	40
2.7.4.4.	Halo .....	41
2.7.4.5.	Vaskülarite.....	41
2.7.4.6.	“Tallerthanwide” .....	42
2.7.4.7.	Elastografi.....	42
2.7.5.	Tiroid kanserlerinde ultrasonografi .....	43
2.7.5.1.	Tiroid papiller karsinomunda US bulguları.....	43
2.7.5.2.	Tiroid folliküler karsinomunda US bulguları .....	44
2.7.5.3.	Tiroid medüller karsinomunda US bulguları.....	45
2.7.5.4.	Anaplastik karsinomada US bulguları .....	46
2.7.5.5.	Lenfomada US bulguları .....	46
2.7.5.6.	Tiroid metastazlarında US bulguları.....	47
2.8.	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME .....	47

2.8.1.	Temel ilkeler .....	48
2.8.1.1.	Manyetizma .....	48
2.8.1.2.	Rezonans.....	49
2.8.1.3.	Relaksasyon kavramları.....	50
2.8.2.	Görüntü oluşumu .....	51
2.8.3.	MR sinyal tipleri .....	52
2.8.3.1.	FID (Free Induction Decay; serbest indüksiyonun kayboluşu) .....	52
2.8.3.2.	Spin-eko.....	53
2.8.3.3.	Uyarılmış eko sinyali (stimulated echo).....	53
2.8.4.	Temel klinik MR sekansları.....	54
2.8.4.1.	Spin-eko sekansı .....	54
2.8.4.2.	Gradient- eko sekansı .....	55
2.8.4.3.	İnversion Recovery Sekansı (IR).....	55
2.8.4.4.	FLAIR (Fluid Attenuated Inversiyon Recovery) sekansı .....	56
2.8.4.5.	STIR (Short T1 Inversion Recovery) Sekansı.....	56
2.8.5.	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme .....	56
2.8.5.1.	Temel prensipler .....	56
2.8.5.2.	DAG kullanım alanları .....	60
2.8.5.3.	DAG’de artefaktlar ve yorum hataları.....	62
2.8.6.	MR cihazı bileşenleri.....	62
2.8.6.1.	Magnet .....	63
2.8.6.2.	Sarmallar.....	64
2.8.6.3.	Bilgisayarlar.....	65
2.8.7.	MRG’de güvenlik .....	65
2.8.8.	MRG’de artefaktlar.....	68
2.9.	TİROİD SİNTİGRAFİSİ.....	72



2.10. TİROİD KANSERLERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET) .....	72
2.10.1. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde PET .....	72
2.10.2. Medüller tiroid kanserlerinde PET .....	73
2.11. TİROİD İNCE İÇNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ .....	73
2.11.1. Palpasyonla saptanan nodüllerde İİAB endikasyonları .....	73
2.11.2. Görüntüleme yöntemi ile saptanan nodüllerde İİAB .....	75
2.11.3. Palpasyonla İİAB endikasyonları .....	76
2.11.4. US rehberliğinde İİAB endikasyonları .....	76
2.11.5. İİAB teknikleri .....	77
2.11.6. İİAB'nin komplikasyonları .....	80
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	81
3.1. OLGULAR .....	81
3.2. MRG TEKNİKLERİ .....	82
3.3. İİAB TEKNİĞİ .....	83
3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM .....	83
4. BULGULAR .....	84
5. TARTIŞMA .....	92
6. ÖZET .....	100
7. ABSTRACT .....	102
8. SONUÇLAR .....	104
9. KAYNAKLAR .....	105
10. EK – ETİK KURUL ONAYI .....	116

## SİMGELER VE KISALTMALAR

A., aa.	: Arteria, arteriae
ADC	: Apperent diffusion coefficient (görünür diffüzyon katsayısı)
AUC	: Area under curve (eğri altında kalan alan)
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyojenik antikor
CI	: Confidence Interval (güven aralığı)
Cm	: Santimetre
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EPI	: Echo planar imaging (eko planar görüntüleme)
FA	: Flip angle (sapma açısı)
FOV	: Field of View (görüş alanı)
FID	: Free Induction Decay (serbest indüksiyonun kayboluşu)
FTK	: Folliküler tiroid karsinomu
GRE	: Gradient eko
Hz	: Hertz
IR	: Inversion recovery (ters dönüşüm düzelmesi)
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsi
kHz	: Kilohertz
M., m.	: Musculus
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
µm	: Mikrometre
Mm	: Milimetre
Ms	: Milisaniye

MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
N., n.	: Nervus
NEX	: Number of excitation (uyarılma sayısı)
NSAİİ	: Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
Pg	: Pikogram
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RDUS	: Renkli Doppler ultrasonografi
RET	: Rearranged during transfection
RF	: Radyofrekans
RI	: Resistivite indeksi
ROC	: Receiver operator characteristic
SAR	: Spesific absorption rate (özümlü soğurma oranı)
STIR	: Short T1 Inversion Recovery (kısa T1 ters dönüşüm düzelmesi)
SE	: Spin eko
T	: Tesla
T1 A	: T1 Ağırlıklı
TE	: Time of echo (eko sinyali dinleme süresi)
T2A	: T2 ağırlıklı
TR	: Time of repetition (pulsu tekrarlama süresi)
TSH	: Tiroid stimulan hormon
US	: Ultrasonografi
V., v.	: Vena
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Tiroid nodülünde malignite riskini arttıran öykü ve fizik inceleme faktörleri .....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması.....	10
<b>Tablo 2.4.</b> Tiroid nodül ultrasonografisinin potansiyel yararları.....	34
<b>Tablo 2.5.</b> Tiroid kanserinin tanımlanmasında sonografik özelliklerin sensitivite ve spesifiteleri .....	36
<b>Tablo 2.6.</b> Materyalin yeterliliğini etkileyen faktörler .....	79
<b>Tablo 4.1.</b> Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	84
<b>Tablo 4.2.</b> Tiroid nodüllerinin ADC değer aralığı ve ortalama ADC değerleri ...	86
<b>Tablo 4.3.</b> Nodülü olmayan ve nodülü olan olguların normal görünümlü tiroid parankimlerinin ortalama ADC değerleri .....	87
<b>Tablo 4.4.</b> Tiroid nodüllerinin benign/malign ayırımında ADC değerinin üç farklı b faktörü için; eşik değeri, %95 güven aralığı, AUC, sensitivite ve spesifite değerleri. ....	88

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b> Servikal 6. vertebra düzeyinden geçen kesitlerde normal tiroid anatomisi .....	18
<b>Şekil 2.2.</b> İzotropi ve anizotropi .....	57
<b>Şekil 2.3.</b> Difüzyon ağırlıklı görüntüleme .....	59
<b>Şekil 2.4.</b> US eşliğinde İİAB için kullanılacak iğneler .....	78
<b>Şekil 4.1.</b> Benign nodüllerin malign nodüllerden ayırımında kullanılan ADC değerinin b-300 faktörü için ROC eğrisi.....	88
<b>Şekil 4.2.</b> Normal tiroid bezi .....	89
<b>Şekil 4.3.</b> Tiroid glandı sol lop üst polde benign folliküler nodül. ....	90
<b>Şekil 4.4.</b> Tiroid glandı sağ lop alt polde papiller kanser .....	91

## 1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla incelemede normal bulunan glandların büyük bir bölümünde ultrasonografi (US) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler tiroid hastalığının yaygınlığını ve önemini vurgular. Ülkemizde tiroid nodülü prevalansı palpasyonla %2-6; US'de %18 olarak saptanmıştır (1, 2). Postmortem incelemelerde tiroid nodül prevalansı %50'yi bulmaktadır (3). Tiroid nodülleri çok sık görülmesine rağmen, tüm nodüllerin %5-8'i maligndir ve tüm erişkin malign neoplazmlarının ancak %1'ini oluşturur (4). Tiroid malignitelerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve tanı sonrası yaşam sürelerinin uzun olmasından dolayı erken tanı önem taşımaktadır (5).

Tiroid nodül incelenmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi US'dir. Derin yerleşimli, küçük boyutlu veya palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında US' nin duyarlılığı yüksektir. US'nin kullanılmasıyla asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodül sayısı artmaktadır (6).

Tiroid glandında nodül tespit saptandığında esas problem; nodülün benign/malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi rutin olarak kullanılmaktadır. US'de saptanan nodüllerin benign/malign ayrımı için bazı kriterler (hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, kalın düzensiz halo, lenfadenopati, doppler US'de artmış internal kan akımı) kullanılsa da bu kriterlerin hiçbiri bu ayrımı güvenilir şekilde yapamaz (6). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler vermektedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntem İİAB'dir. İİAB'nin sensitivitesi %83, spesifitesi %92'dir (7).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, su moleküllerinin mikroskopik translasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklere hassas bir yöntemdir (8). Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki artmış sinyal intensitesi, çoğunlukla

su moleküllerinin hareketlerindeki kısıtlanmadan kaynaklanmaktadır. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) difüzyon ağırlıklı görüntülerden hesaplanan kantitatif bir değerdir. ADC ekstrasellüler ekstrasvasküler alandaki kapiller perfüzyon ve su difüzyonu etkilerini birleştirir. Böylelikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), normal ve anormal doku yapısının ayırılabilir (8). DAG, günümüzde nöroradyolojide başarıyla kullanılmaktadır. Baş-boyun tümörleri, tükrük bezi tümörleri, abdominal organ timörleri ve servikal lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (9, 11, 12).

DAG; Graves hastalığında, subakut tiroiditte ve Hashimoto hastalığında kullanılmış ve Graves hastalığında ADC değerlerinin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (13). Solid nodüllerin benign/malign ayrımı için yapılan iki çalışmada alınan ADC değerlerinin malign nodüllerde anlamlı düşük olduğu ve histopatolojik sonuçlarla korelasyonu ortaya konmuştur (14, 15). Sintigrafide soğuk nodül olarak tanımlanmış ve tiroid karsinomu ön tanısıyla cerrahi öncesi DA görüntüleme yapılan diğer bir çalışmada benign/malign soğuk nodüllerin ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada DA görüntüleme sonuçlarının benign/malign ayırımında US ve US eşliğinde İİAB' den daha güvenilir olduğu ortaya konmuştur (16, 17). Ancak bu sonuçların daha geniş popülasyonlu çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu bilgiler eşliğinde yaptığımız çalışmada benign/malign tiroid nodüllerinin tanısında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin etkinliğinin değerlendirilmesi ve sonuçlarının klasik yöntem olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Nodülü olan ve olmayan olguların normal görünümlü tiroid parankiminin “apparent diffusion coefficient” (ADC) değerlerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD NODÜLLERİ

#### 2.1.1. Prevalans

ABD’de tiroid bezinde soliter tiroid nodül kadınlarda %6.4, erkeklerde %1.5 sıklıkda görülür (18, 19). Ülkemizde tiroid nodülü prevalansı palpasyonla %2-6; US’de %18 olarak saptanmıştır (1, 2). Çocuklardaki düşük prevalans (%1.5) yaşla lineer olarak artmaktadır. Framingham popülasyonunun 20 yıl incelenmesinde yılda olguların %0.1’inde yeni nodül gelişmiştir. Soliter olduğu düşünülen birçok palpable nodül aslında multinodüler guatrdir. Otopsi çalışmalarında nodül sıklığı %50’yi bulsa da bunların çoğu küçük ve klinik olarak önemsiz olabilir (18, 19). Tiroidle ilgili olmayan problemler nedeniyle değerlendirilen olguların %13-40’ında yüksek çözünürlüklü US ile nodül saptanmaktadır (20, 21). Doğrusu erişkin popülasyonun %70’inde US ile nodül saptanabilir, ancak çoğu küçük ve klinik olarak önemi şüphelidir. Bu nedenle nodülün gerçek prevalansı ile fizik incelemede saptananlar arasında tutarsızlık vardır. Genellikle nodülün palpe edilebilmesi için çapının 1 cm’ye ulaşması gerekmektedir. Anlamlı oranda palpe edilemeyen nodül US ile insidental olarak saptanır ve bunlara insidentaloma adı verilir.

#### 2.1.2. Patogenez

Tiroid nodülünün nedeni bilinmemesine rağmen iyot eksikliğiyle ve tiroid stimulan hormon (TSH)’un indirekt kanıtıyla ilişkili olabilir. Soğuk nodüller iyot eksikliği olan bölgelerde 2.5 kat daha sık izlenir. Deney hayvanlarında iyot eksikliği TSH sekresyonunu arttırmakta ve bazıları malign olan tiroid nodülü gelişimine neden olmaktadır (22). TSH ile ilişkisi net olmamasına rağmen, benign tiroid nodüllerindeki büyümenin tiroksine yanıtı ve tiroksinle tedavi edilen papiller tiroid



kanserli hastalarda saptanan daha iyi prognoz, TSH'un insanlarda da neoplazi gelişiminde rolü olabileceği izlenimini uyandırır.

Radyasyona maruziyet tiroid neoplazileri gelişimi için risk faktörü olabilir. Bin sekiz yüz rad'dan daha yüksek dozlarla tiroid nodülü ve kanseri gelişimi arasında lineer bir ilişki izlenmektedir. Baş-boyun bölgesine timik büyüme, tonsillit, akne ve adenit nedeniyle verilen radyasyonla klinik olarak anlamlı tiroid kanseri gelişme riski %3 dolayındadır (23, 24). Çocukluk çağında radyasyona maruziyet aynı dozlarda daha ileri yaşlarda maruziyetle karşılaştırılınca daha çok kansere yol açmaktadır. Bu sonuç çocukluktaki yüksek mitotik aktiviteyle açıklanabilir. ABD'nde çocukluk döneminde boyuna radyoterapi alan olgularda palpable nodüller %16-29 oranında saptanmış ve bunların 1/3'ü malign bulunmuştur. Çoğu nodül maruziyetten 10-20 yıl içinde oluşur, ancak risk 35 yıla kadar devam etmektedir. Tiroid nodülü ve kanserinde dramatik artış Belarus'ta 1986 Çernobil nükleer felaketinden sonra yaşanmıştır.

Hodgkin hastalığında verilen eksternal radyoterapi (>2000 rad) veya toksik guatrda I <sup>131</sup> tedavisi nedeniyle alınan internal radyasyon tiroid kanseri gelişimiyle ilişkili görünmemektedir. Bu iki durumda da yüksek doz maruziyet hücre yıkımı, fibrozis ve hipotiroidizme yol açmakta ve bunun sonucunda radyasyonun karsinojenik etkileri azalmaktadır.

### **2.1.3. Ayırıcı tanı**

Tablo 2.1'de gösterildiği üzere tiroid nodülünün ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Çoğu gerçek intratiroideal tiroid nodülü kolloid adenom (%27-60) ya da basit folliküler adenomdur (%26-40). Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i hiperfonksiyon gösterir ve bu nodüller radyonüklid görüntülemeyle rölatif artmış iyot tutulumundan dolayı sıcak olarak tanımlanırlar. Çoğu sıcak nodül otonom fonksiyon gösterir ve 60 yaşın üzerindeki olguların yarısında subklinik veya aşikar hipertiroidizme neden olur. Hipertiroidizm 3 cm'den büyük nodüllerin %20'sinde izlenirken 3 cm'den küçük olanların yalnızca %2'sinde mevcuttur (24).

Kanser palpable tiroid nodüllerinin %10-14'ünde saptanır (18). Tiroid kanseri kadınlarda yeni tanı kanser sıralamasında ilk 10 kanser içindedir. Kuzey Amerika'da otopsi çalışmaları okült tiroid kanser sıklığını %6 bulmuştur. En sık papiller kanser, ikinci sırada folliküler kanser gelmektedir. Medüller tiroid kanseri ve anaplastik kanserde daha az sıklıkta görülmektedir. Tiroid bezi iyi kanlandığından bazen malign melanom, meme ve akciğer kanseri metastazları nodül şeklinde izlenebilir.

**Tablo 2.1.** Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı

<b>Benign tiroid neoplazileri</b>
Folliküler adenom
Kolloid
Basit
Fötal
Embriyonel
Hurthle hücreli
Papiller adenom
Teratom
Lipom
C-hücreli adenom
Dermoid kist
<b>Malign tiroid neoplazileri</b>
Papiller kanser
Folliküler kanser
Medüller kanser
Anaplastik kanser
Metastatik kanser
Sarkom
Lenfoma
<b>Diğer tiroid hastalıkları</b>
Tiroidit
Tiroid kisti
Hemiagenetik tiroid
Granülamatöz enfeksiyöz hastalıklar (sarkoidoz)
<b>Tiroid dışı lezyonlar</b>
Lenfadenopati
Anevrizma
Tiroglossal kanal kisti
Paratiroid kisti
Paratiroid adenom
Laringosel
Kistik higroma

#### **2.1.4. Tanısal değerlendirme**

Tiroid nodülüyle ilgili en önemli morbidite ve mortalite malign olanlarla ilişkili olduğu için değerlendirme öncelikli olarak bunların saptanmasına odaklanmalıdır.

##### **2.1.4.1. Öykü ve fizik inceleme**

Tiroid kanseri gelişimi için öyküde ki tek önemli faktör radyasyona maruziyettir. Maruz kalınan yaşın, ışın alan vücut bölgesinin tam yerinin ve eğer mümkünse tiroid bezine alınan radyasyonun tipinin ve dozunun tanımlanması çok önemlidir. Kadınlarda tiroid nodülü ve kanseri gelişme riski daha yüksek olmasına rağmen özellikle nodülü olan 70 yaşından büyük erkeklerde kanser oranı yüksektir. Tiroid kanser riski yaşla artmasına rağmen nodülü olan 20 yaşından küçük olguların büyük bir oranı kanserdir. Öykü ve fizik incelemede ki özellikler göz önüne alındığında > 70 ve < 20 yaş, baş-boyuna radyasyon öyküsü ve eşlik eden servikal lenfadenopati malign nodülü telkin eder.

Tiroid lenfoması hızlı büyüyen tiroid lezyonunda ve daha önceden Hashimoto hastalığı öyküsü olan olgularda, özellikle 50 yaşından büyük kadınlarda mutlaka akla getirilmelidir. Bu lezyonlar dominant soğuk nodül şeklinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla rastlantısal diabetes mellitusları vardır. Ailede feokromositoma öyküsü, hiperkalsemi, mukozal anormallikler veya medüller tirod kanseri multiple endokrin neoplazileri (MEN) akla getirmelidir. Ailede benign guatr rahatlatıcı olabilsede nadir görülen Pendred sendromunda (ailesel guatr ve sağır mutizm) kanser gelişme riski yüksektir (18).

Çoğu tiroid nodülü asemptomatik bireylerde insidental saptanır. Fizik incelemede tek nodül saptanan olguların %50'sinde çok sayıda nodül vardır (25). Tablo 2.2'de malign nodüllerde benign olanlardan daha sık görüldüğüne inanılan semptom ve fizik inceleme bulguları belirtilmiştir. Ancak bunlar maligniteyle başvuran olguların sadece %5-10'unda saptanmaktadır. İlerlemiş hastalığı olan olgular

lenfadenopati, sert nodülün hızlı büyümesi, tiroid bezinde ağrı ve hassasiyet ve vokal kord paralizisi ile başvurabilir ki bunların hepsi malignite olasılığına işaret eder.

**Tablo 2.2.** Tiroid nodülünde malignite riskini arttıran öykü ve fizik inceleme faktörleri

Öykü	Fizik inceleme
Radyasyon	Servikal lenfadenopati
Ailede MEN öyküsü	Sertlik
Hızlı büyüme	Büyümenin dökümantasyonu
Ses kısıklığı	Vokal kord paralizisi
Ağrı	Fiksasyon
Disfaji	Horner sendromu
Obstrüktif respiratuar semptomlar	
Tiroksin tedavisiyle büyüme	

#### 2.1.4.2. Laboratuvar testleri

Tiroid fonksiyon testlerinin olası toksik adenomlar dışında tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yeri çok sınırlıdır. Tiroglobulin düzeyleri tiroid kanserli olgularda yükselebilir ve bu olguların cerrahiden sonra takibinde yararlı bir tümör işaretleyicisidir (26), ancak preoperatif benign adenoma ya da tiroidit ayırımı yapamaz. Serum antitiroglobulin ve antimikrozomal antikor (ya da antiperoksidaz antikor) da tanı anında sınırlı değere sahiptir. Ancak antitiroglobulin antikorun kaybolması iyileşmenin, tekrar ortaya çıkması ise kanser rekürrensının habercisi olabilir (27).

MEN sendromunun bir bölümü olarak veya dominant soğuk nodülle prezante olan medüller tiroid kanserinin (MTK) tanısı için özel tanısal testler bulunmaktadır (28). MEN IIA; MTK, feokromositoma ve hiperparatirodizmden oluşur. MEN IIA içindeki ailesel MTK; sporadik formdan C hücre hiperplazisiyle ayrılır ki bu da tümörün multifokal olmasına yol açar. MEN IIB; MTK, feokromositoma ve mukozal nöroma gibi bazı fenotipik anomaliler içerir. *RET* (Rearranged during transfection) proto-onkogeni MEN IIA ve IIB'den sorumlu gendir. *RET*'in farklı kodon ve ekzonlarında mutasyon bazı sporadik MEN'lerde de saptanmıştır. *RET* ince iğne

aspirasyon biyopsisi ile tiroidden alınan materyalde olarak belirlenebilir ve bilinen mutasyon farklılıklarından yararlanılarak sporadik ve ailesel formlarının ayrımı yapılabilir. Bu sayede feokromositoma için preoperatif tarama gerekip gerekmediğine dair bilgi sahibi olmak mümkündür.

MTK kalsitonin, karsinoembriyjenik antikor (CEA), kromogranin ve başka peptidler salgılayabilir (29). Tümör işaretleyicisi olarak (folliküler tiroid kanserindeki tiroglobulin gibi) tanıdan çok nüksün saptanmasında yararlıdır. Kanıtlanmış tüm MTK'lu olgular yüksek kalsitonin düzeylerine sahiptir. Nodülün MTK içeriğini saptamak için tüm nodüler tiroid olgularında tanı anında serum kalsitonin ve CEA düzeylerine bakılması veya *RET* proto-onkogen çalışması maliyeti çok yükseltir. Yanlış pozitif yüksek kalsitonin değerleri Hashimoto hastalığında, heterofil antikor varlığında, renal yetmezlikte, proton pompa inhibitör tedavisinde ve psödohipoparatiroidizmde görülür. Normal bireyler 10 pg/ml'nin altında serum kalsitonin düzeyine sahiptir. Kalsitonin düzeyi tümör boyutu ile korelasyon gösterir ve preoperatif kalsitonin düzeyi prognozla ilişkilidir.

## **2.2. TİROİD BEZİ ANOMALİLERİ**

### **2.2.1. Hemiagenezi**

Hemiagenezi tiroid bezinin US ile sık saptanan anomalisidir. Genel olarak karşı lobda nodül değerlendirilmesi gibi başka nedenle yapılan ultrasonografik incelemede saptanır. Bu anomali fizik incelemede saptanamamaktadır. Geçmişte sıklıkla hipertiroidizm için yapılan sintigrafik inceleme esnasında saptandığından Graves hastalığıyla ilişkisi olduğu düşünülmekteydi. Ancak US'nin kullanılmasıyla birçok olgu artık görüntüleme ile tanı almakta ve hipertiroidizm ile ilişkili bulunmamaktadır. Hemiagenezinin insidansı 1:2.500'dür ve olguların %95'i sol lopta izlenir (30). Benign olduğu ve herhangi bir patolojiye predispozan olmadığı bilinmesine rağmen, tiroid nodülü nedeniyle cerrahiye gidecek olgularda önceden bilinmesi çok önemlidir. Boyun cerrahisi nedeniyle operasyon planlanan her olguya US yapılması için önemli bir gerektir.

### **2.2.2. Aberan tiroid**

Anormal yerleşimli tiroid dokusudur. Boynun herhangi bir yerinde yerleşebilir. Embriyolojik olarak tiroid bezi dil kökünde gelişir. İsthmus tarafından bağlanan iki loba ayrıldığı larinksten aşağı doğru iner. Bazen bu iniş gerçekleşmez (lingual tiroid) veya başarısız bifurkasyon olarak sonuçlanan sekteye uğrar. Bu durum fizik incelemede guatr olarak değerlendirilebilir, ancak US’de normal boyutlarda, bölünmemiş tiroid larinksin üzerinde saptanır (30). Bu “psödoguatr” normal fonksiyon gösterir, büyümmez ve cerrahi işlem gerektirmez. Diğer taraftan substernal guatrda olduğu gibi tiroid dokusu süperior mediastene doğru inebilir. Bu durumun US ile saptanması zordur. Ancak küçük transduser kullanılarak, olgunun boynu hiperekstansiyona getirilerek ve yutkunması sağlanarak, tiroidin bir parçası görüntülenebilir. Tiroid bezi zaman zaman lateral boyunda yerleşebilir. US ile lateral aberan tiroidin dikkatli incelemesinde sıklıkla sap veya tiroid beziyle herhangi bir bağlantı saptanır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroidin görüntülenemeyen mikrokarsinomasına ait lenf nodu metastazını ekarte etmek için mutlaka yapılmalıdır.

### **2.2.3. Tiroglossal kist**

Tiroglossal kanal tiroid bezinin embriyonel hayatta göç ettiği sekretuar epitelle döşeli bir kanaldır. Bu tübüler yapı dil kökündeki foramen çekumdan başlar ve tiroidin isthmusuna kadar uzanır. Normalde 8-10. gebelik haftasında kapanır. Kanalin açık kalan parçası kist veya sinüs traktını oluşturur. Birlikte ektopik tiroid dokusu da bulunabilir (30). Kistleri genellikle hyoid kemiğin altında orta çizgidedir. Çocuklarda sık görülür.

## **2.3. TİROİD KANSERLERİ**

Tiroid kanseri endokrin sistem maligniteleri içinde en sık görülenidir. Tiroid kanserlerinin çoğu normal tiroid dokusundan kaynaklanır. Çoğu yavaş büyür ve

uygun tedaviye yanıt verir. Önemli oranda epitelyal orijinlidir ve folliküler ya da parafolliküler hücrelerden kaynaklanır (31). Mezenkimal orijinli tümörler tiroid bezine metastazlar gibi son derece nadirdir. Çoğu tiroid kanseri iyi diferansiyedir.

Tiroid kanserleri World Health Organization (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması

<b>Primer Malign Tümörler</b>
<i>Folliküler hücrelerin malign tümörleri</i>
Folliküler karsinoma
Papiller karsinoma
Kötü differansiye karsinoma
Anaplastik karsinoma
<i>C hücrelerinin malign tümörleri</i>
Medüller karsinoma
<i>Mikst folliküler ve C hücrelerinin malign tümörleri</i>
<i>Çeşitli epitelyal tümörler</i>
Skuamöz hücreli karsinoma, adenoskuamöz karsinoma, müsin-üreten karsinoma
Hyalinizan trabeküler neoplaziler (özellikle adenomlar)
Familyal intestinal adenomatöz polipozisle ilişkili neoplaziler
Mukoepidermoid karsinoma
Timik ve ilişkili neoplaziler
Teratoma
<i>Malign epitelyal olmayan tümörler</i>
Malign lenfoma
Sarkoma
<b>Sekonder Tümörler</b>
Metastatik melanoma
Metastatik renal hücreli karsinoma
Metastatik meme kanseri
Metastatik akciğer kanseri

### 2.3.1. Tiroid papiller karsinomu

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tiroidin en sık görülen malignitesidir. Mikst papiller ve folliküler tip karsinomayla birlikte tüm tiroid kanserlerinin %75-90'ını oluşturur (31, 32). Diyetteki yüksek iyot içerisine bağlı olarak folliküler karsinomayla karşılaştırılınca sıklığı artmaktadır. Radyasyona maruziyet papiller tiroid karsinomu gelişimi için risk faktörüdür. PTK'lu olguların yakınlarında kanser gelişme riski on kat daha fazladır. Her yaşta görülebilmese rağmen hayatın üçüncü ve yedinci dekadında pik yapar (31). Kadınlarda erkeklerden yaklaşık iki kat daha sık görülür.

Çoğu olguda klinik prezentasyon tiroid nodülü iledir ki bu klinisyen tarafından yapılan rutin fizik incelemede saptanmış ya da hastanın yakını tarafından boyunda şişlik olarak belirlenmiştir. Olguların 1/3'ünde Hashimoto hastalığı, multinodüler veya adenomatoid guatr gibi altta yatan tiroid hastalığı bulunmaktadır. Altta yatan Hashimoto hastalığı olması hem azalmış rekürrens hem de artmış sağkalımla ilişkilidir (33, 34). Bu sonuç kansere karşı lenfosit aracılı immün yanıtıyla ilişkili olabilir. Bazı familial papiller kanserler Hashimoto hastalığıyla birlikte bulunabilir. Olası medüller kanser veya ailesel PTK gibi ailede tiroid kanseri öyküsü tanıda önemli derecede yararlıdır.

PTK'ların çoğu insidental olarak saptandığı için, çoğu olgu asemptomatiktir. Semptomlar boyut arttıkça veya invazyon mevcutsa meydana gelir. Semptomlar boyunda basınç ya da dolgunluk hissi, öksürük, disfaji ve odinofajidir. Bazen olgular etkilenen lopta ağrıdan yakınabilir. Tiroid bezinde ağrı varlığında ayırıcı tanı oldukça kısadır, üç antiteden oluşur: invaziv tiroid kanseri, subakut tiroidit ve nodül veya kist içine kanama.

Bazı kanser literatürlerinde PTK okült, intratiroideal ve extratiroideal olarak üç gruba ayrılır. Okült tümör < 1 cm boyuttadır. İntratiroideal tümör > 1 cm olmakla birlikte tiroid bezi içinde sınırlıdır. Ekstratiroideal tümör yumuşak dokulara veya boyundaki lenf nodlarına yayılmıştır. Tanı anında normal palpe edilen tiroid bezi ve büyümüş lenf nodlarıyla başvurulması nadir değildir. Major yayılım yolu lenfatik yayılımla servikal lenf nodlarıdır. Lenfadenopati en sık aynı taraf boyunda olmakla birlikte üst mediasten gibi daha aşağı bir bölgede olabilir. Genel olarak boyunda lenf



nodu metastazı prognozu olumsuz etkilemez. Boynun karşı tarafındaki lenf nodlarına metastaz daha ileri evrede ya da daha agresif hastalıkta meydana gelir. Uzak metastaz oldukça nadirdir. Olguların yalnızca %2-3'ünde görülür. En sık mediasten ve akciğerde saptanır. Prognozu olumsuz etkileyen en önemli iki etmen; ileri yaş ve tümörün boyutudur. Birbuçuk santimetreden küçük tümörlerde sağkalım en iyiye yakın, 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz son derece kötüdür. Yirmi yıllık sağkalım %90 gibi yüksek düzeydedir.

Mikroskopik incelemede tümör olguların en az %20'sinde multisentriktir. Mayo Klinik tarafından 1500 PTK'lu olguyu kapsayan çalışmada tümör hastaların %71'inde tek lopta,%19'unda bilateral ve %26'sında multisentrik bulunmuştur (35).

