

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGNİTE ŞÜPHESİ İLE BİYOPSİ PLANLANAN TİROİD
NODÜLLERİNİN ELASTOGRAFI VE DİFÜZYON MR İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK
KORELASYONU**

Dr. Seda AKSOY

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ

ISPARTA-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışması boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, iyi ve kötü günümde her zaman destek olan ve yol gösteren danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Bumin DEĞİRMENCİ'ye, Prof. Dr. Meltem ÇETİN'e, Doç. Dr. Mustafa KAYAN'a, Yrd. Doç. Dr. Recep Aykut AKTAŞ'A, iyi ve kötü günlerde birbirimize destek olarak çalıştığımız fedakar asistan arkadaşlarıma, varlıklarıyla işimizi kolaylaştıran tüm teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarımıza,

Her zaman desteğini arkamda hissettiğim sevgili eşim Fatih AKSOY'a, tezimin hazırlanması aşamasında hayatımıza katılan ve varlığıyla bana güç veren canım kızıma ve beni yetiştirip bu günlere gelmeme vesile olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda AKSOY

Isparta - 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi ve Patolojileri	3
2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji	3
2.1.2. Histoloji	4
2.1.3. Fizyoloji	5
2.1.4. Nodüler Tiroid Hastalığı.....	6
2.1.5. Malign Neoplazmlar	7
2.1.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	11
2.2. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri	12
2.2.1. Ultrasonografi	12
2.2.2. US Elastografi.....	17
2.2.3. Manyetik Rezonans	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	41
ÖZET.....	52
SUMMARY	53
OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	54
KAYNAKLAR	58

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

US	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ADC	: Apperent diffusion coefficient
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
BMI	: Vücut kitle indeksi
PACS	: Görüntü arşiv sistemi
MTC	: Medüller tiroid kanseri
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globülin
MDT	: Monoiyodotirozin
DDT	: Diiyodotirozin
TSH	: Tiroksin stimülan hormon
T3	: Triiyodotirozin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
Hz	: Hertz
dB	: Desibel
EPI	: Ekoplanar görüntüleme
Z	: Akustik impedans
CW	: Sürekli dalga (Continious Wave)
PW	: Atımlı dalga (Pulsed Wave)
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
PRF	: Atım tekrarlama frekansı (Pulse repetition Frequency)
B	: Sıkışma esnekliği modülü (Bulk Modulus)
V	: Hacim
P	: Basınç
d	: yansıtıcı yüzeyin dalga boyu
Y	: Elastisite sabiti (Young Modülü)
σ	: Possion oranı
μ	: Rijitlik katsayısı (Shear modulus)
ROI	: İlgi alanı (Region of Interest)

SI	: Gerinim oranı (Strain Index)
SE	: Spin eko
GE	: Gradient eko
FT	: Fourier transformasyon
RF	: Radyofrekans
B0	: Manyetik alan gücü
EC	: Elastik kontrast
W	: Salınım frekansı
IR	: İnversion recovery
SR	: Satürasyon recovery
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
NPD	: Negatif prediktif değer
PPD	: Pozitif prediktif değer
KHz	: KiloHertz
KPa	: Kilo paskal
λ	: Dalga boyu
b	: Uygulanan manyetik değişimin gücü
f	: frekans

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid nodülü nedenleri.....	6
Tablo 2. AJCC'nin tiroid kanser evrelemesi	8
Tablo 3. Nodül Elastisite skorlaması.....	29
Tablo 4. Nodüllerin histopatolojik sonuçlarının yaş ve nodül hacmine göre dağılımları	31
Tablo 5. Benign ve malign nodüllerin cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 6. Benign ve malign nodüllerin ekojenitelerine göre dağılımı.....	32
Tablo 7. Benign ve malign nodüllerin sınırlar yapılarına göre dağılımı	32
Tablo 8. Nodüllerin mikrokalsifikasyon varlığına göre dağılımları.....	33
Tablo 9. Benign ve malign nodüllerin lokalizasyonuna göre dağılımı	33
Tablo 10. Benign ve malign nodüllerde tiroid bezi total volüm ortalamaları	33
Tablo 11. Nodüllerin elastisite skorlarına göre dağılımı	34
Tablo 12. Benign ve malign nodüllerin ortalama gerinim oranı değerleri.....	35
Tablo 13. Nodüllerin gerinim oranı kesim değerine göre dağılımı	35
Tablo 14. Benign ve malign nodüllerin ADC değerleri	36
Tablo 15. ADC kesim değerleri için duyarlılık ve özgüllük oranları.....	38
Tablo 16. Nodüllerin ortalama gerinim oranları ile ADC değerleri arasındaki ilişki.....	38
Tablo 17. Elastografideki renk skorları ile ADC değerleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo 18. Benign ve malign nodülleri olan hastaların ortalama T3, T4 ve TSH değerleri.....	39
Tablo 19. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda hipertansiyon sıklığı	40
Tablo 20. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda diyabet sıklığı	40
Tablo 21. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda sigara kullanım sıklığı.....	40
Tablo 22. Benign ve malign nodülleri olan hastaların ortalama BMI değerleri.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nodül elastisite skorlamasının şematik gösterimi	29
Şekil 2. Nodüllerin gerinim oranlarının ROC eğrisi	35
Şekil 3. Benign ve malign nodüllerin b400 ADC değerleri.....	37
Şekil 4. Benign ve malign nodüllerin b800 ADC değerleri.....	37

1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri oldukça sık rastlanan ve popülasyonda palpasyonda yaklaşık %4, ultrasonografi (US) ile yaklaşık %67 oranında saptanan lezyonlardır (1). Tiroid nodüllerinin %5-15'i malign olmakla birlikte çoğunluğu benigndir (2).

Ultrason tiroid lezyonlarının saptanmasını sağlayan en sensitiv yöntemdir(3). Malign tiroid nodüllerinde sonografik bulguların etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yardımcı bazı sonografik bulgular olsa da, hiçbiri tek başına malignite tanısının konulmasını sağlayamamaktadır (4-6).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodülünün tanısında US'den sonra en sık başvuru olan tanı yöntemidir. 1-1.5 cm'den büyük ya da US incelemesinde maligniteyi işaret eden bulgulara sahip olan nodüllere maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır (6, 7). Özellikle ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin tanısında en iyi yöntem kabul edilir (8).

Elastografi dışarıdan bası uygulayarak dokuların elastisitesini değerlendirmeyi sağlayan yeni bir yöntemdir ve tiroid nodüllerinin sertlik derecesini ölçerek malign benign ayrımında kullanılabilir (9-15). Bu teknik, kompresyon ile yumuşak dokuların sert dokulara göre daha kolay deforme olması esasına dayanır (16, 17). Tıpkı diğer US yöntemleri gibi, ucuz, kolay erişilebilir ve gerçek zamanlı olması, iyonizan radyasyon içermemesi, noninvaziv olması, uygulanmasının kolay olması ve kısa sürmesi önemli üstünlükleridir. Dokuların esnekliklerinin elastografi ile ortaya konulabileceği 1980'lerin başından beri bilinmesine rağmen, elastografi son 10 yılda görüntüleme alanında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunun sebebi, bilgisayar ve US teknolojilerinin son yıllarda hızla gelişmesi ve pratikte kullanılabilir hale gelmiş olmasıdır. US-elastografinin meme, prostat, lenf nodu lezyonlarının tanısında başarıyla uygulanabildiği daha önce çeşitli çalışmada gösterilmiştir (13-15, 18).

Bugüne kadar tiroid kanserlerinin tanısında Manyetik Rezonans (MR) görüntülemenin rolü ile ilgili çok az bilgi elde edilmiştir (19, 20). Rutin T1A ve T2A MR görüntüleme tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sınırlı rol oynar.

Nodüllerin malign-benign ayrımını yapamaz ve nodüllerin fonksiyonel durumunu değerlendiremez (21, 22). Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAG), benign dokuları malign dokulardan ayırma potansiyeline sahip, radyasyon maruziyeti olmayan noninvaziv bir yöntemdir (23). Son iki dekada DAG, sadece santral sinir sistemi lezyonlarında değil aynı zamanda kemik iliği patolojileri, lenf nodları ve karaciğer tümörleri gibi ektranöral dokularda da invivo tümör karakterizasyonunda yardımcı bir tanı aracı haline gelmiştir (23, 24).

Malign veya benign dokulardaki karakteristik yapısal değişiklikler DAG'de sinyal değişikliklerine sebep olur ve bu görünür difüzyon katsayısı (ADC) denen bir değer hesaplanması suretinde ölçülebilir. ADC, doku spesifik difüzyon kapasitesini yansıtan objektif bir parametredir. Dokuların karakterizasyonunda ve terapötik izlemede tanı ölçütü olarak kullanılmaktadır (25, 26).

DAG, ADC (apparent diffusion coefficient) değerleri arasında önemli farklılıklar bulunan malign ve benign baş boyun tümörlerinin karakterizasyonunda da kullanılmaktadır (27, 28).

Bu çalışmada ultrasonda malignite açısından şüpheli bulunarak İİAB yapılması planlanan hastalarda, biyopsi öncesi nodüllere elastografi ve difüzyon MR ile değerlendirme yapılarak, elastografi skoru, MR ADC değeri ve histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişki araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Patolojileri

2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji

Tiroid bezi, boyunda larinks ve trakeanın yanlarında yerleşmiş iki lob ve trakea önünde iki lobu birbirine bağlayan istmus bölümünden oluşan bir salgı bezidir. Tiroid bezi insan vücudundaki en büyük endokrin bezdir. Tepesi tiroid kıkırdak ortası hizasında, alt kenarı 5.-6. trakea halkası düzeyindedir. Loblar tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Yan lobların arka iç yüzleri yukarıda larinks (tiroid ve krikoid kıkırdaklar), aşağıda trakea ve özofagusla komşudur. Tiroidi önden omhyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları örter (29).

Toplumun yaklaşık %25'inde piramidal lob olarak adlandırılan ve hiyoid kemiğe kadar uzanan bir parçası daha gözlenir (30). Nadiren tiroid bezi ektopik gelişim gösterebilir. Genellikle sağ taraf olmak üzere, %7 oranında bir lob diğerinden küçük olabilir, ya da %1.7 oranında sadece bir lob bulunabilir (31, 32). Varyasyonlar tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ile ilgilidir. Küçük ve patolojik yerleşimli aksesuar bezlerin lokalizasyonu, foramen çekumdan başlayan göçün yönü ile ilgilidir. Lateral lobların superiorunda ya da istmusta bulunabilirler. Kist veya fistül şeklinde varyasyonlar da olabilir ki bunlar, tiroglossal duktusun kalıntısından meydana gelir, 1:3000 oranında lingual tiroid gelişebilir (31, 33, 34).

Tiroid glandının kanlanması iki çift arterden sağlanır. Superior tiroidal arter, ana karotis arterinden ya da eksternal karotis arterinden, inferior tiroidal arter ise, subklaviyan arterden kaynaklanır ve kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. Venleri bezin ve trakeanın önünde bir ağ oluşturur. Bu ağdan kan, üst, orta ve alt tiroidal venler aracılığıyla, internal juguler vene ve subklaviyan vene taşınır.

Tiroid bezinin lenfatik drenaj, esas olarak internal juguler lenf bezlerine olur. Üst kutup ve istmusun mediali superior grup lenf bezlerine, alt kutup inferior grup lenf bezlerine drene olur. Daha sonra, pretrakeal ve paratrakeal lenf bezlerine dökülürler (34).

Doğumda ortalama 1.5 gr ağırlığında olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek erişkinde ortalama 17-20 gr ağırlığına ulaşır. Bazı kaynaklara göre 20 ila 30 gr ağırlığındadır (31, 33, 34). İyot yetersizliği olan bölgelerde ise, daha ağırdır. Kadınlarda biraz daha büyüktür ve gebelikte de hacmi artar (33).

İyot yetersizliğinde bez aşağı (bazı olgularda substernal) ve arkaya doğru büyür, bezin üst bölümü sterno-hyoid kası ile sınırlandırıldığı için yukarıya doğru büyümesi genellikle engellenir (35, 36).

Tiroid bezi, embriyolojik gelişim sırasında ilk kez farinksin tabanında, tüberkulum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekumu oluşturacak noktada bir epitelyal proliferasyon olarak görülür. Daha sonra, tiroid bezi faringeal barsağın önünden iki loblu bir divertikulum şeklinde aşağıya doğru göç eder. Bu göç sırasında, bez dile tiroglossal kanal denilen dar bir kanal aracılığıyla bağlanır.

2.1.2. Histoloji

Tiroid bezi içte kendine ait bir kapsül, dışta visseral fasyayla çevrelenmiştir. Kapsülü bez içine uzanarak psödolobülasyona yol açar (29). Tiroid bezinin yapısı zengin bir bağ dokusu ile bu doku içine yerleşmiş foliküllerden oluşmaktadır. Foliküller 100-300 µm çapındadır. Onbeş-otuz tiroisit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir. Her lobülde ortalama 2-40 folikül vardır. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir. Foliküler yapı çoğunlukla kübik epitelyum hücrelerinden oluşur. Ancak bu hücrelerin tipi metabolik aktivite arttıkça hücreler uzar ve prizmatik görünüm kazanır. Foliküllerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu aköz protein yapıda kolloid ile doludur.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A,B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapılması ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B

hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapılması ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır (37, 38).

2.1.3. Fizyoloji

Tirositlerden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), parafoliküler C hücrelerinden ise kalsitonin salgılanır. T3 ve T4, ön hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH)'nin kontrolü altındadır. Tiroid stimüle edici hormonun kan seviyesinin yükselmesi T3 ve T4 salınımını arttırırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (negatif feed-back). Tiroid stimüle edici hormonun salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH – Tirotropin salgılatıcı hormon)'nin kontrolü altındadır. Tirotropin salgılatıcı hormon hipotalamustaki paraventriküler nöronlarda sentezlenir ve bu nöronların aksonları ile medial eminesteki pleksusa taşınır ve portal ven aracılığı ile hipofize ulaşır (39).

Tiroksin salgılatıcı hormon (TRH), alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopresin TSH salınımını uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları TSH salınımına baskılayıcı etki yapar. Tiroid stimüle edici hormonun salınımı belirli bir ritm içindedir. Sağlıklı insanda uykudan birkaç saat önce yükselmeye başlayarak uykuda en yüksek düzeye ulaşır, sabaha doğru ise azalarak öğlen en düşük düzeye iner. Buna sirkadiyen ritm denir(40).

Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerinin iyodinasyonu sonucu monoiodotirozin (MDT) ve diiodotirozin (DDT)'den oluşur. Monoiodotirozin ve DDT tiroglobuline (Tg) bağlı olarak foliküldeki kolloid içerisinde bulunur. İki DDT molekülünün birleşerek T4 veya bir DDT ile bir MDT'in birleşerek T3 oluşturma zamanlaması tam bilinmemekle birlikte bu reaksiyona coupling reaksiyonu denir (41).

Tiroid hormonların yapımı gastrointestinal yolla alınan iyoda bağımlıdır. Günlük iyot ihtiyacı 100 ile 200 µgr arasında değişir. Diyet ile alınan iyodun büyük

kısmı idrar ve bir kısmı da karaciğerden salınan safra ve diğer hücrelerin içinde olacak şekilde gaita ile atılır (41).

Plazmaya geçen T3 ve T4'ün büyük kısmı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Triiyodotironin ve T4'ün sırasıyla %0.2'lik ve %0.02'lik kısmı plazmada serbest halde bulunur ve dokuda etkin olan esas kısmı oluşturur. Tiroid hormonları albümin, transtiretin (Tiroksin bağlayan prealbümin - TBPA) ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile taşınır. Tiroid hormonlarının taşınmasında afinitesi en yüksek olan taşıyıcı protein TBG'dir. T3 TBG'ye bağlanma afinitesi T4'e göre daha azdır ve T3 dokuya T4'e göre daha çabuk geçer ve dokuda etkin kısmı oluşturur (41).

2.1.4. Nodüler Tiroid Hastalığı

Tiroid tümörleri en sık rastlanan endokrin neoplazmlardır. Prevalans yaş ile lineer olarak artmakta ve spontan nodül oluşumunda her yıl yaklaşık %0.08 oranında artış olmaktadır. Tiroid nodül oluşumu ve büyümesi altında yatan mekanizma tam aydınlığa kavuşmamasına rağmen nodüller kadınlarda, yaşlılarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda ve iyot eksikliği endemik bölgelerde yaşayanlarda daha sık gözlenmektedir. TSH ve IGF-I gibi lokal büyüme faktörleri ve tiroid hücrelerindeki intrinsek sellüler heterojenite, tiroid nodüllerinin büyümesi ile ilişkili bulunmuştur (42). Tiroid nodülü nedenleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Tiroid nodülü nedenleri

Sık Nedenler	Nadir nedenler
• Kolloid Nodül (Benign hiperplastik)	• Granülatöz Tiroidit
• Kist	• Enfeksiyonlar
• Lenfositik Tiroidit	• Kanser
• Benign Neoplazm	• Foliküler Karsinom
• Folliküler Neoplazm	• Anaplastik Karsinom
• Hurthle Hücreli Tümör	• Medüller Karsinom
• Kanser	• Metastatik Kanser
• Papiller Karsinom	• Lenfoma

Klinik açıdan palpable tiroid nodüllerinin %5'inden azında malign gelişim saptanır. Tiroid kanser insidansı yaklaşık 100.000 kişide her yıl 4 yeni vakadır. Malign potansiyeli olan nodüllerin öykü ve dikkatli fizik inceleme ile birlikte,

laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve en önemlisi İİAB ile araştırılması gerekir (42).

Öyküde benign hastalığı düşündürecek özellikler; ailede hashimoto tiroiditi, benign tiroid nodülü veya guatr öyküsü, hipotiroidi veya hipertiroidi semptomları, nodüle eşlik eden ağrı veya hassasiyet olması.

Öyküde tiroid kanserini düşündürecek özellikler; yaşın 20'nin altında veya 70'in üstünde olması, erkek cinsiyet, çocukluk ya da ergenlik döneminde bıyuna radyasyon uygulanması, disfaji, dispne, ses kısıklığı, ailede tiroid kanseri veya tip 2 multiple endokrin neoplazi öyküsü, çevre dokulara fiksasyon, lenfadenopati, nodül boyutunun artması.

Laboratuvar;

Tiroid kanserli hastalarda serum TSH düzeyi anormallikleri nadiren gözlenmektedir. Üst limitin on katından daha yüksek bir tiroglobulin düzeyi tirozosikoz yokluğunda, tiroid kanseri için şüphelidir. Ancak nodüler tiroid hastalığında rutin tiroglobulin ölçümü veya medüller tiroid kanseri (MTC) açısından kalsitonin ölçümleri maliyet etkin görülmemektedir (42).

Foliküler Adenom

Foliküler adenom, foliküler hücre diferansiyasyonu gösteren benign, kapsülle çevrili bir tümördür. En sık gözlenen tiroid neoplazmıdır. Otopsi materyalinde %4-20 oranında izlenir. Tümör genellikle soliterdir ve iyi sınırlı fibröz kapsülü vardır. Adenomlar yavaş büyür ve genellikle semptom vermezler. Ultrasonografik görüntü genellikle solid olup, kanama olduğunda kistik veya mikst yapıyı yansıtabilir. Tiroid fonksiyonları genellikle normaldir. İİAB ile adenomun sitolojik yapısı saptanır. Hücre yapısı şüphe uyandıran olgularda cerrahi uygulanması önerilmektedir. Foliküler adenomların çeşitli alt grupları ve sitolojik varyantları vardır (42).

