

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

TİROİD NODÜLLERİN TANISINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLIL  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilgen Mehpare ÖZER

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Yüksel PABUŞÇU

Manisa, 2011

## ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım olarak çalışmamda değerli katkılarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Yüksel PABUŞCU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran, yol gösterici olup hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Gökhan PEKİNDİL, Prof. Dr. Cihan GÖKTAN, Prof. Dr. Serdar TARHAN, Doç. Dr. Mine ÖZKOL, Doç.Dr. Şebnem ÖRGÜÇ, Yrd. Doç. Dr. Selim SERTER ve Yrd. Doç. Dr. Gülgün Yılmaz OVALI'ya,

Asistanlığımın başından itibaren benimle her konuda bilgilerini paylaşan Uzm. Dr. Petek BAYINDIR, Uzm. Dr. Özüm TUNÇYÜREK, Uzm. Dr. Nur HALAÇ, Uzm.Dr. Fatma CAN, Uzm.Dr. Işıl Esen BOSTANCI ve Uzm. Dr. Fatih DÜZGÜN, Uzm. Dr. Işıl BAŞARA, Uzm.Dr. Buket GÖÇMEN, Uzm. Dr. Güliz YILMAZ, Uzm. Dr. Seçil KARACAN'a,

Birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr.Mustafa GÖK, Dr. Ali ER, Dr.Tecelli POÇAN, Dr.Pınar ÖZKARAKAŞ, Dr.Fırat KIZILKAYA, Dr.Nuri BARAZ, Dr.Serap Güneş URGAN, Dr.Nur SOYLU, Dr.Muhammet BULUT, Dr.İnci Türkan, Dr.Sinan SÖZÜTOK'a,

Tez hastalarımın çekiminde bana yardımcı olan tekniker arkadaşlarım Yusuf ÖZTÜRK, Harun ÇETİNKAYA, Burhan BEYAZ, Esin EROL, Nermin DENİZMEN'e,

Eğitimim süresince yardım ve destekleriyle yanımda olan başta Rıza ÖZUĞUR olmak üzere kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip canım annem Meryem ULUYOL, babam Mehmet Emin ULUYOL, canım kardeşlerim Mehpeyker, Mahperi ve Mehmet Emin'e,

Beni kızları gibi gören Hayrunnisa ve Cevat ÖZER'e,

Hayatımın her anında benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım kocam Anıl ÖZER'e çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
KISALTMALAR .....	v
<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ</b> .....	3
<b>2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ</b> .....	4
2.1. Tiroid Bezinin Damarları .....	5
2.1.1 Arterleri .....	5
2.1.2. Venleri .....	5
2.1.3. Lenfatikleri .....	5
2.2. Sinirleri .....	6
<b>3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ</b> .....	7
<b>4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ</b> .....	8
<b>III. TİROİD NODÜLLERİ</b> .....	10
<b>1. TİROİD NODÜLLERİNİN SIKLIĞI</b> .....	10
<b>2. TİROİD NODÜLLERİNİN OLUŞUMU</b> .....	11
<b>3. TİROİD NODÜLLERİNİN SINIFLANDIRILMASI</b> .....	11
3.1. Kolloid Nodüller .....	12
3.2. Tiroid Neoplazileri .....	13
3.2.1. Benign Neoplaziler .....	15
3.2.1.1. Foliküler Adenom .....	15
3.2.2. Malign Neoplaziler .....	15
3.2.2.1. Foliküler Karsinom .....	15
3.2.2.2. Papiller Tiroid Kanseri .....	16
3.2.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu .....	17
3.2.2.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu .....	18
3.2.2.5. Lenfoma .....	18
3.2.2.6. Metastatik Karsinom .....	18
3.3. Kistler .....	19
3.4. Tiroidit Nodülleri .....	19
3.5. Nüks Guatr Nodülleri .....	19
3.6. Diğer Nodül Sebepleri .....	19
<b>4. TİROİD KANSERLERİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	20
4.1. Yaş .....	20
4.2. Cinsiyet .....	20
4.3. Radyasyon .....	20
4.4. Guatrojen Yiyecekler ve Kimyasallar .....	20
4.5. İyot Yetersizliği .....	20
4.6. Hipertiroidi .....	21
4.7. Hipotiroidi .....	21
4.8. Hormonal Faktörler .....	21
4.9. Genetik Sendromlar ve Maligneteler .....	21
4.10. Hücresel Onkogenlerin Aktivasyonu .....	21
<b>5. TİROİD NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	22
5.1. Öykü .....	22
5.2. Fizik Muayene .....	22

5.3. Labarotuar İncelemeleri .....	22
5.4. Görüntüleme Yöntemleri .....	23
5.4.1. Direkt grafi .....	23
5.4.2. Ultrasonografi .....	23
5.4.3. Dopler Ultrasonografi.....	24
5.4.4. Sintigrafi .....	25
5.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biopsisi.....	26
5.4.6. Bilgisayarlı Tomografi.....	26
5.4.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	27
5.4.8. Pozitron Emisyon Tomografi .....	28
5.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme .....	28
5.5.1. Temel Fizik Prensipler .....	28
5.5.2. Difüzyon MRG'de Temel .....	29
5.5.2.1. Difüzyon Katsayısı .....	30
5.5.2.2. b Değeri .....	30
5.5.2.3. ADC (Apparent Diffusion Coefficient) .....	31
5.5.3. Difüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi .....	31
5.5.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) .....	32
5.5.4. Difüzyon MR Görüntülemede Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi .....	32
5.5.4.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) .....	32
5.5.4.2. T2 Parlanması .....	33
5.5.4.3. ADC Haritası .....	33
5.5.5. Difüzyon Ölçümünde Sekans Seçimi .....	33
<b>IV. GEREÇ YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
<b>V. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>VI. OLGU ÖRNEKLERİ .....</b>	<b>49</b>
<b>VII. TARTIŞMA .....</b>	<b>66</b>
<b>VIII. SONUÇ .....</b>	<b>77</b>
<b>IX. ÖZET .....</b>	<b>78</b>
<b>X. SUMMARY .....</b>	<b>80</b>
<b>XI. KAYNAKLAR .....</b>	<b>82</b>

## KISALTMALAR

<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient (Görünür Difüzyon Katsayısı)
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>DAG</b>	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging (Eko Planar Görüntüleme)
<b>FSE</b>	Fast Spin Echo (Hızlı Spin Eko)
<b>GE</b>	Gradyent Eko
<b>IR</b>	Inversion Recovery (Ters Dönüşüm Düzemesi)
<b>IV</b>	Intra Venöz
<b>İİAB</b>	İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MNG</b>	Multi Nodüler Guatr
<b>RF</b>	Radyo Frekans
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteric
<b>ROI</b>	Region Of Interest (Örneklem)
<b>SE</b>	Spin Eko
<b>SPSS</b>	Statistical Package For Social Sciences
<b>T</b>	Tesla
<b>TE</b>	Time of Echo (Eko Zamanı)
<b>TI</b>	Time Inversion (Ters Dönme Zamanı)
<b>TG</b>	Tiroglobülin
<b>TR</b>	Time of Repetition (Tekrarlama Zamanı)
<b>TRH</b>	Tirotropin Releasing Hormon (Tirotropin Serbestleştirici Hormon)
<b>TSE</b>	Turbo Spin Echo
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>TP</b>	Tiroid Peroksidaz
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>WHO</b>	World Health Organaziton (Dünya Sağlık Örgütü)

## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı, tiroid bezi nodülleridir. Tiroid bezinin nodüler hastalığı ülkemizde de yaygın görülmektedir.

Tiroid neoplazileri benign ve malign olanlar birlikte değerlendirildiğinde en sık olarak görülen neoplaziler arasındadır. Ancak bunların çoğu benign özelliktedir. Malign neoplaziler en sık görülen endokrin kanserler olmasına karşın tüm malign neoplaziler arasında %1'den azdır (1,2).

Tiroid nodüllerinin palpasyon ile saptanma oranı %3-7 civarındadır. Bu oran iyot eksikliği olan bölgelerde, iyonize radyasyona maruz kalanlarda daha fazladır. Muayene ile nodüllerin büyük bir oranını saptayamadığımız gibi benign malign ayrımı yapılamamaktadır. Bu nedenle nodül tespitinde günümüzde en yaygın olarak ultrasonografi (US) kullanılmaktadır. Tiroid bezi yüzeysel yerleşimli olduğundan, cilt ile arasında kemik yapı ya da gaz bulunmadığından ultrason ile değerlendirmek için uygundur. Ultrason ile saptanan nodül oranı %40-50 hatta bazı çalışmalarda %67'e ulaşmıştır (1). Ancak ultrason ile de nodüllerde karakterizasyon yapılamamaktadır.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) doğruluğu aspirasyonu uygulayan doktorun becerisine ve değerlendiren sitopatoloğun tecrübesine bağlıdır. Başarılı İİAB sonrası bir nodül benign, malign, şüpheli olarak değerlendirilir. Nodüllerin %60-90'ı benign sonuç vermesine karşılık bu nodüllerin %1-6'sı maligndir (yanlış negatif). Yine foliküler adenom ile foliküler karsinom ayrımı sadece İİAB ile yapılamaz (1).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) retrosternal lezyonlar dışında tiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde genellikle gerekli değildir. Tiroid lezyonlarının trakea ve özofagusu basısını değerlendirmede yardımcıdır. Substernal uzanımı, boyun ve mediastendeki adenopatileri ve olası trakeal tutulumu gösterir. Trakea basısı ve bası derecesinin değerlendirilmesi preoperatif dönemde ve radyoaktif iyot tedavisi öncesinde önemlidir (3). Ancak BT'nin yumuşak doku rezolüsyonu tiroid nodüllerini değerlendirmek için yeterli değildir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yüksek çözünürlüklü MRG aygıtlarının kullanıma girmesi ve yaygınlaşmasıyla tiroid

bezin değerlendirmesinde, hem yüksek yumuşak doku çözünürlüğünü görüntüleme üstünlüğü hem de multiplanar görüntüleyebilme becerisi ile son yıllarda daha sıklıkla kullanılmaktadır. İntravenöz (IV) paramanyetik ajan sonrası Dinamik MRG inceleme ile nodüllerin benign-malign ayrımında alternatif inceleme olarak tartışılmaktadır. Ayrıca konvansiyonel MRG incelemede kontrendikasyon oluşturmadığı için kontrast maddenin güvenle kullanılabilmesi, dolayısıyla evre alana yayılım ve eşlikçi lenf nodu metastazını ayırlamadaki önemli üstünlüğü nedeni ile önemli bir seçenek olarak günden güne BT'nin yerini almaktadır. MRG inceleme nodüllerin evre alana invazyonunu araştırmada, bezin iç yapısı, evre ilişkileri ve uzanımını ortaya koymada, koloidal/hemorajik içeriği tanımlamada, Hashimoto zemininde malignite gelişiminin saptanmasında, nodül doğasını ayırlamada kullanılmaktadır (4). Ayrıca son yıllarda bez sinyal intensitelerini daha iyi değerlendirebilmek amacı ile hızlı, noninvaziv bir görüntüleme metodu olan difüzyon ağırlıklı MRG kullanılmaktadır.

Biz de çalışmamızda farklı sebeplerle boyun MRG yapılan tiroid bezinde nodül olan hastalarda Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ile histopatolojik sonuçları karşılaştırdık. DAG'nin tiroid nodllerindeki benign malign ayrımına katkısını ortaya koymayı amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik hayatın yaklaşık 24. gününde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısı olan ve foramen çekum adı verilen bu divertiküler oluşum, dil köküne açılır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi haline döner ve boyun orta hattında hiyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar. Bu göç esnasında bez dille olan bağlantısını tiroglossal duktusla sağlar. Bu kanal daha sonra solid hale gelir ve kaybolur (5).

Gelişimin daha ileri döneminde bez hiyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağıya iner. Trakeanın önündeki son konumuna 7. haftada ulaşır. Bu dönemde küçük bir isthmus ve iki adet lateral lobtan ibarettir (6). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci gebelik haftası sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (5).

Tiroid bezinin kolloid içeren ilk folikülleri 3. ayda görülür. Bez fonksiyonu da bu haftada başlar. Foliküler hücreler tiroksin ve triiodotironin kaynağı olan kolloidi üretir (6). Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin paralel olarak artmaya başlar ve tiroid bezinin iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (5).

Ultimobrankial cisimden parafoliküler veya C hücreleri oluşur. Bu hücrelerden kalsitonon salgılanır (6).

Embriyolojik gelişimdeki kusurlardan dolayı tiroid bezinde tam gelişememe veya disgenetik guatr oluşabilir. Bez dil kökünde kalabilir ve



sublingual tiroid bezi oluşur. İki taraflı tomurcuklanma aşamasında tek tarafta tomurcuklanma oluşamaz ve hemiganezi oluşur (1).

Tiroglossal kist bezin izlediği göç yolu üstünde herhangi bir noktasında yer alan tiroglossal duktusun kistik bir kalıntısıdır. Her zaman boyun orta hatta ya da yakınında yer alır. Kistlerin yarısı hiyoid kemiğin yakınında ya da korpusunun hemen altında olmasına rağmen dil kökünde ya da tiroid kıkırdağın hemen yakınında yer alabilir. Bazen kist fistülize olabilir.

Aberran tiroid dokusu tiroid bezin iniş yolu üzerinde her hangi bir yerde olabilir. Sıklıkla foremen çekumun hemen arkasında dil kökünde yer alır (6).

## 2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi C5-T1 seviyesinde M.Sternohiyoideus ve M.Sternotiroideus'un derininde bulunur (7). Görünüşü kelebek şeklindedir. Sağ lob, sol lob, isthmus ve piramidal lobdan oluşur (3). Sağ ve sol loblar larinks ve trakeanın ön ve yan kısımlarında yer alır (7). İstmus parçası trakeanın önünde yer alıp genellikle 2. ve 3. trakeal halkaların önündedir (7). Piramidal lob genelde sol loba yakındır. Piramidal lob bazen sağ loba bazende orta hatta yakın olabilir (1). İstmus %10, piramidal lob ise %50 oranında bulunmaz.

Bezi iki adet kapsül sarar. Bezin hemen üstünde '**gerçek kapsül**' olarak adlandırılan bezin stromasını oluşturmak için doku içerisine girip septasyon oluşturan konnektif dokudan oluşan kapsül vardır (2). Bu kapsülün dışında lamina prevertebralis fascia servikalis profunda'nın oluşturduğu gevşek bir kılıf bulunur (7).

Loblar asimetric koni şeklindedir. Boyutları uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla 45x18x15 mm kadardır. Bu değerler  $\pm 5$  mm farklılık gösterebilir. İki lob aynı boyutta olmayabilir. İstmus 20x5x5 mm boyuttadır (1).

Tiroid ortalama ağırlığı 15-25 gram olan ve her 1 gramdan dakikada 5.5 ml kan geçtiği kabul edilen çok kanlı bir bezdir (6). Tiroid glandı ağırlığı ile kıyaslandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından biridir (1).

## **2.1. Tiroid Bezinin Damarları**

### **2.1.1 Arterleri**

Bezin beslenmesini A.tiroidea süperior ve inferior sağlar. Genellikle A.karotis externanın ilk dalı olan A.tiroidea süperior her bir lobun üst kısımlarına uzanır ve ön ve arka dallarına ayrılır. Büyük olan ön dal bezin ön yüzünde dallar verir. Sağ ve sol tarafın ön dalları orta hatta anastomoz yapar. Arka dal bezin arka yüzü boyunca uzanır ve A.tiroidea inferior ile anastomoz yapar. A.tiroidea inferior A.subklavia'dan ayrılan trunkus tiroservikalisin en büyük dalıdır. A.tiroidea inferior bezin arka yüzünde uzanır ve bezin alt kısımlarını besler. Bu arterlere ek olarak A.tiroidea ima yaklaşık %10 oranında görülür. Genellikle trunkus brakiosefalikustan doğmakla birlikte arkus aortadan, sağ A.karotis komunisten veya A.subklavia'dan da doğabilir. Bezin istmus kısmını besler (7).

### **2.1.2. Venleri**

Tiroid bezinin ön kısmında venöz pleksusa dökülen üç çift ven vardır. V.tiroidea süperior bezin üst kısmının, V.tiroidea inferior bezin alt kısmının, V.tiroidea media bezin orta kısmının venöz kanını toplar. V.tiroidea süperior ve media V.jugularis internaya, V.tiroidea inferior V.brakiosefalikusa dökülür (7).

### **2.1.3 Lenfatikleri**

Bezin lenf damarları interlobuler konnektif dokunun içinde yer alır. Bazıları arterlerin etrafını dolanarak kapsüler lenfatik damarlar ile ilişki kurar. Buradan lenf sıvısı prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal lenf nodlarına

dökülür. Dışta V.tiroidea süperior boyunca uzanan lenf damarları derin servikal lenf nodlarına dökülür (7).

## 2.2. Sinirleri

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal sempatik ganglionlardan oluşur. Bunlar tiroidi besleyen arterler ile beraber seyrederek ve tiroid bezine ulaşırlar. Parasempatik lifler, Nervus vagus kaynaklı olup kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar. Bu sinirler vasomotor özellikte olup, kan damarlarına olan etkileri ile bezi indirekt olarak etkilerler (7).

Nervus vagustan çıkan rekürren sinir aşağıya yönelip sağda subklavian veya brakiosefalik trunkus önünden çıkıp yukarı bir dönüşle A.karotis eksternanın arkasında yukarı doğru ilerler. Solda ise arkus aorta etrafında dönüş yapıp sağ rekürren sinir ile aynı trasede yukarı doğru yönelir. Her iki sinir de yukarı planda seyirleri esnasında inferior tiroid arterin giriş düzleminde tiroid alt pol lateral kenarına yakın komşulukta ilerler. Tiroid lob arkasında seyredip larinkse ulaşmak için krikoid adeleye girer (2). Rekürren laringeal sinir larenksin intrensek kaslarının motor siniridir. Tek taraflı yaralanmalarda o taraf vokal kord paramedian pozisyona gelir. Seste zayıflık ve boğukluk, tiz sesleri çıkaramama, hırıltılı öksürük gibi semptomlar görülür. Ancak bazı hastalar asemptomatik olabilir. Bilateral rekürren sinir yaralanmalarında vokal kordlar orta hatta birleşir. Bu durumda ciddi hava yolu obstrüksiyonu gelişir ve hastanın trakeostomi ihtiyacı belirir (1).

Nervus vagusun nodose ganglionundan çıkan nervus laringeus süperior boyunda aşağıya doğru ilerleyip hiyoid kemik hizasında ramus internus ve eksternus olmak üzere iki dala ayrılır. Ramus eksternus M.krikotiroideusun uzunluk ve gerginliğini değiştirmesini sağlar. Bu sinir A. tiroidea süperior ile yakın komşuluk halindedir ve harabiyetinde boğuk ses, seste zayıflama volümde azalma gibi yakınmalara yol açar (1,7).

### 3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid dokusu lümeni kolloid denilen jelatinimsi madde içeren basit epitel küresinden oluşmuş foliküllerden yapılmıştır. Tipik kesitlerde folikül hücreleri yassı ile alçak prizmatik arasında değişen görünümde dir. Tiroid bezi parankim içerisine septumlar gönderen gevşek bir bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır. Bu septumlar folikülleri birbirinden ayırır. Bez folikülleri kuşatan zengin bir kan ve kapiller ağ vardır. Kapiller endotel hücreleri pencere li tiptedir. Böylece hormonların kapillerlere geçişi kolaylaşır (8).

Tiroid foliküllerin morfolojik görünümü bezin bölgesine ve fonksiyonel aktivitesine göre değişir. Aynı bezde prizmatik epitelyum ile döşeli foliküllerin yanı sıra kübük yada yassı epitelyum ile döşeli içi kolloid ile dolu büyük foliküllerde bulunur. Bu değişikliğe rağmen, foliküllerin görüntüsü yassı ise bez hipoaktif olarak kabul edilir. Tiroid hormon sentezi uyarıldığında folikül epitelinin yüksekliği belirgin artış gösterir. Bu artışla birlikte kolloid miktarında ve foliküllerin büyüklüğünde azalma izlenir (8).

Tirositlerde folikül lümenine bakan apikal kenarı ve mezenkime bakan ve bazal membran üzerine oturan bazal kenarı vardır. Yan kenarlarında diğer tirositlerle komşudur (1).

Apikal kenardan folikül lümenine villus benzeri siliyer çıkıntılar uzanır. Ayrıca yine folikül lümenine uzanan yalancı ayak benzeri uzantılar kolloid fagositozunu sağlar. Fagosite edilen bu kolloid orada oluşan vakuolle bazale taşınır. TSH uyarısı ile psödopodların sayısı ve kolloid fagositozu artar. Bazolateral bölümde Na/I (Sodyum/İyodür) pompası iyodu hücre dışından hücre içine alır. Hücre içine giren iyod tiroglobulinle folikül lümenine taşınır. Apikal kenar tiroid peroksidaz (TP) bakımından oldukça zengindir; gelen iyod organifiye (tiroglobülin molekülünün yapısına girmesi) olur ve hormon sentez edilir. Apikal kenarda, folikül lümeninden fagosite edilen kolloidi içeren vakuolde bulunan Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4), Tiroglobulin (TG)'in yapısından ayrılır ve bazal kenarda ekstrasellüler kompartmana boşaltılır (1).

#### 4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Tiroid salgısı esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan TSH tarafından kontrol edilir. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (olumsuz geri besleme) ve TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TSH)'nin kontrolü altındadır (9,10).

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü T3 ve %7'si T4' tür. T3'ün hemen hemen tamamı dokularda T4'e dönüştürülür. T4, T3'ten yaklaşık 4 kat daha güçlüdür. T4 kanda daha az miktarda bulunur ve kanda daha az süre kalır (1,11).

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk aşama iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi özel yetenekleri vardır. Alınan iyot süratle okside edilir. Bu işlevde tiroid peroksidaz ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin önemi büyüktür (1). Peroksidaz ya hücrenin apikal kısmında yada ona bitişik olarak bulunur (1,11).

Tirositler içindeki endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tiroglobilin denilen glikoproteini salgılar. Her tiroglobilin molekülü 70 tirozin amino asidi içerir ve bunlar tiroglobilin molekülü içinde tiroid hormonları oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddedir (11).

İyodürün tiroglobilin molekülü ile bağlanması tiroglobilinin organikleşmesi olarak adlandırılır. Okside iyot tirozin amino asidine bağlanır. Bu işlem iyodinaz enzimi ile hızlanır. Tirozin önce monoiyodotirozine daha sonra diiyodotirozine iyotlanır (11).

İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T4 oluşturur. Monoiodotiroininin DIT ile birleşmesi T3 meydana getirir. T3 periferik dokuda T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiyodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir (11).

Tiroglobulin dolaşım kanına ölçülebilir miktarda serbestleşmez. Bunun yerine tiroksine triiyodotironin önce tiroglobülin molekülünden ayrılır sonra bu iki serbest hormon salgılanır. Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar gönderir. Bunlar tiroid hücrelerinin apeksinden içeri giren pinositik vezikülleri oluşturur. Sonra lizozomlar veziküllerle birleşerek kolloidle karışmış şekilde lizozom sindirim enzimlerini kapsayan sindirim foliküllerini oluşturur. Proteinazlar tiroglobulin molekülünü sindirir, tiroksin ve triiyodotironini serbestleştirir. Hormonlar daha sonra difüzyon ile kapillerlere geçer (12).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

**1)** Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin % 60'ını bağlar.

**2)** Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin % 30'unu bağlar.

**3)** Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar.

T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır (12).

### III. TİROİD NODÜLLERİ

#### 1. TİROİD NODÜLLERİNİN SIKLIĞI

Toplumda nodüllerin sıklığı palpasyon, ultrason, otopsi verilerine göre farklılık göstermektedir. Bu oranlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Palpasyon ile nodülün tespit edilebilmesi hastanın boyun yapısına, nodülün yerine ve büyüklüğüne bağlıdır. Genellikle 10-15 mm boyutundaki nodüller tespit edilebilmektedir. Palpasyon ile saptanabilen nodül oranı %3-7 civarındadır. Bu oran iyot eksikliği olan bölgelerde ve iyonize radyasyon etkilenimine uğrayanlarda kalanlarda daha fazladır. Ayrıca ileri yaşta ve kadınlarda bu oran daha da artmaktadır (1,2).

US kullanılmaya başlandıktan sonra 1-2 mm'lik nodüller tespit edilebilmektedir. Palpasyon ile tek nodül saptanan hastaların yaklaşık %50'sinin ultrason ile multinodüler olduğu tespit edilmiştir.

Otopsi verilerinde nodül sıklığı %30-60'tır. Otopsi ile saptanan nodüllerin %40'ı 2 cm üzerindedir (1,2).

**Tablo 1.** Tiroid nodüllerinin sıklığı(13)

Yöntem	Ülke ve Araştırmacı	Sıklık%
Palpasyon ile	ABD 1959 Sokol ve ark.	3
Palpasyon ile	ABD 1968 Vanden ve ark.	4.2
Palpasyon ile	İng. 1977 Tunbridge ve ark	5.1
İyonize radyasyona maruz kalan bireylerde	ABD 1983 Groot ve ark.	20
Otopside	ABD 1955 Montensen ve ark.	49.5
USG ile	İng.1986 Harlooker ve ark.	50
USG ile	Fransa 1994 Brunetob ve ark.	34.7

## **2. TİROİD NODÜLLERİNİN OLUŞUMU**

Tiroid bezinin büyüklüğü ve diğer patolojilerinde genellikle guatr sözcüğü kullanılmaktadır. Guatr tiroid bezinin en sık görülen patolojisidir. Guatrın patogenezinde yükselmiş TSH düzeyinin tiroid foliküler hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye yol açmasıdır. Olguların çoğunda bu şekildeki değişiklikler bezin diffuz, simetrik genişlemesi ile sonuçlanır (1,14,15).

Nontoksik guatrlar sporadik ve endemik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Her grupta diffuz ve nodüler olmak üzere iki gruba ayrılır (1,14,15).

Nontoksik guatrlar gelişme ve klinik gidişlerinde belli safhalardan geçerler. Bunlar diffuz hiperplazi, heterojenite, nodülleme, otonom alan veya nodüllerin gelişimidir. Bu gelişim otoradyografik olarak gösterilebilir. Non toksik guatrların yıllar içinde sintigrafik takiplerinde bu safhalar izlenmektedir. Sintigrafide başlangıçta diffüz homojen aktivite dağılımı, yıllar içinde giderek artan heterojenite saptanır. Daha sonrada nodüllemeler görülür. Nodüllemeler ultrason ile en iyi şekilde izlenir ve saptanır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sintigramlarda L-T3 baskılama testi ile yeterince baskılanamayan, etraf tiroid dokusuna oranla daha hiperaktif küçük adacıklar oluşabilir. İlerleyen yıllarda bu hiperaktif alanlardan bazılarının daha büyüdüğü ve nodül olarak şekillendiği görülür (1,14,15).

Guatr oluşumunda temelde folikül hücre proliferasyonunu uyaran hafif şiddette ancak kronik düzeyde etkin bir veya bir grup uyaran faktör rol oynamaktadır. Bu uyarılar ile önce diffuz hiperplazi sonra nodüllemeler meydana gelir. Ötiroid endemik guatrlarda etyogenez en sık iyot yetersizliği ya da diğer çevresel faktörlerdir. Sporadik olgularda patogenez daha karışıktır. Her iki grupta genetik faktörler ,cins gibi ortak etkenler bulunmaktadır (1,14,15).

## **3. TİROİD NODÜLLERİNİN SINIFLANDIRILMASI**

Nodüller tiroid bezinde yer alan küresel ya da elipsoid yapıda oluşumlardır. Nodüler sayıca soliter (tek) ya da multipl olabilirler. Nodüller



çoğu kez önemli bir şikayete sebep olmazlar. Tesadüfen ultrason tetkikinde saptanabilirler (1).

Nodül sebepleri çeşitlidir (Tablo 2). En sık görülen kolloid nodüller olup yaklaşık %80 civarındadır. Bunun dışında neoplastik nodüller, kistler, tiroidit nodülleri, nüks guatr nodülleri görülebilmektedir. Bölgesel farklılıklara göre nodüllerin görülme oranları değişebilmektedir (1).

**Tablo 2.** Nodül Sebepleri (1)

1. Kolloid Nodüller		% 80 (50-80)
2. Neoplastik Nodüller	}	%20 (20-50)
Primer		
Adenomlar		
Kanserler		
Mezankimal		
Sekonder (Metastazlar)		
3. Kistler		
4. Tiroidit Nodülleri		
5. Nüks Guatr Nodülleri		
6. Diğer Sebepler		

### 3.1. Kolloid Nodüller

Nontoksik soliter yada multinodüler guatr endemik yada sporadik patogenezi olabilir. Endemik olanlarda multinodülerite daha sıktır ve yaş ile nodül sayısında artmaktadır. Endemik bölgelerde gelişme önce diffuz guatr, sonra tek nodül yada multipl nodül oluşumu şeklindedir. Bu bölgelerde diffuz

guatr gelişimini takiben 2 yıl içerisinde nodüllenmenin başlayabileceği saptanmıştır. Bez büyüdükçe nodül sayısında artmaktadır (1).

Ötiroid nodüler guatrda patogenez tamamen aydınlatılmış değildir. Farklı patogenetik faktörler kolloid nodül oluşumunda söz konusudur.

Tiroid folikülünü oluşturan tiroositlerde heterojenite söz konusudur. Bu heterojenite hem büyüme hemde fonksiyon bağlamındadır. Bu durum, TSH ve doku büyüme faktörüne bazı tiroositlerin aşırı cevap vermesine sebep olmaktadır. Aşırı büyüme eğilimi gösteren hücrelerden nodül ya da nodüller gelişmektedir. Nodüllerde başlangıçta stimulan etkiye bağlı hiperplazik büyüme zamanla otonomik büyümeye dönüşür. Bunun sonucunda stimulan faktörler ortadan kalksa bile nodül büyümeye devam eder (1).

Nodül oluşumunda ikinci bir patogenetik faktör de mutasyonlardır. Somatik bir mutasyon sonrası hücre aşırı proliferasyon yeteneği kazanarak çoğalmaktadır. Mutasyonlar daha çok doku büyüme sinyal sistemindedir.

Eksternal radyasyon nodül patogenezinde önemlidir. Daha sonraki yıllarda bu nodüllerden papiller kanser gelişme riski vardır. Özellikle kadınlar ve çocuklar ışınlanmaya daha hassastır (1).

### **3.2. Tiroid Neoplazileri**

Tiroid neoplazileri benign ve malign olanlar birlikte değerlendirildiğinde en sık olarak görülen neoplaziler arasındadır. Ancak bunların çoğu benign özelliktedir. Malign neoplaziler en sık görülen endokrin kanserler olmasına karşın tüm malign neoplaziler arasında %1'den azdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tiroid nodülleri için yapılan histopatolojik sınıflama Tablo 3'te belirtilmiştir (1,2).

Tiroid neoplazilerinin sıklığı bölgelere göre fark göstermekle birlikte papiller tip en sık saptanan tiroid kanseridir. Bunu foliküler karsinom takip eder. Daha sonra sırası ile medüller kanser, anaplastik kanser, lenfoma gelmektedir (1,2).

Tiroid kanser insidansının giderek arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Saptanan artış papiller kanserde daha belirgindir. Amerika National Canser Database verilerinde 1985-1995 yılları arasında tanı konan tiroid kanser olgularının %79'u papiller,%13'ü foliküller, %2.9'u Hürthle cell, %3.6'sı medüller, %1.7'si anaplastik kanser olarak belirlenmiştir (1,2).

**Tablo 3.** Tiroid Nodüllerinin Histolojik Sınıflandırılması (3).

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ'NÜN GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ TİROİD TUMÖRLERİ HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMASI	
<p><b>I. Epiteyal tümörler</b></p> <p><b>A. Benign</b></p> <p><b>1. Foliküler adenom</b></p> <p><b>a. Mimari Düzen</b></p> <p><b>i. Normofoliküler (basit)</b></p> <p><b>ii. Makrofoliküler (kolloid)</b></p> <p><b>iii. Mikrofoliküler (fetal)</b></p> <p><b>iv. Trabeküler ve solid (embriyonal)</b></p> <p><b>v. Atipik</b></p> <p><b>b. Sitolojik düzen</b></p> <p><b>i. Oksifilik hücre tipli</b></p> <p><b>ii. Berrak hücreli tip</b></p> <p><b>iii. Müsin salgılayan hücreli tip</b></p> <p><b>iv. Mühür-halka hücreli tip</b></p> <p><b>v. Atipik</b></p> <p><b>2. Diğer</b></p> <p><b>a. Tükürük bezi tipi tümörler</b></p> <p><b>b. Adenolipomlar</b></p> <p><b>c. Hiryalinizan trabeküler tümörler</b></p> <p><b>B. Malign</b></p> <p><b>1. Foliküler karsinom</b></p> <p><b>a. İnvazivlik derecesi</b></p> <p><b>i. Minimal invaziv (enkapsüle)</b></p> <p><b>ii. Geniş invaziv</b></p> <p><b>b. Varyantlar</b></p> <p><b>i. Oksifilik (Hürtle) hücreli tip</b></p> <p><b>ii. Berrak hücreli tip</b></p>	<p><b>2. Papiller karsinom</b></p> <p><b>a. Varyantlar</b></p> <p><b>i. Papiller mikrokarsinom</b></p> <p><b>ii. Enkapsüle varyant</b></p> <p><b>iii. Foliküler varyant</b></p> <p><b>iv. Diffüz sklerozan varyant</b></p> <p><b>v. Oksifilik (Hürtle) hücreli tip</b></p> <p><b>3. Medüler tiroid karsinomu</b></p> <p><b>a. Varyant</b></p> <p><b>i. Mikst medüller-foliküler karsinom</b></p> <p><b>4. Diferansiye olmayan (anaplastik) karsinom</b></p> <p><b>5. Diğer karsinomlar</b></p> <p><b>a. Müsinöz karsinom</b></p> <p><b>b. Skumaz hücreli karsinom</b></p> <p><b>c. Mukoepidermoid karsinom</b></p> <p><b>II. Epiteyal olmayan tümörler</b></p> <p><b>III. Malign tümörler</b></p> <p><b>IV. Çeşitli tümörler</b></p> <p><b>A. Paratiroid tümörler</b></p> <p><b>B. Paraganliomalar</b></p> <p><b>C. Müköz kist içeren iğsi hücreli tümörler</b></p> <p><b>D. Teratomlar</b></p> <p><b>V. Sekonder tümörler</b></p> <p><b>VI. Sınıflandırılmayan tümörler</b></p> <p><b>VII. Tümör benzeri lezyonlar</b></p> <p><b>A. Hiperplastik guatr</b></p> <p><b>B. Tiroid kistler</b></p> <p><b>C. Solid hücre adaları</b></p> <p><b>D. Ektopik tiroid dokusu</b></p> <p><b>E. Kronik tiroidit</b></p> <p><b>F. Reidel tiroiditi</b></p> <p><b>G. Amiloid guatr</b></p>

### **3.2.1. Benign Neoplaziler**

#### **3.2.1.1. Foliküler Adenom**

Tiroid adenomları folikül epitelinden köken alan benign neoplazilerdir. Adenomları klinik ve morfolojik olarak foliküler hiperplazi odağından ve foliküler karsinomlardan ayırt etmek zor olabilir (14).

#### **Morfoloji;**

Tipik tiroid adenomu soliterdir, kapsüllüdür, küre şeklindedir ve çevre tiroid parankimasından iyi sınırla ayrılmıştır. Mikroskopik olarak adenomu oluşturan hücreler kolloid içeren normal foliküler yapılardır. Folikül oluşturma ve foliküllerin kolloid oranına göre adenomların trabeküler, normofoliküler, mikrofoliküler, makrofoliküler gibi alt tipleri vardır (14).

Foliküler adenomlarda, sitolojik yöntemler ile foliküler kanserden ayırım yapılamaz. Histopatolojik olarak kapsül invazyonunun olmadığı gösterilmelidir (14).

### **3.2.2. Malign Neoplaziler**

#### **3.2.2.1. Foliküler Karsinom**

Foliküler tiroid kanseri foliküler hücre diferasyonunu gösteren ancak papiller kanserin tanısal özelliklerin bulundurmeyen malign epitelyal tümördür. Foliküler karsinomun daha önce varolan adenomlardan geliştiğini gösteren bir veri yoktur (14).

Foliküler karsinom iyot eksikliği olan endemik bölgelerde daha sıktır. Foliküler karsinom için risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, iyot eksikliği, kalıtsal faktörlerdir. Cowden hastalığı, Carney hastalığı, familyal nonmedüller tiroid kanserlerinde tiroid foliküler kanseri sıktır (1).

#### **Morfoloji;**

Mikroskopik olarak foliküler karsinomların çoğu normal tiroid dokusunu anımsatacak şekilde küçük foliküler yapılar oluşturan uniform hücrelerden oluşur. Çevre tiroid parankimasının yaygın invazyonu olduğunda karsinom

tanısı rahatlıkla konur. Fakat bazı olgularda kapsül ve damar invazyonu minimaldir. Bu tür karsinomları adenomlardan ayırt etmek güçtür ve çok sayıda histolojik kesitin incelenmesi gerekmektedir (14).

Foliküler karsinom lokal olarak yayılmaya ve bölgesel lenf bezlerine yayılmaktan ziyade uzak metastaz yapma eğilimindedir. Sıklıkla akciğer ve kemik olmak üzere beyin, karaciğer ve deri gibi çeşitli yerlere yayılabilir. Uzak metastaz belirgin invaziv tipte daha siktir (1).

### **3.2.2.2. Papiller Tiroid Kanseri**

Papiller karsinom tüm tiroid malignitelerinin en yaygın formudur. Tipik olarak 30-40 yaş arası bayanlarda daha siktir. Son yıllarda erkeklerdeki insidanda artmaktadır. Çocuklardaki en sık tiroid maligniteside papiller karsinomdur (3,14).

Çoğu papiller kanser spontan olarak ortaya çıkar. Düşük doz radyasyon öyküsü olanlarda karsinom gelişme eğilimi artmıştır. Ayrıca Cowden sendromu, Gardner sendromu ve ailesel polipozistede sık olarak görülmektedir. Gardner sendromu familyal polipozis, kafa kemiklerinde birden fazla osteom ve çok sayıda deri tümörü ve kistinden oluşan hastalıktır. Ailesel polipoziste kolon duvarında heriditer karakterli adenomatöz polipler izlenmektedir. Cowden sendromunda sindirim borusu polipleri ile birlikte yüzde papüller, ağızda papilomlar ve palmoplantar keratoz görülmektedir (3,14).

Primer lezyon sıklıkla tiroid bezine sınırlıdır, %30 hastada boyunda nodal tutulum klinik olarak saptanabilir. Cerrahi yapıldığı anda hastaların %50-80'ninde boyun lenf nodlarında, %80'inde karşı lobta mikroskopik tutulum izlenir. Uzak metastaz özellikle akciğer metastazı çocuklarda daha siktir. Tüm hastaların %10'unda uzak metastaz gelişir. Lokal invazyon %10-20 oranındadır ve strep kaslarda (Sternohiyoid kas, Sternotiroid kas, Omohiyoid kas, Tirohiyoid kas, Levator Glandula Tiroidea kası), larengeal ve trakeal çatıda, farenks ve özofagusta tutulumu yol açar (3,14).

### **Morfoloji;**

Tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklanan ve gerçek fibrovasküler gödenin üzerinde neoplastik epitelden oluşan papiller yapılar içeren lezyonlardır. Belirgin çekirdekçikler orphan annie gözü görünümüne yol açar. Kalsiyum yoğunlukları ve psammoma cisimcikleri büyük olasılıkla nekrotik kalsifiye neoplastik hücrelerin kalıntılarıdır (3).

Papiller karsinomların çoğu yavaş seyirlidir. On yıllık sağ kalım oranı %85'e yakındır. Yaşlı hastalarda, tiroid dışı dokulara invazyonu olanlarda, metastazı olan hastalarda prognoz daha kötüdür (14).

### **3.2.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu**

Parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümördür. Tümör hücrelerinden kalsitonin, karsino embriyolijik antijen (CEA), somatostatin, serotonin, vazoaktif intestinal peptid gibi hormonlar salgılanır. Kadın ve erkekte eşit sıklıktadır (3,14).

Medüller karsinomların %70'i 50-60 yaş arası ortaya çıkan sporadik lezyonlardır. Kalan %30 olgu daha genç yaşta ortaya çıkar ve aileseldir. MEN 2A ve MEN 2B sendromları ile birlikte olan medüller karsinomların gelişmesinde ret protoonkogeni rol almaktadır (3,14).

### **Morfoloji;**

Medüller karsinom soliter olabilir yada her iki tiroid lobunda multipl nodüller şeklinde olabilir. Multipl nodüller daha ziyade ailesel formlarda izlenir. Çoğu olguda stromada yapısal değişikliğe uğramış kalsitonin moleküllerinden kaynaklanan amiloid depolanması görülür. Birçok ailesel olguda tiroid parankiminde C hücre hiperplazisi alanları vardır. Fakat sporadik lezyonlarda bu bulgu yoktur (3,14).

Medüller karsinom olguları genellikle boyunda kitle ile başvururlar. %20 oranında da boyunda lenf adenopati saptanabilir. Lokal ağrı bu hastalarda lokal invazyonu düşündürür ve yutma güçlüğü, nefes alma güçlüğü ve ses değişiklikleri ile beraber olabilir (3,14).

#### **3.2.2.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu**

En agresif tiroid neoplazisidir. Yaşlılarda daha sık görülmektedir. Anaplastik karsinom benign veya malign foliküler neoplaziler ve papiller kanserlerin anaplastik transformasyonu ile oluşur. Daha düşük bir oranda ise primer başlangıç söz konusudur. p53 mutasyonu %90 olguda mevcuttur (1).

##### **Morfoloji;**

İğ hücreli, dev hücreli ve küçük hücreli tipleri bulunmaktadır. Küçük hücreli tipler malign lenfomalardan ayırt edilmelidir (1).

Hastalar son 2-3 hafta içinde boyunda giderek büyüyen kitle ile başvururlar. Tümör tiroid dışına 2-3 ay içerisinde taşarak kas, arter, ven, sinir, trakea, özofagus ve larenkse invaze Lenfojen olarak boyun ve mediasten lenf düğümlerine, hematojen olarak başta akciğer, beyin, kemik metastazı yapar. Anaplastik karsinom tedaviye rağmen hızla büyür. Yaşam süresi yaklaşık 2-6 aydır (1).

#### **3.2.2.5. Lenfoma**

Primer tiroid lenfoması nadir görülür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Boyunda hızlı büyüyen ağrısız kitle izlenir. Bölgesel adenopati, yutma güçlüğü, vokal kord paralizi görülebilir. Çoğu hasta ya hipotiroidiktir ya da Hashimoto hastalığı nedeni ile replasman tedavisi almaktadır. En sık non-Hodgkin B hücreli lenfoma saptanır (3).

#### **3.2.2.6. Metastatik Karsinom**

Tiroid bezine metastaz enderdir.. Ancak böbreklerden, memeden, akciğerden ve ciltten (melanom) metastaz olabilir. Tiroid bezine en sık metastaz yapan tümör hipernefromadır. Bronkojenik karsinomların da %3'ü tiroide metastaz yapar (3).

### **3.3. Kistler**

Foliküller hücrelere kolloid pompalanır ve bir yandan da kolloid fagosite edilir. Bu denge bozulduğunda folikül sıvısı artarak kist oluşabilir. Nodüllerin yaklaşık %1'i kisttir. Pür kistler genellikle benignidir. Çok nadiren malign olabilirler. Kanserlerin yaklaşık %0.3-3'ü kistik özelliktedir. Bunlar solid kitle olarak başlarlar zamanla erime alanları nedeni ile solid-kistik görünüm kazanırlar. Kistin içine doğru papiller uzanım varsa dikkatle izlem yapılmalıdır (1).

### **3.4. Tiroidit Nodülleri**

Tiroiditlerde yalancı nodül sıkça görülür. Ultrason yeterli düzeyde değilse ya da değerlendirmeyi yapan hekim yeterli deneyime sahip değilse yalancı nodüller gerçek nodül olarak raporlanabilir. Yalancı nodüllerin bir kısmı TSH baskılama tedavisi ile veya spontan olarak kaybolabilir. Ancak bazıları da zamanla genişleyebilir (1).

Tiroiditlerde gerçek nodüller de oldukça sık olarak görülür. Nodül oluşumuna sebep olan patogenetik faktörler tiroidit zemininde de bulunmaktadır. Tiroidit nodüllerinde kanser oranı düşüktür (1).