Papiller karsinomun özgün histolojik (fibröz kapsül, mikrokalsifikasyon) ve sitolojik (buzlu cam çekirdek, çekirdek içinde sitoplazmik inklüzyon ve çekirdek zarında indentasyon) özelliklere sahip olması patolojik tanıyı rölatif olarak kolaylaştırır. Özellikle kalsiyum tuzlarının psammoma cisimcikleri içinde depozisyonuyla oluşan mikrokalsifikasyonlar hem primer tümörde hem de servikal lenf nodu metastazlarında izlenir.

Papiller karsinomun folliküler varyantı tüm PTK'ların %10'unu oluşturur. Bu lezyonlar gros patolojik incelemede ve US'de folliküler kansere benzer. Ancak ileri mikroskopik incelemede nükleus özellikleri papiller kanserle aynıdır. Bu nedenle papiller kanserin folliküler varyantı olarak tanımlanır. Klinik seyri ve tedavisi PTK ile aynıdır.

### **2.3.2.Tiroid folliküler karsinomu**

Folliküler tiroid karsinomu (FTK) ikinci en sık görülen iyi diferansiye tiroid kanseridir. Tüm tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluşturur (36). Ancak iyot eksikliği olan bölgelerde bu tümör daha sık görülür (%25-30). Diyetle iyot eklendiği zaman papiller kanser artar ve folliküler kanser azalır. Kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür ancak erkeklerde prognoz daha kötüdür. İyot eksikliği ve endemik guatr

dışında FTK için predispozan faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet ve baş-boyuna radyasyon öyküsüdür.

Olgular tipik olarak ağrısız tek tiroid nodülü ile prezante olurlar. Tanı yaşı >55'dir. Lenfatik değil hematojen yayılım yaptığından servikal lenf nodlarına metastaz nadirdir, ancak olguların %10-20'sinde tanı anında akciğer veya kemiklere uzak metastaz bulunmaktadır.

Mevcut görüntüleme yöntemlerinin hiçbirisi veya sitoloji invaziv karsinoma ve bunun benign kompartmanı olan folliküler adenoma ayırımını yapamamaktadır. Tüm spesmen vasküler ve kapsüler invazyon açısından değerlendirilmelidir. Vasküler invazyon kapsül içindeki veya dışındaki venlerin invazyonuyla tanımlanır. Tümör içindeki kapillerlerde tümör saptanmasının hiçbir tanısal önemi yoktur.

FTK'nun klinik seyri ve histopatolojisi önemli derecede farklı olan iki alt tipi vardır (37). Minimal invaziv formu kapsüllüdür. Sadece fibröz kapsülün fokal kan damarlarının invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesiyle folliküler adenomdan ayrılır. Nadiren metastaz yapar (%5-8). İkinci tipi olan oldukça invaziv formuysa kapsülsüzdür. Vasküler ve çevre doku invazyonu daha kolay gösterilebilir. Metastaz daha siktir (%20-40).

Folliküler kanserin postoperatif 20 yılda mortalitesi %20-30'dur.

### **2.3.3. Tiroid medüller karsinomu**

Medüller tiroid karsinomu (MTK) tüm tiroid malignitelerinin %5'ini oluşturur. Bu tümör parafolliküler C hücrelerinden köken alır. Bu hücreler kalsitonin hormonu salgılar ve tümör işaretleyicisi olarak kullanılabilir. Olguların %75'i sporadik iken %25'inde ailesel MTK, multiple endokrin neoplazi (MEN) IIA veya IIB vardır (38). MTK'lu olguların farklı klinik tipleri farklı ama spesifik *ret* nokta mutasyonu ile birlikte. Sporadik MTK'lu olguların %50'sinde de somatik *ret* mutasyonu vardır.

Ailesel olguların %90'ında tümör bilateral ve/veya multisentriktir (39). Olguların %50'sinde tanı anında lenf nodu metastazı %15-25'inde uzak metastaz (karaciğer, kemik ve akciğer) vardır.

MTK'lu olguların çoğu tiroid nodülünün İİAB ile saptanırlar. Olası ailesel hastalığı olan olgularsa MTK *ret* mutasyonu için kan örneğinin test edilmesiyle ya da bazal ve pentagastrin veya kalsiyum stimülasyonlu kalsitonin düzeyleriyle tanı alırlar. Sitolojik incelemede MTK'ndan şüphelenildiğinde, kan kalsitonin ve CEA düzeyleriyle ve/veya sitolojik spesmenin kalsitonin için histokimyasal boyanmasıyla tanı doğrulanmalıdır.

Olası MEN sendromu açısından, sitolojik incelemede şüpheli MTK'lu olguların hepsinden serum kalsiyum düzeyleri hiperparatiroidizm açısından istenilmelidir. Daha da önemlisi plazma ve/veya 24 saatlik idrarda katekolamin ve metanefrin ölçümleri feokromositomayı dışlamak amacıyla yapılmalıdır. Eğer mevcutsa feokromositomaya yönelik cerrahi öncelik kazanır.

Patolojik değerlendirmede tümör sıklıkla C hücre konsantrasyonunun maksimum olduğu yerde tiroidin lateral ve üst 2/3'ünde yer alır. Tümör genellikle iyi sınırlanmış olsada bazen infiltrasyon izlenebilir. Tümör karakteristik olarak amiloid içerir. İntratümöral nekroz ya da hemoraji saptanabilir. Lenfatik ve venöz invazyon mevcut olabilir.

#### **2.3.4. Anaplastik kanser**

Tüm tiroid malignitelerinin %2-5'ini oluşturur. En kötü prognoza sahiptir. Beş yıllık mortalite oranı %95'tir (40). Solid tümörlerin en letal olanlarından biridir. Anaplastik kanserli olguların tanı yaşı tipik olarak diferansiye kanserli olguların tanı yaşından iki dekat fazladır (ortalama tanı yaşı 66). Kadınlarda daha sık görülür. İyot eksikliği olan bölgelerde daha yüksek insidansa sahipken eksikliğin yerine konulmasından sonra insidansında azalma izlenir. Olguların %20-30'unda aynı anda diferansiye tiroid karsinomu vardır (40). En sık birlikte bulunduğu tümör papiller kanserken folliküler kanserle de birliktelik gösterebilir. Bu olguların çoğunda tiroid

bezindeki ve metastazlarındaki dominant tümör anaplastik karsinomadır. Tiroid bezinde diferansiye kanser olan ve gelişen uzak metastazları anaplastik kanser olan olgular da mevcuttur.

Hastalar tiroid bezi içindeki primer tümörün veya metastazlarının büyümesine bağlı lokal invazyon ve kitle etkisi kliniğiyle başvururlar. Tüm hastalarda boyunda büyüyen tümöre ait semptomlar mevcuttur. Servikal ve mediastinal lenf nodlarına metastaz sıklığı, olguların sadece %5'inde hastalık tiroid bezine sınırlıdır. Çevre dokulara direkt ekstratiroidal invazyon olguların %90'ında mevcuttur. Direkt invazyon için peritiroideal yağ ve kaslar, larinks, trakea, özefagus, boynun ve mediasteninin büyük damarları, sternum ve vertebralar potansiyel bölgelerdir. Uzak metastazlar tanı anında olguların %15-50'sinde izlenir (41). Diferansiye tiroid kanserleri gibi en sık akciğere metastaz yapar.

Fizik incelemede guatr oldukça sert, bilateral büyümüş ve sıklıkla nodülerdir. Boyundaki kitle çevre ve altında yatan yapılara fiksedir ve yutkunmayla hareket etmez. Tümörün üzerindeki ciltte ülserasyon, eritem ve atrofi izlenebilir. Tanı anında primer tümör >5 cm'dir; ancak doğru ölçüm tümörün bölgesel invazyondan kaynaklanan belirsiz sınırları nedeniyle mümkün olmayabilir. Metastatik adenopati boyunda, supraklaviküler bölgede veya aksillada palpe edilebilir. Stridor (trakeal invazyon, kompresyon ya da deviasyona bağlı), vokal kord paralizisi (larengeal invazyon ya da rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı) ve venöz dilatasyon ve vena kava superior sendromu (retrosternal tümör büyümesine bağlı) gibi lokal invazyon belirtileri de tanı anında görülebilir.

Anaplastik kanser histolojik özelliklerine bakılarak iki alt tipe ayrılır. İğsi hücreli, dev hücreli ve skuamöz tümörler tipik olarak daha agresif gruba aittir. Daha ileri yaşta görülür ve daha hızlı ölüme neden olur. Küçük hücreli alt tip daha iyi prognoza sahiptir (40). Elektron mikroskopi ve lenfoma ve medüller kanser için immünohistokimyasal işaretleyiciler kullanılarak yapılan son çalışmalarda, küçük hücreli olarak tanımlanan alt tipin çoğunun aslında lenfoma ve medüller kanser olduğu saptanmıştır (40).

Prognozu olumsuz etkileyen etmenler; yaşın 60'dan büyük olması, erkek cinsiyet ve ekstratiroidal tümördür.

### **2.3.5. Lenfoma**

Tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Primer olarak tiroid bezinden kaynaklanabileceği gibi sistemik lenfomaya sekonder tutulum olabilir. Hodgkin dışı lenfoma (NHL), Hodgkin hastalığına göre daha sık izlenir. Sıklıkla ileri yaştaki kadınlarda görülür. Hastaların %70-80'inde öyküde Hashimoto hastalığı vardır.

Olgular boyunda hızla büyüyen ve disfaji, dispne gibi obstrüktif semptomlara yol açan kitle nedeniyle klinisyene başvururlar (42).

Patolojide difüz veya fokal tutulum izlenebilir. Tiroid bezinin dışında kasların ve yumuşak dokuların tutulumu olguların %50-60'ında, vasküler invazyonsa %25'inde saptanır.

Prognoz hastalığın evresine bağlıdır. Erken evrede 5 yıllık sağkalım %90 iken ileri yaygın evrede <%5'tir.

### **2.3.6. Tiroid metastazları**

Tiroid bezine metastaz nadir görülür. Neoplazik hastalıkların geç dönemlerinde hematojen yayılımla daha nadiren lenfojen yayılımla meydana gelir. Tiroid bezine en sık metastaz yapan maligniteler; melanoma (%39), meme kanseri (%21) ve renal hücreli kanserdir (%10).

## **2.4. TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ**

Tiroid bezi endokrin glandlar arasında yüzeysel yerleşim gösteren tek bezdir. Tiroid bezi boyun inferior kesiminde trakeanın her iki yanında yer alan iki lob ve bunları trakeanın önünde birbirine bağlayan isthmus oluşur (43). Normal popülasyonun %10-40'ında, orta hatta veya orta hattın hafif solunda, tiroid kıvrığının önünde isthmusun üzerinde yer alan piramidal lob adı verilen küçük bir üçüncü lob bulunur.

Tiroid bezi loplarının şekli ve boyutu normal olgular arasında önemli derecede değişkenlik göstermektedir. Uzun boylu bireylerde sagittal ekseninde ince-uzun izlenirken kısa boylularda daha ovaldir. Yeni doğanda bezin uzunluğu 18-20 mm, ön-arka çapı 8-9 mm'dir. Bir yaşına gelindiğinde uzunluk 25 mm'yi, ön-arka çap ise 12-15 mm'yi bulur (44). Erişkinde bezin ortalama uzunluğu 40-60 mm ve ön-arka çapı 13-18 mm'dir. İsthmusun ortalama kalınlığı 4-6 mm'dir.

Tiroid bezinin boyutunun yanı sıra normal tanımı için hacim bilgisinden yararlanmak mümkündür. US hacim hesaplamak için uygun bir methoddur. Olguların yaklaşık 1/3'ünde ultrasonografik volüm ölçümü ile fizik inceleme ile tahmin edilen ölçümler birbirinden farklıdır. Tiroid bezinin hacminin ölçümü, cerrahi için gerekliliğinin saptanması, I<sup>131</sup> tedavisi için doz hesaplanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için faydalı olabilir (45). Tiroid hacmi lineer parametrelerle veya daha kesin olarak matematik formülle hesaplanabilir. Lineer parametreler arasında en doğru olan, anteroposterior çaptır, çünkü bu çap iki lop arasındaki olası boyut asimetrisinden bağımsızdır. Tiroid bezinin hacminin ölçümü için en sık kullanılan matematiksel formül düzeltme faktörlü elips formüle (uzunluk x genişlik x kalınlık x 0.62 her lop için) dayanır (46).

Ortalama normal tiroid hacmi 18.6±4.5 mL (±SD)'dir ve 18.6 g'a denk gelmektedir. Kadın (17.5±4.2) ve erkekler (19.6±4.7) arasında anlamlı hacim farkı vardır. Tiroid hacmi iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda, akut hepatitli ve kronik renal yetmezlikli olgularda daha büyükken; kronik hepatitli, tiroksin veya radyoaktif iyot tedavisi alan olgularda düşüktür.

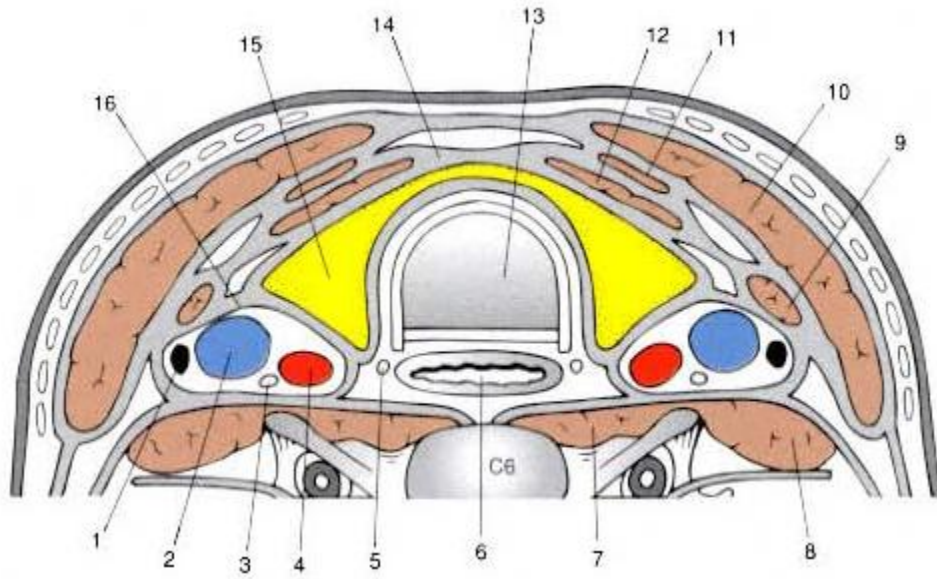
#### **2.4.1. Tiroid bezinin kapsülleri**

Tiroid bezinin birisi içte birisi dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsüle capsula fibrosa denir. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül, bez dokusuna sıkıca yapışıktır ve bez dokusunu, içerisine bölmeler göndererek küçük lobcuklara ayırır. Lobcuklar stroma içine gömülü folliküllerden oluşur. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının devamıdır. Lamina pretrachealis denilen bu kapsül,

içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. İki kapsül arasında glandula parathyroidea, a.thyroidea inferior ve n.larengus rekürrens bulunur.

#### 2.4.2. Tiroid bezinin komşulukları

Tiroid bezinin komşulukları şekil 2.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.** Servikal 6. vertebra düzeyinden geçen kesitlerde normal tiroid anatomisi (43).

- |                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1. Servikal lenf nodu    | 9. M.Omoxyoideus.             |
| 2. İnternal juguler ven  | 10. M.Sternocleidomastoideus. |
| 3. N.Vagus.              | 11. M.Sternoxyoideus.         |
| 4. A.carotis communis.   | 12. M.Sternothyroideus.       |
| 5. N.larengus rekürrens. | 13. Trakea.                   |
| 6. Özefagus.             | 14. Pretrakeal fasya.         |
| 7. M.Longus colli.       | 15. Tiroid bezi.              |
| 8. M.skalen anterior.    | 16. Karotis sheath            |

Anterior ve lateral:

- Strap kaslar (sternohyoid ve sternothyroid). Bu kaslar orta hatta doğru giderek incelik.

- M.Sternomastoideus. Boynun en kalın kasıdır ve strap kasların anterior ve lateralinde uzanır.
- Omohyoid kasın üst karnı

Posterior ve lateral:

- Karotid sheath. Ana karotid arter, internal juguler ven ve n.vagusu içerir.
- M.scalenus anterior

Medial ve posterior:

- Larinks ve trakea
- Özefagus. Posteriorde ve hafifçe solda uzanır.
- M.longus colli. Posteriorde ve vertebralarla temas etmektedir.
- N.larengus rekürrens. M.longus colli kasının önünden trakeaözefageal olukta seyreder

İstmusun komşulukları

Anterior : Strap kaslar, anterior juguler ven, fasya ve cilt

Posterior : 2-4. trakeal kıkırdaklar

### **2.4.3. Tiroid bezinin arterleri**

Tiroid glandının kanlanması süperior ve inferior tiroideal arterler tarafından sağlanır. Süperior tiroideal arter eksternal karotis arterin dalıdır. İpsilateral tiroid lobuna doğru aşağı iner. Glandın üst polünde anterior ve posterior dallara ayrılır. İnférieur tiroideal arter subklavyen arterden çıkan truncus thyroservicalis'in dalıdır. Bezin arkasından arka yüzeye ulaşmak için yukarı çıkar. Rekürren larengal sinirle yakın ilişkilidir. Normal popülasyonun %2-12'sinde üçüncü bir arter olan a.tiroidea ima mevcuttur. Bu arter arcus aorta veya truncus brachiocefalicus'tan ayrılır ve trakeanın anteriorundan istmusa doğru yukarı çıkar.



#### **2.4.4. Tiroid bezinin venleri**

Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağ kanı v.thyroidea superior, v.thyroidea media, v.thyroidea inferior'e drene eder. Bu venlerden ilk ikisi v.jugularis interna' ya sonuncusu da v.brachiocefalica' ya açılır. Kapiller kan damarları, veziküller etrafındaki bağ dokusu içerisinde, follikül epitelleri arasında ve follikülleri kuşatan lenf damarları endotelinde yoğun pleksuslar oluştur.

#### **2.4.5. Tiroid bezinin lenfatikleri**

Lenf damarları tiroid bezi lobcukları arasındaki bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin etrafında uzanırlar. Bunların bez kapsülünde bulunan lenfatik ağ ile bağlantısı vardır. Tiroid glandının lenfatik drenajı başlıca santral kompartmandaki derin servikal lenf nodlarıdır. Bu bölge malign hastalıklar için yapılan tiroidektomilerde cerrahlar tarafından boyunda rezidüel malignite riskini azaltmak için diseke edilir. Daha az sayıda lenfatik damar paratrakeal lenf nodlarına drene olur.

#### **2.4.6. Tiroid bezinin sinirleri**

Nervus larengeus inferior (n. rekürrens) ve nervus larengeus superior, n.vagus'un dallarıdır. Solda ligamentum arteriosum altından, sağda subklavyen arterin altından dönerek tiroide ulaşırlar. Nervus larengeus superior'un iki dalı vardır: eksternal dalı (Galli-Curci siniri) krikotrioid kasın motor siniridir, internal dal ise epiglotun duyu siniridir. Tiroid cerrahisi sırasında bütün sinirler farklı şekilde yaralanabilirler. Üst kutup damarları, arteria ve vena tiroidea superior bağlanırken, n. larengeus superior zarar görebilir. Bu durumda hastada ses modülasyonunda bozulma (at sesi) ve sıvı gıdaları yutmakta güçlük olur. N. Rekürrens, larenksin intrinsek kaslarını innerve eder. Özellikle a. tiroidea inf. bağlanırken yaralanabilir. Bu durumda vokal kord paralizisi olur. Bilateral sinir yaralanması olursa vokal kordlar orta hatta doğru kayacağından acil trakeotomi gerekir

## 2.5. TEMEL US FİZİĞİ

İnsan kulağı 20-20000 Hz (20 Hz-20 kHz) arasındaki frekansa ait ses dalgalarını duyabilir. İşitilebilir bu limitin üzerindeki frekansta ses dalgalarına ultrasonik, altındakilere infrasonik ses dalgaları adı verilir (47).

Ses elastik madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılan mekanik bir enerjidir. Bir sıkışma ve gevşeme periyodu bir ses dalgasıdır. Ses dalgalarının diğer sinüzoidal dalgalar gibi üç ana bileşeni bulunmaktadır. Bunlar amplitüd, frekans ve dalga boyudur. Ayrıca dalganın hızı ve yönü gibi fiziksel özelliklerde bulunmaktadır. Art arda gelen iki dalganın tepe noktaları arasındaki mesafe dalga boyu ( $\lambda$ ), dalganın birim zamandaki tekrarlama hızı ise frekans ( $f$ ) olarak tanımlanır. Sesin ortamdaki hızı ( $V$ ), ses dalgasının frekansı ve dalga boyunun çarpımına eşittir.

$$V = \lambda \cdot f$$

Sesin ortam içindeki hızı, yayıldığı ortamın esnekliği ve yoğunluğu ile değişir. Ses dalgası farklı ortamlarda farklı hızlarda yayılır. Sesin insan vücudunda yayılım hızı, dokudan dokuya farklılık göstermekle birlikte, yumuşak dokularda ortalama olarak 1540 m/s olarak kabul edilir. Yönü doğrusaldır. US cihazları bu varsayım üzerine görüntü oluşturmaktadır. Görüntüleme alanında kullanılan US'de ki ses dalgalarının frekansı 1-20 MHz arasındadır.

### 2.5.1. Ultrasonografik ses dalgasının oluşumu

US'de ses dalgasını oluşturan yapı, prob içerisinde yer alan “transdüsör” adı verilen yapıdır. Enerjiyi bir formdan diğerine dönüştüren cihaz ya da gereçlere ‘transducer’ yani “çevirteç” adı verilir. US problemleri, elektrik enerjisi uygulandığında titreşimle yanıt verirler yani elektrik enerjisini mekanik enerjiye dönüştürür ve ses dalgası oluşturur. Buna “piezoelektrik etki” adı verilir. US problemleri, piezoelektrik etki oluşturan kurşun zirkonat titanat kristal yapısı sayesinde ses dalgası oluşturmaktadır.

Prob içerisinde yan yana dizilmiş olan kristaller tek tek ya da gruplar halinde kısa vuru (puls) aralıkları (1µs) ile titreşir ve ses dalgası oluştururlar.

Oluşan dalgalar prob önünde bir ses cephesi oluşturur. Bu cephe, yakın bölge (Fresnel zonu) ve uzak bölge (Fraunhofer zonu) olmak üzere niteliği farklı özellik taşıyan iki ses alanından oluşur. Yakın alan ile uzak alan arasındaki dar bölge sesin odaklanmış olduğu en yoğun ve en homojen alandır. Odak bölgesinin iki tarafında odaklanamayan zayıf ses dalgaları az da olsa her zaman vardır. Bu alandaki dalgalara “yan-lob dalgaları” adı verilir.

### **2.5.2. Ses dalgasının doku ile etkileşimi**

Ses dalgaları, elektromanyetik dalgalardan farklı olarak, boşlukta hareket etmez ve ilerlemek için bir ortama gereksinim gösterir. Sesin hareketi, ortam içerisindeki moleküllerin sıkışması ve gevşemesi (kompresyon-dekompresyon) ile gerçekleşir. İlerleyen ses dalgası geçtiği ortama göre değişen fiziksel etkiler gösterir.

Dokular içerisinde ses dalgasının hareketini belirleyen temel fiziksel etmenler; dokunun ses direnci (akustik empedans), sesin geliş açısı, doku yüzey yapısı ve yansıtıcının çapıdır. Ortaya çıkabilecek temel fiziksel olaylar; yansıma, kırılma, saçılma ve soğrulmadır.

Dokuların ses dalgasına olan direncini tanımlayan akustik empedans (Z), dokunun yoğunluğu (p) ile ses dalgası hızının çarpımı ile belirlenir.

$$Z=p.c$$

Ses dalgası, akustik empedansı farklı iki doku arayüzüne ulaştığında dalganın bir kısmı iletilir, bir kısmıysa geri yansır. Buna noktasal yansıma (“specular reflection”) denir. Yansıma sonucu oluşan ekonun şiddetinin formülü:

$$I=(Z_2-Z_1)^2 / (Z_2+Z_1)^2$$

Buna “yansıma katsayısı” adı verilir. Formülden anlaşılacağı üzere dokular arası empedans farklılığı arttıkça yansıyan eko artar, dokular arası empedans eşitse yansıma olmaz. Ses dalgasının doku arayüzlerine dik açıyla gelmesi durumunda yansıma olmaz. Ses dalgasının doku arayüzlerine dik açıyla gelmesi durumunda yansıma maksimum olur, dik açı dışındaki ilişkilerde ise diğer fizik prensipler devreye girer. Ses dalgasının 90°’den farklı bir açıyla ulaşması durumunda ses dalgası geldiği açıyla yansır ve probun saptama alanından çıkar. Snell kanununa göre kritik açının altında gelen dalgalar kırılır, üzerinde gelenler geldiği açıyla yansır.

### 2.5.3. Görüntü oluşumu

US’de görüntü oluşumu ses dalgasının gönderilmesi ve yansıyan ses dalgasından (eko) alınan verinin işlenmesi ilkesine dayanır. Verinin işlenmesinde temel alınan iki parametre vardır, bunlar zaman ve yansıyan dalganın şiddetidir.

1)Zaman: Gönderilen ile alınan ses dalgası arasında geçen süre Mesafe=Hız\*zaman ( $x=V*t$ ) formülüne göre hesaplanır. Ses dalgasının gitmesi ve dönmesi iki kat mesafe anlamına geleceğinden hesaplama  $2x=V*t$  formülüne göre yapılır. Cihazlar ses dalgasının doku içerisindeki hızını sabit ve 1540 m/s olarak kabul eder, tüm hesaplamalar buna göre yapar.“V” değeri sabit ve bilinen bir değer olduğundan mesafe zamanla doğru orantılı olarak hesaplanabilir. Böylece gönderilen dalga ile dönen eko arasındaki süreyi hesaplanarak ekonun hangi derinlikten geldiği belirlenebilir.

2)Ekonun şiddeti (amplitüdü): Yansıyan dalganın amplitüdü yansıtıcı arayüzün yansıtma özelliğini belirler. Yüksek yansıtıcı arayüzlerden yüksek yansıma, düşük arayüzlerden düşük yansımaya ait amplitüde ait ses dalgaları geri alınır. Ses dalgası yansıtma özelliği olmayan dokulardan doğrudan geçer ve hiç yansıma oluşmaz

Yansıma sonucu elde edilen eko elektronik sinyale dönüştürülür ve şiddetine göre derecelendirilir. Elde edilen sinyaller derecesine göre farklı şekillerde görüntüye dönüştürülür.

#### **2.5.4. Görüntü şekilleri**

1)A-mod (Amplitüd-Şiddet modu): US'de ilk bulunan bu yöntemde sinyaller şiddet grafiği olarak gösterilir. Ekoların amplitüdüleri ekoların şiddetini, ekolar arasındaki mesafe de yapıların vücut içerisindeki derinliklerini verir. Günümüzdeki modern cihazlarda yoktur.

2)B-mod (Brightness-Parlaklık modu): Sinyaller amplitüdüne göre derecelendirilir ve her bir dereceye bir parlaklık tonu atanır. Genellikle en yüksek yansıma beyaz, en düşük yansıma siyah olacak şekilde değişen gri tonlarında bir görüntü ortaya çıkar. Gri ton sayısı bit derinliği tarafından belirlenir ve bu değer  $2^8=256$ 'dır. Bu yöntemin günümüzdeki adı iki boyutlu (2B) görüntülemedir.

3)M-mod (Motion-Hareket modu): Elde edilen sinyaller amplitüd-zaman eğrisi hareketli olarak görüntüye dönüştürülür. Yöntem eski olmakla birlikte kalp kapak ve duvar hareketini değerlendirme gibi alanlarda halen kullanılmaktadır.

#### **2.5.5. Görüntülerin yorumlanması**

##### **2.5.5.1. Akustik gölge**

Bir yüzeyin arkasına sesin geçmemesine ya da çok az geçmesine bağlıdır. Lineer problemlerde paralel, konveks problemlerde radyal bir anekoik-hipoekoik gölge şeklindedir (48). Ortaya çıkış nedeni sesin soğurulması ve yansımasıdır. Fibröz doku ve bir dereceye kadar yağ dokusu yumuşak dokuya göre daha fazla absorbandır.

Akustik gölgenin en tipik ve sık görülen nedeni safra kesesi ve böbrek taşları ile birlikte yumuşak doku kalsifikasyonlarıdır. Ancak bunlarda görülen akustik

gölgenin tek nedeni kalsifik dokuların soğurması değil, aynı zamanda yumuşak doku/taş (kalsifikasyon) sınırından sesin önemli bir kesimini de yansıtmasıdır. Yansıyan oran ne kadar olursa olsun arkaya görüntü oluşturacak kadar ses geçemez. Taşlarda bu oran %50 civarındadır.

Akustik gölgenin oluşabilmesi için yansıtıcı yüzey, ses demeti genişliğinin büyük bölümünü engelleyecek boyutta olmalıdır. Daha küçük olan yapılar, arkaya eko oluşturacak kadar sesin geçmesine izin verir. Bu durumda akustik gölge ortaya çıkmaz. Ses demetinin genişliği fokal zonda en dar olduğu için taş araştırılırken, incelenen kesimin akustik gölgenin en belirgin ortaya çıkacağı fokal zonda olmasına dikkat edilmelidir.

Akustik gölgenin diğer bir nedeni kenar gölgesi ya da kırılma gölgesi olarak adlandırılır. Kist kenarlarının arkasına izlenir. Memede Cooper ligamanlarının kenarında ve safra kesesi boynundaki gölgelerin oluşma mekanizmasıdır.

#### **2.5.5.2. Akustik şiddetleme**

Akustik gölgenin tam tersidir. Çevrelerine göre daha sıvı yapıdaki oluşumların arkalarına daha fazla ses geçmesine bağlıdır. Nedeni sıvıların yumuşak dokulara göre sesi daha az zayıflatmasıdır. Daha fazla ses geçtiği için bu bölgeden gelen ekolar rölatif olarak daha güçlü olur ve dolayısıyla daha parlak ve ekojen izlenir. Arka duvar zenginleşmesi veya arka duvar yankılanması da denilen bu görünüm, önündeki yapının içeriğinin, sesi çevreye göre daha az zayıflattığını gösterir. Tipik örneği kistlerdir. Kistin distalinden yansıyan ses, parankimden yansıyan sestene daha fazla olacağı için kistin distalindeki parankimden daha parlak (ekojen) görünür. Kistin arkasındaki akustik şiddetlenmenin kenarlarında tipik olarak kırılma gölgeleri mevcuttur. İçleri ekojenik materyalle dolu olsa bile nekroze tümörler, pü, kan ürünleri gibi sıvı yapılar, arkalarında akustik zenginleşme ile tanınırlar.

### **2.5.5.3. Ekojenite**

US görüntülerinin oluşmasını dokuların mekanik özelliklerindeki farklılıklar oluşturur. Yağ dışındaki yumuşak dokuların dansitesi hemen hemen aynıdır. Bu nedenle yumuşak dokular arasındaki akustik direnç farklılığı başlıca elastisite farklılığından kaynaklanır. Elastisiteyi hücreler değil hücreleri bir arada tutan stromal kollajen doku belirler. Parankimal organların eko yapısı arasındaki fark ve lezyonların görülebilirliği başlıca bu kollajen yapısındaki değişikliğe bağlıdır.