2.1.5. Malign Neoplazmlar

Tiroid bezinde kanser, erkekte kanserlerin %6, kadınlarda %1.6'sını oluşturmaktadır. İyi prognozu nedeni ile kanserden ölümlerin erkeklerde ancak %0.16'sını, kadınlarda ise %0.24'ünü teşkil etmektedir. Son yıllarda tiroid kanser

insidansında özellikle kadınlarda artış gözlenmesine rağmen mortalite her iki cinste de azalmıştır. İnsidanstaki artış tanı tekniklerindeki gelişme ile azalmış mortalite ise erken tanı, tedavideki gelişmeler ve anaplastik tiroid kanserindeki azalma ile ilgili görülmektedir (42).

Tiroid kanseri halen nedeni anlaşılammakla birlikte kadınlarda daha sıktır. Bunda hormonal faktörlerin rolü açığa kavuşmamıştır. Pubertedeki kızlarda ve artan gebelikler ile tiroid kanserinde artış olduğu gözlenmiştir. Çevresel faktörler muhtemelen tirotropin stimülasyonu ile etkili olmaktadır. İyot kullanım düzeyi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki çelişkilidir. İndiferansiye tiroid kanserleri için iyot yetersizliğinden bahsedilmekte, medüller tiroid kanserinde genetiğin etkii olduğu kabul edilmektedir. Tiroid kanseri riskini artıran farmakolojik bir ajan veya toksin henüz bulunmamıştır. Çocukluk ve ergenlik döneminde uygulanan eksternal radyasyon ise tiroid kanserine yol açtığı kanıtlanan tek risk faktörüdür (42) .

Tiroid kanserlerinin %80 gibi büyük bir bölümü diferansiye olup daha genç ve orta yaşlılarda görülürler. Bunlar oldukça yavaş bir seyir gösterirler. İndiferansiye tiroid kanserleri ise genellikle ileri yaşlarda oluşurlar ve gelişmeleri çok hızlıdır. Medüller tiroid kanserleri daha çok orta yaşlarda görülmektedir (42).

Tablo 2. AJCC'nin tiroid kanser evrelemesi

EVRE	PAPİLLER / FOLİKÜLER		MEDÜLLER	ANAPLASTİK
	< 45 yaş	>45 yaş		
I	MO	T1	T1	-
II	M1	T2-T3	T2-T4	-
III	-	T4 veya N1	N1	-
IV	-	M1	M1	HERHANGİ

T: Primer tiroid: tümörünün boyutu, T1: <1 cm, T2: 1-4 cm, T3 >4cm, T4: ektratiroidal invazyon

N: Bölgesel LN metastazı, NO: yok, N1:var

M:Uzak metastaz, MO: yok, M1: var

Papiller Tiroid Kanseri

Papilla oluşumu ve/veya kendine özgü nükleer değişiklikler ile karakterize, foliküler hücre diferansiasyonu gösteren ve tiroidin en sık gözlenen malign epitelyal tümörüdür. Diferansiye foliküler hücre tiroid kanserlerinin %50-90'ını oluşturmaktadır. Çapı 1 cm'den küçük olanlar mikrokarsinom olarak adlandırılırlar. Otopsi materyallerinde mikrokarsinom oranı %36'ya ulaşmaktadır(42).

Papiller tiroid kanserinin lenfatik invazyona kuvvetli eğilimi vardır. Tiroid içine ve bölgesel lenf bezlerine invaze olur. Lenfatik yolla akciğerlerde bilateral yaygın metastaza neden olabilir(42).

Papiller tiroid kanserinde RET/PTC 1 onkogeninin yaklaşık %30 oranında bulunduğu saptanmıştır. Onkogenin tümörün agresif histolojik özellikleri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir(42).

Papiller tiroid kanseri her yaşta görülebilirse de en sık 30-50 yaşları arasında ve %60-80 oranında kadınlarda gözlenir. Tümörlerin çoğu 1-4 cm arasındadır. Papiller tiroid kanserinin %95'ten fazlası histolojik olarak erken dönemdedir. Tanı sırasında hastaların üçte birinde klinik lenfadenopati vardır. Yaşı 17'nin altındaki hastalarda lenf bezi tutulumu %90'ı bulabilmektedir. Hastaların çoğu evre I (%60) ve evre II'de (%22) başvurmuştur. Yaşlılarda daha malign ve invaziv seyredir. Tiroid fonksiyonları genellikle etkilenmez. Lezyon sintigrafik olarak hipoaktif karakterdedir. Genellikle solid nodül şeklinde olmakla birlikte bazen kistik yapıda olabilirler. Lezyonların %90'ı kapsülsüz olup çevre dokulara invazyon gösterirler(42).

Papiller tiroid kanserinde mortalite yaklaşık %5-10 civarındadır. Tanı sırasında 50 yaşın üstünde olanların, erkeklerin, tümör çapı 4 cm'den büyük olanların, tiroid içinde ve dışında invaziv karakter gösteren ve diferansiasyonu kötü olanların prognozu daha kötüdür(42).

Foliküler Tiroid Kanseri

Tiroidin, foliküler hücre diferansiasyonu gösteren ancak papiller kanserin tanınan özelliklerini taşımayan malign bir epitelyal tümördür. En sık 40-50 yaş grubunda görülür. Kapsül, damar ve komşu tiroid dokulara invazyon yapar. Papiller kanserden daha agresiftir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık rastlanır. Papiller tiroid kanserine oranla boyutları daha büyüktür ve evresi daha yüksektir. Başvuruda hastaların %5-20'sinde uzak organ metastazı saptanır. Osteolitik metastazlar hastalığın ilk bulgusu olabilir(42).

Mikroskobik olarak eğer hücrelerin %75'ten fazlası hurtle hücreler tarafından oluşturuluyorsa, bu lezyon hurtle hücreli kanser olarak sınıflandırılır. Bu kanser 60 yaş grubunda görülmektedir ve postoperatif nüks daha fazladır(42).

Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik kanser tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Genelde 60 yaşın üzerinde ve daha çok kadınlarda gözlenir. Komşu dokulara hızla invaze olarak tüm vücuda metastaz yapabilmektedir. Kapsülü yoktur, tiroidin şeklini bozarak etraf dokulara yayılır ve yer yer taş kadar sert bir yapı oluşturur. Deri, kas, sinir, damar, larinks ve özofagus invazyonu sıktır. Çoğunlukla ilk tanıda cerrahi tedavi sınırını geçmiştir. Tanı İİAB ile kesinleştirilir. Tanıdan sonra ortalama sağ kalım 1-2 aydır(42).

Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri, tiroid malign tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Tiroidin C hücrelerinden kaynaklanan ve kalsitonin salgılayan bir tümördür. Kadınlarda ve 40 yaş üstünde daha sıktır. Tümör sporadik veya %20 ailesel formda olabilir. Ailesel form daha erken ortaya çıkar, genellikle bilateraldir ve prognozu daha iyidir. MEN (Multiple Endokrin Neoplazi) 2A'da birlikte hiperparatiroidi ve feokromasitoma; MEN 2B'de ise birlikte feokromasitoma, ganglionöromlar, multipl mukozal nöromlar ve atipik yüz görünümü gözlenmektedir. Medüller tiroid kanserli hastalarda karsinoid sendrom ve cushing sendromu da olabilmektedir(42).

Genelde parafoliküler hücrelerin anatomik lokalizasyonuna denk düşen tiroid bezinin üst 2/3'ünde yerleştiği görülür. Bu kanser hızlıca perikapsüler alana ve lokal lenf nodlarına ilerler. Aynı zamanda kan yolu ile akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapabilir. Genel olarak 10 yıllık survey %65 civarındadır(42).

Primer Malign Lenfoma

Tiroid lenfoması, tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Hemen hemen tüm tiroid lenfomaları, B hücre kökenlidir. Hashimoto tiroiditi varlığında, tiroid lenfoma riski, nodüler guatra göre 60 kat fazladır. Anaplastik kanseri hatırlatacak şekilde hızlı büyüyen tiroid kitlesi görülür (42).

Metastatik Tiroid Tümörleri

Tiroid bezine metastaz insidansı otopsi serilerinde %1.25- 24 arasındadır. En sık olarak böbrek, akciğer, meme, özofagus ve uterus kanserlerinin metastazları gözlenmektedir. Bu hastalar genellikle terminal dönemdedir. Kötü prognoza rağmen agresif cerrahi ve medikal yaklaşım hastaya az da olsa yararlı olabilir (42).

2.1.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Günümüzde tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid kanseri konusunda başvurulacak ilk tetkik olmuştur. Sensitivitesi %83-99, spesifitesi %70-90 arasında değişmektedir. Yalancı negatif ve pozitif sonuçlar %1-5 oranında gözlenmektedir(42).

Yeterli bir tiroid İİAB örneğinin en az 5-6 grup iyi korunmuş 10-15 hücre içermesi gerekmektedir. Hücreler benign, şüpheli veya yetersiz ve malign olarak sınıflandırılır. Papiller tiroid kanseri tanısı yaklaşık %100 sensitivite ve spesivite ile konulabilmektedir. Ancak foliküler tiroid kanseri tanısında bu tekniğin sensitivitesi %8'e kadar düşebilmektedir (42).

Persistan yetersiz İİAB'lerinin yaklaşık %50 neoplastik olma olasılığı vardır. Bunlarda akın takip veya nodülün cerrahi eksizyonu önerilir (42).

Sitoloik olarak malign özellikler gösteren ve şüpheli tüm nodüller cerrahiye verilmelidir. Diğer cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır;

1. Takip boyunca büyüyen nodüller
2. 4 cm'nin üstünde ve tekrarlayan hemorajik kistler
3. Bası yapan büyük guatrlar
4. Çocuklukta radyoterapiye maruz kalmış, tek veya multiple nodüller
5. İİAB ile tam tanı konulamayan olgular

2.2. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri

2.2.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, halen tıptaki en önemli en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. US görüntüleri kesitsel ve gerçek zamanlı olarak elde edilmektedir. BT ve MR ile karşılaştırıldığında daha ucuz ve kolay taşınabilir özelliğindedir. Ayrıca hastaya bilinen bir risk oluşturmamaktadır.

Tüm ses dalgaları hızla titreşen cisimlerden çıkmaktadır. Saniyedeki titreşim sayısına frekans denir. Sesin frekans ölçüsü Hertz'dir ve 1 Hertz saniyedeki titreşim sayısını gösterir. Normal insan kulağı tarafından işitilebilen sesler 20-20 bin Hertz arasındadır (1000 Hz=1 kHz, 1000 kHz=1 MHz). Bu sınırın üst ve altındaki değerlere infra veyaultrasonik sesler denir. Tıpta tanısal olarak kullanılan sesin frekansı 2-15 MHz arasındadır (43-45).

Ultrason ses dalgasının dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi bir frekansı ve amplitüdü vardır. Birim zamanda (sn) tekrarlayan dalga tepesi sayısına frekans denir. Bir dalga biriminin tamamlanma süresine de periyot adı verilir. Dalga boyu ile frekans ters orantılıdır. Sesin frekansı arttıkça ses demeti kolime olur (daralır), penetrasyon yeteneği azalır ancak oluşacak görüntünün rezolüsyonu artar (43, 44, 46).

Ses Dalgasının Oluşumu

Görüntülemeyi sağlayan ultrason ses dalgaları pulslar (vurular) halinde transdüser denen aletlerde üretilir. Genel olarak transdüser enerjinin bir formunu başka bir forma çeviren alet olarak tanımlanır. Ultrason transdüseri ise elektrik enerjisi ve ultrason dalgaları (mekanik enerji) arasındaki çevrimi sağlar. US transdüserlerinin en önemli komponenti piezoelektrik maddelerdir. Bunlar elektrik enerjisi ile mekanik titreşim ve mekanik titreşim ile de elektrik sinyali oluştururlar. Buna piezo-elektrik olay denir. Piezoelektrik madde olarak kullanılan en bilinen madde kuartz'dır. Ancak günümüzde kurşun zirkonat-titanat kristalleri kullanılmaktadır. Piezoelektrik elemana elektrik uygulandığında titreşir ve ultrasonik ses dalgası oluşumunu sağlar. Gönderilen eko yansıyor tekrar piezoelektrik elemana döndüğünde onu titreştirir ve elektrik sinyallerine dönüştürür (44, 46).

Akustik İntensite

Ultrason pulsunun kesitsel ünite alanı başına düşen gücü olarak tanımlanır. Birimi Watt/cm^2 veya mWatt/cm^2 'dir.

$$I = \text{Power (w)} / \text{Alan (cm}^2\text{)} = I (\text{W/cm}^2)$$

Yoğunlaştırılmış ve odaklanmış bir ultrason demeti, aynı güce sahip ancak adaha geniş bir alana yayılmış ultrason demetine göre daha yüksek intensiteye (yoğunluğa) sahiptir. İntensite ayrıca ultrasona maruziyet sonucu ortaya çıkan biyoetkilerle de ilişkilidir(43, 44).

Akustik Empedans

Ultrason puslarından eko oluşumu, gelen ultrason pulsunun dokudaki yapılar ile etkileşimi sonucu meydana gelir. Bu etkileşimin birçok tipi vardır. Hepsinde önemli olan dokuya ait bir özellik olan akustik empedans (Z)'tır. Akustik empedans, ortamın sesin yayılımına gösterdiği direnç olarak tanımlanır ve ortamın yoğunluğu, sesin ortam içindeki hızına bağlıdır(43, 44).

$$Z = d (\text{kg} / \text{m}^3) \times (\text{m/sn}) = Z (\text{kg} / \text{m}^2 \cdot \text{sn})$$

Ses Dalgasının Doku İle Etkileşimi

Ses dalgası akustik empedansı değişmeyen bir doku içerisinde ilerlerken yönünde durmaksızın devam edecektir. Eğer yayıldığı ortamın akustik empedansından farklı bir ortamla karşılaşır, bu iki ortamın arayüzeyinde 3 farklı durum ortaya çıkabilir:

- Yansıma (refleksiyon)
- Geçiş veya kırılma (transmission/refraksiyon)
- Saçılma (scattering)

Transdüserden çıkan ultrason pulsu birbirinden akustik empedansları farklı olan iki doku arasındaki arayüze geldiğinde, bir kısmı yansır, bir kısmı da bu arayüzeyi geçerek hasta içerisinde daha derine ilerler.

Eğer geliş açısı belli açı değerinin altındaysa ekonun daha düşük düşük intensitedeki bir kısmı açısı değişerek ilerler. Bu olaya kırılma denir. Eğer ses hızı

ikinci ortamda daha yüksek ise kırılma açısı geliş açısından daha fazla olacaktır. Eğer ultrason pulsu yansıtıcı yüzeye geniş açıda gelirse ve bu açı değeri kritik açının üzerinde ise tamamen yansır. Bu sınırdaki kırılma oluşmaz. Eğer dokular arasındaki arayüzey düzensizse eko değişik açılarda diffüz olarak yansıtılacaktır. Bu durumda da ayna yansımaları ile karşılaştırıldığında saptanan eko intensitesi azalacaktır. Eğer ultrason pulsunun dalga boyu yansıtıcı yüzeyden büyükse ($d < \lambda$) saçılma meydana gelir. Bu da ultrason pulsunun birbirinden farklı açılarda yansımalarına neden olur. Bu diffüz yansıma sırasında, saptanan eko intensitesi oldukça azalır. Fakat bu durumda da gelen ultrason puls açısı ne olursa olsun bir miktar eko transdüser tarafından saptanacaktır. Saçılma frekans ile doğru orantılıdır(43, 44, 47).

Atenüasyon

Ultrason pulsları doku içerisinde ilerlerken intensiteleri azalır, yani atenüe olur. Atenüasyonun nedeni yansıma ve saçılmaya bağlı olarak pulstaki intensitenin azalması, ses demetinin diverjansı ve sürtünme benzeri kayıplardır. Bu kayıplar puls tarafından indüklenen osilatuar doku hareketinden kaynaklanır ve mekanik enerjinin ısı enerjisine dönüşümüne neden olur. Lokalize ısınmaya bağlı enerji kaybına absorpsiyon denir ve ultrasonda en önemli atenüasyon kaynağıdır. Dokudaki atenüasyon desibel/cm/MHz cinsinden ifade edilir(43, 44).

Sesin Demet Yapısı ve Uzanımı

Normalde kulağımız tarafından duyulan sesin dalga boyu cm'ler düzeyindedir. Dalga boyu böyle uzun olan sesin bir ortamdan yayılımı kaynaktan bağımsız olup, küreseldir. Frekans artırılıp dalga boyu küçüldükçe ses dalgaları konik yayılım göstermeye başlar. Frekans daha da artırılırsa, ses dalgaları kaynak düzeyine dik demetler halinde yayılım gösterir. Konik ve demetsel yayılımda demet içindeki enerji dağılımı homojen değildir. Transdüserden çıkan ses hiçbir zaman ışık fotonu gibi doğrusal olmayıp, dışa doğru açılan yapraklar gibidir. Ses dalgaları arasında oluşan etkileşimler sonucu ses intensitesi değişik alanlarda artar veya azalır. Transdüserden çıkan ses dalgalarının oluşturacağı alan ses cephesi (wavefront) olarak adlandırılır. Bu cephenin iki önemli bölümü vardır:

Near Field (yakın alan): Fresnel zonu olarak da bilinir. Transdüserin yakın tüp şeklinde olan kesimi oluşturur. İleri derecede kolime edilmiş yüksek intensiteli ses

dalgalarını içerir. Ses demetinin lineer olarak seyrettiği alandır. En iyi görüntü rezolüsyonu (aksiyel-lateral) bu zonda sağlanmaktadır

Far Field (uzak alan): Fraunhofer zonu olarak da bilinir. Transdüserden uzak kalan kesimi oluşturur ve diverjans gösteren, ancak çok daha uniform intensiteli ses dalgalarını içerir. Bu alanda ses demeti paralellliğini kaybetmekte ve yelpaze gibi açılmaktadır. Rezolüsyonu daha düşüktür.

Near field ve far field uzunluğu kullanılan transdüserin boyutu ve frekansı ile ilişkilidir(44, 45, 47).

Rezolüsyon

Rezolüsyon birbiri ile yakın komşulukta iki ayrı doku veya organa ait arayüzeyin ayırt edilebilmesi yeteneği olarak tanımlanır. Ultrasonografide üç ayrı rezolüsyon tipi vardır(46, 47):

- Aksiyel Rezolüsyon: ses dalgası doğrultusundaki rezolüsyondur. Ses dalgasının ilerleme yönünde yer alan ve yakın komşuluk içindeki iki ayrı dokunun net sınırlarla ayrılabilmesi özelliği olarak tanımlanabilir
- Lateral Rezolüsyon: Ses dalgasının doğrultusuna göre dikey düzlemdeki rezolüsyondur. Ses dalgasının ilerleme doğrultusuna göre dil olarak yer alan ve yakın komşuluk içindeki iki ayrı dokunun ayırt edilebilme özelliği olarak tanımlanır.
- Azimuth veya Elevasyonel Rezolüsyon: Ses demeti veya transdüser dik planda, kesit kalınlığına denk gelen rezolüsyondur. Lateral ve elevasyonel rezolüsyon aksiyel rezolüsyona göre çok daha zayıftır.

Transdüserler

Çevirici olarak türkçeleştirilebilecek olmakla birlikte günlük pratikte prob şeklinde tanımlanırlar. Elektrik enerjisinin ses enerjisine ve tersine ses enerjisinde elektrik enerjisine dönüşümünü sağlarlar(44, 45). Probu oluşturan yapılar:

- Aktif eleman piezoelektrik kristallerdir. Bu kristale alternatif şehir akımının uygulanması ile ultrasonik ses dalgaları elde edilir. Alternatif şehir akımının hızla değişken özelliği kristal içindeki iyon dengesinin aynı

yönde hızla değişmesine, bu ise kristalin elektrik akımının yönü ile uyumlu olacak şekilde kompresyon ve ekspansiyon göstermesine, alternatif elektrik akımına eş frekansta ses dalgası oluşumuna neden olur. Kristal boyutu elde edilmek istenen dalga boyunun yarısı kadar olmalıdır.