### **3.5. Nüks Guatr Nodülleri**

Tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisinden sonra nükslerde nodüler ya da multinoöler guatr gelişebilmektedir. Lobektomi yada subtotal tiroidektomi sonrası kalan doku büyük olduğu için nodül oluşumu daha sıktır. Totale yakın tiroidektomi sonrası hasta eğer L-tiroksini uzun süreli keserse yine nüks izlenebilir (1).

### **3.6. Diğer Nodül Sebepleri**

Bunlar genellikle nodül içinde kanamaya bağlı oluşan nodüllerdir (1).



## **4. TİROİD KANSERLERİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

### **4.1. Yaş**

Hem tiroid nodülleri hem de tiroid maligniteleri yaş ile artmaktadır. Ancak çocuklarda izlenen nodüllerde malignite ihtimali daha yüksektir (1,2).

### **4.2. Cinsiyet**

Kadınlarda tiroid nodülü erkeklere oranla 2-4 kat fazladır. Bu nedenle toplam tiroid kanseri kadınlarda erkeklerden daha çoktur. Ancak erkeklerdeki tiroid nodülünün malign olma ihtimali kadınlara oranla 2 kat daha fazladır (1,2).

### **4.3. Radyasyon**

Marshall adalarında yapılan nükleer testler sonrasında radyasyona maruz kalanlarda %33 oranında Hiroşima ve Nagazaki' deki bombalama sonrasında %7.3 oranında tiroid nodüllerinde artış saptanmıştır.

Çernobil olayı sonrası tiroid kanseri sıklığı 56 kat artmıştır. Özellikle erken çocukluk çağında baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan yada radyasyona maruz kalan çocuklarda tiroid kanseri riski artmaktadır (1,2).

### **4.4. Guatrojen Yiyecekler ve Kimyasallar**

Tiyosiyanat, nitrit, nitrat gibi maddelerin ortamda bitkisel, hayvansal gıdalarda ve sularda fazla miktarda bulunması guatrojen etki gösterir.

Karalahana, şalgam, mısır, Hindistan cevizi, manyok, soya fasulyesi guatrojen yiyeceklerdir (1).

### **4.5. İyot Yetersizliği**

İyot yetersizliği endemik guatr sebebidir. İyot profilaksisi ile guatr insidansının düştüğü gösterilmiştir. Ancak profilaksi ile papiller tiroid kanseri vakalarında artış saptanmıştır (1).

Ülkemizde 1998 yılından itibaren sulara iyot eklenmektedir (1).Ayrıca sofrta tuzlarına da iyot eklemesi yapılmaktadır (1).

#### **4.6. Hipertiroidi**

Graves hastalığı ile birlikte bulunan ve progresyon gösteren nodüllerin malignite açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

#### **4.7. Hipotiroidi**

Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidi zemininde lenfoma gelişebileceği bilinmektedir (1).

#### **4.8. Hormonal Faktörler**

Kadınlardaki nodül ve malignite sıklığı ile östrojen arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan incelemeler sonrasında anlamlı bir bağlantı kurulamamıştır (1).

#### **4.9. Genetik Sendromlar ve Maligneteler**

Gardner sendromu, Cowden sendromu, kolon polipozisi, kolon ve rektum kanserinde tiroid kanser riski artış göstermektedir (1).

#### **4.10. Hücresel Onkogenlerin Aktivasyonu**

RET protoonkogen mutasyonu medüller tiroid kanseri ve MEN sendromları ile bağlantılıdır. Ayrıca papiller tiroid kanserinde de %3-33 oranında RET onkogen mutasyonu saptanmıştır (1).

## 5. TİROİD NODÜLLERİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

### 5.1. Öykü

Yukarıda belirtilen risk faktörleri sorgulanmalıdır.

### 5.2. Fizik Muayene

Tiroid bezinin fizik muayenesi bezin palpasyon ile başlar. Lezyonun soliter mi yoksa MNG'nin dominant nodülü mü olduğu belirlenmelidir. Muayenede hastayı yutkandırmak yardımcı olur. Tiroid dışı patolojiler yutkandırmakla bezle birlikte hareket etmez. Ele gelen nodüller genellikle 1 cm'den daha büyüktür. Nodülün sert olması karsinom riskini 2-3 kat artırır (1).

Retrosternal uzanımda muayene sırasında değerlendirilmelidir. Bunun için hastaya Pemberton manevrası yaptırılır. Hasta kollarını başının üstüne kaldırır. Subjektif solunum sıkıntısı ve yüzde venöz dolgunluk pozitif olarak kabul edilir (1).

Tiroid nodülüne yakın lenf nodlarının ele gelmesi malignite riskini artırır. Ancak Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve enfeksiyonlarda da lenfadenopati saptanır (1).

Büyük lezyonlar larinks ve trakeada itilmeye sebep olabilir. Yine malign lezyonlarda trakeaya, özofagusa ve strep kaslara fiske olma olasılığı vardır (1).

### 5.3. Laboratuvar İncelemeleri

Tiroid nodülü ile başvuran çoğu olgu ötiroidiktir. İlk istenmesi gereken tetkik TSH ölçümü olmalıdır. TSH düzeyi normal değil ise diğer tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. TSH'ın baskılı serbest T3 veya serbest T4'ün yada her ikisinin yüksek olduğu vakalarda toksik nodüler guatr söz konusudur (1).

Tiroglobulin hem normal tiroid dokusunda hemde malign tiroid dokusunda bulunduğu için başlangıçta genellikle ölçülmez. Tiroglobulin

metastatik tiroid karsinomlarında çok yüksek değerlere ulaşır. Tiroglobulin düzeylerinin iyi diferansiye tiroid karsinomu nedeni ile opere olan hastalarda izlemde kullanılması yararlıdır (1).

Ailesinde medüller tiroid karsinomu ya da MEN öyküsü olan hastalarda kalsitonin seviyesine bakılmalıdır (1).

## **5.4. Görüntüleme Yöntemleri**

### **5.4.1. Direkt grafi**

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye nodül veya kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da anestezi ve cerrah için yol gösterici olabilir (16,17).

### **5.4.2. Ultrasonografi**

Tiroid bezi yüzeysel yerleşimli olduğundan, cilt ile arasında kemik yapı yada gaz bulunmadığı için ultrason ile değerlendirilmeye uygundur. Ultrason ile saptanan nodül oranı %40-50 hatta bazı çalışmalarda %67'e ulaşmıştır (1).

Nodüler tiroid hastalıklarında US nodülün tespit edilmesinde, karakterizasyonunun tespit edilmesinde, medikal tedavi altındaki nodüllerin izlenmesinde, ince iğne aspirasyon biopsilerinin yapılmasında, nodül ablasyon tedavilerine rehberlikte, postoperatif kontrollerde, kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde US'nin en başarılı olduğu alan nodüllerin saptanmasıdır (1).

Hiçbir ultrasonografik nodülün US özelliği ile benign -malign ayrımı yapılamamaktadır. Ancak bazı özelliklerin tek başına ya da diğer diğerleri ile beraber kullanımı ile başarı oranı yükselmektedir (1).

Nodüllerin büyüklüğü kanser riski açısından anlamlıdır. 5 mm altındaki nodüllerin riski düşüktür. Tespit edilen bu küçük nodüller malign olsalar bile yayılım ve metastaz açısından düşük risklidirler. 20-25 mm'den büyük nodüllerde hem malignite olasılığı hem de lokal yayılım ve metastaz riski de artmaktadır. Nodüllerin ultrasonografik ekojeniteleri anekoik, hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, mikst şekilde olabilir. Anekoik olanlar kistik nodüllerdir ve malignite ihtimali çok düşüktür. İzoekoik ve kısmen de hiperekoik olan nodüllerin hipoekoik nodüllere oranla daha iyi olduğu kabul edilmektedir. Halo varlığı ve bu halonun ince düzenli olması benignite belirtisidir. Kalın ve düzensiz halo, düzensiz çevre maligniteyi desteklemektedir. Mikrokalsifikasyon varlığı papiller kanseri düşündürmektedir. Kuşkulu yapıdaki bir tiroid nodülü görünümünde komşuluktaki patolojik lenf bezleri maligniteyi destekler. Yayılımda en çok aynı taraftaki orta ve alt servikal lenf bezlerine olmaktadır. Nodüllerin US görünümüne göre risk kriterleri Tablo 4'te belirtilmiştir (1).

Ultrason nodüllerin takibinde de kullanılmaktadır. Takipte tedavisiz yada TSH baskılama tedavisi yapılan hastalarda küçülmesi benignite işaretidir. Takipte nodül boyutunun değişmemesi malignite ihtimalini düşürmektedir. Nodülün boyutunun artması malignite riskini artırmaktadır (1).

#### **5.4.3. Dopler Ultrasonografi**

Vasküleritesi az olan nodül daha benign kabul edilir. Anarşik özellikte sanral (internal) vaskularizasyon malign olarak kabul edilir. İnternal vaskularizasyon kolloid nodüllerde de izlenebilir. Fakat bu vaskularizasyon daha düşük orandadır ve daha az görülmektedir. Bununla birlikte internal vaskularizasyon izlenmeyen maligniteler de vardır (1).

**Tablo 4.** Nodül Ultrason Değerlendirmesi Risk Kriterleri (1)

Benign	Malign
Normal veya hiperekojenite	Hipoekojenite
Kaba kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyonlar
İnce, iyi görülebilen halo varlığı	Halo olmaması veya varsa kalın irregüler halo
Düzgün çevre-kenar	Düzensiz kenar
Bölgesel lenfadenopati olmaması	Bölgesel lenfadenopati olması
Düşük intranodüler kan akımı	Yüksek intranodüler kan akımı

#### 5.4.4. Sintigrafi

I-123 yada teknesyum-99m ile yapılır. Sintigrafi ile ancak 10 mm'den büyük nodüller saptanabilir. Bu nedenle nodül saptamada ultrasona göre daha az duyarlıdır. Nodüller sintigrafik olarak hipoaktif, normoaktif, hiperaktif olurlar. Hipoaktif nodüllerin belirgin hipoaktif olanlarına soğuk nodül, hiperaktif nodüllerin belirgin hiperaktif olanlarına sıcak nodül denir. Normoaktif nodüller normohiperaktif olarak görülürler (1).

Sıcak nodüller genellikle hiperfonksiyone, soğuk nodüller genellikle hipofonksiyonedir. Sıcak nodüllerde kanser olasılığı %0.1'in altında, normoaktif nodüllerde %1'in altında, soğuk nodüllerde %5-20 arasındadır (1).

Sintigrafide psödonodüller hipoaktif yada normoaktif nodül gibi görülebilirler. Bu nedenle sintigrafik görüntüler ultrason ile korele edilmelidir (1).

Postoperatif rezidüel dokunun değerlendirilmesinde ve ektopik tiroid dokularının varlığının ve yerinin belirlenmesinde sintigrafi ultrasondan daha yararlıdır (1).

#### 5.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

İİAB'nin doğruluğu aspirasyonu uygulayan hekimin becerisine ve değerlendiren sitopatoloğun deneyimine bağlıdır. Bu tekniğin ilerlemesi ile cerrahi gerektiren hasta sayısı %35-75 arasında azalmıştır (3).

İİAB ile aspire edilen örneklerin %15'i kistik, kanamalı, damardan zengin ya da kolloid nodüller olduğu için sonuç yetersiz olarak gelir. Bu durum karsinom için negatif kabul edilmez ve biopsi tekrarlanır. Tekrarlayan yetersiz İİAB sonucunda kadınlarda %4, erkeklerde %29 oranında malignite saptanmıştır (3).

Başarılı İİAB sonrası bir nodül benign, malign, şüpheli olarak değerlendirilir. Nodüllerin %60-90'ı benign sonuç verir bu nodüllerin %1-6'sı maligndir (yanlış negatif) (3).

Yanlış pozitiflik Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, toksik nodüllerde yorumun güçlüğünden kaynaklanmaktadır (3).

Foliküler neoplaziler sadece İİAB ile değerlendirilemezler. Foliküler adenom ve foliküler karsinom ayrımı histolojik olarak yapılabilmektedir. Bunun için tüm nodülün incelenmesi, damar ve kapsül invazyonunun değerlendirilmesi gerekir (3).

Hürtle hücreli(oksifilik) neoplazilerin değerlendirilmeside zordur. Aspirasyon örneğinde Hürtle hücresi görülmesi hürtle hücreli adenom yada karsinomu işaret edebilir. Ancak bu hücreler MNG ve Hashimoto tiroiditinde de görülmektedir (3).

#### 5.4.6. Bilgisayarlı Tomografi

Retrosternal lezyonlar dışında tiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde genellikle gerekli değildir. Tiroid lezyonlarının trakea ve özofagusa basısını değerlendirmede yardımcıdır. Substernal uzanımı, boyun ve mediastendeki adenopatileri ve olası trakeal tutulumu gösterir. Trakea basısı ve bası derecesinin değerlendirilmesi preoperatif dönemde ve radyoyot tedavisi öncesinde önemlidir. Operasyonlarda trakeomalazi riskinin ve operasyon

sonrası asfiksi olasılığının önceden bilinmesi önlem alınması açısından yararlıdır. Radyo aktif iyot tedavisi sonrası oluşan radyasyon tiroiditi tiroidin sertleşmesine neden olur. Bu da zaten daralmış olan trakeada daha çok basıya sebep olur (18).

BT tiroid kanseri olan olgularda diğer organ metastazlarının tespitinde ve tedavi takibinde de kullanılmaktadır (18).

Hipertroidi şüphesi olan multinodüler guatr hastalarında ve iyi diferansiye tiroid karsinomu olan hastalarda iyot içeren kontrast madde kullanımına dikkat edilmelidir. Çünkü iyi diferansiye tiroid karsinomu olan hastalarda iyotlu kontrast madde kullanımı postoperatif radyoaktif iyot tedavisini 2-3 ay süreyle geciktirir (3).

#### **5.4.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MRG inceleme, yüksek çözünürlüklü MRG aygıtlarının kullanıma girmesi ve yaygınlaşmasıyla tiroid bezin değerlendirmesinde, hem yumuşak doku görüntüleme üstünlüğü hem de multiplanar görüntüleyebilme becerisi ile son yıllarda daha sıklıkla kullanılmaktadır. IV paramanyetik kontrast madde sonrası Dinamik MRG inceleme ile nodülleri benign-malign ayırımında alternatif inceleme olarak tartışılmaktadır. Ayrıca konvansiyonel MRG incelemede kontrendikasyon oluşturmadığı için kontrast maddenin güvenle kullanılabilmesi, dolayısıyla çevre alana yayılım ve eşlikçi lenf nodu metastazını ayırlamadaki önemli üstünlüğü nedeni ile daha çok tercih edilmekte ve günden güne BT'nin yerini almaktadır. MRG inceleme endikasyonları;

- Çevre alana invazyonu araştırmada (yumuşak doku, vasküler vb)
- Bez çok büyüdüğünde; iç yapı, çevre ilişkileri ve uzanımını ortaya koymada
- Kolloidal /hemorajik içeriği tanımlamada
- Hashimoto zemininde malignite gelişiminin saptanmasında



- Nodül doğasını ayırmada (konvansiyonel MRG, diffüzyon MRG, dinamik MRG) kullanılır (4).

#### **5.4.8. Pozitron Emisyon Tomografi**

Nükleer tıp ve radyolojinin birlikte hizmet verdiği hibrid görüntüleme yöntemi olan ve Flor-18 florodeoksiglikoz (F-18 FDG) uygulanarak oluşturulan PET-BT görüntüleme, özellikle I-131 taramaları negatif, tiroglobulin değerleri yüksek olgularda lokal nüks, lenf nodu veya uzak metastazı ayırmada alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (19,20).

#### **5.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme**

Konvansiyonel MRG de dokuları T1 ve T2 sinyal özelliklerine göre birbirinden ayırt ederiz. Bazı durumlarda örneğin araknoid kist-epidermoid kist ayırımında ya da yeni enfarkt-eski enfarkt ayırımında konvansiyonel sekanslar yetersiz kalabilir. Difüzyon MRG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmaları kullanarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir ( 21,22).

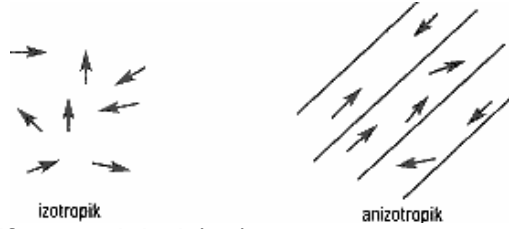
##### **5.5.1. Temel Fizik Prensipler**

Difüzyon; moleküllerin yüksek konsantrasyonlu bir alandan, düşük konsantrasyonlu bir alana randomize (rastgele) moleküler hareket ile dağılmasıdır. Baska bir deyişle; moleküllerin termal enerjileri nedeniyle yaptıkları rastgele hareketlerdir (23).

Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme, doku ve su moleküllerindeki protonlarda azalmış ya da hızlanmış yada kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Görüntüler elde edilirken kontrast maddeye gereksinim duyulmaz ve işlem kısa sürede gerçekleşir (24).

Difüzyonun temel fiziksel yönü başlı başına moleküllerin rastgele hareketleri ile değişen manyetik alanların salınım fazlarının açılmasına ve sinyal kaybına neden olması ile ilişkilidir. Ancak difüzyonun bu etkisi standart görüntülerde fark edilemez. Bu etkiyi belirginleştirmek için uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır (24).

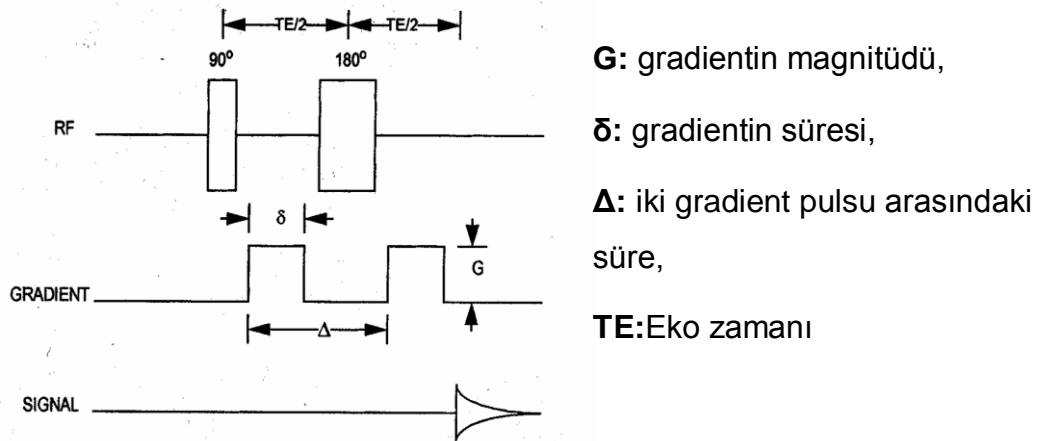
Difüzyon izotropik ve anizotropik olarak iki şekilde gerçekleşir (Şekil 1). İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşir. Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan beyaz cevher gibi dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (22).



Şekil 1. Difüzyon tipleri (25)

### 5.5.2. Difüzyon MRG'de Temel Fizik Prensipler

Sekans olan ekoplanar spin eko T2 ağırlıklı sekansa, birbirine eşit büyüklükte ama ters yönde iki gradiyent, 180 derece radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra eklenir (Şekil 2) (26, 27).



**G:** gradientin magnitudü,

**δ:** gradientin süresi,

**Δ:** iki gradient pulsu arasındaki süre,

**TE:** Eko zamanı

Şekil 2. Difüzyon MRG diagramı (25).

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965'te Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur. Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona duyarlılaştırmak için 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır (25).

Oluşan sinyalin hesaplanması:

$$S(G)=S_0 \exp(-bD)$$

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

**S(G)**: Difüzyona duyarlı gradient sinyal intensitesi, **S<sub>0</sub>**: Difüzyon duyarsız gradient sinyal intensitesi, **exp**: eksponensiyel, **γ**: giromanyetik oran, **G**: uygulanan gradientin amplitüdü, **δ**: uygulanan gradientin süresi, **Δ**: gradientler arasındaki süre, **b**: gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, **D**: Difüzyon katsayısı

Bu denklemden elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, uygulanan ekstra gradientin gücü ve uygulama süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı görüntü elde etmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı ve uygulama süresi kısa olmalıdır (25).

#### 5.5.2.1. Difüzyon Katsayısı

Difüzyon hareketinin hızını gösterir. Difüzyon katsayısı ısı ve moleküllerin fiziksel karakteristiğine bağlıdır. Su gibi küçük moleküller yüksek difüzyon katsayısına, protein gibi yüksek moleküller ise düşük difüzyon katsayısına sahiptir. Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka faktörlerde sinyal kaybına katkıda bulunabilirler. Bu nedenle D yerine ADC değeri kullanılabilir (25).

#### 5.5.2.2. b Değeri

Difüzyon duyarlılığını oluşturan gradientin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Bu değer zaman parametrelerine ve puls amplitütüne

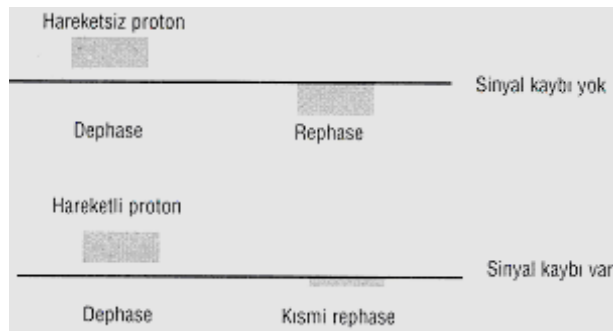
bağlı olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür. b değeri 0 ile 1000' i aşan geniş aralıkta kullanılabilir (25).

### 5.5.2.3. ADC (Apparent Diffusion Coefficient)

Biyolojik dokulardaki difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. In vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır (25).

### 5.5.3. Difüzyon Görüntülerinin Elde Edilmesi

Eko Planar Spin Eko T2 (EP SE T2) sekansta ,eşit büyüklükte ancak ters yönde iki adet gradient eklenir. Birinci gradiyent faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (Şekil 3) (23,28,29).



**Şekil 3.** DAG'de hareketli ve hareketsiz protonlarda gradientlere bağlı sinyal değişimi (25).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeni ile düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da

hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla degismedigi için yüksek sinyallidir (23,28,29).

