



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NODÜLER TİROİD HASTALIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON MRG'NİN YERİ**

**Dr. Barış TEN
Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Demir APAYDIN**

MERSİN - 2011

TEŞEKKÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne geldiğimden beri desteklerini, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. F. Demir APAYDIN, Prof. Dr. Meltem NASS DUCE, Prof. Dr. Altan YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Anıl Özgür ve Yrd. Doç. Dr. Engin KARA'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca ailemden çok gördüğüm ve kardeşim gibi olan çalışma arkadaşlarıma;

Tez çalışmam süresince verdikleri destekten dolayı başta Yrd. Doç. Dr. Emel CEYLAN GÜNAY ve Arş. Gör. Dr. Alihan ERDOĞAN olmak üzere tüm Nükleer Tıp A.D. çalışanlarına;

Tez çalışmam süresince verdikleri destekten dolayı Genel Cerrahi ve Dahiliye A.D.'deki tüm hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

İstatistik çalışmalarındaki katkıları için Sema ERDEN'e;

Tez çalışması sırasında tüm kaprislerimi çekip elinden geleni ardına koymayan arkadaşlarım Nil BAĞIRKAN, Berkan SEYFİKLİ ve Ünzile ÇIRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın hiçbir noktasında desteklerini benden esirgemeyen canım annem, ağabeyim ve eşime bir ömür boyu teşekkürü bir borç bilirim.

Benim için bir dönüm noktası olan uzmanlığımın simgesi olarak nitelendirdiğim tezimi, herkesin affına sığınarak rahmetli babam HÜSEYİN TEN'e adıyorum...

Dr. Barış TEN
Mayıs 2011, Mersin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	11
Anatomi	11
Embriyoloji	13
Fizyoloji	14
Nodüler Tiroid Hastalıklarında Epidemiyoloji	16
Nodüler Tiroid Hastalıklarına Yaklaşım	17
1) Öykü	17
2) Fizik Muayene	18
3) Laboratuvar	19
4) Görüntüleme Yöntemleri	21
a) Ultrasonografi	21
b) Renkli Doppler ve Power Doppler Ultrasonografi	23
c) Bilgisayarlı Tomografi	25
d) Manyetik Rezonans Görüntüleme	25
e) Tiroid Sintigrafi	26
f) Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
5) İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi	34
Tiroid Nodüllerinde Patoloji	37
1) Non-neoplastik Nodüller	39
2) Benin Neoplastik Nodüller	39
3) Malin Neoplastik Nodüller	40

	Sayfa No
GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
BULGULAR	47
Olgu Örnekleri	51
TARTIŞMA	55
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	72
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	75
TABLolar DİZİNİ	76

ÖZET

Nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde ultrasonografi (US) ve sintigrafi en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bununla birlikte tiroid nodüllerinin gerek benin/malin olarak adlandırılmasında gerekse de sitopatolojik tanıların konmasında görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilmekte ve tanı için ince iğne aspirasyon sitolojisine (İİAS) gerekebilmektedir. Bu nedenle biyopsi ve olası operasyon öncesinde etkin değerlendirme için yeni ve girişimsel olmayan görüntüleme tekniklerine ihtiyaç sürmektedir. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAG), dokulardaki su moleküllerinin mikroskopik hareketlerinden yola çıkarak tanısal bilgi sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme tekniği olup, değişik vücut bölgelerinde farklı patolojilerin tanınmasında veya birbirinden ayırt edilmesinde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmamızda, DAG'nin tiroid nodüllerinin karakterizasyonundaki yeri araştırılacaktır.

Tiroid nodülüne yönelik US, tiroid sintigrafisi yapılan ve İİAS planlanan hastalara İİAS öncesinde DAG gerçekleştirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden lezyonların 'apparent diffusion coefficient' (ADC) haritaları oluşturuldu. Dört ayrı b değeri ($b=300\text{sn/mm}^2$, $b=500\text{sn/mm}^2$, $b=750\text{sn/mm}^2$, $b=1000\text{sn/mm}^2$) kullanılarak nodüllerin ADC değerleri sitopatoloji sonuçları bilinmeden ölçüldü. İİAS yapılan nodüllerin 23'ü benin ve 7'si ise şüpheli malin (5'i foliküler neoplazi, 2'si ise papiller neoplazi) olarak değerlendirildi. Foliküler neoplazi saptanan 5 olgunun 3'ü operasyonu kabul etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir nodülün postoperatif histopatoloji sonucu 'malinite potansiyeli belirsiz foliküler tümör' gelmesi nedeniyle malin-benin ayırımı net olarak gerçekleştirilemediğinden bu nodül de çalışma dışı bırakıldı. Bir nodülün postoperatif histopatoloji sonucu ise foliküler adenom olarak değerlendirildi. İİAS sonuçları benin patoloji olarak değerlendirilen nodüllerde İİAS altın standart olarak kabul edildi. Buna göre, İİAS ve postoperatif histopatoloji sonuçlarına göre toplam 2 malin, 24 benin nodül çalışmaya dahil edildi. Sintigrafi bulguları ADC değerleri ile karşılaştırıldı. SSPS (Statistical Package for the Social Sciences) 11,5 istatistik programıyla ADC değerlerinden ROC (Receiver Operating Characteric) eğrisi oluşturularak sınır değeri elde edildi. Sınır değerleri $b=300$ için $2530 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$, $b=500$ için $1520 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$, $b=750$ için $1010 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ ve $b=1000$ için $759 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi. Bu sınır

değerlerin üzerinde elde edilen sonuçlar benin, altındakiler ise malin olarak değerlendirildi. DAG'nin malin nodülleri saptamadaki duyarlılığı %50 iken özgüllüğü %100 olarak belirlendi. Histopatolojik olarak malin tanı alan 1 nodülde, sintigrafi maliniteyi düşündürmemesine rağmen DAG ile malinite ile uyumlu bulgular saptandı. Bununla birlikte DAG ile benin düşünülen 1 nodül ise sintigrafi, İİAS ve histopatoloji sonuçlarına göre malin olarak değerlendirildi.

Tiroid DAG'de malin düşünülen nodüllerde sintigrafi ve İİAS'ye gerek duyulmadan doğru tanıya gidilebileceği, DAG'de benin düşünülen nodüllerde ise tiroid sintigrafisi ve gerekirse İİAS sonuçları ile birlikte değerlendirmenin daha doğru olacağı düşünülebilir. Çalışmamızdaki nodül sayılarının istatistikî çalışma açısından yeterli olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarımız tek başına çok anlamlı olmamakla birlikte gelecekteki daha kapsamlı çalışmalara bir temel oluşturabilir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid nodülü, difüzyon MRG, tiroid sintigrafisi, ince iğne aspirasyon sitolojisi

ABSTRACT

The Role of Diffusion MRI in Evaluation of Nodular Thyroid Diseases

In evaluation of nodular thyroid diseases, US and scintigraphy are the most frequently used visualization methods. Nonetheless visualization methods could be inefficient in both naming thyroid nodules as benign-malign lesion and diagnosing histopathological and for diagnosis FNAC is used. For this reason before biopsy and possible operation, new and non-invasive visualization techniques are still needed for an effective evaluation. Diffusion MRI is a kind of functional visualization technique which sets out from systematic movements of water molecules. In our study, the place of diffusion MRI in thyroid nodules characterization will be researched.

During our study thyroid ultrasound and thyroid scintigraphy were performed and FNAC planned for thyroid nodes. Diffusion MRI was performed before the intended FNAC. Out of diffusion MRI the "apparent diffusion coefficient (ADC) maps are made up of. By using 4 different valances of B (b=300, b=500, b=750, b=1000) ADC valance of lesions are evaluated. In accordance with the result of FNAC designated 23 benign and 7 doubtful malign (5 follicular neoplasia, 2 papillary neoplasia) are compared in nodules with scintigraphy findings and ADC valances. Postoperatif cytopatology research of the phenomenon couldn't be done and was placed out of the study because three of the five doubtful follicular neoplasia phenomenon didn't accept the operation. Result of a phenomenon ended indefinite malignancy potential follicular tumour so this phenomenon was also placed out of the study due to benign-malign differentiation couldn't be accomplished clearly. One of the phenomenon's postoperatif cytopatology result was being evaluated as benign (follicular adenoma). FNAC was accepted as golden standart in the phenomenons that were being evaluated as benign pathology in FNAC results. According to FNAC and frozen pathology results, 2 malign, 24 benign in the aggregate were implicated. The scintigraphy diagnoses were compared with ADC valances. By using SSPS 11,5 statistical programme ROC curve was formed and then the limit valance was gotten. We set the limit valance as $2530 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in b-300, $1520 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in b-500, $1010 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in b-750 and $759 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ in b-1000. We accept the ADC valances over these as benign, under these as malign. Diffusion MRI's sensitivity of malign nodule is % 50,

specificity is %100. In our study through diffusion MRI we could diagnose one phenomenon correctly in which we didn't think scintigraphically as malign but according to diffusion MRI one phenomenon thought as benign resulted as scintigraphy, FNAC and postoperative cytopathology as malign. As a result of this we deduce while with the patients thought as malign in diffusion MRI we diagnose without the need of FNAC and scintigraphy, with the patients thought as benign in diffusion MRI we must look the thyroid scintigraphy and FNAC results if necessary.

Due to having just a few number of diffusion MRI researchers about thyroid and inefficient number of the subjects, the research results don't mean a lot alone nevertheless it is absolute that they are going to be fundamentals for more comprehensive researches in the future.

Key words: Thyroid nodule, diffusion MRI, thyroid scintigraphy, fine needle aspiration cytology

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır¹. Klinik muayene ile büyük boyutlardaki nodüller saptanabilmekte ancak küçük boyuttaki ya da çok sayıdaki nodüllerin belirlenmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır. Klinik muayene ile tiroid bezinde tek nodül tespit edilen olgular, US ile veya operasyon sırasında değerlendirildiğinde olguların %50'sinde multipl nodüller saptanmıştır². Tiroid nodüllerinin büyük kısmı benindir ve tiroid kanserleri ise nadir görülür ve erişkinlerde insidansı 4/100.000'dir³. Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini¹, kansere bağlı ölümlerin %0.5'ini oluşturmaktadır⁴.

Nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde US ve sintigrafi en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bununla birlikte tiroid nodüllerinin gerek benin-malin lezyon olarak adlandırılmasında, gerekse patolojik tanılarının konmasında görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilmekte ve tanı için İİAS kullanılmaktadır. Bu nedenle biyopsi ve olası operasyon öncesinde etkin değerlendirme için yeni ve girişimsel olmayan görüntüleme tekniklerine ihtiyaç sürmektedir.

DAG'nin klinikte en önemli ve yaygın kullanım alanı akut serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır⁵. DAG'nin diğer yararları sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırt edebilmesi, konvansiyonel MRG sekansları ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin apsisi ve epidermoid tümör-araknoid kist arasında ayırım yapabilmesi, karaciğer, böbrek, pankreas, over, serviks, prostat ve meme gibi değişik bölgelerdeki tümörlerin karakterizasyonunda kullanılabilmesidir⁶⁻¹⁴.

Günümüze kadar tiroid nodüllerinin DAG ile değerlendirilmesine yönelik yalnızca birkaç çalışma yapılmış olup bu çalışmalarda da birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmesi nedeniyle tiroid nodüllerinde DAG'nin yeri hala belirsizliğini korumaktadır.

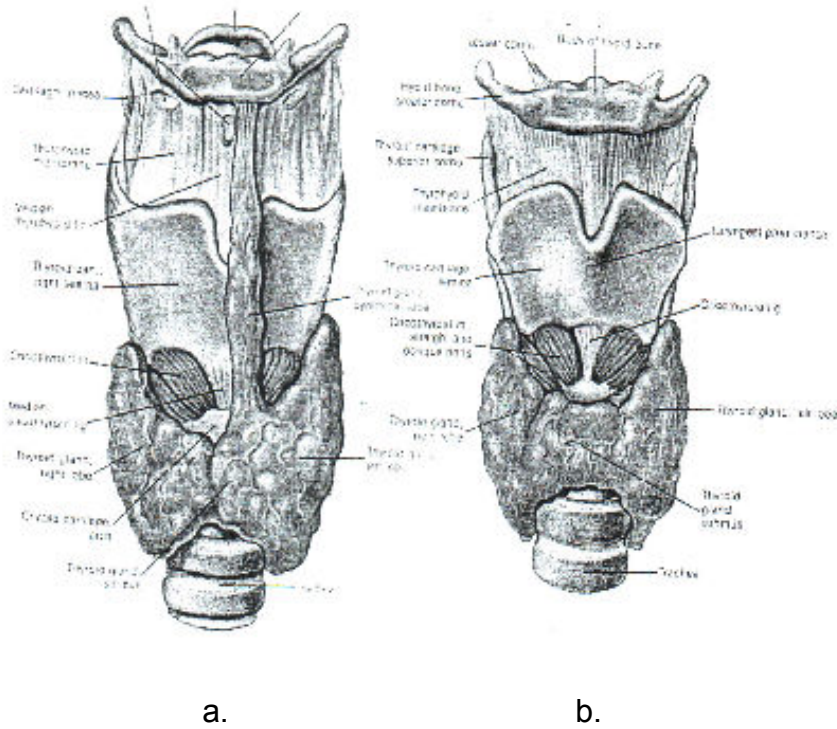
Çalışmamızda, DAG'nin tiroid nodüllerinin karakterizasyonundaki yeri araştırılacaktır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda tiroidin değerlendirilmesinde kullanılan modalitelere bir yenisi olarak basit, ucuz ve girişimsel olmayan bir yöntem olan DAG de eklenebilecektir. Diğer tetkiklere

olan ihtiyacın azalması halinde hastaların radyoaktif maddeye maruziyeti azalacak, girişimsel işlem ve operasyon sayısı en aza inecektir. Bu sayede tanı için harcanan zaman ve yapılan masraflar da azalabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Anatomi

Tiroid bezi sağ ve sol olmak üzere iki lob ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır¹⁵. Bu yapılar ek olarak, %50-80 oranında, istmustan yukarı doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur¹⁶. Subtotal tiroidektomi esnasında piramidal lob rezekte edilmezse operasyon sonrasında hipertrofiye uğrayıp boyun önünde nüks guatr olarak değerlendirilebilen şişliğe neden olur (Şekil 1). Her bir tiroid lobunun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm'dir. Tiroid bezi, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında (C5-T1 vertebra seviyesinde) uzanır. Yenidoğan bebekte tiroid 1,5 gr ağırlığındayken erişkinde 15-20 gr ağırlığındadır.



Şekil 1. Tiroid bezi Anatomisi (Kaynak: Sobotta Atlas of Human Anatomy 1,11th edition)

a) Hyoid kemik, larinks, tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır.

b) Tiroid bezinin şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu.

Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, süperfisiyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid adaleleri (strap adaleleri) tarafından örtülür. Arka medialde özafagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır^{16,19}. Tiroid komşu organlardan normalde rahatlıkla ayrılabilir. Sternohyoid ve sternotirohyoid adaleleri transvers olarak ayrılırsa, bunların transseksiyonu yukarıdan yani krikoid kıkırdak seviyesinden yapılmalıdır. Böylece motor sinir ve ansa hypoglossi korunmuş olur^{17,18}.

Tiroid, ligamentum suspensorium posterior (Berry ligamenti), krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara bağlıdır. Bu sebeple yutkunurken tiroid, kartilaj ile birlikte hareket eder.

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna cerrahi ya da yalancı kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır.

Tiroid bezi bütün endokrin bezlerde olduğu gibi damarlar bakımından oldukça zengin olup başlıca süperior tiroidal arter ile inferior tiroidal arterden kanlanır²⁰. Süperior tiroidal arter eksternal karotis arterin dalı olup inferior tiroidal arter ise subklavian arterden çıkan tiroservikal trunkusun dalıdır. Bazen arkus aortadan veya brakiyosefalik trunkustan çıkan ve trakea ön yüzüne dayalı olarak istmusa giren ima tiroidal arter bulunabilir. Tiroid bezi arterlerinin hepsi birbirleriyle anastomoz yaparlar²¹.

Süperior tiroidal ven ile lateral tiroidal ven internal juguler vene, inferior tiroidal ven ise doğrudan sol brakiyosefalik vene açılır. Kocher, genellikle süperior ve inferior tiroidal venler arasında 4. tiroidal venin bulunduğunu belirtmiştir^{22,23,24}.

Lenfatik drenaj, subkapsüler bir pleksus aracılığı ile istmus ve diğer tiroid lobuyla ilişkili kapsüler lenf damarlarına olur. Lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra doğrudan anterior boyun lenf düğümlerine ya da doğrudan veya dolaylı olarak lateral boyun zincirine yani internal juguler grup ile transvers servikal gruba drene olur. İstmusun üzerinde ve trekeanın önünde palpe edilen lenf bezine "Delphian Nodu" denir ve genellikle tiroidit veya malinite ile birlikte görülür¹⁶.

Tiroidin sempatik innervasyonu süperior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, vazomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları olarak gelirler. Rekürren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur. Superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder. Bu sinir tiroid cerrahisi sırasında risk altında olup zarar görmesi halinde vokal kordların geriminde fonksiyon kaybına neden olur^{25,26}.

Sağ rekürren sinir sağ subklavian arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeaözefagial olukta seyreder, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larinkse girer. Sol rekürren laringeal sinir arkus aorta düzeyinde vagustan ayrılır, aortun posterioruna dönerek trakeaözefagial oluğa yönelir ve sağdaki sinire benzer şekilde tiroide girer. İnsanların % 64'ünde sağ, % 77'sinde sol rekürren sinir trakeaözefagial olukta seyreder²⁷. Superior laringeal sinir, ganglion nodosumun hemen altından vagus sinirinden çıkar. İnternal dalı epiglot ve larinks mukozasına dağılan sensitif dallar verirken, eksternal dalı krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir¹⁶.

Embriyoloji

Tiroid en erken gelişen glandüler yapı olarak gestasyonun 16-17'inci gününde 2 mm'lik embriyoda foregut döşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu medial (primer) divertikül birinci çift faringeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid üç primordial taslaktan gelişir; medial taslak faringeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü faringeal poşun kaudal kısmından gelişmektedir. Medial divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hiyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar. 6. haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poşun dorsal kısmı üst paratiroidleri, ventral kısmı nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp kaudal ve

medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner.