Ekojenite yansımanın genliği ile orantılıdır. Yansıma ise yüzeyi oluşturan dokuların akustik direnç farklılıklarına bağlıdır ve bu fark ne kadar fazla ise yansımanın genliği o kadar yüksek olur. Hava/yumuşak doku, yumuşak doku/kemik yüzeyleri en güçlü yansıtıcılardır. Yumuşak dokular içerisinde de fibröz doku ve yağ dokusu görece daha yansıtıcı yüzeylerdir.

Yansıtıcı yüzeylerin doku içerisindeki konsantrasyonu da ekojeniteyi belirleyen önemli bir faktördür. Yansıtıcıların konsantrasyonunun azalması dokunun su içeriğinin artması ile olur. Tipik örneği kalp yetmezliğine bağlı karaciğer ekojenitesinin düşmesidir.

### **2.5.6. US tekniği ve parametreler**

#### **2.5.6.1. Prob frekansı**

Prob frekansı çözünürlüğü belirleyen temel etmendir (47). Çözünürlük frekansla doğru orantılıdır; yüksek frekanslı problarla daha üstün doku detayı elde edilir. Ancak frekans arttıkça ses dalgasının doku etkileşimi arttığından penetrasyonu azalır. Bu nedenle derin dokuların yüksek frekanslı problarla değerlendirilmesi mümkün değildir. Önerilen, istenilen doku derinliğine ulaşabilen en yüksek frekanslı probu seçmektir.

Günümüzde genişbant (“broadband”) özelliğine sahip problar yaygınlaşmaktadır. Genişbant teknolojisi, cihaz üzerinde yer alan bir tuşla kontrol

edilen, aynı problemler istenen frekans aralığında ses dalgası gönderilmesi ve alınmasını sağlayan bir teknolojidir.

### **2.5.6.2. Gri-skala kazanç ayarı**

Ses dalgasının şiddeti, seyri sırasında doku ile girdiği fiziksel etkileşimle sonucunda derinlikle orantılı olarak zayıflar. Bu sorunu gidermek için cihazlar zaman bileşeni üzerinden yaptığı hesaplamalarla aldığı ekonun şiddetini yükseltir. Bu işleme gri-skala (B-mod) kazancı adı verilmektedir (“Time Gain Compensation”, TGC, kısaca “gain”olarak da adlandırılmaktadır). Kazanç ayarları derin dokularda daha yüksek, yüzeysel dokularda daha düşük olacak şekilde seçilerek ekranda homojen görüntü sağlanır.

### **2.5.6.3. Odak ayarı**

Odak, ses dalgasının yakın alan (Fresnel zonu) ve uzak alanı arasında, ses dalgalarının en yoğun ve en homojen olduğu alandır. Uzak alan genişliği derine gittikçe açılır ve bu alandaki ses dalgaları belirgin heterojenite kazanır. Bu alandan alınan ekolar da benzer şekilde heterojendir. Değerlendirilen organ ya da dokunun derinliğine göre odaklama yapılarak görüntü oluşturmada en yoğun ve en homojen ses dalgasının kullanılması gereklidir.

## **2.5.7. Yardımcı yöntemler**

### **2.5.7.1. Doku harmonik görüntüleme**

Harmonik frekanslar sesin maddede yayılması sonucu oluşur. Bu görüntüleme gönderilen ses dalgasından elde edilen ilk eko yerine alınan ikinci ekoyu görüntüye dönüştürme ilkesine dayanır. Birinci ekonun taşıdığı artefaktların



görüntüyü olumsuz etkilemesi azaltılmış olur. Ancak ikinci ekonun şiddeti düşük olduğundan derin dokulardan sinyal alınması azalır.

#### **2.5.7.2. Bileşik (“Compound”) görüntüleme**

Bileşik görüntüleme kristallerin farklı açılarla ses dalgası oluşturma özelliğinden faydalanılır. Ses dalgaları bir bölgeye birden fazla açıyla gönderilir ve alınır. Aynı bölgenin birden fazla kez ve farklı açılarla örneklenmesi ile gürültünün azaltılması sağlanır. Görüntünün kenar keskinliği ve kontrastı artar, görüntüdeki beneklenme ve granüler görünüm azalır. Akustik güçlenme ve gölgelenme artefaktları daha az ortaya çıkar. Elde edilen verinin işlenmesi için daha fazla zaman gerekli olduğundan çerçeveleme hızının düşmesi ve akustik gölge artefaktından yararlanılan taş gibi patolojilerin gösterilmesinde oluşan sınırlılık gibi dezavantajları vardır.

#### **2.5.7.3. Panoramik görüntüleme**

Genişletilmiş görüntüleme alanı (“Extended Field of View”) adı da verilen bu yöntemde probun geniş bir alanda hareket ettirilmesi sırasında cihaz elde ettiği görüntü kümesini hafızasında biriktirir ve kümeyi birleştirilmiş tek bir görüntüye dönüştürür. Görüntü alanı sınırlı olan lineer problemler veya konveks problemler için çok büyük lezyonların görüntülenmesinde yardımcıdır.

#### **2.5.7.4. Kromatik görüntüleme**

Gri-skala incelemede ekran gösteriminin (“display”) gri renkten farklı bir renk tonunda seçilmesidir. Görüntü oluşturmada gri-skala görüntülemeye farklı bir parametre kullanılmaz. Bu yöntemle kenar keskinliğinin belirginleştirilmesi veya görsel algı farklılığı oluşturularak detay saptanması amaçlanmaktadır

### **2.5.8. Artefaktlar**

Anatominin yanlış gösterilmesi ve/veya görüntüdeki anatomiyle ilişkisiz bir yapıdır. Cihaza ve kullanan kişiye bağlı olabileceği gibi sesin doku ile etkileşimine bağlı olabilir. Değişken ve geçici olmaları ve belirgin görünüşleri nedeniyle kolayca fark edilebilirler.

US artefaktları, ya bir yüzeyin yanlış yerde kodlanması (ayna hayali artefaktı) ya da yapıya uygun olmayan bir ekojenitede gösterilmesi (akustik gölgelenme, akustik şiddetlenme) ile ilgilidir.

#### **2.5.8.1. Reverberasyon artefaktı**

Reflektif yüzeylerden gelen ekonun bir bölümünün transdüsör yüzeyinden geri dönerek tekrar reflektif yüzeye çarpması ile oluşur (48). Yüzeye ikinci defa çarpan bu pulsün transdüsöre dönüş süresi ilk ekonun iki katıdır. Bu nedenle reflektif yüzeyin arkasında yüzeyin daha zayıf ekolu bir görüntüsü oluşur. Bu görüntü reflektif yüzeyin transdüsöre uzaklığına eşit mesafede oluşur. Transdüsör ile reflektif yüzey arasındaki yankılanmalar birçok defa tekrarlanacağı için görüntüdeki reverberasyon artefaktı, reflektif yüzeyin distaline doğru gittikçe zayıflayan kopyaları şeklindedir.

Reverberasyon artefaktı sıvılar ve yoğun akustik gölgeler gibi düşük ekojenitedeki bölgeler üzerinde belirgindir. Yakın alan “near field” artefaktı olarak da isimlendirilen bu artefaktlar; mesanede olduğu gibi, safra kesesinin ve kistik yapıların üst tarafında da görülür.

Reverberasyon artefaktlarının kistik ya da hipodens alanlar üzerindeki görünümünü tanımlamak kolaydır. Tanıda en önemli nokta, artefakta neden olan güçlü reflektif yüzey ile artefakt görünümü arasındaki mesafenin, reflektif yüzey ile transdüsör arasındaki mesafeye eşit olmasıdır.

Reverberasyon artefaktının çözümü için genellikle ses intensitesi azaltılır ve artefaktın üzerine oturduğu kistik yapı yakın alandan çıkarılır.

### **2.5.8.2. Kuyruklu yıldız (“comet-tail”) artefaktı**

Bir tür reverberasyon artefaktıdır. Reflektif iki yüzey arasında sesin gidip gelmesi sonucu ortaya çıkar. Reflektif yüzeyin gerisinde eşit aralıklı, gittikçe solan paralel çizgilenmeler şeklindedir. V şekilli artefakt ya da zil çalma (“ring-down”) artefaktı adı da verilir.

Ses demeti, zil gibi titreşim yapacak bir yapıyla karşılaştığında ortaya çıkar. Örneğin karaciğer içindeki saçma tanesine çarpan US demeti, saçmanın titreşimine ve uzun süre ses üretmesine neden olur. Saçma tanesinin boyutu küçüktür. Titreşim ile ürettiği ekolar arasındaki mesafe kısadır. Art arda transdüsıra dönen ekolar ekojen yapının arkasında sıkışık ekolardan oluşan bir kuyruk görünümü oluşturur.

### **2.5.8.3. Ayna görüntüsü (“mirror-image”) artefaktı**

Işığın bir aynadan yansması gibi ses de düzgün yüzeylerden yansır. Yüzey düzse görüntü aynen, eğik ise distorsiyon göstererek oluşur. Güçlü reflektif yüzeyin önünde bir nesne varsa, nesneden geçen ses reflektif yüzeyden yansır. Yansıyan sesin bir bölümü nesnenin yüzeylerinden tekrar yansır. Yansıyan ekoların transdüsıra ulaşmasındaki gecikme, objenin reflektif yüzeyin arkasında görünmesine neden olur. Bu nedenle bu artefakta çoklu yansımaya (“multipath reflection”) adı da verilir.

Gaz en iyi akustik aynadır ve sesin tamamını yansıtır. Ayna görüntüsü ya da ayna hayali artefaktının nedeni diyafragma veya rektal gaz gibi şiddetli yansıtıcı özellikteki düzgün yüzeylerdir. Akciğerin ayna gibi davrandığı üç artefakt vardır: 1)Karaciğerin supra diyafragmatik duplikasyonu 2)Kalın olduğu yerlerde diyafragmanın duplikasyonu 3)Fokal hepatik lezyonların supradiyafragmatik duplikasyonu.

Lezyonla birlikte görüntülediğinde bu artefaktı tanımak kolaydır. Artefakt kaynağı kesit dışındaysa tanı zorlaşır.

#### **2.5.8.4. Kırılma (“refraction”) artefaktı**

Kırılma sesin reflektif yüzeylere eğik çarpması sonucu ortaya çıkar. Kırılma ve yansıma oranlarını bu eğimin derecesi belirler. Ses; örneğin hızlı yayıldığı solid bir ortamdan daha yavaş yayıldığı kistik bir ortama geçerse kırılma merkeze doğru (konverjan), tersi olursa dışa doğrudur (diverjan).

Küçük boyutlu kistik lezyonlar sesi bir mercekle gibi odaklarlar. Sesin bu şekilde kırılarak odaklanması küçük kistik yapıların arkasındaki akustik şiddetlenmenin bir bölümünden sorumludur. Dışa doğru kırılma ise kenarların arkasında kırılma gölgesine neden olur. Mesane duvarından kaynaklanan böyle bir kırılma gölgesi, uterusun üzerine gelerek incelemeyi zorlaştırabilir.

Kırılma ses demetinin taradığı alanda bulunan bir nesne ses demetinin içerisindeymiş gibi algılanıp sesin gönderildiği yere lokalize edilir. Bu durum karaciğer parankim ekolarının safra kesesi tabanında lokalize edilerek yanıltıcı olarak safra kesesi çamuru görünümüne neden olur.

#### **2.5.8.5. Duplikasyon artefaktı**

Kırılmanın neden olduğu diğer bir artefakt şeklidir. Abdomende orta hattın yapılan aksiyel kesitlerde görülür. Ses demeti karın ön duvarındaki yağ ve rektus kasının arka duvarının oluşturduğu yüzey tarafından kırılır. Bu artefakt nedeniyle süperior mezenterik arter ve gestasyon kesesi çift görünür.

#### **2.5.8.6. Hız ötelemesi (“speed displacement”) artefaktı**

Kenarların kırılmış görünümüne neden olan diğer bir artefaktır. Ses hızının farklı olduğu dokuların yanlış yerde görüntülenmesidir. Örneğin yağlı dokuda ses yayılım hızı çevreye göre %5 daha yavaştır. Yağlı yapı ve arkasındaki yapılar %6 oranında daha uzağa lokalize edilir. Bu nedenle karaciğerde liposarkom gibi yağlı bir tümör arkasındaki diyafragma parçası kırılmış şekilde daha distalde görülür.

#### **2.5.8.7. Aks dışı (“off-axis”) artefaktı**

Ultrasonik ses demeti merkezden çevreye doğru gittikçe azalan intensitede bir demet şeklindedir. Buna karşın, özellikle küçük elemanlı lineer veya faz dizilişli transdusirlarda, elemanların oluşturduğu ses demetlerinin kenarlarında, yan ve ızgara lob adı verilen, seslerin karşılaştığı bir alan oluşur. Komşu transdüsör elemanlarının yan ses demetleri üst üste binerek ana ses demetinin periferinden daha yüksek intensiteye ulaşır ve sesin kenarının merkezdeymiş gibi algılanmasına neden olurlar. Karşılıklarına özellikle konkav şekilli güçlü bir reflektif yüzey çıktığında, ekolar transdüsör tarafından ses demetinin gönderildiği yerde lokalize edilirler. Safra kesesine komşu gazın kese içerisindeki çamur görüntüsü vermesi bu artefaktın tipik örneğidir. Bu artefakta yan (“side”) ya da ızgara (“grating”) lob artefaktları da denir.

#### **2.5.8.8. Kesit kalınlığı artefaktı**

Ses demetinin kesit kalınlığı yönündeki boyutu, incelenen bölgedeki kistik oluşumun genişliğinden daha fazla olduğunda, kistin dışındaki yapılardan kaynaklanan ekolar kistin içine projekte olarak kistik yapının ekojenitesinin artmasına neden olabilir. Bu artefakt nedeniyle, basit bir kist, komplike kist izlenimi uyandırabilir. İncelenen bölge odaklanarak bu artefakt önlenir.

## 2.6. TİROİD BEZİNİN ULTRASONOGRAFİK ANATOMİSİ

Boyun ön kesiminde yüzeysel yerleşimli bir organ olan tiroid bezi yüksek frekanslı problemlerle incelemeye çok uygundur. İnceleme olgu sırtüstü yatarken, enseye yerleştirilen bir yastıkla boyun ekstansiyona getirilerek yapılır. Ancak derin yerleşimli tümörlerde, retrosternal-retroklavikuler ekstansiyon gösteren tümörlerde, kısa boyunlu, obez ve boynunu yeterli hiperekstansiyona getiremeyen olgularda daha düşük frekanslı prob (5 MHz) kullanılabilir.

Tiroid bezi parankim ekosu ince granülasyonlu, homojen ve çevre kaslara göre hiperekojendir. Normal gland içinde çözünürlüğü yüksek aygıtlarla seçilen küçük kolloid gölcükler mevcuttur. İsthmusun arkasında hava ile dolu trakeanın akustik gölgesi görülür. Ekojenik tiroid kapsülü US'de iyi görülür ve paratiroid adenomları gibi ekstrapiroideal kitleleri ayırt etmeye yardımcıdır. Üremili veya kalsiyum metabolizması bozuk olan olgularda kapsülde kalsifikasyon gözlemlenebilir. A.ve v.tiroidea superior her lobun üst polünde bulunur. V.tiroidea inferior alt polde izlenirken, a.tiroidea inf lobun alt 1/3'ünün posteriorunda yer alır. Arterlerin ortalama çapı 1-2 mm iken, alt venler 8 mm'yi bulabilir. Normalde major tiroid arterlerinde pik sistolik hız 20-40 cm/s'ye ulaşırken; intraparakimal arterlerde 15-30 cm/s'dir. Bu hızın yüzeysel organları besleyen damarlar içindeki en yüksek hız olduğu vurgulanmalıdır.

Ultrasonografik incelemede sağ lop sol loptan hafif büyük izlenir (43). Loplarda boyunda sıklıkla aynı düzeyde yer alır ki bu da paratiroid lezyonların lokalizasyonunu etkiler. Loplarda alt kısmı boyunda oldukça aşağı yerleşebilir; servikotorasik bileşkede bulunabilir. Bu olgularda ultrasonografik değerlendirme için olguya önemli derecede hiperekstansiyon yaptırmak gerekir. Piramidal lop küçük anteroposterior çapından dolayı nadiren görülebilir. Bu lop gençlerde izlenirken, erişkinlerde progresif atrofiye gider. Tiroid bezinin alt polünde "pseudo-mass" izlenebilir. Bu "ayrık" tiroid dokusu özellikle transvers kesitlerde paratiroid lezyonlarını taklit edebilir. Longitudinal kesitler lezyonun tiroid orjinli olduğunu hızlıca teyit eder. Bu lezyonlar sıklıkla Graves ve tiroiditli yuvarlak hipertrofiye

bezlerde izlenir. Rekürren lareneal sinir longitudinal kesitlerde önünde tiroid bezi arkasında m.longus colli arasında ince, lineer, hipoekoik bir yapı olarak izlenebilir.

Sternohyoid ve omohyoid kasları tiroid bezinin önünde ince hipoekoik bant şeklinde izlenir. Sternokleidomastoid kası tiroid bezinin lateralinde uzanan geniş oval bant şeklinde görülür. Longus kolli kası her lobun arkasında yer alır ve prevertebral alanla yakın ilişki içindedir.

Özefagus orta hat yapısı olmasına rağmen lateralde de yerleşebilir ve sıklıkla sol tarafta izlenir. Aksiyel kesitlerde sol alt arka kenarında özefagus, konsantrik tabakalardan oluşan yuvarlak görünümündedir. Bu görünüm nodül veya paratiroid adenomu ile karıştırılmamalıdır

## 2.7. TANISAL TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

US kolay ulaşılabilirliği, ucuz maliyeti ve radyasyon içermemesi nedeniyle tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. US'nin artan sensitivitesiyle ortaya çıkan en önemli problem 1 mm kadar küçük nodülleri saptayabilmesidir. Tiroid nodüllerinde ultrasonografik incelemenin potansiyel yararları tablo 2.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Tiroid nodül ultrasonografisinin potansiyel yararları

1) Solid ve kistik içeriğin ayırt edilmesi
2) Multinodüleritenin saptanması
3) Primeri bilinmeyen servikal lenf nodu metastazında tiroid bezindeki okült maligniteyi saptamak
4) Nodül boyutunun monitorizasyonu (tedavi yanıtının değerlendirilmesi dahil)
5) Hızlı büyüme gösteren tiroid lezyonlarında solid ve hemorajik büyümeyi saptamak
6) Seçilmiş olgularda ince iğne aspirasyonu için kılavuzluk
7) Etanol veya laser fotokoagülasyon tedavisi için rehberlik
8) Tiroid kanserinin lokal rekürrensi için monitorizasyon
9) Radyasyon almış tiroidin monitorizasyonu (?)

### 2.7.1. Palpable tiroid nodülü

American Thyroid Association ve American Association of Clinical Endocrinologists tarafından yayınlanan kılavuz düşük serum TSH düzeyi dışlandıktan sonra palpable tiroid nodülü olan tüm olgulara tanısal US önermektedir (49, 50). Bu kılavuza göre:

- i) Palpasyondaki anormalliğe eşlik eden teşhis edilebilen sonografik nodülün doğrulanması: Tiroid nodülü çevreleyen tiroid parankiminden ayrı bir lezyondur. Palpable tiroid nodüllerinin her altısından birinde US nodül varlığını teyit etmez ve gereksiz ince iğne aspirasyon biyopsisine gidilmez (51, 52).
- ii) İİAB'si gerektirebilecek palpe edilemeyen ek nodüllerin saptanması: US palpable nodülü olan olguların %50'sinde ek nodül saptar (51, 53). Ancak bu nodüllerin sadece %20'si 1 cm'den büyüktür.
- iii) Palpasyonla yapılacak İİAB'nin kesinliğinin saptanması: Tiroid bezinin posteriorunda yerleşim gösteren veya >%50'sinden fazlası kistik olan nodüllerde palpasyonla yapılan İİAB'si tanısal olmayan sitoloji ve örneklemede hata nedeniyle daha az güvenilirdir. Bu nedenle US eşliğinde İİAB tercih edilen tekniktir (54, 55).
- iv) Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerinin tanımlanması: Yüksek olasılıkla tiroid kanserine eşlik eden farklı özellikler tanımlanmıştır (Tablo 2.5). Bu nedenle eğer nodül boyut olarak sınırdaysa veya birden fazlaysa nodülün ultrasonografik görünümü İİAB kararına ait fikir verebilir (56, 57).



**Tablo 2.5.** Tiroid kanserinin tanımlanmasında sonografik özelliklerin sensitivite ve spesifiteleri

	<b>Ortalama Sensitivite (aralık)</b>	<b>Ortalama Spesifite (aralık)</b>
<b>Mikrokalsifikasyon</b>	%50 (%26–73)	%85 (%69–96)
<b>Halonun yokluğu</b>	%66 (%46–91)	%54 (%30–72)
<b>Düzensiz kenar</b>	%55 (%17–77)	%76 (%63–85)
<b>Hipoekoik</b>	%80 (%49–90)	%53 (%36–66)
<b>Artmış intranodüler akım</b>	%67 (%57–74)	%81 (%49–89)

### 2.7.2. Fizik incelemede normal tiroid

Tiroid US'si asla fizik bakıda normal bulunan olgulara yapılmamalı ve fizik incelemenin yerine konulmamalıdır. Ancak bazı istisnalar mevcuttur. Tanısal US yüksek tiroid kanseri prevalansı olan şu iki grupta mutlaka önerilmelidir:

- i) Daha önce baş ve boyna radyasyon öyküsü: Çocukluk döneminde benign nedenlerden eksternal beam radyasyon alanlarda benign ve malign nodüller daha sık gelişmektedir. US bu tümörleri saptar ve müdahaleyi kolaylaştırır (58). Çernobil kazasında 16 yaşından küçük olan olgularda tiroid kanseri insidansı artmış olduğu için US bu olgularda tarama ve etkilenme derecesini saptamak için kullanılabilir (59).
- ii) Papiller tiroid kanseri dahil ailede tiroid kanseri öyküsü: PTK'nun %10'a kadar varan bölümünün ailesel olduğu son yayınlarda gösterilmiştir (60, 61). Elli üç medüller olmayan tiroid kanserli olgunun aile bireyleri tiroid US'si ile incelendiğinde %10'unda tiroid kanseri (ortalama boyutu 10 mm, 3-21 mm arasında değişen) saptanmış ve bunların yarısı multifokal bulunmuştur (62). Ailesel MTK için (izole veya MEN 2'nin kompartmanı olarak) tiroid US'si sadece RET proto-onkogen mutasyonu taşıyan

olgulara tiroid bezini ve servikal lenf nodlarını değerlendirmek amaçlı yapılmalıdır.

### **2.7.3. Difüz tiroid hastalıklarında tiroid ultrasonografisi**

Difüz tiroid hastalıkları - en sık görülenleri Graves hastalığı ve kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)- tiroid dokusunun normal görünümünü değiştirir.

Histolojik olarak Hashimoto tiroiditinde etkilenen tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon, değişken derecelerde fibrozis izlenir. Erken dönemde normal folliküller korunmuştur. US'de diffüz hipoekojeniteden, hipoekoik mikronodüler görünüme ve izole yamalı hipoekojeniteye varan geniş spektrum izlenir (63). Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidili olguların çoğunda hipo ve hiperekoik alanların izlendiği difüz heterojen görünüm izlenir (64). Ek olarak, bazı olgular tiroid nodülünü taklit eden fokal palpe edilen bir klinikle prezante olabilir. Fokal lezyon hipoekoikten daha çok hiperekoik izlenir ve İİAB'nde bu alanda sadece lenfositik infiltrasyon izlenir (65). Vaskülaritesi değişkendir, RDUS'de artmış olarak izlenebilir. Serumda antitiroid peroksidaz otoantikoru pozitif olan olgular ötiroid olsalar bile US'de değişik derecelerde heterojenite saptanır (66).

Tiroid bezi Graves hastalığı olan olgularda sıklıkla boyut artışı gösterir. Ekojenitesi genellikle azalmıştır. Hipoekojenite üç faktörü yansıtır: değişken derecelerde lenfositik infiltrasyon (Hashimoto tiroiditine benzer şekilde), artmış intratiroideal kan akımı ve hızlı tiroid hormon döngüsüne bağlı azalmış intraglanduler kolloid (67). Ek olarak hipertiroidizmin derecesiyle vaskülarizasyon korelasyon gösterir (68).

Subakut tiroiditin klinik tanısı aşıkarsada tiroid bezinde iyi tanımlanmış ultrasonografik değişiklikler mevcuttur. Hipoekojenite lokal veya diffüz olabilir ve bu alanlar etkilenen ağırlı dokuyla uyumludur. Ancak etkilenen büyümüş tiroid dokusunda Graves ile karşılaştırıldığında vaskülarizasyon artmamıştır. İyileşme

döneminde US hafifçe artmış vaskülarizasyonla birlikte izoekojeniteye dönüşü gösterir (69).

Tanımlanan difüz tiroid hastalıklarında izlenen ultrasonografik özelliklerden ötürü bu anormal tiroid parankimi üzerine yerleşmiş ayrık nodülleri saptamak zor olabilir. Hashimoto hastalığı ve koinsidental nodüllü olguları içeren bir çalışmada, papiller kanser arka plandaki tiroidle kıyaslandığında bile hipoeoik izlenmiştir (70) . Graves hastalığında bazı çalışmalar yüksek insidansda tiroid kanseri saptasada bu çalışmaların hepsi retrospektiftir ve selection bias içermektedir. Graves hastalarında az sayıda sistematik prospektif tiroid US takip çalışmalardan birinde ne tiroid nodülünün ne de tiroid kanserinin sıklığı normal popülasyondan farklı bulunmamıştır (71).

#### **2.7.4. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik özellikleri**

##### **2.7.4.1. Ekojenite**

Nodülün ekojenitesi çevre tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında nodülün parlaklığını ifade eder. Normal tiroid parankimi homojen, hiperekoik ve çevreleyen boyun strap kaslarıyla karşılaştırıldığında parlaktır. Nodüller hipo-, hiper- veya izoekoik olarak adlandırılır. Hipoekojenite tiroid maligniteleriyle ilişkilidir ve histolojide mikrofolliküler çatıyı simgeler. Öte yandan makrofolliküler lezyonlar izo- veya hiperekoiktir (72).

Kistik lezyonlar anekoik izlenir ve posterior akustik şiddetlenme gösterir. Birbuçuk-iki cm'den büyük gerçek kistik lezyonlar nadir görülür. Tüm lezyonların <2'sini oluşturur. Eğer saptanırsa bu lezyonların hepsi benignidir (73). Ancak çoğunda solid komponent bulunur. Sıklıkla multiple <1 cm kistik nodüller basit kist veya internal parlak ekojenik odak içerir şekilde izlenirler. Parlak odak kuyruklu yıldız olarak adlandırılan kistik nodül içindeki reverberasyon artefaktıdır. Kuyruklu yıldız artefaktı olsun ya da olmasın küçük kistler neoplastik olmayan benign nodüler hiperplazidir ve kolloid içerirler. Aslında kuyruklu yıldız artefaktının yoğunlaşmış kolloid proteinlerle ses dalgalarının etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (74).

Ağırlıklı olarak kistik olan ancak solid komponentte içeren kompleks nodüllerde aspirasyon sıvısında dejenerasyon ve olası hemoraji mevcuttur. Bu alanlar gri skala görüntülemesinde canlı doku gibi görünen ancak RDUS'de canlı doku olmadığı saptanan internal debrislerdir. Kanlı aspirasyon sıvısı benign malign ayrımını güvenilir şekilde yapamaz (75). Sarı yeşil aspirasyon sıvısı daha sık olarak benign lezyonlarla ilişkili olsada nadiren de olsa malign lezyonlarla birliktelik gösterir. Mayo Klinik tarafından yapılan 360 ardışık opere tiroid kanserli olgunun US bulgularının incelendiği bir çalışmada; olguların sadece %3'ünde > %50'den fazla kistik komponent saptanmıştır. Ağırlıklı olarak kistik komponent içeren bu olguların biri dışında hepsinde mikrokalsifikasyon, intranodüler vaskülarite, mural nodül veya kalın-düzensiz duvar gibi şüpheli sonografik özellikler izlenmiştir (76). Bu nedenle ayırık solid komponent içeren kompleks nodüllerde sonografik özellikler solid alanlar temel alınarak sınıflandırılmalıdır.

Nodül ekojenitesini iki durumda tanımlamak zor olabilir. Birincisi ektranodüler tiroid parankimi Hashimoto tiroiditi nedeniyle etkilenmiş olabilir ve bu heterojen görünüm nodül ekojenitesini sınıflamayı zorlaştırabilir. İkincisi nodüllerin 1/3'ü >30'dan fazla kistik komponent içerir ve buna ek olarak 1/4'ü %25'e varan oranda kistik içeriğe sahiptir. Dolayısıyla nodüllerin %55'inde değişik derecelerde kistik komponent bulunmakta ve ekojenite sınıflaması solid komponentin incelemesine dayanarak yapılmaktadır. Kistik alan solid alandan ayrılırsa bu sınıflamayı yapmak daha kolaydır. Ancak bazı nodüller solid dokuyu tamamen kaplar şekilde ince septasyonlarla ayrılan <5 mm çok sayıda kistik alanlar içerebilir. Bu patern süngersi veya balpeteği olarak adlandırılır (77). Bu görünüm sıklıkla benign hiperplastik nodüllerde bulunur. Bu süngersi nodüller septasyon veya küçük internal kistik alanların arka duvarlarıyla ilişkili ekojenik odak içerebilir. Bu parlak odaklar mikrokalsifikasyonla karıştırılmamalıdır. Şüpheli hipoekoik solid nodüllerde parlak odaklar mikrokalsifikasyonu simgeler ve solid stromanın içinde yer alır.

İzole ayırık kistik alanlar içeren kompleks nodül ile süngersi görünümdeki kompleks nodülün ayrımı için net kriterler henüz yapılmamıştır. Ancak izole ayırık kistik alanlar içeren kompleks nodüller; folliküler veya Hürthle hücreli gibi gerçek neoplazik büyüme gösterebildiğinden, benign / malign ayrımı için biyopsi

gerektirebilir. Sekiz yüz nodülü içeren bir US-İİAB serisinde pür kistik nodüllerin hiç kanser riski taşımadığı, ancak kompleks kalsifiye olmayan nodüllerin %3 oranında malignite riski taşıdığı gösterilmiştir (78).