- Transdüserlerin aktif kristal elemanının hemen önünde onunla aynı paralel strüktürel yapıya sahip akustik refleksiyon yüzeyleri bulunur (matching layer). Bu yüzeyler oluşturulacak ultrasonik sesin şiddetini arttırabilmek ve dönen dalgalar ile rezonans sağlayabilmek amacıyla genellikle dalga boyunun yarısı veya dörtte biri kalınlığında ardarda dizilmiş yapılardır.
- Kristali koruyucu özelliği yanısıra ses dalgalarının transdüser içinde dağılımını engelleyen, kristalin hızla harekete geçebilmesi veya durdurulabilmesini sağlayan durdurucu-koruyucu madde (backing material) bulunur.
- Probun kolaylıkla el ile tutulabilmesini sağlayan dış koruyucu (housing)
- Transdüserlere elektrik akımını ulaştıran ve ekolara ait bilgileri bilgisayara götüren bağlantı sistemi (connector).

Ekonun Elde Edilmesi ve Sinyalin İşlenmesi

Ultrasonografide iki ayrı tip dalga kullanılır(43, 44, 47). Süreğen dalgalar (continuous wave = CW) ve vuruşlu-tetiklemeli dalgalar (pulsed wave = PW).

- I. Continuous Wave, basit doppler cihazlarında bulunur. Bu cihazlarda iki ayrı kristal bulunur. Biri süreğen ultrasonik ses dalgaları oluştururken, diğeri ynsıyan ses dalgalarını algılar.
- II. Pulsed Wave, günümüz konvansiyonel ultrasonografi teknolojisinde ve diğerk tekniklerde kullanılmaktadır. Bu tip cihazlarda kristal sadece 1 mikrosaniye boyunca yaklaşık birkaç sikluluk vibrasyon yaptıktan sonra kalan 999 mikrosaniyelik sürede dönen ekoyu algılamak için beklemektedir (delay time). Bu orana vuru tekrarlama sıklığı (puls repetition frequency = PRF) denir.

Böylece hareketsiz doku ve organlara ait görüntüler elde edilir. Elde edilecek görüntüler;

- Vertikal bir aksta horizontal nitelikli dikeyler halinde ise, A-Mod (amplitude)
- Süreğen bir grafik halindeyse, M-Mod (motion)
- Değişik intensitelerdeki parlak noktalar halindeyse, B- Mod (brightness) denir.

2.2.2. US Elastografi

Elastografi, dokuların esneklik özelliklerini ortaya koyarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Dokuların, üzerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen ultrasonografi tabanlı bir görüntüleme yöntemidir(48, 49).

Palpasyon ile doku ve organların esneklik ve sertlik özelliklerinin değerlendirilmesi oldukça nesnel olup, doku ve organlarda yer kaplayan lezyonların tespit edilebilmesi için her zaman yeterli olmamaktadır. US-elastografinin ilk ortaya çıkma amacı, meme, prostat, tiroid gibi palpasyon ile muayenenin çok önemli olduğu yüzeysel dokularda B-mod incelemenin benzer ekojenite nedeniyle gözden kaçırdığı lezyonları saptamak olmuştur. Patolojinin normal dokuya göre daha sert olması ve dıştan uygulanan basınca daha az esneme ve yer değiştirme ile cevap vermesi ilkesine dayanarak geliştirilen yöntem bu nedenle dijital parmak da denilmektedir. Zamanla tekniğini geliştirilmesi ile birlikte tıpta kullanım alanı da benign-malign kitle ayırımından başka alanlara doğru genişleme göstermiştir. Günümüzde MR ve US-elastografi kullanılmakta olup, US-elastografi daha yaygın olarak klinik kullanımdaki yerini almıştır(50, 51).

US Elastografi Fiziği

Doku ve organlar, viskoelastik, anizotropik ve sıkıştırılmaz özelliklere sahiptir. Dışarıdan uygulanan yüklenmelere de bu visköz ya da elastik özelliklerden hangisi daha ağır basıyorsa ona göre cevap verirler. Visköz yapıya sahip olanlar, vücut içerisinde dışarıdan uygulanan bası etkisini dağıtıp azaltmak gibi çeşitli

fonksiyonlar için özelleşmişlerdir. Elastik olanların vereceği cevap ise sahip oldukları matematiksel hesaplamalar kullanarak hesaplanan esneklik katsayısı ile orantılı olarak değişmektedir(52, 53).

Esneklik katsayısı: Esneklik katsayısı, eksternal güç uygulandığında bir maddenin deforme olma eğiliminin matematiksel ifadesidir. Esneklik katsayısı, en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiğinden günümüzde *Young'ın katsayısı* (*Young modülü*) olarak da bilinmektedir. Birimi Pascal (N/m²) dir(54).

Gerinim (ϵ) : F / A 'dan hesaplanır.

$$F/A = Y \Delta L/L$$

F: Uygulanan kuvvet

A: Kesit alanı

Y: Young modülü. Doku bağımlı elastisite sabiti. Birimi N/m

ΔL : İlk ve son boy arasındaki farkı

L: Boy

Birim yüzeye uygulanan kuvvete *stres*, meydana getirdiği bağıl şekil değişikliğine *gerinim* (*strain*), bu iki nicelik arasındaki orana *esneklik katsayısı* denir.

$$\text{Gerinim (strain)} = \text{Stres} / \text{Esneklik katsayısı}$$

Bir dokunun esneklik katsayısı ne kadar fazla olursa, uygulanan stres karşısında o kadar az şekil değiştirecektir. Esneklik katsayısı az olan dokularda ise, şekil değişikliği (gerinim) daha fazla olacaktır ve bu şekil değişikliği stres ile doğru orantılı olarak artacaktır.

Kompresyon elastografisinde belli bir kuvvet ile o doku üzerine dik bir şekilde ve sürekli olarak bası uygulanır ve dokular bu bası etkisine sertlik derecelerine göre cevap verirler. Sert dokularda esneme ve gerinim miktarı daha az iken, yumuşak dokularda daha fazladır. Elastografinin malignite tanısındaki kullanımı, işte bu esasa dayanmaktadır(48, 52, 53, 55, 56).

Gerinim objenin dış güce karşı göstermiş olduğu karşı koyma çabası, burkulma ise objedeki iç yer değiştirme ve biçimsel bozulma olarak ifade edilebilir.

Burkulma miktarı, materyalin orijinal boyundaki değişimin, ilk boyuna bölümünden hesaplanır.

Burkulma(e): $\Delta L / L$ 'dir.

Poisson Oranı

Poisson gerilmesini bir cismin uzarken incelmesi olarak tanımlayabiliriz. Bu tip gerilme, uzamaya göre ters yönde negatif bir gerilme biçimidir. Boy artarken cisim çapı azalmaktadır.

Yükseklik (h) ve genişlikteki (w) bağıl değişmelerin ($\Delta h/h$ ve $\Delta w/w$), boyca değişme ile ilişkili olarak;

$$\Delta h / H = \Delta w / w = \sigma \Delta L / L$$

şeklinde yazılabileceği gösterilmiştir. Burada σ madde özelliğidir ve **Poisson oranı** olarak isimlendirilir(50, 53).

Sıkışma Esnekliği

Her tarafından bir basınç altında sıkıştırılmaya çalışılan bir maddenin hacmi bağıl olarak azalır ve hacim zorlanması ($\Delta V/V$) basınçla orantılıdır:

$$P = B \Delta V / V$$

P: Basınç V: Hacim ΔV : Hacimdeki değişiklik B: Sıkışma esnekliği modülü (*Bulk Modulus*)

Sıkışma esnekliği modülünün katılarda; $B = Y / (1-2\sigma)$ 'dir.

Elastografide yineleyici bası etkisine karşı dokunun her noktasındaki yer değiştirmeler, B-mod inceleme üzerine bindirilmiş gerçek zamanlı tarayıcılar tarafından farklı renkler ile kodlanır. Elastogram, doku geriniminin dağılım haritası olarak adlandırılabilir(48).

Renk kodlamaları gri skalada ya da renkli olarak yapılabilmektedir. Örneğin renkli kodlamada, sarıdan kırmızıya doğru izlenen renkler yumuşak dokuları ifade ederken yeşil ve mavi sert dokuları gösterir. Bizim çalışmamızda da renk kodlaması bu şekildedir. Renk kodlamaları, cihazın yazılımına göre farklı cihazlarda farklı renklerde olabilir(57).

Elastografi Ölçüm Yöntemleri

Doku esnekliği, ilk zamanlarda kompresyon öncesi ve sonrasında elde edilen görüntülerin çevrimdışı işlenmesi (*off-line processing*) ile ölçülmüştür. Ancak bu yöntem oldukça kullanışsız ve zaman alıcıdır (58). Daha sonraları, doku elastikliğini gerçek-zamanlı olarak hesaplayan *uzamsal ilinti (spatial correlation)*, *faz kaydırmalı izleme (phase-shift tracking)* ve *bileşik özilinti (combined autocorrelation)* yöntemleri geliştirilmiştir. Her üç yöntemin de avantajları ve dezavantajları söz konusudur(59).

Uzamsal ilinti yöntemi, hem longitudinal hem de lateral yöndeki yer değiştirmeleri gösterebilir. Geniş gerinim aralığına sahiptir. Ancak, bu yöntemin işlem hızı çok yavaştır ve gerçek-zamanlı inceleme için uygun değildir(58, 60).

Faz kaydırmalı izleme yöntemi, renkli Doppler ultrasonografi prensiplerine dayanan bir otokorelasyon yöntemidir. Longitudinal düzlemdeki doku hareketini oldukça iyi saptar ancak lateral yöndeki hareketleri saptamada zayıftır(58).

Bileşik özilinti yöntemi, bu yöntemle, dokuların hem aksiyel hem de dış gerinimlerini haritalayan US-elastografi incelemeleri yapılmaktadır. Bu yöntemle elde olunan elastografik görüntülerin hareketten daha az etkilendiği, uzaysal çözünürlüğünün daha fazla olduğu bildirilmiştir. Elastografik ölçümler ultrasonografik inceleme sırasında, aynı gerçek-zamanlı aksamı ve aynı probu kullanarak gerçekleştirilebilir. Prob, cilde hafif bir basıyla ve incelenecek doku/lezyonu içine alacak şekilde yerleştirilir. Günümüzde sonoelastografi yazılımı bulunan birçok US cihazı da bileşik özilinti yöntemini kullanmaya başlamıştır(56, 58, 61).

Çapraz ilinti (*cross-correlation*) yöntemi ile işlemci tarafından küçük pencerelelere ayrılarak incelenen alana gönderilen ses dalgalarının bası öncesi ve sonrası değişimleri kendi pencere alanlarına göre kıyaslanarak yer değiştirme miktarı belirlenmektedir. Sonrasında ise bir kısım integral işlemi içeren matematiksel varsayımlarla dokunun tüm elastik özellikleri tahminen elde edilmektedir. Bu yöntemin gerinim aralığı geniştir. Alising artefaktı olmadan longitudinal yer değişimlerini hızlı bir şekilde saptayabilmektedir. Palpasyon esnasında kaçınılmaz

olan lateral harekete hassasiyetinin yüksek olması, hızlı bir yöntem olması üstünlükleridir (58, 59).

Bileşik özilinti yöntemi ile çapraz ilinti yöntemine göre daha hızlı olan US-elastografi incelemeleri yapılmaktadır. Elastografinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli iki tanımlama bulunmaktadır (55, 56):

Storage modul (içeriğe ait katsayı): Young katsayısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doku ya da cisim üzerine uygulanan stresin oluşturduğu gerim miktarıdır. Birimi KPa'dır.

Elastik kontrast (EC): İncelenen doku ile içinde bulunduğu çevrenin katsayıları arasındaki farktır. Yapılan elastogramın kalitesi dokuların EC'leri arasındaki fark ile yakından ilişkilidir.

US-Elastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Faktörler

Transdüser'in incelenen doku üzerindeki vibrasyon hızı:

Elastogram elde etmek için çoğu US cihazında dışarıdan prob ile bası yapmak gerekir. Basının frekansı görüntü oluşumunu etkiler. 40 vuru/dk'dan başlanarak incelendiğinde, incelenen yapının hatları izlense bile elastogram yapılan her kareden sinyal alınmadığından elastografinin bu düzeyde devamsız olduğu görülmüştür. 80 vuru/dk elastogramın her karesinden yeterli sinyal gelmeye başlamaktadır. Bu vuru değeri ve daha üzerinde olan vibrasyon hareketleri ile yapılan incelemelerde oldukça az bir bası uygulaması ile yeterli gerinim elde edilebilmektedir. İstenilen görüntü kalitesini 80-120 vuru/dk.'nın sağladığı, özellikle 160 vuru/dk ve daha fazla olan vurularda ise görüntü kalitesinde yeniden düşme başladığı ifade edilmektedir.

Prob hareketi dışında uygulanan basının şiddeti de önemlidir. Yüzeysel dokulardan sağlanan gerimin aynı şekilde daha derin yerleşimli dokulardan da elde edilebilmesi için uygulanan bası etkisinin artırılması gerekir (56).

İlgi alanı (Region of Interest, ROI)

Elastografi ile incelenmek istenen alandır. Elastografi dokuların gerinim miktarları arasındaki oranı tespit ettiğinden, ilgi alanında patolojik dokunun yanısıra normal doku da bulunmalıdır. En iyi görüntü kalitesini elde edebilmek için lezyonun ilgi alanının merkezinde olacak şekilde yerleştirilmesi ve incelenmek istenen alanın

en az %50'sini kaplaması gerekmektedir. %10-20 kapsama miktarı ile elastogram ilgi alanı olan dokudan çok daha derinde yerleşmiş dokuların gerinim değerlerinden etkilenecek ve dağılım artefaktı ortaya çıkacaktır. İlgi alanı olan doku sertleştikçe gerinim oranı ilgi alanının boyutlarından daha az etkilenmektedir(56).

Çerçeve hızı (frame rate)

Oto-korelasyon için gönderilen sinyallerin hangi sıklıkta toplandığını ifade etmektedir. Çerçeve hızı, görüntü kalitesini probun hareket hızı ile birlikte etkilemektedir. Prob daha yavaş hareket ettirildiğinde, gerçek-zamanlı elastogram yapabilmek için daha düşük çerçeve hızı değerleri kullanılmalıdır. İlgi alanının genişlik ve derinliğine uygun değer seçilmelidir. Derin ve daha büyük örnekler için 6-13 çerçeve/s, daha yüzeysel ve küçük dokular için 7-16 çerçeve/s arasında değerler seçilmelidir(56).

Elastik kontrast, elastografi yazılımının kullandığı bazı parametreler (dinamik dağılım, süreklilik gibi) ve çeviricinin frekansının doku derinliğine göre seçilmesi elastografi kalitesini etkileyen diğer faktörler olarak sayılabilir(56).

US Elastografi Teknikleri

Elastografi yöntemleri yarı durgun (bazı kaynaklara göre durgun-statik) ve dinamik yöntemler olarak sınıflandırılır.

1-Yarı Durgun Yöntem, Kompresyon Elastografi

Dokunun gerinim bilgisini elde etmek için, kompresyon sırasında dokuda oluşan hareketin izlenmesi esasına dayanır(52). Kompresyon yönü aksiyal planda perpendikülerdir. Başlangıçta sadece manuel kompresyon yöntemleri kullanılmış olup yeni tekniklerde kalp atımı, vasküler pulsasyonlar, solunum, kas kontraksiyonu gibi normal fizyolojik hareketlerden yararlanılmıştır. Dıştan eksternal bası uygulanarak yapılan "freehand" elastografide hafif basınçla kompresyonun ardından dekompresyon tekrarlanır(48, 49, 61).

İçerden (internal bası) uygulanan kompresyon yöntemine örnek olarak, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kompresyon kaynağı olarak karotid arter pulsasyonundan yararlanılması verilebilir. Bu yöntemle sistolik tiroid sertlik indeksi (Systolic thyroid stiffness index-STSI) ölçülür, maksimum gerinim (strain) karotid

lümenindeki basıncın en yüksek olduğu sistolde meydana gelir. Yöntemin dıştan “serbest el-freehand” kompresyon elastografi ile karşılaştırıldığında, kompresyon kaynağı ile direk temas sağlaması, tekrarlanabilir olması ve kullanıcı bağımsız bilgiler sunması gibi avantajları vardır(62).

Kompresyon elastografi meme, prostat, tiroid tümörlerinin tanı ve ayırıcı tanısında, intravasküler plak karakterizasyonunda, tendinozis tanısında ağırlıklı olarak kullanım alanı bulmuş olup çalışmalar sürmektedir(61).

Kompresyon elastografide doku elastisite ölçümleri nitel (renk kodlaması ile- elastisite skoru), yarı nicel (gerinim oranı ölçümü ile) olarak elde edilir. Elastisite skoru hafif kompresyon uygulaması ile oluşan yer değiştirme (gerinim) derecesi ve dağılımına bağlı izlenen elastografik paterndir. Gerinim (yer değiştirme) oranı (Strain ratio) ise doku elastisitesini yansıtan kantitatif ölçümdür. Lezyon ile komşu dokular arasındaki kompresyon farkı ölçümüne dayanır. Ancak kompresyon elastografide kompresyon miktarının kullanıcıya bağımlı olması ve ölçümlerin nicel olmaması kısıtlılıklarını oluşturmaktadır(61).

2-Dinamik yöntemler

Düşük frekanslarla oluşan eksternal titreşimlerle elde edilen elastografi (Vibrasyon elastografi):

Dokuyu eksternal vibrasyon kaynağı kullanarak deplase eder. Yer değiştirme ve titreşimlerin dokuda oluşturduğu kayma hızı diferansiyel hareketi tespit eden Doppler görüntüleme ile ölçülür. Prostatında tümör tespiti, karaciğer hastalıkları tanısında kullanılmaktadır(52, 60, 63).

Transient (gelip geçici dalgalarla uygulanan) elastografi- ‘Shear wave’ elastografi:

Dokuyu itmek için ultrases dalgasının akustik radyasyon kuvvetini kullanır, manuel kompresyona gerek yoktur. Dalga komşu partiküllerin elastik kuvvetleri nedeniyle horizontal olarak hareket eder. Kırılma dalgalarının hızı konvansiyonel US kullanılarak ölçülür. Dokuda kayma hızının ölçüldüğü elastografi tekniğine benzer ancak ek olarak doku kenarlarında oluşan yansıyan dalgaların giden dalgalarla ayırımını da yapması sayesinde daha başarılı bir tekniktir. Özellikle

fibrozis gibi karaciğer hastalıklarında, meme tümör tespitinde ve tendon patolojilerinde kullanımı ümit vaat etmektedir. Yer değiştirmeyi akustik olarak oluşturmanın faydaları; kullanıcı bağımlılığını ortadan kaldırması (manuel kompresyon uygulanmaz), daha kolay ve tekrar edilebilir olmasıdır. Ayrıca niceliksel bilgi sunması ile manuel yapılan diğer gerçek zamanlı elastografi yöntemlerinden ayrılır(52, 63, 64).

Shear wave elastografide akustik radyasyon gücü ile çok hızlı görüntüleme yöntemleri birleştirilmekte ve kırılma (shear) dalgasındaki uzama miktarı 'shear modulus' yardımıyla ölçülerek doku elastisitesinin iki boyutlu nicel hesaplanması mümkün olmaktadır(60).

Akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi

Yukarıda anlatılan üç sistemde dışardan uyarım yöntemleri kullanılmaktadır. Akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi ise dokudaki internal uyarım yöntemini kullanmaktadır. Meme ve abdomen lezyonların tanısında, kardiyak ve karaciğer ablasyonlarında ise yol gösterici olarak kullanılmaktadır(56, 61).

Bizim çalışmamızda statik bir inceleme yöntemi olan kompresyon elastografi tekniği kullanılmıştır.

2.2.3. Manyetik Rezonans

MRG ve Difüzyon MRG Fiziği

MRG, yüksek kontrast rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme özelliği, iyonizan radyasyon bulunmaması gibi birçok avantajı nedeniyle güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Esas olarak manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin toplanarak görüntüye dönüştürülmesini temel almaktadır.

Manyetik alanın bir etkisi salınım hareketidir (presesyon). Proton kendi aksı etrafında dıştan uygulanan manyetik alanın gücüne bağımlı şekilde salınım hareketi yapar. Manyetik alan gücü ne kadar fazla ise salınım frekansı o kadar güçlü olur. Manyetik alan gücü ve salınım frekansı arasındaki ilişkiye Larmor kuralı adı verilir ve şu formülle gösterilir:

$$W = g \cdot B_0$$

W: Salınım frekansı (MHz)

g: Gyromanyetik katsayı (MHz/Tesla)

B₀: Manyetik alan gücü (Tesla)

Dışardan manyetik alan uygulanmadan doğal bir ortamda H nükleusları rastgele dağılır, net manyetizasyon sıfırdır. Güçlü bir eksternal manyetik alan uygulanınca (B₀) protonlar paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Düşük enerjideki nükleuslar eksternal manyetik alana paralel, yüksek enerji durumundaki nükleuslar antiparalel konumdadırlar. B₀'a paralel nükleusların sayısı antiparalel olanlardan biraz fazladır. Bir Tesla gücündeki bir manyetik alan içerisinde, paralel ve antiparalel dizilişli çekirdek sayıları arasındaki fark milyonda birkaç dipolü geçmez. B₀'a paralel manyetik moment 'longitudinal manyetizasyon' olarak bilinir(65). Ancak bu vektör ana manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alınamaz. Sinyal alabilmek için longitudinal manyetizasyonun 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. Oluşan yeni duruma 'transvers manyetizasyon' denir. RF pulsu kesildiğinde ise protonlar eski durumlarına dönerken aldıkları enerjiyi geri verirler. Bu da alıcı sarmalda elektrik akımına neden olur. Transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artar. 90° RF pulsdan sonra longitudinal magnetizasyonun %63'ünün oluşması için geçen süreye 'T1 relaksasyon zamanı' denir. RF pulsu kesildikten sonra transvers manyetizasyonun başlangıç değerinin %37'si seviyesine inmesine kadar geçen süre ise 'T2 relaksasyon zamanı' olarak adlandırılır.

RF pulsun hastaya yollanması, alınması, kesitlerin seçimi, gradient manipülasyonu gibi faktörler puls sekanslarını oluşturur. MRG'de görüntü elde etmek için temel olarak spin eko (SE), gradient eko (GE), inversion recovery (IR) ve saturation recovery (SR) olarak adlandırılan 4 ana puls sekansı kullanılır. Hızlı görüntüleme sekansları ise temel sekansların daha kısa sürede görüntü elde etmeye yönelik geliştirilmiş şeklidir.

Moleküler difüzyon, moleküllerin buldukları ortamda termal enerjileri nedeniyle rastgele hareketidir. Bu hareket brownian hareket olarak da bilinir. Difüzyon MRG, spasiyal olarak değiştirilen güçlü bir manyetik alanda, su

moleküllerinin difüzyonu sonucu oluşan sinyal değişikliklerinin görüntülenmesi temeline dayanır.

Difüzyon görüntülemeye oluşan sinyal kaybı uygulanan manyetik alan değişiminin yönüne ve şiddetine göre değişir. Uygulanan manyetik değişimin gücü 'b' değeri ile ifade edilir. b değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. Daha yüksek manyetik alan gücüne ve güçlü gradientlere sahip sistemlerde yüksek b değerlerinde daha fazla difüzyon etkisi görülür.

MR'da difüzyon sinyalinin elde edilmesi için normal sinyallerin toplandığı sırada protonların fazlarını değiştiren ve bir süre sonra tekrar eski fazlarını dönmelerini sağlayan manyetik alan değişimleri uygulanır(66). Meydana gelen sinyal azalması spinlerin hareketine bağlıdır. Difüzyonun kısıtlandığı dokularda sinyal azalması çok düşük olacağından difüzyon ağırlıklı görüntülerde daha yüksek intensite değerine sahip olacaktır(67).

Difüzyon MRG'de kullanılan bazı teknik yöntemler mevcuttur(68). Bunlar:

1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme: Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra T2 sinyali de rol alır. Tek puls gradient spin eko sekansın tek gradient yönü boyunca uygulanmasıyla elde edilir. Uygulanan gradiente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır.

2. Trace DAG: Her yöndeki difüzyon vektörlerinden (x,y,z) elde edilen sinyallerin işleme tabi tutularak ortak bir sinyalin elde edildiği yöntemdir. Bu yöntem yönden bağımsız olup, sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

3. ADC haritası: Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka faktörler de sinyal kaybına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, ölçülebilen difüzyon katsayısı, 'D' ile simgelenen gerçek difüzyon katsayısı yerine, görünürdeki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) olarak ifade edilir(77). Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri izlenirken artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri izlenir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye kullanılan sekanslarda T2 ağırlığı olduğundan, T2 etkisinin silinmesi için sadece difüzyonun etkisinin görüldüğü ADC haritaları oluşturulur. Bu amaçla belirli b değerlerinin ($b_1=500-1000$) yanında b

değerinin küçük olduğu farklı ölçümler alınır. ADC haritaları, her bir voksel için üç farklı yönde hesaplanmış (x,y,z) ADC değerlerinin ortalaması alınarak oluşturulur(69).

Tiroid Bezinin MRG ve Difüzyon MRG ile Değerlendirilmesi

Ultrasonografi ve sintigrafi tiroid bezinin görüntülenmesinde başlıca yöntemlerdir. MRG tiroid bezinin değerlendirilmesinde standart yaklaşımda kabul edilmese de, yüksek çözünürlüklü MR cihazlarının kullanıma girmesi ile son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Yeni sekansların gelişimi ve pratik kullanıma girmesiyle tiroid bezi hastalıklarının MRG bulgularıyla ilgili çalışmalar hızlanmıştır

Tiroid bezininin MRG ile değerlendirilmesine ait ilk çalışmalar 1980'li yılların sonunda gerçekleştirilmiştir. 1987 yılında Gefter ve arkadaşları, yüzeysel koillerle yapılan MR incelemelerinin, bezin yüzeysel yerleşimi nedeniyle başarılı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir(70). 1986 yılında Higgins ve arkadaşları, normal ve hastalıklı tiroid dokusunun sinyal intensitelerini karşılaştırmış, adenomlar ve karsinomların T2A'da normal tiroid dokusuna oranla daha hiperintens olduğunu göstermişlerdir(71).

Tiroid MRG günümüzde diğer tanısal yöntemlere yardımcı olarak seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. Özellikle tiroid kanserlerinin operasyon öncesi görüntülenmesinde, tümör invazyonun ve eşlik eden lenf bezlerinin saptanmasında etkilidir. Tiroidektomili iyi diferansiye tiroid kanserli olgularda, tiroglobulin yüksekliği durumunda USG bulguları da negatif ise retrofaringeal ve parafaringeal alanın değerlendirilmesinde MRG önerilmektedir(72).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Nisan 2013 – Ekim 2013 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan araştırma ile ilgili etik kurul izni alındı. Tüm hastalara araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağına ilişkin yeterli bilgi verilip, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran, US'de malignite açısından şüpheli özellikler taşıyan, tek soliter ya da multipl nodülü olan 39 olgu ve 39 nodül çalışmamıza dahil edildi. Pür kistik, belirgin kaba kalsifikasyon içeren, çevresinde homojen parankim dokusu olmayan, tiroidit tanısı ve klostrifobisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu nondiagnostik gelen 9 olgu çalışmadan dışlandı. Çalışmamıza katılan 30 olgunun yaşları 17-65 arasındaydı. Olguların 26'sı (%87) kadın, 4'ü (%13) erkekti.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ince iğne aspirasyon biyopsisi öncesi B-mod ultrasonografi, US-elastografi ve MR incelemeleri yapıldı. Hastaların diyabet ve hipertansiyon öyküsü olup olmadığı, operasyon ve aile hikâyeleri, sigara ve alkol kullanımı olup olmadığı, beden kitle indeksi (BMI) hesaplamak için boy ve kilo bilgileri öğrenilerek kaydedildi. İİAB öncesi hastaların T3, T4 ve TSH değerlerine bakıldı. Biyopsi işlemi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından yapıldı.

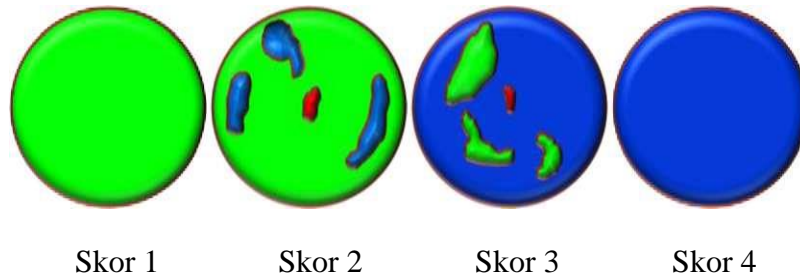
Tüm olgular tiroid nodüllerine yönelik olarak supin pozisyonda, gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan dijital ultrasonografi cihazı (Toshiba Aplio) ve 13-8 MHz lineer prob kullanılarak değerlendirildi. Tüm nodüller, gerçek-zamanlı B-mod ultrasonografi ile görüntülendi.

Görüntüleme sırasında tiroid bezi her iki lobun hacimleri, nodüllerin lokalizasyonu, hacimleri, sınır yapısı, ekojenitesi, mikrokalsifikasyon olup olmadığı kaydedildi. Daha sonra elastografi moduna geçilerek aynı prob aracılığıyla gerçek-zamanlı elastografi görüntüleri elde edildi. Elastografi görüntüleri elde edilirken, tiroid bezine dik ve paralel pozisyonlarda kısa aralıklar ile hafif şiddette manuel bası uygulandı. Gerçek zamanlı inceleme sırasında, ekranda değerlendirilen bölgenin B-mod ve elastogram görüntüleri yan yana iki ayrı pencerede izlenebilmekteydi.

B-mod ve elastografi görüntülerinde görüntüleme alanı, kitlenin tamamını ve çevre dokuyu içine alacak şekilde ayarlanmaya çalışıldı. Nodüllerin esnekliklerinin değerlendirilebilmesi amacıyla, konu ile ilgili güncel literatür bilgilerinden yararlanılarak elastisite skorlamaları yapıldı. Elastisite skorlamaları Tablo 3'te ve şekil 3'te gösterilmiştir. Elastogramlar elde olunduktan sonra statik elastogram görüntüsü üzerinden ROI yardımıyla nodülün ve komşu normal tiroid dokusunun gerinim değerleri sayısal olarak ölçüldü ve cihaz tarafından otomatik olarak oranlandı. Normal tiroid dokusunun geriniminin, nodülün gerinimine bölünmesi ile elde edilen gerinim oranı her nodül için ikişer kez ölçüldü ve kaydedildi. İlgili alanının (ROI) kapsadığı alan, nodül için lezyonu kapsayacak en büyük alan şeklinde ayarlanırken, normal doku için görüntüleme alanına giren ve kitlenin ilgi alanına en yakın büyüklükte olacak şekilde yapıldı.

Tablo 3. Nodül Elastisite skorlaması

Skor 1	Nodülün tamamında elastisite var.
Skor 2	Nodülün büyük kısmında elastisite var
Skor 3	Lezyonun büyük kısmı sert
Skor 4	Lezyonun tümü sert.



Şekil 1. Nodül elastisite skorlamasının şematik gösterimi

MRG incelemesi Anabilim dalımızda 1.5 Tesla MRG sisteminde (Siemens Avanto) yapıldı. Çekimde 4 kanallı faz dizimli yüzeyel boyun koili kullanıldı. MRG çekiminde planlama amacıyla T2A aksiyel (TR/TE:5560/96, matriks:124x320, FOV:22 cm, kesit kalınlığı:4 mm; kesit aralığı:1 mm) sekans elde olundu.

Tiroidin difüzyon ağırlıklı görüntülemesi single shot ekoplanar teknik ile 3 yönlü gradientlerin uygulandığı aksiyal planda gerçekleştirildi. Maksimum b

değerleri 400 ve 800 mm²/s olarak seçildi. Diğer teknik parametreler şöyleydi: TR/TE:6800/79, matris:75x128, kesit kalınlığı:4 mm, kesit aralığı:0,8 mm, FOV:28 cm, kesit sayısı:25 (her b değeri için), bandwidth:1446 Hz/px, faz yönü:anterior-posterior. Tetkik sırasında spektral yağ baskılama tekniği (SPAIR) ve paralel görüntüleme algoritması (GRAPPA PAT faktör 2) kullanıldı. İzotropik görüntüler ile cihaz tarafından otomatik olarak b50 ADC haritaları oluşturuldu. Daha sonra b400 ve b800 ADC haritaları manuel olarak oluşturuldu.

Görüntüler arşiv sisteminde (PACS) kaydedilerek, ADC haritaları üzerinden ölçüm yapılabilecek ayrı bir iş istasyonunda değerlendirildi (Leonardo iş istasyonu, Siemens)

Aksiyel T2A görüntüler üzerinden nodül lokalizasyonu, iç yapısı ve boyutları tayin edildi. Aksiyel ADC haritaları üzerinden, nodüllere region of interest (ROI) yerleştirilerek nodüllerin minimum, ortalama ve maksimum ADC değerleri otomatik olarak hesaplandı. Bu ölçümler b400 ve b800 olmak üzere iki farklı b değerinde üçer kez tekrarlandı ve ölçümlerin ortalamaları kaydedildi.

Nodül sınırlarının ADC haritalarında net seçilemediği durumlarda eş zamanlı açılan difüzyon görüntüleri üzerine ROI konarak, aynı lokalizasyonda ADC haritası üzerinde işaretlenen ADC değerleri kaydedildi. ADC değerlerini hatalı olarak değiştirebileceğinden nodülün kistik hemorajik komponentlerinden ölçüm yapılmadı.

Tüm bulguların istatistiksel analizi -SPSS for WINDOWS 13 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi, Independent-Samples T testi, Pearson korelasyon testi, Sperman korelasyon testi kullanıldı ve 0.05'den küçük *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca Gerinim oranı ve ADC değerleri için anlamlı bir kesim değeri (cut-off point) belirlemek amacıyla, ROC eğrisi kullanıldı.

4. BULGULAR

US'de malignite açısından şüpheli özellikler taşıyan, tek soliter ya da multipl nodülü olan 39 olgu ve 39 nodül çalışmamıza dahil edildi. Ancak ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu nondiagnostik gelen 9 olgu çalışmadan dışlandı. İİAB sonrası 4 olguya operasyon yapıldı ve operasyon materyalinin incelenmesi ile konulan patolojik tanımlar kabul edildi. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda nodüllerin 24'ü (%80) benign, 6'sı (%20) ise malign nodül tanısı aldı. Malign nodüllerin hepsi papiller karsinom idi. Bu nodüllerin 4 tanesinin tanısı İİAB sonrası operasyona alındı ve tanı patolojik inceleme ile doğrulandı. İİAB'si malign gelen iki olgunun operasyon sonucuna ulaşamadı. İİAB sonucu papiller karsinom gelen bir olgu operasyon sonrası foliküler adenom tanısı aldı.

Benign nodülü olan olguların yaş ortalaması 44.9, malign nodülü olan olguların yaş ortalaması ise 39.8 idi (tablo 4). Benign ve malign nodülü olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.398$).

Nodüllerin volümleri 0.17 ve 21 cm^3 arasında (ortalama 3.58 cm^3) değişmekteydi. Benign nodüllerin hacimlerinin ortalaması 3.8 cm^3 , malign nodüllerinki ise 2.4 cm^3 idi (tablo 4) Benign ve malign nodüllerin hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.478$).

Tablo 4. Nodüllerin histopatolojik sonuçlarının yaş ve nodül hacmine göre dağılımları

	Patoloji sonucu	Nodül sayısı	Ortalama
Yaş	Benign	24	44,9 ± 13
	Malign	6	39,8 ± 11
Nodül hacim (cm^3)	Benign	24	3,8 ± 4 cm^3
	Malign	6	2,4 ± 3 cm^3

Olguların 26'sı (%87) kadın, 4'ü (%13) erkekti. 26 kadın olgunun 5'inde (%19) malign nodül mevcut iken, 4 erkek olgunun 1'inde malign nodül saptandı (%25). Nodüllerin cinsiyete göre dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir. Kadın ve erkek olgular arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.788$)

Tablo 5. Benign ve malign nodüllerin cinsiyete göre dağılımı

	Benign	Malign
Kadın	19 (%79)	5 (%21)
Erkek	3 (%75)	1 (%25)

Nodüllerin 5'i izoekoik, 25'i hipoekoikti. Çalışmada hiperekoik nodül mevcut değildi. İzoekoik nodüllerin hepsi benign iken, hipoekoik nodüllerin 6 tanesi (%24) maligndi (Tablo 6). Malign nodüllerin hepsi hipoekoikti. İzoekoik ve hipoekoik nodüller arasında, malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.221$).

Tablo 6. Benign ve malign nodüllerin ekojenitelerine göre dağılımı

		Patoloji sonucu		Nodül sayısı
		Benign	Malign	
Ekojenite	Hipoekoik	19 (%76)	6 (%24)	25
	İzoekoik	5 (%100)	0 (%0)	5
Total		24 (%80)	6 (%20)	30

Olguların 28'inde nodüllerin sınırları düzgün olarak izlenirken, 2'sinin sınırları belirsizdi. Sınırları belirsiz olan 2 nodülün biri benign, biri maligndi. Düzgün sınırlı olanların %17'si malign iken, belirsiz sınırlı olanların %50'si maligndi (Tablo 7). Belirgin ve belirsiz sınırlı nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p = 0.272$)

Tablo 7. Benign ve malign nodüllerin sınırlar yapılarına göre dağılımı

		Benign	Malign	Total
Nodül sınırları	Düzenli	23	5	28
	Düzensiz	1	1	2
Total		24	6	30

Nodüllerin 6'sında mikrokalsifikasyon izlendi. Mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin 2'si (%33'ü) malign iken, içermeyen nodüllerin 4'ü (%16) maligndi (Tablo 8). 6 malign nodülün 2'si (%33) mikrokalsifikasyon içermekteydi. Mikrokalsifikasyon içeren ve içermeyen nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.31$).

Tablo 8. Nodüllerin mikrokalsifikasyon varlığına göre dağılımları.