Medial divertikül tiroglossal kanalla farinkse bağlıdır. Kanal 6. haftada solid bir sap halini alıp kaybolur. Tiroglossal kanalın tam olarak kapanmayıp lümeninde epitel kalması durumunda rezidü kanaldan tiroglossal kanal kisti, fistülü veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Distal uç sebat ettiğinde piramidal lob adını alır. Tiroglossal kanalın atrofiye uğramasıyla beraber gestasyonun 7. haftasında tiroid boyundaki son yerini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu dönemde ortaya çıkar.

Gebeliğin 10. haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur, 12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. 13. haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. 18. haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık 30-35. haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır^{27,28,29}.

Fizyoloji

Tiroid hormonu; büyüme, beyin gelişimi, metabolizmanın sürdürülmesi ve birçok organın fonksiyonu için önemlidir³⁰. Tiroid bezi T4, T3 ve ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir³¹. Tiroid bezi çok sayıda kapalı foliküllerden oluşmaktadır. Bu foliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi molekül içinde tiroid hormonlarını (T3 ve T4 'ü) tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir^{32,33}. T3 ve T4 tiroglobulinde sentez edilir ve depolanırlar. Biyokimyasal olarak aktif olan tiroid hormonu T3'dür. Plazmada serbest aminoasitler olarak dolaşırlar ve tiroid bağlayan proteinlerle ters ilişkidirler. Metabolizma üzerinde sadece serbest formları etkili olmaktadır. Serbest tiroid hormonları hücrelerin içine girerler ve oksijen tüketimini uyarırlar. Yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını hızlandırır, vücut sıcaklığını artırırlar. Hipofiz bezine olan geri besleme mekanizmasını uyarırlar³⁴.

Tiroid hormonunun sentez basamakları:

- 1) İyot (I) tutulması
- 2) I oksidasyonu
- 3) Tirozin iyodinizasyonu
- 4) İdotirozinlerin eşleşmesi
- 5) Tiroglobulin hidrolizi
- 6) Monoiodotironin (MIT) ve diiodotironin (DIT) deiyodinizasyonu

İyot, tiroid hormonlarının yapılmasında kullanılan temel elementtir. Ağırlık olarak T4'ün %65'i, T3'ün %58'i iyot içerir. Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 100-150 µg (mikrogram) inorganik iyoda ihtiyaç vardır. İyodun başlıca kaynağı diyetir³⁵. Oral alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılırken kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir³³. TSH, folikül hücresi zarında bulunan adenozin trifosfataz (ATPase) enzimini aktive eder. Bu enzim adenozin trifosfattan 3'-5' siklik adenozin monofosfat ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır^{33,36}.

İyot organifikasyonu ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamak olan iyodun yüksek bir valans durumuna oksitlenmesi sadece tiroid dokusunda olur. Bu basamak hem içeren bir peroksidaz ile gerçekleşir ve foliküler hücrelerin lüminal yüzeyinde meydana gelir^{37-44,30}. TSH etkisi ile elementer iyot, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon atomuna bağlanır ve MIT'yi oluşturur. Sonra 5 nolu karbon atomuna bir iyot daha bağlanır ve DIT meydana gelir. İki molekül DIT'nin tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T4'ü oluşturur. MIT'nin DIT ile birleşmesi sonucu T3 meydana gelir. T3, periferik dokuda T4'ün 5 nolu karbon atomundaki iyodun deiyodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4, tiroglobulinde depolanır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T4, %10'u da T3'dür. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir³³. Bazı bileşikler iyot oksidasyonunu, dolayısıyla bunu izleyen MIT ve DIT yapısına dahil oluşunu engeller. Klinik açıdan bunların en önemlileri, tiyoüre grubu ilaçlardır (tiyoüre,

tiourasil, propiltiourasil, metilmazol). Bu basamakta tiroid hormon biyosentezini kısıtlama yeteneklerinden ötürü bunlar antitiroid ilaçlar olarak bilinirler.

Vücuttaki T4 ve T3'ün 1/2-2/3'ü tiroid dışında olup kan dolaşımında bulunurlar. Bunların büyük kısmı tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumine bağlanarak kan dolaşımına katılır. Kanda dolaşan T4'ün %60'ını TBG, % 30'unu TBPA ve %10'unu albumin bağlar. Tiroid hormonlarının çok az bir kısmı kan dolaşımında serbest olarak bulunmaktadır. Bunlar tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif olan halleridir.^{45,46} T4'ün %0.5'i kanda serbest halde bulunur iken kandaki normal serbest T3 düzeyi, serbest T4 düzeyinden 10 kat daha yüksektir. T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. Intraseküler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Bu nedenle akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnover geriler⁴⁷.

TBG karaciğerde üretilir. TBG sentezi hamilelik, doğum kontrol hapı kullanımı gibi östrojeni yükselten durumlarda artar. Androjen, glukokortikoid tedavisi sonrası ve karaciğer hastalıklarında TBG üretimi azalır. Fenitoin ve salisilat, TBG'ye bağlanmak için T3 ve T4 ile yarışır; bu durum serbest fraksiyonu etkilemeden total düzeyi azaltır. Dolayısıyla ilaç kullanım öyküsü diagnostik testleri yorumlarken hesaba katılmalıdır^{37-44, 30}.

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur⁴⁸. TSH salgısı hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile sağlanır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat sıfıra düşmez³³. İnsan metabolizma hızı T3 ve T4 sekresyonunun artmasıyla %60-100 oranında artmakta iken salgının ortadan kalkması ile metabolizma hızı normalin %40 altına düşer^{49,50}.

Nodüler Tiroid Hastalıklarında Epidemiyoloji

Guatr, tiroid bezinin difüz ya da nodüler tarzda büyümesidir. Guatr oluşumu, genellikle iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu, dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, tirotropin yapımının artması, guatrojen

ajanların alınması gibi nedenlere bağlıdır. Tiroid bezi ötiroidi durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır.

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid nodül insidansının erişkinlerde %4-7 arasında olduğu ve 9 milyon erişkinde tiroid nodülünün bulunduğu saptanmış¹, yeni nodüllerle karşılaşma sıklığı ise %0.08 olarak belirtilmiştir⁵¹. Otopsi sonuçları erişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü görüldüğünü ve bunların çoğunluğunun palpabl olmadığını ortaya koymaktadır^{51,52}. US ile yapılan bir çalışmada da otopsi sonuçlarıyla uyumlu olarak 50 yaş altı olguların yaklaşık %50'sinde tiroid nodülleri saptanmıştır⁵³.

Klinik muayene ile büyük boyutlardaki nodüller saptanabilmekte ancak küçük boyuttaki ya da çok sayıdaki nodüllerin belirlenmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır. Klinik muayene ile tiroid bezinde tek nodül tespit edilen olgular; US ile veya operasyon sırasında değerlendirildiğinde olguların %50'sinde birden çok sayıda nodül tespit edilmiştir². Tiroid nodüllerinin büyük kısmı benindir; tiroid kanserleri ise nadir görülür ve erişkinlerde insidansı 4/100.000'dir³. Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini¹, kansere bağlı ölümlerin %0.5'ini oluşturmaktadır⁴. Otopsi sonuçlarına dayanılarak yapılan bir çalışma, okült tiroid kanserlerinin prevalansının %6-28 arasında olduğunu göstermektedir^{54,55}.

Nodüler Tiroid Hastalıklarına Yaklaşım

1) Öykü

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatik olduğundan hastalar doktora oldukça geç başvururlar. Öykü ve fizik muayenede malinite kriterlerine, tiroid fonksiyon değişikliklerine, lokal bası etkilerine dikkat etmek gerekir. Az sayıda hasta ses kısıklığı ya da yutma güçlüğü ile başvurur. Ailede medüller tiroid kanseri veya çocuklukta baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması anamnezi olanlarda, 20 yaşın altı, 50 yaşın üstündekilerde, erkek hastalarda, 4 cm'den büyük, sert ve hızla büyüyen nodüller ile kas ve trakeaya fiksasyon gibi invazyon belirtileri gösteren nodüllerde malinite olasılığı daha yüksektir⁵⁶⁻⁵⁹.

Kadınlarda tiroid nodülü erkeklere göre 2-4 kat daha fazladır. Bu nedenle tiroid kanseri insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Ancak erkekteki tiroid nodülünün malin olma olasılığı kadınlara göre 2 kat fazladır. Çocuk yaşlarda timus, tonsiller veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulanan hastalardaki palpabl nodüllerde malinite riski %20-50

arasındadır⁶⁰⁻⁶². İyot eksikliği riski taşıyan toplumlarda diferansiye foliküler ve anaplastik tiroid kanserinin iyodu yeterli popülasyona oranla daha sık görüldüğü, iyot profilaksisinden sonra papiller tiroid kanseri olgularında artış olduğu bildirilmiştir^{63,64,28}. Ülkemizin pek çok kesiminde orta-ileri derecede iyot eksikliği riski yaşanmaktadır^{65,66}. Buna karşın ülkemizde foliküler tiroid kanseri sıklığı diğer tüm tiroid kanserlerinin %22-25'i civarındadır⁶⁵. Papiller tiroid kanserlerinin %20-40'ında "ret" gen aktivasyonunda yeniden yapılanma tespit edilmiştir. Çernobil nükleer kazası sonrasında ortaya çıkan tiroid papiller kanserinin nedeni olarak radyasyona bağlı "ret" gen aktivasyonunda yeniden yapılanma gösterilmiştir⁶⁷. Ailesel endokrin hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Olguların %20'sinden fazlası MEN (müльтиpl endokrin neoplazi) 2A veya MEN 2B sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller karsinom da genellikle aileseldir⁶⁸. Gardner Sendromu⁶⁹ ve ataksi telenjektazi ile beraberliği belirtilmektedir⁷⁰.

Graves hastalığı varlığında tiroid kanseri insidansında bir artış bulunduğu ilişkin veriler 1970 yılından beri yayınlanmaktadır^{66,71}. Tiroidit zemininde lenfoma gelişebileceği bilinmektedir. Hatta tiroid lenfomalarının çoğunlukla bu zeminde oluştuğu konusunda fikir birliği vardır^{64,66}. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi nodül içi kanama için tipiktir. Kendiliğinden rezolüsyon birkaç haftada gelişmektedir. Fakat ağrı ve hassasiyetin invazyon belirtisi olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

2) Fizik Muayene

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979'da yaptığı sınıflamaya göre, inspeksiyonla tiroid bezinin büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır⁴⁶:

- 0: Nonpalpabl, normal tiroid
- 1a: Baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen palpabl tiroid
- 1b: Baş tam ekstansiyona getirildiğinde görülebilen palpabl tiroid
- 2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid
- 3: Uzaktan fark edilebilen tiroid

Fizik muayenede sert yapı, düzensizlik, çevre dokulara fiksasyon, büyümüş bilateral servikal lenf nodları malinitenin karakteristik bulgularıdır

(Tablo 1). Yumuşak nodüller de malin olabilirler. Kendal'ın⁷² 11 malin nodül olgusunun 2'si, Gharip⁷³ ve arkadaşlarının 56 kanserli olgusunun 5'i yumuşak nodüllerden gelişmiştir. Ayrıca bu iki çalışmadaki sert nodüllerin yarısı benindir. Pozitif lenf nodlarının bulunması malinitenin en güvenilir belirtisidir çünkü diğer tüm bulgular benin lezyonlara da bağlı bulunabilir. Bu nedenle fizik muayene, tiroid nodülü saptamada etkili olmakla birlikte nodüllerin benin-malin ayırımında yetersiz kalabilmektedir⁷⁴.

Tablo 1. Öykü ve fizik muayenede malin tiroid hastalığı düşünülen durumlar (59)

<ul style="list-style-type: none">- Tiroid bezinde özellikle tek nodül saptanması- Hastanın çok genç yaşta (<20 yaş) veya yaşlı (>60 yaş) oluşu- Erkek cinsiyet- Ailede veya hastada MEN anamnezi veya kuşkusu- Çocuklukta boyuna radyoterapi uygulandığının saptanması- Nodülün 4 cm'den büyük oluşu- Tiroide sert veya çok sert kitlesel büyümenin bulunması- Dokuda hassasiyet, seyrek olarak ağrı varlığı- Mevcut guatrda ani büyüme- Tiroideki kitle veya nodülün çevreye invazyonu- Ses kısıklığı, stridor, disfaji varlığı- Vokal kord paralizisinin tespiti- Akciğer, kemik ve karaciğerde metastatik tümör varlığı- Kronik tiroidit zemininde nodül oluşması
--

3) Laboratuvar

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkla görülmekte olup yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını doğrudan yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur⁷⁵. Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. TBG konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu doğru olarak yansıtmaz. Tiroid fonksiyonu genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. Tiroid fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede ilk kullanılan laboratuvar testi yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TSH konsantrasyon ölçümüdür⁷⁶. TSH normal seviyede

ise ileri teste ihtiyaç yokken serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalara hipotiroidi ve santral hipertiroidi ayırımını yapmak için, serbest tiroksin (sT4) ve antiTPO (tiroid peroksidaz) bakılması önerilmektedir. AntiTPO kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitif olup, Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Sert, diffüz hiperplazik tiroid bezi olan hastalarda AntiTPO artımı ile birlikte sT4 düzeyinin düşük olması, sıklıkla otoimmün tiroidit veya Hashimoto tiroiditini gösterir⁷⁷.

Tiroglobulin (Tg) tiroid bezinde foliküler hücrelerden salınan bir proteindir. Serum Tg diferansiye tiroid kanserleri için spesifik ve sensitif bir belirleyicidir. Sağlıklı erişkinlerde immünolojik yöntemlerle saptanabilir, ancak normal serum düzeyi 30 ng/ml ve altındadır. Tiroid bezinde büyüme ile giden hastalıklar ve tiroid hiperaktivitesinde kan düzeyi 10-1000 kat ve hatta daha fazla artabilir. Bu nedenle benin-malin hastalık ayırıcı tanısında kullanılmaz. Ancak diferansiye tiroid kanseri metastazlarında Tg üretimi olması nedeniyle total tiroidektomi sonrası serumda Tg tespit edilmesi lokal rekürrens veya uzak metastaz göstergesidir. Diferansiye tiroid kanserlerinde Tg miktarı tümör diferansiyasyonu ve metastaz bölgesine göre farklılık gösterir; Tg sentezi iyi diferansiye tümörlerde kötü diferansiye tümörlerden daha fazladır. Kemik ve akciğer metastazlarında lenf nodu metastazlarından daha fazladır. Tg sekresyonu tirotropin hormonunun kontrolü altındadır. Supresif doz tiroid hormon tedavisi alan hastalarda Tg seviyeleri düşer. Tg ölçümünün tiroksin tedavisinin kesiminden sonra, belirgin hipotiroidi olduğu dönemde yapılması duyarlılığını artırır. Tg düzeyinin metastazları göstermedeki duyarlılığı %88, özgüllüğü ise %92'dir⁷⁸.

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Medüller tiroid karsinomunda (MTK) kullanılan serum belirteçidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir⁷⁹. Tümörün varlığını gösterebileceği gibi bu tür kanserin nüksü ve metastazının oluştuğunu da gösterebilir. Bunun yanı sıra proton pompa inhibitörü ile tedavi edilen veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir⁸⁰. Tiroid nodülü olan hastalarda serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmezken, ailesel MTK veya MEN2'li hastalarda ölçüm yapmak anlamlıdır. Serum kalsitonin düzeyi normalde 10 pikogram/mililitre (pg/ml)'den düşüktür. Bazal serum kalsitonin düzeyi 10-100 pg/ml arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Serum

kalsitonin düzeyi >100pg/ml olanlarda MTK olasılığı yüksektir. Günümüzde bilinen en geçerli moleküler veri, MTK'nin değerlendirilmesinde başvuru olan ret protoonkogen mutasyonunun belirlenmesidir⁸¹. Bu mutasyonun ortaya çıkarılması ile koruyucu tiroidektomi kararı verilebilmektedir.

4) Tiroid Bezine Yönelik Görüntüleme Yöntemleri

A) Ultrasonografi

Vücuda gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının, vücuttan yansımaları prensibine dayanan, invaziv olmayan, radyasyon içermeyen, kolay ve ucuz bir görüntüleme yöntemi olan US tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{82,83} (Tablo 2).

US inceleme, hasta supin pozisyonda ve boyun hiperekstansiyonda iken yüksek frekanslı (7-15 MHz) transdüserlerle yapılır. Bu sistemlerin aksiyal rezolüsyonu 1 mm civarındadır, diğer tiroid görüntüleme metodları bu derece rezolüsyona ulaşmamaktadır⁸⁴. Normalde US'de tiroid parankimi homojen ve çevre kas yapılarından daha ekojeniktir. Özellikle yaşlılarda, tiroid parankiminin homojen US paterni, kolloid birikimine bağlı olarak bozulabilmektedir. Kolloid birikimleri 5-6 mm'lik anekoik boşluklar şeklinde görülebilmektedir⁸⁵. Ayrıca parankimde heterojeniteye neden olan izole kalsifikasyonlar ve fibrotik doku ile uyumlu hiperekojen fibrotik bantlar bulunabilir⁸⁶.

Tiroid parankimini çevreleyen kapsül, US görüntülerde ince hiperekoik çizgi şeklindedir. Üremide ve kalsiyum metabolizması bozukluklarında kapsül kalsifiye olabilmektedir.

Tablo 2. Tiroid US inceleme endikasyonları

- Tiroid bezinin boyutlarının, volümünün ve ağırlığının belirlenmesi
- Tiroid bezinde nodül araştırılması
- Tiroid bezinin ve/veya nodüllerin eko yapısının belirlenmesi
- Gelişimsel bozuklukların tanısı
- Ektopik tiroid dokusunun tespiti
- İİAS'ye rehberlik
- Tedaviye yardım (kist aspirasyonu, kist ve nodüle enjeksiyon-skleroterapi)
- Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi

Tiroid hacim ölçümü, guatr büyüklüğünü, dolayısı ile cerrahi girişim endikasyonunu belirlemede, ayrıca tirotoksikoz tedavisinde kullanılan I¹³¹ dozunun hesaplanmasında ve supresyon tedavisine cevabın değerlendirilmesinde faydalı olabilir⁸⁷. US ile ölçülen boyutlar anatomik boyutlara uygunluk göstermektedir⁵⁶.