### **5.5.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)**

Difüzyon görüntülemede öncelikle EP-SE T2 görüntüler elde edilir. (TR/TE:8000/112). Bu sekans x,y,z yönlerinde difüzyon gradientinin eklenmesi ile 3 kez tekrarlanır.(b=1000 mm<sup>2</sup>/sn). Sonuçta 4 görüntü kümesi oluşur.

- 1) EP-SE T2 (b=0, difüzyon gradient yok)
- 2) EP-SE T2 (b=1000, x yönünde)
- 3) EP-SE T2 (b=1000, y yönünde)
- 4) EP-SE T2 (b=1000, z yönünde)

2,3,4 nolu kümeler x,y,z yönlerinde difüzyon büyüklüğünü belirler. Bunlara DAG denir (25).

### **5.5.4. Difüzyon MR Görüntülemede Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi**

#### **5.5.4.1. DAG**

Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra T2 sinyalininde rol oynadığı yöntemdir. Her dokuda difüzyon her yöne değildir (anizotropik difüzyon). Difüzyonu belli yönlerde kısıtlayan mikroyapı dizilimleri ile uygulanan gradient yönüne göre difüzyonda hızlanma yada kısıtlanma söz konusudur. Uygulanan gradiente paralel olan liflerde difüzyon hızlı iken buna dik olanlarda kısıtlıdır (24). DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinylidir (25).

#### **5.5.4.2. T2 Parlaması**

DAG'de kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali ile birlikte T2 sinyalidir. T2 hiperintens sinyaller DAG'lerde yüksek sinyalidir. Bu durum kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması denir (25).

#### **5.5.4.3. ADC Haritası**

T2 parlaması sorununu önlemek için DAG de T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldırmak için matematiksel hesaplar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan sadece difüzyon büyüklüğüdür. ADC haritası ölçülen difüzyon değerinin mutlak değerini verir. ADC haritası sinyali difüzyondakinin tam tersidir (25).

#### **5.5.5. Difüzyon Ölçümünde Sekans Seçimi**

Moleküler hareket fizyolojik hareketlerden etkilenir ve bu etkilenme difüzyondan çok daha büyüktür. Bu nedenle, konvansiyonel manyetik rezonans sekansları ile elde edilen difüzyon görüntüleri çok fazla hareket artefaktı içerir ve değerlendirilemez. Bu artefaktlar son dönemlerde kullanıma giren hızlı manyetik rezonans sekansları ile azaltılmıştır. Bu sekanslardan en önemlisi single shot echoplanar imaging (EPI) sekansıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme spin eko EPI (SE EPI) ya da gradient eko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Gradient eko EPI, SE EPI sekansına oranla daha kısa TE değerlerine izin vermekte, böylelikle T2\* etkisi daha az olmakta ve daha yüksek b değerleri elde edilebilmektedir (30).

Ayrıca EPI yöntem kullanmadan da hızlı difüzyon MRG incelemesini mümkün kılan sekanslar geliştirilmiştir. Bunlar arasında çizgi taramalı DAG, fast spin eko DAG, K alanı radyal tarzda (PROPELLER) yada spiral tarzda dolduran DAG yöntemleri sayılabilir (31).

#### IV. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamıza 06.01.2010-05.06.2011 tarihleri arasında operasyon öncesi nodüler guatr yada multinodüler guatr ön tanısı ile rutin boyun MRG istemi yapılan ve radyoloji bölümümüze başvuran 49 hasta dahil edilmiştir.

Tüm hastalara GE Signa HDxt 1.5 Tesla MRG cihazı ile boyun MRG tetkikleri yapılmıştır. MRG incelemede;

- 1) Sag T2A fr FSE (TR:3160msn, TE:102msn, FOV:27cm, matriks:320x256, kesit kalınlığı:6 mm ve kesit aralığı:1 mm)
- 2) Ax T2A frFSE (TR:3280msn, TE:85msn, FOV:24cm, matriks:320x256, kesit kalınlığı:6 mm ve kesit aralığı:1 mm)
- 3) Ax T1A FSE (TR:400msn, TE:89.3msn,FOV:24cm, matriks:320x256, kesit kalınlığı:6 mm ve kesit aralığı: 1.5 mm)
- 4) Difüzyon ağırlıklı görüntüleme EPI sekans (TR:5000msn, TE:89.3msn, FOV:24cm, matrix:92x128, kesit kalınlığı:6 mm b:500 mm<sup>2</sup>/sn)
- 5) Difüzyon ağırlıklı görüntüleme EPI sekans (TR:5000msn, TE:89.3msn, FOV:24cm, matrix:92x128, kesit kalınlığı:6 mm b:800 mm<sup>2</sup>/sn) sekansları kullanılmıştır.

Tüm olgularda nodüller T1A, T2A, DAG ve ADC haritasında değerlendirilmiştir. T2A görüntülerde nodüllerin kistik alanları, T1A görüntülerde nodüllerin kanamalı alanları tespit edilmiştir. Ölçüm yapılırken nodüllerin kistik alanları ve kanamalı alanları ROI alanı dışında bırakılmıştır. Ortalam ROI alanı 20-50 mm<sup>2</sup> arasında belirlenmiştir. Yapılan ölçümler hastaların postoperatif histopatolojik sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmanın verileri değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, minimum, maksimum, ortalama, median, OR gb) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher exact test, ortalamalar için Mann Whitney U testi ve ayrıca cut-off değeri için

ROC eğrisi analizi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Retrospektif olarak yapılan çalışmamız için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.11.2010 tarih ve 59 sayılı karar ile onay alınmıştır.

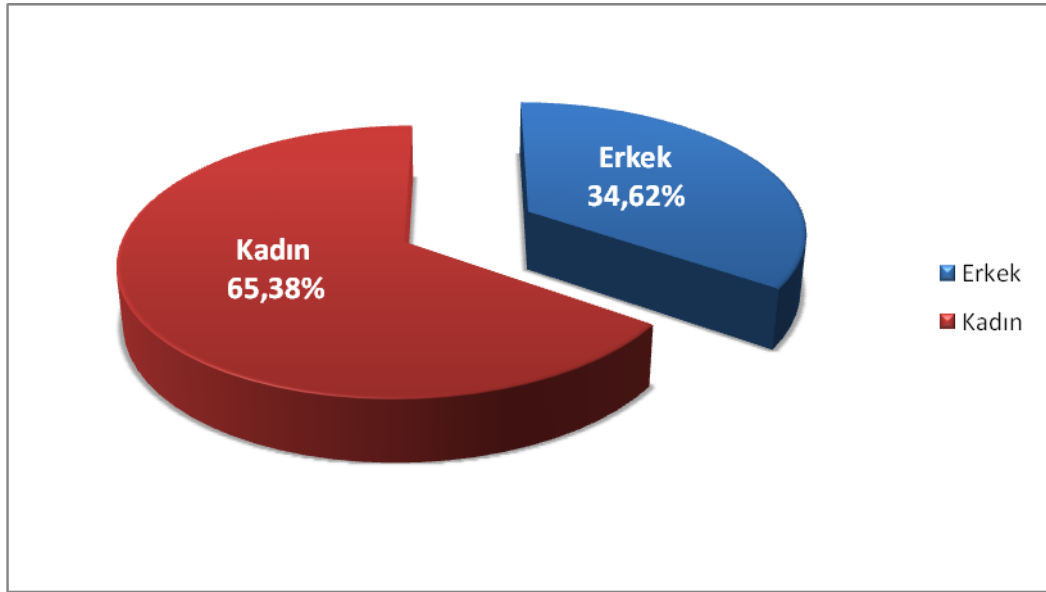


## V. BULGULAR

Nodüler guatr ön tanısı ile retrospektif olarak 49 hasta inceledik. Bunlardan 10 hastada nodül boyutları 1 cm'den küçük olduğu için, 6 hastanın patolojik tanısı tiroidit ile uyumlu olduğu için, 5 hastanın difüzyon görüntüleri hareket artefaktı nedeni ile değerlendirilemediği için, 1 hastada nodül pür kistik olduğu için ve 1 hastanın patolojisi hemorajik nodül ile uyumlu olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen nodüllerin kistik komponentleri T2A görüntülerden tespit edilmiş ve bu kısımlardan ölçüm yapılmamıştır.

Çalışmaya %65,4'ü (n=17) kadın ve %34,6'sı (n=9) erkek olmak üzere toplam 26 hasta dahil edildi (Grafik 1). Yaşları 20 ile 77 arasında değişen hastaların yaş ortalaması  $48,62 \pm 12,12$  olarak saptandı.

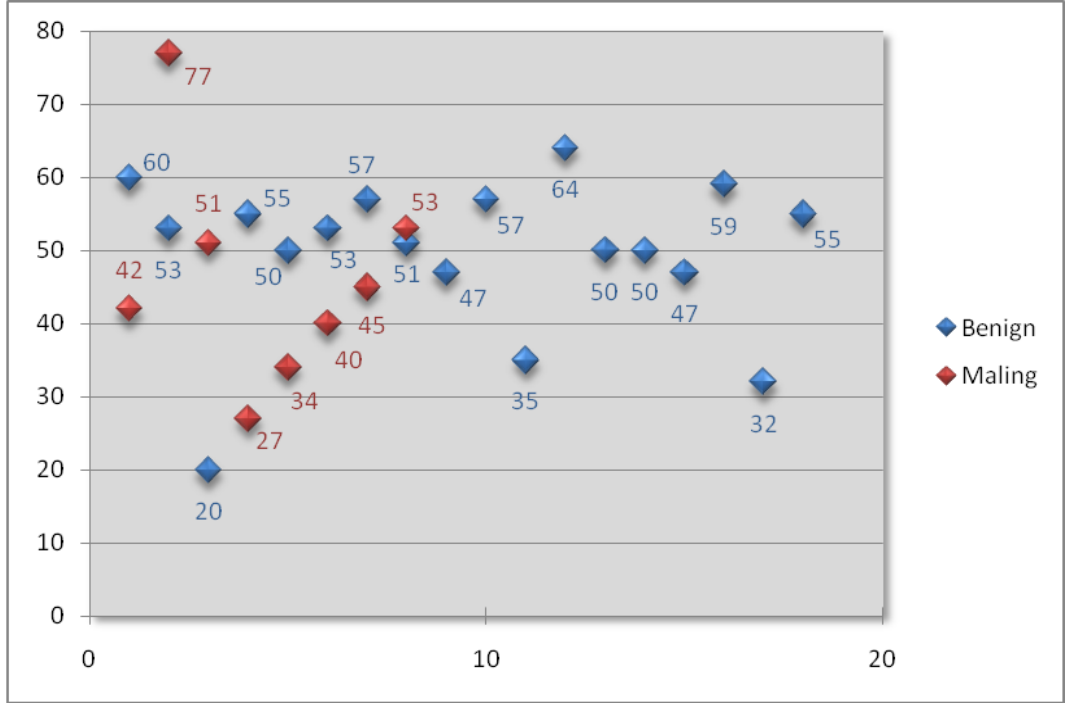


**Grafik 1.** Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Benign nodülü olan hastaların yaş ortalaması  $49,72 \pm 10,87$  ve malign nodülü olan hastaların yaş ortalaması  $46,13 \pm 15,08$  olup benign nodülü olan hastalar ile malign nodülü olan hastalar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 6, Grafik 2).

**Tablo 6.** Nodül tipine göre hastaların yaşı

	ort	ss	median	min	max	p
<b>benign</b>	49,72	10,87	52,00	20,00	64,00	0,196
<b>malign</b>	46,13	15,08	43,50	22,00	77,00	



**Grafik 2.** Hastaların Yaş Dağılımı

Hastaların %69,2'sinde (n=18) benign nodül, %30,8'inde (n=8) malign nodül mevcuttu. 18 hastada (%69,2) sadece 1 nodül, 3 hastada (%11,5) 2 nodül, 2 hastada (%7,7) 3 nodül, 2 hastada (%7,7) 5 nodül ve 1 hastada (%3,8) 6 nodül olmak üzere toplam 46 nodül saptandı (Grafik 3). Bu nodüllerin postoperatif histopatoloji sonuçlarına göre %80,4'ü (n=37) benign ve %19,6'sı (n=9) malign olarak tespit edildi. Lokalizasyon olarak nodüllerin %47,8'i (n=22) sağ tarafta, %47,8'i (n=22) sol tarafta ve %4,3'ü (n=2) istmusta yer alıyordu. Malign nodül saptanan hastalarda %77,8'i (n=7) papiller ca, %11,1'i (n=1) papiller ca+MNG ve kalan %11,1'i (n=1) anaplastik ca olarak bulundu.

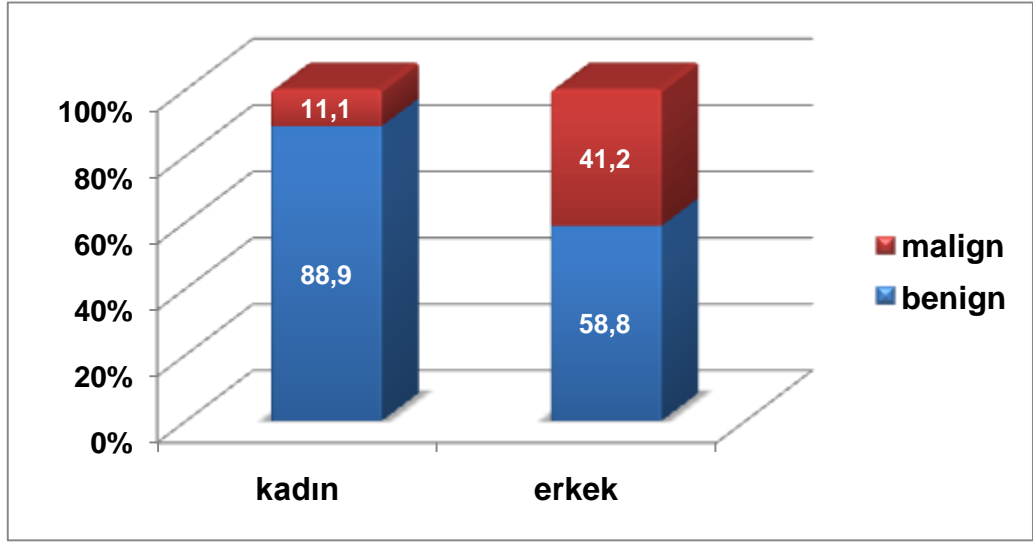


**Grafik 3.** Nodül sayısına göre hastaların dağılımı

Kadınların %11,1'inde (n=1), erkeklerin %41,2'sinde (n=7) malign nodül saptanmış olup kadın ve erkek hastalar arasında nodül malignitesi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7 ve Grafik 4).

**Tablo 7.** Cinsiyete göre nodül tipi

	Kadın		erkek		p
	n	%	n	%	
<b>benign</b>	8	88,9	10	58,8	0,190
<b>malign</b>	1	11,1	7	41,2	

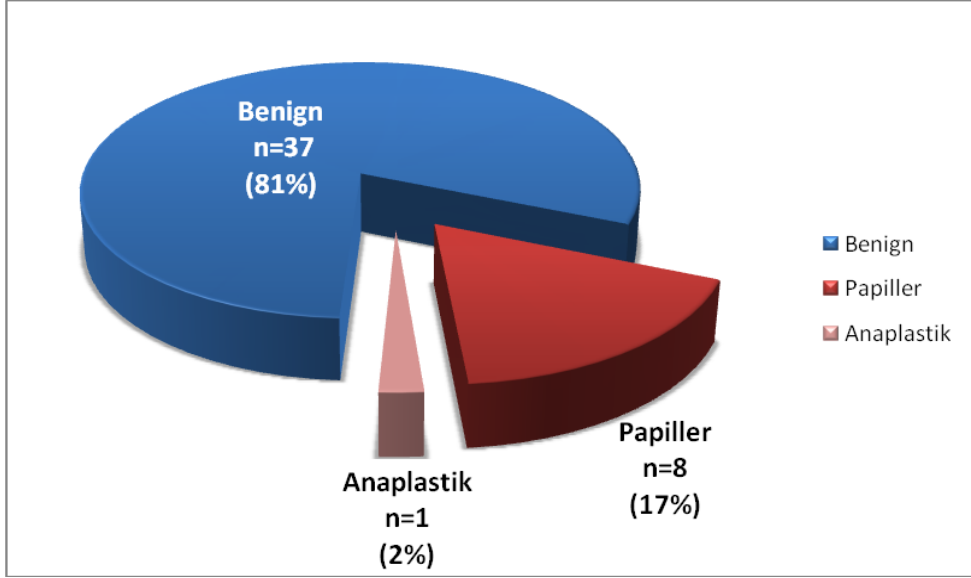


**Grafik 4.** Cinsiyete göre nodül tipi

Postoperatif patoloji sonuçlarına göre 37 nodül benign, 9 nodül malign olarak değerlendirildi. Malign lezyonların 8 tanesi papiller karsinom, 1 tanesi anaplastik tiroid kanseri olarak değerlendirildi. Lezyonların histopatolojik tiplerine göre dağılımı Tablo 8'da ve Grafik 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Lezyonların histopatolojik tiplerine göre dağılımı

HİSTOPATOLOJİ	OLGU SAYISI (n)	YÜZDE (%)
<b>Benign (n=37)</b>		
Benign	37	80,43%
<b>Malign (n=9)</b>		
Papiller	8	17,39%
Anaplastik	1	2,17%

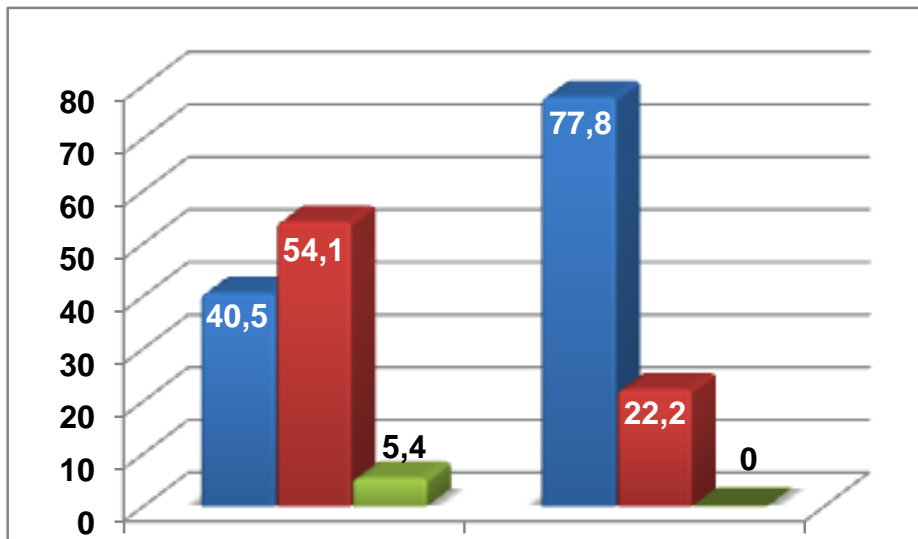


**Grafik 5.** Lezyonların histopatolojik tiplerine göre dağılımı

Benign nodüllerin %40,5'i (n=15) sağ, %54,1'i (n=20) sol ve %5,4'ü (n=2) istmusta yer alırken malign nodüllerin %77,8'i (n=7) sağda ve %22,2'si (n=2) solda tespit edildi (Tablo 9, Grafik 6).

**Tablo 9.** Nodüllerin lokalizasyonuna göre dağılımı

PATOLOJİ	LOKALİZASYON					
	Sağ (%)		Sol (%)		İstmus (%)	
Benign	15	(40,5%)	20	(54,1%)	2	(5,4%)
Maling	7	(77,8%)	2	(22,2%)	0	(0,00%)

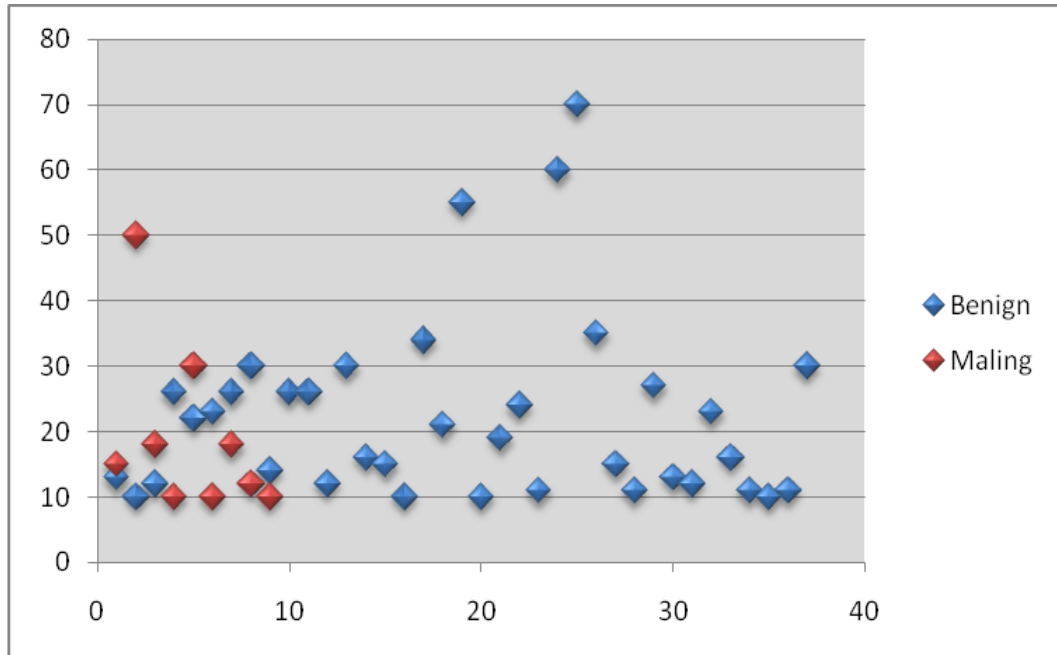


**Grafik 6.** Benign ve malign nodüllerde lokalizasyon

Nodüllerin ortalama boyutu  $21,78 \pm 13,87$  (10,00-70,00) olarak bulundu. Benign nodüllerin ortalama boyutu  $22,41 \pm 14,14$  (10,00-70,00) ve malign nodüllerin ortalama boyutu  $19,22 \pm 13,19$  (10,00-50,00) olup benign ve malign nodüller arasında boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). Sağ lokalizasyonlu nodüllerin ortalama boyutu  $21,18 \pm 15,64$  (10,00-70,00) ve sol lokalizasyonlu nodüllerin ortalama boyutu  $22,64 \pm 12,79$  (10,00-55,00) olup sağ ve sol lokalizasyonlu nodüller arasında boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10, Grafik 7).