#### **2.7.4.2. Kalsifikasyon**

Kalsifikasyon nodüllerin %30'unda izlenir ve farklı kategorilere ayrılır. Mikrokalsifikasyon akustik gölgesi olmayan <1 mm ekojenik odaklardır ve tiroid kanseri için daha spesifik (bazı çalışmalarda %96'yı bulan) ve daha sensitiftir. Ayrıca araştırmacılar arası değişkenlik mikrokalsifikasyon tanımlanması için oldukça iyidir (79). Mikrokalsifikasyonların; psammoma cisimcikleri agregatlarının, görüntülenir eşdeğeri olduğu düşünülmektedir. Mikrokalsifikasyonlar; papiller kanserin karakteristiği olsa da bazen Hashimoto hastalığında ve benign nodüllerde de bulunur (80). Kaba veya kalın kalsifikasyonların boyutu >2 mm'dir ve akustik gölgelenmeye neden olurlar. Bu kalsifikasyonlar benign ve malign nodüllerde bulunur. Distrofik kalsifikasyonlardır ve fibrozis, doku dejenerasyonu ve nekroz alanlarında bulunur. Ancak kaba kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyonlarla birlikte olduğunda veya hipoekoik nodülün santralinde izlendiğinde tiroid kanseri için kaygılandırıcı olabilir (78). Üçüncü tip kalsifikasyon periferik ya da yumurta kabuğu kalsifikasyondur. Önceden sadece benign nodüllerde görüldüğü düşünülürken günümüzde malign nodüllerde de izlenebildiği bilinmektedir (80). Özellikle halka şeklinde olan kalsifikasyonun kesintiye uğraması olası kanser invazyonunu belirtir.

#### **2.7.4.3. Kenar**

Tiroid nodülünün kenarları düzenli ve iyi tanımlanmış ya da düzensiz ve belirsiz olabilir. Bazen mikrolobüle görünümde izlenebilir. Çevreleyen tiroid parankimine invazyon gösteren malign nodüllerin sınırları düzensizdir (ortalama sensitivite %55). Ancak benign nodüllerin sınırları düzenli olduğu için ortalama spesifite yüksektir (%76). Bu özelliğin tanımı için araştırmacılar arası değişkenlik

oldukça kötüdür (79) ve bunun bazı çalışmalarda malignite ile ilişkisiz bulunmasına neden olduğu düşünülmektedir.

#### **2.7.4.4. Halo**

Halo nodülü çevreleyen sonolüsen halkadır ve komprese perinodüler kan damarlarını ifade eder. Benign hiperplastik nodüller yavaş büyüdüğünden ve genellikle neoplazik olmadığından, büyüdükçe kan damarlarının yerini değiştirirler. Gerçek kapsülü olmadığından hiperplastik nodüler doku bazı alanlarda çevreleyen tiroid parankiminin içine karışabilir. İnce halo benign nodüllerin yarısında izlenir. İnvaziv tiroid kanserinde daha az saptanır ( tiroid kanserinin saptanmasında halonun yokluğunun ortalama sensitivitesi %66). Yüksek çözünürlüklü US ile ikinci bir tip halo tanımlanmıştır (81). Kalın, düzensiz ve avasküler olan bu halonun neoplazik büyümeyi çevreleyen fibröz yapı olduğu düşünülmektedir. Folliküler veya Hurthle hücreli tümörlerde izlenir ve daha endişe verici bir halodur.

#### **2.7.4.5. Vaskülarite**

Tiroid nodülünün vaskülaritesi Renkli Doppler Ultrasonografi'de (RDUS) belirgindir. RDUS'nin teknik kısıtlılığı açı bağımlı olması ve gürültü ile parazitlenmesidir. RDUS, Power Doppler (PD) US'nin saptayamadığı küçük damarlardaki akımı saptamada daha sensitiftir. PD rölatif olarak prob açısından ve ses dalgasından bağımsızdır (81).

RDUS kullanılarak nodül vaskülarizasyonu üçe ayrılır: vaskülarizasyon yoksa tip 1, perinodüler ise tip 2 ve peri ve intranodülerse tip 3 olarak adlandırılır. İnanodüler vaskülarizasyon malignite ile ilişkilidir (sensitivite %67). Ancak RDUS intranodüler kan akımı tiplerini ayırt edemez. PD ile iki tip intralezyonel kan akımı ayırt edilebilir. Homojen yapıda ve düzenli çapta kan damarlarıyla birlikte orta derecede kan akımı tip B1 olarak adlandırılır. Düzensiz yapıda ve helezoni kan damarlarıyla birlikte yüksek derecede kan akımı tip B2 olarak adlandırılır. Ek olarak

nodüle giren geniş periferik kan damarlarıyla birlikte internal vaskularizasyonun izlendiği üçüncü bir tip kan akımı mevcuttur (tip C).

#### **2.7.4.6. “Tallerthanwide”**

Nodülün anteroposterior çapının transvers çapına oranının  $\geq 1$  olmasıyla malignite ilişkisi iki çalışmada araştırılmıştır. Yüzey alanının hacme oranı küresel şekilde maksimumdur. Bu sayede tümör hücrelerinin besleyici maddelere maruziyetini en uygun hale gelir (82). Nodülün üç boyutu (anteroposterior, transvers ve longitudinal) da göz önüne alınarak şeklini hesaplamak için en uzun çapın en kısa çapa oranının kullanıldığı bir çalışmada, en az küresel yapıda olan nodüllerin -uzun aks/kısa aks oranı  $>2.5$  olarak tanımlanmış-hepsinin benign olduğu saptanmıştır (82). Cappelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu üç çaptan sadece ikisinin oranı hesaplanmıştır, bu nedenle nodül çapını doğru yansıtmayabilir (83). Bununla birlikte bu çalışma A/T oranının  $\geq 1$  olmasının tiroid kanserinin tanısında yüksek sensitiviteye (%84) ve spesifiteye (%82) sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuç bu çalışmadan önce bu orana dair yapılan tek çalışmada saptanan sensitiviteden (%33) oldukça yüksektir (36). Bu nedenle A/T oranının İİAB yapmak üzere olgu seçimi için yaygın olarak kullanılmaya başlamadan önce ek çalışmalarla onaylanması gerekmektedir.

#### **2.7.4.7. Elastografi**

Ultrasonografik elastografi dışarıdan güç uygulayarak oluşan distorsiyonun derecesini ölçerek doku sertliğini tahmin etmeyi sağlayan dinamik bir tekniktir. Bu teknoloji dokunun daha yumuşak alanlarının kompresyonla sert alanlara göre daha kolay deforme olduğu esasına dayanır. Bunun sonucunda dokunun kıvamının objektif tanımı sağlanır. Malign lezyonların mekanik içeriğindeki değişiklikler sonucu daha sert olduğunun gözlemlenmesi sonucunda elastografi -özellikle kesin

olmayan sitolojiye sahip nodüllerde kanser tanısında potansiyel bir yardımcı araçtır. İtalya'da yapılan bu tip nodülleri elastografiyle inceleyen bir çalışmada malign histolojiye sahip olanların 7 olgunun 6'sında elastisite skoru yüksek bulunurken, benign lezyonların 25'inin hepsinde düşük saptanmıştır (85).

## **2.7.5. Tiroid kanserlerinde ultrasonografi**

### **2.7.5.1. Tiroid papiller karsinomunda US bulguları**

- i) Hipoekojenite %90 olguda görülür. Minimal kolloid içerikle birlikte sıkıca paketlenmiş hücre içeriğinden kaynaklanır.
- ii) Çoğu olguda (%70) solid olmasına rağmen %20-30'unun kistik komponenti mevcuttur. Septa içeren kistik papiller tümörde septada vaskülarizasyon izlenebilirken, benign kistik nodüllerde ki septa avaskülerdir.
- iii) Ultrasonografik incelemede %10-20'si multisentriktir.
- iv) Mikrokalsifikasyon %25-40 olguda saptanır (72). Bazı serilerde bu oran %90'ı bulmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar papiller karsinoma için oldukça spesifik olmasına rağmen hiperplazik/adenomatöz nodüllerde de izlenebilir. İnce, punktat hiperekoik odaklar şeklinde görülür. Tipik mikrokalsifikasyonların posterior gölgelemesi yoktur.
- v) Halo olguların %15-30'unda izlenir ve sıklıkla düzensizdir.
- vi) Hipervaskülarizasyon olguların %90'ında mevcuttur. Tümör içinde multiple kaotik vaskülarite izlenir.
- vii) Servikal lenf nodu metastazı %50 olguda mikrokalsifikasyon içerir. Lenf nodları çevresindeki kasla kıyaslanınca hiperekoiktir. Özellikle derin



juguler zincirin kaudal yarısında lokalizedir. Metastatik lenf nodları yaygın dejenerasyon sonucu olguların %25'inde kistik olabilir. Kistik nodal metastaz kalın duvarlı, internal nodularite ve septasyon içerir. Gençlerde pür kistik olabilir (86). Servikal kistik lenf nodu metastazında ilk olarak PTK akla gelmelidir, ikinci sırada nazofarenks kanseri yer alır. Power Doppler US'de kistik olmayan lenf nodlarında tortüöz damarlar, arteriovenöz şantlar ve yüksek vasküler rezistans (RI >0.8) saptanır. Ancak bazen benign lenf nodlarına benzer şekilde sadece belirgin hiler vaskülarite ve düşük rezistif indeks izlenir.

viii) Strap kaslar, özefagus, trakea, rekürren larengeal sinir yayılımı izlenebilir.

#### **2.7.5.2. Tiroid folliküler karsinomunda US bulguları**

Sitolojik ve histolojik benzerlikler göz önüne alındığında folliküler adenomla folliküler karsinomanın ayırımını sağlayan özgün bir ultrasonografik özelliğin bulunmaması sürpriz değildir. Benzer olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi de malign ve benign neoplazi ayırımında güvenilir değildir. Çünkü patolojik tanı hücresel görünüme değil sadece vasküler ve kapsüler invazyona dayanmaktadır. Bu nedenle çoğu folliküler nodül doğru patolojik tanı için cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Folliküler adenomu ve kanseri folliküler lezyon başlığı altında toplayıp US özellikleri ele alındığında (43):

- i) Ağırlıklı olarak solid yapıdadırlar. Kistik alan varsa sıklıkla küçüktür.
- ii) Lezyonların çoğu homojendir (%70).
- iii) Sıklıkla hiperekoiktir. Hipoekoik lezyonlar nadirdir.
- iv) Kalsifikasyon nadirdir.

- v) Lezyonların %80'inde halo mevcuttur.
- vi) Benign folliküler lezyonların %80'inde perinodüler vaskülarizasyon izlenirken malign folliküler lezyonların %90'ından fazlasında tip III vaskülarizasyon saptanır.

Daha çok folliküler karsinomayı telkin eder US özellikler ise; düzensiz tümör kenarları, kalın ve düzensiz halo, Doppler incelemede peri- ve intranodüler yoğun kaotik-tortüöz internal vasküler yapılarıdır (87).

### **2.7.5.3.Tiroid medüller karsinomunda US bulguları**

- i) US'de papiller kansere benzer şekilde sıklıkla solid hipoekoik nodül olarak izlenir.
- ii) Dağılım: Sporadik formlarda fokal, özellikle üst 1/3 yerleşimli iken ailesel formda her iki lobun multiple ve diffüz tutulum söz konusudur (bu olgularda adrenal bezlerin incelenmesi zorunludur).
- iii) Ekojenik odaklar olguların %80-90'ında izlenir. Dens amiloid depozitleridir. Bu kalsifikasyonlar papiller kanserdeki kalsifikasyonlardan daha dens ve kabadır (39). Belirgin posterior gölgelenme gösterebilir. Kalsifikasyon sadece primer tümörde değil %50-60 oranında metastatik lenf nodlarında da izlenir.
- iv) RDUS' de tümörün içinde belirgin kaotik damarlar izlenir. Sıklıkla tip III paterne sahiptir.

#### **2.7.5.4. Anaplastik karsinomada US bulguları**

- i) Diffüz hipoekoik (Sıkıca paketlenmiş hücre içeriğine sekonder), sıklıkla tüm lobu tutar.
- ii) Dens amorf kalsifikasyon olguların %58'inde izlenir.
- iii) Lezyonların %78'inde fokal nekroz alanları mevcuttur.
- iv) Olguların %80'inde nodal veya uzak metastaz saptanır. Nodal metastazların %50'si nekrotiktir.
- v) Komşu vasküler yapılarda invazyon ve ekstrakapsüler yayılım saptanabilir.
- vi) Sıklıkla arka planda nodüler guatr mevcuttur.
- vii) RDUS'de multiple küçük damarlar izlenir. Ancak nekrotik tümörler hipovasküler olabilir.

#### **2.7.5.5. Lenfomada US bulguları**

- i) Tiroid bezi genel olarak hipoekoiktir. Ancak bazen lenfoma bezin ekopaternalinde belirgin değişiklik yapmaksızın basit glandüler genişleme görünümünde izlenir. Eşlik eden karakteristik lenfadenopati tek işaret olabilir.
- ii) Tutulum fokal veya diffüz olabilir.
- iii) Fokal lenfomatöz tutulum posterior akustik güçlenme gösteren psödokistik görünümde izlenebilir ve yanlışlıkla kistik lezyon olarak tanımlanabilir, bu nedenle kazanç ayarları nodülün kistik niteliğini tanımlamak için arttırılmalıdır.

- iv) Diffüz tutulumda heterojen ekopatern izlenebilir. Bu olgularda ayırıcı tanıda anaplastik kanser ve metastazlar akla gelmelidir.
- v) RDUS spesifik değildir. Nodül avasküler olabileceği gibi kaotik (tip III) patern de gösterebilir.
- vi) Eşlik eden büyük, yuvarlak, hipoekoik, posterior güçlenme gösteren ve hipervasküler lenf nodları karakteristiktir. Bu lenf nodları damarları itebilir ancak nadiren tromboza yol açar.

#### **2.7.5.6. Tiroid metastazlarında US bulguları**

- i) Ağırlıklı olarak alt loplarda yerleşen büyük boyutlarda ve solid lezyonlardır.
- ii) Homojen hipoekoik kitlelerdir.
- iii) Kalsifikasyon izlenmez.
- iv) Tipik olarak iyi sınırlıdır.
- v) Diffüz tiroid tutulumunda heterojen ekopatern izlenir.
- vi) RDUS'de vaskülarizasyon artmış olabilir ya da dikkat çekici olmayabilir.

#### **2.8. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 1980'li yıllardan bu yana tıpta görüntüleme alanında kullanılmaktadır. Manyetik rezonans prensiplerini kullanarak görüntü oluşturmaktadır

## 2.8.1. Temel ilkeler

### 2.8.1.1. Manyetizma

MRG’de iki türlü manyetizmadan bahsedilir. Birincisi mikroskopik düzeyde görüntüleme, diğeryse bir elektromıknatis tarafından oluşturulan ve güç birimi Tesla (T) olarak ifade edilen dışsal manyetizmadır.

Manyetizma maddelerin birbirlerine uyguladıkları itme ve çekme etkisi ile oluşan fiziksel bir olaydır. Elektrik akımının olduğu yerlerde oluşur. Atomların çekirdeğindeki elektrik yüklü parçacıkların hareketi ile oluşan manyetizmaya “nükleer manyetizma” adı verilir. MRG’de kullanılan nükleer manyetizma atom çekirdeklerinde bulunan protonların hareketi sonucu oluşur (88).

Bir atomun nükleer manyetizma olabilmesi için tek sayıda proton ve tek sayıda nötron içermesi gerekmektedir. Bu atomlara “NMR aktif atomlar” denir. Vücutta bulunan değişik atomlar, proton ve nötron sayıları ve yapılarına göre değişik manyetik alan şiddetleri oluşturur. Sodyum, fosfor, klor ve florun tek sayıda izotopları gibi atomlar manyetik alan oluşturur. MRG amaçlı yaygın olarak kullanılan yapı ise hem insan vücudunda çok bulunan hem de yüksek manyetik alan oluşturma yeteneği olan hidrojen izotopudur. Pratikte bir proton tanımını elektronunu kaybetmiş hidrojen iyonu ile eş anlamlı kullanılır.

Pozitif yüklü protonların manyetik alan oluşturmaları için hareket etmesi gerekmektedir. Normalde dokuda bulunan tüm protonlar hareket ederler. Bu hareketi kendi etraflarında olur ve spin hareket denir. Bu sayede protonlar pozitif elektrik yükü taşıdıklarından manyetik bir alan oluşturur. Böylece protonlar küçük bir mıknatis gibi davranırlar. Bu mıknatis parçaları ölçülebilir bir manyetik kuvvet oluşturur. İnsan vücudunda protonların spin eksenleri her yöne rastgele ve dağınıktır. Dolayısıyla bir araya gelip momentler toplamı şeklinde kuvvet oluşturamazlar. Ancak güçlü bir manyetik alana girdiklerinde aynı yönde vektörler oluştururlar ve bunların toplamı sonucu net bir kuvvet oluştururlar. MRG’de bu kuvvet dokuların manyetik özelliklerini incelemek ve görüntülemek için kullanılır. Aslında eksternal manyetik alan uygulanınca protonlar paralel dizilimin yanı sıra anti paralel dizilim de gösterirler.

Sayınca paralel dizilenler anti paralel dizilenlerden daha çoktur. Paralel dizilen protonların manyetik kuvvetler toplamı anti paralel dizim gösteren protonların manyetik toplamından çıkarılır. Böylece net manyetik kuvvet hesaplanır (89).

Protonların yaptığı ikinci hareket türü ise salınım hareketidir. Salınım hareketi bir dış manyetik alan ekseninde etrafında yapılan dönme hareketidir.

### 2.8.1.2. Rezonans

Rezonans kavramı 50 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir ve görüntüleme amaçlı olmasa da biyokimyasal analiz için kullanılmaktadır. Rezonans bir frekansta titreşen ya da salınım gösteren bir sisteme enerji aktarımıdır. Burada aktarılan enerji sistem ile aynı frekanstadır. Rezonans olayı relaksasyon ve buradan hareketle ortaya çıkarılmış olan puls sekansları olayının temelidir (90). Bir buçuk T cihazlarda uygulanan radyo dalgasının frekansı yaklaşık olarak 63.8 MHz'dir ve bu değer aynı cihazda bulunan protonların salınım frekansına eşittir.

Rezonans olayında salınım frekansları önemlidir. Larmor formülü olarak bilinen ve MRG için çok önemli bir temel kural; protonların salınım frekanslarının manyetik alan şiddeti ile doğru orantılı olduğu ilkesidir ve

$$\omega_0 = \gamma \cdot \beta_0$$

olarak formüle edilir (88). Burada  $\omega_0$ : frekans,  $\gamma$ : giromanyetik sabit sayısı,  $\beta_0$  ise dış manyetik alan gücünü gösterir. Bir T değerindeki bir alan içerisinde salınım frekansı yaklaşık 42.6 MHz'dir. Yani bir proton 1 T gücünde bir sistem içerisinde saniyede yaklaşık 42.600.000 salınım hareketi yapar. Dolayısıyla bu protona enerji aktarmak istersek aynı frekansta bir dalga uygulamamız gerekir.

### **2.8.1.3. Relaksasyon kavramları**

Relaksasyon süreçleri, rezonans yani sisteme enerji aktarma sonrası ortaya çıkan bazı özelliklerdir. Dokular arasındaki farklılıkların anlaşılması ve dolayısıyla görüntü oluşumunun temelidir. Relaksasyon, aktarılan enerjinin sonlandırılması ile dokudaki protonların eski enerji düzeyine dönmesi başka bir ifadeyle gevşemesi ve bu esnada enerji açığa çıkarmasıdır. Açığa çıkan enerji algılanarak görüntü oluşumunda kullanılacaktır. İki tür relaksasyon vardır.

#### **T1 relaksasyon**

Protonlar manyetik alan içerisinde dizilim göstererek manyetik alan doğrultusunda net bir kuvvet meydana gelir. Salınım frekanslarına uygun radyo dalgalarıyla enerji aktarımı sonucu protonlar paralel konumlarından saparak  $90^\circ$  açı yapacak konuma gelirler. Ancak dışarıdan verilen radyofrekans dalgası sonlandırıldığında bu protonlar yeniden başlangıç konumlarına dönerler, bu hareket “longitudinal relaksasyon” veya “T1 relaksasyon” olarak adlandırılır. Bu hareket dışarıdan algılanılabilir ve dönüş süresi de ölçülebilmektedir. Bu ölçüm ile T1 süresi elde edilir. Dokuların başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin %63’ünü kazanması için gereken süreye o dokunun “T1 relaksasyon süresi ” denir. Her doku, içerisinde bulunduğu moleküler yapı nedeniyle değişik T1 süreleri gösterir. Bu sürelerin ölçülmesi ile dokular arasındaki T1 farklılıkları oluşur.

#### **T2 relaksasyon**

Sisteme verilen enerji sonlandırıldığında transvers relaksasyon (T2 relaksasyon) diye adlandırılan başka bir enerji değişimi de oluşur. Transvers relaksasyon oluşan transvers manyetizasyonun kaybıdır. T2 relaksasyon T1 relaksasyondan daha hızlı olur. T2 relaksasyon süreleri cihazın manyetik gücünden bağımsız kabul edilir.

Transvers relaksasyon aynı fazda salınan ve  $\beta_0$ 'a dik kuvvet oluşturan protonların çevreden kaynaklanan çok küçük manyetik alan farklılıklarından ötürü farklı salınım göstermeleri ile ortaya çıkar. Böylece aralarında faz farkı oluşur ve oluşturdukları manyetik alan kuvveti zayıflayarak kaybolur. Bu durum "T2 relaksasyon" olarak bilinir ve oluştuğu süre "T2 relaksasyon zamanı" olarak kabul edilir. Dokuların transvers manyetizasyonunun %63'ünün kaybolduğu süre o dokuya özgün T2 relaksasyon süresidir.

### 2.8.2. Görüntü oluşumu

MRG'de dokuların farklı relaksasyon süreleri göstermeleri görüntüleme için yeterli temeli sağlamaktadır. Görüntü oluşumu sürecindeki diğer temel özellikler ise şunlardır:

#### *i) Sinyal toplama ve sargılar (coiller):*

Manyetik alandaki dokular arasında relaksasyon sürelerinde farklılıkların görüntüleme için algılanması gerekmektedir. Bu süreçlerde manyetik alandaki değişiklikler bir elektriksel akım oluştururlar. Bu akımlar bir antenle kaydedilir. Sargılar bu amaçla yapılmış anten görevi gören yapılardır.

#### *ii) Kesit belirleme, sinyal kodlama ve gradientler:*

Manyetik alan içerisindeki bir doku içerisindeki protonlar, bulunduğu sistemin Tesla gücüyle orantılı bir salınım frekansı gösterecek, dolayısıyla verilen bir radyo dalgası tüm protonları etkileyecektir. Yani sinyaller istenen kesitten değil tüm vücuttan alınacaktır. Kesit almak için cihazın çevresinde x, y, z ekseninde istediği kesitte etki edecek biçimde yerleştirilmiş gradientler kullanılır. Bu gradientler küçük manyetik alan farklılıkları oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Böylece alınacak kesit dışındaki tüm protonlar ana manyetik alana maruz kalacağı için farklı salınım gösterecektir. Böylece verilen radyo dalgaları kesit dışındaki protonlar ile aynı frekansta olmadığı için etkilenmeyecek ve sadece planlanan kesitten sinyal gelecektir.



Kesitte yer alan protonlardan gelen sinyaller, kolonlar ve sütunlar halinde salınım frekansları ve fazlarında gradientler aracılığıyla küçük farklılıklar oluşturarak kodlanır. Böylece gelen toplu sinyaldeki frekans ve faz farklılıkları ile her nokta şifrelenmiş olur. Yani her anatomik noktadan gelen sinyaller (görüntüdeki piksel) faz ve frekansı bakımından diğerlerinden farklı özelliklere sahip olur. Bu sinyallerin deşifresi Fourier dönüşüm ile yapılır.

*iii) K-uzayı (space):*

K uzayı gelen sinyallerin toplandığı, saklandığı ve işlendiği sanal bir ortamdır. K uzayındaki her noktadan görüntüye bilgi gider. Kodlanmış sinyaller K uzayındaki düşük frekanslılar merkezde, yüksek frekanslılar periferde olacak şekilde yerleştirilir. Merkezde yer alan sinyaller görüntü kontrast ve şiddetinden, periferdeki yüksek frekanslar uzaysal rezolüsyondan sorumludur.

K uzayı simetrik bir boşluktur. Sinyallerin yerleşmesi özelliği zaman kısaltma amacı ile kullanılan bir tekniktir. Böylece alanın sadece yarısı doldurularak zamandan tasarruf edilir (“halfscan” tekniği). Bu durumda görüntüde rezolüsyon kaybı ve bazı artefaktlar olacaktır. Pratikte kullanılan “scan percentage” ve “asimetrik FOV” gibi teknikler K uzayı işleme tekniklerine diğer örneklerdir.

### **2.8.3. MR sinyal tipleri**

Temel düzeyde üç tip MR sinyalinden bahsedilir: Bunlar FID, spin-eko ve uyarılmış ekodur (90).

#### **2.8.3.1.FID (Free Induction Decay; serbest indüksiyonun kayboluşu)**

Protonların uygun radyofrekans (RF) dalgasıyla uyarıldıklarında oluşan sinyale FID denir. O sinyal süratle protonların defaze olmasından dolayı sıfırlanır.

Bunun için geçen zaman  $T2^*$  zamanı olarak adlandırılır. İntresik inhomojenite nedeniyle süratle transvers magnetizasyonun sıfırlanması ile oluşur.

Bu sinyal tipi en temel MR sinyali olup ilk MR görüntülemesi için kullanılmıştır. Ancak çok zaman aldığından günümüzde kullanılmamaktadır.

### **2.8.3.2. Spin-eko**

İki RF puls kombinasyonundan oluşur. Genelde  $90^\circ$  ve  $180^\circ$  pulsları kullanılır. İlk RF puls genellikle  $70^\circ/120^\circ$  arasında seçilebilir. İlk RF puls genellikle  $70/120$  derece arasında seçilebilse de herhangi bir açı seçilebilir. Doksan derece RF puls ile oluşan tranvers magnetizasyon protonların intrinsik inhomojenitesi nedeniyle süratle defaze olur ( $T2^*$ ).  $TE/2$  zamanında  $180^\circ$  RF puls uygulanırsa protonlar tekrar refaze olarak TE zamanında ölçülebilir belirgin MR sinyali oluştururlar ve bu sinyal spin-eko sinyali olarak bilinir. Bu sinyali elde etmek için geçecek sürede faz ve frekans kodlaması için bize zaman kazandırdığından bugüne kadar kullanılan en temel MR sinyali olma özelliğini gösterir.

### **2.8.3.3. Uyarılmış eko sinyali (stimulated echo)**

Sıralı olarak herhangi 3 RF puls kullanılırsa uyarılmış eko sinyali alınır. Sıklıkla 3 adet  $90^\circ$  RF puls kullanılır. Bu şekilde oluşturulan MR sinyali in vitro ortamlarda elde edildiğinde, örneğin kimyasal madde analizinde kullanıldıklarında uzaysal kodlama gerektirmezler. Yani sinyalin nereden geldiği önemli değildir. Ancak in vivo ortamlarda örneğin hastalara MR tetkiki uygulandığında MR sinyalinin nereden geldiğinin mutlak önemi vardır. Bu nedenle elde olunan bu sinyallerin uzaysal kodlaması gerekir. Bugün için kullanılan kodlama yöntemi iki ya da üç boyutlu Fourier transformasyon yöntemidir. Bu yöntemi uygulayabilmek için ana manyetik alanın yanı sıra bu manyetik alanda X, Y ve Z eksenleri boyunca değişiklik oluşturabilecek yani gradient-farklılık yapabilecek değişkenlere gereksinim duyulmaktadır. Bunlar gradient sargılar (coiller) vasıtası ile sağlanır. Gradient sargılar

elektrik akımı uygulandığında ek manyetik alan gücü oluşturan sargılar olarak adlandırılır. Bu gradientler MR uygulaması sırasında ortaya çıkan gürültünün ana kaynağıdır. Elektrik akımı uygulanan gradientlerin titreşmesi gürültüye neden olur.

#### **2.8.4. Temel klinik MR sekansları**

Sekans data olarak kullanılabilir MR sinyali oluşturma sırasında uygulanması zorunlu RF puls, gradient ve sinyal toplama süreçlerini gösteren dizgedir. MRG'de Spin-Eko (SE), "Inversion Recovery" (IR) ve Gradient Eko (GRE) adlarıyla anılan başlıca 3 temel sekans vardır.

##### **2.8.4.1. Spin-eko sekansı**

MR görüntülemenin ana sekansıdır. SE sinyali oluşturmak için kullanılan en temel sekanstır. Doksan derece RF pulsü uygulanırken kesit kodlama gradienti çalıştırıldığında X-Y eksenindeki protonlar süratle defaze olurlar ( $T_2^*$ ). Bu protonları tekrar faza sokmak için TE/2 zamanında  $180^\circ$  RF pulsü kesit kodlama ile birlikte uygulandığında bu kesit düzlemindeki protonlar tekrar refaze olurlar. TE/2 zamanı sonrasında SE sinyali oluşturur. Avantajları güçlü sinyal ve intrinsek inhomojeniteden az etkilenmesidir. Buna karşılık  $180^\circ$  RF pulsü uygulaması nedeniyle zaman kaybına yol açar ve vücuda uygulanan RF miktarı yüksektir.

SE; puls sekansında görüntülerin ağırlığı TR ("Time to repetition") ve TE ("Time to echo") süreleri ile ayarlanır.

TR: Doksan derecelik pulsün orta noktası ile eko sinyalinin en yüksek noktası arasındaki süredir. Bu sürenin tam ortasında  $180^\circ$  RF pulsü bulunur. Normal SE sekansında TR 100-3000 ms arasında değişebilir.

TE: Doksan derece RF pulsü ile SE sinyalinin oluşması arasında geçen süredir. Beş -250 ms arasında değişebilir.

Sapma açısı (“Flip angle”; FA): X-Y planında net magnetizasyonu oluşturmak için kullanılan RF pulsun gücü ile orantılı olarak değişir. Genellikle  $90^\circ$  olarak uygulanan 70/120 arasında seçilebilir.

#### **2.8.4.2. Gradient- eko sekansı**

GRE sekansları hızlı görüntü elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. Görüntü alma süresi saniyeler ya da on saniyelerle ölçülecek kadar kısalmıştır. Bu kısalma, sekansın TR değerinin kısaltılması ve  $180^\circ$ 'lik pulsun kaldırılması ile sağlanır. GRE puls sekanslarının temel fikri SE sekanslarındaki  $180^\circ$  pulsunun yerine gradient çeviricilerin konmasıdır. Gradient çeviriciler lokal manyetik alanı gradientin uygulandığı yönde hafifçe artırır ya da azaltır. Buna bağlı olarak alandaki protonlar daha hızlı defaze olurlar. Bu gradientin süre ve güç bakımından eşiti olan bir gradient ters yönde uygulanırsa defaze protonlar refaze olarak sinyal üretirler (gradient eko). Bu işlem SE görüntülemeindeki  $180^\circ$  pulsunun yaptığı işin analogudur. Dezavantajı lokal manyetik alan inhomojenitelerine daha duyarlı olmasıdır.