US solid nodülleri basit ve kompleks kistlerden ayırmaktadır⁸⁸. US ile 2 mm çapındaki kistik ve 4 mm çapındaki solid lezyonlar kolayca görüntülenebilmektedir. Solid nodüllerin yaklaşık %10-20'sinde, kistik nodüllerin ise %5'inden daha azında malinite gelişme insidansı bulunmaktadır. Malin ve benin tiroid nodüllerinin ayırımında US yetersiz kalmaktadır^{82,83}. Bununla beraber, tiroid nodüllerinde malinite öngörüsü için kullanılan birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. US'de malinite öngörüsü için kullanılan risk faktörleri

- Hipoekojenite
- Nodül konturlarında düzensizlik
- Mikro/makrokalsifikasyon varlığı
- Kalın, düzensiz halo bulunması veya halo yokluğu
- Solid iç yapı
- Çevre dokuya invazyon
- Bölgesel büyümüş lenf nodu

US incelemede malin nodüllerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benin olanların da hipoekoik olabileceği bilinmektedir. Hiperekoik lezyonların malin olma olasılığı düşüktür. Halo işareti nodülün etrafında ince hipoekoik bir halka olup beninite işareti olarak kabul edilir. Haloda düzensizlik ve kalınlaşma olması malinite açısından şüphelye karşılır. Papiller tiroid kanserinde, nokta şeklindeki konsantrik kalsifikasyon patognomoniktir. Foliküler tiroid kanserlerinin %60'ı izoekoik olup, çevre dokulara invazyon papiller kanserlerden daha sık izlenir. Tiroid malinitelerinde metastatik servikal lenf nodları US'de yuvarlak, şiş ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür⁸⁹. Servikal büyümüş lenf nodları PTK'larda foliküler kanserlere göre daha sık izlenir⁷⁸. Solid lezyonun ön-arka boyutunun transvers boyutundan daha uzun olması da malin lezyonu belirlemede önemli bir kriterdir⁹⁰.

Uygulayıcıya bağlı bir görüntüleme yöntemi olması ve tiroid bezinin retrotrakeal, retroklavikuler veya intratorasik uzanımlarını değerlendirmede yetersiz kalması US'nin başlıca kısıtlamalarıdır⁹¹.

B) Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ve Power Doppler

Ultrasonografi

Doppler şifti, Johann Christian Doppler isimli bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Sabit frekanslı bir ses, algılayıcıya yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) olarak işitilir. Aynı olay, kaynak sabit, algılayıcı hareketli olduğunda da gözlenir. Ses frekansında harekete bağlı bu değişime Doppler kayması adı verilir. Bu fizik kuralı US cihazlarında kullanılarak, kan akımının nicelik ve niteliğinin belirlenmesinde temel inceleme konumuna gelen Doppler ultrasonografi yöntemi geliştirilmiştir⁹².

Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti (continuous wave) hem de periyodik ve kesintili (puls wave) olarak üretilen ses ile elde edilebilir. Görüntü elde etmek için sesin puls şeklinde gönderilmesi zorunludur. Pulsar arası sürede beklenerek dokulardan gelen ekolar dinlenir ve işlenerek görüntüye dönüştürülür. Dalga boyu spektrumunun genişliği üretilen pulsun boyutu ile ilişkilidir; puls kısalıkça spektrum genişler. Pulsun kısalması görüntünün rezolüsyonunu artırır, uzaması ise sesin frekans bandını daraltır. Dar frekans bandı ile doppler ölçümleri daha duyarlı yapılır. Doppler aygıtlarında istenen, hem iyi bir aksiyel rezolüsyon hem de dar bir frekans bandı olduğu için, bu iki parametre arasında bir denge gözetmek zorunludur^{92,93}.

Doppler US ile kan akımının değerlendirilmesindeki temel prensip, belirli bir açı ile gönderilen ses demetinin frekansının, akımın yönüne göre değişmesini saptamaktır. Doppler şiftinin oluşabilmesi için ses demeti düzlemi ile hareketli ortamın hareket yönü arasında belli bir açı bulunmalıdır. Bu durumda doppler şifti;

FD= (2VxF)/C x CosQ olarak formülize edilebilir.

FD: Doppler şifti

F: Transducer frekansı

C: Sesin yumuşak dokulardaki hızı (1540m/sn)

V: Akım hızı

Q: Ses demetinin hareketli ortam düzeyi ile yaptığı açı

Açının 30°den az olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya, 60°den fazla olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur. Bu nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30°-60° arasında olmalıdır⁹³. RDUS ile vasküler yapılar içerisindeki akımın yönü ve spektrumu incelenebilmektedir. RDUS incelemede, faz şifti ve frekans şiftine göre kırmızı/mavi akımlar şeklinde kodlanan akım yönü ile her iki rengin tonu şeklinde kodlanan akım hızı bilgisi elde edilmektedir. Spektral incelemede ise, örnekleme alanından gelen ekolar hız/zaman ve frekans/zaman grafiği şeklinde oluşturulmaktadır^{94,95}.

Doppler spektral incelemede en sık kullanılan indeksler:

- 1) Sistol/diastol oranı: $X (V_{max})/ Y (V_{min})$
- 2) Rezistivite İndeksi (RI): $(X-Y)/X$
- 3) Pulsalite İndeksi (PI): $(X-Y)/M$ (ortalama hız ya da frekans)
- 4) Akselerasyon İndeksi (AI): RI/AZ (akselerasyon zamanı)

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri niteliksel veya nicelikseldir. Doppler US ile elde edilen niteliksel akım bilgileri akımın varlığı, yönü ve şeklidir. Akımın hızı ve hacmi ise niceliksel akım bilgileridir. Akımdaki değişiklikleri göreceli olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümler ise yarı niceliksel akım bilgileri verir. V_{max}/V_{min} , PI, RI değerleri yarı niceliksel akım bilgileridir⁹².

Power Doppler US, görüntünün, inceleme alanından elde edilen sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu bir Doppler tekniğidir. Power Doppler US'de eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transduser arasında kalan dokuların atenuasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Power Doppler, dupleks ve renkli Doppler'den farklı olarak akım yönü ve hız bilgilerini taşımamakla birlikte akıma daha hassastır. Açıya bağımlı olan RDUS inceleme ile karşılaştırıldığında, açıdan bağımsız olması nedeniyle, RDUS'de görüntü kalitesini bozan "aliasing"ın ortadan kalkarak gürültünün azalması, power Doppler US'nin avantajlarıdır⁹⁶.

Tiroid bezinin Doppler US incelemesi, süperior ve inferior tiroidal arter akımlarının ve intraparakimal akımın değerlendirilmesi ile gerçekleştirilir. Tiroid arterleri, yüzeysel organlar arasında en hızlı kan akımına (20-40 cm/sn) sahiptir.

Tiroid patolojilerinde 70-80 cm/sn'ye ulaşabilir. Parankim içerisinde arter hızları 15-30 cm/sn'dir⁹⁷. RDUS'de tiroid nodülleri 3 değişik kanlanma paterni gösterir. Tip 1 (%10-15) paternde hiç akım izlenmez. Tip 2 paternde sadece perinodüler akım saptanır. Bu bulgu özellikle benin lezyonlar için tariflenmiştir. Tip 3 paternde ise hem periferik hem de santral akım mevcuttur. Malin lezyonların genellikle bu paterni gösterdikleri bilinmektedir. Ancak benin lezyonlarda da bu patern nadir olarak izlenebilir⁹⁸.

C) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Parankiminde fazla miktarda iyot olması nedeniyle BT değerlendirmelerinde tiroid dokusu hiperdens olarak izlenir. Kontrastlı olarak yapılan tetkiklerde de tiroid çevre dokulardan daha hiperdens gözlenmektedir. BT'nin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanımı sınırlıdır, çünkü tiroid kitleleri benin de olsa, malin de olsa normal tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında hipodens, hiperdens ya da izodens olabilmektedir⁹⁹. Tiroid kanserlerinde BT, mediastinal veya servikal büyümüş lenf nodlarının tespitinde, lezyonun çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, trakea ve servikal vasküler yapılar gibi çevre organlara basının gösterilmesinde, retrosternal bölge gibi farklı anatomik lokalizasyonlardaki lezyonların ortaya konmasında ve evrelemede kullanılır. Malin lezyonlar genellikle düzensiz konturlu olup iç yapıları sıklıkla heterojendir. Tümör dokusunda kalsifikasyonların tespit edilmesi papiller kanser lehinedir¹⁰⁰.

D) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'de tiroid bezi T2 relaksasyon zamanı uzun olduğu için T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak kolayca ayırt edilir. MRG multiplanar olması nedeniyle gerek intratorasik guatrı değerlendirmede gerekse de tiroid bezinin çevre dokularla ilişkilerini göstermede yararlıdır. MRG ile 5 mm kadar küçük boyuttaki nodüller saptanabilmekte, ancak yutkunma ve solunum hareketlerinden kaynaklanan artefaktlar nodüllerin değerlendirilmesini güçleştirebilmektedir. Nodül çevresindeki psödokapsülün intakt olması beninite lehinedir. Psödokapsülün devamlılığının kaybolması ise maliniteyi düşündürür. Hemorajik nodüller ile bazı kolloid kistler T1A serilerde hiperintens olarak izlenir. MRG özellikle postoperatif dönemde skar dokusu ile rekürrens malinite ayırımında üstündür. Skar dokusu T1A ve T2A serilerde genellikle hipointens olarak izlenir. Rekürrensler ise T2A ağırlıklı serilerde genellikle yüksek sinyalli olup kontrastlı

T1A serilerde ise kontrast tutulumu göstermektedir¹⁰¹. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığı için MRG inceleme daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikler ve olası RAİ (radyoaktif iyot) tedavisi için kontraendikasyon oluşturmaz⁷⁸.

E) Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinde hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınlar gama kamera tarafından algılanarak görüntü elde edilir. Teknik olarak ucuz ve kolaydır. Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m (teknesyum) perteknetat, I-123 ve I-131'dir. I-131 uzun yarı ömrü ve hastanın aldığı radyasyon dozunun daha yüksek olması nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır. Tc-99m ise yarı ömrü en kısa olan radyofarmasötik ajan olup, az radyasyon yayması ve ucuz oluşu nedeniyle günümüzde yaygın olarak tercih edilmektedir. Yarı ömrü 6 saat olup intravenöz enjeksiyondan 20 dakika sonra görüntü alınabilmektedir.

Sintigrafide genellikle 8 mm'nin üstündeki nodüller tespit edilebilmektedir. Radyoaktif maddeyi hiç tutmuyorsa hipoaktif (soğuk), normal tutuyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca tutuyorsa hiperaktif (sıcak) nodülden bahsedilmektedir. Soğuk nodüllerde radyoaktif ajanla işaretli iyodun transport ve organifikasyonu bozuktur. Bu nedenle lezyon bölgesinde birikim çevre tiroid dokusundan daha azdır. Sintigrafide tiroid nodüllerinin %85'i soğuk olup bu lezyonların %10-25'inde kanser gelişme riski vardır. Sıcak nodüllerden kanser gelişme riski ise %1 olup tüm nodüllerin de %5'i sıcak nodüllerdir¹⁰². Multinodüler guatlarda malinite oranı %1-5 civarındadır. Bu tür hastalarda dominant soğuk nodül tespit edilmesi durumunda sitopatolojik korelasyon mutlaka US eşliğinde yapılmalıdır.

I-131 diğer iki radyofarmasötikten farklı olarak özellikle iyi diferansiye tiroid kanserlerinin postoperatif ablasyon tedavisinde ve metastatik odakların tespitinde kullanılır¹⁰⁴ (Tablo4).

Bu üç radyofarmasötik dışında tiroid kanserlerinin ve metastazlarının araştırılmasında kullanılan bir diğer ajan olan Talyum 201 (TI-201), malin tiroid nodüllerinde daha fazla tutulur. I-131 ile yapılan sintigrafide tespit edilemeyen tiroid kanserleri TI-201 ile tespit edilebilir^{105,106}.

Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) da tiroid kanseri metastazlarının tanısında kullanılan bir radyonüklittir. Bunların dışında özellikle

indiferansiye tiroid kanserlerinin tespitinde (galyum) Ga-67 ve Tc (V) DMSA (Dimerkaptosüksinik asit) da kullanılmaktadır¹⁰⁷.

Tablo 4. Tiroid sintigrafisi kullanım alanları

- Tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik olarak değerlendirilmesi
- Kronik tiroiditlerin değerlendirilmesi
- Tiroid kanserlerinde fonksiyonel metastatik lezyonların değerlendirilmesi
- Boyunda, mediastinumda ve bazen overlerde bulunan kitlelerin değerlendirilmesi
- Operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra, geride kalan tiroid doku miktarının tespiti
- Otonomik tiroid nodüllerinde nodülün otonom olduğunu kanıtlamak için supresyon yapılması
- Tek tiroid nodülü veya multinodüler guatr (MNG) varlığında baskılanmış TSH düzeyleri
- Büyük MNG (özellikle substernal baskı yapan)
- Ektopik tiroid dokusu araştırılması (struma overi, sublingual doku...)
- Subklinik hipertiroidide okült hiperfonksiyone dokunun tespiti

F) Difüzyon Ağırlıklı Magnetik Rezonans Görüntüleme (DAG)

Difüzyon, moleküllerin kinetik enerjileri ile oluşan gelişigüzel hareketidir. Basit bir fizik prensip olmasına rağmen fizyolojik fonksiyonlar açısından oldukça önemlidir. Hücre içine glukoz ve oksijen gibi önemli metabolitlerin girişi, kapillerden hücreye doğru sıvı ortamda gerçekleşen difüzyonel harekete bağlıdır. Difüzyonel hareket moleküllerin intrinsek kinetik enerjileri sonucu gelişen randomize moleküler hareket sonucu oluşur. Bu hareket, su dolu bir bardağa damlatılan mürekkep damlasının oluşturduğu davranışa benzer şekilde; başlangıçtaki lokal yüksek konsantrasyonlu bölgeden, çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşir. Net difüzyon yönü suda çözünen moleküller için konsantrasyon gradienti yönünde; konsantrasyon gradienti bulunmayan su molekülleri için randomize olarak gerçekleşir. Su moleküllerinin başlangıç noktasından uzağa yönelen serbest hareketi “suyun kendi difüzyonu” olarak tanımlanır. MRG suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal bir görüntüleme yöntemidir çünkü difüzyonel hareket etkilenmeden hidrojen atomu nükleuslarının manyetizasyonu manipule edilebilmektedir. Difüzyon etkilerinin,

MRG sinyali üzerinde oluşturduğu değişiklik ilk kez spin eko sekanslar aracılığı ile Hahn tarafından tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda MRG ile difüzyonu değerlendirmek amacı ile çalışmalar sürdürülmüştür¹⁰⁸. Le Bihan ve arkadaşlarının hücresele düzeyde vücut sıvılarının hareketi hakkındaki yaptıkları öncü çalışmalarından sonra bu konu yoğun olarak araştırılmıştır. Bu tür hareket “intravoksel coherent motion” (IVCM) ve “intravoksel incoherent motion” (IVIM) olarak sınıflandırılmış olup difüzyonel hareket IVIM grubu içinde değerlendirilmektedir. Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir (izotropik difüzyon) ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu serbest değildir. Dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin makromoleküller, membranlar, organeller, myelinize dokularda myelin liflerinin şekli ve sıklığı) sınırlandırılmıştır (anizotropik difüzyon).

Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekliliği, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, biyolojik dokulardaki difüzyon için görünen (apparent) difüzyon ve difüzyon katsayısı için de görünen difüzyon katsayısı (ADC: apparent diffusion coefficient) terimi kullanılır¹⁰⁸. Çünkü invivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS (beyin omurilik sıvısı) akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağımlıdır.

Dokular içerisinde difüzyon iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyon, moleküllerin hareketlerinin her yöne doğru olduğu difüzyon şeklidir. İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda, örneğin homojen sıvılar içerisinde (memede basit kist gibi) gerçekleşir. Hücre içinde mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda (örneğin aksonlar çevresinde) ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Bu difüzyona ise anizotropik difüzyon adı verilir.

Difüzyon fiziğinin temelini moleküllerin randomize hareketi oluşturur. Randomize hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmalarının sonucu oluşan defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpan su molekülünün pozisyon değiştirmesi esasına dayanır¹⁰⁸. Bir konsantrasyon gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick’s kuralı ile tanımlanmıştır.

Fick’s kuralı: $J = (-D) \times (\Delta C)$

J: Birim alandan her saniyede geçen partikül sayısı (akım)

ΔC : Partikül konsantrasyon gradienti

D: Difüzyon katsayısı

Randomize harekette partiküllerin net akım yönü yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğrudur. Başlangıçtaki yüksek konsantrasyonlu başlama bölgesinde birim alanda daha çok partikül bulunur. Fick's kuralı kullanılarak kompleks matematik işlemler sonucu difüzyon katsayısının bağımlı olduğu parametreler hesaplanmıştır¹⁰⁸.

$$D = d^2 / 2\Delta t$$

D: Difüzyon katsayısı

d: Partiküllerin yol aldığı uzaklık

Δt : Zaman aralığı

DAG'de oluşan sinyal değişikliğini anlamada bu fizik prensiplerinin bilinmesi önemlidir. Bununla birlikte Fick's kuralı konsantrasyon gradienti bulunan ortamlardaki difüzyonel hareket için geçerlidir. Su molekülleri konsantrasyon gradientini aşmaz ve bu nedenle Fick's kuralı geçersiz kalır. Bu durumda tek bir su molekülünün randomize hareketi öngörülemez. Ancak "n" sayıda adım sonrasında bir grup (çok sayıda) su molekülünün bir düzlemde oluşturacağı hareket öngörülebilir. Elde olunan grafik; adım sayısının karekökü ile orantılı olarak artan parabolik bir eğridir. Moleküler başlangıç noktasından başlayarak her yöne eşit birimde uzaklaşır. Adım sayısı arttıkça daha az molekül başlangıç noktasının yakınında kalır ve elde edilen eğri yatay eksene yaklaşır. Sonuç olarak kısa mesafede difüzyonel hareket oldukça etkin, uzun mesafede ise bir o kadar etkisizdir.