**Tablo 10.** Nodül tipine ve lokalizasyona göre nodül boyutu

	Ort (mm)	ss (mm)	Median (mm)	Min (mm)	Max (mm)	p
<b>nodül tipi</b>						
benign	22,41	14,14	19,00	10,00	70,00	0,338
malign	19,22	13,19	15,00	10,00	50,00	
<b>nodül lokalizasyon</b>						
sağ	21,18	15,64	16,50	10,00	70,00	0,294
sol	22,64	12,79	17,50	10,00	55,00	



**Grafik 7.** Tanımlanan nodüllerin büyüklüklerine göre dağılımı

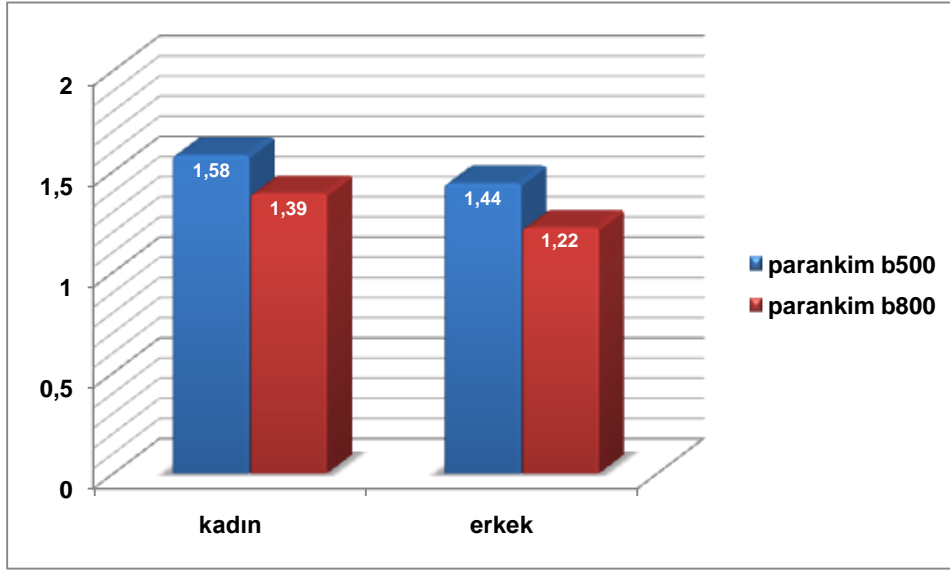
Kadın hastalarda ortalama parankim b 500 ADC değeri  $1,58 \times 10^{-3}$  ve parankim b 800 ADC değeri  $1,39 \times 10^{-3}$  olarak saptandı. Erkek hastalarda ortalama parankim b 500 ADC değeri  $1,44 \times 10^{-3}$  ve parankim b 800 ADC değeri  $1,22 \times 10^{-3}$  olup kadın ve erkek hastalar arasında parankim b 500 ve parankim b 800 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ) (Grafik 8). Benign nodüllerde parankim b 500 ADC değeri ortalaması  $1,57 \times 10^{-3}$  ve parankim b 800 ADC değeri ortalaması  $1,39 \times 10^{-3}$  olup malign nodüllerde parankim b 500 ADC ortalaması  $1,49 \times 10^{-3}$  ve parankim b 800 ADC ortalaması  $1,23 \times 10^{-3}$  saptandı. Benign ve malign nodüller arasında parankim b 500 ADC ve parankim b 800 ADC değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11-12 ve Grafik 8-9).

**Tablo 11.** Cinsiyete ve nodül tipine göre parankim b 500 ADC değerleri

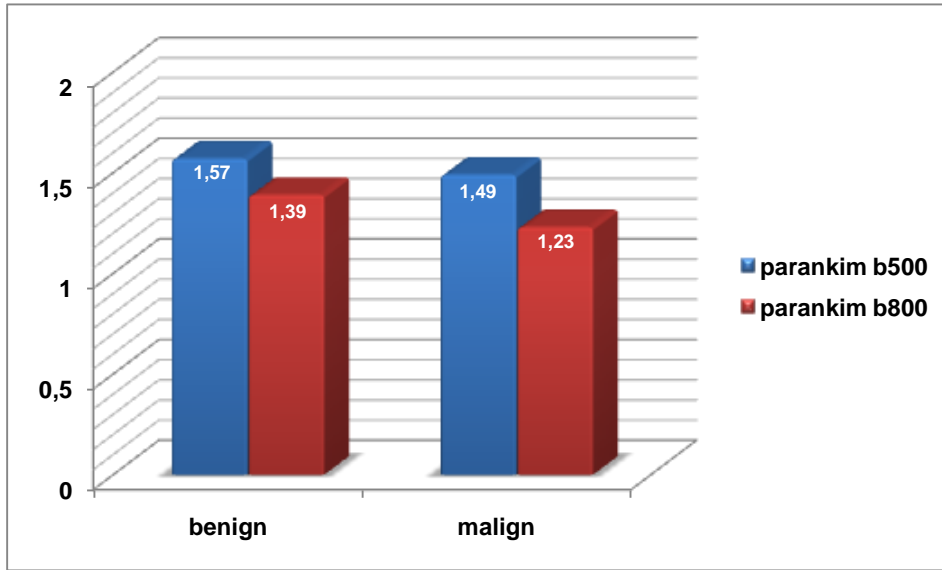
	Ort ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	ss ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Median ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Min ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Max ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	P
<b>cinsiyet</b>						
kadın	1,58	0,13	1,56	1,36	1,78	0,718
erkek	1,44	0,4	1,41	1,05	1,89	
<b>nodül</b>						
benign	1,57	0,24	1,63	1,06	1,89	0,485
malign	1,49	0,24	1,55	1,05	1,78	

**Tablo 12.** Cinsiyete ve nodül tipine göre parankim b 800 ADC değerleri

	Ort ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	ss ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Median ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Min ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Max ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	P
<b>cinsiyet</b>						
kadın	1,39	0,27	1,36	1,02	1,97	0,397
erkek	1,22	0,32	1,31	0,73	1,60	
<b>nodül</b>						
benign	1,39	0,21	1,37	0,94	1,69	0,183
malign	1,23	0,39	1,14	0,73	1,97	



**Grafik 8.** Cinsiyete göre ortalama parankim b 500 ADC ve parankim b 800 ADC değerleri



**Grafik 9.** Nodül tipine göre ortalama parankim b 500 ADC ve parankim b 800 ADC değerleri

Malign nodüllerde b 500 ADC değeri ( $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), benign nodüllere ( $1,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p < 0,001$ ). Benzer şekilde malign nodüllerde b 800 ADC değeri ( $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) benign nodüllere ( $1,61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) göre

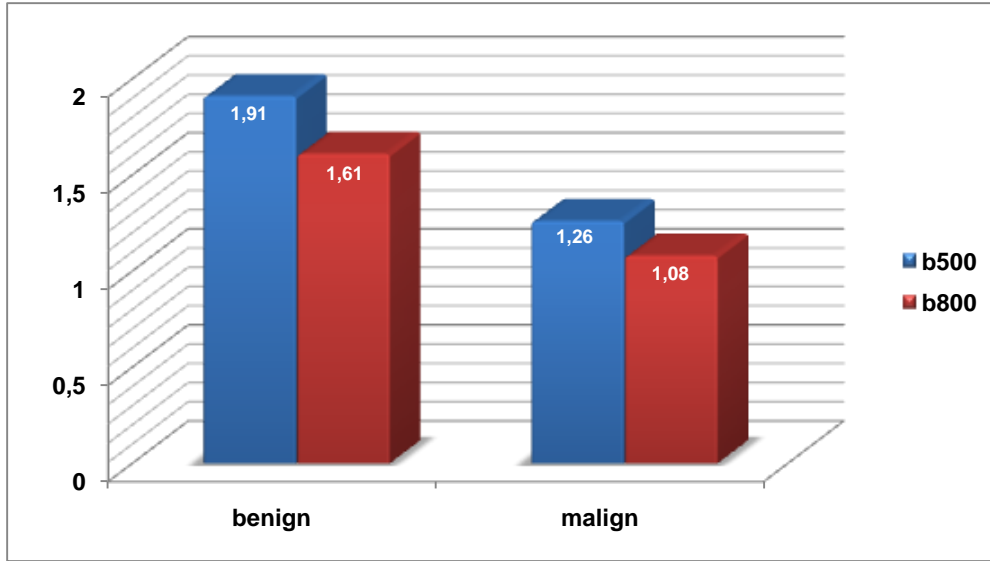


istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). (Tablo 13 ve Grafik 10).

**Tablo 13.** Nodül tipine göre b 500 ADC ve b 800 ADC değerleri

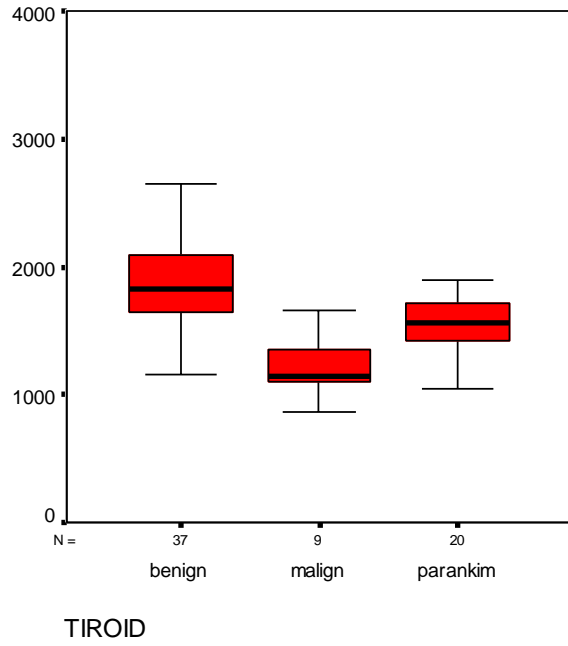
	Ort ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	ss ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	Median ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	Min ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	Max ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	P
<b>b500 nodül</b>						
<b>benign</b>	1,91	0,47	1,82	0,94	2,98	0,0001*
<b>malign</b>	1,26	0,33	1,14	0,86	1,90	
<b>b800 nodül</b>						
<b>benign</b>	1,61	0,42	1,5	0,84	2,82	0,0001*
<b>malign</b>	1,08	0,2	1,05	0,74	1,32	

\* $p < 0,001$

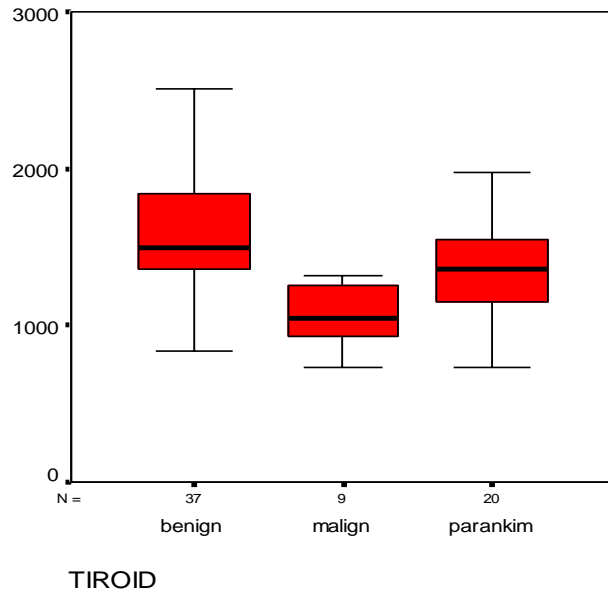


**Grafik 10.** Nodül tipine göre b500 ve b800 ortalama ADC değerleri

Benign, malign nodüller ve parankime ait ortalama ADC değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Grafik 11 ve Grafik 12'de sunulmuştur.

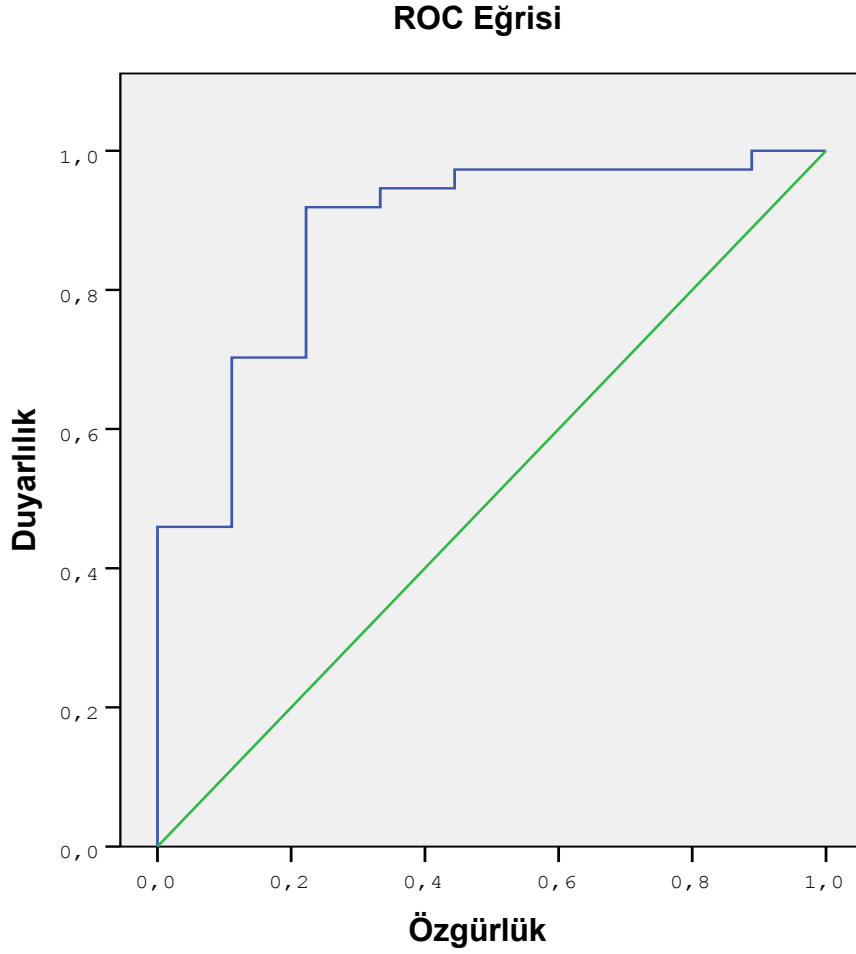


**Grafik 11.** Benign, malign nodüllerde ve normal parankim b 500 ADC değerleri



**Grafik 12.** Benign, malign nodüllerde ve normal parankim b 800 ADC değerleri

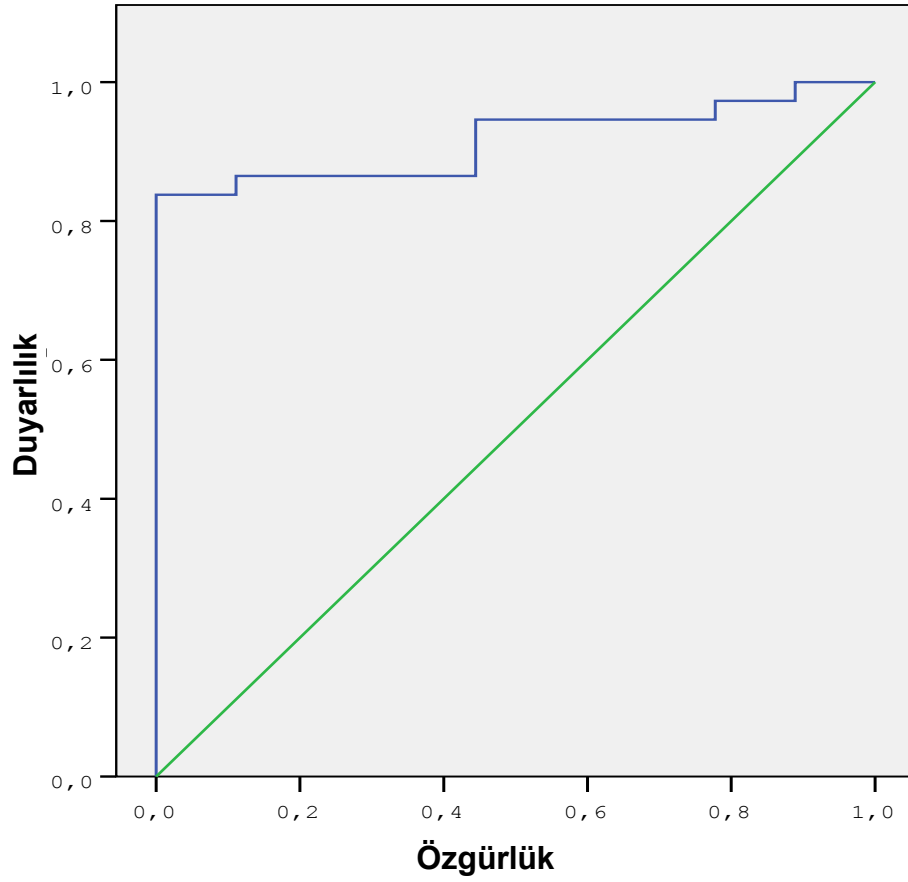
Her lezyon için elde edilen b 500 ve b 800 ADC değerlerinin maligniteyi sapmadaki önemliliği ve cut-off değerinin belirlenmesi için Receiver Operating Characteric (ROC) eğrisi analizi yapıldı.Eğri altındaki alan hesaplandı (Grafik 13-14).Sonuç olarak b 500 DAG'nin maligniteyi tespitinde daha duyarlı olduğu saptandı.



**Grafik 13.** Malign-benign nodül ayırımında b 500 ADC değeri için ROC eğrisi

b 500 ADC değerlerinin ROC alanı  $0,880 \pm 0,065$  (0,753-1,006) olarak bulundu. Kestirim (öngörü) noktası  $1,1 \times 10^{-3}$  olarak saptandı. Bu değerde b 500 ADC değerinin duyarlılığı %83,3; özgüllüğü %90,0; pozitif kestirim (olumlu öngörü) değeri %55,6 ve negatif kestirim (olumsuz öngörü) değeri %97,3 bulundu. b 500 ADC değeri  $1,1 \times 10^{-3}$ 'nin altında ise nodülde malignite olasılığı  $1,1 \times 10^{-3}$ 'nin üzerindeki kilerden 45 kat riskli saptandı.

### ROC Eğrisi



**Grafik 14.** Malign-benign nodül ayırımında ADC800 değeri için ROC eğrisi

b 800 ADC değerlerinin ROC alanı  $0,916 \pm 0,041$  (0,835-0,996) olarak bulundu. Kestirim (öngörü) noktası  $1,1 \times 10^{-3}$ 'ün olarak saptandı. Bu değerde b 800 ADC değerinin duyarlılığı %71,4; özgüllüğü %89,7; pozitif kestirim (olumlu öngörü) değeri %55,6 ve negatif kestirim (olumsuz öngörü) değeri %94,6 bulundu. b 800 ADC değeri  $1,1 \times 10^{-3}$ 'ün altında ise nodülde malignite olasılığı  $1,1 \times 10^{-3}$ 'ün üzerindeki kilerden 21,875 kat riskli saptandı.

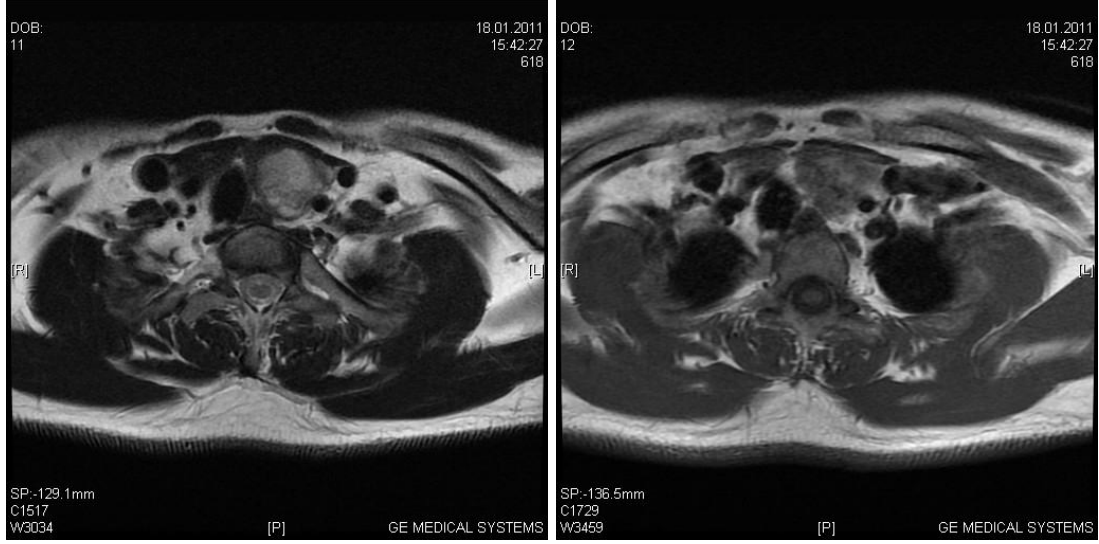
Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların b 500 ve b 800 değeri kullanılarak yapılmış diffüzyon görüntülemelerden elde edilen ADC haritalarında lezyonların ölçülen ADC değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir

**Tablo 14.** Nodüllere ait b500 ve b800 ADC değerleri ile patoloji sonuçları

HASTA NO	Patoloji	b 500 ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)	b 800 ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn)
1	benign	1,67 $\pm$ 0,17	1,17 $\pm$ 0,17
		1,36 $\pm$ 0,21	1,12 $\pm$ 0,63
2	benign	2,88 $\pm$ 0,18	2,51 $\pm$ 0,15
3	benign	1,60 $\pm$ 0,07	1,38 $\pm$ 0,09
		1,76 $\pm$ 0,12	1,50 $\pm$ 0,10
		1,73 $\pm$ 0,14	1,62 $\pm$ 0,10
		1,74 $\pm$ 0,11	1,52 $\pm$ 0,09
		1,71 $\pm$ 0,08	1,37 $\pm$ 0,07
4	benign	1,52 $\pm$ 0,14	1,34 $\pm$ 0,12
		2,79 $\pm$ 0,25	2,82 $\pm$ 0,08
5	benign	2,05 $\pm$ 0,10	1,71 $\pm$ 0,20
		1,64 $\pm$ 0,21	1,79 $\pm$ 0,21
		2,09 $\pm$ 0,35	1,90 $\pm$ 0,21
		2,32 $\pm$ 0,19	2,04 $\pm$ 0,13
		2,08 $\pm$ 0,19	2,06 $\pm$ 0,25
6	benign	1,92 $\pm$ 0,39	1,58 $\pm$ 0,24
7	benign	1,82 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 0,06
8	benign	1,91 $\pm$ 0,16	1,66 $\pm$ 0,06
9	benign	1,85 $\pm$ 0,05	1,31 $\pm$ 0,06
10	benign	1,54 $\pm$ 0,17	1,36 $\pm$ 0,17
		1,98 $\pm$ 0,10	1,45 $\pm$ 0,11
		1,66 $\pm$ 0,11	1,42 $\pm$ 0,11
11	benign	1,64 $\pm$ 0,14	1,44 $\pm$ 0,13
12	benign	1,16 $\pm$ 0,13	1,13 $\pm$ 0,14
		1,21 $\pm$ 0,13	0,84 $\pm$ 0,12
		0,94 $\pm$ 0,06	0,93 $\pm$ 0,47
13	benign	2,32 $\pm$ 0,16	2,01 $\pm$ 0,16
14	benign	1,72 $\pm$ 0,21	1,44 $\pm$ 0,17
15	benign	2,65 $\pm$ 0,24	2,04 $\pm$ 0,11
16	benign	2,78 $\pm$ 0,17	1,84 $\pm$ 0,13
		2,14 $\pm$ 0,12	2,13 $\pm$ 0,13
		2,16 $\pm$ 0,16	1,71 $\pm$ 0,09
		2,98 $\pm$ 0,11	2,25 $\pm$ 0,16
		1,93 $\pm$ 0,15	1,62 $\pm$ 0,16
17	benign	1,72 $\pm$ 0,28	1,33 $\pm$ 0,26
		2,05 $\pm$ 0,25	1,33 $\pm$ 0,27
18	benign	1,53 $\pm$ 0,14	1,46 $\pm$ 0,06
19	Papiller + MNG	1,14 $\pm$ 0,23	0,93 $\pm$ 0,10
20	Anaplastik	1,09 $\pm$ 0,09	1,05 $\pm$ 0,07
21	Papiller	1,14 $\pm$ 0,18	1,21 $\pm$ 0,14
22	Papiller	1,66 $\pm$ 0,17	1,32 $\pm$ 0,11
23	Papiller	1,16 $\pm$ 0,18	0,91 $\pm$ 0,10
		0,86 $\pm$ 0,10	0,74 $\pm$ 0,04
24	Papiller	1,90 $\pm$ 0,10	1,26 $\pm$ 0,07
25	Papiller	1,35 $\pm$ 0,06	1,29 $\pm$ 0,05
26	Papiller	1,03 $\pm$ 0,12	1,04 $\pm$ 0,14

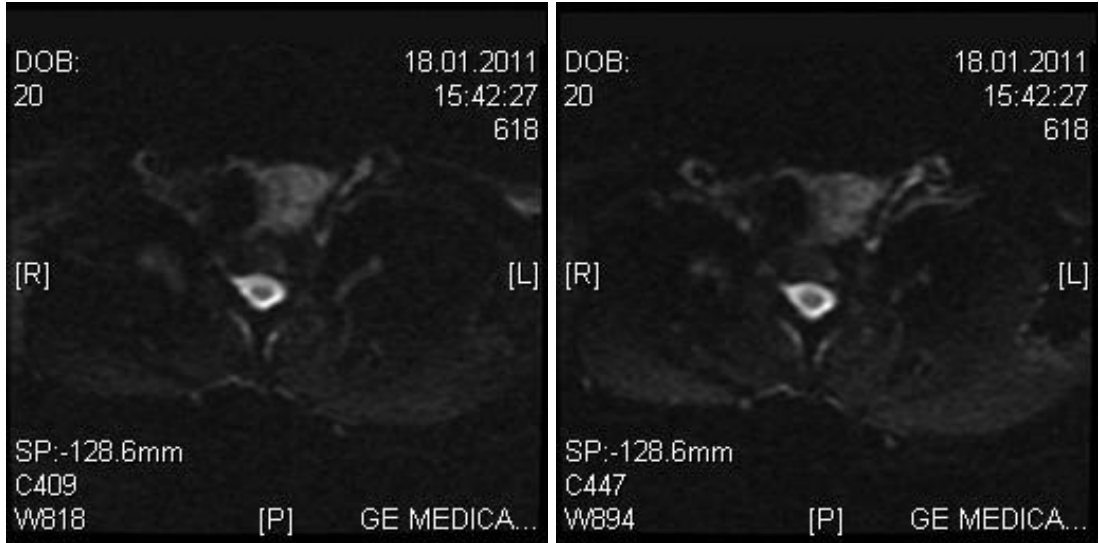
## VI. OLGU ÖRNEKLERİ

**OLGU 1.** 34 yaşında erkek hasta, tiroid bezi sol lobunda papiller tm



**A**

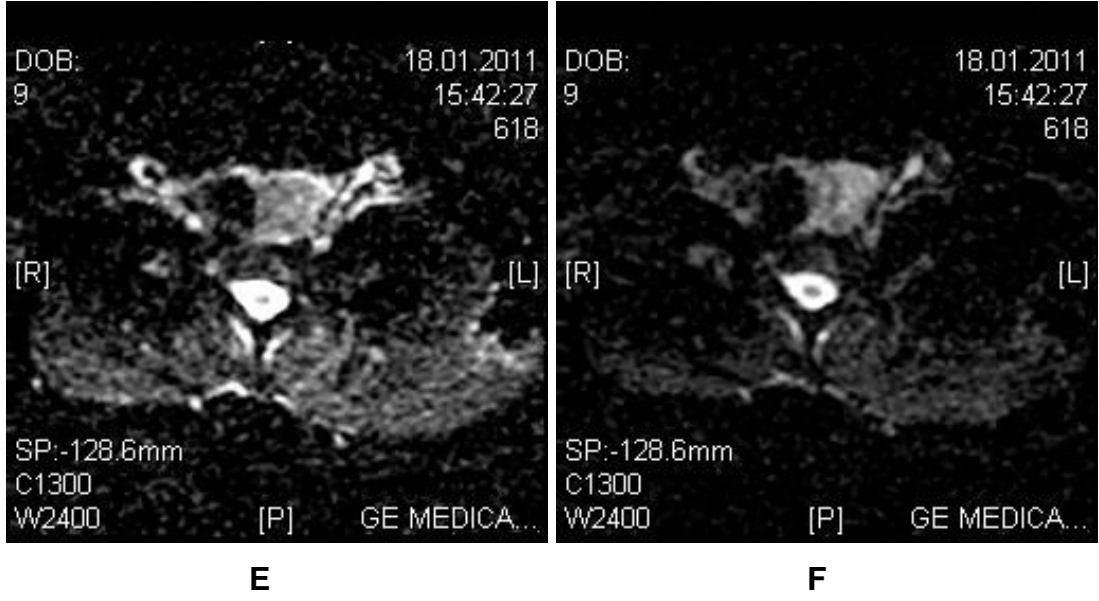
**B**



**C**

**D**

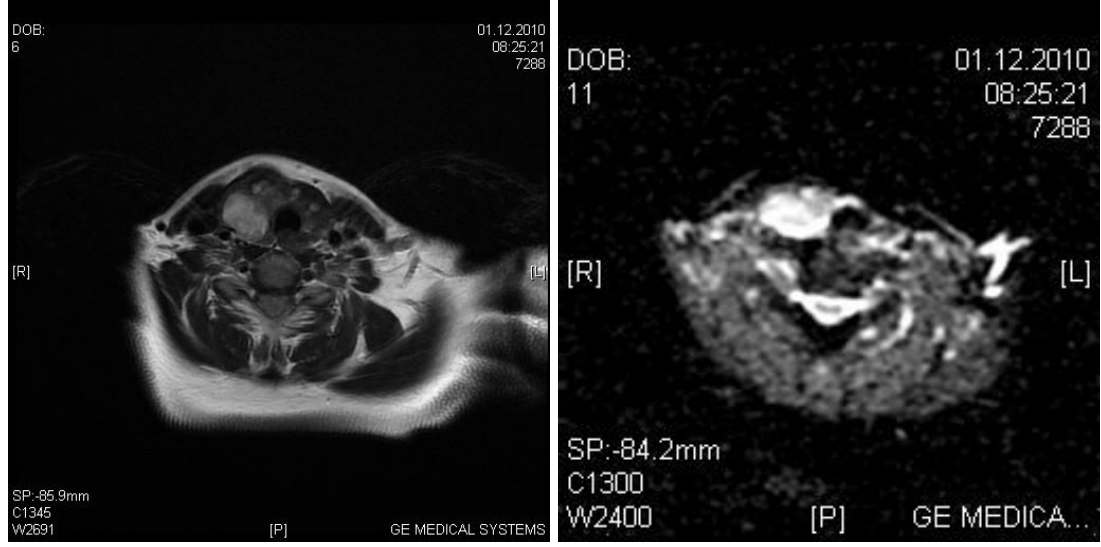
- (A)** Tiroid bezi sol lobunda aksiyel T2A görüntülerde hiperintens nodül  
**(B)** Aksiyel T1A görüntüde kas ile izointens nodül  
**(C)** b 500 değerli DAG'de nodül yüksek sinyal intensitesindedir.  
**(D)** b 800 değerli ADC haritasında da nodül yüksek sinyal intensitesinde izleniyor.



**(E)** b 500 değerli ADC haritasında nodülden yapılan ölçümde ADC değeri  $1,3 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

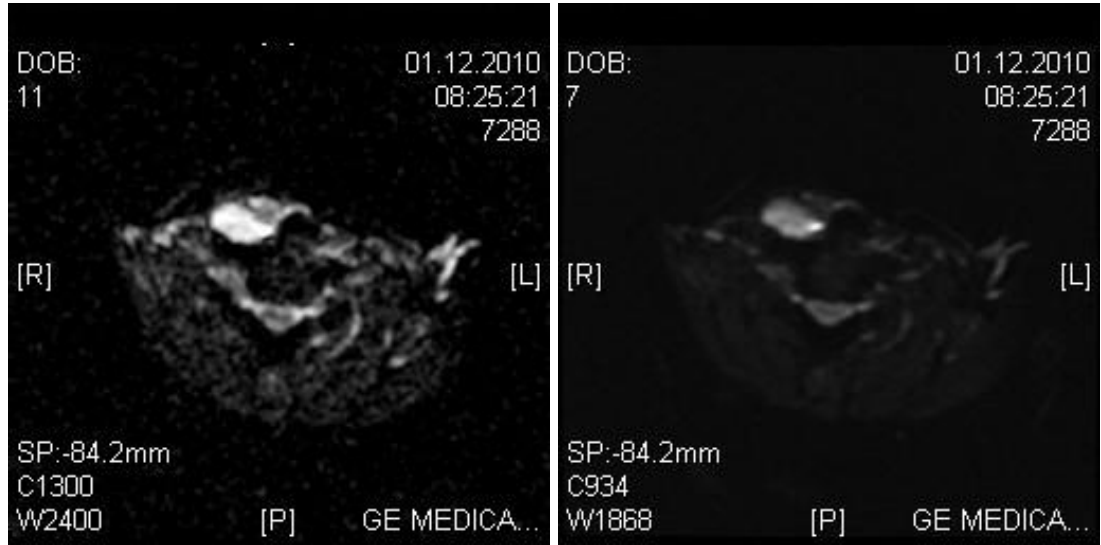
**(F)** b 800 değerli ADC haritasında ise nodülün ADC değeri  $1,2 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 2.** 51 yaşında bayan hasta, tiroid papiller tm



**A**

**B**



**C**

**D**

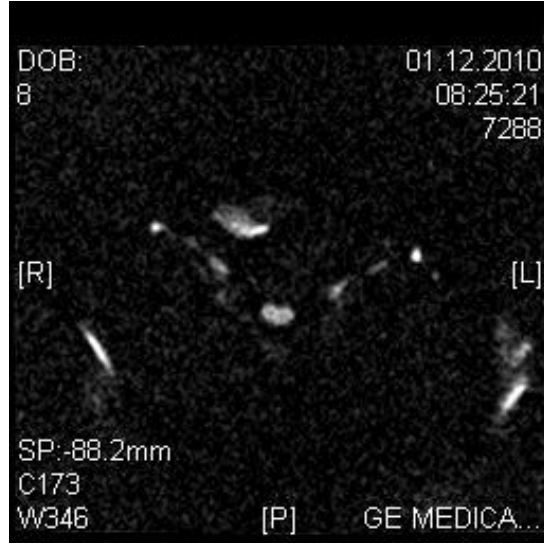
**(A)** T2A görüntüde tiroid sağ lobunda solid komponenti olan kistik nodül izleniyor.

**(B)** b 500 değerli DAG'de nodülün kistik kısmı yüksek sinyalli iken solid kısmı düşük sinyalli olarak değerlendirildi.

**(C)** b 800 değerli DAG'de de benzer görünüm izleniyor.

**(D)** b 500 değerli ADC haritasında nodülün solid kısmının ADC değeri  $1.1 \times 10^{-3}$

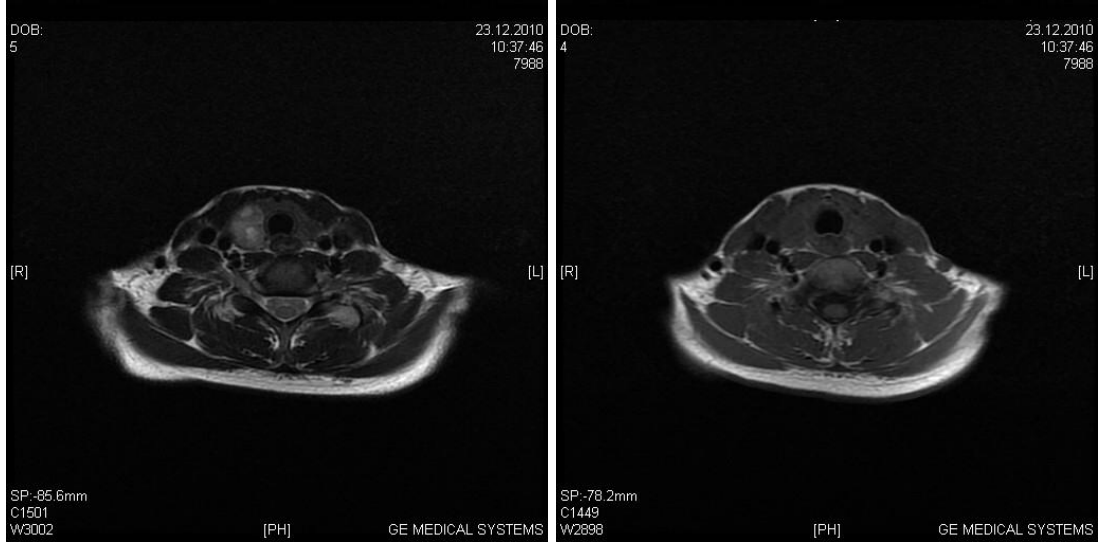




**E**

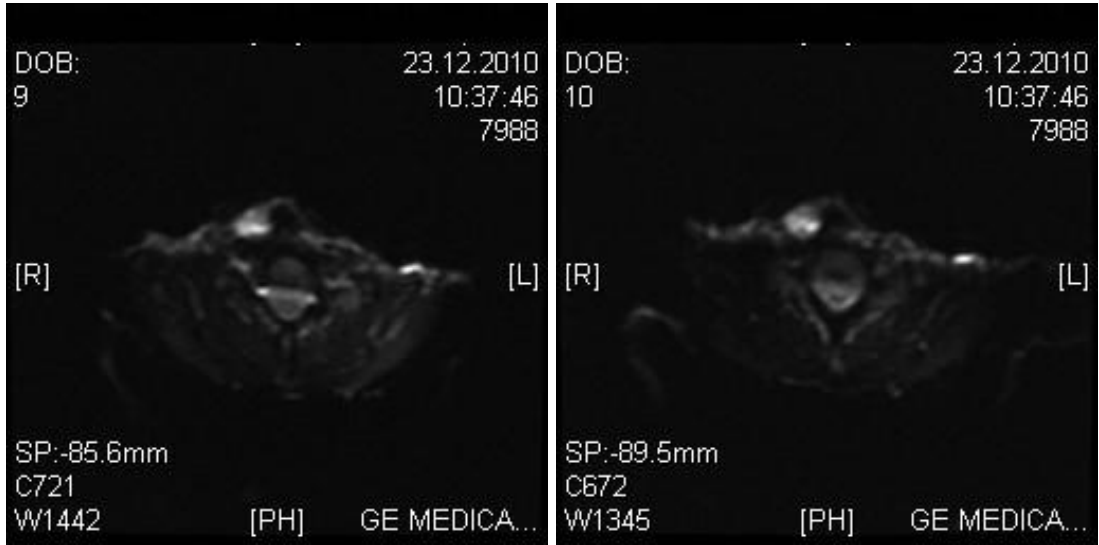
**(E)** b 800 değerli ADC haritasında ADC değeri  $1.2 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 3.** 40 yaşında bayan hasta, papiller tm



**A**

**B**



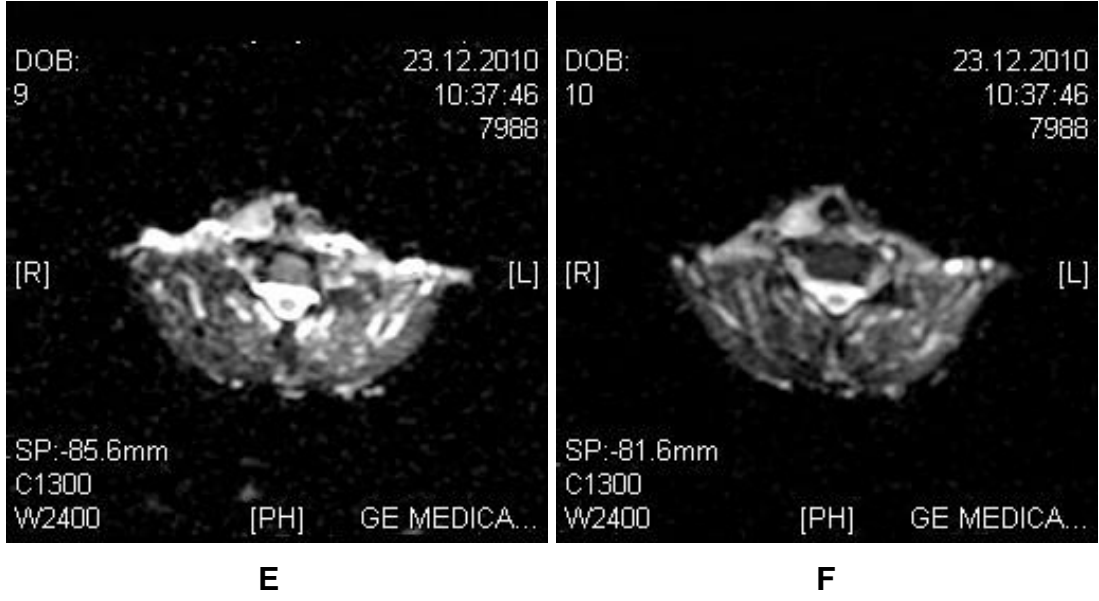
**C**

**D**

**(A)** Tiroid sağ lobunda T2A görüntülerde içinde kistik alanlar içeren hiperintens nodül

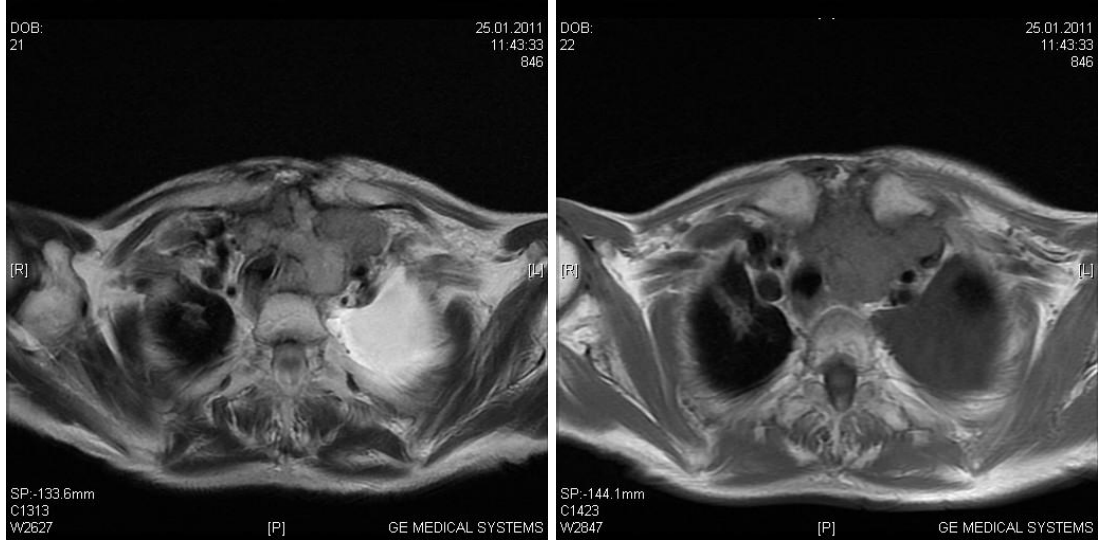
**(B)** T1A görüntüde nodül hipointens olarak izleniyor.