		Patoloji Sonucu		Total
		Benign	Malign	
Mikrokalsifikasyon	Yok	20 (%83.3)	4 (%16.7)	24 (%100)
	Var	4 (%66.7)	2 (33.3%)	6 (%100)
Total		24	6	30

Nodüllerin 17 tanesi (%56) sağ lob, 13 tanesi (%44) sol lob yerleşimliydi. Malign nodüllerin 4 tanesi sağ lob (%66), 2 tanesi sol lob (%34) yerleşimliydi. Benign nodüllerin 13 tanesi sağ lob (%54), 11 tanesi sol lob (%46) yerleşimliydi. Sağ lob ve sol lobta yerleşen nodüller arasında malignite açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p = 0,580$)

Tablo 9. Benign ve malign nodüllerin lokalizasyonuna göre dağılımı

	Patoloji Sonucu		Total
	Benign	Malign	
Sağ Lob	13 (%76.5)	4 (%23.5)	17 (%100)
Sol Lob	11 (%84.6)	2 (%15.4)	13 (%100)
Total	24	6	30

Tiroid bezinin sağ lob ve sol lob total parankim volümleri ile nodüllerin histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı (tablo 10). Benign ve malign nodüllerde tiroid bezi total volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.898$)

Tablo 10. Benign ve malign nodüllerde tiroid bezi total volüm ortalamaları

	Patoloji sonucu	Nodül sayısı	Ortalama
Total volüm	Malign	24	$20.5917 \pm 10.47 \text{ cm}^3$
	Benign	6	$19.9833 \pm 9.37 \text{ cm}^3$

Nodüllerin 1'inde tüm nodülde elastisitenin izlendiği Skor 1 elastisite mevcuttu ve bu nodül benigni. Bu grupta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.997$). Nodüllerin 12'sinde izlenen ve nodülün ağırlıkla elastik olduğu, gerçek zamanlı incelemede değişen inelastik (mavi) alanların izlendiği Skor 2, nodüllerde en sık izlenen elastisite skoruydu ve bunların hepsi benigni. Bu grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,025$). İçerisinde geniş ve gerçek zamanlı

incelemede ağırlıklı olarak değişmeyen inelastik (mavi) alanların izlendiği Skor 3, 11 olguda izlendi ve bunların 3'ü malign, 8'i benigni. Bu grupta benign ve malign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.449$). Nodülün tamamının değişmeyen inelastik yapıda izlendiği Skor 4, 6 olguda izlendi ve bunların 3'ü malign, 3'ü benigni. Bu grupta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0.04$) Nodüllerin elastisite skoruna göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Nodüllerin elastisite skorlarına göre dağılımı

		Patoloji Sonucu		Total	
		Benign	Malign		
Renk Skoru	1	Nodül Sayısı	1	0	1
		%	(%100)	(%0)	(%100)
	2	Nodül Sayısı	12	0	12
		%	(%100)	(%0)	(%100)
	3	Nodül Sayısı	8	3	11
		%	(%72,7)	(%27)	(%100)
	4	Nodül Sayısı	3	3	6
		%	(%50)	(%50)	(%100)
Total	Nodül Sayısı	24	6	30	
	%	(%80)	(%20)	(%100)	

Gerinim oranı hesaplanırken nodülün elastisitesi hem nodül komşuluğundaki normal tiroid dokusu ile hemde strap kaslarla karşılaştırıldı. Tiroid parankimi ile karşılaştırıldığında benign nodüllerin ortalama gerinim oranı 1.2988 iken, malign nodüllerin ortalaması 3.2200 idi. Strap kaslar ile karşılaştırıldığında benign nodüllerin ortalama gerinim oranı 1.6292 iken, malign nodüllerin ortalaması 1.2717 idi. Tiroid parankimi ile karşılaştırıldığında benign ve malign nodülü olan hastaların ortalama gerinim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Ancak strap kaslar ile karşılaştırıldığında benign ve malign nodülü olan hastaların ortalama gerinim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.613$). Benign ve malign nodüllerin ortalama gerinim oranı değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

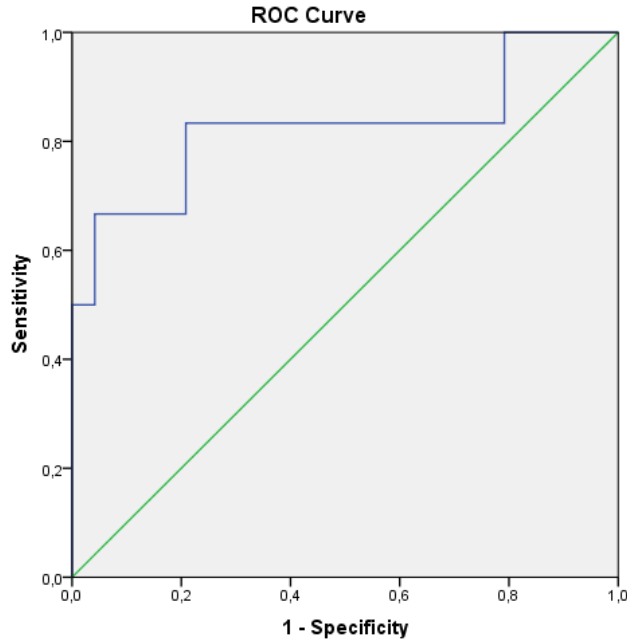
Tablo 12. Benign ve malign nodüllerin ortalama gerinim oranı değerleri.

	Patoloji sonucu	Nodül sayısı	Ortalama
Gerinim oranı (tiroid)	Benign	24	1,2988±0,909
	Malign	6	3,2200±1,748
Gerinim oranı (kas)	Benign	24	1,6292±1,650
	Malign	6	1,2717±0,775

Gerinim oranı için anlamlı bir kesim değeri (cut-off point) belirlemek amacıyla, nodüllerden elde edilen gerinim oranı değerlerine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri SPSS programı ROC eğrisi yardımıyla hesaplandı (şekil 2), duyarlılık ve özgüllük değerinin toplamının en büyük olduğu 2.08 kesim değeri olarak belirlendi. Kesim değeri 2.08 olarak kabul edildiğinde duyarlılık %80, özgüllük %83 olarak bulundu. Nodüllerin, gerinim oranı kesim değerine göre dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Nodüllerin gerinim oranı kesim değerine göre dağılımı

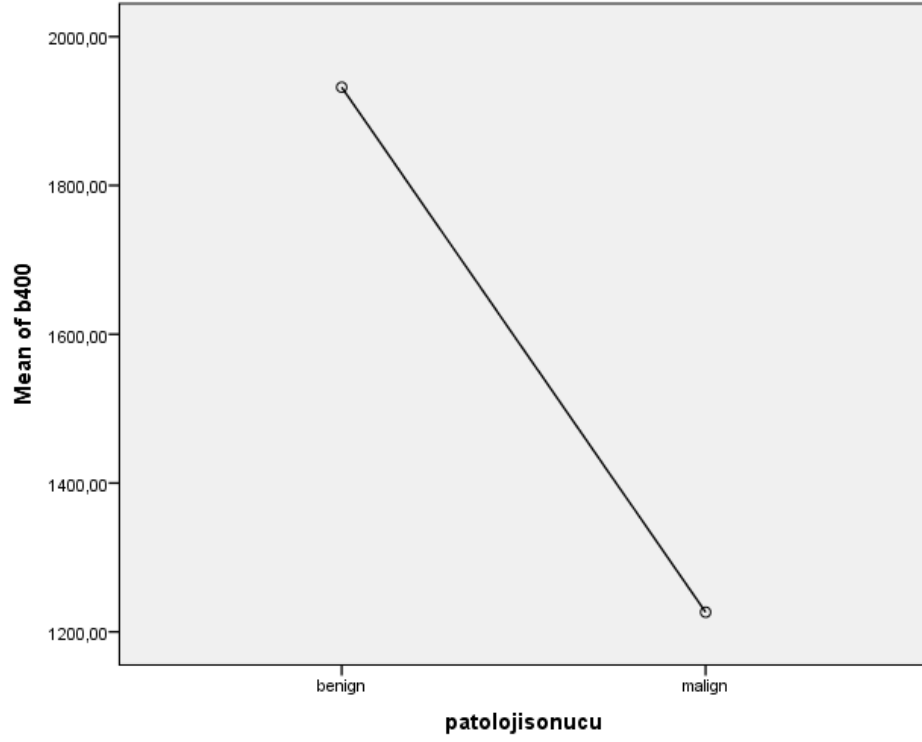
Gerinim Oranı	Benign Nodüller	Malign Nodüller	Toplam Nodül
<2,08	19	1	20
>2,08	5	5	10
Toplam Nodül	24	6	30

**Şekil 2.** Nodüllerin gerinim oranlarının ROC eğrisi

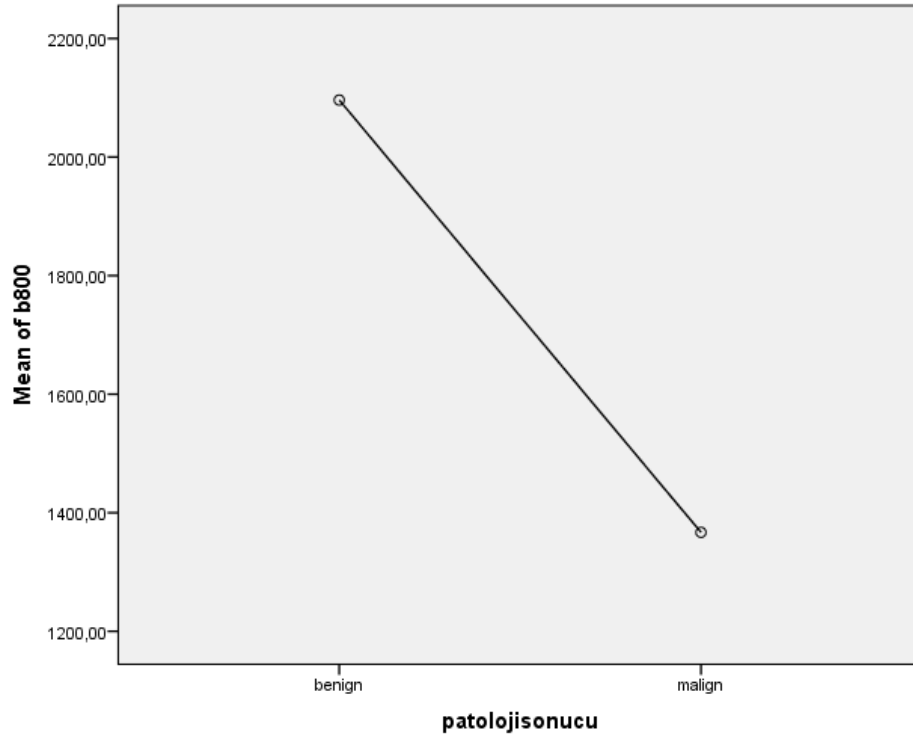
Yapılan MR incelemede tiroid bezinin tamamını kapsayacak şekilde T2A aksiyel, difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı. Ayrıca b400 ve b800 ADC görüntüleri oluşturuldu. Tüm b değerleri için nodüllerden üçer kez ADC değeri ölçülerek bunların ortalamaları kaydedildi. Tüm b değerleri için malign ve benign nodüllerin minimum, maksimum ve ortalama ADC değerleri tablo 14'te gösterilmiştir. b400'deki ortalama ADC değeri tüm nodüller için 1790, benign nodüller için 1932, malign nodüller için 1226 olarak hesaplandı. Benign ve malign nodüllerin b400'deki ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). b800'deki ortalama ADC değeri tüm nodüller için 1950, benign nodüller için 2096, malign nodüller için 1366 olarak hesaplandı. Benign ve malign nodüllerin b800'deki ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca SPSS programında ROC eğrisi analizi yardımıyla, her b değeri için malign ve benign nodüllerin ADC değerlerinin ROC eğrileri şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Benign ve malign nodüllerin ADC değerleri

Patoloji Sonucu		b400 (mm ² /sn)	b800 (mm ² /sn)
Benign	Ortalama	1932 ± 353	2096 ± 348
	Minimum	925.00	1040.00
	Maksimum	2608.00	2648.00
Malign	Ortalama	1226 ± 306	1366 ± 445
	Minimum	872.00	816.00
	Maksimum	1611,00	2067.00
Total	Ortalama	1790 ± 444	1950 ± 467
	Minimum	872.00	816.00
	Maksimum	2608.00	2648.00



Şekil 3. Benign ve malign nodüllerin b400 ADC değerleri



Şekil 4. Benign ve malign nodüllerin b800 ADC değerleri

SPSS programında ROC eğrisi analizi yardımıyla, her b değeri için, malign benign nodül ayırımında kullanılacak ADC kesim değerleri (cut-off point)

belirlendi. Eğri koordinatlarına göre kesim değeri b400 için 1493 mm²/sn, b800 için 1687 mm²/sn olarak belirlendi. Belirlenen kesim değerlerinin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15. ADC kesim değerleri için duyarlılık ve özgüllük oranları

	ADC kesim değeri (mm ² /sn)	Duyarlılık	Özgüllük
b400	1493	%95	%83
b800	1687	%95	%83

Bening ve malign nodüllerin tiroid dokusuyla karşılaştırılarak hesaplanan ortalama gerinim oranları ile b400 ve b800 için elde edilen ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu. Korelasyon katsayısı b400 değeri için -0.239 olarak hesaplanmış olup zayıf ilişki mevcuttu. Korelasyon katsası b800 değeri için -0.334 olarak hesaplanmış olup zayıf - orta dereceli ilişki mevcuttu (Tablo 16)

Tablo 16. Nodüllerin ortalama gerinim oranları ile ADC değerleri arasındaki ilişki

		Gerinim oranı (tiroid)	ADC b400	ADC b800
Gerinim oranı (tiroid)	Pearson Correlation	1	-,239	-,334
	Sig. (2-tailed)		,203	,072
	N	30	30	30
ADC b400	Pearson Correlation	-,239	1	,941**
	Sig. (2-tailed)	,203		,000
	N	30	30	30
ADC b800	Pearson Correlation	-,334	,941**	1
	Sig. (2-tailed)	,072	,000	
	N	30	30	30

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Bening ve malign nodüllerin elastografide saptanan renk skorlaması sonuçları ile b400 ve b800 'de hesaplanan ADC değerleri arasındaki negatif korelasyon mevcuttu. Korelasyon katsası b400 değeri için -0.237 olarak hesaplanmış olup zayıf ilişki mevcuttu. Korelasyon katsası b800 değeri için -0.299 olarak hesaplanmış olup zayıf - orta dereceli ilişki mevcuttur. (Tablo 17)

Tablo 17. Elastografideki renk skorları ile ADC değerleri arasındaki ilişki

		Renk skoru	ADC b400	ADC b800
Renk skoru	Pearson Correlation	1	-,237	-,299
	Sig. (2-tailed)		,207	,109
	N	30	30	30
ADC b400	Pearson Correlation	-,237	1	,941**
	Sig. (2-tailed)	,207		,000
	N	30	30	30
ADC b800	Pearson Correlation	-,299	,941**	1
	Sig. (2-tailed)	,109	,000	
	N	30	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyopsi öncesi T3, T4 ve TSH değerlerine bakıldı. Benign ve malign nodüllerin, ortalama T3, T4 ve TSH değerleri tablo 18’de gösterilmiştir. Benign ve malign nodüllerde T3, T4 ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (T3 için p = 0.432 / T4 için p = 0.482 / TSH için p = 0.584)

Tablo 18. Benign ve malign nodülleri olan hastaların ortalama T3, T4 ve TSH değerleri

	Patoloji sonucu	Nodül sayısı	Ortalama
T3	Benign	24	3.0379 ± 0.44687
	Malign	6	2.8817 ± 0.33546
T4	Benign	24	0.9667 ± 0.42267
	Malign	6	0.8367 ± 0.26718
TSH	Benign	24	1.7354 ± 1.48038
	Malign	6	1.3767 ± 1.08099

Ayrıca çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 3 tanesinde hipertansiyon, birinde diyabet, birinde hem hipertansiyon hem diyabet öyküsü mevcuttu. Hipertansiyon ve diyabeti bulunan tüm hastaların nodülleri benigni (Tablo 19, 20). Hastaların hiçbirinde alkol alışkanlığı bulunmazken, sigara kullanım öyküsü sadece 2 hastada mevcuttu ve bu hastaların nodülleri benigni (tablo 21) Benign ve malign nodülü

olan hastalar arasında hipertansiyon ($p = 0.283$), diyabet ($p = 0.464$) ve sigara kullanım öyküsü ($p = 0.464$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda hipertansiyon sıklığı

		Patoloji Sonucu		Total
		Benign	Malign	
Hipertansiyon	Yok	20	6	26
	Var	4	0	4
Total		24	6	30

Tablo 20. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda diyabet sıklığı

		Patoloji Sonucu		Total
		Benign	Malign	
Diyabet	Yok	22	6	28
	Var	2	0	2
Total		24	6	30

Tablo 21. Benign ve malign nodülleri olan hastalarda sigara kullanım sıklığı

		Patoloji Sonucu		Total
		Benign	Malign	
Sigara Kullanımı	Yok	22	6	28
	Var	2	0	2
Total		24	6	30

İİAB sonucu benign olan hastaların ortalama beden kitle indeksi (BMI) 27,79 malign gelen hastaların ortalama BMI' i 27,80 olarak belirlendi (Tablo 22). Benign ve malign nodülü olan hastaların ortalama BMI'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p = 0.997$)

Tablo 22. Benign ve malign nodülleri olan hastaların ortalama BMI değerleri

	Patoloji Sonucu	Nodül sayısı	Ortalama
BMI	Benign	24	27,7917±4,05676
	Malign	6	27,8000±7,08068

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid nodüllerine genel popülasyonda sık rastlanmaktadır. Herhangi bir kişide tiroid nodülü ortaya çıkma olasılığı yaşam boyu %15'tir(73). Tiroid nodülleri popülasyonda palpasyonda yaklaşık %4, US ile yaklaşık %67 oranında saptanan lezyonlardır(1). Sonografinin yaygın kullanımı ile rastgele seçilmiş bir popülasyonda tiroid nodülü saptanma oranı %20'den %67'ye yükselmiştir. Tiroid nodülünün yönetiminde en önemli adım nodülün malignite riskini belirleyebilmektir. Bunun için klinik değerlendirme ve İİAB en uygun yöntemlerdir. Klinik değerlendirme, öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve USG'yi içermektedir.

Tiroid nodüllerinin %5-15'i malign olmakla birlikte çoğunluğu benignedir(2). Çalışmamızda değerlendirilen 30 nodülün %80'i patoloji sonucuna göre benign, %20'si ise malign karakterdedir. Literatür bilgisine göre malign nodül oranının biraz daha yüksek bulunmasının sebebi hastanemizin bir referans merkez olması, olgu sayımızın az olması ve malignite açısından şüpheli ultrason bulgularına sahip seçilmiş nodüllerin çalışmaya dahil edilmesi olabilir.

Tiroid nodülleri kadınlarda daha yaygın olarak görülür ve kadın / erkek oranı 1.2 - 4.3 / 1 arasında değişir(73). Bizim çalışmamızda da patoloji sonucu malignite gelen 6 hastanın 5'i kadınlardan oluşmakta olup literatür ile uyumluydu.

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en yaygın tümörüdür. Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur(74). Son çeyrek dekada tiroid karsinomu insidansında hızlı bir artış mevcuttur. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruziyetteki artış (özellikle nükleer silah denemeleri sonucu ortaya çıkan iyonize radyasyonun etkisiyle), kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler, ultrasonografideki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir(75).

Papiller kanser kendine özgü nükleer değişiklikler ile karakterize, foliküler hücre diferansiasyonu gösteren ve tiroidin en sık gözlenen malign epitelyal tümörüdür. Diferansiye foliküler hücre tiroid kanserlerinin %50-90'ını oluşturmaktadır. Papiller tiroid kanseri her yaşta görülebilirse de en sık 30-50 yaşları arasında ve %60-80 oranında kadınlarda gözlenir(42). Bizim çalışmamızda 6 malign

nodülün hepsi papiller kanserdi. Diğer malign tümör çeşitlerinin saptanmaması hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir. Papiller kanser saptanan hastaların yaşları 23-55 arasında olup, biraz daha geniş bir aralıktaydı.