Bilindiği gibi radyofrekans (RF) puls uygulanan spinler, longitudinal manyetizasyonlarını kaybederler ve transvers manyetizasyonları oluşur, presesyon frekansı da manyetik alana bağımlı olarak değişir. Her spin kendi eksenini etrafında dönerken lokal manyetik alan ve buna bağlı küçük bir sinyal oluşturur. Net sinyal ise tüm spinlerin toplam etkilerinin ortak sonucudur. Ana manyetik alan homojen değilse, bazı spinlerin presesyon frekansı daha hızlı olur ve faz kayması oluşur. Faz kayması, oluşan net sinyali azaltır, zamanla faz kayması artarken oluşan sinyal buna bağlı olarak daha da azalır. Oluşan bu sinyal düşüşünü şu şekilde formüle edebiliriz;

$$S(t) = A(t) \times S_0$$

S(t): Sinyal düşüşü

A(t): Sinyal atenüasyon faktörü [Bu rakamsal değerdir ve 1 (sinyal düşüşü yok) ile 0 (sinyalde total kayıp) arasında değişir]

So: Başlangıçtaki net sinyal

Elde edilen formülde A(t) ile belirtilen sinyal atenüasyon faktörü transvers relaksasyon ile bağımlıdır. Eksternal manyetik alan içerisindeki spinlerin oluşturduğu sinyal iki etkiye bağımlıdır;

1- Su molekülleri gibi hareket eden spinler, manyetik alan içerisinde konumlarını değiştirir ve manyetik alanda inhomojenizasyona neden olurlar.

2- Spinlerin ortamdaki difüzyonel hareketine bağımlı olarak yeni lokalizasyonlarda eksternal manyetik alan gücü ilk lokalizasyonlarına göre farklılık gösterir.

Bu etkilerden ilki T2 relaksasyon, ikincisi ise direkt olarak difüzyon sonucu oluşan yer değişikliği ile ilişkidir. MRG'de sinyal kaybı oluşturan her iki etki de moleküllerin randomize hareketi sonucu oluşur. Oluşan bu sinyal kaybının konvansiyonel MRG sekanslarında oluşan sinyale katkısı çok küçüktür. Ancak MRG sistemlerindeki son gelişmeler, su moleküllerinin difüzyonel hareketini göstermeyi başarmıştır.

Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler gereklidir. Güçlü manyetik gradiyentleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da doğrudan görüntülenir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Taner tarafından tanımlanmıştır¹⁰⁸. Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı spin eko sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanmış ve molekülleri 180° RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradiyent pulsu ile manyetize etmişlerdir.

Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Bu faz kayması, spin eko sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniği ile analogdur. Fakat DAG'de faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir¹⁰⁸.

$$SI = S_{I0} \times \exp^{-b \times D} \quad .SI/s_{I0} = \exp^{-bD}$$

Slo: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

Sl: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

Buradaki formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olunursa eşitlik şu hale gelir:

$$SI = S_{I0} \times e^{-b \times ADC}$$

DAG'de kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesi ile oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti "b" değeri ile ifade edilir. "b" değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Pratik olarak DAG'de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. "b" değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü, yani "b" değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa "b" değeri artırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b=0 sn/mm²) ve yüksek (b=800-1200, genellikle 1000 sn/mm²) iki adet "b" değeri kullanılması önerilmektedir. "b=0" değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, "b=1000" x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır[109,110]. Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek "b" değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. "b" değeri şu formülle ifade edilir.

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

γ : Giromanyetik sabit

G: Gradiyentin magnitudü

δ : Gradiyentin süresi

Δ : İki gradiyent pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının veya dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı "b" değeri olmalıdır. Her bir "b" değeri ile bu "b" değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir.

Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu “b” değerinin hem büyüklüğü, hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı “b” değeri için ADC değeri şu şekilde formülize edilebilir¹⁰⁸:

$$ADC = \ln(SI_2/snl_1)/(b_1-b_2)$$

Rutin kullanımda uygulanan difüzyon gradiyentine dik olarak uzanan fibrilli yapılarda (örneğin beyaz cevher) normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak gözükmemektedir ve difüzyon kısıtlaması yapan patolojileri (örneğin akut iskemide) taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksenlerdeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması “trace” ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilir ve anizotropik etkiden göreceli olarak bağımsızdır¹¹¹. Öte yandan ADC haritası doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyali 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; kısıtlanmamış difüzyon= yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG’deki tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon, DAG’de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; kısıtlanmamış difüzyon ise DAG’de düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir.

DAG’deki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil T2 relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya T2 parlama etkisi (T2 shine-through) denilmektedir. Yani T2’de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG’de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritasının değerlendirilmesidir. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. Bu etki daha yüksek “b” değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresi uzar ve T2 etkisi belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır¹⁰⁸. Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilir. Eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur. Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların “b=0” olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir.

DAG, 1.5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde ekoplanar görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. DAG; spin eko (SE), spin turbo eko (STE), SSFP gibi puls sekansları ile uygulanabilirse de günümüzde en yaygın olarak single shot eko puls indeks (EPI) sekansı kullanılmaktadır. Güçlü gradyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Ekoplanar görüntüleme, hızlı açılıp kapanan gradyentlerin neden olduğu uzaysal distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet artefaktları oluşturur. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeniyle faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigatör ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir. Ancak bu teknikte difüzyon gradyentleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanır.

DAG'nin klinikte en önemli ve yaygın kullanım alanı akut serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır⁵. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm MRG sekansları ve inceleme yöntemleri normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu ve serebral iskeminin başlaması ile en erken 3. dakikada difüzyonel değişikliklerin başladığı gösterilmiştir.

DAG'nin diğer bir yararlılığı sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırt edebilmesidir. Bu sayede akut-subakut infarkt ayrımı yapılabilir. DAG, perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanıldığında henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş ama risk altında olan dokuları (penumbra) belirlemek mümkün olabilmektedir.

DAG özellikle konvansiyonel MRG sekansları ile tam olarak ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör ile beyin apsесinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Nekrotik bir tümörde artmış difüzyon ve yüksek ADC değerleri izlenirken, apsede kısıtlanmış difüzyon ve düşük ADC değerleri gözlenmektedir. Ayrıca konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt edilemez. Epidermoid tümör DAG'de beyin parankimi ve BOS'a göre belirgin hiperintensite göstermektedir. Tam tersi araknoid kist ise, yüksek ADC değerleri nedeni ile BOS'a benzer sinyalde izlenmektedir. Aynı zamanda epidermoid tümör operasyonu sonrası rezidü tümör BOS içerikli rezeksiyon kavitesinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

Histopatolojik çalışmalar ile malin tümörlerin benin tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellüeriteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu sellüler dansite farklılığı DAG'ye yansımaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda karaciğer, böbrek, tiroid, pankreas, over, serviks, prostat ve meme gibi değişik bölgelerdeki tümörlerin karakterizasyonunda DAG'nin tanıya önemli katkılar sağladığı ve tümörlerin sellüeritesi ile ilişkili olarak, malin tümörlerin benin lezyonlara oranla daha fazla difüzyon kısıtlılığı ve düşük ADC değerleri gösterdiği belirtilmiştir⁶⁻¹⁴.

5) Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS)

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli tanısal işlem İİAS olmaktadır (Şekil 2). Duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %76-95 ve doğruluğu %95 düzeyindedir¹¹²⁻¹¹⁴. İİAS'nin avantajı cerrahi planlamada *frozen* inceleme sonuçlarına yakın bilgi vermesidir¹¹⁵. Gharib ve Goellner İİAS uygulanmış yedi büyük serinin sonuçlarını inceleyerek, İİAS'nin ortalama yanlış negatif oranını %5.2, ortalama yanlış pozitif oranını ise %2.9 olarak bulmuşlardır¹¹⁴. İİAS ile komplikasyon yok denecek kadar azdır⁴⁵.

İİAS 0.5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir. Uygulamada genellikle 20-22G ve dış çapı 0.6-0.7 mm olan iğneler kullanılmaktadır. Küçük nodüllerde İİAS'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde yerleşimi gibi faktörlere bağlıdır³⁶. Eğer biyopsi yapılacak hedef palpe edilemiyorsa (hacminin küçük olması, derinde yerleşmesi, multinodüler patolojiler içinde ayırıcı tanı yapılamaması durumlarında) US rehberliği gerekmektedir. US eşliğinde biyopsilerin yapılmasının yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir¹¹⁶⁻¹¹⁸.

İİAS uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girilerek gerçekleştirilir. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenini boyunca çeşitli yönlere hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyel alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyelin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyel bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyalin yayması yapılır. Eğer materyel az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biyopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç

uygulanıp hemostaz sağlanır¹¹⁹. Preparatlar deneyimli bir sitopatolog tarafından değerlendirilmektedir. %20-30 hasta, sitolojik tanıya dayanılarak cerrahiye gönderilmektedir¹¹⁴.

İİAS sonuçlarını değerlendirmek için genel olarak kullanılan 4 kategori vardır: yetersiz (%15), benin (%70), malin (%5), şüpheli (%10)¹²⁰.

Yetersiz madde yüzdesini aspirasyonu gerçekleştiren doktorun deneyimi etkilemektedir. Bununla beraber en deneyimli ellerde dahi bu oran ancak %5'lere kadar düşmektedir¹²¹. İİAS'yi doğru değerlendirebilmek için, iki ayrı yaymada her birinde yaklaşık 10-15 hücrenin bulunduğu en az 6 grup olmalıdır. Yetersiz örneklemenin en önemli sebepleri; yetersiz sayıda aspirasyon yapılması, teknik hatalar, kistik veya yalancı kistik lezyonlar, vasküler lezyonlar, fibrotik veya kalsifiye lezyonlar ve nekrotik değişikliklerdir¹²². Reaspirasyon, vakaların %50'sinde tatmin edici sonuç verir¹²⁰. Reaspirasyon için biyopsiler arasında en az 4 hafta ara olmalıdır. Çünkü ilk biyopsiye bağlı kanama ve inflamasyon ikinci biyopsinin doğru şekilde yorumlanmasını kısıtlar. Kistik nodüllerden yapılan örnekleme sadece sıvı içerip kistin solid parçasını içermediğinde örnekleme hatası olarak kabul edilip yetersiz materyel olarak tanımlanır¹²³.

Benin (negatif) sitolojik sonuç en sık görülenidir. Benin sitolojik sonuç, benin kolloid nodül, makrofoliküler adenom, lenfositik tiroidit, granülomatöz tiroidit, benin kistleri kapsamaktadır. En sık görüleni kolloid nodüldür¹²⁴.

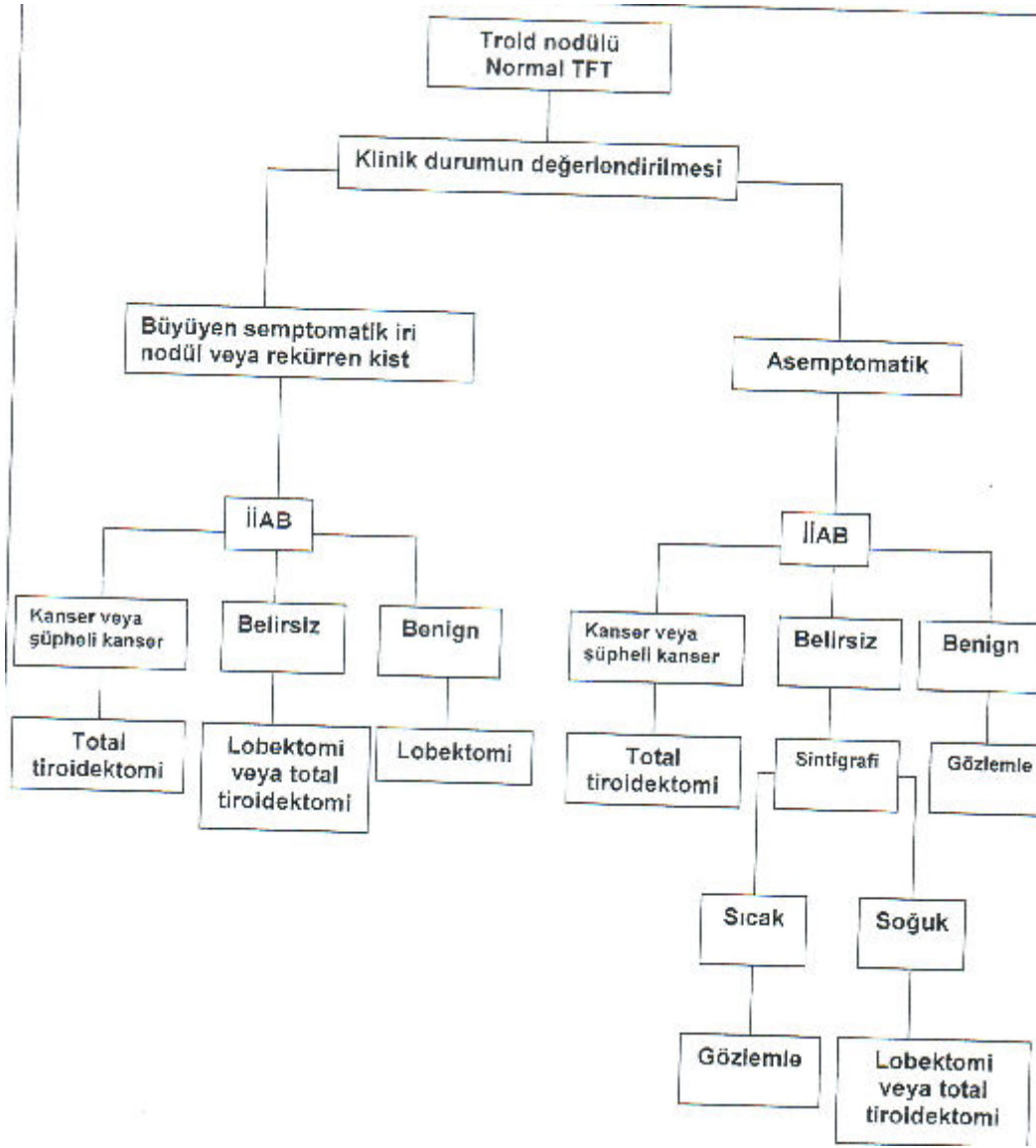
Malin (pozitif) sitolojik sonuç, papiller tiroid kanseri (PTK), MTK, anaplastik karsinom ve metastatik kanseri içermektedir. Malin sitolojik sonuç içinde en sık görüleni ise PTK'dır¹²⁵. İntranükleer halo ve psammom hücreleri, PTK için patognomoniktir¹²⁶. Tiroide metastatik lezyonlar yaygın değildir ve çoğunlukla primer böbrek, akciğer, kolon, melanom, meme, prostat kanserlerinden kaynaklanır¹²⁵.

Şüpheli durum mikroföliküler lezyonlarda ve foliküler neoplazilerde daha fazla görülmektedir. İİAS ile foliküler adenom ile foliküler karsinom veya Hurthle hücreli adenom ile Hurthle hücreli karsinom ayrımı yapılamamaktadır. Bu durumlarda cerrahi sonrası histolojik değerlendirmede damar ve kapsül invazyonunun olup olmasına göre tanıya gidilmektedir. İİAS kuşkulu gelen lezyonların, tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmesi önemle tavsiye edilmektedir;

hipoaktif olan nodüller cerrahiye giderken, hiperaktif olarak gözlenen nodüller ya izlenmekte ya da medikal olarak tedavi edilmektedir¹²¹ (Tablo 5).

Tablo 5. İİAS'de kuşkulu lezyonlar¹²²

- Foliküler adenom
- Hyalinize trabeküler adenom
- İyi diferansiye foliküler karsinom
- Papiller karsinom, foliküler varyant
- Hurthle hücreli lezyonlar
- Düşük evreli papiller karsinom
- Hashimoto tiroiditi ile metaplazik alanlar
- Suboptimal örnekleme olan herhangi bir kanser
- Predominant mikrofolliküler yapı ile adenomatöz guatr



Şekil 2: Normal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi. (Kaynak: Surgery Basic science and Clinical Evidence 2001.J.A.Norton)

Tiroid Nodüllerinde Patoloji

Tiroid nodülleri başlıca non-neoplastik, benin neoplastik ve malin neoplastik nodüller olarak 3 gruba ayrılır (Tablo6).

Tablo 6. Tiroid nodüllerinin klinik-patolojik sınıflandırılması¹²⁷

<p>A. Non-neoplastik Nodüller</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hiperplastik (Hiperplazik)<ul style="list-style-type: none">SpontanTiroid hemigenezisiParsiyel tiroidektomi sonrası kompensasyon2. İnflamatuvar<ul style="list-style-type: none">Akut bakteriyel tiroiditSubakut tiroiditHashimoto tiroiditi
<p>B. Benin Neoplastik Nodüller</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fonksiyon görmeyenler<ul style="list-style-type: none">AdenomlarKistlerTiroglossal kanal kisti2. Fonksiyon görenler<ul style="list-style-type: none">Toksik veya pretoksik adenomlar
<p>C. Malin Neoplastik Nodüller</p> <ol style="list-style-type: none">1. Primer kanser<ul style="list-style-type: none">PapillerFolikülerAnaplastikMedüller2. Lenfomalar3. Sarkomlar4. Metastatik tiroid kanserleri

1) Non-Neoplastik Nodüller

Bu lezyon gerçek nodül olmayıp, lokal glandüler hiperplaziden oluşmuştur. Hiperplastik nodül, spontan veya sıklıkla parsiyel tiroidektomi sonrasında gelişir¹²⁷. Hashimoto tiroiditi ile ilişkili nodüller lenfositik infiltrasyon gösterirler. Subakut tiroiditin başlangıç fazı boyunca görülen nodül inflamatuvar sürecin sonucudur¹²⁷.