**(C)** b 500 değerli DAG'de ve b 800 değerli DAG'de **(D)** nodül hiperintens olarak izlendi.



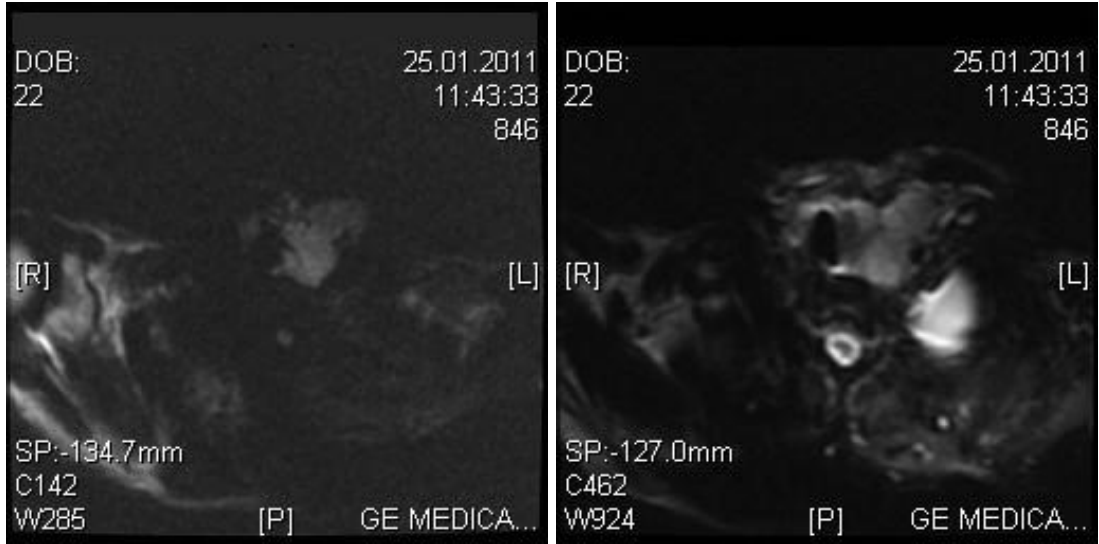
(E) b 500 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $2.1 \times 10^{-3}$ ,  
(F) b 800 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $2.0 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 4.** 77 yaşında bayan hasta, anaplastik tm



**A**

**B**



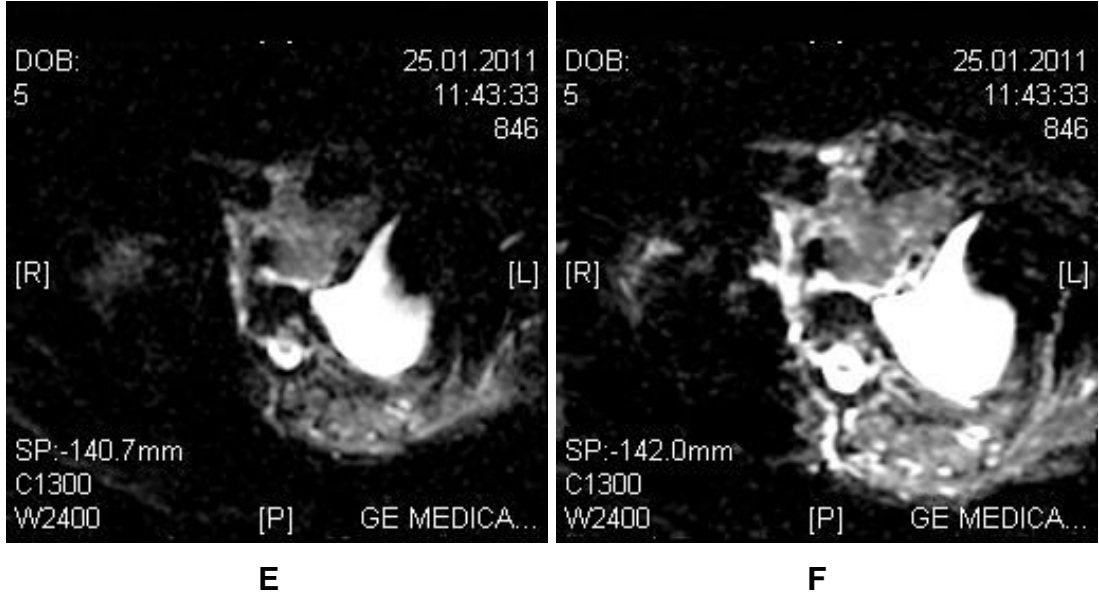
**C**

**D**

**(A)** Aksiyel T2A görüntüde sol lobta hiperintens kapsül invazyonu ve vasküler invazyon yapmış solid nodül izleniyor. Ayrıca sol hemitoraksta plevral sıvıda izlenmektedir.

**(B)** Nodül T1A görüntüde hipointenstir. Ayrıca sol akciğerde apikal düzeyde plevral sıvı mevcuttur.

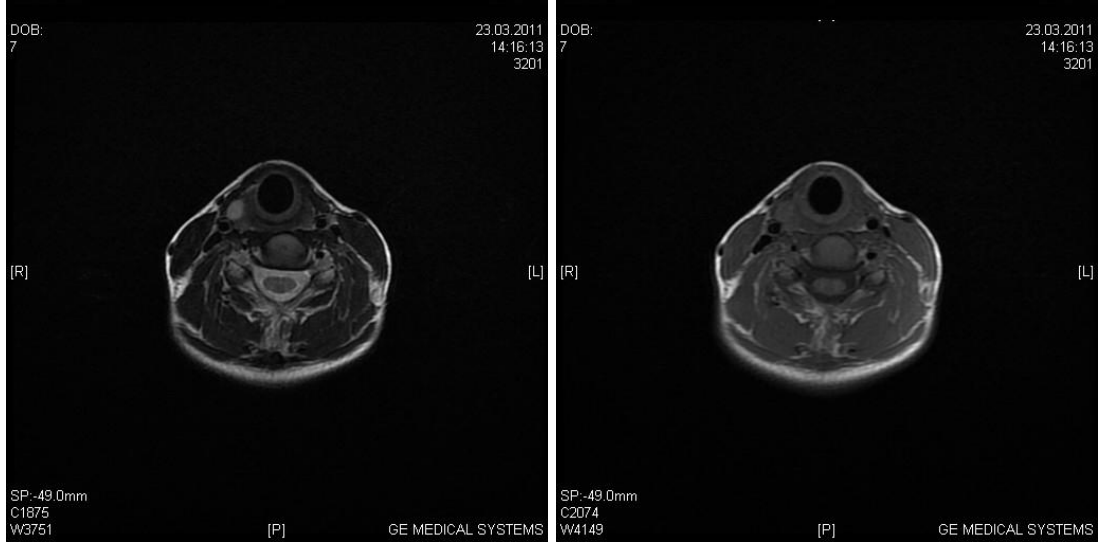
**(C)** b 500 değerli ve **(D)** b 800 değerli DAG'de nodül yüksek sinyal intensitesindedir.



**(E)** b 500 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $1,0 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

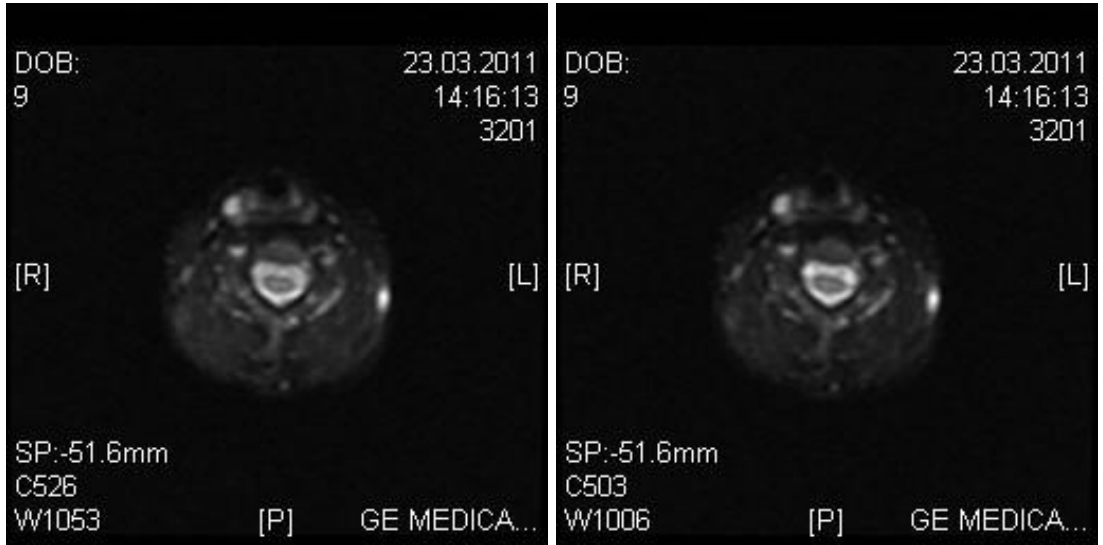
**(F)** b 800 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $1,0 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 5.** 27 yaşında bayan hasta, papiller tm



**A**

**B**



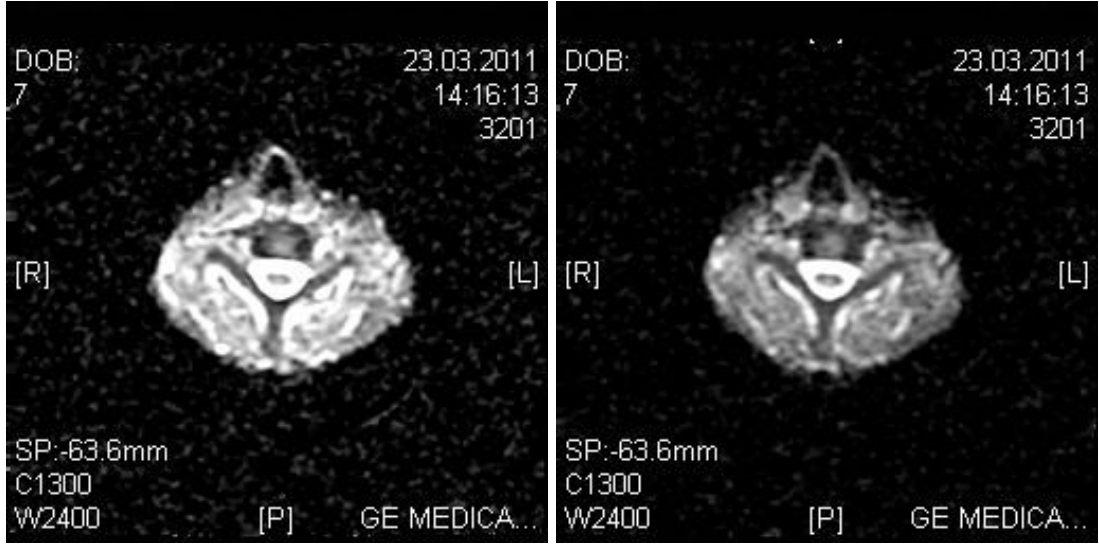
**C**

**D**

**(A)** T2A görüntüde sağ lobta hiperintens solid nodül izlenmektedir.

**(B)** Tanımlanan nodül T1A görüntüde hipointenstir.

**(C)** ve **(D)** Nodül b 500 ve b800 DAG'de nodül yüksel sinyallidir.



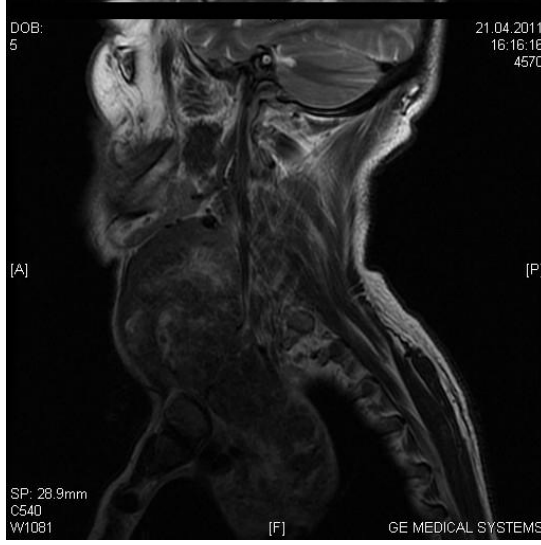
**E**

**F**

**(E)** b500 değerli ADC haritasında nodül hipointens olup yapılan ölçümde ADC değeri  $1.9 \times 10^{-3}$

**(F)** b 800 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $1.3 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 6.** 64 yaşında erkek hasta, MNG



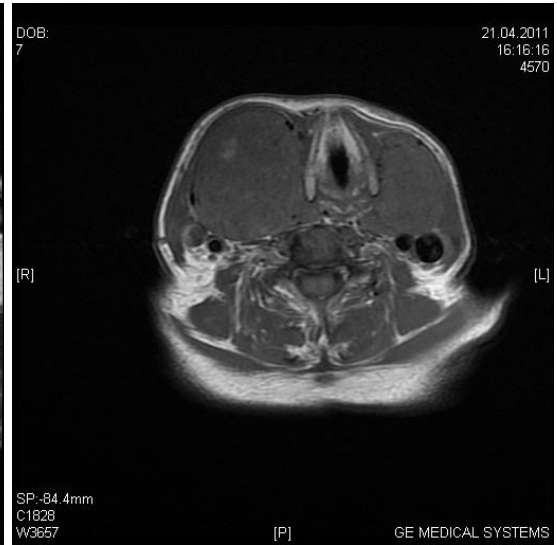
**A**



**B**



**C**



**D**

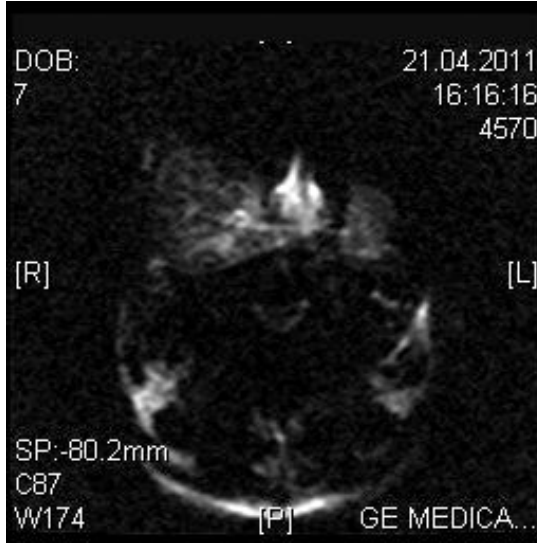
**(A)** Sagittal T2A görüntüde sağ lobta izlenen nodül retrosternal uzanım göstermektedir.

**(B)** Aksiyel T2A görüntüde sağ lobta izlenen nodül kasa göre hafif hiperintens, sol lobta izlenen nodül belirgin hiperintens olarak izlenmektedir.

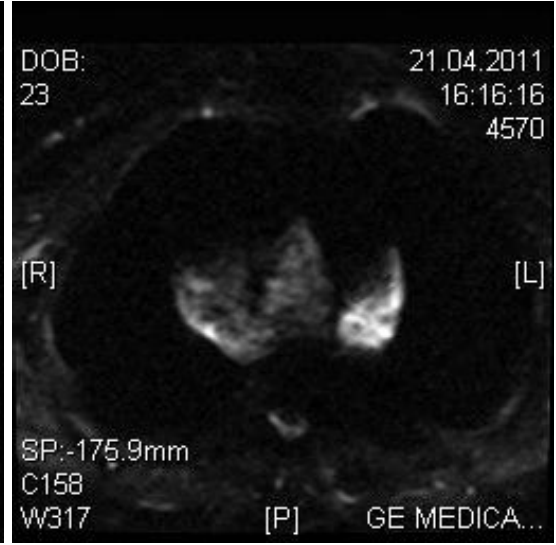
**(C)** Aksiyel T2A görüntüde nodül trakeaya sağdan bası yapmaktadır.

**(D)** Aksiyel T1A görüntüde nodül hipointenstir.

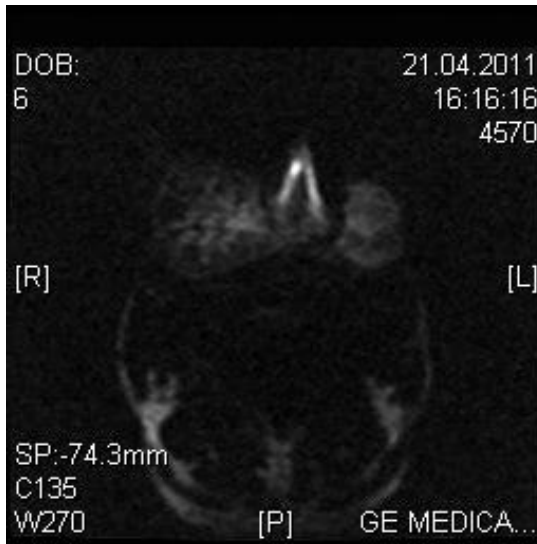




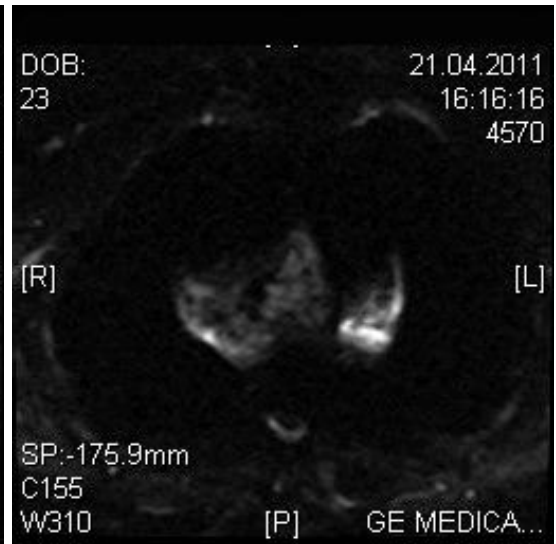
**E**



**F**

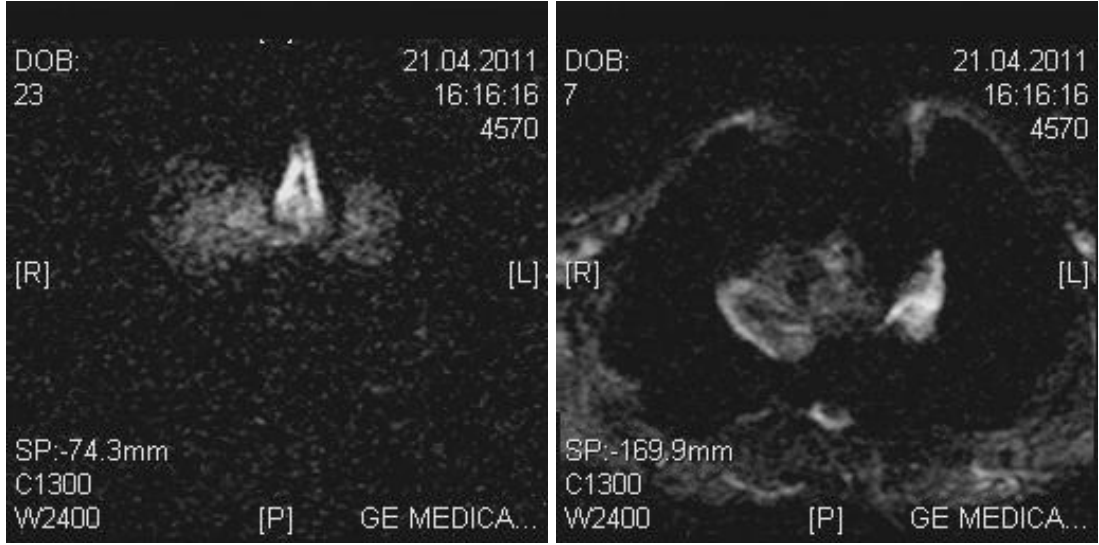


**G**



**H**

(E) ve (F) b 500 değerli DAG'de nodüller yüksek sinyal intensitesinde  
(G) ve (H) b 800 değerli DAG'de nodüller yüksek sinyal intensitesinde



I

i

(I) b 500 değerli ADC haritasında sağ lobtaki nodülün ADC değeri  $1.2 \times 10^{-3}$  ve sol lobtaki nodülün ADC değeri  $0.9 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

(i) b 500 değerli ADC haritasında sağ lobtaki nodülün ADC değeri  $1.6 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

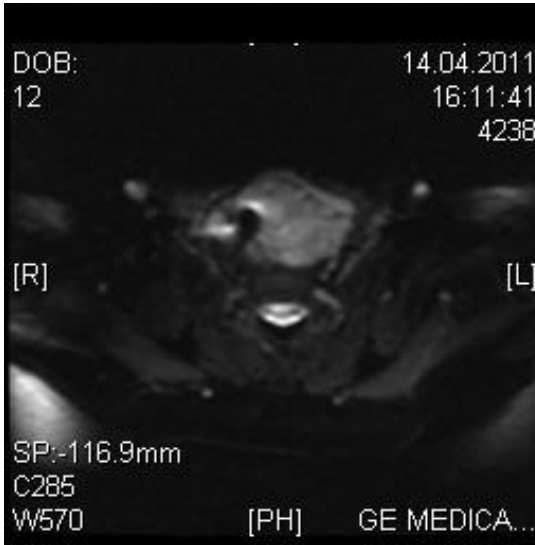
**OLGU 7.** 47 yaşında bayan hasta, nodüler guatr