GRE sekanslarında doku kontrastını belirleyen en önemli değişken FA'dır. İstenen kontrasta göre FA'nın değeri birkaç dereceden başlayıp  $90^\circ$  üstüne kadar çıkabilir. GRE sekanslarındaki TR değeri SE sekanslardaki değerlerden daima daha kısadır. TR değerinin görüntü kontrastına etkisi çok azdır. TR, T1 ağırlığı değil sekansın hızını ve kesit sayısını belirler.

#### **2.8.4.3. İnversion Recovery Sekansı (IR)**

IR görüntülemeinde doku manyetizasyonu önce  $180^\circ$ 'lik RF pulsu ile tersine çevrilir. Bu pulstan sonra X-Y ekseninde net magnetizasyon oluşmayacağından sadece T1 relaksasyonun geri kazanımı söz konusu olacaktır. T1 relaksasyonun geri kazanımı için bir süre beklenir ve bu süre inversiyon zamanı (inversion time; TI) olarak adlandırılır. IR sekansı uzun TR ve kısa TE sekansı olduğundan doku kontrastı temelde T1 değişkenine bağlıdır. Bu sekansın T1 relaksasyon eğrisinde

dokuların relaksasyon eğrileri birbirinden çok ayrıştığı için temelde yüksek T1 ağırlığı olan sekans olarak bilinir.

#### **2.8.4.4. FLAIR (Fluid Attenuated Inversiyon Recovery) sekansı**

Su baskılama tekniğidir. IR sekansında T1 1900-2500 milisaniye arasında seçilirse BOS sinyali tamamıyla yok olacağından BOS-beyin parankimi arasındaki lezyonlarda idealdir. T2 ağırlığı arttırmak için uzun TR (6000 ms ve üzeri), uzun TE (100 ms ve üzeri) seçildiğinde BOS sinyalinin ortadan kaldırıldığı T2 ağırlığın arttırıldığı sekans oluşturulmuş olur. FLAIR yöntemiyle; sudan gelen sinyaller baskılanarak, iskemi, demiyelinizan hastalıklar, subaraknoid kanama, menenjit, diffüz aksonal hasar ve benzer lezyonlarda ek bilgiler elde edilir.

#### **2.8.4.5. STIR (Short T1 Inversion Recovery) Sekansı**

Yağ baskılamada oldukça başarılı bir sekanstır. İsminden de anlaşılacağı üzere T1 değeri kısadır. Doksan derecelik RF pulsu yağın longitudinal manyetizasyonunun sıfır olduğu noktada uygulanır. Tipik bir STIR sekansında TR=2500 ms; T1 ise 140-180 ms'dir. Görüntü T1, T2 ve proton ağırlıklarının tümünün katkıları ile oluşur ve görüntüler daha çok T2A SE görüntülerini andırır. Görüntü kontrastında TR süresinin rolü çok azdır. Kemik iliği tutulumlarının araştırılması, yöntemin en sık kullanıldığı alanlardandır.

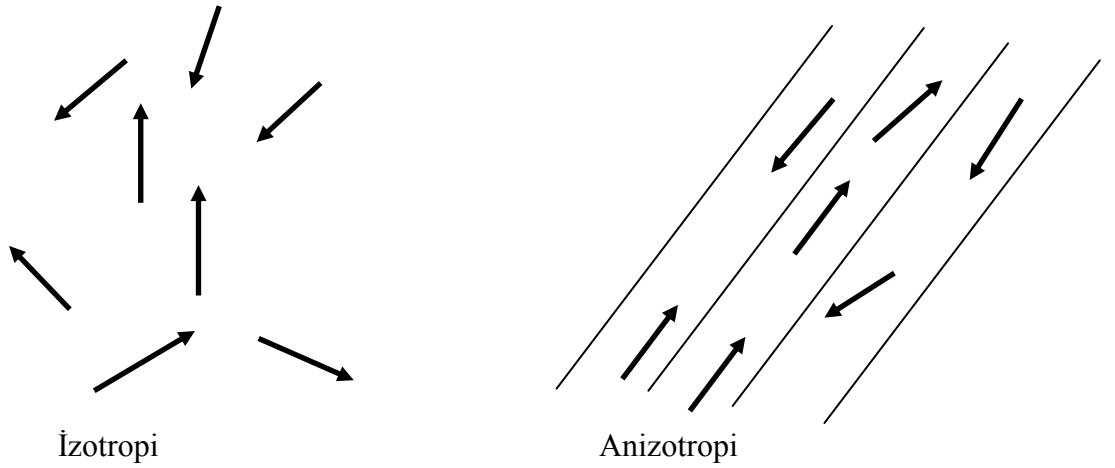
### **2.8.5. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme**

#### **2.8.5.1. Temel prensipler**

Difüzyon, moleküllerin kinetik enerjilerine göre rastgele hareket etmeleridir. Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir. Difüzyon iki çevre arasındaki konsantrasyon farkından kaynaklanmaktadır. Biyolojik sistemlerin

perfüzyonlarının sürekli olması, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir.

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime “Brownian hareket” adı verilir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (91). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde olayların serbest devinimine “izotropik hareket” adı verilir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine ise “anizotropi” denir (Şekil 2.2). Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yapılamamıştır. Hücre dışı ve akson içi sıvıların hareketleri, beyin dokusunda izlenen anizotropinin temel kaynağını oluşturur.



Şekil 2.2. İzotropi ve anizotropi

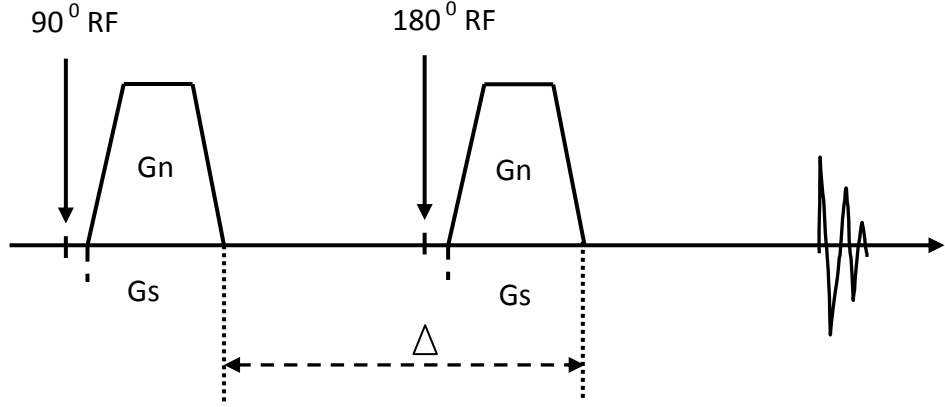
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradyenti boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskopik olduğundan “görünür difüzyon” olarak da tanımlanır ve bir katsayı (ADC; apperent diffusion coefficient”) ile ölçülebilir (92). Bu katsayı biyolojik yapılarda difüzyon katsayısı yerine kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır. Serbest su molekülleri beyin dokusunda 50-100 ms’lik tipik difüzyon süresi boyunca yaklaşık 5-15 µm serbest difüzyona uğrarlar. Alınan yol, zamanın karesi ile doğru orantılıdır (8). Difüzyonun manyetizasyonunun aktarımı eşitliğindeki etkisi ilk defa 1956’da Torrey tarafından, elde edilen MR sinyalinde artışa neden olan bir MR artefaktı olarak tanımlanmıştır. Oysa MRG, uygun manyetik alan gradientleri uygulandığında, uygulanan gradientin yönündeki su moleküllerinin ısı bağımlı hareketlerine (difüzyon) duyarlı hale gelebilir. İlk defa 1965 yılında Stejskal ve Tanner serbest anizotropik difüzyonun etkisini normal spin ekodan ayırmış ve bunun ayrı bir sekans olarak uygulanabileceğini göstermiştir (90).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek için çok hızlı sekanslar kullanmak gerekir. Bu amaçla EPI (Echo Planar Imaging) veya hızlı GRE sekansları kullanılır. Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için kullanılacak sekansa, biri 180° pulsunun önüne, diğeri arkasına olmak üzere güçleri eşit olan iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenir. Eksite edilen protonlar birinci gradientle defaze, ikinci gradientle refaze edilirler (Şekil 2.3). Bu süreçte protonlar hareket etmemişse defaze ve refaze olan miktar aynı olduğundan güçlü bir sinyal elde edilir. İki gradient arasında, ortamdaki protonlar hareket nedeniyle faz farkları oluşturmuşsa refaze olan miktarda azalma olur ve sinyal azalır. Difüzyonun neden olduğu bu sinyal kaybı eksponansiyeldir ve şu şekilde ifade edilebilirler:

$$\text{Sinyal: } S_0 \cdot \exp(-bD)$$

$$b = \text{difüzyon ağırlık faktörü}$$

$$D = \text{dokunun difüzyon katsayısı}$$



**Şekil 2.3.** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (48).

EPI sekansında,  $180^\circ$ 'lik RF pulsunun önünde ve arkasına eşit şiddette ( $G_n$ ) ve sürede ( $G_s$ ) aynı polaritede iki güçlü gradient eklenir. Gradientler, difüzyona bağlı hareketi belirleyebilecek kadar güçlü olmalıdır. Hareketin defaze etkisi nedeniyle difüzyonun belirgin olduğu kesimlerde sinyal düşer.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon sinyali gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir.

Difüzyon ağırlık faktörü ( $b$ ), difüzyonu ölçmek için puls sekansında uygulanan gradientlerin, sürelerinin ve diğer faktörlerin tüm etkilerinin toplamıdır.  $B$  faktörü gradientin gücü ve süresini yansıtan  $s/mm^2$  birimine sahip bir parametredir. Sekansın difüzyona ne kadar duyarlı olduğunu gösterir. Yüksek kaliteli görüntüleme için  $b$  faktörü yüksek olmalıdır ( $b=1000 s/mm^2$  gibi). Yüksek  $b$  faktörü için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradientler kullanılmalıdır. ADC değeri yüksek olan dokularda gradient pulsları arasında hareket eden pulsların sayısı fazladır. ADC değeri düşük olan dokularda ise sürekli hareket eden proton sayısı az olduğu için görüntüdeki sinyal kaybı daha azdır.

Dokuların dizilim yönüne bağlı olarak difüzyonun yönü ve hızı farklılaşır. Örneğin superior-inferior doğrultuda yapılan bir incelemede, ölçüm eksenine paralel doğrultuda seyreden liflerde difüzyon hızlıdır (düşük sinyal), ölçüm eksenine dik



seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızının değişmesine difüzyonel anizotropi denir ve dokunun yapısı hakkında bilgi vermesi açısından faydalıdır. DAG'de kontrastı oluşturan faktörler, difüzyonun yönü, hızı ve T2 sinyalidir (93).

Difüzyon vektörünün X, Y ve Z eksenlerindeki izdüşümleri hesaplanarak elde edilen görüntüye "trace" DAG adı verilir. Bunun için x,y,z düzlemlerindeki vektörlerin çarpımının küpkökü alınır. Bu şekilde elde edilen DAG'de yöne bağlı sinyal değişikliği ortamdandır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. B faktörü arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 800-1000 s/mm<sup>2</sup>lik b faktörü yeterli difüzyon sağlar (94).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde T2 parlaması denilen yüksek sinyal bazen tabloyu karıştırabilir. DAG'de sinyali oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder (48).

T2 parlama sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritaları elde etmek için biri difüzyon gradientli diğeri gradientsiz iki görüntü alınır. ADC değeri, bu iki görüntünün sinyal oranlarının negatif logaritmasıdır. ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon=düşük ADC değeri=düşük sinyal; hızlı difüzyon=yüksek ADC=yüksek sinyaldir. ADC haritasındaki değerler DAG'dekinin tam tersidir (48). Klinik uygulamada DAG, EP T2 ve ADC haritasıyla birlikte yorumlanmalıdır.

#### **2.8.5.2. DAG kullanım alanları**

DAG'nin temel endikasyonu beyin enfarktlerinin erken saptanmasıdır. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm sekanslar

normal iken ADC değerlerinde belirgin dūřme saptanmıştır. Çalışmalarda serebral iskeminin başlaması ile en erken üçüncü dakikada difüzyonel değişiklikler gösterilmiştir. İskemi başlangıcından iki saat sonrası duyarlılığın %100'e yakın olduğu bildirilmiştir. İnsan alışmalarında DAG duyarlılığı ve özgülüğü %100'e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmıştır (95). Enfarktta dokuda sitotoksik ödem gelişir ve difüzyon sınırlanır. Difüzyonun normal olduğu kesimlerde difüzyona bağlı sinyal kaybı görölürken, difüzyonu kısıtlanmış bölgeler hiperintens görölür.

DAG, akut infarkt dışında nöroradyolojide; epidermoid-araknoid kist, peritümöral ödem-tümör dokusu, apse-nekrotik tümör, benign-malign vertebra kompresyon kırığı ayırımında ve MS (multiple skleroz) plaklarının gösterilmesinde kullanılmaktadır.

Nöroradyolojik uygulamalar dışında DAG'nin; abdominal organ tümörlerinde, baş-boyun tümörleri, tükrük bezi tümörleri ve servikal lenfadenopatilerin değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (9, 11, 12).

Tiroid bezinin otoimmün hastalıklarında DAG kullanımına dair çalışmalar mevcuttur. Tezuka ve arkadaşları, 2003 yılında, Graves hastalığı, subakut tiroidit ve Hashimoto hastalığı bulunan 34 hastada, tiroid fonksiyonlarını belirlemek ve tiroid hastalıklarında klinik kullanılabilirliğini saptamak için, difüzyon ağırlıklı MRG ve sintigrafi bulgularını korele etmişlerdir (13). Bu alışmada Graves hastalarına ait elde edilen ADC ölçümlerini, Hashimoto ve subakut tiroidit hastaları ile karşılaştırdığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında ADC değerlerinin rolünün araştırıldığı, 0 sn/mm<sup>2</sup>, 250 sn/mm<sup>2</sup> ve 500 sn/mm<sup>2</sup> olmak üzere üç ayrı b faktörü kullanılan bir çalışmada sonuç olarak malign tiroid nodüllerinde ortalama ADC değerleri, benign nodüllerle karşılaştırdığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunun nedeni de malign nodüllerdeki yüksek sellülarite olarak değerlendirilmiştir (14).

### **2.8.5.3. DAG'de artefaktlar ve yorum hataları**

DAG'nin en önemli dezavantajı serebral yapılarda anatomik detayın konvansiyonel yapılara göre yetersiz olarak gösterilmesidir. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Bu nedenle konvansiyonel MR sekansları lezyonların operasyon öncesi değerlendirilmesinde gereklidir. EPI sekansından kaynaklanan, özellikle kafa tabanı düzeyinde izlenen, kemik yapılara yakın anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde bozulmaya neden olmaktadır. Ancak bu artefaktlar kemik-hava arayüzeyinde izlendiğinden tanınması kolaydır. Özellikle premedüller ve prepontin sistemler düzeyinde bu artefakt belirgin izlenir.

DAG'de diğer bir artefakt hasta hareketidir. DAG mikroskopik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır.

### **2.8.6. MR cihazı bileşenleri**

Manyetik rezonans cihazının bileşenleri temek olarak üç bölümde incelenebilir: Magnet (mıknatıs), sarmallar (sargı ya da koiller) ve bilgisayar sistemidir. Cihazın faaliyet göstereceği ortamın, özellikle çekim odasının uygun niteliklere sahip olması gereklidir. Dışarıdan gelen radyo dalgaları ve elektrikli cihazların yaydığı dalgalar görüntüleri bozabileceğinden izolasyon da oldukça önemlidir. İzolasyon genellikle çekim odasının duvarlarına metal levhaların yerleştirilmesi ile yapılır (shielding). MR ünitesinde, çekim odası dışında, çekimin idare edildiği kumanda odası ve elektronik kabinlerin bulunduğu teknik oda bulunur

Cihaza ait bileşenler şu şekilde incelenebilir (90):

### 2.8.6.1.Magnet

Ana magnet aslında dev bir mıknatıstır. Manyetik alanın gücü cihazlar arasında farklılıklar gösterir. Klinik kullanımdaki cihazların çoğunun manyetik gücü günümüzde 0.2-3 Tesla arasındadır. Manyetik alan gücüne göre sınıflama yapılırsa magnetler:

- a) Düşük Tesla'lı (low field) : 0.2 T altında
- b) Orta Tesla'lı (mid field) : 0.2-1 T
- c) Yüksek Tesla'lı (high field) : 1.5 T ve üzeri

olarak ayrılmaktadır. Bunun haricinde, cihazdaki manyetik alanın oluşturulma şekline göre yani magnetin mıknatıs özelliğine göre de sınıflama yapmak mümkündür:

- a) Permanent (sabit) magnet
- b) Rezistif magnet
- c) Süperiletken magnet

Permanent (sabit) magnetler çok büyük boyutlu doğal mıknatıslardır. Dolayısı ile manyetik alan oluşturmak için enerji gereksinimleri yoktur. Bu sistemler en fazla 0.7 Tesla'ya kadar manyetik alana sahiptirler. Dezavantajları çok ağır (80-100 ton) olmalarıdır.

Rezistif magnetlerde manyetik alan elektrik enerjisi kullanılarak oluşturulur. İletken sargılardan geçirilen elektrik akımı, manyetik alanın oluşumunu sağlar. Bazı sistemlerde iletkenlere ek olarak, manyetik alanın gücünü bir miktar arttıran demir çekirdek bulunur. Rezistif magnetlerde, dirence bağlı olarak iletkenlerde oluşan ısınmanın kısıtlayıcı etkisi nedeni ile manyetik alan gücü en fazla 0.6 Tesla'dır.

Günümüzde kullanılan MR cihazlarının çok büyük kısmında magnetler süperiletken yapıdadır. Süperiletkenlik, iletken bir maddenin 4°K'ye (-269°C) kadar

soğutulması sonrasında elektrik akımına olan direncinin sıfıra yaklaşması olayıdır. Yüksek Tesla'lı sistemlerin tümü süperiletken tiptedir. Sıvı helyum ile soğutulmuş bakır iletkenlere, elektrik akımı verildikten sonra manyetik alan oluşur. Helyum ve iletkenlerin bulunduğu termos benzeri sistem kriyostat olarak adlandırılmaktadır. Ancak helyum miktarı kullanımı ile azalır.

Homojenite, görüntü kalitesini direkt olarak etkileyen parametrelerdendir. Manyetik alan gücü, belli bir hacim içerisinde ne kadar az değişkenlik gösteriyorsa o kadar homojendir. Homojenite, genellikle ppm (parts per million) olarak ifade edilmektedir. MR cihazında manyetik alanı oluşturan sarmaller dışında homojeniteyi de arttırmak amacı ile "shim" sarmallar da bulunur.

#### **2.8.6.2.Sarmallar**

a) *Gradient sarmallar:* Aksiyel, koronal ve sagittal planlar üç temel kesit düzlemleridir ve gradient sarmallar da manyetik alan gücünü, bu düzlemlere uygun şekilde, X, Y ve Z eksenleri boyunca değiştirerek kesit alanılabilmesini sağlarlar. Gradient sarmalların performansı değişik şekillerde ifade edilebilir. Maksimum güç, birim uzunlukta değiştirilebilen maksimum manyetik alan gücüdür ve mT/m cinsinden ifade edilir. "Rise time" ise bu maksimum güce erişme zamanıdır ve milisaniye olarak ifade edilir. Bu iki değer birbirine oranı da "slew rate" parametresini belirler ve T/m/s olarak ifade edilir. MR cihazında çekim sırasında oluşan gürültünün kaynağı gradient sarmallardır (97).

b) *Radyofrekans (RF) sarmallar:* Görüntü oluşumunda dokulara radyofrekans dalgalarını gönderen, alan ya da her iki işlevi yerine getiren sarmallardır. RF sarmalları fonksiyonlarına göre üçe ayrılabilir: RF dalgasını gönderen ve gelen sinyali toplayan (transmit-receive, T/R coil), yalnızca verici (transmit coil) ve yalnızca alıcı (receive coil). Uygulandıkları anatomik bölgeye göre de isimlendirmek mümkündür. Vücut, kafa, spinal, diz, temporomandibuler eklem, meme vb. Çalışma şekillerine göre de lineer ve "Quadrature" olarak ikiye ayrılırlar. "Quadrature" sarmallarda; RF sinyali

birbirine dik ayrı bileşen tarafından verilir ve alınır. Sinyal/gürültü oranı bu şekilde artar. Yeni geliştirilen sarmallardan faz dizilimli sarmallarda; alıcı ve verici olarak çalışan çok sayıda küçük yüzeyel sarmal vardır. Böylece daha geniş alanlar aynı anda ve yüksek sinyal/gürültü oranı ile görüntülenir.

RF dalgaları uygulandığında, vücuttaki dokulara bir miktar enerji transferi gerçekleşir. SAR (specific absorption rate); birim dokuda depolanan enerjinin ölçüsüdür ve birimi watt/kg'dır. SAR'ı etkileyen faktörler, elektromanyetik alanın büyüklüğü, RF pulslarının süresi ve sapma açısıdır ("flip angle"). Süre, doğru orantılı olarak etkide bulunurken, manyetik alan gücü ve sapma açıları, kareleri ile doğru orantılı değişime neden olur. Tüm sistemlerde SAR değerini kontrol altında tutan mekanizmalar bulunur, ancak bunun doğru hesaplanabilmesi için hastanın ağırlığı da doğru olarak girilmelidir. SAR'ın üst sınırı 0.4 W/kg'dır. Tesla gücü arttıkça SAR değeri de artar. Üç Tesla sistemlerde SAR dört kat daha fazladır. Yüksek SAR değerleri, bulantı-kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi yakınmalar yaratabilir.

### **2.8.6.3. Bilgisayarlar**

MR cihazının en önemli bileşenlerdir. Rekonstrüksiyon bilgisayarları, gelen sinyallerin Fourier transformasyonu sonrası çözümlenerek görüntünün oluşturulmasını sağlar. Ayrıca RF pulslarının zamanlaması, senkronizasyonu, güç yükselticilerin verimliliği de bilgisayar sistemleri tarafından sağlanır.

### **2.8.7. MRG'de güvenlik**

MRG'de günlük uygulamalarda güvenli bir ortam oluşturulması radyologlar, teknisyenler, hemşireler ve fizikçiler açısından çok önemlidir. Günümüzde kullanılan biyomedikal implantların ve yardımcı cihazların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu da hastaların MRG öncesi dikkatli ve ayrıntılı taramaların önemini arttırmaktadır.

MRG'ye bağlı olarak bildirilen yaralanmaların önemli bir bölümü tarama metodlarındaki eksikliğe ve yanlış bilgilendirilmeye bağlı gelişmektedir.

MRG'nin biyolojik etkileri ve MRG'de güvenlik tartışılırken görüntüleme işleminin tüm komponentleri düşünölmelidir. Bunlar statik manyetik olarakta bilinen ana manyetik alan, zamanla değişen manyetik alan, manyetik alan gradientleri ve RF alanları ve RF sargılarıdır.

Daha önce bir MRG tetkikinin güvenli olarak tamamlanmış olması bundan sonrakilerinde güvenli olarak tamamlanacağını garanti etmez. Cihazın manyetik gücü, hastanın oryantasyonu, anatomisi ve alet manyetik alan ilişkisi MRG tetkikinde güvenlik yönünden önemlidir. MRG tetkikine girmeden önce her defasında tarama yapılması gerekmektedir.

MR güvenlik formu MRG'ye alınacak kişinin daha önce metal işlenmesini gerektiren işlerde çalışıp çalışmadığını (kaynakçılık veya metal tarama gibi) ve metalik yabancı cisim yaralanması geçirip geçirmediğini (kurşun, şarapnel gibi) içermelidir (98). Göz içerisine gömölmüş küçük bir metal parçacık bile statik manyetik alanda hareket edebilir. Bu durum optik globda veya optik sinirde önemli yaralanmaya neden olabilir. Yabancı cisimlerin tipi ve kompozisyonunun aydınlatılması, duyuşal, nöral, vasküler ve yumuşak dokulara göre anatomik lokalizasyonun belirtilmesi önemlidir.

MRG öncesi tarama formunda gebelik ve son adet tarihi ile ilgili sorular olmalıdır. Gebelikte MRG'nin fetus üzerine bilinen bir biyolojik etkisi yoktur. Ancak elektromanyetik alanın gelişen fetus ile etkileşiminin neden olabileceği bir takım mekanizmalar yan etkileri ortaya çıkarabilir. İlk trimesterde hücre bölünmesi bu etkilere daha duyarlıdır. Gebelere MRG gerektiği zaman önerilen yol; her olguyu kendi içerisinde değerlendirmek ve fayda ve zararı değerlendirip hastayı bilgilendirerek, gerekli olgularda MRG tetkikini uygulamaktır (90). Gebe hastalarda paramanyetik kontrast kullanılmamalıdır.

MRG öncesi hastalarda bulunabilecek biyomedikal implantların tanımlanması önemlidir. Kalp pilleri, implante defibrilatör ve anevrizma kliplerinin anamnezde

sorulması gerekmektedir. Rahim içi araç, diafram, tel sütür gibi artefakta neden olabilecek cisimlerde sorgulanmalıdır.

Biyomedikal cihazlardan kalp pilleri MRG için kesin kontrendikasyondur. Pilde program değişiklikleri veya düğmenin kapanması kalp pilinin asenkron moda geçmesine neden olur. Pilin çıkarılıp telin kaldığı durumlarda, tel anten gibi davranıp akımı indükler ve kardiyak fibrilasyona neden olabilir.

Anevrizma klibi bulunan hastaların MR tetkiki sırasında statik manyetik alan içerisinde bulunmaları potansiyel bir tehlike oluşturur. Manyetik kuvvetler ferromanyetik maddeden yapılan cisimleri hareket ettirebilir ve damar duvarında iskemi, kanama ve hatta ölüm meydana getirebilir. Ferromanyetik özellikler gösteren klip MR tetkiki için kontrendikasyon oluşturur. Ferromanyetik olmayan veya zayıf ferromanyetik özellikteki klipler MR güvenilir veya MR uyumlu olarak bulunmuştur.

Kalp kapak protezlerinin pek çoğu metal bileşen içerir. Bazı kapakların hafif ferromanyetik özellikleri vardır ve MR tetkiki sırasında defleksiyon kuvvetleri invivo kuvvetlerden daha az ise hastalar için güvenilirdir.

İntraoküler yabancı cisimler MRG'den önce mutlaka değerlendirilmelidir. Metal ile çalışanlarda göz içinde ve çevresinde metal fragmanlar olabilir. Bu parçacıklar manyetik alanda yer değiştirebilir ve göz hasarına yol açabilir.

Oküler implantların ferromanyetik parçaları MR sisteminde statik manyetik alana maruz kaldıklarında çekilme ve itilme gibi istenmeyen kazalara neden olabilir. Oküler implantı olan hastalar MRG'den önce düz grafi ile oküler protez, yumuşak dokudaki göz soketi ve çevre kemik yapılarıdaki metal varlığı açısından değerlendirilmelidir.

MR güvenilirliği yönünden birçok stent, filtre ve koil değerlendirilmiştir. Pek çoğu manyetik olmayan metallerden yapılmış olmakla birlikte bazılarının manyetik özellikleri bulunmaktadır. Bu özel parçalar işlemden sonra 6-8 haftada güvenli bir şekilde damar duvarına tutunmuş olurlar. Titanyum, titanyum alaşımı, paslanmaz çelik veya nitinol gibi manyetik olmayan maddelerden yapılmış olan koil, stent ve



filtreler implantasyondan hemen sonra bile MRG'ye alınabilirler. Belli paslanmaz çelik parçalarında olduğu gibi zayıf ferromanyetik maddeden yapılan stentlerde 6-8 haftalık sürenin beklenmesinde fayda vardır.

Nörostimülatörlerin MR güvenilirliği ve MR uyumluluğu MR incelemesinde kullanılan RF ve gradient alanı ile ilişkilidir. Elektromanyetik alan içerisinde cihazda fonksiyon bozukluğu hastada ağrı ve rahatsızlığa neden olabilir. Nörostimülatör elektrotlarının implante edildiği yerde sinir liflerinde hasar meydana gelebilir. Nörostimülatör ve uçları ısınma potansiyeline sahiptir ve çevre dokuda termal hasar oluşabilir. FDA nörostimülatör varlığını MR işlemi için kontrendikasyon olarak tanımlamaktadır. Bazı üreticiler hastaları uyarmakta ve nörostimülatörlerin işlem sırasında yer değiştirme, ısınma ve puls jeneratöründe indüklenme gibi sorunlarla karşılaşılabilmesine işaret etmektedir. Diğer bir grup üretici ise cihaz üzerinde belirtilen özel uyarılara tam olarak uymak koşulu ile belli tip nörostimülatörlerin insanda kullanılabilmesini belirtmektedir.

### **2.8.8. MRG'de artefaktlar**

MRG'de artefaktlar cihazın donanımına, inceleme sekans parametrelerine ya da hastaya bağlı ortaya çıkabilir. Hastaya ve sekans parametrelerine bağlı artefaktlar daha sık görülür ve bunların tanımlanması daha kolaydır. MRG'yi yorumlayan radyolog artefaktı gerçek patolojiden ayırt edebilmelidir (99).

- 1) *Hareket artefaktları:* En sık karşılaşılan artefakt türüdür. İnceleme esnasında hastanın istemsiz ya da istemli hareketleri görüntülere artefakt olarak yansır. Görüntüde bulanıklaşma ya da görüntünün giderek soluklaşan tekrarları şeklinde karşımıza çıkarlar. Hareket periyodikse faz kodlama yönünde hareketli dokunun giderek soluklaşan tekrarları izlenir; buna hayalet artefaktı adı verilir (90). Hayalet artefaktı hareket yönünden bağımsız olarak yalnızca faz kodlama ekseninde ortaya çıkar. Vasküler pulsasyon, BOS pulsasyonu, kalp ve solunum hareketleri hayalet artefaktına neden olur. Periyodik olmayan gelişigüzel hareketlerde,

hareket yönünde görüntüde bulanıklaşma ortaya çıkar. Bulanıklaşma; faz kodlama, frekans kodlama ve kesit seçme yönlerinde görülebilir. Hastanın kaba hareketleri, peristaltizm, yutkunma, öksürme ve göz hareketleri görüntüde bulanıklaşmaya neden olur. Hareket artefaktlarını önlemek ya da azaltmak için kullanılabilir yöntemler hasta eğitimi, sedasyonu, yağ baskılamalı sekansların kullanılması, solunum ve kardiyak tetikleme, uzaysal presatürasyon pulsarı, akım kompensasyonu ve NEX'in (Number of excitation) artırılmasıdır.