A) Nodüler hiperplazi (nodüler guatr veya multinodüler guatr, adenomatoid nodül, adenomatöz nodül)

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Makroskopik olarak, tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Tiroid kapsülü gergin olup bozulmamıştır. Kesit yüzeylerinde birden fazla nodül görülür. Bu nodüllerin etrafında kapsül tam oluşmamıştır. Nodüllerde sekonder değişiklikler (kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon) de yaygındır^{128,129}.

Nodüler guatrda mevcut dominant nodülün adenomdan ayırıcı tanısı çok önemlidir. Adenom genellikle tek olup tam bir kapsülle çevrilidir, çevre dokudan farklıdır ve buraya bası yapar. Nodüler hiperplazilerde görülen dominant nodülde ise kapsül tam değildir, folikül büyüklükleri farklıdır ve çevre dokuya bası izlenmez¹³⁰.

B) İnflamatuvar nodüller

İnflamatuvar nodül; akut tiroidit, subakut tiroidit ve Hashimoto tiroiditi sonucu görülür¹²⁷.

Akut tiroiditlerde nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozu görülür¹²⁸. Subakut tiroiditte (de Quervain tiroiditi) tiroid bezi hafifçe büyüktür. Patolojik olarak değişiklikler bilateral asimetric veya fokaldır. Tiroid bezinde inflamasyon ve yabancı cisim hücrelerinden meydana gelmiş granülomlar mevcuttur¹²⁹.

Hashimoto tiroiditi kadınlarda sıktır. Hipotiroidizmden hipertiroidizme kadar geniş bir klinik seyir gösterir. Tiroid yaygın olarak büyümüş ve serttir. Çevre dokuya bası yapabilir. Bu nedenle kanser ile karıştırılabilir. Kesitlerde foliküller küçük, atrofiktir ve kolloid azalmıştır. Lenfositik infiltrasyon ve foliküler epitelde oksifilik değişiklik en belirgin bulgudur¹²⁹.

2) Benin Neoplastik Nodüller

Benin neoplastik nodüller başlıca adenom ve teratom olarak 2 gruba ayrılır (Tablo7).

Tablo 7. Benin Tiroid Tümörleri. (Kaynak: Textbook of Surgery, David C Sabiston 15. baskı)

Benin Tiroid Tümörleri	
1) Adenom	
A) Foliküler adenom (kolloidal – embriyonal – fetal - Hurthle hücreli)	
B) Papiller adenom	
C) Atipik adenom	
2) Teratom	

Foliküler adenom foliküler epitelden kaynaklandığı düşünülen monoklonal tümördür. Genellikle tek lezyondur. Fibröz kapsülle çevrilidir. Yuvarlak ve benindirler. Adenom genellikle düzenli yapıda olup az mitoz gösterir. Adenomda lenfatik ve damar invazyonu bulunmaz^{127,131,129}. Foliküler (sıklıkla mikrofoliküler), trabeküler veya solid paternde görülür^{129,130}.

Foliküler adenomun kolloid varyantı olarak sınıflandırılan kolloid (adenomatöz) nodül, kolloid dolu folikülden oluşmuştur ve kısmen fibröz bir kapsülle çevrilidir. Bu nodül sıklıkla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositoz gösterir. Büyük bir kısmı ise fonksiyon görmez^{127,129,131}.

Bazı atipik adenomlar hipersellüler olup mitotik aktivite gösterirler. Bu adenomlar folliküler karsinom ile karıştırılabilir^{129,130}.

Tüm tiroid nodüllerinin %25'ini kistler oluşturur. Bunlar basit kist, hemorajik kolloid nodül, kistik paratiroid nodülü ya da hemorajik adenom olabileceği gibi %15 kadarının nekrotik papiller kanser olabileceği de bilinmelidir¹³¹.

3) Malin Neoplastik Nodüller

Malin neoplastik nodüller başlıca iyi diferansiye tümörler, indiferansiye tümörler ile diğer tümörler olarak 3 ana gruba ayrılır (Tablo 8).

Tablo 8. Malin Tiroid Tümörleri. (Kaynak: Textbook of Surgery. David C Sabiston 15.baskı)

Malin Tiroid Tümörleri

A) İyi Diferansiye Tümör

1. Papiller Kanser

- a. Saf papiller
- b. Mikst papiller-foliküler kanser
- c. Papiller kanserin foliküler tipi
- d. Papiller kanserin kapsüllü tipi

2. Foliküler Kanser

- a. Minimal invaziv, kapsüler foliküler kanser
- b. Geniş invaziv, anjioinvaziv foliküler kanser

3. Hurthle Hücreli Kanser

4. Medüller Kanser

B) İndiferansiye Tümör

1. Büyük hücreli kanser

2. Küçük hücreli kanser

C) Karışık Tümör

1. Lenfoma

2. Skuamöz hücreli kanser

3. Teratom ve sarkomlar

4. Mikroepidermoid kanser

5. Metastaz

A) Primer Tiroid Kanserleri

a) Papiller Tiroid Kanseri:

Tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur¹²⁷. Çocuklukta ve 3-4. dekatta sık görülür. Gençlerde genellikle iyi prognoz gösterir ve 40 yaşın altında nadiren ölüme neden olur. Yaşlılarda daha invazivdir ve bazı durumlarda indiferansiye kanser gibi davranır¹²⁷.

Çeşitli tipleri vardır ancak en sık görüleni mikrokanser tipidir. Bu tipte kanser 1 cm'den küçüktür; çevre dokuyu infiltre eden küçük, kapsülü olmayan sklerotik nodül şeklinde görülür. Mikrokanser tipi otopsielerde %5-35 oranında bulunur. Prognozu çok iyidir¹²⁷.

Gerçek papillaların varlığı papiller tiroid kanseri için tipiktir ve bu papillalar psödopapilla ve Graves hastalığında görülen makropapilladan, benin nodüllerdekinden veya hipotiroidik guatlardakilerden ayırt edilmelidir. Papiller lezyonun tipik formunda skleroz alanları ya tümörün merkezinde ya da periferinde bulunur¹²⁷.

Psammoma cisimcikleri papiller karsinomu belirtir. Multinükleer histiositik dev hücreler sıklıkla kanser hücrelerine eşlik eder. Papiller kanserlerin büyük bir kısmı kistik dejenerasyona uğrar¹³².

b) Folliküler Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. İleri yaşta ve kadınlarda sık görülür. Genellikle yavaş büyür. Kasa ve trakeaya direk invazyon karakteristiktir. Lezyon akciğere ve kemiğe metastaz yapabilir. Kemik metastazları genellikle osteolitikdir¹²⁹.

Genellikle soliter olarak görülür. Kapsülle çevrilidir. İnvazyon derecesine göre lokal minimal invaziv veya yaygın invaziv olarak ikiye ayrılır. Minimal invaziv formu %50'den fazlasını oluşturur. Sitolojik olarak benin adenomdan ayırt edilemeyebilir¹²⁷.

c) Medüller Tiroid Kanseri (MTK)

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken almıştır. Bilinen iyi diferansiye kanserler içinde agresif olanlardandır ve 10 yıllık yaşam beklentisi %40-45'dir. Tiroid kanserlerinin %4-10'unu oluşturur. Yaklaşık %70'i sporadik, %30'u ise MEN-2A veya MEN-2B ile birlikte ailesel formda görülür. Ailesel olanlar genç yaşta bulunur ve çoğu bilateral ve multisentriktir^{127,129}.

Hücreler geniş nükleusludur. Fibrozis ve amiloid depolanması gösterir¹²⁷. Medüller kanser sert, beyaz-sarı renkte ve infiltratif görünümündedir¹²⁹. Nekrotik, kistik, kalsifikasyonlu bölgeleri ve psammoma cisimcikleri görülebilir¹²⁷.

Medüller tümörlerin çoğu kalsitonin salgılar. Serum kalsitonin düzeyi, MTK için preoperatif tanı ve takipte hem spesifik hem de sensitif göstergedir^{127,133,134}.

d) Hurthle hücreli (onkositik) kanser

Bol miktarda granüllü, eozinofilik sitoplazmalı, büyük nukleuslu ve belirgin nukleolus içeren büyük, foliküler hücrelerden meydana gelir. Papiller kanserle birlikte olabileceği gibi nodüler guatr, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, benin nodüller ile birlikte de bulunabilir¹²⁷.

B) Lenfoma

Lenfomanın, lenfositik infiltrasyon gösteren tiroiditlerden köken aldığı düşünülmektedir. Genellikle diffüzdür ve büyük hücrelidir. Klinik olarak genellikle hızla büyüyen boyun kitlesinin basıya bağlı semptom oluşturmasıyla ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm %30-80'inde mevcuttur¹²⁷.

C) Metastatik neoplaziler

Tiroide en çok metastaz yapan tümörler malin melanom, akciğer, böbrek ve meme kanseridir¹²⁹.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Ana Bilim Dallarına başvurup yapılan tiroid US ve sintigrafisi sonucu nodül saptanan ve bu nedenle İİAS planlanan 18 yaş ve üzeri ötiroid erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı. İşlem hakkında bilgilendirilen hastaların yazılı onamları alındıktan sonra tüm hastalara tiroid bezine yönelik MRG inceleme gerçekleştirildi. Bu inceleme ile lokalizasyonu tespit edilen nodüllere DAG işlemi gerçekleştirildi. MRG inceleme için kontraendikasyonu bulunan hastalar (klostrofobi, pacemaker bulunan hastalar, 10 sene ve daha öncesinde metalik implantasyon uygulanan olgular, MRG uygulamasını kabul etmeyen olgular), araştırma sırasında tiroide yönelik ilaç kullanan olgular ve araştırma başlangıcından önceki 3 aylık süre içinde operasyon ya da İİAS uygulanan olgular, DAG tetkiki hasta kaynaklı görüntü artefaktları nedeniyle optimal olarak gerçekleştirilemeyen olgular ile İİAS yaptırmak istemeyen ya da İİAS sonucu yetersiz patoloji/önemi belirlenemeyen folikül epitel hücreleri olarak değerlendirilen olgular da çalışma dışı bırakıldı. İİAS sonucunda foliküler neoplazi şüphesi olarak tanımlanan 5 olgunun 3'ü operasyonu kabul etmemesi, 1'i ise postoperatif histopatolojik incelemede malinite potansiyeli belirsiz foliküler tümör şeklinde tanı alması nedeniyle çalışma dışı bırakıldıktan sonra çalışma, 2'si erkek, 24'ü kadın ve yaş ortalamaları 50.6 olan (22-80) toplam 26 olgu ile gerçekleştirildi. 26 olgunun 19'unda tek nodül, 7'sinde ise multipl nodüller mevcuttu. Multipl nodülleri olan olgularda görüntüleme ve İİAS kararı malinite açısından şüpheli görünümü bulunan nodüle göre verildi. Bunun sonucunda çalışma kapsamına 26 adet nodül alındı. 26 nodülün boyutları 0.7-5.9 cm olup (ortalama boyut 1.7 cm); 9 nodül 1 cm ya da 1cm'den küçüktü.

Rutin MRG ve DAG tetkiki 1.5 T General Electric (Milwaukee, Wisconsin, A.B.D) Excite II cihazı ile baş boyun koili kullanılarak yapıldı. Rutin MRG ve DAG'de aşağıdaki sekanslar ve teknik parametreler kullanıldı:

1) Aksiyal planda T1 ağırlıklı görüntüleme [Fast Spin Eko (FSE), TE (eko zamanı): 15 msn, TR (tekrarlama zamanı): 532 msn, FOV (görüntüleme alanı): 24x24 cm, görüntüleme matriksi 192x256, kesit kalınlık: 4 mm, atlama aralığı yok, NEX: 2]

2) Aksiyal planda T2 FATSAT (yağ baskılı) [frFSE, TE: 102 msn, TR: 4100 msn, FOV: 24x24 cm, görüntüleme matrisi 224x256, kesit kalınlık: 4 mm, atlama aralığı yok, NEX: 2]

3) Aksiyal planda STIR (short tau inversion recovery) [Inversion Recovery (IR), TE: 35 msn, TR: 4675 msn, FOV: 24x24 cm, görüntüleme matrisi 224x256, kesit kalınlık: 4mm, atlama aralığı yok, NEX: 1]

4) Koronal planda T2 ağırlıklı görüntüleme [frFSE, TE: 102 msn, TR: 2250 msn, FOV: 34x34 cm, görüntüleme matrisi 224x256, kesit kalınlık: 5 mm, atlama aralığı: 1 mm, NEX: 2]

5) Aksiyal planda difüzyon ağırlıklı görüntüleme [TE: minimum, TR: 2925 msn, FOV: 24x24 cm, görüntüleme matrisi 128x128, kesit kalınlık: 4 mm, atlama aralığı yok, NEX: 16, nefes tutturulmadan, single-shot eko-planar sekansta her üç yönde (x,y,z) farklı b değerlerinde (300, 500, 750 ,1000 sn/mm²) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak]

DAG sırasında cihaz tarafından otomatik olarak ADC haritaları oluşturuldu. Tüm nodüllerin ortalama ADC değerleri bu haritalar üzerinden, sintigrafi ve İİAS sonuçlarını bilmeyen bir radyolog tarafından ROI kullanılarak hesaplandı. ADC ölçümlerini etkileyebilecek nodül içi kistik alanlardan sakınmak amacıyla her nodüle DAG öncesinde ölçümleri yapan radyolog tarafından US inceleme yapıldı. Ölçüm yapılırken ROI, T2 EPI difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerine yerleştirildi ve sonra ADC haritası üzerine kopyalandı. Ölçümlerde tek bir ROI aksiyal planda nodülün sınırlarından 2 mm içeride olacak şekilde konuldu. Nodüllerin dört farklı b değerindeki (b=300, 500, 750, 1000 sn/mm²) ADC ölçümleri yapıldı. Nodüllerin dışında çalışma kapsamında normal gözükten tiroid parankimi de DAG ile değerlendirildi. Multipl nodülleri bulunan 7 olguda normal parankim izlenemediğinden, bu olgularda parankim ölçümleri gerçekleştirilemedi. Normal görünümlü parankim ölçümleri de nodül ölçümünde uyulan kurallar çerçevesinde gerçekleştirildi. İki farklı b değerinde (b= 300, 500 sn/mm²) tiroid lobunun üst-orta-alt kesimlerinden elde edilen ölçümlerin ortalaması hesaplandı.

Benin ve malin nodüllerin DAG'de elde edilen ADC değerleri, her bir b değeri için ayrı ayrı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Normal görünümlü tiroid parankiminin ADC değer aralığı belirlendi. İstatistik analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 11,5 ve MedCalc istatistik paket programları

kullanıldı. Analizlerde ROC eğrisinden yararlanıldı ve ayrıca tanıtıcı istatistikler de verildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki 26 nodülün 24'ü benin, 2'si malin olarak değerlendirildi (Tablo 9). Benin nodüllerin 23'ü İİAS, 1'i ise postoperatif histopatolojik inceleme ile tanı alırken, 2 malin nodülün tanısı postoperatif histopatolojik inceleme ile konuldu. İİAS ile tanı alan nodüller benin olmanın ötesinde tam olarak karakterize edilemezken, 1 benin nodül foliküler adenom, 2 malin nodül ise papiller tiroid kanseri olarak tanımlandı.

26 nodülün 3'ü 1 cm'den küçük olması nedeniyle sintigrafik olarak izlenmezken, geri kalan nodüllerin 13'ü hipoaktif, 6'sı hiperaktif, 4'ü normoaktif olarak gözlemlendi (Tablo 10).

26 nodülün US'deki görünümleri incelendiğinde ise 4'ünün hiperekojen, 12'sinin hipoekojen, 7'sinin izoekojen, 3'ünün ise mikst ekojenitede olduğu izlendi (Tablo 11).

Tablo 9. Çalışmamızdaki nodüllerin patolojik sonuçlarına göre gruplandırılması

Referans Test			
		n	%
	malin	2	8
	benin	24	92
	Total	26	100,0

Tablo 10. Nodüllerin Sintigrafik Aktivitesi

Sintigrafik Aktivite			
		n	%
	HİPOAKTİF	13	50
	HİPERAKTİF	6	24
	NORMOAKTİF	4	14
	İZLENMİYOR	3	12
	Total	26	100,0

Tablo 11. Nodüllerin Ultrasonografik Görünümü

Nodül Ekojenitesi			
		n	%
	HİPEREKOJEN	4	14
	MİKS EKOJENİTE	3	12
	HİPOEKOJEN	12	48
	İZOEKOJEN	7	26
	Total	26	100,0

Sintigrafik incelemede, 2 malin nodülden biri hipoaktif diğeri hiperaktif olarak gözlenirken, benin nodüllerin ise 12'si hipoaktif, 5'i hiperaktif, 4'ü normoaktif olarak izlendi; 3 nodül boyutunun 1 cm'den küçük olması nedeniyle sintigrafik olarak tespit edilemedi (Tablo12).

Tablo 12. Nodüllerin sintigrafik bulgularıyla patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Sintigrafik Aktivite	MALİN		BENİN	
	n	%	n	%
Hipoaktif	1	4	12	48
Hiperaktif	1	4	5	18
Normoaktif	0	0	4	14
İzlenmiyor	0	0	3	12
TOTAL	2	8	24	92

US incelemede, her iki malin nodül de hipoekojen olarak izlenirken, benin nodüllerin farklı ekojenite özellikleri gösterdiği dikkati çekti (Tablo 13).

Tablo 13. Nodüllerin ultrasonografik görünümüleriyle patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Nodül Ekojenitesi	MALİN		BENİN	
	n	%	n	%
HİPEREKOJEN	0	0	4	15
MİKS EKOJENİTE	0	0	3	12
HİPOEKOJEN	2	8	10	38
İZOEKOJEN	0	0	7	27
Total	2	8	24	92

DAG ile elde olunan ADC ölçümleri patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldıktan sonra, benin-malin ayrımı için, farklı b değerlerinde sınır değerler oluşturuldu. Malin-benin lezyon açısından sınır değer b=300'de $2530 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (Tablo 14), b=500'de $1520 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (Tablo 15), b=750'de $1010 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (Tablo 16) ve b=1000'de $759 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (Tablo 17) olarak belirlendi. Bu sınır değerlerin üzerinde elde edilen sonuçlar benin, altındakiler ise malin olarak değerlendirildi. Ancak bu sınır değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC=0,675 p=0,2827).