Cappelli ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada yaş ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(76). Bakhshae ve arkadaşlarının çalışmasında ise benign nodülü olan olguların yaş ortalaması malign olguların ortalamasından daha büyük bulunmuş ve benign-malign nodülü olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p = 0.004$) saptanmıştır(77). Bizim çalışmamızda benign nodülü olan olguların yaş ortalaması 44.9, malign nodülü olan olguların yaş ortalaması ise 39.8 idi. Benign ve malign nodülü olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.398$).

Nodül boyutu ile malignensi arasında ilişki bulunduğunu bildiren bazı çalışmalar olsa da(76, 77), literatürdeki çoğu çalışmada nodül boyutu ile malignite arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir(78-81). Bizim çalışmamızda US tetkiki sırasında nodüllerin hacimleri hesaplanmıştır. Benign nodüllerin hacimlerinin ortalaması 3.8 cm^3 , malign nodüllerinki ise 2.4 cm^3 idi. Benign ve malign nodüllerin hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.478$). Nodül hacimlerinin yanısıra, yine US bakı esnasında her iki lobun total hacmi ile malignite arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için sağ lob ve sol lob hacimleri ölçülmüştür. Ancak benign ve malign nodüllerde tiroid bezi total volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.898$).

US'de nodülleri değerlendirirken kullanılan ve maligniteye işaret eden birçok bulgu vardır. Mikrokalsifikasyon varlığı ve hipoekojenite bunlardan birkaçıdır(15). Nodül ekojenitesinin normal tiroid parankimine göre hipoekojen olmasının, izo veya hiperekojen olanlara göre daha fazla maligniteyi işaret ettiği belirtilmektedir(5). Fakat Appetecchia ve ark. yaptığı çalışmada benign ve malign nodüllerde hipoekojenite ve hiperekojeniteye sık rastlanılmıştır(82). Jeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodül hipoekojenitesi papiller kanserlerde yüksek oranda izlenirken (%72), foliküler kanserlerde az (%35) görülmüştür(83). Bu bulguyu foliküller kanserlerde nodül içi kolloidin az olmasına bağlamışlardır. Rago ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada nodüllerdeki hipoekojenitenin %81

sensivite ve %62 spesivite ile ($p < 0.0001$) ile maligniteyi işaret eden en değerli bulgulardan olduğu bildirilmiştir(15). Bizim çalışmamızda 6 tane malign nodül mevcuttu ve bunların hepsi hipoekoikti. Benign ve malign nodüller arasında ekojenite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.221$). Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen nodül sayısının az olması olabilir. Ayrıca İİAB sonucu malign gelen 6 nodülün de hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüllerin çoğunun da hipoekoik olması nedeniyle malign ve benign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Nodül içerisinde mikrokalsifikasyon bulunması malignite için en yüksek pozitif öngörü değerine sahip kriter olduğu bildirilmektedir (2, 5, 82). Rago ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada nodüllerdeki spot mikrokalsifikasyon varlığının %64 sensivite ve %72 spesivite ($p < 0.0007$) ile maligniteyi işaret eden en değerli bulgulardan olduğu bildirilmiştir(15). Bizim çalışmamızda nodüllerin 6'sında mikrokalsifikasyon izlendi. Mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin 2'si malign iken, 4'ü benigni. 6 malign nodülün 2'si mikrokalsifikasyon içermekteydi. Mikrokalsifikasyon içeren ve içermeyen nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,31$). Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen nodül sayısının az olması olabilir.

Nodüllerde kenar düzensizliği lokal yayılım için önemli bir bulgudur. Malignite için önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır(2, 5). Olguların 28'inde nodüllerin sınırları düzgün olarak izlenirken, 2'sinin sınırları belirsizdi. Düzgün sınırlı olanların %17'si malign iken, belirsiz sınırlı olanların %50'si maligni. Belirgin ve belirsiz sınırlı nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,272$). Bunun sonuç, çalışmaya dahil edilen nodül sayısının ve dolayısıyla malign nodül sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi günümüzde tiroid kanseri konusunda başvurulacak ilk tetkik olmuştur. Sensitivitesi %83-99, spesifitesi %70-90 arasında değişmektedir. 1 - 1.5 cm'den büyük ya da ultrasonografi incelemesinde maligniteyi işaret eden bulgulara sahip olan nodüllere, maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmaktadır(6, 7). Yalancı negatif ve pozitif sonuçlar %1-5 oranında gözlenmektedir(42). İnce iğne aspirasyon

biyopsilerinin önemli bir kısmı yetersiz ya da belirsiz sonuç vermektedir ve bu nodüllerin çoğu ya aspirasyon biyopsisi tekrarına ya da cerrahiye gitmek durumunda kalmaktadır(84). Bu durum, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde; malign-benign nodül ayırımına ve ince iğne aspirasyon biyopsisine ya da direkt olarak cerrahiye gidecek nodül sayısının sınırlanmasına katkıda bulunacak yeni bir yöntem arayışını doğurmuştur.

Elastografi, dokuların esneklik özelliklerini ortaya koyan, dokulara uygulanan tekrarlayıcı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen ultrasonografi tabanlı bir görüntüleme yöntemidir. Malign neoplaziler normal dokudan daha serttir. B-mod US 'de lezyonun eko paterni ile elastisite arasında korelasyon yoktur. US elastografi ile benzer ekojeniteye fakat farklı elastisiteye sahip lezyonlar gösterilebilir(48, 49). US-elastografinin ilk ortaya çıkma amacı, meme, prostat, tiroid gibi palpasyon ile muayenenin çok önemli olduğu yüzeysel dokularda B-mod incelemenin benzer ekojenite nedeniyle gözden kaçırdığı lezyonları saptamak olmuştur. Patolojinin normal dokuya göre daha sert olması ve dıştan uygulanan basınca daha az esneme ve yer değiştirme ile cevap vermesi ilkesine dayanarak geliştirilen yöntemin zamanla tekniğinin geliştirilmesi ile birlikte tıpta kullanım alanı da benign – malign kitle ayırımından başka alanlara doğru genişleme göstermiştir(50, 51).

Literatürde nodül elastisitesini değerlendirmek amacı ile renkli elastografilerde farklı skorlama sistemleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda 4'lü, 5'li ve 6'lı çeşitli skorlama sistemlerinden yararlanılmıştır. Lyschik ve arkadaşlarının(10) 2005 yılında 31 hasta ve 52 nodül ile 4'lü skorlama sistemi (Skor 1: elastik nodül, Skor 2: büyük bölümü elastik nodül, Skor 3: büyük bölümü inelastik nodül, Skor 4: tamamı inelastik nodül.) kullanarak yaptıkları çalışmada spesivite %96, sensivite %82 olarak bulunmuştur. Asteria ve arkadaşlarının 2008 yılında, aynı skorlama sistemini kullanarak 67 hasta ve 82 nodül ile yaptıkları çalışmada sensivite %94, spesivite %81 bulunmuştur(85). Ning ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları çalışmada 4'lü skorlama sistemi kullanarak 3,5'in üzerindeki elastografi skorunun duyarlılığı %82.4, özgüllüğü ise %71.6 olarak bildirilmiştir(12).

Rago ve arkadaşlarının 2007 yılında, İİAB sonucu şüpheli gelen ve cerrahiye giden, tek nodülü olan 92 olgu ile yaptığı çalışmada, 5'li skorlama sistemi kullanarak (Skor 1: tamamen elastik nodül, Skor 2: büyük bölümü elastik nodül, Skor 3: sadece periferik alanları elastik nodül, Skor 4: tamamı inelastik nodül, Skor 5: tamamı inelastik ve posterior gölgelenmesi olan nodül), skor 1,2 ve 3'ü benign, skor 4 ve 5'i malign kabul ettiğinde sensitiviteyi %97, spesiviteyi %100 bulmuştur(15). Bu sonuçlarla, US elastografinin İİAB ile karşılaştırılınca nodüllerin tanısında en iyi non-invaziv tetkik olduğunu bildirmişlerdir. Ancak sensitivite ve spesivite sonuçlarının bu kadar yüksek olmasında, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun seçilmiş olgular (İİAB sonucu malignite açısından şüpheli gelen yada boyutları büyük olduğu için kompresif semptomlara yol açtığı için cerrahiye karar verilen olgular) olmasının da payı olabileceğini belirtmişlerdir. Hong ve arkadaşlarının 2009 yılında, renkli elastografide, tamamının patolojik tanıları postoperatif inceleme ile konan, 90 hasta ve 145 nodül ile yaptıkları çalışmada yüksek sensitivite (%88) ve spesivite (%90) elde edilmiştir(17).

Moon ve arkadaşları 2012'de yayınladıkları ve 676 hastada 703 solid nodülü değerlendirdikleri çalışmalarında US elastografi bulgularını gri skala bulguları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre gri skala bulgularının malign ve benign nodülleri ayırmadaki performansı tek başına elastografiden ve elastografi-gri skala kombinasyonundan daha yüksek bulunmuştur(86).

Çalışmamızda Lyshchik ve arkadaşlarının kullandıkları elastisite skoruna (Skor 1: Tüm lezyon elastik, Skor 2: Lezyonun büyük kısmında elastisite var, Skor 3: Lezyonun büyük kısmı sert, Skor 4: Lezyonun tümü sert) benzer bir skorlama kullandık. Bizim çalışmamızda elastisite skoru 1 ve 2 olan nodüller ağırlıklı olarak benign, elastisite skoru 3 ve 4 olan nodüller ağırlıklı olarak malign kabul edildiğinde elastografik skorun malign nodülleri saptamadaki duyarlılık oranı %100, özgüllük oranı %50 olarak hesaplandı.

Literatürde tiroid nodüllerinde gerinim oranı ölçümü yapılan çok sayıda çalışma bulmak mümkündür. Ning ve arkadaşlarının çalışmasında 4.2'nin üzerindeki gerinim oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve duyarlılığı %81, özgüllüğü %83 olarak bildirilmiştir(12). Lyshchic ve arkadaşlarının çalışmasında 4'ün

üzerindeki gerinim oranının duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %96 olarak bildirilmiş, gerinim oranı 4'ün üzerinde ve altında olan nodüller arasında malignite açısından anlamlı farklılık ($p < 0.001$) bulunmuştur(10). Xing ve arkadaşlarının 98 tiroid nodülü üzerinde yaptıkları çalışmada kesim değeri 3.79 olarak belirlendiğinde benign (ortalama gerinim oranı: 2.97 ± 4.35) ve malign (ortalama gerinim oranı: 11.59 ± 10.32) nodüller arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.0001$). Aynı çalışmada 3.79'luk kesim değerinin duyarlılığı %97.8, seçiciliği %85.7 olarak bildirilmiştir(87). Bizim çalışmamızda cut off değeri 2.08 olarak hesaplanmış olup bu değer için duyarlılık %83, özgüllük %80 olarak hesaplanmıştır.

Sebag ve arkadaşlarının 2010 yılında benign ve malign nodüllerin ayırımında 'shear wave' elastografi kullanarak yaptığı bir başka çalışmada nodüllerin elastisite indeksi (EI) ölçülmüş, malign-benign nodüllerin ortalama elastisite indeksleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,001$) bildirilmiştir. Elastisite indeksinin duyarlılığı %85.2, seçiciliği %93.9 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada US bulgularının 'shear wave' elastografi skoru ile birlikte kullanıldığında seçiciliğin %97'ye çıktığından bahsedilmektedir(88). Shear wave elastografi meme lezyonlarının değerlendirilmesinde başarı ile kullanılan, çalışmamızda kullandığımız kompresyon elastografiden farklı olarak kullanıcı bağımsız, tekrarlanabilir ve nicel veriler sunan bir elastografi tekniğidir(88). Bizim çalışmamızda kompresyon elastografi kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız kompresyon elastografide kompresyon miktarının uygulayıcı bağımlı olması ve ölçümlerin nicel olmaması incelemenin sınırlılığını oluşturmaktadır. Literatürde US ve elastografi değerlendirmesinde gözlemciler arasında farklılıklar saptandığını bildiren çalışmalar mevcut olup US bulgularında makul derecede görüş birliği sağlanabilirken(89), elastografide güvenilir bir görüş birliğine varılmadığı bildirilmiştir(90). Bu nedenle elastografik skor değerlendirilirken olgular güncel literatür bilgilerinden yararlanılarak belirlenen skorlama sistemlerine göre skorlandı. Yarı nicel ölçüm olarak kullanılan gerinim oranı değerlendirilirken doğru ölçüm yapabilmek için birden fazla ölçüm yapılarak ölçümler birbiri ile karşılaştırıldı.

Ayrıca literatürde US elastografinin foliküler karsinomların tanısında güvenilir bir yöntem olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bojunga ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanan bir metaanalizde US elastografide 9 foliküler karsinom olgusunun 4'ünün saptanamadığı bildirilmiştir(91). Bizim çalışmamızda hem İİAB, hemde postoperatif patolojik tanılarda foliküler karsinom saptanmadı. Bu verinin doğrulanması için daha fazla hasta sayısına sahip geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde MRG'nin kullanımına dair kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu son 10 yıla ait olup ilk çalışmalar kontrastlı MRG uygulamalarını içermektedir(92, 93). Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte MRG'nin tiroid bezi patolojilerinde kullanımı gündeme gelmiş ve bu konuda ilk çalışmalar 80'li yılların sonunda gerçekleştirilmiştir. 1987 yılında Geftter ve arkadaşları, yüzeysel koillerle yapılan tiroid bezine yönelik MR incelemelerinin, bezin yüzeysel yerleşimi nedeniyle başarılı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir(70). 1986 yılında Higgins ve arkadaşlarının, normal ve hastalıklı tiroid dokusunun sinyal intensitelerini karşılaştırmış, adenomlar ve karsinomların T2AG' lerde normal tiroid dokusuna oranla daha hiperintens olduğunu göstermiş ve MR görüntülemenin tiroid hastalıklarının değerlendirilmesindeki potansiyel klinik değerine işaret etmiştir(71).

Mountz ve arkadaşları, Graves hastalığında T1AG Ve T2AG'lerde, tiroid bezinin boyutlarının ve sinyal intensitesinin normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığını, Hashimoto hastalığında ise bez morfolojisi ve sinyal intensitelerinin benign guatr ve kontrol grubu ile benzer özellikte olduğunu bildirmiştir(94). Charkes ve arkadaşları, Graves hastalığında T1AG Ve T2AG'lerde sinyal intensitelerinin, hastalığın aktif döneminde, inaktif döneme göre daha yüksek olduğunu, intensite artışının aktif döneme işaret edebileceğine ve bu hastalıkta tiroid fonksiyonuna ölçüt olarak kullanılabileceğine dikkat çekmiştir(95).

Tiroid nodüllerinin karakterizasyonundaki DAG'nin rolü ise son birkaç yıldır araştırılan oldukça yeni bir konudur. Difüzyon, su moleküllerinin gelişigüzel mikroskopik hareketidir. Difüzyonun ölçülmesi günümüzde difüzyon ağırlıklı MRG

ve ADC ölçümleri ile mümkündür. Güçlü bipolar gradient pulsların spin eko ya da gradient eko sekansa eklenmesi ile MRG, dokulardaki suyun difüzyonuna hassas hale getirilebilmekte ve kontrast madde kullanımına gerek kalmadan dokulardaki su moleküllerinin hareketi değerlendirilebilmektedir. Böylece dokudaki su moleküllerinin mobilitesi ve viskozitesi, intrasellüler ve ekstrasellüler kompartmanlardaki su balansı gösterilebilmektedir. Diffüzyonun kantitatif olarak değerlendirilmesi ise ADC haritaları üzerinden yapılmaktadır.

Genel olarak biyolojik dokulara ait ADC değerlerinin hem difüzyonu hem de perfüzyonu yansıttığı kabul edilir. Çünkü bir voksel seviyesindeki rastgele hareketler hem suyun moleküler difüzyonunu hem de perfüzyondan kaynaklanan mikrosirkülasyonu içerir. Yüksek b değerleri kullanıldığında, perfüzyonun ADC değerine katkısı belirgin olarak azalır çünkü kapiller perfüzyon, suyun difüzyonundan çok daha hızlıdır. Yani yüksek b değerlerinde ADC üzerinde ‘yavaş difüzyon komponentleri’ hakimdir. Yüksek b değerlerinin dezavantajı ise görüntülerdeki belirgin düşük sinyal/gürültü oranıdır(26).

Baş boyun bölgesinde DAG'nin kullanımıyla konusunda son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Razeq ve ark. servikal lenfadenopatili hastalarda lenf bezlerinin malign benign ayırımında DAG'nin yararlı bir teknik olduğunu bildirmiştir(96). Eida ve ark. benign ve malign tükrük bezi tümörlerinin ADC değerlerinin karşılaştırdıkları bir çalışmada ADC haritaları ile tümörlerin malign benign ayırımının yapılabileceğini belirtmişlerdir(28).

Otoimmün tiroid hastalıklarında DAG'nin rolünü araştıran birçok çalışma vardır. Tezuka ve arkadaşları 2003 yılında sintigrafi, tiroid fonksiyon testleri ve MR DAG bulgularını karşılaştırmak amacıyla, graves hastalığı, subakut tiroidit ve hashimoto hastalığı bulunan 34 olgu ile yaptığı çalışmada, tüm b değerlerinde, Graves hastalarına ait elde edilen ADC ölçümlerini, Hashimoto ve subakut tiroidit hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hiçbir hastalık grubunda, ADC değerleri ile tiroid fonksiyon testleri ve radyoaktif İyot tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır(97).

Tiroid nodüllerinin DAG ile değerlendirilmesine ilişkin ilk çalışma 2008 yılında yayınlanmıştır(20). Bu çalışmada Razeq ve arkadaşları soliter tiroid nodüllü

toplam 63 hastayı DAG ile değerlendirmiş ve bulguları histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak malign nodüllerin ADC ortalamalarının benign nodüllerden anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişler ve DAG'yi tiroidin benign malign nodüllerinin ayırımında kullanılabilir bir yöntem olarak tanımlamışlardır(20).

Bozgeyik ve arkadaşlarının 2009 yılında 1,5 T MRG sistemi kullanarak 93 nodülün ADC değerlerini İİAB sonuçları ile karşılaştırdığı çalışmada, malign nodüllerin ADC ortalamalarının benign nodüllerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir(98). Bu çalışmalar 1,5T MRG sistemlerinde yapılmıştır. Bu sonuçlardan farklı olarak Schueller ve arkadaşları 1T MRG sisteminde yaptıkları çalışmada, benign nodüllerin ADC değerlerini malign nodüllerden daha yüksek bulmuşlardır(99).

Malign dokular hiperselülarite göstermekte olup hücre dizilimi bozuk ve düzensizdir. Bu da ekstraselüler mesafenin azalmasına neden olur. Suyun rastgele difüzyonu intrasitoplazmik organeller, dokudaki makromoleküller, intakt hücre membranları ve interselüler bağlantılar tarafından engellenir. Yani difüzyon kapasitesi bu 'difüzyon bariyerleri' ile kısıtlanır(100). Genel olarak tümörler, kontrolsüz ve anormal hücre artışı nedeni ile artmış difüzyon bariyerlerine sahiptirler. Bu da ADC değerlerinin düşmesine sebep olur. Benign davranış sergileyen nodüllerde ise, malign nodüllerden daha yüksek oranda kolloid ve kandan oluşan kistik dejenerasyon alanları mevcuttur. Sellüler proliferasyon belirgin değildir. Bu da intra-ekstraselüler mesafenin ve dolayısıyla difüzyonun artışı ile sonuçlanır. Farklı manyetik alan sistemleri ve farklı b değerleri kullanılmış olsa da daha önce yapılmış çalışmalarla ve çalışmamızın ortak sonucu, malign nodüllerin benign nodüllerden anlamlı derecede düşük ADC değerlerine sahip olduğudur(20, 98)

Ortalama ADC değeri hesaplanırken, ölçüm alanları nodülün kistik komponentine denk gelmemelidir. Kistik alanlardaki su protonlarının solid alanlara göre nispeten daha serbest difüzyon göstermesi nedeniyle ADC değerleri yüksek hesaplanabilir. Kistik alanların ADC değerlerinin yüksekliği kistin içeriği ile ilgili olarak değişkenlik gösterir. Kolloid gibi yüksek protein içeriğine sahip ve visköz

sıvılarda proton mobilitesi azalacağından ADC nispeten daha düşük bulunabilir(101). Bu nedenle kistik nodüller çalışmamızın dışında bırakılmıştır.