- 2) *Manyetik alanın homojen olmamasından kaynaklanan artefaktlar:* MRG homojen manyetik alan gerektirir. Manyetik alanın homojenitesinin azalması görüntüde distorsiyona yol açar. Manyetik duyarlılığı farklı dokuların arayüzlerinde duyarlılık artefaktları oluşur. Büyük manyetik duyarlılık artefaktları vücut içindeki ferromanyetik cisimlerin çevresinde görülür. Bu farklılık proton faz dağılımına ve çevre dokularda frekans şiftine yol açar. Sonuç olarak bu alanda geometrik distorsiyon, parlak ve koyu alanlar izlenir (43). Manyetik duyarlılık artefaktları gradient eko sekanslarda spin eko sekanslardakine göre daha fazladır. Manyetik alan şiddeti arttığında manyetik duyarlılık artefaktları da artar. Kanama ürünlerinin farklı evrelerdeki manyetik duyarlılık farklılıkları sayesinde MRG ile lezyonların yaşı belirlenebilir. Artefaktı azaltmak için GRE ve ekoplanar inceleme yerine SE ve TSE sekanslar tercih edilebilir.
- 3) *Kimyasal kayma artefaktı:* Yağ dokusu içerisindeki protonların salınım frekansının, su içerisindeki protonların salınım frekansından daha az (yaklaşık 3 ppm) olması nedeniyle yağ içeren dokular frekans kodlama yönünde gerçek pozisyonlarına göre kayarlar. Buna kimyasal kayma artefaktı denir. Bu artefakt, yağ komşuluğundaki dokuların bir kenarında yüksek sinyalli, karşı tarafında düşük sinyalli bant şeklinde görülür. Kimyasal kayma artefaktı tipik olarak böbrek ve pararenal yağ, optik sinir ve orbital yağ, kemik ve kemik iliği arasında frekans kodlama yönünde izlenir (43). Kayma miktarı ana manyetik alan gücüyle doğru, örnekleme hızıyla ters orantılıdır. Yüksek tesla sistemlerde bu artefakt

daha belirgindir. Bu artefakt T2A görüntülerde T1A görüntülere göre daha belirgindir.

- 4) *Trunkasyon artefaktı (Gibbs fenomeni)*: Sinyal şiddetinin ani olarak değiştiği sınırlara paralel olarak uzanan bantlar ya da halkalar şeklinde izlenen bir artefaktır. Trunkasyon artefaktı hem faz hem de frekans kodlama yönlerinde görülebilir. Artefakt iki boyutlu Fourier transform (FT) işleminden kaynaklanır. Bu işlemde ani sinyal geçişlerini doğru olarak tanımlayabilmek için daha fazla sayıda örnekleme gerekir. Faz kodlama basamaklarını arttırarak bu artefakt önlenebilir.
- 5) *Katlanma artefaktı (Aliasing)*: RF sinyali ile uyarılan objenin boyutu FOV'dan daha büyükse katlanma artefaktı oluşur. Objeden toplanan sinyalin yalnızca FOV içinde kalan kesimleri görüntü matriksi içerisine doğru olarak kodlanır; FOV dışında üretilen sinyal ise görüntünün karşı tarafına süperempoze olur. Tipik örneği hastanın burnunun görüntünün posterioruna katlanmasıdır. Katlanma artefaktları genellikle tanısal güçlük oluşturmaz. Bu artefaktı önlemenin başlıca yolu FOV'u büyütme'dir.
- 6) *RF manyetik alanı ile ilişkili artefaktlar*:
  - a) *Dış gürültü*: MRG'de protonları uyarmak için kullanılan RF pulslarının frekans genişliği birçok dış RF kaynağının frekans genişliği ile benzerdir. Floresan ışık, radyo ve televizyon yayınları, elektrik motorları gibi dış RF kaynaklarından gelen dalgaların MR sistemine penetrasyonu sonucu görüntülerde gürültü ortaya çıkar. Geniş bantlı sinyaller görüntünün tamamını bozarken dar frekanslı sinyaller frekans kodlama eksenine dik uzanan bant şeklinde artefakt oluşturur. Bir siyah bir beyaz piksellerden oluşan bu bantlara fermuar (zipper) artefaktı da denir.
  - b) *Yüzeyel sargı duyarlılığı*: Yüzeyel koilin merkezinden uzaklaştıkça RF intensitesindeki kayba bağlı olarak sinyal azalması görülür.

- c) *Santral çizgi artefaktı*: RF osilatörü spin uyarımı için sinyal gönderdikten sonra veri toplama süresince bekler. Osilatör veri toplama sırasında kapanmazsa faz kodlama yönünde görüntünün santralinde çizgi şeklinde artefakt ortaya çıkar.
- d) *Santral nokta artefaktı*: Osilatör veri toplama sırasında kapanmazsa ardışık faz kodlama basamaklarında devamlılık gösteriyorsa görüntünün santralinde parlak nokta şeklinde artefakt ortaya çıkar.
- e) *RF taşıma artefaktı*: Hastadan toplanan sinyal yoğunluğu, analog-digital çevirici kapasitesini aşarsa homojen olmayan, düşük kontrastlı ve soluk halo ile çevrelenen görüntü ortaya çıkar.
- f) *“Cross talk” artefaktı*: Kesit planlanmasında kesitler arasında aralık bırakılmazsa ( $gap=0$ ) RF komşu kesiti de bir miktar uyarır ve satüre eder. Bu artefakt T2 ağırlıklı görüntülerde ise kontrastta kayıp olarak izlenir. Önlemek için kesitler arasında, kesit kalınlığının %10-30'u kadar aralık bırakılmalıdır.
- 7) *Veri hataları*: Bir ya da daha fazla veri satırının kaybı görüntüde değişik derecelerde artefaktlara neden olur.
- 8) *Gradientlerden kaynaklanan artefaktlar*: Gradientlere bağlı artefaktlar ana manyetik alan inhomojenite artefaktlarına benzer.
- 9) *Parsiyel volüm artefaktı*: İncelenecek cismin volümü voksel volümünden az ise cisim görüntüde izlenmeyebilir. Çünkü vokselin sinyali içerdiği tüm dokuların sinyalinin ortalamasıdır.
- 10) *Siyah kenar artefaktı*: Yağ ve su protonlarının ters fazlarda olduğu eko zamanlarında yapılan incelemede, aynı voksel içindeki yağ ve su protonları birbirlerinin sinyalini iptal eder; bu voksellerden sinyal alınamaz. Böylece yağ-yumuşak doku arayüzlerinde siyah kenar oluşur.

11) *Kesit giriş fenomeni:* Satüre olmamış spinler kesit alanına ilk girdiklerinde yüksek sinyal üretirler; sonraki bir ya da iki kesitte ise satüre olarak sinyalini kaybederler. Arter ya da venin kesit alanına ilk girişte birkaç kesit boyunca yüksek sinyalli olmaları akıma bağlı parlaklaşma ile açıklanır; bu görünüm patoloji/trombozla karşılaştırılmamalıdır.

## **2.9. TİROİD SİNTİGRAFİSİ**

Tiroid sintigrafisinin tarihsel kullanımına rağmen tiroid nodülünün değerlendirilmesinde ki önemli rolü kolay, emniyetli ve güvenilir ince iğne aspirasyon biyopsisi ve ultrasonografi ile belirgin değişmiştir. Sintigrafi ile nodül fonksiyonunun (sıcak veya soğuk) değerlendirilmesi olguların biyopsi veya cerrahiye yönlendirme seçiminde yeterli değildir. İİAB kolay, emniyetli ve düşük maliyetlidir. Palpasyonla tek ancak sintigrafide diğer nodüllerin saptanması anlamlı fayda sağlamamaktadır. Çünkü geçmişteki görüşlerin aksine günümüzde multinodüler tiroid bezinde de malignite gelişebileceği bilinmektedir. Ayrıca US bu amaçla kullanılabilir, ek olarak radyasyon içermez ve radyonüklid incelemeye benzer veya daha az maliyettedir (100).

## **2.10. TİROİD KANSERLERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)**

### **2.10.1. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde PET**

Tiroid kanserlerinde başlıca <sup>18</sup>FDG PET-BT uygulama endikasyonu negatif I<sup>131</sup> tüm vücut taramasına (TVT) rağmen rekürren tiroid kanseri şüphesi araştırılan olguların değerlendirilmesidir (101). <sup>18</sup>FDG PET-BT tiroid kanserlerinin primer tanısında ve başlangıç evrelemesinde endike değildir. Çünkü benign adenomların, enflamatuar lezyonların ve hatta normal tiroid dokusunun da artmış <sup>18</sup>FDG tutulumu göstermesi nedeniyle malign ve benign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesi oldukça

güçtür. Negatif I<sup>131</sup> TVT tetkiki olana hastalarda rekürrens saptanmasında <sup>18</sup>FDG PET-BT görüntülemenin duyarlılığı %69-94; özgüllüğü ise %42-95'dir (102, 103). <sup>18</sup>FDG PET-BT normal boyuttaki metastatik lenf nodlarının %70'inde metastazı saptayabilmektedir (101).

<sup>18</sup>FDG PET-BT görüntüleme rekürren tiroid kanserli olguların prognozunu ve sağkalım süresini tahmin etmede kullanılabilir. Pozitif <sup>18</sup>FDG PET-BT sonucu olan olgularda üç yıllık yaşam süresi (%60) olmayanlara göre (%98) belirgin düşük bulunmuştur (104).

## **2.10.2. Medüller tiroid kanserlerinde PET**

Medüller tiroid kanserlerinde (MTK) lokal yayılım sık izlenmektedir. Tanı anında olguların %71-80'inde bölgesel lenf nodu metastazı; %20'sinde uzak metastaz mevcuttur. MTK metastazlarının saptanmasında yeterli duyarlılığa sahip konvansiyonel ya da nükleer tıp görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Serum kalsitonin ve CEA düzeylerinde yükselme, cerrahi tedavi sonrası devam eden hastalığı veya rekürrensi göstermektedir. Bu hastalarda <sup>18</sup>FDG PET-BT görüntüleme konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden (BT ve MRG) iki kat daha fazla duyarlılığa sahiptir (105). Diğer taraftan pulmoner ve hepatik metastazların gösterilmesinde BT ve MRG ile karşılaştırıldığında <sup>18</sup>FDG PET-BT'nin daha az duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır (105).

## **2.11. TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ**

### **2.11.1. Palpasyonla saptanan nodüllerde İİAB endikasyonları**

Palpable tiroid nodülü olan her olgu, İİAB adaydır ve İİAB gerekip gerekmediğine dair dikkatle değerlendirilmelidir (4, 106). Palpasyonla saptanan tiroid nodülleri en az 1 cm boyutundadır ve bu nedenle klinik olarak potansiyel anlam taşır. İİAB yapılmadan önce; detaylı öykü alınmalı, fizik incelemeyle tiroid

bezi ve servikal lenf nodları değerlendirilmeli, serum TSH düzeyi ölçülmeli ve tiroid US'si istenmelidir (3, 4, 106, 107).

Öyküde veya fizik incelemede malignite riskini arttıran etmenler; ailede tiroid kanseri öyküsü, baş-boyun veya tüm vücut ışınlama, çok sert nodül, nodül boyutlarında çok hızlı artış, ses kısıklığı veya vokal kord paralizisi, aynı tarafta servikal lenf nodları ve nodülün çevre dokulara fiksasyonudur (3, 4, 77, 106, 107).

Normal veya düşük TSH düzeyine sahip olgular; tiroid US'si ile İİAB gereksinimine dair değerlendirilmeli, düşük TSH düzeyli olgulara radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalı ve sonuçlar ultrasonografik bulgularla korele edilmelidir (3, 4, 108). Anlamli klinik bulgular yokluğunda fonksiyon gösteren tiroid nodüllerinde kanser olasılığı ileri derece düşüktür ve bu nedenle İİAB önerilmemektedir. Sintigrafide izo veya hipofonksiyon gösteren nodüllere, US'de saptanan bulgulara dayanarak İİAB kararı verilmelidir (4, 106).

İİAB'nin kontrendikasyonları ileri derecede azdır. Koopere olamayan ve ciddi kanama diyatezi olan hastalarda işlem kontrendikedir (109). Bu durumlarda işlemden önce ilgili bölümlere konsültasyon yapılmalıdır.

Endoskopik US eşliğinde İİAB tavsiyeleri göz önünde bulundurularak; standart doz aspirin veya diğeri non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve profilaktik doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanan olgularda İİAB yapılabilir (110, 111). Ancak yine de işlemden en az 8 saat önce DMAH'in kesilmesi tembihlenmelidir (112). Terapötik doz warfarin veya heparin/DMAH alan olgularda İİAB yapılması tartışmalıdır ancak yine de yapılabilir (111, 112). Klopidoğrel bisülfat gibi anti-trombosit tedavi alan olgularda İİAB'nin güvenliğine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu olgularda ilacı reçete eden hekime danışarak tedavinin 3-5 gün önce kesilmesi mantıklı bir yaklaşımdır. Bu olgularda en ince iğneyle en az sayıda girişle örnek alınmalıdır. Bu olgularda US eşliğinde girişim olası küçük damarları görmek ve kaçınmak açısından tercih edilmelidir.

### 2.11.2. Görüntüleme yöntemi ile saptanan nodüllerde İİAB

Daha önceden şüphelenilmeyen veya görüntüleme yöntemi ile saptanan nodüllere insidental nodül (insidentaloma) adı verilir. Nodülün klinik olarak saptanıp saptanmaması; fizik incelemeyi yapan kişinin deneyimine, hastanın boyun yapısına, nodülün yerleşimine ve boyutuna bağlıdır.

<sup>18</sup>FDG-PET ile tüm PET görüntülemelerinin %2-3'ünde nodül saptanır; ancak bunlarda kanser olasılığı yüksektir (%14-50). Fokal <sup>18</sup>FDG-PET tutan tiroid nodülü; eşlik eden ekstratiroideal malignite varlığı durumunda bile metastazdan daha yüksek olasılıkla primer tiroid kanseridir. PTK olmayan <sup>18</sup>FDG-PET tutan lezyonlar folliküler veya Hurthle hücreli neoplazmlardır. Bu nedenle <sup>18</sup>FDG-PET tutan lezyonlar İİAB endikasyonudur. Ancak bu endikasyon sadece fokal lezyonlar için geçerlidir. US'de nodül saptanmayan, difüz artmış <sup>18</sup>FDG-PET tutulumu İİAB gerektirmez.

Sestamibi sintigrafisinde sıcak nodül olarak görülen ve US'de nodül saptanan tüm nodüller İİAB endikasyonudur. Sestamibi sintigrafisi ile saptanan tiroid insidentalomalarında malignite riski yüksektir (%22-66) (113, 114). Bunların papiller kanser olmayanlarının çoğu folliküler neoplazilerdir.

US ile saptanan (Karotis Doppler veya paratiroid US esnasında) insidentalomlarda kanser riski %10-15'dir (115). Bu olgulara detaylı tiroid US'si yapılmalıdır. Basit kist veya solid elemanı olmayan septalı kistler haricinde maksimum çapı > 1-1.5 cm olan nodüller de biyopsi için değerlendirilmelidir. Ultrasonografik bulguları benign sitolojiyi kuvvetle telkin eden sınırdaki (1-1.5 cm arası) lezyonlar için İİAB yerine periyodik US takipleri önerilebilir.

Mikrokalsifikasyon, hipoekoik solid nodül, düzensiz, lobüle kontür, intranodüler vaskülarite ve nodal metastaz gibi şüpheli ultrasonografik bulgular içeren lezyonların boyutu ne olursa olsun İİAB düşünülmelidir.

BT ve MRG'de saptanan insidentalomaların kanser riskiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Boyun BT veya MRG yapılan olguların %16'sında saptanır



(116). BT ve MRG'de ileri evre olmadıkça kanser için özgün bulgu yoktur. Bu nedenle BT ve MRG'de saptanan nodüllere tiroid US'si yapılmalıdır. Ultrasonografide şüpheli bulgular saptanan ve >1-1.5 cm boyutlarında olan tüm nodüllere İİAB yapılmalıdır.

### **2.11.3. Palpasyonla İİAB endikasyonları**

Palpasyonla İİAB US eşliğinde yapılan İİAB ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyettedir ve aşağıda belirtilen durumlarda yapılabilir:

- i) US ile >1 cm olduğu teyit edilmiş tiroid nodülü. Bu olgularda ultrasonografik inceleme değerlidir, çünkü fizik inceleme nodülün boyutu ve tiroid dokusundan ya da çevre dokudan kaynaklanıp kaynaklanmadığına dair kesin bilgi vermez (52).
- ii) US'k incelemede kistik komponenti <%25 olan nodüller (54).
- iii) Daha öncesinden baş-boyun hastalığı veya tiroid anatomisini değiştirebilecek cerrahi öyküsü olmayan olgular.
- iv) Öncesinde tanısal olmayan biyopsi öyküsü olmayan olgular. Tanısal olmayan biyopsi öyküsü varlığında US eşliğinde İİAB tercih edilmelidir (117).
- v) İİAB için US rehberliğinin ulaşamadığı veya zor ulaşıldığı durumlar.

### **2.11.4. US rehberliğinde İİAB endikasyonları**

Palpasyonla ve US eşliğinde İİAB günlük pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak US eşliğinde İİAB'nin palpasyonla yapılan İİAB'ne göre daha sensitif olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (118, 119).

US eşliğinde İİAB'nin temel endikasyonları şunlardır:

- i) Palpe edilmeyen nodüllerin aspirasyonunda kullanılmalıdır (özellikle posteriorde ve derin yerleşim gösterenlerde).
- ii) Kistik komponenti %25'den fazla olan nodüllerde tercih edilmelidir
- iii) Daha önce yapılan tanısal olmayan biyopsi sonucu olan olgularda re-biyopsi US rehberliğinde yapılmalıdır.
- iv) US rehberliğinde İİAB palpasyonla İİAB'nin alternatifi olarak kullanılabilir. Çünkü direkt görüntüleme sayesinde biyopsi yapılan nodülün hedeflenen nodül olup olmadığını ve aspirasyondan önce ayrık nodül varlığından kesin emin olmayı sağlar. Ayrıca boyundaki kritik yapılara yanlışlıkla girmeyi önler.

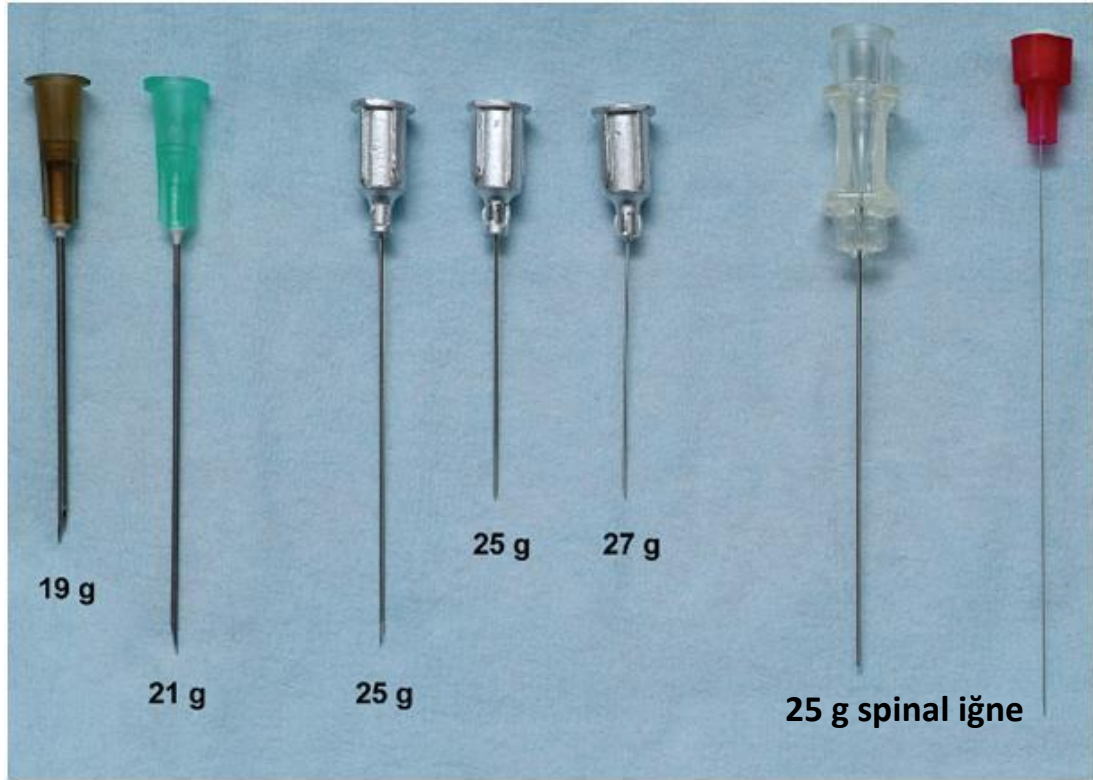
### **2.11.5. İİAB teknikleri**

İİAB planlanan hastalardan mutlaka yapılacak işlem detaylı anlatılmalı ve imzalı onam belgesi alınmalıdır. Daha sonra hasta supin pozisyona ve boynu ekstansiyona getirilir. Gerekirse boynun altına küçük bir yastık konulabilir. Cilt etil alkolle temizlenmelidir. Steril örtüye ve iyodlu solüsyonlarla temizlemeye gerek yoktur.

İİAB öncesinde topikal anestezi uygulanmasına dair iyi bir bilgi birikimi yoktur. Birçok yazar İİAB'nin anlamlı ağrı ve rahatsızlık hissiyle birlikte olmadığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği için palpe edilebilen nodüller için topikal anesteziyi önermemektedir (120). Özellikle lokal anestezi teknikleri konusunda deneyim kazanan bazı klinisyenler hastaların konforunu arttırmak için tüm olgulara lokal anestezi önermektedir. İnce iğne dışında kullanılacak tüm iğnelerde, derinde yerleşim gösteren, palpable olmayan ve nodüle ulaşmak için birden fazla giriş gereken lezyonlarda lokal anestezi kullanılabilir. Bu tartışmalar sürerken National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), üç ana nedenle İİAB'nin

lokal anestezi verilmeden yapılması gerektiğini net olarak bildirmiştir:1)Lokal anesteziğin enjeksiyonu İİAB'den daha ağrılı olabilir.2)Anestezik maddenin enjeksiyonu anatomik detayları gizleyebilir ve hedef lezyonun palpe edilmesini güçleştirebilir. 3)Lokal anestezik hücresel morfolojinin kaybına ya da dejenerasyonuna neden olabilir. Tercih edilen lokal anestezik 1:100000 epinefrinli ya da epinefrinsiz %1-2'lik lidokaindir. Cilt altı yağ içine 1-1.5 cc anestezik madde 30 gauge iğne kullanılarak yavaşça yapılmalıdır. Yeterli kapsüler anestezi 2-5 dakika içinde sağlanmaktadır. Epinefrinle lokal anestezinin süresi yarım-birbuçuk saat arasındadır. Bu düşük dozda lidokain oldukça güvenilirdir ve nadiren alerjik reaksiyon meydana gelir.

İİAB için değişik uzunluklarda ve çaplarda iğneler kullanılabilir (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** US eşliğinde İİAB için kullanılacak iğneler

İİAB için 25-27 gauge iğneler daha idealdir. En küçük iğneyle başlayıp gerekiyorsa daha büyük olanlar kullanılmalıdır. Daha geniş çapta olanlar visköz

kolloid kistlerin drenajı için kullanılabilir. İğnenin çapı arttıkça komplikasyon oranı artmaktadır ve bu olgularda hastanın konforu için lokal anestezi verilmelidir.

İşlem öncesinde hasta işlem esnasında yutkunmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. İğne lezyona yerleştirilirken hastayla konuşulmalı ve “gayet iyisiniz”, “her şey yolunda gidiyor” gibi cümlelerle hasta rahatlatılmalıdır. İğnenin hedeflenen lezyon içinde olduğu görüldükten sonra, iğne vakumlanmadan, açısı değiştirilmeden aynı düzlemde ileri-geri hareket ettirilmelidir. Plastik iğnenin ucu temiz olduğu görüldükten sonra nazikçe vakumlama yapılabilir. Vakumlama yapılırken, iğne tedrici olarak daha derine ilerletilir ve ileri geri hareketlere devam edilir. Daha sonra iğne çekilir ve hastaya biyopsi yapılan yere sıkıca bastırması söylenilir.

Sitolojik değerlendirme için aspire edilen materyalin yeterliliği etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır. Bunlar tablo 2.6’da belirtilmiştir.

**Tablo 2.6.** Materyalin yeterliliğini etkileyen faktörler

1) Radyologun deneyimi ve becerisi
2) Nodülün özellikleri (boyutu, yerleşimi, kistik, fibrotik yapısı)
3) Kullanılan iğnenin boyutu
4) İğneyle aspirasyon yapıldı mı? Ya da sadece kapiller vakumlama mı yapıldı?
5) Örneklem sayısı
6) Diğer teknik faktörler
7) Yeterlilik kriterleri
8) Hastanın prosedürü toleransı

Ne yazık ki genel olarak iğnenin boyutu gibi kolaylıkla düzeltilebilir faktörlerin yeterli materyal alınmasına olan etkisi nodülün yapısı gibi değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlere göre daha azdır.

Yeterlilik örneklemenin kalitesi ve kantitesini tanımlar. Örneklemenin yeterliliğinin kalite yönü tartışmalı değildir. Spesmen iyi kalitede ve değerlendirme için teknik olarak yeterli olmalıdır. Yeterliliğin kantite yönü ise oldukça tartışmalıdır, standardize edilmemiştir ve kurumlar ve patoloğlar arasında uyumsuzdur.

Yapılan İİAB sitolog tarafından hemen değerlendirilecekse lezyonun iki ayrı yerinden biyopsi yeterlidir. Eğer kist sıvısı tamamen aspire edilmiş ve rezidü doku kalmamışsa, spesifik malignite tanımlanmışsa veya örnekleme yeterli görünüyorsa daha fazla dokuya ihtiyaç yoktur. Ancak kistin drenajından sonra rezidü doku kalmışsa, alınan spesimende selülarite yetersizse veya hücre bloğu, flow sitometri ya da elektron mikroskop gibi ek tetkik yapılacaksa tekrar biyopsi önerilir. Sitolog tarafından hemen değerlendirme söz konusu değilse lezyonun 2-5 ayrı yerinden biyopsi alınması önerilmektedir.

### **2.11.6. İİAB'nin komplikasyonları**

İşlem sonrasında işlem yapılan yerde ağrı ve lokal ekimoz en sık görülen komplikasyonlardır. Bu nedenle hastalar ağrılarının olabileceği ve aspirin dışı NSAİİ'leri alabilecekleri konusunda uyarılmalıdır.

İİAB sonrasında küçük asemptomatik hematomlar sık görülür ve sıklıkla tedavisiz kaybolurlar. Derinde yerleşim gösteren ve 23 gauge'dan büyük iğne kullanılarak İİAB yapılan ve özellikle kor iğne biyopsi yapılan olgular işlemden sonra en az yarım saat gözlenmelidir.

Vazovagal reaksiyon gelişirse olgu supin pozisyonda yatırılır ve alna soğuk kompres uygulanabilir. Soda, meyve suyu veya kraker verilebilir. Bu reaksiyon genellikle 2-3 dakika içinde kaybolur.

Enfeksiyon immün sistemi baskılı hastalarda bile nadir görülen bir komplikasyondur. Fırsatçı tiroid enfeksiyonları özellikle tiroid kistlerinde, atopik dermatit, tüberküloz, diabetes mellitus ve HIV pozitif olgularda gelişir (121). Rutin cilt temizliği için alkol ve derin yerleşimli lezyonlar için iyodin önerilmektedir.

N.laringeus rekürrens paralizi paralitik disfoni ve disfaziyle prezante olan korkutucu bir komplikasyondur, ancak çok nadir görülür.

Tümör yayılımı İİAB yapılma sıklığı göz önüne alındığında çok nadir nerdeyse sifira yakın görülen bir komplikasyondur. Tümör ekimi riski 23 gauge'dan küçük iğnelerde kabaca hiç yokken, 19-21 gauge gibi daha geniş iğnelerde daha yüksektir (109).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGULAR

Çalışma Ufuk Üniversitesi Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında, Ankara 2 No'lu Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Kasım 2009 ve Eylül 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Olgular Ufuk Üniversitesi Rıdvan Ege Hastanesi çalışan klinisyenler tarafından yapılan fizik inceleme sonucu, tiroid nodülü ön tanısıyla tiroid US istenen olguların yanı sıra, nodüler guatr nedeniyle takipte olan ve kontrol US istenen olgular arasından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil olan olgulara Ufuk Üniversitesi Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında tiroid US yapıldı. İncelemeler hep aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. Tüm olgulara işlem hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formları sağlandı. Tiroid US incelemeleri LOGIQ 7 (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, ABD) 10 MHz prob kullanılarak gerçekleştirildi. Tetkik hasta supin pozisyonda, inceleme alanına steril jel sürülerek yapıldı. İncelemede zeminde tiroidit lehine parankimatöz bulgu saptanmayan, nodülü pür kistik olmayan ve nodül boyutu >1.5 cm olan ve MRG için kontrendikasyonu olmayan 18-65 yaş arası olgular Grup 1 olarak belirlendi. Grup 1'i oluşturan 56 olguya (42'si kadın ve 14'ü erkek hasta; ortalama yaş=44.5±10.42) refere eden klinisyeninde onayı alınarak İİAB ve difüzyon MRG planlandı. Bu olgulara kan değerleri ADC değerlerini değiştirebileceğinden difüzyon MRG İİAB'den önce yapıldı. Öte yandan nodül ön tanısıyla gelen ancak US'si normal olarak değerlendirilen 40 olgu (25'i erkek ve 15'i kadın olgu; ortalama yaş=44.67±8.83) kontrol grubu olarak Grup 2'ye dahil edildi. Bu gruba sadece difüzyon MRG incelemesi yapıldı.

### 3.2. MRG TEKNİKLERİ

MRG incelemeleri 1,5 T (General Electric, Signa, Milwaukee, WI, ABD) cihazla baş ve boyun koili kullanılarak yapıldı. Tüm sekanslar aksiyel planlarda elde edildi. Konvansiyonel MRG’de protokol; T1 ağırlıklı FSE sekansı (TR=532 ms, TE=15 ms) ve T2 ağırlıklı FSE sekansı (TR/TE =4100/102 ms) . FOV=24x24 cm; kesit kalınlığı= 4 mm; uyarılma sayısı= 2 ve kesitler arası aralık= 0 olarak belirlendi.

DAG’de; b faktörleri olarak 100, 200, 300 mm<sup>2</sup> kullanılarak “single-shot” spin-eko ve EPI sekansı alındı. Difüzyon özellikleri hakkında daha fazla bilgi verebilmesine rağmen yüksek b faktörleri imaj kalitesinde kötüleşmeye ve imajlarda bozulmaya neden olabileceğinden ve özellikle küçük lezyonlarda daha az artefakta yol açmasından dolayı düşük b faktörleri tercih edildi. DAG için parametreler; TR = 1000 ms; TE = minimum; FOV= 24x24 cm; uyarılma sayısı =2; matriks boyutu = 128 x 128; kesit kalınlığı = 4 mm; kesitler arası aralık = 0 olarak belirlendi ve DAG süresi:=40 s idi.

Nodülün saptanması ve nodülün sinyal karakteristiklerinin değerlendirilmesi için T1A ve T2A görüntüler alındı. T1A, T2A ve DAG’ler tiroid dokusunun aynı kesitlerinden alındı. ADC ölçümünün nodülün kistik komponentinden yapılmasından yanlış yüksek ADC değerleri verebileceğinden özellikle kaçınıldı. ROI halkası 40-45 mm<sup>2</sup> alan arası olacak şekilde ultrasonografik incelemeden de yararlanılarak nodülün solid komponentine ya da solid/kistik birleşim yerine ve normal görünümlü tiroid dokusuna yerleştirildi. Sağlıklı bireylerde iki ROI sağ ve sol lobdaki en uygun alanlara konuldu. Tüm ölçümler üç farklı b faktöründe tekrarlandı.