Tablo 14. B=300 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları

Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR
< 1550	0,00	0,0 - 41,0	100,00	84,6 - 100,0		1,00
<=2530 *	50,00	18,4 - 90,1	100,00	84,6 - 100,0		0,43
<=3520	57,14	18,4 - 90,1	45,45	24,4 - 67,8	1,05	0,94
<=3560	71,43	29,0 - 96,3	45,45	24,4 - 67,8	1,31	0,63
<=3710	71,43	29,0 - 96,3	27,27	10,7 - 50,2	0,98	1,05
<=3820	85,71	42,1 - 99,6	27,27	10,7 - 50,2	1,18	0,52
<=4060	85,71	42,1 - 99,6	0,00	0,0 - 15,4	0,86	
<=4070	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 15,4	1,00	

ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0,675
Standard hata ^a	0,163
95% güven aralığı ^b	0,477 to 0,836
z istatistik	1,074
Anlamlılık düzeyi P (Alan=0.5)	0,2827

Tablo 15. B=500 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları

Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR
< 929	0,00	0,0 - 41,0	100,00	84,6 - 100,0		1,00
<=1520 *	50,00	18,4 - 90,1	100,00	84,6 - 100,0		0,43
<=2120	57,14	18,4 - 90,1	45,45	24,4 - 67,8	1,05	0,94
<=2140	71,43	29,0 - 96,3	45,45	24,4 - 67,8	1,31	0,63
<=2310	71,43	29,0 - 96,3	27,27	10,7 - 50,2	0,98	1,05
<=2320	85,71	42,1 - 99,6	27,27	10,7 - 50,2	1,18	0,52
<=2890	85,71	42,1 - 99,6	0,00	0,0 - 15,4	0,86	
<=3260	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 15,4	1,00	

ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0,675
Standard hata ^a	0,163
95% güven aralığı ^b	0,477 to 0,836
z istatistik	1,074
Anlamlılık düzeyi P (Alan=0.5)	0,2827

Tablo 16. B=750 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları

Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR
< 619	0,00	0,0 - 41,0	100,00	84,6 - 100,0		1,00
<=1010 *	50,00	18,4 - 90,1	100,00	84,6 - 100,0		0,43
<=1410	57,14	18,4 - 90,1	50,00	28,2 - 71,8	1,14	0,86
<=1420	71,43	29,0 - 96,3	45,45	24,4 - 67,8	1,31	0,63
<=1500	71,43	29,0 - 96,3	31,82	13,9 - 54,9	1,05	0,90
<=1540	85,71	42,1 - 99,6	27,27	10,7 - 50,2	1,18	0,52
<=1930	85,71	42,1 - 99,6	0,00	0,0 - 15,4	0,86	
<=2170	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 15,4	1,00	

ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0,682
Standard hata ^a	0,161
95% güven aralığı ^b	0,484 to 0,841
z istatistik	1,128
Anlamlılık düzeyi P (Alan=0.5)	0,2593

Tablo 17. B=1000 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları

Kriter	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	+LR	-LR
< 488	0,00	0,0 - 41,0	100,00	84,6 - 100,0		1,00
<=759 *	50,00	18,4 - 90,1	100,00	84,6 - 100,0		0,43
<=1060	57,14	18,4 - 90,1	45,45	24,4 - 67,8	1,05	0,94
<=1070	71,43	29,0 - 96,3	45,45	24,4 - 67,8	1,31	0,63
<=1130	71,43	29,0 - 96,3	31,82	13,9 - 54,9	1,05	0,90
<=1160	85,71	42,1 - 99,6	27,27	10,7 - 50,2	1,18	0,52
<=1450	85,71	42,1 - 99,6	0,00	0,0 - 15,4	0,86	
<=1630	100,00	59,0 - 100,0	0,00	0,0 - 15,4	1,00	

ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0,679
Standard hata ^a	0,162
95% güven aralığı ^b	0,480 to 0,839
z istatistik	1,102
Anlamlılık düzeyi P (Alan=0.5)	0,2703

24 benin tiroid nodülünün farklı b değerlerinde ölçülen ADC değerleri b=300'de 2960 - 4060 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 3547 ± 556 x 10^{-6} mm²/sn), b=500'de 1770 - 2890 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 2221 ± 362 x 10^{-6} mm²/sn), b=750'de 1180 - 1930 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 1483 ± 242 x 10^{-6} mm²/sn), b=1000'de 887 - 1450 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 1115 ± 182x 10^{-6} mm²/sn) olarak hesaplandı. 2 malin nodülün b=300 değerinde ADC ölçümleri 2040x 10^{-6} mm²/sn ve 2820x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 2430±355 x 10^{-6} mm²/sn), b=500'de 1120x 10^{-6} mm²/sn ve 1760x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 1440±205 x 10^{-6} mm²/sn) b=750'de 815x 10^{-6} mm²/sn ve 1180 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 998±144 x 10^{-6} mm²/sn) b=1000'de 610x 10^{-6} mm²/sn ve 820 x 10^{-6} mm²/sn (ortalama 715±118 x 10^{-6} mm²/sn) olarak bulundu. Tüm b değerleri için, DAG'nin malin nodülleri saptamadaki duyarlılığı %50, özgüllüğü % 100 olarak belirlendi (Tablo18).

Tablo 18. B=300, 500, 750 ve 1000’de tespit edilen sınır değerlerinin duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri

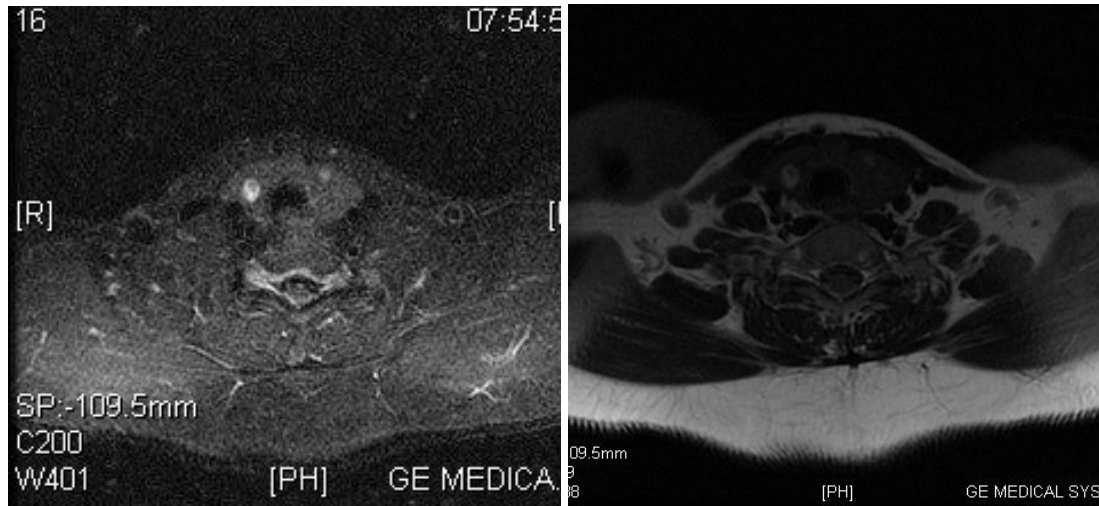
	Grup		Total
	malin	benin	
b=300, 500, malin	1	0	1
750, 1000 benin	1	24	25
Total	2	24	26

Duyarlılık	50,00%
Özgüllük	100,00%

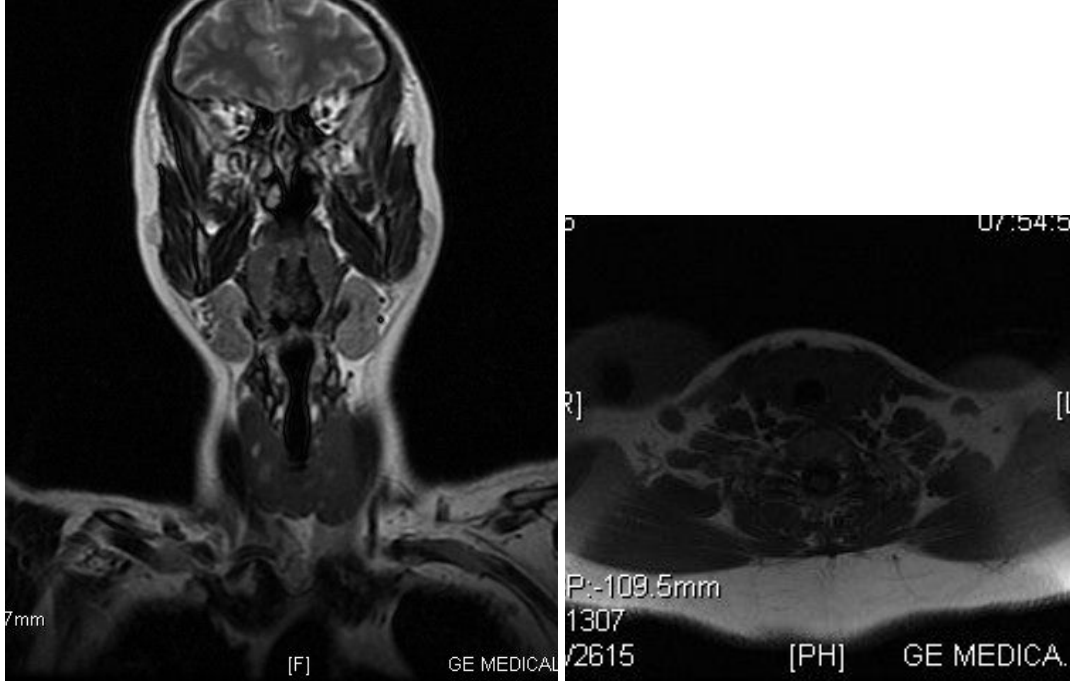
Normal görünümlü tiroid parankiminin değerlendirildiği 19 olguda ADC ölçümleri b=300 değerinde $2260-3130 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (ortalama $2664 \pm 418 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$), b=500 değerinde ise $1360-1880 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$ (ortalama $1544 \pm 252 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sn}$) olarak hesaplandı.

Olgu Örnekleri

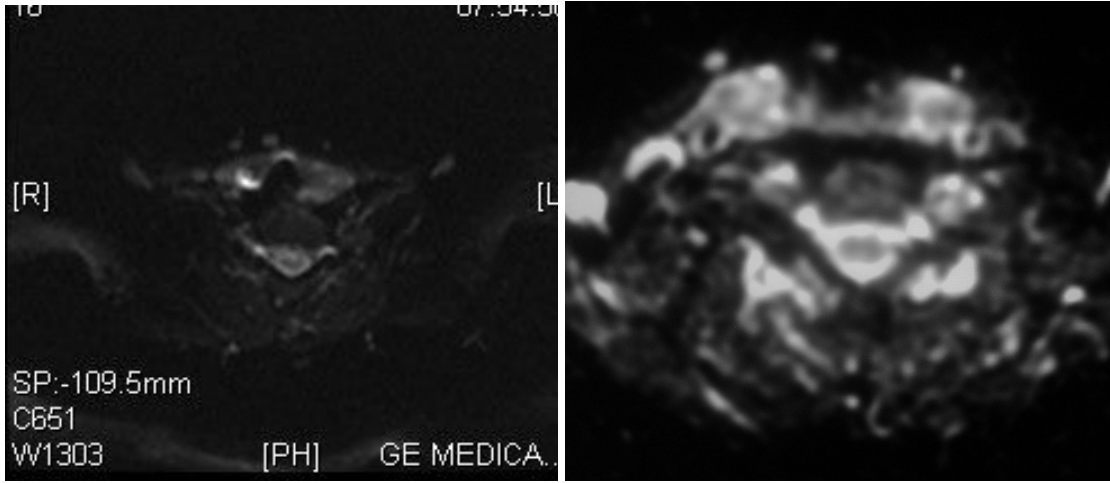
Olgu 1. 56 yaşında kadın olguda sağ tiroid lobda benin nodül



Resim 1 a, b. Sağ tiroid lobda aksiyel STIR (a) ve aksiyel T2A FATSAT (b) görüntülerde hiperintens nodül.

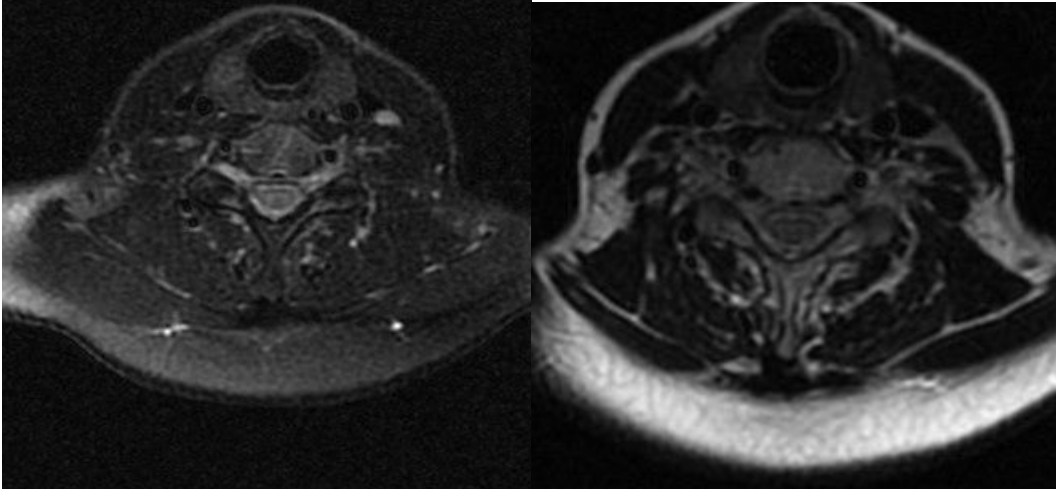


Resim 2 a, b. Sağ tiroid lobda koronal T2A frFSE (a) görüntülerde hiperintens ve aksiyel T1A FSE (b) görüntülerde izointens nodül.

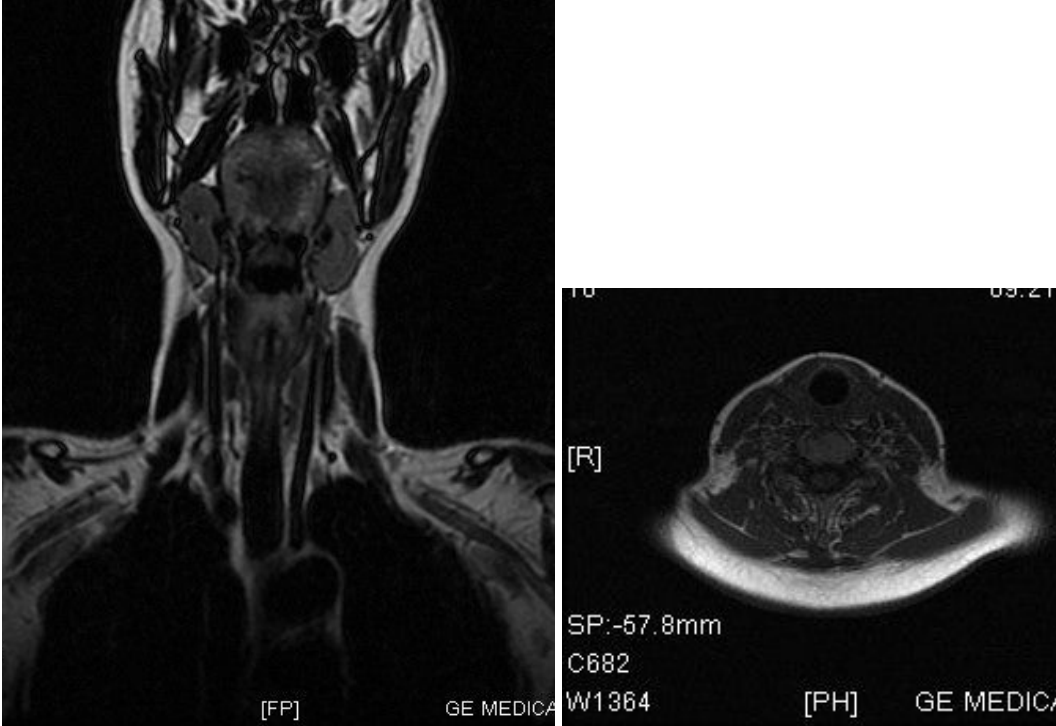


Resim 3 a, b. Sağ tiroid lobda aksiyel difüzyon ağırlıklı incelemede (a) hiperintens izlenen nodülün b=500 değerinde ADC değeri (b) $2400 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$.

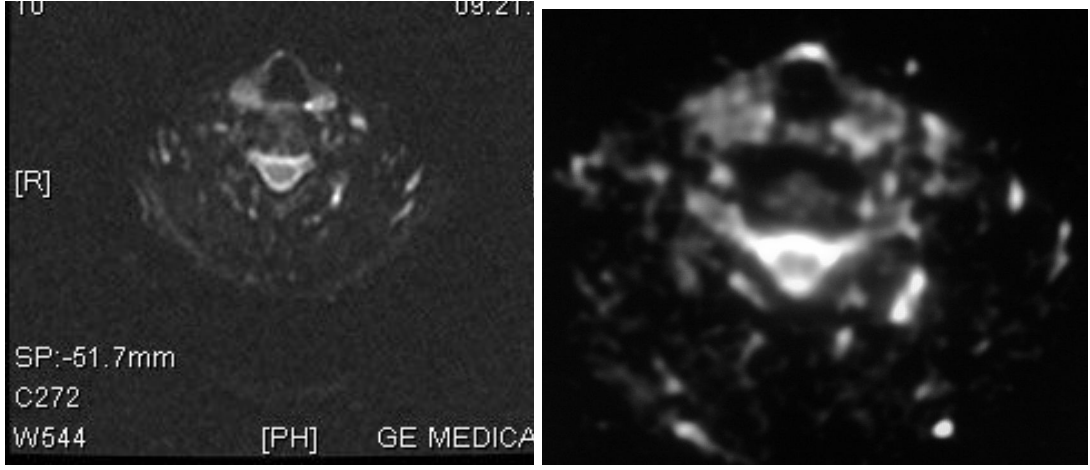
Olgu 2. 50 yaşında kadın olguda sağ tiroid lobda tiroid papiller ca



Resim 4 a, b. Sağ tiroid lobda aksiyel STIR hiperintens (a) ve aksiyel T2A FATSAT (b) görüntülerde izo-hiperintens nodül.