MR çekiminden kısa bir süre önce nodüle İİAB uygulanmış olması nodülün difüzyon ağırlıklı görüntülerinde suseptibilite artefaktına yol açacağından İİAB ile MRG arasında belli bir süre olması gerekir(99). Bizim çalışmamıza katılan olguların MR çekimleri İİAB işlemi öncesinde yapılmıştır. Nodülün içerisindeki hemorajik alanlar da ADC değerlerinin yanlış hesaplanmasına sebep olabilir. Razek ve arkadaşları, çalışmalarındaki benign bir nodülün hemorajik olması nedeniyle ADC değerlerinin düşük olarak hesaplandığını ve nodülün hatalı bir şekilde malign olarak yorumlandığını belirtmişlerdir(20).

Bizim çalışmamızda difüzyon MR çekimlerinde b400 ve b 800 değerleri kullanılmış olup b değerleri için hesaplanan ADC değerleri arasında malign ve benign nodüller arasında anlamlı fark saptanmıştır. Malign nodüllerde ADC değerleri daha düşük, benign nodüllerde daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatürde daha önce yapılmış benzer çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda SPSS programında ROC eğrisi analizi yardımıyla, her iki b değeri için, malign benign nodül ayırımında kullanılacak ADC kesim değerleri (cut-off point) belirlendi. Eğri koordinatlarına göre kesim değeri, b400 için 1493 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık %95, özgüllük %83, b800 için 1687 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık %95, özgüllük %83 olarak belirlendi. Wu ve arkadaşları, 2013 yılında 42 tiroid nodülü ile yaptıkları çalışmada nodüllerin tiroidektomi sonrası elde edilen patoloji sonuçları ile difüzyon MR ADC değerlerini karşılaştırmıştır. b300, b500 ve b800 değerleri kullanılarak malign ve benign nodüller için kesim değerleri hesaplamışlardır. Kesim değeri b300 için 2170 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık %76.5 özgüllük %100, b500 için 1740 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık %67, özgüllük %64, b800 için 1650 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık %53, özgüllük %71 olarak bildirilmiştir(102). B800 değeri için kabul edilen kesim değeri bizim çalışmamızdakine çok yakın olmasına rağmen bizim elde ettiğimiz duyarlılık ve özgüllük daha yüksektir. Shi ve arkadaşlarının 2013 yılında 111 nodül ile yaptıkları çalışmada, b500 değeri için ADC kesim değerini 1704 mm²/sn olarak kabul ettiklerinde duyarlılığı %92, özgüllüğü %88 bulmuşlardır(103).

Schueller ve arkadaşlarının 2010 yılında 35 tiroid nodülü ile yaptıkları çalışmada b800 değerleri kullanılarak malign ve benign nodüller için kesim değeri hesaplamışlardır. Kesim değeri b800 için 2250 mm²/sn kabul edildiğinde duyarlılık % 85 özgüllük %100 bulunmuştur(104).

Ayrıca çalışmamızda elastografi incelemesinde saptanan renk skorlaması ve ortalama gerinim oranları ile difüzyon MR'da saptanan ADC değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta elastografide 4'lü skorlama sistemi kullanarak, nodüllerde renk skoru ile tüm b değerlerinde hesaplanan ortalama ADC değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Nodüllerde renk skoru arttıkça, ADC değerlerinin düştüğü bulundu. Ayrıca nodüllerde kompresyon kaynağı olarak nodül komşuluğundaki normal tiroid parankimini kullanarak hesaplanan ortalama gerinim oranları ile tüm b değerlerinde hesaplanan ortalama ADC değerleri arasında yine anlamlı negatif korelasyon saptandı. Nodüllerin gerinim oranı arttıkça ADC değerlerinin düştüğü görüldü.

Sonuç olarak; bazı kısıtlılıkları olmasına rağmen, ucuz ve rutin klinik kullanımda pratik bir teknik olmasını da göz önünde bulundurarak, US elastografinin malign tiroid nodüllerinin tanısında ve İİAB gerekliliği olan nodüllerin belirlenmesinde faydalı ve ümit vadeden bir görüntüleme yöntemi olduğuna inanıyoruz.

Ulaştığımız bulgular göstermiştir ki DAG'den elde edilen ADC ölçümleri tiroid nodüllerinde malign - benign ayırımında faydalı bir yöntemdir. Ayrıca DAG'nin, non-invaziv, radyasyon maruziyeti olmayan ve kontrast maddeye ihtiyaç duyulmayan bir tetkik olması nedeniyle, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde etkin görüntüleme yöntemidir.

Ayrıca çalışmamızda elastografi incelemesinde saptanan renk skorlaması ve ortalama gerinim oranları ile difüzyon MR'da saptanan ADC değerleri arasında korelasyon saptanmış olup bu yönüyle çalışmamız literatürde bir ilktir. Ancak bu sonuçların doğrulanması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Malignite Şüphesi ile Biyopsi Planlanan Tiroid Nodüllerinin Elastografi ve Difüzyon Mr ile Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Korelasyonu

Bu çalışmada US'de malignite şüphesi taşıyan nodüllerin İİAB sonuçları ile B-mod US, US elastografi bulguları ve difüzyon MR ADC değerleri arasındaki korelasyonu araştırmayı amaçladık.

US'de malignite şüphesi taşıyan 30 nodül çalışmaya dahil edildi. Öncelikle B-mod US incelemeyele nodüllerin hacimleri, ekojeniteleri, sınır yapısı, mikrokalsifikasyon varlığı, lokalizasyonu değerlendirildi. Ardından US elastografide nodüller elastisite skorlarına göre 4 kategoriye ayrıldı. Daha sonra ROI yardımıyla nodüllerin ortalama gerinim oranları hesaplandı. Ayrıca nodüller T2 aksiyel ve maksimum b değerinin 400 ve 800 olarak alındığı aksiyel difüzyon sekanslarından oluşan MR inceleme ile değerlendirildi. ADC haritaları üzerinden nodüllerin ortalama ADC değerleri hesaplandı. Görüntüleme işlemleri sonrası tüm nodüllere İİAB yapıldı. Bulgular histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 30 nodülden 24'ü benign, 6'sı maligndi. Tüm malign nodüller papiller karsinomdu. Cinsiyet, nodül hacmi, nodül lokalizasyonu, ekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, sınır yapısı, total tiroid bezi hacmi ile malignite arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Malignite ile elastisite skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Malign ve benign nodüllerde her iki b değeri için ortalama ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Malign nodüllerin ADC ortalamaları benign nodüllerden anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca nodüllerin elastisite skoru ve gerinim oranları ile ADC değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

US-elastografi ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye kantitatif ADC ölçümü tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında B-mod ultrasonografiye yardımcı faydalı noninvaziv bir tanısal yöntemlerdir.

Anahtar kelimeler: Difüzyon ağırlıklı MR, elastografi, tiroid, ultrasonografi

SUMMARY

Evaluation of Thyroid Nodules with Us-Elastography and Diffusion Weighted Mr Imaging will Undergo Fine Needle Aspiration with Suspicion of Malignancy and Histopathologic Correlation

The aim of this study was to investigate correlation between results of fine needle aspiration biopsy (FNAB) with B-mod US, US-elastography, diffusion weighted MR Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values at thyroid nodules.

Thirty thyroid nodule with suspicion of malignancy at US were included in this study. First of all, nodules were evaluated with US by volume, echogenicity, boundary structure, the presence of microcalcifications and localization of thyroid nodules was assessed by B-mode ultrasound examination. Then, nodules were divided into four groups according to elasticity score. In addition, mean strain ratio of nodules were calculated with help of ROI. Also, nodules evaluated with MR imaging which included axial T2 and axial diffusion weighted images (DWI) with maximum b values of 400 and 800. Mean ADC values of the nodules were measured with the help of ADC maps. After imaging examinations, FNAB was performed to all of this nodules. Findings were compared with histopathologic results.

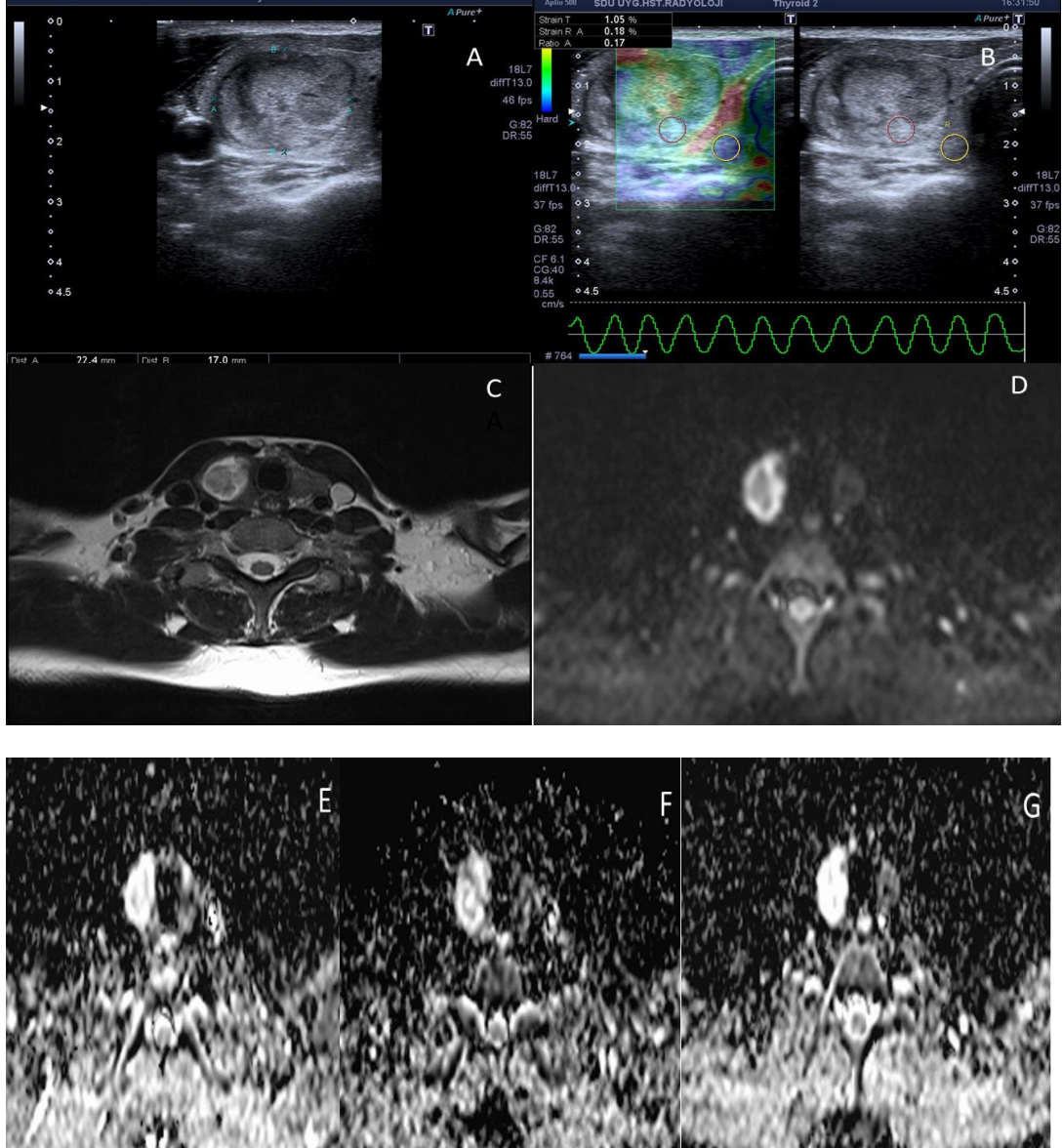
Twenty four of all nodules were benign and six nodules were malign. All malignant nodules were papillary carcinoma. Sex, volume of nodules, location of nodules, echogenicity, microcalcifications and boundary structure were not statistically related with malignancy. There was a statistically significant relation between elasticity score and malignancy. There was a statistically significant differentiation at ADC values between malign and benign nodules for each b values. Mean ADC values of malign nodules were much lower than benign nodules. Also, there was a significant negative correlation between ADC values with elasticity score and strain ratio of nodules.

US-Elastography and quantitative ADC measurement with diffusion weighted MR are useful and noninvasive diagnostics methods that can help B-mode ultrasound examination in differentiation of benign and malign thyroid nodules.

Key words: Diffusion weighted MR, elastography, thyroid, ultrasonography

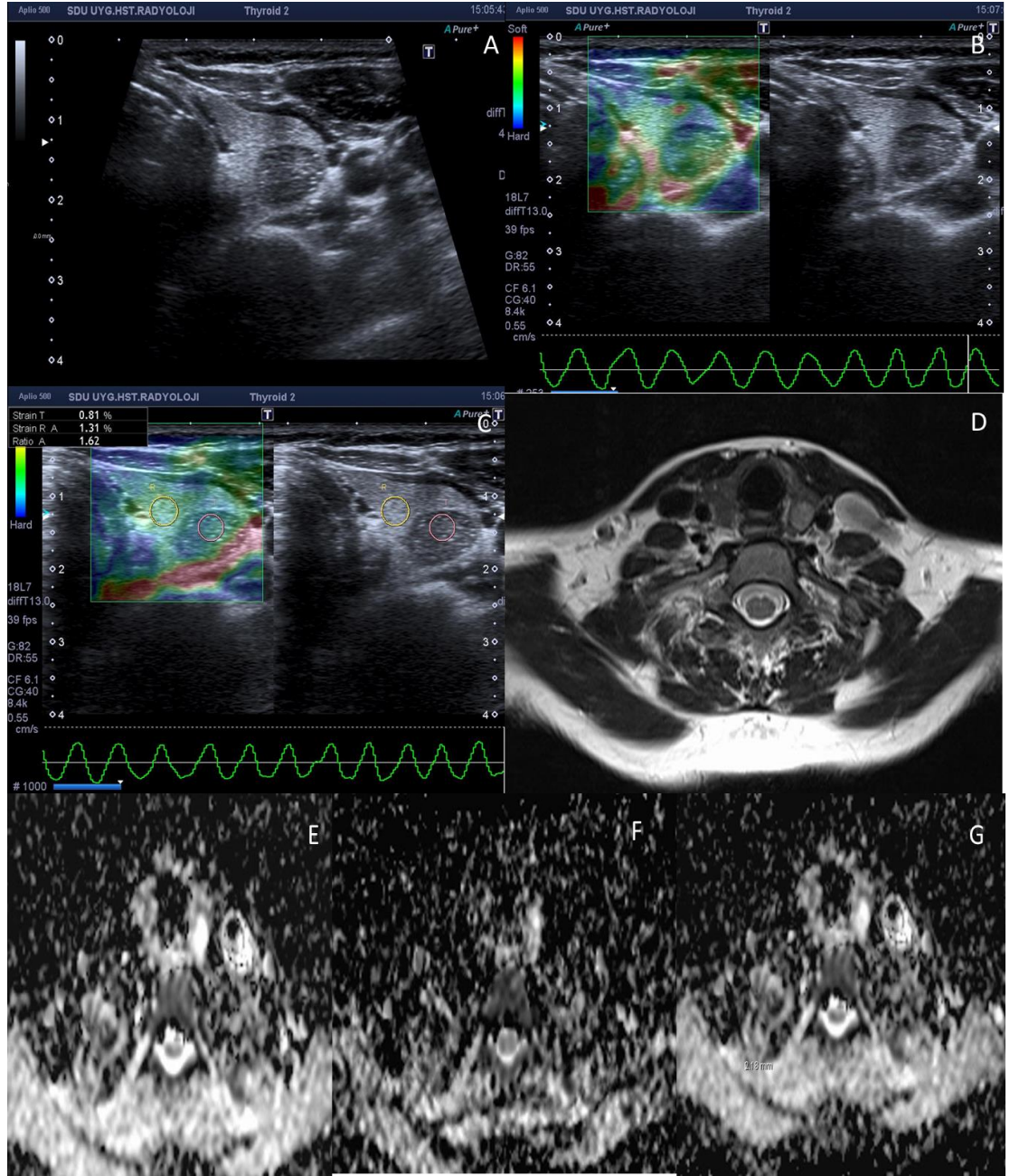
OLGULARDAN ÖRNEKLER

OLGU 1



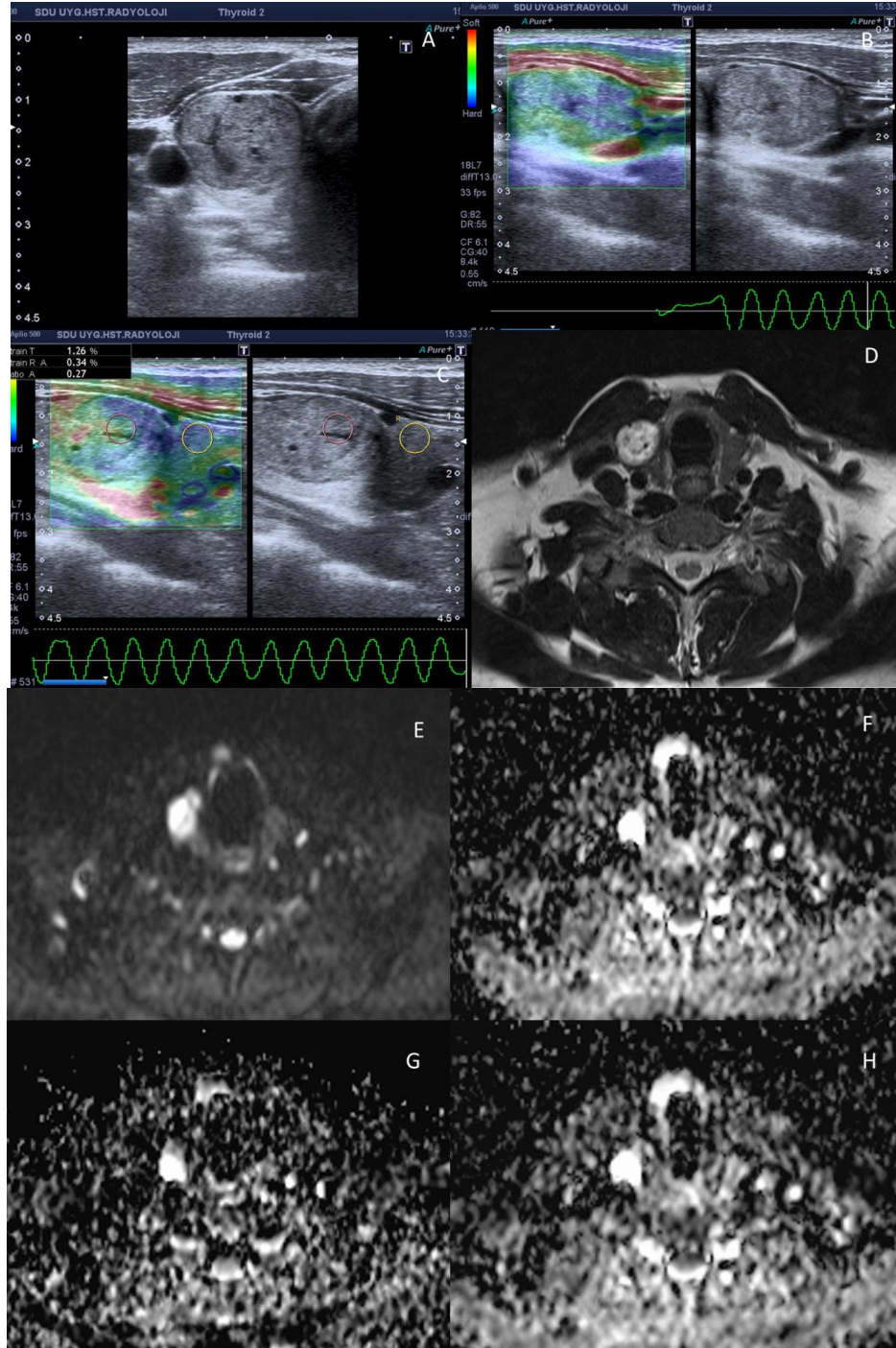
Olgu 1. 32 yaşında kadın hasta. US de tiroid bezi sağ lob orta kesimde, mikrokalsifikasyon içermeyen, düzgün sınırlı, hipoekoik solid nodül izlendi (A) Nodülün elastisite skoru 2 olarak değerlendirildi (B). Nodülden elde edilen ortalama gerinim oranı 0.17 idi. MRG incelemede nodülün T2AG'de heterojen hiperintens yapıda olduğu görüldü. (C) DAG'de nodülün görünümü (D) ADC haritalamada nodülün ortalama ADC değerleri b400 (F)'de 1860 ve b800 (G)'de 2039 olarak hesaplandı. İİAB sonucu sonucu benign nodül olarak raporlandı.