Lezyonların ortalama ADC değerleri her grup için hesaplandı ve İİAB sonucuna göre malign ve benign gelen hastaların değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca nodülü olan hastaların normal görünen tiroid parankim alanlarından alınan ADC değerleriyle Grup 2’deki olguların ADC değerleri karşılaştırıldı. Grup 1’deki olguların nodüllerinden ve normal parankim alanlarından alınan ortalama ADC değerleri de ayrıca karşılaştırıldı.

### 3.3. İİAB TEKNİĞİ

Grup 1'deki olgular İİAB kontrendikasyonu olup olmadığına dair sorgulandı. İşlem öncesi klinisyenler tarafından istenmiş tam kan sayımlarıyla trombosit değerleri görüldü. Oral antikoagülan, DMAH, heparin veya antiagregan kullanan olguların ilaçları uygun zamanda kesildi.

Tüm İİAB'leri US eşliğinde yapıldı. İşlem esnasında olgular supin pozisyonda ve boyun hiperekstansiyondaydı. Boyun etil alkolle temizlendi. İşlem öncesi lokal anestezi uygulanmadı. Olgulara işlem esnasında asla yutkunmamaları gerektiği söylenerek steril 10 cc'lik siyah uçlu enjektör kullanılarak her nodüle üç ayrı yerinden İİAB yapıldı. Mikst tip nodüllerin hem solid hem de kistik komponentinden örneklenme yapılmasına özen gösterildi. Spesmenler lamlara yayılıp sitoloji bilim dalına yönlendirildi.

İşlem sonrası biyopsi yapılan yerlere steril spançla kompresyon uygulandı. Kanama kontrolü yapıldı ve vazovagal semptom gelişmemesi açısından dikkatle takip edildi. Hastalara işlem yapılan bölgede ağrı olabileceği ve bu durumda isterlerse aspirin dışında basit ağrı kesiciler almaları önerildi.

İİAB sitoloji tarafından yorumlandı. Sonuçlarına göre olgular; benign, malign, şüpheli bulgular ve tanısal olmayan materyal olarak ayrıldı.

### 3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows Version 15.0" paket programında yapıldı. Verilerin dağılımı ortalama±standart sapma ve median değerleri ile gösterildi. Benign, malign ve sağlıklı grup karşılaştırmaları Kruskal Walls ve Mann Whitney testi ile yapıldı. Benign ve malign grupların parankim- nodül karşılaştırmaları Wilcoxon testi veya bağımlı gruplarda t testi ile yapıldı. Benign ve malign grupları b-100, b-200 ve b-300 faktörlerine göre ayıran değerler ROC eğrisi analizi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi için  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamız 57'si kadın (%59.38), 39'u erkek (%40.63) toplam 96 olgunun katılımıyla gerçekleştirildi. Tiroid US istemiyle gelen tüm olguların 56'sında nodül mevcuttu (Grup 1). Bu gruptaki katılımcıların 30'u daha önceden var olan nodül veya nodüller nedeniyle US ve/veya İİAB takibindeydi. Olguların 26'sında nodüller tarafımızca yapılan US ile saptandı. Yapılan tiroid US'si normal olarak değerlendirilen 40 olgu Grup 2'ye dahil edildi. Grupların cinsiyet dağılımına ait veriler tablo 4.1 gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Grup 1		Grup 2	
	n	%	n	%
<b>Kadın</b>	42	75	15	37.5
<b>Erkek</b>	14	25	25	62.5
<b>Toplam</b>	56	100	40	100.0

Grup 1'deki katılımcılar; yapılan tiroid US'de zeminde tiroiditi olmayan, 1.5 cm'den daha büyük ve pür kistik olmayan nodülü olan 56 olgudan oluşmaktaydı. Bu olguların 42'si kadın (%75) ve 14'ü erkekti (%25). Elli altı katılımcıdan oluşan bu grubun toplam 70 nodülü mevcuttu. Hastaların yaşları 21 ile 65 arasında olup ortalama  $44.5 \pm 10.42$ 'di.

İİAB sonucunda 70 nodülün 59'u (%84.285) benign, 6'sı (%8.571) malign ve 5'i (%7.142) şüpheli bulgular olarak raporlandı. Şüpheli nodüller çalışma dışı bırakıldı. Dört hastada İİAB sonucu tanısal olmayan materyal olarak gelince bu olgulara İİAB tekrarlandı ve ikinci değerlendirmede sonuçları benign olarak yorumlandı. Ortalama nodül boyutu  $2.38 \pm 0.53$  mm'ydı. Nodül boyutları 17 ile 48 mm arasında değişmekteydi. Nodüllerin 25'inde kistik komponent bulunmaktaydı.

Grup 2'deki olgular yapılan tiroid US'si tamamen normal olarak değerlendirilen 40 katılımcıdan oluşmaktaydı. Bu olguların 15'i (%62.5) kadın ve 25'i (%37.5) erkekti. Bu gruptaki katılımcıların yaşları 18-60 arasında ve ortalama  $44.67 \pm 8.83$ 'ydi.

Grup 1 ve 2'deki katılımcıların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,931$ ). İki grubun cinsiyetleri karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ).

Benign nodüllerin ADC değer aralıkları; b-100 için  $1.39-4 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, b-200 için  $0,72-3.19 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ve b-300 için  $0.36-2.60 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak saptandı. ADC değerleri benign nodüllerde malign nodüllerden daha yüksek bulunmuştur. Malign nodüllerin ADC değer aralığı; b-100 için  $0.39-2.04 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, b-200 için  $0.15-1.28 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ve b-300 için  $0.12-0.62 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak ölçüldü.

Benign nodüllerin ortalama ADC değerleri; b-100 için  $3.07 \pm 0.49 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, b-200 için  $1.84 \pm 0.40 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ve b-300 için  $1,17 \pm 0.28 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak saptandı. Malign nodüllerin ortalama ADC değerleri; b-100 için  $1.04 \pm 0.54 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, b-200 için  $0.62 \pm 0.37 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ve b-300 için  $0.33 \pm 0.21 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak bulundu.

Benign ve malign nodüllerin ADC değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her üç b faktörü için p değeri 0,05'den küçüktü ( $p=0.000$  her üç b faktörü için).

Benign ve malign nodüllerin ADC değer aralıkları ve ortalama değerleri tablo 4.2'de gösterilmiştir

**Tablo 4.2.** Tiroid nodüllerinin ADC değer aralığı ve ortalama ADC değerleri

NODÜL TİPİ	NODÜL SAYISI	ADC DEĞER ARALIKLARI			NODÜLLERİN ORTALAMA ADC DEĞERLERİ		
		b-100	b-200	b-300	b-100	b-200	b-300
<b>Benign</b>	59	$1.39-4 \times 10^{-3}$	$0.72-3.19 \times 10^{-3}$	$0.36-2.60 \times 10^{-3}$	$3.07 \pm 0.49 \times 10^{-3}$ (median: $3.06 \times 10^{-3}$ )	$1.84 \pm 0.40 \times 10^{-3}$ (median: $1.82 \times 10^{-3}$ )	$1,17 \pm 0.28 \times 10^{-3}$ (median: $1.16 \times 10^{-3}$ .)
<b>Malign</b>	6	$0.39-2.04 \times 10^{-3}$	$0.15-1.28 \times 10^{-3}$	$0.12-0.62 \times 10^{-3}$	$1.04 \pm 0.54 \times 10^{-3}$ (median: $0.95 \times 10^{-3}$ )	$0.62 \pm 0.37 \times 10^{-3}$ (median: $0.57 \times 10^{-3}$ )	$0.33 \pm 0.21 \times 10^{-3}$ (median: $0.325 \times 10^{-3}$ )

Grup 1 ve 2'deki olguların normal görünümlü tiroid parankimlerinden alınan ADC değerleri karşılaştırıldığında, üç farklı b faktöründe de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değeri; b-100 için=0.10, b-200 için=0.14 ve b-300 için=0.382) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Nodülü olmayan ve nodülü olan olguların normal görünümlü tiroid parankimlerinin ortalama ADC değerleri

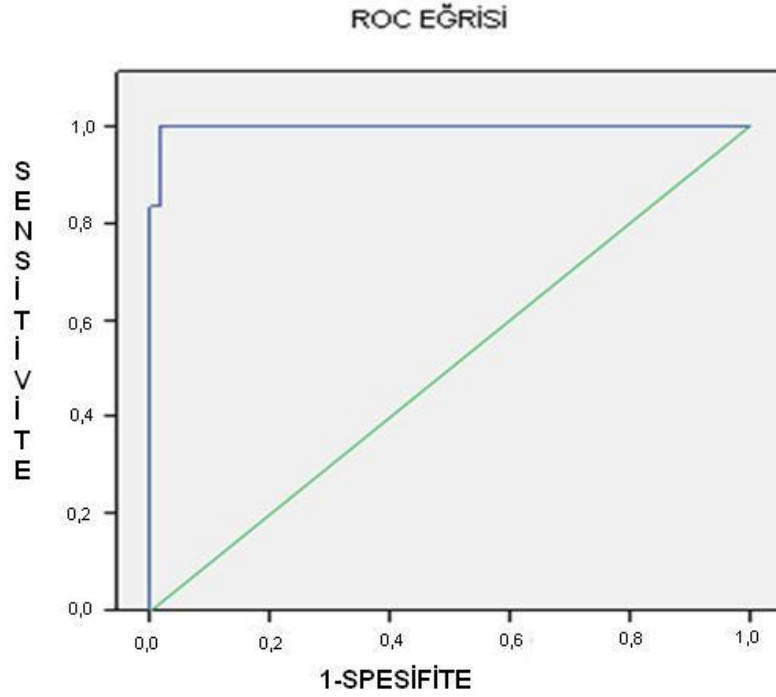
b-FAKTÖRLERİ	NORMAL PARANKİM ALANLARININ ADC DEĞERLERİ		
	BENİGN	MALİGN	NODÜL SAPTANMAYAN OLGULAR
<b>b-100</b>	2.98±0.19x10 <sup>-3</sup>	2.71±0.38x10 <sup>-3</sup>	2.94±0,2x10 <sup>-3</sup>
	(median:2.98x10 <sup>-3</sup> )	(median:2.50 x10 <sup>-3</sup> )	(median:3 x10 <sup>-3</sup> )
<b>b-200</b>	1.77±0.24x10 <sup>-3</sup>	1.57± 0.42x10 <sup>-3</sup>	1.70 ±0,22x10 <sup>-3</sup>
	(median:1.77x10 <sup>-3</sup> )	(median:1.50 x10 <sup>-3</sup> )	(median:1.7 x10 <sup>-3</sup> )
<b>b-300</b>	1.59±0.18x10 <sup>-3</sup>	1,21 ±0,30x10 <sup>-3</sup>	1,22 ±0,18x10 <sup>-3</sup>
	(median:1.16 x10 <sup>-3</sup> )	(median:1.27x10 <sup>-3</sup> )	(median:1.23 x10 <sup>-3</sup> )

Nodülü olan olguların; nodüllerinden ve nodül dışı parankim alanlarından alınan ADC değerleri ayrıca karşılaştırıldı. Benign nodülün içinden ve nodül dışı sağlıklı görünen parankimden alınan ADC değerleri arasında her üç b faktöründe de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değeri; b-100 için=0.06, b-200 için=0.16 ve b-300 için=0.75). Öte yandan malign nodülün içinden ve nodül dışı sağlıklı görünen parankimden alınan ADC değerleri arasında her üç b faktöründe de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri; b-100 için=0.027, b-200 için=0.046 ve b-300 için=0.027). Malign nodülden alınan ADC değerleri sağlıklı görünen parankime göre daha düşüktü.

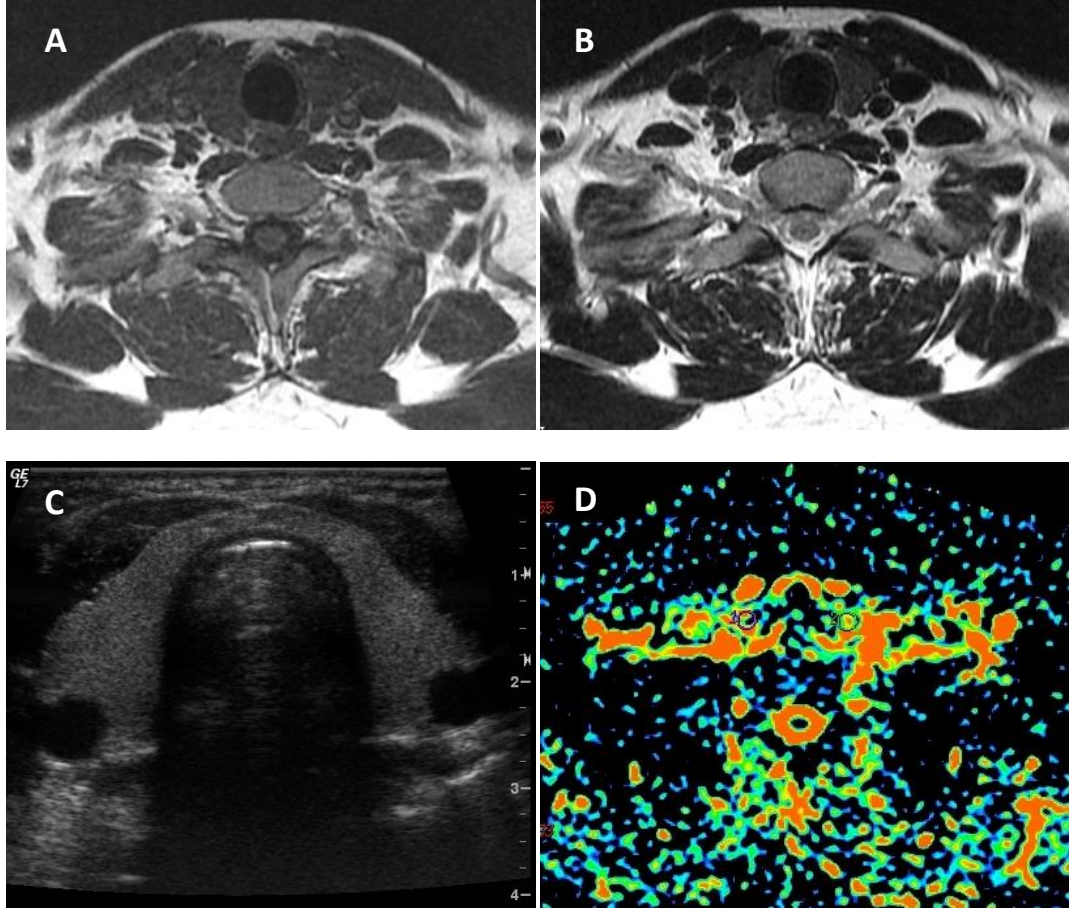
Benign ve malign nodülleri b-100, b-200 ve b-300 faktörlerine göre ayıran eşik değerler ROC eğrisi analizi ile belirlendi (Tablo 4.4). Bu üç b faktöründen arasından b-300'ün daha yüksek spesifiteye sahip olmasından dolayı daha yararlı olabileceği düşünülmektedir (Şekil 4.1).

**Tablo 4.4.** Tiroid nodüllerinin benign/malign ayırımında ADC değerinin üç farklı b faktörü için; eşik değeri, %95 güven aralığı, AUC, sensitivite ve spesifite değerleri.

B Faktörü	Eşik değeri	95 %CI	AUC	Sensitivite	Spesifite
<b>b-100</b>	0,95	0.988-1.006	0.997	100	93
<b>b-200</b>	0,85	0.972-1.011	0.992	100	96
<b>b-300</b>	0,70	0.980-1.009	0.994	100	98

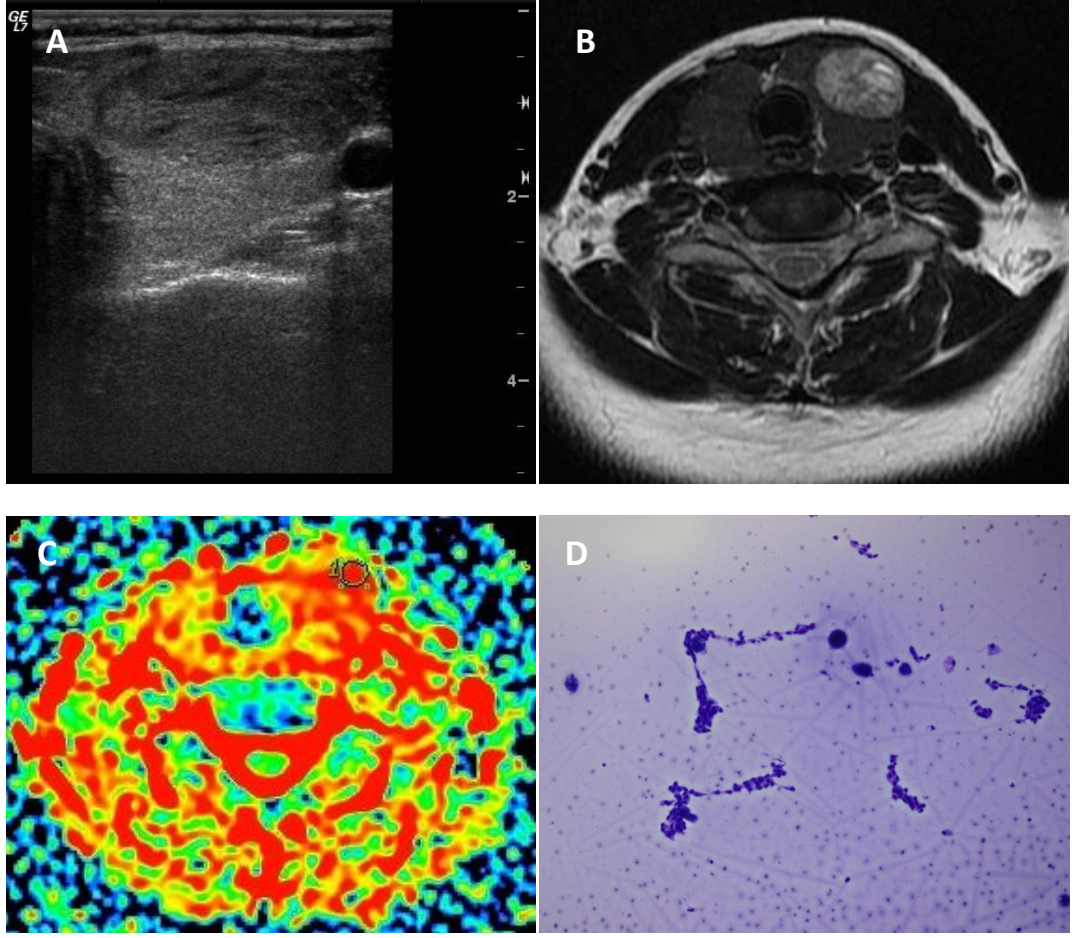


**Şekil 4.1.** Benign nodüllerin malign nodüllerden ayırımında kullanılan ADC değerinin b-300 faktörü için ROC eğrisi



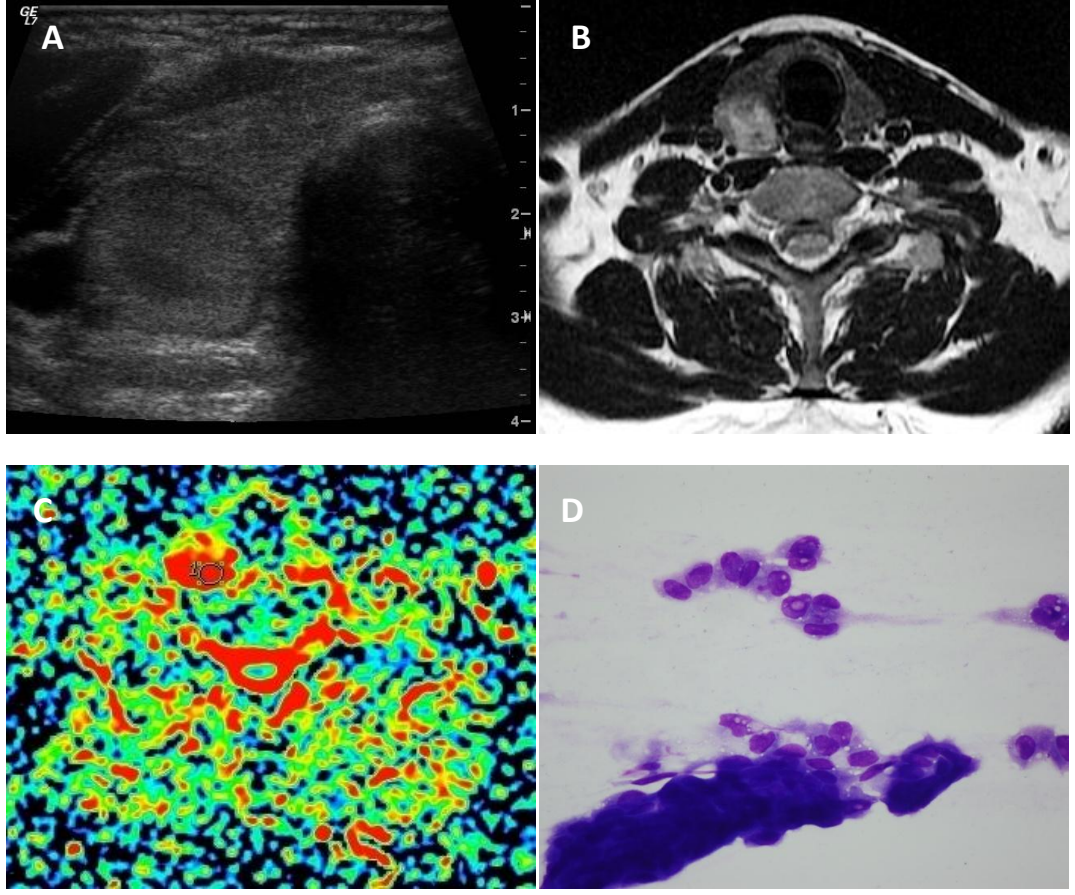
**Şekil 4.2.** Normal tiroid bezi

A. Aksiyel T1A görüntü B. Aksiyel T2A görüntü C. Aksiyel US görüntü D. Aksiyel renkli ADC haritasında b-300 faktörü kullanılarak her iki loptan ADC değerleri elde edildi. Sağ lop için ölçülen değer  $1.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , sol lop için  $1,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  idi.



**Şekil 4.3.** Tiroid glandı sol lop üst polde benign folliküler nodül.

A. Aksiyel US görüntüsünde, içerisinde kistik dejenerasyon alanları da izlenen, izo-hipoekoik solid nodül dikkati çekmektedir. B. Aksiyel T2A görüntüde, heterojen hiperintens nodül izlenmektedir. C. Renkli ADC haritasında (b: 300) nodülden elde edilen ADC değeri  $1.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  idi. D. Benign folliküler nodülün sitolojik preparatlarında; çorak toprak manzarası izlenen kolloid ve beraberinde belirgin görünümlü tirozit grupları dikkati çekmektedir (Giemsa boyama, x20 büyütme)



**Şekil 4.4.** Tiroid glandı sağ lop alt polde papiller kanser

A. Aksiyel US görüntüsünde, içerisinde hipoeoik alanın izlendiği, çevresinde holusu bulunan, izo-hipoeoik solid nodül dikkati çekmektedir. B. Aksiyel T2A görüntüde, heterojen hiperintens nodül izlenmektedir. C. Renkli ADC haritasında (b: 300) nodülden elde edilen ADC değeri  $0.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  idi. D. Tiroid papiller kanserin sitolojik preparatında; papiller yapı oluşturan hücre grupları yanı sıra, belirgin intranükleer inklüzyon cisimcikleri içeren tümör hücreleri izlenmektedir (Giemsa boyama, x60 büyütme)



## 5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri; tiroid bezi içinde, fizik incelemede ya da US'de çevreleyen tiroid parankiminden ayrı olarak saptanan lezyonlardır. ABD'de palpasyonla %4-7; ultrasonografik incelemeyle %10-40 ve otopsi çalışmalarında %50 sıklıkta görülmektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık izlenmektedir. Ülkemizde ki prevalansı ise palpasyonla %2-6; US'de %18 bulunmuştur. Nodül prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Altta yatan otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi ve gebelik nedeniyle artmış iyot ihtiyacından dolayı tiroid nodülleri kadınlarda erkeklerden daha sık izlenir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadınlarda daha sık görülmekteydi.

Tiroid nodülünün gelişiminde iyot eksikliği etkili olabilir. İyot tiroid bezinin vaskülarizasyonunda direkt etkilere sahiptir. Ayrıca iyot endotelin ve nitrik oksit gibi vazoaaktif maddeler aracılığıyla büyümeyi indirekt yoldan etkileyebilir. Radyasyona maruziyet tiroid nodüllerinin ve neoplazilerinin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kanseri gelişim riski 6 cGy gibi düşük dozlarda bile normal popülasyondan altı kat daha sıktır. Altı-2000 cGy arasındaki dozlarla kanseri gelişimi arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Daha yüksek dozlarda hipotiroidizm gelişmesine rağmen, tiroid hücrelerinin yıkımından dolayı kanseri gelişme riski artmamaktadır.

Tiroid nodülü saptandığında temel hedef %5-10 sıklıkta görülen maligniteyi dışlamak olmalıdır (4). Bizim çalışmamızda malignite oranı %9.23 olarak saptandı. Tiroid kanserleri tüm erişkin malignitelerinin sadece %1'ini oluşturmaktadır. Papiller ve folliküler kanserlerden oluşan diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır. ABD'nde 1973 yılında insidans 3.6/100000 iken 2002 yılında 2.4 kat artarak 8.6/100000'e yükselmiştir ve bu insidans daha da artacak gibi görünmektedir. Bu malignitelerin yavaş seyirli olmaları ve tanı sonrası sağkalımın uzun olması erken tanının önemini vurgulamaktadır. Bu amaçla öykü, fizik inceleme, laboratuvar testler, görüntüleme yöntemleri ve İİAB kullanılmaktadır.

Tiroid nodülünün benign / malign ayrımı yapılmasında öyküde ve fizik incelemede bazı özellikler mevcuttur. Ailede MTK, MEN I, MEN II, papiller tiroid kanseri olması, Gardner sendromu, Cowden sendromu veya ailesel hiperparatiroidizm tiroid kanser gelişim riskini arttırmaktadır. Öte yandan ailede guatr öyküsü olması veya endemik guatr bölgelerinde yaşamak nodülde kanser şüphesini azaltmaktadır. Baş-boyuna radyasyon öyküsü veya nükleer felakete maruziyet kanser riskini arttırmaktadır. Yirmi yaşından küçük ve 60 yaşından büyük hastalarda yeni ortaya çıkan nodüller artmış malignite riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Hastanın anamnezinde vokal kord paralizisiyle gelişen ses kısıklığı ve nodülün boyutlarında hızlı artış olması maligniteyi telkin eder. Yapılan fizik incelemede sert, fikse soliter nodülle birlikte özellikle aynı taraf servikal lenfadenopatinin bulunması malignite yönünden anlamlıdır.

Birçok küçük tiroid nodülü asemptomatiktir. İnsidental olarak yapılan rutin boyun inspeksiyonuyla ya da palpasyonu ile saptanır. Tiroid glandının fizik incelemesi için en uygun pozisyon, hasta otururken, arkasından her iki elin ikinci ve üçüncü parmakları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Hasta yutkunduğu esnada nodülün parmakların altında hareket ettiği deneyimli klinisyenlerce kolaylıkla hissedilebilir. Saptanan nodülün lokalizasyonu, boyutu, kıvamı ve hassasiyeti mutlaka belirtilmelidir. Servikal lenfadenopati açısından olgular mutlaka özenle değerlendirilmelidir.

Özellikle büyük nodüler guatrlı olgular kozmetik nedenlerle başvururlar. Büyük boyutlara ulaşan nodüller, rahatsızlık hissi, ses kısıklığı veya disfajiye neden olabilir. Retrosternal uzanım gösteren, büyük boyutlardaki multinodüler guatr, dispne ve trakeal kompresyona yol açabilir. Büyük boyutlardaki substernal guatr; fasial eritem, juguler venöz distansiyon ve Pemberton işaretiyle birliktelik gösteren vena kava superior sendromuna neden olabilir.

Tiroid nodülünün saptanması, tiroid fonksiyon testlerinin yapılması için endikasyondur. Serum TSH ve serbest tiroksin düzeyleri görülmelidir. Normal tiroid parankimi zemininde gelişenlerle karşılaştırılınca Hashimoto hastalığı zemininde gelişmiş nodüllerde malignite daha sık izlendiğinden nodülü olan olguların TSH

düzeyinin yüksek olması önemli bir bulgudur ve bu olgulara İİAB önerilmektedir. Antiperoksidaz ve antitiroglobulin antikörlerinin istenmesi yararlı olabilir. Ancak bu testler tiroid kanseri için spesifik ya da sensitif olmadığından rutin ölçümleri önerilmemektedir. Çok yüksek otoantikör düzeyleri Hashimoto hastalığına işaret edebilir. Nodülü olan her bireyde rutin serum kalsitonin düzeylerinin ölçülmesine dair ortak bir uzlaşma yoktur. Stimülasyonsuz serum kalsitonin düzeyi 100 pg/ml'den büyük olgularda medüller tiroid kanserinin varlığı çok kuvvetlidir (29).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi US'dir. Tiroid glandı yüzeysel yerleşim gösterdiği için yüksek frekanslı problemlerle değerlendirilir. US palpasyonla saptanamayan derin yerleşimli ve özellikle < 1cm boyutundaki nodülleri kolaylıkla saptayabilsede tiroid US'si asla fizik inceleme yerine konulmamalı ve birkaç istisna dışında tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Fizik incelemede saptanan nodüller için yapılan US; palpasyondaki anormalliğe eşlik eden gerçek bir nodülün var olup olmadığına, nodülün boyutuna ve yerleşimine, ultrasonografik olarak şüpheli ya da benign bulguların varlığına, şüpheli servikal lenfadenopatinin eşlik edip etmediğine dair birçok soruya yanıt verebilir. Ayrıca US ile görünüm ve/veya boyut itibarıyla biyopsi yapılması gereken diğer tiroid nodülleri saptanabilir. Çünkü US palpable nodülü olan olguların %50'sinde ek nodül saptar (51, 53) ve bu nodüllerin sadece 1/5'i 1 cm'den büyüktür.

Nodüllerin US'de tanımlanan ve maligniteyi telkin eden bazı özellikleri mevcuttur. Bunlar; nodülün çevre parankimle karşılaştırılınca hipoekoik olması, düzensiz-infiltratif sınırlara sahip oluşu, mikrokalsifikasyonların varlığı, halosunun olmayışı, artmış intranodüler vaskülarizasyon ve tranvers ölçümde boyunun eninden daha fazla olmasıdır. Spesifik, ancak sensitif olmayan şüpheli servikal lenfadenopatilerin dışında, bu özelliklerin hiçbiri tek başına veya kombinasyonla tüm malign nodülleri saptamak için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (Tablo 4.5).