Resim 5 a, b. Sağ tiroid lobda koronal T2A frFSE (a) görüntülerde ve aksiyel T1A FSE (b)görüntülerde izointens nodül.



Resim 6 a, b. Sağ tiroid lobda aksiyel difüzyon ağırlıklı incelemede (a) hiperintens izlenen nodülün $b=500$ değerinde ADC değeri (b) $1120 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$.

TARTIŞMA

Tiroid hastalıklarının sıklığı bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksektir. Tiroid nodülü en sık görülen tiroid hastalığı olup kadınların %6,4'ünde, erkeklerin ise %1,6'sında izlenmektedir. Hayat boyunca tiroid nodülü gelişme riski %15 olarak rapor edilmiştir^{1,135,136}. Tiroid nodüllerinin %3-7 kadarının malin olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda malin nodüllerin tüm nodüllere oranı %7,6 olup bu değer literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sintigrafide tiroid nodüllerinin %85'i soğuk özellikte olup bu lezyonların %10-25'inde kanser gelişme riski vardır. Tüm nodüllerin %5'ini oluşturan sıcak nodüllerden kanser gelişme riski ise %1 olarak bildirilmiştir¹⁰². Sintigrafik incelemelerde tiroid kanserlerinin önemli bir kısmı hipoaktif olarak izlenmektedir. Çalışmamızdaki 2 malin nodülün 1'i hipoaktif olup bu durum malin nodüller için beklenen bir bulgudur. Bununla birlikte diğer malin nodülün hiperaktif olması literatürde de belirtildiği üzere çok nadir bir durum olup sintigrafik aktivite kriterinin kanser saptamada tek başına yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

US incelemede malin nodülleri saptamada kullanılan başlıca kriterler hipoekojenite, nodül sınırlarının belirsizliği, mikrokalsifikasyonlar ile intranodüler vaskülarite artışıdır. Ancak bu kriterler de malin-benin ayrımı için çoğu kez yetersiz kalabilmektedir¹³⁷. Çalışmamızda, yukarıda anılan kriterlerin tiroid nodül karakterizasyonundaki rolü araştırılmamış, MRG sonrası-İİAS öncesi amaca yönelik olarak yapılan US sırasında nodüllerin sadece ekojenite özellikleri kaydedilmiştir. İki malin nodül de literatür ile uyumlu olarak hipoekojen izlenirken benin nodüller değişik ekojenitelerde gözlenmiştir. Her ne kadar 2 malin nodül hipoekojen olsa da benin nodüllerin çoğunun da hipoekojen olması, literatürde de belirtildiği gibi, ekojenite kriterinin tek başına malin-benin ayrımında yeterince güvenilir olmadığını göstermektedir (Tablo 13). Aslında hiçbir US kriterinin tek başına maliniteyi işaret etmediği de bilinmektedir.

Literatürde tiroide yönelik DAG hakkında çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda tiroid nodüllerinin ADC ölçümleri farklı b değerleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Wang ve ark.¹³⁸ b=0, 500, 1000 sn/mm², Abdel Razek ve ark.¹³⁹ b=0, 250, 500 sn/mm², Tezuka ve ark.¹⁴⁰ b=0.01, 128.01, 288.02 sn/mm², Bozgeyik ve ark.¹⁴¹ ise b=100, 200, 300 sn/mm² değerlerini kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda en doğru sonuçlara ulaşmak amacıyla 4 farklı b değeri (300, 500, 750, 1000 sn/mm²) kullanarak

ADC ölçümleri gerçekleştirdik. Literatürdeki çalışmaların biri hariç tümünde malin nodüllerin ortalama ADC değerlerinin benin olanlardan düşük olduğu bulunmuşken, Schuller-Weiderkamm ve ark.'nın çalışmasında malin lezyonların ADC değerleri benin lezyonlardan yüksek olarak saptanmış, bu çalışmada kullanılan en yüksek b değerinin 800 sn/mm² olduğu dikkati çekmiştir¹⁴². Biz de çalışmamızda, ilgili literatürün büyük kısmı ile uyumlu olarak malin nodüllerin ortalama ADC değerlerini benin olanlara göre düşük olarak saptadık. Vücudun diğer bölgelerindeki malin lezyonlara yönelik gerçekleştirilen DAG çalışmalarında da genellikle malin lezyonların ADC değerlerinin benin olanlardan düşük olduğu gösterilmiştir⁶⁻¹⁴. Bu durum malin tümörlerin büyük çekirdek, multipl mikro-nukleolus ve intranükleer psödoinklüzyonlar içermesi nedeniyle hipersellülerite göstermesine bağlanmaktadır¹⁴³. Bu histopatolojik karakteristikler ekstrasellüler matriksi ve ekstrasellüler alandaki su protonlarının difüzyonunda azalmaya sebep olup ADC değerlerini düşürmektedir^{138,144}. Benin lezyonlarda ise su protonlarının normal/artan hareketlerine bağlı olarak daha yüksek ADC değerleri gözlenmektedir.

ADC ölçümlerine göre malin-benin ayrımı yapılabilmesi için sınır değerlerin belirlenmesi gerekmektedir. Literatürdeki çalışmalarda farklı b değerlerinde yapılan ADC ölçümlerinde malin-benin ayrımı için farklı sınır değerler elde edilmiştir. Örneğin Bozgeyik ve ark.'nın çalışmasında b=100 için 2.05×10^{-3} mm²/sn, b=200 için 0.65×10^{-3} mm²/sn, b=300 için ise 0.62×10^{-3} mm²/sn sınır değer olarak belirlenmiştir. Buna göre en yüksek duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri b=300 değerinde saptanmıştır¹⁴¹. Diğer çalışmalarda ise b değer değişikliklerinin duyarlılık ve özgüllük yüzdelerinde farklılık yaratmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da değişik b değerlerinde duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri aynı olup seçtiğimiz tüm b değerlerinde malin nodülleri saptama duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %100 olarak bulundu. İki malin nodülün bulunduğu çalışmamızda bu nodüllerden birinin ADC ölçümlerine göre benin olarak değerlendirilmesi duyarlılığın düşük çıkmasına yol açmıştır. Bunun nedeni nodülün boyutunun 1 cm'den küçük (7-8 mm) olması nedeniyle ROI'nin nodül sınırlarını aşıp normal tiroid parankimini de içermesi olabilir. Olgu sayısının çok az olması güvenilirliği azaltmasına rağmen daha büyük boyuttaki (15 mm) diğer malin nodül ile benin nodüllerin tamamının doğru olarak belirlenmesi,

çalışmamızdaki parametreler ile çok küçük olmayan nodüllerin değerlendirilmesi konusunda umut vermektedir.

Yukarıda da belirtildiği gibi literatürdeki çalışmalarda değişik b değerlerinde yapılan ADC ölçümlerinde farklı sınır değerler elde edilmiştir^{141,145}. Bu durum, MRG cihazlarının manyetik alan güçlerindeki farklılıklar (literatürdeki çalışmaların çoğu 1,5 Tesla cihaz ile gerçekleştirilmişken birinde 3 Tesla cihaz kullanılmıştır¹⁴⁶), seçilen DAG parametreleri (TE, TR, FOV, görüntüleme matrisi, kesit kalınlığı, atlama aralığı, NEX, b değerleri) ve ROİ ölçümlerinin kullanıcı bağımlı olması ile açıklanabilir. Bu yüzden tiroidin DAG ile optimum değerlendirilmesine yönelik ileride yapılacak çalışmalarda ortak standart parametrelerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tiroid nodüllerinin yanı sıra normal görünümlü tiroid parankiminden de ADC ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Düşük b değerlerinde yapılan ölçümlerde anlamlı sonuçlar elde edilebilirken yüksek b değerlerinde (b=750 ve 1000 sn/mm²) normal tiroid parankiminden ölçüm gerçekleştirilememiştir. Bu durum difüzyon fiziği ile ilişkilidir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde b=0 değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, b=1000 değerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır^{109,110}. Biyolojik dokulardaki ADC değerleri hem difüzyon hem perfüzyonu yansıtmaktadır çünkü voksel içerisindeki rastgele hareketler hem suyun moleküler difüzyonunu hem perfüzyon sonucu mikrosirkülasyonu içermektedir¹⁴⁷. Düşük b değerlerinde ADC değerini öncelikle perfüzyon belirler. Tiroid bezinin zengin kan akımına sahip olması ve buna bağlı yüksek perfüzyon nedeniyle düşük b değerlerinde ADC değerleri daha yüksek ölçülür. Yüksek b değerlerinde ise perfüzyonun ADC değerine katkısı belirgin azalmaktadır çünkü kapiller perfüzyon su difüzyonundan belirgin hızlıdır¹⁴⁷. Bundan dolayı difüzyona göre perfüzyonda belirgin sinyal kaybı gözlenmektedir. Yüksek b değerlerinde düşük sinyal/gürültü oranı nedeniyle ADC ölçümlerini değerlendirmek güçleşmektedir. Bu nedenle çalışmamızda parankime ait ölçümler düşük b değerlerinde elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada sağlıklı bireylerin tiroid parankimi ile benin ve malin nodülü bulunan hastaların normal görünümlü parankimleri karşılaştırılmış, arada anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada, b=300 değerinde sağlıklı bireylerde ölçülen tiroid parankim ADC'si $1.46 \pm 0.62 \times 10^{-3}$ mm²/sn iken, benin nodülü bulunan hastalarda normal parankim

ADC'si $1.17 \pm 0.46 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$, malin nodül bulunan hastalarda ise $1.09 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ 'dir¹⁴¹. Bizim çalışmamızda ise $b=300$ değerinde normal görünümlü parankim ADC'si $2.664 \pm 0.418 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ olarak diğer çalışmadan yüksek bulunmuştur. Normal tiroid parankimi ile ilgili bilinen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Tiroid nodüllerinin ADC ölçümleri ve sınır değerlerinin farklı olması ile ilgili daha önce tartışılan nedenlerin, normal tiroid parankimi ölçümlerini de benzer şekilde etkileyebileceği düşünülebilir. Bu nedenle tiroid parankimine yönelik yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

DAG ile malin olarak değerlendirdiğimiz ve patoloji sonucu da malin olan bir nodül sintigrafik incelemede hiperaktif olarak gözlenmiştir. Sintigrafiye göre değerlendirildiğinde malin düşünülmeyen bu olguda DAG sayesinde doğru tanıya gidilebilmiştir. DAG'ye göre benin düşünülen küçük boyutlu nodülün ise sintigrafik aktivitesi hipoaktif olarak izlenmiş olup patoloji sonucu da malinite ile uyumlu bulunmuştur. Yani çalışmadaki 2 malin nodülden biri DAG ile diğeri ise sintigrafi ile doğru tanı alırken her iki inceleme yöntemi 1'er malin nodülü benin olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızdaki nodül sayısının az olması ve sadece 2 malin nodülün bulunması nedeniyle DAG'nin tiroid nodüllerini değerlendirmedeki yeri konusunda önermede bulunmak çok uygun olmasa da, ADC ölçümünün optimal olarak yapılabildiği ve malin patoloji olarak düşünülen nodüllerde sintigrafi ve İİAS'ye gerek duyulmadan doğru tanıya gidilebileceği, DAG'de benin düşünülen nodüllerin ise, küçük bir olasılıkla malin olabilme özelliği nedeniyle tiroid sintigrafisi ve gerekirse İİAS sonuçları ile birlikte değerlendirilmesinin gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır:

1) DAG ile 8 mm'den küçük tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu nodüllerin bir kısmı parankimden ayırtedilemezken bir kısmında ise ROİ ölçümleri uygun şekilde gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle daha yüksek uzaysal rezolüsyona sahip olan manyetik alan gücü daha yüksek MRG cihazları ile yapılacak çalışmalar yararlı olabilir.

2) Çalışmamızda az sayıda nodül bulunması ve malin nodül sayısının çok az olması istatistiksel anlamlılığı azaltmaktadır. Bu nedenle daha çok sayıda nodül içeren geniş serili çalışmalar gerekmektedir.

3) ADC ölçümlerinde her ne kadar nodüllerin kistik kesimlerinden kaçınılsa da kistik alanların ADC değerlerini yükseltmesi nedeniyle küçük nodüllerde bulunan kistik alanlar kaçınılmaz olarak ölçümleri etkilemiş olabilir.

4) Baş ve boyunda EPI difüzyon görüntülemeye yatkınma, solunum ve kan akımı gibi hareket artefaktları ve duyarlılık artefaktı gibi teknik sorunlar ölçümleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Cihaz teknolojisinin yanı sıra sekans teknolojisinde sağlanacak gelişmeler, bu dezavantajın üstesinden gelebilir^{145,146}.

5) Nodüllerin kistik-solid komponentlerinin ayırımı sadece T2A MRG görüntüleriyle yapılamadığından ADC ölçümünü değerlendirecek olan hekimin işlem öncesinde aynı hastanın US'sini de gerçekleştirmesi gereklidir. US ile DAG incelemeleri farklı hekimler tarafından gerçekleştirilen olgularda yanlış sonuçlara varılabilmektedir.

6) Çalışmamızda normal görünümlü tiroid parankimine İİAS yapılmamıştır. US inceleme ile, parankim ekojenitesinde belirgin farklılığa yol açmamış tiroidit benzeri difüz parankimal hastalığı normal görünümlü tiroid parankiminden ayırt etmek her zaman mümkün olmadığından normal parankim ile ilgili değerlendirmelerimiz yanıltıcı olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda tiroid nodüllerinin malin-benin ayırımı konusunda DAG ile yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları farklılık gösterse de, ADC ölçümleri ve buna dayanarak elde edilen sınır değerlere bakılarak nodüllerde malin-benin ayırımının gerçekleştirilebileceği öne sürülmektedir.

Bizim çalışmamızda, seçilen farklı b değerlerinin tiroid nodülünü benin ya da malin olarak adlandırmada birbirleri ile farklılık göstermediği ancak malin nodüllerin ADC değerlerinin benin olanlara göre düşük olduğu, malin nodül sayısı yeterli olmadığından optimal değerlendirme yapılamamakla birlikte DAG ile malin olduğu öngörülen, özellikle 1 cm'den büyük nodüllerde malin hastalığın ön planda tutulması gerektiği, DAG ile benin lezyon öngörüsünde bulunan nodüllerin ise büyük olasılıkla benin olmakla birlikte, malin nodülün tam olarak ekarte edilebilmesi için ileri görüntüleme yöntemleri ve/veya İİAS ile değerlendirilmesinin uygun olduğu sonuçlarına varılmıştır.

Özellikle malin nodül sayısının fazla olduğu ve teknik parametrelerin uygun olarak kullanıldığı ek çalışmaların bu konudaki soru işaretlerini azaltacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Thompson NW. The thyroid nodule. Surgical management. In: Johnston IDA, Thompson NW, eds. Endocrine surgery. London: Butterworth. 1983;14-24.
2. Belfiore A, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. Am J Med. 1992; 93:363. Thomas A. Miller. Modern Surgical Care. Physiologic Foundations and Clinical Applications. 2nd edition St Louis Missouri: Quality Medical Publishing, Inc. 1998;1183-1197.
3. Thompson NW, Niasyama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current controversies. Curr Prob Surg. 1978; 15:1.
4. Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. London: Churchill, Livingstone. 1983; 63-74.
5. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Güneş & Nobel, Bursa 2008, 2.baskı.
6. Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F, Miano R, Strigari L, Simonetti G. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. J Exp Clin Cancer Res. 2004; 23:39-45.
7. Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G, Simonetti G. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. Anticancer Res. 2004; 24:4175-4179.
8. Manenti G, Squillaci E, Di Roma M, Carlani M, Mancino S, Simonetti G. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. Radiol Med (Torino). 2006 Dec; 111(8):1124-33. Epub 2006 Dec 20. English, Italian.
9. Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. Eur Radiol 2005; 15:71-78.
10. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplaner sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. Am J Roentgenol. 1998; 170:397-402.
11. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Shinozaki K, Nishie A, Asayama Y, Kahikara D, Matsuura S, Honda H. Usefulness of the calculated apparent diffusion coefficient value in the differential diagnosis of retroperitoneal masses. J Magn Reson Imaging. 2004; 20:435-442.

- 12.** Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion-weighted single shot echoplanar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34:620-626.
- 13.** Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostat cancer to differentiate malinant and benin peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20:654-661.
- 14.** Jennings D, Hatton BN, Guo J, Galons JP, Trouard TP, Raghunand N, Marshall J, Gilles RJ. Early responce of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotheraphy monitored with diffusion MÖRI. *Neoplasia* vol:4, no:3. 2002; 255-262.
- 15.** Odar IV. *Anatomi Ders itabı.* Ankara: Güneş Kitapevi. 1884; 52-53.
- 16.** Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomy of the thyroid gland in surgical anatomy and technique.* Springer-verlag. New York. 1995; 31-44.
- 17.** Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nevre in thyroid surgery. *Surgery.* 1987; 102:999.
- 18.** Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. *Surgical anatomy of the superior laryngeal nevre.* In Randolph GW ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands.* Philadelphia: W.B. Saunders. 2003; 300.
- 19.** Dere F. *Glandula thyroidea ve parathyroidea.* *Anatomi* 1990; 497-502.
- 20.** Dere F. *Anatomi Ders Kitabı.* Ankara: Güneş Kitapevi. 1994; 498-501.
- 21.** Snell RS. *The thyroid gland. Clinical Anatomy for Medical Students.* 3rd Edition. Boston: Little, Brown and Company. 1986; 128-138.
- 22.** Engin K., Acar H: *Tiroid Cerrahisi,* Ankara Yargıçoğlu Matbaası (1985).
- 23.** Kuran O: *Normal Anatomi İstanbul Formül Matbaası* (1980).
- 24.** Ashcraf MW Wenterla AJ. *Management of Thyroid Nodule Neck Surg* 1981; 3:216-227.
- 25.** Hilger AW. Thompson SD et al. *Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review.* *J Laryngol Otol.* 1995; 109:1124.
- 26.** Livolsi VA. *Developmental biology and anatomy of the tyroid, including the aberrant thyroid.* In *Surgical Pathology of the Thyroid.* Philadelphia: W B Saunders. 1990.