OLGU 2



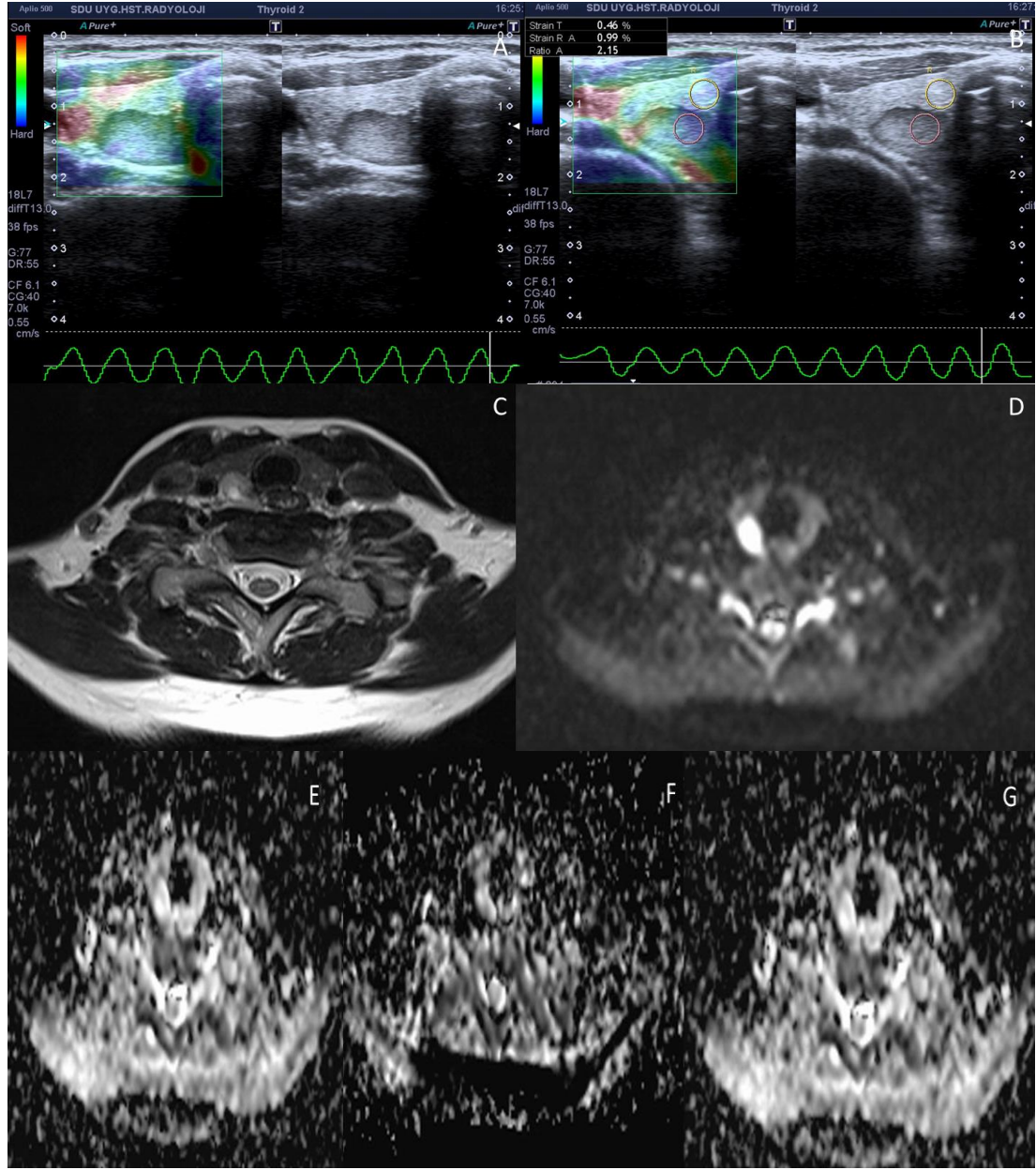
Olgu 2. 35 yaşında kadın hasta. US de tiroid bezi sol lob inferior kesimde, mikrokalsifikasyon içeren, düzgün sınırlı, hipoekoik solid nodül izlendi (A) Nodülün elastisite skoru 2 olarak değerlendirildi (B). Nodülden elde edilen ortalama gerinim oranı 1.62 idi (C). MRG incelemede nodülün T2AG'de hafif hiperintens yapıda olduğu görüldü. (D) ADC haritalamada nodülün ortalama ADC değerleri, b400 (F)'de 1798 ve b800 (G)'de 2016 olarak hesaplandı. İİAB sonucu sonucu benign nodül olarak raporlandı.

OLGU 3



Olgu 3. 40 yaşında erkek hasta. US de tiroid bezi sağ lob orta kesimde, mikrokalsifikasyon içermeyen, düzgün sınırlı, hipoeoik solid nodül izlendi (A) Nodülün elastisite skoru 3 olarak değerlendirildi (B). Nodülden elde edilen ortalama gerinim oranı 0.27 idi (C). MRG incelemede nodülün T2AG'de heterojen hiperintens yapıda olduğu görüldü. (D) DAG'de nodülün görünümü (E) ADC haritalamada nodülün ortalama ADC değerleri, b400 (G)'de 2143 ve b800 (H)'de 2454 olarak hesaplandı. İİAB sonucu benign nodül olarak raporlandı.

OLGU 4



Olgu 4. 41 yaşında kadın hasta. US de tiroid bezi sağ lob orta kesimde, mikrokalsifikasyon içermeyen, düzgün sınırlı, hipoekoik solid nodül izlendi (A) Nodülün elastisite skoru 4 olarak değerlendirildi (A). Nodülden elde edilen ortalama gerinim oranı 2,15 idi (B). MRG incelemede nodülün T2AG'de heterojen hiperintens yapıda olduğu görüldü. (C) DAG'de nodülün görünümü (D) ADC haritalamada nodülün ortalama ADC değerleri b400 (F) 'de 1488 ve b800 (G)'de 1685 olarak hesaplandı. İİAB sonucu sonucu papiller karsinom olarak raporlandı.

KAYNAKLAR

1. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838-40. Epub 1994/08/22.
2. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-7. Epub 2006/07/13.
3. Moon HG, Jung EJ, Park ST, Ha WS, Choi SK, Hong SC, et al. Role of ultrasonography in predicting malignancy in patients with thyroid nodules. *World J Surg.* 2007;31(7):1410-6. Epub 2007/05/31.
4. S. Ö, H. A. Boyun bölgesinde ultrasonografi Baş ve boyun radyolojisi 1 Baskı
5. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247(3):762-70. Epub 2008/04/12.
6. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med.* 2009;30(2):175-9. Epub 2008/05/23.
7. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(2):99-110. Epub 2009/03/13.
8. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, Lee MT, Lin HD, Braverman LE, et al. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2002;12(7):619-26. Epub 2002/08/24.
9. Ding J, Cheng H, Ning C, Huang J, Zhang Y. Quantitative measurement for thyroid cancer characterization based on elastography. *J Ultrasound Med.* 2011;30(9):1259-66. Epub 2011/08/31.
10. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005;237(1):202-11. Epub 2005/08/25.
11. Vorlander C, Wolff J, Saalabian S, Lienenluke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):865-71. Epub 2010/07/16.
12. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol.* 2001;81(2):286-91. Epub 2011/01/18.
13. Lerner RM, Huang SR, Parker KJ. "Sonoelasticity" images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(3):231-9. Epub 1990/01/01.
14. Ophir J, Alam SK, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H.* 1999;213(3):203-33. Epub 1999/07/27.
15. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2917-22. Epub 2007/05/31.

16. Erkamp RQ, Wiggins P, Skovoroda AR, Emelianov SY, O'Donnell M. Measuring the elastic modulus of small tissue samples. *Ultrason Imaging*. 1998;20(1):17-28. Epub 1998/07/17.
17. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 2009;28(7):861-7. Epub 2009/06/24.
18. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341-50. Epub 2006/02/18.
19. Stark DD, Clark OH, Moss AA. Magnetic resonance imaging of the thyroid, thymus, and parathyroid glands. *Surgery*. 1984;96(6):1083-91. Epub 1984/12/01.
20. 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(3):563-8. Epub 2007/11/28.
21. Okamoto T, Yamashita T, Harasawa A, Kanamuro T, Aiba M, Kawakami M, et al. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules: physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. *Endocr J*. 1994;41(3):243-7. Epub 1994/06/01.
22. Gotway MB, Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8(1):163-82, ix. Epub 2000/03/24.
23. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(3):591-9. Epub 1992/09/01.
24. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol*. 2003;45(3):208-13. Epub 2003/02/22.
25. Eis M, Els T, Hoehn-Berlage M. High resolution quantitative relaxation and diffusion MRI of three different experimental brain tumors in rat. *Magn Reson Med*. 1995;34(6):835-44. Epub 1995/12/01.
26. 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(2):497-505. Epub 1988/08/01.
27. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 2001;220(3):621-30. Epub 2001/08/30.
28. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(1):116-21. Epub 2007/01/11.
29. Akan H. Baş ve Boyun Radyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 360 p.
30. IV O. Anatomi ders kitabı. Elif matbaacılık Ankara 1979. 170-86 p.
31. İşgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. Avrupa tıp kitapçılık. 515-40 p.
32. Altaca G OD. Tiroidektomi ve komplikasyonları, temel cerrahi. Ankara Güneş Kitabevi 2004. bölüm: 172, s: 1621 - 30 p.
33. JT H. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. New York: Lippincott - Raven Publishers 1997. Chap:2, pp: 15-27, 1997 p.

34. Lal G CO. Principles of Surgery, Thyroid, parathyroid and adrenal. 8th ed. New York: F.C.Brunicaardi - Hill Book Comp2005. Chap: 37, pp:1395-470 p.
35. Oyar O, UK. G. Boyun ultrasonografisi. İzmir: Güven & Nobel2000. 159-87. p.
36. Arıncı K, A. E. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997 442-4 p.
37. Çiçek E. İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel2008. 3703-37 p.
38. T K. Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi. Güven Bilimsel 2009. 1-12 p.
39. Moore KL DA. Neck. Clinically oriented anatomy. Maryland: Williams & Wilkins 2009. 995 – 1063 p.
40. ZV K. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri2004. 1571 p.
41. Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology: The McGraw-Hill Companies 2010. 301-14 p.
42. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S., İç Hastalıkları. A. N, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2010. 2167-224 p.
43. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. 2nd ed: Mosby-Year Book; 1999. 357-71 p.
44. S.C. B. Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology and Protection. 5th ed: Mosby-Year Book; 1992. 554-88 p.
45. O. O, U.K. G. Tıbbi Görüntüleme Fiziği2003. 197-230 p.
46. Rose J. S. Ultrasound and Knobology. In Ultrasound in Emergency and Ambulatory Medicine. 1st ed: Mosby-Year; 1997. 10-38 p.
47. N. S. Principles of echocardiography for anesthesiologist. The Greek e-journal of Perioperative Medicine. 2003(1):26-39.
48. Ophir J KF, Varghese T, Alam SK, Krouskop T, Garra BS, et al. Elastography. Optical and acoustical imaging of biological media 2001;4::1193–212.
49. Ophir J CI, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. . Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonud Imaging. 1991;13(2):111-34.
50. W K, S R, OT B, H E. Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. Ultrasonics 2006;44:199-202.
51. Luo J YK, Bai J. Elasticity reconstruction for ultrasound elastography using a radial compression: an inverse approach. Ultrasonics 2006;44:195-8.
52. BS G. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q 2007;23(4):255-68.
53. F. P. Biyofizik. 2. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş; 1997. 390-4 p.
54. Hall TJ. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, Beyond the Basics: Elasticity Imaging with US. RadioGraphics. 2003;23:1657-71.
55. Hall. TJ. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, Beyond the Basics: Elasticity Imaging with US. RadioGraphics. 2003;23:1657–71.
56. RH H, E E, OH G, S O, GE E, al. MKe. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters of image quality and in vitro intra- and interobserver validations. Ultrasound Med Biol. 2008;34(10):1638-50.

57. T. S, M. Y, N. N, E. U. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelaiton method. *Medix Suppl* 2007:4-7.
58. Rago T VP. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*2008. 913-28 p.
59. Chiorean A DM, Dudea SM, Iancu A, Dumitriu D, Roman R, Sfrangeu S. Real-time ultrasound elastography of the breast: state of the art. *Medical Ultrasonography*. 2008;10(2):73-82.
60. Athanasiou A TA, Tanter M, et al. Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging-Preliminary Results. *Radiology* 2010;256(1):297-303.
61. Li Y SJG. G: Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. *Skeletal Radiol* 2010;February
62. Manjiri Dighe UB, Michael L. Richardson, Theodore J. Dubinsky, Satoshi Minoshima, Yongmin Kim. Differential Diagnosis of Thyroid Nodules with US Elastography Using Carotid Artery Pulsation. *Radiology*. 2008;248(February):662-9.
63. Sebag F V-LJ, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. . Shear wave elastography: A new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5281-8.
64. Bercoff J TM, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51(4):396-409.
65. CB G. *Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine*. 2nd ed: Williams&Wilkins; 1996.
66. Melhem E.R MSea. Review: Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(1):3-16.
67. Westbrook CT MaaG, Blackwell Science Ltd. Oxford (UK); 2002. 46 p.
68. Hangman P JL, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006;26:205-23.
69. R. B. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003;45:169-84.
70. Gefter B. Warren SE Cea. Thyroid Imaging with High-Field-Strength Surface-Coil MR. *Radiology*. 1987;164:483-90.
71. B. H, al Ce. MR imaging of the Thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147:1255-61.
72. Som PM BM, Lidov M, et al. The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1123-28.
73. Brander A VP, Nickels J, Kivisaari L Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*. 1991;181:683-7.
74. Carling T, R. U, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1502-19 p.
75. Leenhardt L, Grosclaude P, L. C-C. Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? *Thyroid*. 2004; Dec;14(12):1056-60.

76. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E ea. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM*. 2007;100(1):29-35.
77. Bakhshae M, Davoudi Y, Mehrabi M, Layegh P, Mirsadaee S, Rad MP, et al. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2182-6.
78. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F ea. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-6.
79. Hegedüs L, Bonnema SJ, FN. B. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102-32.
80. DS. R. Nonpalpable thyroid nodules - managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1938-40.
81. Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocakoğlu G, Erdoğan C, Saraydaroğlu O ea. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Korean J Radiol*. 2010;11(6):594-602.
82. M. Appetecchia, Solivett. FM. The Association of Colour Flow Doppler Sonography and Conventional Ultrasonography Improves the Diagnosis of Thyroid Carcinoma. *Horm Res*. 2006;66:249-56.
83. Jeh SK, Jung SL, all. KBe. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported Ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiology*. 2007;8(3)
84. Wang Y DH, Dan HY, Li T, Hu B. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 2010;38(2):466-72.
85. Asteria C GA, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. . US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;18(5):523-31.
86. Moon HJ, Sung JM, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic Performance of Gray-Scale US and Elastography in Solid Thyroid Nodules. *Radiology*. 2012;262(3).
87. Ping Xing, Linfeng Wu, Chunmei Zhang, Shu Li, Chunbo Liu, Changjun Wu. Differentiation of Benign From Malignant Thyroid Lesions Calculation of the Strain Ratio on Thyroid Sonoelastography. *J Ultrasound Med* 2011;30:663-9.
88. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P ea. Shear wave elastography: A new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5281-8.
89. Choi SH, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ, EJ. S. Interobserver and intraobserver variations in ultrasound assessment of thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20(2):167-72.
90. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *Am J Roentgenol*. 2009;193(5):416-23.
91. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G ea. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20:1145-50.
92. Kusunoki T, Murata K, Nishida S, Tomura T, Inoue M. Histopathological findings of human thyroid tumors and dynamic MRI. *Auris Nasus Larynx*. 2002;29(4):357-60.

93. Tezelman S, Giles Y, Tunca F, Gok K, Poyanli A, Salmaslioglu A, et al. Diagnostic value of dynamic contrast medium enhanced magnetic resonance imaging in preoperative detection of thyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2007;142(11):1036-41.
94. Mountz M, James M. G, al. Ge. MR imaging of the Thyroid: Comparison with Scintigraphy in the normal and diseased gland. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1987;11(4):612-9.
95. Charkes David N. , al. MHAe. MR imaging in thyroid disorders Correlation of signal intensity with Graves Disease Activity. *Radiology.* 1987; 164:491-4.
96. Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK. A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol.* 2006;16:1468-77.
97. Tezuka M., al. MYe. MR imaging of the Thyroid: Correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. *Journal of MR Imaging.* 2003;17:163-9
98. Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahbaz F, E. O. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology.* 2009;51:193-8.
99. Schueller-Weidekamm C, al. KKe. Can Quantitative Diffusion-Weighted MR Imaging Differentiate Benign and Malignant Cold Thyroid Nodules? Initial Results in 25 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:417-22.
100. Turner R, Le Bihan D, Maier J, al. e. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology.* 1990;177:407-14.
101. Kim YJ, Chang KY, Song IC. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1487-90.
102. Wu Y, Yue X, Shen W, Du Y, Yuan Y, Tao X, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted MR imaging in thyroid disease: application in differentiating benign from malignant disease. *BMC Med Imaging.* 2013;13(1):23.
103. Hai Feng Shi, Qin Feng, Jin Wei Qiang, PhD, Ruo Kun Li, Li Wang, et al. Utility of Diffusion-Weighted Imaging in Differentiating Malignant From Benign Thyroid Nodules With Magnetic Resonance Imaging and Pathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(4):505-10.
104. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Kaserer K, Scheuba C, Ringl H, Weber M, et al. Diagnostic value of sonography, ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, and diffusion-weighted MRI in the characterization of cold thyroid nodules. *European Journal of Radiology* 2010;73:538-44