Bazı ultrasonografik özellikler yüksek oranda benign nodülü telkin eder. Nodülün pür kistik olması -ki tüm nodüllerin %2'sinden azında saptanır- maligniteyi dışlar. Nodülün %50'sinden fazlasında çok sayıda mikrokistik komponentin

varlığıyla tanımlanan süngersi nodül benign tiroid nodülü için %99.7 spesifiteye sahiptir.

İİAB günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi için en kesin ve en uygun maliyetli tanı yöntemi olarak bilinmektedir. İnvaziv bir yöntemdir ve yapan kişinin deneyimine bağlı değişen sıklıkta görülen komplikasyonlar eşlik etmektedir. Bunun yanı sıra spesmenlerin değerlendirilmesinde deneyimli bir sitopatolog gerektirmektedir. İİAB'nin sensitivitesi %63-87 ve spesifitesi %61-95'dir. Retrospektif çalışmalarda; palpasyonla yapılan ile US eşliğinde yapılan İİAB karşılaştırılınca, US eşliğinde yapılan İİAB'lerinde daha düşük oranda tanısal olmayan ve yanlış negatif sonuçlar bulunmuştur.

İİAB'nin 1 cm'den küçük nodüllere yapılması rutin olarak önerilmemektedir. Ancak şüpheli ultrasonografik görünüme sahip 5 mm'den büyük nodüllere yapılmalıdır. Beş mm'den büyük boyuttaki nodüllerde; klinik veya radyolojik olarak saptanan patolojik lenf nodu varlığında İİAB yapılmalıdır. Bu nedenle 1 cm'den küçük şüpheli özellikler saptanan nodül varlığında; lateral ve santral boyun lenf nodları mutlaka incelenmelidir. Yüksek malignite olasılığından dolayı; ailede PTK öyküsü varlığında, çocuklukta eksternal beam radyasyona maruziyet durumunda, çocukluk veya adölesan dönem boyunca iyonizan radyasyona maruz kalan olgularda, tiroid kanseri nedeniyle hemitiroidektomi geçirmiş bireylerde ve <sup>18</sup>FDG-PET pozitif tiroid nodülü varlığında 1 cm'den küçük nodüllere İİAB yapılmalıdır.

Mikst kistik-solid nodüllerde; şüpheli görüntüleme bulgularının varlığında nodül boyutu.  $\geq 1.5-2$  cm ise bu bulguların yokluğundaysa boyut  $\geq 2$  cm olması durumunda İİAB önerilmektedir. Özellikle semptomatik olan olgularda kistik drenaj da yapılabilir. Bizim çalışmamızda nodüllerin 25'i kistik komponent içermekteydi (%38.6). Solid nodüllerdeyse önerilen nodül hipoekoik ise  $>1$  cm, izo veya hiperekoikse  $\geq 1-1.5$  cm olması durumunda İİAB yapılmasıdır.

İİAB sonuçları yorumlanırken temel problem; tanısal olmayan materyaldir. Materyalin yeterliliğini etkileyen pek çok faktör vardır (Tablo 4.6). Materyalin yeterli kabul edilmesi için; nodülden yapılan en az iki aspirasyonla, her biri 10-15 hücre içeren en az altı folliküler hücre grubu mevcut olmalıdır. Tanısal olmayan

sitolojide; US eşliğinde İİAB tekrarlandığında, solid nodüllerde %75, kistik nodüllerde %50 oranında tanısal materyal elde edilebilmektedir. Bu nedenle bu olgularda re-biyopsiler US eşliğinde ve eğer mümkünse hasta başı sitolojiyle değerlendirilmelidir. Ancak tekrarlayan biyopsilere rağmen nodüllerin %7 kadarında tanısal materyal sağlanamamaktadır ve bu nodüller cerrahide malign bulunabilirler. Bizim çalışmamızda ilk İİAB'de tanısal olmayan materyal olarak değerlendirilen 4 olgunun tekrarlanan İİAB sonuçları tanısalıdır.

Geçmişte sanılanın aksine multiple tirod nodüllerinin soliter tiroid nodüllerine eş kanser riski taşıdığı bilinmektedir. Özellikle iyot eksikliği bölgelerinde sık görülen multiple nodüllerde hangi nodülün hedef nodül olarak belirleneceği önemli bir problemdir. Ultrasonografik incelemede birden fazla 1 cm'den büyük nodül varlığında; şüpheli görünüme sahip nodül varsa, bu nodülden İİAB önerilmektedir. Eğer nodüllerden hiç birinde şüpheli görünüm yoksa en büyük boyuttakinden İİAB ve diğerlerine US takibi planlanması rasyonel kabul edilebilir. Ancak bu yaklaşımla diğer nodüllerdeki tiroid kanserinin atlanma olasılığı daima akılda bulundurulmalıdır.

Öte yandan İİAB sonucu benign gelen nodüllerin; %5 kadarının düşük ama göz ardı edilmemesi gereken yanlış negatif biyopsi sonucundan dolayı takip edilmesi gerekmektedir. Benign nodüller zamanla yavaş olmasına rağmen boyut artışı göstermektedir. Palpasyonla veya ultrasonografik inceleme ile nodül boyutunda belirgin artış saptanırsa (nodül volümünde %50'den fazla veya solid komponentinde en az 2 mm'lik artışla birlikte nodülün en az iki boyutunda %20'den fazla büyüme) İİAB tekrarlanmalıdır.

Tekrarlayan biyopsilerle benign olduğu teyit edilen ve boyut artışı gösteren nodüllerde ise klinik endişe ve semptomlara göre karar verilerek izlem veya cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Bu olgularda serum TSH düzeyini subnormal düzeye baskılayacak tiroksin kullanmanın faydası gösterilememiştir.

İİAB'nin tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında günümüzde halen en önde gelen tanı yöntemi olmasına rağmen minimalde olsa invaziv bir yöntem olması, olgunun kooperasyonuna, işlemi yapan hekimin deneyimine, nodülün yerleşimine ve boyutuna bağlı başarı sonuçları ve komplikasyonları nedeniyle alternatif tanı

yöntemleri araştırılmaktadır. Yeterli materyal elde edilse bile yorumlayan sitopatologun deneyimi ise göz ardı edilemez. Öte yandan sadece dominant nodülün değil diğer nodüllerin de incelenmesinin gerekliliği ve biyopsi sonucu benign gelen olguların bile takiplerinde tekrar biyopsi gerekebilmesi nedeniyle tanısal açıdan invaziv olmayan alternatif bir görüntüleme yöntemi daha idealdir.

DAG; su protonlarının rastgele hareketlerini yansıttığından, dokuların karakterizasyonu ve fizyolojik süreçleri hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle dokuların ADC değerleri dokunun fizyolojik durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. DAG en yaygın olarak santral sinir sistemi patolojilerinde kullanılmaktadır.

DAG, Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, baş-boyundaki kitlelerin benign/malign ayırımında kullanılmıştır (9). Malign tümörlerin benign kitlelerle karşılaştırılınca artmış selülariteye sahip olmasından kaynaklanan daha düşük ADC değerlerine sahip olduğunu saptamışlardır. DAG, Razek ve arkadaşları tarafından servikal lenf nodlarının karakterizasyonu amaçlı kullanılmış ve benign/malign ayırımında %88 spesifite ve %98 sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır (11). Baş-boyundaki postoperatif değişikliklerle, rezidü/rekürren tümör ayırımının yapılmasında ve abdominal organ kitlelerinin karakterizasyonunda da kullanımına dair çalışmalar mevcuttur (10, 12).

Tiroid glandı hastalıklarında DAG'nin kullanımına dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Tezuka ve arkadaşları; 2003 yılında, Graves hastalığı, subakut tiroidit ve Hashimoto hastalığı bulunan 34 olguda, tiroid fonksiyonlarını belirlemek ve tiroid hastalıklarında klinik kullanılabilirliğini saptamak için, difüzyon ağırlıklı MRG ve sintigrafi bulgularını korele etmişlerdir (13). Bu çalışmada tüm b faktörlerinde, Graves hastalarına ait elde edilen ADC değerlerini, Hashimoto ve subakut tiroidit hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hiçbir hastalık grubunda, ADC değerleri ile tiroid fonksiyon testleri ve radyoaktif iyot tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Sönmez ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada Graves ve Hashimoto olgularının ADC değerleri karşılaştırılmış ve Graves hastalığında daha yüksek bulunmuştur.

Tiroid nodüllerinde DAG'nin kullanıma dair çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklı bulunmuştur.

Weidekamm ve arkadaşları; soğuk nodülü olan olgularda, b-800 faktörünü kullanarak DAG ile postoperatif patoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada malign nodüllerin ADC değerleri ( $\geq 2.73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) adenomlarınkinden daha yüksek ( $1.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) olarak bulunmuştur. Bu sonucu; tiroid kanserinin diğer kanserlerden farklı olduğu ve hücresel içeriğin tiroglobulinin makrofolliküler üretimine bağlı olması nedeniyle difüzyon kapasitesinde kısıtlanmaya yol açmadığı şeklinde açıklamışlardır (16, 17).

Razek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 67 olgunun b-0, b-250 ve b-500 faktörleri kullanılarak alınan DAG ile İİAB sonuçları karşılaştırılmıştır. Malign nodüllerin ADC değerleri ( $1.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) benign nodüllerden daha düşük ( $0.73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) bulunmuştur (14). Benzer sonuçlar Bozgeyik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada b-100, b-200 ve b-300 faktörleri ile elde edilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da; bu iki çalışmaya benzer şekilde, ADC değerleri b-100, b-200 ve b-300 faktörleri kullanılarak; malign nodüllerde benign nodüllerden daha düşük bulunmuştur.

Malign tiroid nodülleri büyük nükleus içerir ve hiperselülarite gösterir. Sitolojik özellikleri değerlendirildiğinde; büyük, oval ve düzensiz nükleus, ekzantrik yerleşim gösteren çok sayıda mikro-nükleolus, soluk-ince kromatin ve intranükleer psödo-inklüzyon cisimcikleri dikkat çekicidir. Bu özellikler; ekstrasellüler matriksde ve su protonlarının ekstrasellüler alandaki difüzyon mesafesinde azalmaya ve dolayısıyla ADC değerlerinde düşmeye neden olur.

Çalışmamızda nodül ile normal görünen parankimden alınan ADC değerleri de karşılaştırılmıştır. Benign nodül ve parankimi arasında anlamlı fark saptanmazken, malign nodülden alınan ADC değeri normal görünen parankimden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç da malign nodüllerde artmış selülarite ile açıklanabilir.

Çalışmamızda benign/malign nodülleri olan olguların ve Grup 2'deki nodül saptanmayan olguların normal görünen parankimlerinden alınan ADC değerleri arasındaki farkın anlamlı bulunmaması; primer patolojinin normal görümlü parankimi etkilememesi ile açıklanabilir.

Bu çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmamızda malign nodül sayısı (%9.23) azdır ve bu çalışmanın istatistiksel gücünü sınırlamaktadır. İkincisi, bu çalışmada saptanan 6 malign nodülün hepsi tiroid papiller karsinoma olduğu için diğer kanser tiplerine ait bilgi elde edilememiştir. Üçüncüsü, çalışmamıza 1.5 cm'den küçük nodüller dahil edilmemiştir. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin yazılımında olası gelişmeler daha küçük boyuttaki nodüllerin de saptanmasını sağlayacaktır. Dördüncüsü, Hashimoto hastalığı zemininde gelişen tiroid nodüllerinde tiroid kanserinin gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmesine rağmen, çalışmamızda normal görünen parankim alanlarını karşılaştırmak da hedeflendiğinden, tiroidit zemininde gelişen tiroid nodülleri değerlendirmeye alınmamıştır.

Tüm bu kısıtlamalara rağmen; sonuç olarak DAG benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında kullanılabilir, invaziv olmayan ve etkili bir tanı yöntemidir. Ancak İİAB'nin yerini tutabilecek bir tanı yöntemi olması için daha geniş ve çeşitli sayıda olgu içeren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmalarla, malign ve benign nodüller için bulunacak daha kesin eşik ADC değerleriyle; DAG'nin, özellikle, tekrarlanan biyopsilere rağmen tanısal olmayan sitoloji nedeniyle cerrahi planlanan olgularda, İİAB'ne kooperasi olmayan bireylerde, birden fazla nodül nedeniyle çok sayıda İİAB gereken olgularda ve İİAB sonucu benign bulunan ancak biyopsi takibinde tutulan hastalarda biyopsi sıklığını azaltmak için alternatif bir tanı yöntemi olabileceğini düşünmekteyiz.



## 6. ÖZET

**Oya Çağlar, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tiroid Nodüllerinin Benign Malign Ayrımındaki Etkinliğinin İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları ile Karşılaştırılması, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Tezi, 2010.**

Çalışmamızda tiroid nodüllerinin benign malign ayrımında etkili olabileceğini düşündüğümüz difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin etkinliğinin günümüzde en etkili yöntem olduğu düşünülen ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları ile karşılaştırılması planlanmıştır.

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'na tiroid ultrasonografi (US) istemiyle gelen ve yapılan incelemede nodül boyutu 1.5 cm'den büyük olan, pür kistik olmayan ve parankiminde tiroidit lehine bulgu saptanmayan 56 olgu Grup 1 kapsamına alındı. Öte yandan aynı istemle gelen ve tiroid US sonuçları normal olarak değerlendirilen 40 olgu Grup 2' ye alındı.

Grup 1'deki olgularda saptanan 65 nodüle öncelikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yapıldı. ADC (Apperent diffusion coefficient) değerleri b-100, b-200 ve b-300 mm<sup>2</sup>/s olmak üzere üç farklı b faktör kullanılarak nodülden ve nodül dışı sağlıklı görünen parankimden elde edildi. Daha sonra nodülün üç farklı yerinden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Grup 2'deki olgulara sadece difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile her iki lobdan b-100, b-200 ve b-300 faktörleri kullanılarak ölçümler alındı.

Grup 1'deki katılımcıların nodüllerinin İİAB sonucuna göre 6'sı malign ve 59'u benigni. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre malign nodüllerin her 3 b faktörü için ADC değerleri, benign nodüllerden alınan ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Benign nodüllerin nodülden ve nodül dışı normal görünümlü parankiminden alınan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Malign nodüllerin ise nodülden alınan ADC değerleri normal

görünömlü parankimden alınan ADC değęerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşöktü. Benign, malign nodüllerin nodül dışı sağlıklı görünen parankim alanları ile Grup 2'deki olguların ADC değęerleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Difüzyon ağırlıklı görüntölemenin; tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında, iyi seçilmiş olgularda invaziv olmayan ve güvenilir olarak uygulanabilecek etkin bir yöntem olabileceği düşünöldü.

**Anahtar Sözcükler:** Tiroid nodülü, difüzyon ağırlıklı görüntöleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi, görünür difüzyon katsayısı, b faktör.

## 7. ABSTRACT

**Oya Çağlar, Comparison of thyroid fine needle aspiration biopsy results and efficiency of diffusion-weighted MRI in differentiating malignant and benign thyroid nodules, Ufuk University, Faculty of Medicine, Rıdvan Ege Hospital, Radiology Thesis, 2010.**

In this study, we aimed to compare the results of the effectiveness of the diffusion-weighted imaging (DWI) that we thought may be efficient in the differentiation of thyroid nodules as benign or malignant and fine needle aspiration biopsy (FNAB) that is thought to be the most efficacious method today.

Among the patients admitted to Ufuk University, Faculty of Medicine, Rıdvan Ege Hospital Radiology Department for thyroid ultrasonography (US); 56 cases that had nodules bigger than 1,5 cm without any evidence of thyroiditis or pure cystic appearance were included in the Group 1. Forty cases that had normal thyroid findings with ultrasound were included in the Group 2.

Primarily, DWI was performed to the 65 nodules that were detected in the Group 1. Apparent diffusion coefficient (ADC) values were obtained from the nodules and the normal looking parenchyma surrounding the nodule by using three different b factors of 100, 200 and 300 mm<sup>2</sup>/sec. Later, FNAB was performed in three different sides in the nodules. In the second group, only DWI was performed and ADC values were obtained from both of the lobes using three different b factors as 100, 200 and 300 mm<sup>2</sup>/sec.

Six cases of Group 1 were malignant and 59 cases were benign by FNAB results. According to the results of this study, the ADC values of every three b factors for malignant nodules were statistically significantly lower than the ADC values of the benign nodules. In the benign nodules, no statistically significant difference was found between the ADC values obtained from the nodules and normal-appearing parenchyma around them. In the malignant nodules, ADC values

obtained from the nodules were statistically significant lower than the ADC values obtained from the surrounding normal-appearing parenchyma. ADC values of the normal-appearing parenchymal tissues of Group 1 and Group 2 showed no statistically significant difference.

We concluded that in selected cases, DWI can be used effectively as a non invasive and safe method in the differentiation of benign or malignant thyroid nodules.

**Keywords:** Thyroid nodule, diffusion-weighted imaging, fine needle aspiration biopsy, apparent diffusion coefficient, b factors.

## 8. SONUÇLAR

1. Benign ve malign tiroid nodüllerinin ADC değerleri arasında her üç b faktörü için de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Malign nodüllerin ADC değerleri benign nodüllerden daha düşük bulundu.
2. Benign nodüllerden alınan ADC değerleriyle nodül dışı normal parankimden alınan ADC değerleri arasında her üç b faktörü için de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
3. Malign nodüllerden alınan ADC değerleriyle nodül dışı normal görünümlü parankimden alınan ADC değerlerinden her üç b faktörü için de istatistiksel anlamlı düşük bulundu.
4. Benign nodülü olan olguların, malign nodülü olan olguların ve nodülü olmayan olguların normal görünen parankimlerinden alınan ADC değerleri arasında her üç b faktörü için de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Emral R, Bastemir M, Güllü S, Erdogan G. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 497–503.
- 2) Akarsu E, Akcay G, Capoglu I, Unuvar N. Iodine deficiency and goiter prevalence of the adult population in Erzurum. *Acta Medica* 2005; 48: 39–42.
- 3) Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24: 934–941.
- 4) Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Eng J Med*.2004; 351: 1764–1771.
- 5) Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. 1998; *Arch Surg* 133: 419–425
- 6) Solbiati L, Osti V, Cova L ve ark. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411–2424.
- 7) Tee YY; Lowe AJ, Brand CA ve ark. Fine needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246: 714–720.
- 8) Le Bilhan D, Breton E, Lallemand D ve ark. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 497–505.
- 9) Wang J, Takashima S, Kawakami S ve ark. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Radiology* 2001; 220: 621–630.
- 10) Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622–1635.

- 11) Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S ve ark. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468–1477.
- 12) King AD, Ahuja AT, Yeung DK ve ark. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2007; 245: 806–813.
- 13) Tezuka M, Murata Y, Ishida R ve ark. MR imaging of the thyroid: correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 163–169.
- 14) Razek AA, Sadek AG, Kombar OR ve ark. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am Neuroradiol* 2008; 29: 563–568.
- 15) Bozgeyik Z, Coskun S, Daglı AF ve ark. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 2009; 51: 193–198.
- 16) Weidekamm CS, Schueller Gerd, Kaserer K ve ark. Can quantitative diffusion-weighted MR imaging differentiate benign and malignant nodules? Initial results in 25 patients. *AJNR Am Neuroradiol* 2009; 30: 417–422.
- 17) Weidekamm CS, Schueller Gerd, Kaserer K ve ark. Diagnostic value of sonography, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and diffusion-weighted MRI in the characterization of cold thyroid nodules. *Eur Radiol* 2010; 73 (3): 538–544.
- 18) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553–559.
- 19) Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrin Metab Clin North Am* 1995; 24: 663–715
- 20) Horlocker TT, Hay JE, James EM. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Medeiros-Neto G, Gaitan E, (eds). *Frontiers in Thyroidology*, vol. 1. New York: Plenum Press. 1986; 1309–1312.

- 21) Burrow GN. The thyroid: nodules and neoplasia. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, (eds). *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill. 1987; 473–507.
- 22) Sarne D, Schneider AB. External radiation and thyroid neoplasia. *Endocrin Metab Clin North Am* 1996; 25: 181–196.
- 23) Ron E, Kleinerman RE, Boice JD Jr ve ark. A population-based case control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1–12.
- 24) Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's Disease. *Endocr Rev* 1987; 8: 439–447.
- 25) McCall A, Jarosz H, Lawrence AM. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. *Surgery* 1986; 100: 1128–1131.
- 26) Spencer CA, Wang C-C. Thyroglobulin measurement: Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrin Metab Clin North Am* 1995; 24: 841–864 .
- 27) Spencer CA, Takeuchi M, Kazaroxyan M ve ark. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121–1127.
- 28) Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A ve ark. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1797–1808.
- 29) Hanna FWF, Ardill JES, Johnston CF ve ark. Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol* 1997; 152: 275–281.
- 30) Baskin H.Jack, Duick Daniel S. Levine Robert A. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. 2nd edition. New York, Springer, 2008; 49–53.
- 31) Grebe SKG, Hay ID: Follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 91–140.
- 32) Schlumberger M-J, Filetti S, Hay ID: Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, WE Saunders, 2003; 457–490.



- 33) Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S ve ark. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998; 8: 197–202.
- 34) Loh K-C, Greenspan FS, Dong F ve ark. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 458–463.
- 35) Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LB ve ark. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 978–996.
- 36) Kahn NF, Perzin KH. Follicular carcinoma of the thyroid. *Pathol Ann* 1996; 18: 221–253.
- 37) D’Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG ve ark. Follicular thyroid carcinoma. Histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100: 1123–1129.
- 38) Jimenez C, Dang GT, Schultz PN ve ark. A novel point mutation of the RET protooncogene involving the second intracellular tyrosine kinase domain in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3521–3526.
- 39) Gorman B, Charboneau JW, James EM ve ark. Medullary thyroid carcinoma: Role of high-resolution ultrasound. *Radiology* 1987; 162: 147–150.
- 40) Nel CJC, van Heerden JA, Goellner JR ve ark. Anaplastic carcinoma of the thyroid: clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 51–58.
- 41) Tan RK, Finley RK, Driscoll D ve ark. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995; 17: 41–47.
- 42) Hamburger JI, Miller JM, Kini SR: Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983; 99: 685–693.
- 43) Ahuja A, Evans R. *Practical Head and Neck Ultrasound*, 1st edition. London, GMM, 2000; 37–39.
- 44) Jarlov AE, Hegedus L, Gjorup T ve ark. Accuracy of the clinical assessment of thyroid size. *Dan Med Bull* 1991; 38: 87–89.

- 45) Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Q* 1994; 12: 21–43.
- 46) Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR ve ark. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 260–263.
- 47) Seçil M, Temel Ultrasonografi ve Doppler, İzmir, Meta Basım; 2008: 1–8.
- 48) Tuncel E, Klinik Radyoloji, Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi; 2008: 106–52; 152-173.
- 49) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16 (2): 109–142.
- 50) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12 (1): 63–102.
- 51) Marqusee E, Benson CB, Frates MC ve ark. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133 (9): 696–700.
- 52) Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J ve ark. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992; 20 (1): 37–42.
- 53) Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1993;155 (22): 2418–2423.
- 54) Alexander EK, Heering JP, Benson CB ve ark. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (11): 4924–4927.
- 55) Hall TL, Layfield LJ, Philippe A ve ark. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63 (4): 718–725.
- 56) Leenhardt L, Hejblum G, Franc B ve ark. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 24–28.

- 57) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A ve ark. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 1941–1946.
- 58) Schneider AB, Ron E, Lubin J ve ark. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (2): 362–369.
- 59) Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB ve ark. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2002; 358 (9297): 1965–1966.
- 60) Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10): 5747–5753.
- 61) Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (6): 2455–2459.
- 62) Uchino S, Noguchi S, Yamashita H ve ark. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28 (11): 1099–1102.
- 63) Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996; 15 (12): 813–819.
- 64) Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H ve ark. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (4): 547–552.
- 65) Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL ve ark. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176 (3): 751–754.
- 66) Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB ve ark. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10 (3): 251–259.
- 67) Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR ve ark. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45 (2): 201–206.

- 68) Baldini M, Orsatti A, Bonfanti MT ve ark. Relationship between the sonographic appearance of the thyroid and the clinical course and autoimmune activity of Graves' disease. *J Clin Ultrasound* 2005; 33 (8): 381–385.
- 69) Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I ve ark. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999; (12): 1189–1193.
- 70) Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda ve ark. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology* 1992; 185 (1): 125–130.
- 71) Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A ve ark. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999; 159 (15): 1705–1708.
- 72) Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H ve ark. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994; 22 (2): 71–76.
- 73) Frates MC, Benson CB, Doubilet PM ve ark. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3411–3417.
- 74) Ahuja A, Chick W, King W ve ark. Clinical significance of the comet-tail artefact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996; 24 (3): 129–133.
- 75) de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ ve ark. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990; 150 (7): 1422–1427.
- 76) Henrichsen T, Reading CC, Charboneau JW ve ark. Cystic change in thyroid carcinoma: frequency and extent in 360 cancers by sonography. In: *Annual Meeting of Radiology Society of North America*; 2005: 245.
- 77) Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP ve ark. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138 (4) : 315–318.
- 78) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW ve ark. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237 (3): 794–800.

- 79) Wienke JR, Chong WK, Fielding JR ve ark. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22 (10): 1027–1031.
- 80) Taki S, Terahata S, Yamashita R ve ark. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging* 2004; 28 (5): 368–371.
- 81) Cerbone G, Spiezia S, Colao A ve ark. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999; 52 (1): 19–24.
- 82) Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J ve ark. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14 (11): 953–958.
- 83) Cappelli C, Pirola I, Cumetti D ve ark. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 (6): 689–693.
- 84) Kim EK, Park CS, Chung WY ve ark. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178 (3): 687–691.
- 85) Rago T, Santini F, Scutari M ve ark. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8): 2917–2922.
- 86) Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF ve ark. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 693–697.
- 87) Solbiati L, Livraghi T, Ballarati E ve ark. Thyroid gland. In Solbiati L, Rizzatto G (eds): *Ultrasound of Superficial Structures*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995, 49–85.
- 88) Hashemi RH, Bradley WG. *MRI: the basics*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1997.
- 89) MR teknikerlerine yönelik MR fizik kursu. Kurs kitabı. Türk Manyetik Rezonans Derneği. Ankara, Bayt Ltd Şti, 2007

- 90) Üçüncü Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi Kurs Kitabı. Ankara. 2008; 53-65; 120-124; 135–137.
- 91) Le Bihan D,van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. NMR Biomed. 2002; 15; 431–434.
- 92) Le Bilhan D. From Brownian motion to mind imaging: Diffusion MR. Bull Acad Natl Med. 2006 Nov;190 (8):1605-1627
- 93) Brown MA, Richard CS. MRI Basic principles and applications. 2nd ed. New York, Wiley-Liss. 1999; 141–143.
- 94) Castillo M, Mukherji SK. Practical applications of diffusion in acute cerebral infarction. Emerg Radiol 1997; 4: 249–254.
- 95) Sorensen GA, Copen WA, Dawis TL. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. Radiology 1999; 212: 785–792.
- 96) Erden İ. Kraniospinal Manyetik Rezonans. Ankara. Bayt. 2003;149–154.
- 97) Becerra RJ, Harsh MJ, Boskamp EB ve ark. Instrumentation: Magnet, gradient and coils. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Crues JV(eds). Clinical Magnetic Resonance Imaging. W.B.Saunders Company, 2006; 105–136.
- 98) Shellock FG. Reference Manuel for Magnetic Resonance Safety: 2004 Edition. Biomedical Research Publishing Group, Los Angeles, California.
- 99) Wesbey G, Edelman RR, Harris R: Artefacts in MR imaging: Descriptions, causes and solutions. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB (eds). Clinical Magnetic Resonance Imaging. W.B.Saunders Company, 2006; 74–108.
- 100) Nostrand Van Douglas: Radionuclide Imaging of Thyroid Nodules. In: Nostrand VD, Leonard Wartofsky. Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd ed. Washington: Humana Press,2006; 223–229.
- 101) Wann W,Macapinlac H,Larson SM ve ark. (18 F)-2-fluoro-2 deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic I<sup>131</sup> whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2291–2302.

- 102) Schluter B. Impact of FDG PET on patient with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I scan. *J Nucl Med* 2001; 42: 71–76.
- 103) Yeo JS. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I<sup>131</sup> scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. *Head Neck* 2001; 23: 94–103.
- 104) Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrine and Metabolism Clinics of North America* 2001; 30: 469–492.
- 105) Szakall S. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43: 66–71.
- 106) The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1–33.
- 107) Sherman SI, Angelos P, Ball D et al. Thyroid carcinoma. *J National Compr Canc Netw* 2005; 3: 404–457.
- 108) The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
- 109) Wu M, Burstein DE. Fine needle aspiration. *Cancer Invest* 2004; 22: 620–628.
- 110) Vu CK-F, Chang F, Doig L et al. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 808–813.
- 111) American Society of Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 672–675.
- 112) American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 189–194.

- 113) Alonso O, Lago G, Mut F, Hermida JC ve ark. Thyroid imaging with Tc-99m MIBI in patients with solitary cold single nodules on pertechnetate imaging. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 363–367.
- 114) Sathekge MM, Mageza RB, Muthuphei MN ve ark. Evaluation of thyroid nodules with technetium- 99m MIBI and technetium-99m pertechnetate. *Head Neck* 2001;23: 305–310.
- 115) Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS ve ark. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* 2005; 140: 981–985.
- 116) Yousem DM, Huang T, Loevner LA ve ark. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18: 1423–1428.
- 117) Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM ve ark. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4089–4091.
- 118) Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S ve ark. Comparison of palpation-guided fine needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 2006; 16 (6): 555–561.
- 119) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A ve ark. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8 (1): 15–21.
- 120) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118 (4): 282–289.
- 121) Nishihara E, Miyauchi A, Matsuzuka F ve ark. Acute suppurative thyroiditis after fine-needle aspiration causing thyrotoxicosis. *Thyroid* 2005; 15 (10): 1183–1187.



## EK - ETİK KURUL ONAYI

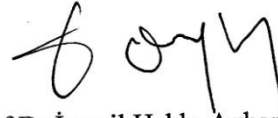
### ANKARA 2 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı: 15

Tarih: 28.10.2009

Sayın  
Prof.Dr.Tanzer Sancak  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İlgi: 09.10.2009 tarihli dilekçeniz.  
Sorumluluğunuzda yürütülecek olan “Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin, tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısındaki etkinliğinin, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları ile karşılaştırılması” başlıklı araştırma dosyası, etik kurulumuzun 19 Ekim 2009 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.  
Bilgilerinize saygı ile rica ederim.



Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan  
Ankara 2no'lu Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: 2 karar örneği

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:02-05</b>	<b>Tarih: 19 Ekim 2009</b>
	Prof.Dr.Tanzer Sancak'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
<b>ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan</b>	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Erdal Onar	Avukat- Öğr. Üyesi	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İstifa
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı- Öğr. Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Toplantıda
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

- \* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

27 Ekim 2009