- 27.** Henry JF., Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external larengeal nerves. Clark OH, Duh QY(ed). Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders 1997; 2:8-14.
- 28.** Pelizzo MR, Protto A, Rubello et al. High prevalance of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benin thyroid disease. Tumor. 1990; 76:255.
- 29.** Mary C. Frates MD, Carol B Benson. Can Color Doppler Sonography Aid in the prediction of malinency of thyroid Nodules .J ultrason Med. 2003; 22:127-131.
- 30.** Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. Postgrad med. 1993;94; 81: 87-90.
- 31.** Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. JClin Endocrinol 1970; 31:457.
- 32.** Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu ŞW, et. al.: Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch Intern Med 1984; 144:1169-73.
- 33.** Guyton CA: Textbook of medical physiology. Seventh edition, W.B.Saunders Company.1986; 44.
- 34.** Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota, 1935-1967. Mayo Clin. Proc. 1970; 45:586.
- 35.** Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi. 2001; 95-98.
- 36.** Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG: Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 90:747-756.
- 37.** Björkman U. Ekholm R. Biochemistry of thyroid hormone formation. In Greer MA(ed) : The thyroid gland. New York, Raven. 1990; 83-125.
- 38.** Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med. 1994; 331:847.
- 39.** Burrow GN. Thyroid hormone biosynthesis. In Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R (eds): Thyroid Function and Disease. Philadelphia. WB Saunders.1990; 11-40.
- 40.** Franklyn JA. Thyroid hormone action. In Wheeler MH, Lazarus JH, eds. Diseases of the Thyroid: Pathophysiology and Management. London: Chapman and Hill. 1994; 29.

- 41.** John R, Lazarus JH. Hormone measurements. In Wheeler MH, Lazarus JH (eds): Diseases of the Thyroid: Pathophysiology and Management. London: Chapman and Hill. 1994; 107-115.
- 42.** Jones KE, Chin WW,. Differential regulation of thyroid hormone receptor mRNA's by thyrotropin releasing hormone. *Endocrinology*. 1991; 128:1763.
- 43.** Hennemann G, Docter R et al. Thyroid hormone production, transport and metabolism. In Wheeler MH, Lazarus JH eds. Diseases of the Thyroid. Pathophysiology and Management. London. Chapman and Hill. 1994; 21-27.
- 44.** O 'Leary R, O 'Connor B. Thyrotropin releasing hormone. *J Neurochem*. 1995; 65:953.
- 45.** Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209.
- 46.** Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. *Radiology* 1969; 92: 812.
- 47.** Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. *Endocrinol Rev* 1981; 2: 87-101.
- 48.** Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo. 1988; 1315-1340.
- 49.** Kaynarođlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ.(ed). Temel Cerrahi 2.baskı Ankara; Güneş kitabevi. 1996; 15:1523-1524.
- 50.** Guyton AC: Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi Fizyoloji 3.baskı. İstanbul; Nobel/W.B.Saunders. 1989; 2:1293-1309.
- 51.** Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. *Am L Clin Pathol*. 1935; 5:103.
- 52.** Perimutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med*. 1956; 255:65.
- 53.** Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during gigh resolution parathyroid ultrasonography. In Mederios Neto G, Gaitan E eds. *Frontiers of thyroidology*. Vol 2. New York: Plenum Pres. 1986; 1309-1312.
- 54.** Fukunaga FH, Yatani r. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*. 1975; 36:1095.

- 55.** Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In De Groot LJ eds. Radiation associated thyroid carcinoma. New York: Grune and Stratton. 1977; 122-135.
- 56.** de Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. Arch Intern Med 1990; 150:1422-7.
- 57.** Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al.: Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in management of nodular thyroid disease. The Am Surgeon 1993; 59:415-8.
- 58.** Hamming JF, Gosling BM, Vansteenis GJ, et al.: The value of fine needle biopsy in patient with nodular thyroid disease divided to in groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med 1990; 150:113-6.
- 59.** Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74(2):231-5.
- 60.** Retetoff S, Harrison J, Karanfilski, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. N Engl J Med. 1975; 292:171.
- 61.** Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. N Engl J Med. 1976; 294:1019.
- 62.** Crile G, Esselstyn CB, Hawk WA. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. N Engl J Med. 1979; 301:997.
- 63.** Klinik Tiroid. Prof.Dr.Hüsrev Hatemii Taylan Kabalak, Gürbüz Erdoğan Aralık 2001 İstanbul.
- 64.** Erdoğan G. Tiroid Neoplazileri Endokrinoloji Ed: Koloğlu S.S. Medikal Network Ankara 1996; 277-293.
- 65.** Erdoğan G. Endemik ve Nonendemik Basit Guatr, Klinik Bilimlere Giriş 6.Ed: Candan İ, Erdoğan G, An Tıp AŞ Yayınları Ankara 2000; 117-135.
- 66.** Erdoğan G. Tiroid neoplazileri: Klinik endokrinoloji. An Tıp AŞ.
- 67.** Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Cancer Cytopatology 1999; 87:299-305.
- 68.** Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. Arch Surg. 1995; 130:892.

- 69.** Plail RO, Burney HJR, Glazer G, et al. Adenomatous Polyposis, An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 1987; 74:377.
- 70.** Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986; 8:255.
- 71.** De Groot, LJ Lersen PR Herneman G(eds). *The Thyroid neoplasia in the Thyroid and its Disease.* 1996; 635.
- 72.** Kendall LW, Condon RE: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *The Lancet* 1969; 1071-3.
- 73.** Gfarib H, Goellner JR, Zinmeister AR, et al.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Annals of Internal Med* 1994; 101:25-8.
- 74.** Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.*1993; 328:553. David C.Sabiston, Jr., H.Kim Lysterly. *Textbook of Surgery.* 15th edition. W.B. Saunders Company. 1997; 629-637.
- 75.** Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107.
- 76.** Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroidscintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 (Suppl2):425-438.
- 77.** Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003; 24:102-132.
- 78.** Duren M: *Tiroid Kanseri.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2005.
- 79.** Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al (Grouped'Etudes des Tumeurs a Calcitonine [GETC]). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size.
- 80.** Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, et al. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid.* 1999; 9:943-947.
- 81.** Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogenemutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res.* 1997; 47:168-178.
- 82.** Hegedüs L: Thyroid Ultrasound. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001; 30(2):339-360.

- 83.** Tunçbilek A: Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi, Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. İşgör A(ed) Birinci basım, İstanbul 2000: 169-180.
- 84.** James EM, Charboneau JW, Hay ID. The thyroid, In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. Diagnostic ultrasound. St Louis: Mosby, Yearbokk. 1991; 507-523.
- 85.** Luigi Solbiati, Giorgio Rizzatto, J.William Charboneau. Ultrasound of Superfisial Structures: High Frequencies, Doppler and Interventional Procedures 1995: 51-77.
- 86.** Solbiati L, Cioffi V, Ballaratti E. Ultrasonography of the Neck. Radiol Clin North Am 1992; 30:941-954.
- 87.** Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. Ultrasound Quart 1994; 12:21-43.
- 88.** James EM, Charboneau JW. High-frequency (10 MHz) thyroid ultrasonography. Semin Ultrasound, CT, MR 1985; 6:294-309.
- 89.** Haber RS, 2000 Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. Endocr Pract 6: 396-400.
- 90.** Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malinancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:1941-1946.
- 91.** Tessler FN, Tublin ME. Thyroid sonography: current aplications and future directions. IJR 1999; 173:437.
- 92.** Tuncel E, Adapınar B. Doppler Fiziği. Renkli Doppler Ultrasonografi Kongre Dergisi, Nevşehir 1997; 2:1-13.
- 93.** Tuncel E. Klinik Radyoloji. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri. 1994; 72-102.
- 94.** Tuncel E, Adapınar B: Doppler US fiziği. V. Ulusal Ultrasonografi Kongresi Doppler kurs kitabı, Bursa 1995; 1-13.
- 95.** Aytaçlar S: Doppler: Temel fizik prensipler, teknik gelişmeler, artefaktlar. XVII. Türk Radyoloji Kongresi Renkli Doppler US Kitabı, İstanbul 2000; 5-20.
- 96.** Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. Birinci baskı. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri. 1998; 101-107, 188-196, 232-244.
- 97.** Hagen- Ansert SL. Thyroid gland anatomy. Diagnostic Ultrasonography. Mosby Inc 2006: 395-405.

- 98.** Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11:2411-2424.
- 99.** Silverman PM, Newman GE, Korobkin M. Computed tomography in the evaluation of thyroid disease. *Am J Radiol* 1984; 897-902.
- 100.** Yousem DM: Parathyroid and thyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1996; 6(2):435-459.
- 101.** Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N. Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thallium-201 scintigraphy. *AJNR* 1993; 14:1051-1057.
- 102.** Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH: Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocr Res* 2003; 29(1):9-15.
- 103.** De Groot LJ: Thyroid neoplasia, *Endocrinology Vol. I. Third ed.* De Groot et al. (Eds). Grune & Stratton 1995; 834-54.
- 104.** Hamburger JI: Clinical exercises in Internal Medicine Thyroid Disease. Vol.I W.B Saunders Comp. Philadelphia. 1978.
- 105.** Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y: Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. *Acta Med Okayama* 2004; 58(2):75-83.
- 106.** Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, Chopra MK, Kashyap R: Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute Tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004; 29(9):534-537.
- 107.** Bigsby RJ, Lepp EK, Litwin DE, Wilkinson AA, Matte GG: Technetium 99m penta-valent dimercaptosuccinic acid and thallium 201 in detecting recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Can J Surg* 1992; 35(4):388-392.
- 108.** Edelman R, Zlatkin MB, Hesseluk JR. *Clinic Magnetic Resonance Imaging.* In: Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition; 233-249
- 109.** Szabo BK, Apselin P, Wiberg MK, Bone B. Dynamic MR imaging of the breast analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol.* 2003 Jul; 44:379.

- 110.** Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic Accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233:830-849.
- 111.** Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, De Bruhl N, Basset LW. In Vivo Diffusion-Weighted MRI of the Breast: Potential for Lesion Characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:693-704.
- 112.** Caruso G, Attard M, Caronia A ve ark. Color Doppler measurement of the blood flow in the inferior thyroid artery in patienth with autoimmun thyroid disease. *Eur J Radiol* 2000 Oct; 36(1):5-10.
- 113.** Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration of thyroid. *Endocr Pract* 1995; 1:410-417.
- 114.** Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
- 115.** Rifat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. *Am FAM Physician* 1994; 50:785.
- 116.** Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto rgw, Menesez S. The role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995; 39:898-904.
- 117.** Bleichrodt RP, Vermey A, Piers DA. Early and dlayed TI-201 imaging. Diagnosis of patients with cold thyroid nodules. *Cancer* 1987; 60:2621-2623.
- 118.** Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
- 119.** Thompson W N: Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. *Current surgery* 1983; 40:255-259.
- 120.** Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance , assesment and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707-735.
- 121.** Meier CA: Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Bailliere's Clinical endocrinology and Metabolism* 2000; 14(4):559-575.
- 122.** Belfiore A, Rosa GL: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001; 30(2):361-398.
- 123.** Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223-238.

- 124.** Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987; 31:587-590.
- 125.** Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995; 1:410-417.
- 126.** Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223-238.
- 127.** Pacini F, De Grooth LJ. Thyroid neoplasia. In: De Grooth LJ, Jameson LJW, ed: *Endocrinology* 4th ed. Philadelphia: WBSaunders. 2001; 1541-1566.
- 128.** Emerson CH, Farwell AP. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. IN: Braverman LE, Utiger RD, ed : *Werner and Ingbar's. The Thyroid* 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000; 578-589.
- 129.** Livolsi VA. Pathology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed: *Werner and Ingbar's. The Thyroid* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000; 488-511.
- 130.** Oertel JC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 15:541-557.
- 131.** Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *The New England Journal Of Medicine Review* 1993; 328:553-559.
- 132.** Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12- year experience with 11000 biopsies. *Clin Lab Med.* 1993; 13: 699-709.
- 133.** Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Coscio GD, Miccoli P, Pinchera A. Routine Measurement of Serum Calcitonin in Nodular Thyroid Diseases Allows the Preoperative Diagnosis of Unsuspected Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:826-829.
- 134.** Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Coscio GD, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *J Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; 89:63-168.
- 135.** Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69:537-540.

- 136.** Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24:934-941.
- 137.** Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11:2411-2424.
- 138.** Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220:621-30.
- 139.** Abdel Razek, Soliman N, Elkhammary S, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16:1468-77.
- 140.** Tezuka M, Murata Y, Ishida R, et al. MR imaging of the thyroid: correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17:163-69.
- 141.** Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahpaz F, Ogur E. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 2009; 51:193-198.
- 142.** Schueller-Weidekamm C, Kaserer K, Schueller G, Scheuba C, Ringi H, Weber M, Czerny C, Herneth A.M. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30:417-22.
- 143.** Oertel YC, Oertel JE. Diagnosis of malignant epithelial thyroid lesions: fine needle aspiration and histopathologic correlations. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2:377-400.
- 144.** Anderson JR. Tumours. L General features, types and examples. IN: Anderson JR (ed) *Muir's textbook of pathology.* 20th edn. Edward Arnold, London. 2001; 12:1-49.
- 145.** Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:563-68.
- 146.** Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, et al. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values:early experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:40-44.
- 147.** Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- msn: milisaniye
mm: milimetre
cm: santimetre
gr: gram
µg: mikrogram
sn: saniye
DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
US: Ultrasonografi
İİAS: İnce iğne aspirasyon sitolojisi
A: Arteria
V: Vena
TSH: Tiroid stimulan hormon
T4: Tiroksin
T3: Triiodotironin
I: Iyot
ATPase: Adenozin trifosfataz
MIT: Monoiyodotironin
DIT: Diiyodotironin
TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TRH: Tirotropin serbestleştirici hormon
TPO: Tiroid Peroksidaz
Tg: Tiroglobulin
MTK: Medüller tiroid kanseri
MEN: Multiple endokrin neoplazi
Pg/ml: pikogram/mililitre
FD: Doppler şifti
F: Transducer frekansı
C: Sesin yumuşak dokulardaki hızı
V: Akım hızı
Q: Ses demetinin hareketli ortam yüzeyi ile yaptığı açı
RI: Rezidiv indeksi
PI: Pulsalite indeksi

AI: Akselarasyon indeksi
AZ: Akselarasyon zamanı
RDUS: Renkli doppler ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı tomografi
RAİ: Radyoaktif iyot
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
Tc: Teknesyum
Tl: Talyum
MIBI: Methoxy-isobutyl-isonitrile
Ga: Galyum
DMSA: Dimerkaptosüksinik asit
MNG: Multinodüler guatr
IVCM: Intravoksel coherent motion
IVIM: Intravoksel incoherent motion
ADC: Apparent diffusion coefficient
BOS: Beyin omurilik sıvısı
J: Birim alandan her saniyede geçen partikül sayısı
 ΔC : Partikül konsantrasyon gradiyenti
D: Difüzyon katsayısı
d: Partiküllerin yol aldığı uzaklık
 Δt : Zaman aralığı
S(t): Sinyal düşüşü
A(t): Sinyal atenüasyon faktörü
So: Azalmamış, başlangıçtaki net sinyal
Slo: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya $b=0$ iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi
Sl: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi
b: Difüzyon duyarlılık faktörü
sn/mm²: saniye/milimetre'nin karesi
 γ : Giromanyetik sabit
G: Gradyentin magnitudü
 δ : Gradyentin süresi
 Δ : İki gradiyent pulsu arasındaki süre
RF: Radyo frekans

SE: Spin eko
STE: Spin turbo eko
SSFP: Steady-state free precession (Bir MRG tekniği)
EPI: Eko puls indeksi
PTK: Papiller tiroid kanseri
FSE: Fast spin eko
TE: Time of eco (Eko zamanı)
TR: Time of repetation (Tekrarlama zamanı)
FOV: Field of view (görüntüleme alanı)
NEX: Number of excitations (Görüntü oluşturmak için faz-kodlama steplerinin kaç kere kullanıldığını tanımlar.)
FATSAT: Yağ baskılı
STIR: Short tau inversion recovery
IR: Inversion recovery
ROI: Region of interest (ilgilenilen alan)
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
ROC: Reveiver operating characteric

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Tiroid bezi Anatomisi	11
Şekil 2. Normal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi.	37
Resimler	
Resim 1. Aksiyel STIR ve T2A FATSAT görüntülerde benin nodül	51
Resim 2. Koronal T2A frFSE ve aksiyel T1A FSE görüntülerde benin nodül	52
Resim 3. Aksiyel Difüzyon ve ADC görüntülerde benin nodül	52
Resim 4. Aksiyel STIR ve T2A FATSAT görüntülerde tiroid papiller ca	53
Resim 5. Koronal T2A frFSE ve aksiyel T1A FSE görüntülerde tiroid papiller ca	53
Resim 6. Aksiyel Difüzyon ve ADC görüntülerde tiroid papiller ca	54

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa no
Tablo 1. Öykü ve fizik muayenede malin tiroid hastalığı düşünülen durumlar	19
Tablo 2. Tiroid US inceleme endikasyonları	21
Tablo 3. US'de malinite açısından değerlendirilen risk faktörleri	22
Tablo 4. Tiroid sintigrafisi kullanım alanları	27
Tablo 5. İİAS'de kuşkulu lezyonlar	36
Tablo 6. Tiroid nodüllerinin klinik-patolojik sınıflandırılması	38
Tablo 7. Benin Tiroid Tümörleri	40
Tablo 8. Malin Tiroid Tümörleri	41
Tablo 9. Çalışmamızdaki nodüllerin patolojik sonuçlarına göre gruplandırılması	47
Tablo 10. Nodüllerin Sintigrafik Aktivitesi	47
Tablo 11. Nodüllerin Ultrasonografik Görünümü	47
Tablo12. Nodüllerin sintigrafik bulgularıyla patoloji sonuçlarının karşılaştırılması	48
Tablo13. Nodüllerin ultrasonografik görünümüyle patoloji sonuçlarının karşılaştırılması	48
Tablo 14. B-300 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları	49
Tablo 15. B-500 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları	49
Tablo 16. B-750 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları	49
Tablo 17. B-1000 için ROC eğrisinin kriter değerleri ve koordinatları	50
Tablo 18. B=300, 500, 750 ve 1000'de tespit edilen sınır değerlerinin duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri	51