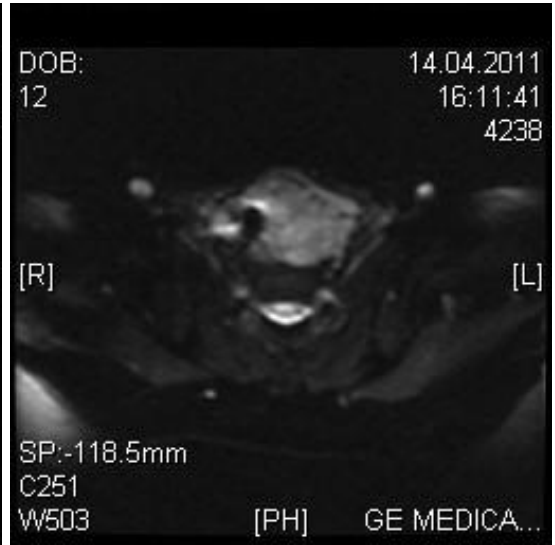
**A**



**B**



**C**



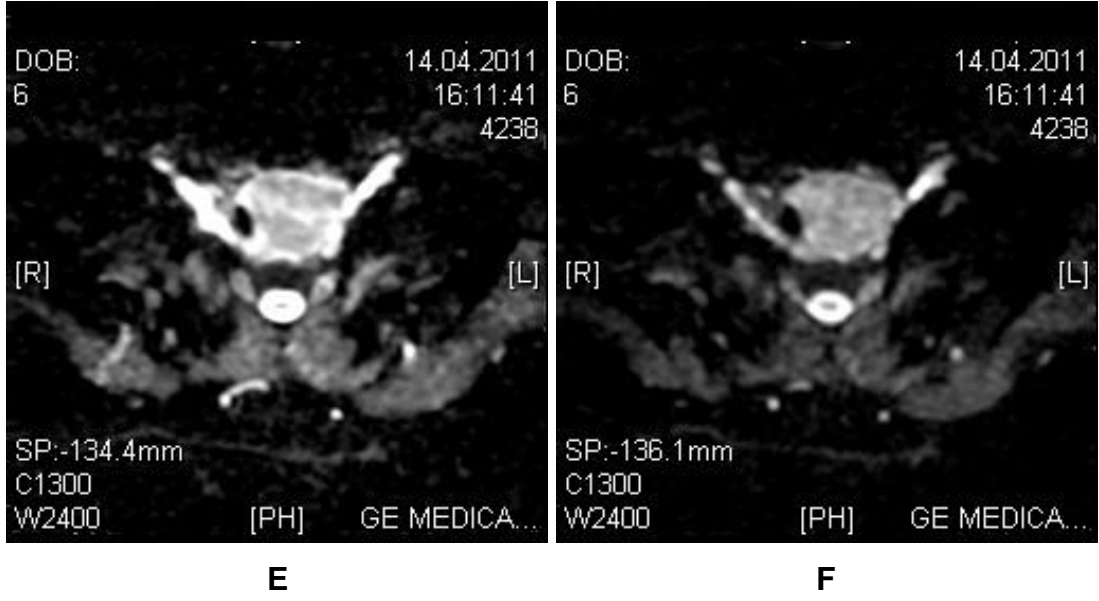
**D**

**(A)** Tiroid sol lobunda trakeaya bası yapan T2A görüntüde kas yapılarına göre hafif hiperintens nodül

**(B)** Nodül T1A görüntüde kas yapıları ile izointens olarak izlenmektedir.

**(C)** b 500 DAG'de nodül yüksek sinyal intensitesinde

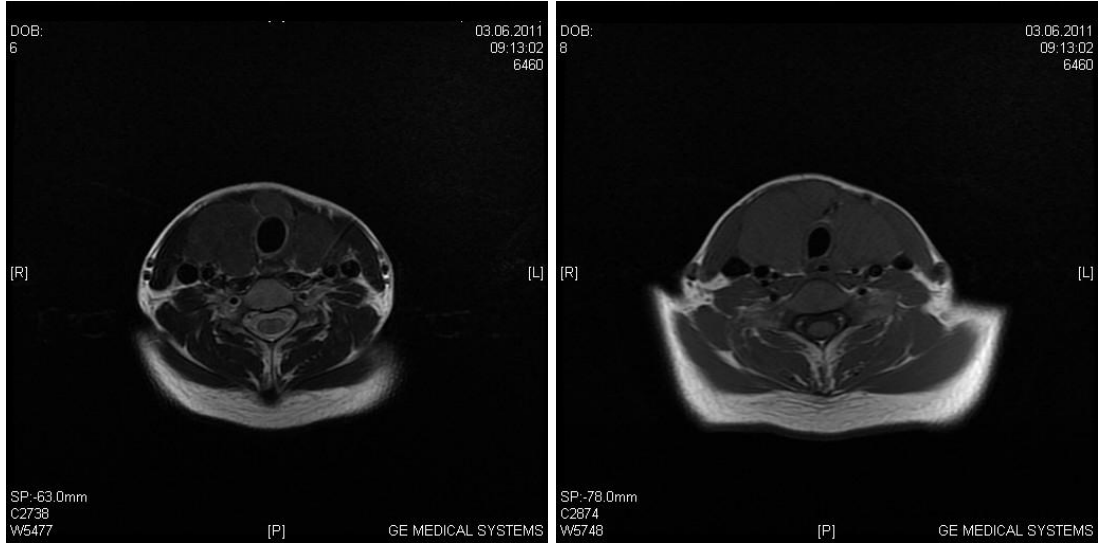
**(D)** b 800 DAG'de nodül yüksek sinyal intensitesinde



**(E)** ADC haritasında nodül hiperintens olarak izlenmiş olup b 500 değerinde ADC değeri  $1.8 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

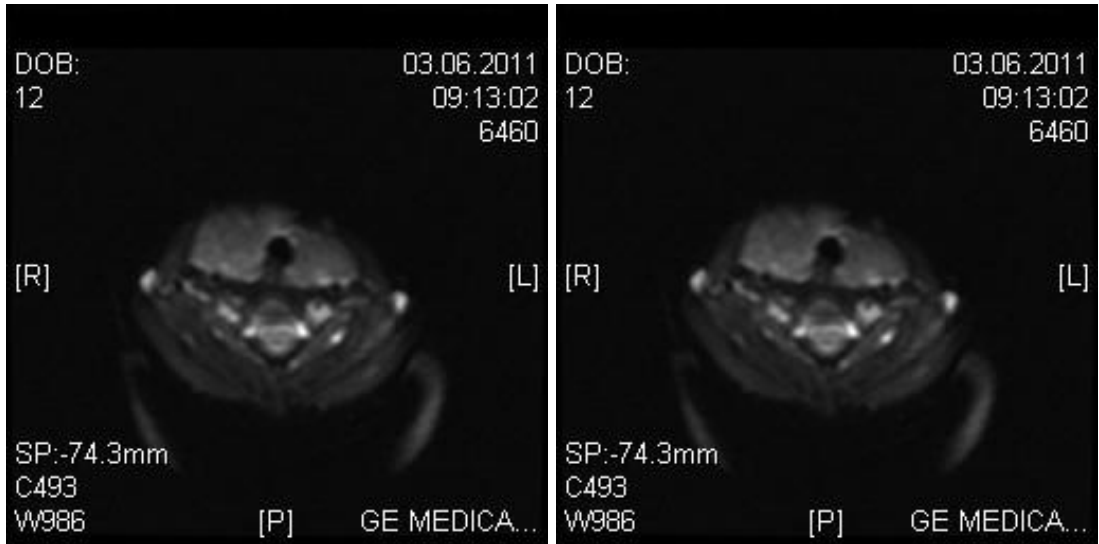
**(F)** b 800 değerli ADC haritasında nodülün ADC değeri  $1.3 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**OLGU 8.** 20 yaşında bayan hasta, MNG



**A**

**B**



**C**

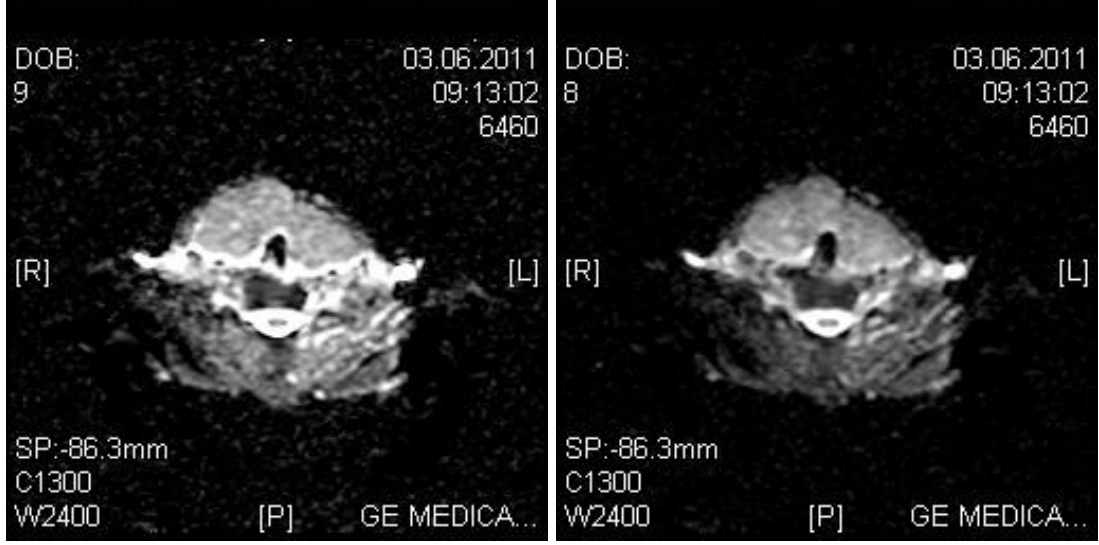
**D**

**(A)** T2A görüntüde sağ ve sol lobta 1'er adet ve istmusta 1 adet kas yapılarına göre hafif hiperintens nodüller izlendi.

**(B)** Tanımlanan nodüller T1A görüntüde kas yapılarla benzer intensitede

**(C)** b 500 değerli DAG'de nodüller hiperintens olarak izlendi.

**(D)** b 800 değerli DAG'de de nodüller hiperintendir.



**E**

**F**

**(E)** b 500 değerli ADC haritasında sağ lobtaki nodül  $1.6 \times 10^{-3}$  , sol lobtaki nodül  $1,7 \times 10^{-3}$  ve istmustaki nodül  $1.5 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

**(F)** b 800 değerli ADC haritasında sağ sağ lobtaki nodül  $1.4 \times 10^{-3}$  , sol lobtaki nodül  $1,5 \times 10^{-3}$  ve istmustaki nodül  $1.3 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü.

## VII. TARTIŞMA

Tiroid bezi C5-T1 seviyesinde M.sternohiyoideus ve M.sternotiroideus'un derinine yerleşen iki adet lateral ve bunları bağlayan median lobtan oluşan endokrin bezlerin en büyüğüdür (7).

Tiroidin nodüler hastalığı sık karşılaşılan endokrin sistem hastalıklardandır. Toplumda nodüllerin sıklığı palpasyon, US , otopsi verilerine göre farklılık göstermektedir. Palpasyon ile genellikle 10-15 mm boyutundaki nodüller tespit edilebilmektedir. Palpasyon ile saptanabilen nodüllerin oranı %3-7 civarındadır. US kullanılmaya başlandıktan sonra palpasyon ile 1-2 mm'lik nodüller tespit edilebilmektedir. Palpasyon ile tek nodül saptanan hastaların yaklaşık %50'sinin US ile multinodüler olduğu tespit edilmiştir (1).

Tiroid bezinde saptanan nodül sayısı arttıkça nodüllerin tanısı önem kazanmaktadır. Tiroid bezinde nodüller benign (nodüler hiperplazi, diffüz hiperplazi) veya malign (papiller, foliküler, medüller, anaplastik ve metastaz) hastalıklar nedeni ile oluşur. Hasta ve doktor için önemli olan kanser gelişimidir. Tiroid bezi kanserleri nadir olmasına karşın, follikül epitelinde gelişen karsinomlar endokrin sistem maligniteleri içindeki en büyük grubu oluşturur. Dünya üzerinde her yıl 122.000 yeni tiroid karsinom olgusu görülmektedir. ABD'de görülen tüm kanserlerin %0.74-%2.3'nü oluştururken; kansere bağlı ölümlerin %0.17-0.26'sından sorumludur (32). Palpe edilen nodüllerin %5'inde maligniteye rastlanır (7). Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'inde tiroid karsinomu olasılığı vardır (33, 34).

Nodül sebepleri çeşitlidir. En sık görülen kolloid nodüller olup yaklaşık %80 civarındadır. Bunun dışında neoplastik nodüller, kistler, tiroidit nodülleri, nüks guatr nodülleridir görülebilmektedir (1).

Nontoksik soliter yada multinodüler guatr endemik yada sporadik patogenezi olabilir. Endemik olanlarda multinodülerite daha siktir ve yaş ile nodül sayısında artmaktadır. Endemik bölgelerde gelişme önce diffuz guatr, sonra tek nodül yada multipl nodül oluşumu şeklindedir (1).

Tiroid neoplazileri benign ve malign olanlar birlikte değerlendirildiğinde en sık olarak görülen neoplaziler arasındadır. Ancak bunların çoğu benign özelliindedir. Malign neoplaziler en sık görülen endokrin kanserler olmasına karşın tüm malign neoplaziler arasında %1'den azdır (3).

Tiroid neoplazilerinin sıklığı bölgelere göre fark göstermekle birlikte papiller tip en sık saptanan tiroid kanseridir. Bunu foliküler karsinom takip eder. Daha sonra sırası ile medüller kanser, anaplastik kanser, lenfoma gelmektedir (3).

Tiroidin nodüllerinin tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik tetkikler ve sitopatolojik değerlendirmeler kullanılmaktadır. Öyküde tiroid nodülüne sebep olabilecek risk faktörleri sorgulanmalıdır. Fizik bakıya palpasyon ile başlanır. Nodülün sert olması karsinom riskini artırır. Laboratuvar incelemelerinde TSH, T3 ve T4 düzeyleri değerlendirilir. Ancak nodül ile başvuran hastaların çoğu başvuru esnasında ötiroidiktir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri nodüllerde benign-malign ayrımı yapılamaz (1).

Görüntüleme yöntemlerinden direkt grafinin nodüllerin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol göstericidir. Akciğer radyografisinde retrosternal bölgeye uzanan opasite guatrı akla getirir. Kalsifiye nodüller yada kistler direkt grafide tiroid lojunda saptanabilir. Ayrıca nodülün basısına bağlı trakeada deviasyon izlenebilir (17).

Nodüler tiroid hastalıklarında US nodülün tespit edilmesinde, karakterizasyonunun tespit edilmesinde, medikal tedavi altındaki nodüllerin izlenmesinde, ince iğne aspirasyon biopsilerinin yapılmasında, nodül ablasyon tedavilerine rehberlikte, postoperatif kontrollerde, kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde US'nin en başarılı olduğu alan nodüllerin saptanmasıdır. US ile saptanan nodül oranı %40-50 hatta bazı çalışmalarda %67'e ulaşmıştır (1).



Hiçbir ultrasonografik nodülün US özelliği ile benign -malign ayrımı yapılamamaktadır. Ancak bazı özelliklerin tek başına yada diğerleri ile beraber kullanımı ile başarı oranı yükselmektedir (1).

Dopler US'de anarşik özellikte santral vaskülarizasyon malign olarak kabul edilir. Ancak santral vaskülarizasyon izlenmeyen malign nodüller olabildiği gibi santral vaskülarizasyon gösteren kolloid nodüllerde bulunabilmektedir (1).

İİAB'sinin doğruluğu aspirasyonu uygulayan doktorun becerisine ve değerlendiren sitopatoloğun tecrübesine bağlıdır. Bu tekniğin ilerlemesi ile cerrahi gerektiren hasta sayısı %35-75 arasında azalmıştır (3).

İİAB ile aspire edilen örneklerin %15'i kistik, kanamalı, damardan zengin yada kolloid nodüller olduğu için sonuç yetersiz olarak gelir. Başarılı İİAB sonrası bir nodül benign, malign, şüpheli olarak değerlendirilir. Nodüllerin %60-90'ı benign sonuç verir bu nodüllerin %1-6'sı maligndir (yanlış negatif) (3).

Yanlış pozitiflik Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, toksik nodüllerde yorumun güçlüğünden kaynaklanmaktadır (3).

BT retrosternal lezyonlar dışında tiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde genellikle gerekli değildir. Tiroid lezyonlarının trakea ve özofagusu basısını değerlendirmede yardımcıdır. Substernal uzanımı, boyun ve mediastendeki adenopatileri ve olası trakeal tutulumu gösterir (3).

MRG üstün bir yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne ve multiplanar görüntüleme becerisine sahiptir. MRG çevre yapılara invazyonu araştırmada, bezin iç yapısını değerlendirmede, koloidal/hemorajik içeriği tanımlamada, Hashimoto zemininde malignite gelişiminin saptanmasında konvansiyonel MRG, diffüzyon MRG, dinamik MRG kullanılır (35).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme mikroskopik düzeyde su moleküllerinin fizyolojik hareketinin görüntülenmesi esasına dayanır. Konvansiyonel MRG'de suyun moleküler hareketi görüntüde küçük bir katkıda bulunmaktadır. DAG'de güçlü manyetik gradientler ile eko planar

görüntüleme sekansları kullanılarak görüntü oluşumunda suyun difüzyonundan yararlanılmıştır (35).

ADC değer ölçümleriyle birlikte difüzyon MRG bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde elde edilebilmesi belli başlı avantajlarıdır. Dokudaki su difüzyonu değerlerinin ADC haritaları üzerinden direkt olarak ölçülüp matematiksel olarak ortaya konabilmesi, diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla büyük bir avantajdır (35).

DAG'nin başlıca kullanım alanı iskeminin görüntülenmesidir. DAG'leme sıklıkla santral sinir sisteminin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda servikal lenfadenopatiler ile baş-boyun kitlelerinin benign - malign ayrımı, temporal kemikte kolestatom tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozunun saptanması, kemik iliği ve karaciğer patolojilerinin tanısında da difüzyon ağırlıklı incelemeler yapılmaktadır (36,37,38).

Çalışmamızda tiroid nodüllerinin benign -malign ayrımında DAG'lerin faydası araştırılmıştır (39).

Benign ve malign tiroid nodülleri MRG'de iyi sınırlı oldukları için bu özellikleri ile ayrımları yapılamaz. Bunun tek istisnası anaplastik karsinomlardır. Çoğu tiroid nodülü T1A görüntülerde parankim ile izointens, T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenmiştir (39).

Papiller karsinom sıklıkla keskin sınırlıdır, nadiren infiltratif özellik gösterir. Tek ya da multipl olabilir. MRG' de sinyali normal parankimden belirgin şekilde parlaktır (39).

Foliküler tiroid karsinomu genellikle düzgün konturludur ve intratiroidal yerleşimlidir. Nadiren irregüler olup ekstrakapsüler yayılım yapar (39).

Anaplastik karsinom oldukça agresif olup nekrotik ve hemorajik alanlar içerir. Anaplastik karsinomun MRG'de konvansiyonel sekanslarda diffuz infiltrasyon ve kapsül invazyonu gösterilebilir (39).

Higgins ve arkadaşları, normal ve hastalıklı tiroid dokusunun sinyal intensitelerini karşılaştırmış, adenomlar ve karsinomların T2AG' lerde normal tiroid dokusuna oranla daha hiperintens olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bazı nodüllerin tıpkı T2A görüntülerde olduğu gibi T1A görüntülerde yüksek sinyal intensitesinde olduğunu saptamışlardır. Bu nodüllerin T1A görüntülerde hiperintens olmaları hemorajik olmalarına ya da kolloid dejenerasyona bağlıdır. Hem adenomların hem de malign nodüllerin T2A görüntülerde hiperintens olmaları ve her iki nodülünde kanamaya bağlı T1A görüntülerde hiperintens olması nedeni ile konvansiyonel MRG sekansları ile benign-malign ayrımı netlikle yapılamamaktadır (40).

Weidekamm ve arkadaşları yaptıkları çalışmada benign ve malign tiroid nodüllerinin ve Haşimato hastalarının ADC değerlerini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak adenomların ADC değerinin karsinomlardan ve Haşimato hastalarından düşük olduğunu bulmuşlardır. Malign tiroid nodülleri ile Haşimato hastalığı arasında ADC değerlerine göre fark tespit edilememiştir. Benign nodüller ile malign nodüllerin ADC değerleri çakışmamaktadır. Cut-off değeri  $2.25 \times 10^{-3}$  kabul edildiğinde benign nodüller malign nodüllerden ve Haşimato hastalığından %88 doğruluk oranı ile ayrılmıştır. Ayrıca malign nodüllerin ADC değerleri alt tiplerini tespit açısından değerlendirilmiş fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (32,41).

Weidekamm ve arkadaşları yaptıkları çalışmada malign nodüllerin ADC değerinin yüksek bulunmasını tiroid kanserlerinin diğer kanserlerden selüler komponentinin farklı olmasına bağlamıştır. Buna göre tiroid bezinde tiroglobilin sentezi artarsa kolloid ile dolu makrofoliküllerin sayısı ve boyutu artar. Tiroid dokusunun difüzyon kapasitesi makrofoliküllerin varlığından etkilenir. Anormal tiroid dokusunda kolloidle dolu foliküllerin sayısı ve boyutları azalmaktadır. Böylece suyun hareketi artmaktadır. Bu da difüzyon kapasitesinin artmasına ve yüksek ADC değerine sebep olmaktadır (32,41).

Normal tiroid dokusunda bezin fonksiyonel aktivitesine bağlı kolloid dolu küçük hücreler bulunur. Bezin difüzyon kapasitesi yüksek selüleriteden etkilenir. Bu da suyun hareketini azaltır ve ADC değerini düşürür.

Bunlara ek olarak yapılan çalışmada hemorajinin, mikrokistik nekrozun hem karsinom hem de benign nodüllerde bulunabileceği ve bu alanların ADC değerlerini değiştireceği belirtilmiştir. Ayrıca kalsifikasyonlarında her iki nodülde de bulunabilmesi nedeni ile difüzyon kısıtlamasına neden olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmada adenomların karsinomlardan daha düşük ADC değerine sahip olmasını tamamı ile açıklayabilecek bir yorum getirilememiştir. Buna sebep olarak da her ikisinde de artmış makrofoliküller yapının bulunması gösterilmiştir. Karsinomlarda ADC değerinin yüksek olmasının kanamaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bunun sonucunda artmış ekstraselüler alana bağlı difüzyon kapasitesi artar ve ADC değeri yüksek olur. Fakat kanama susubtebilite artefaktına sebep olur ve DAG'de sinyali etkiler. Benign nodüllerdeki yumurta kabuğu kalsifikasyon yada kaba kalsifikasyon malign nodüllerde izlenen mikrokalsifikasyonlara göre ADC değerini daha çok düşürmektedir.

Bizde yaptığımız çalışmada Weidekamm ve arkadaşlarının aksine benign nodüllerin ADC değerlerini malign nodüllerden daha yüksek olarak bulduk. Çalışmamızda malign nodüllerin ADC değerinin düşük olmasını malign nodüllerin folikül boyutlarının daha küçük olmasına, kolloid miktarının daha az olmasına ve stromanın daha fibrotik olmasına bağladık. Bu saydığımız sebeplerden dolayı malign nodüllerde ekstraselüler alan daralır ve suyun difüzyonu kısıtlanır. Weidekamm ve arkadaşları malign nodüllerde kolloid içeriğinin diğer nodüller ile kıyaslandığı zaman artmış olduğunu belirtmektedir (32). Bilindiği gibi papiller kanserlerin çeşitli alt tipleri vardır. Papiller kanserin makrofoliküler varyantında histolojik olarak incelenen folliküllerin 200 mikrondan geniş çaplıdır ve bu folikül yapılarının %50'sinden fazlasının büyük çaplı olması gerekmektedir. Folliküllerin periferinde vokuolizasyon gösteren kolloid gözlenir. Bu tip kanserler benign özellikteki kolloidal, hiperplastik nodül ve ya makrofoliküler adenom ile histopatolojik olarak karışabilir. Papiller kanserin diğer varyantlarında örneğin diffuz sklerozan tipi, tall cell tipi, kolumnar hücreli tipinde kolloid içeriği daha azdır. Weidekamm ve arkadaşları çalışmalarında papiller kanserlerin kolloid

miktarının artmış olduğunu belirlemiştir. Ancak bu durum sadece papiller kanserin makrofoliküler alt tipi için geçerlidir. ADC değerlerinin benign nodüllerde daha yüksek olmasını benign nodüllerdeki folikül içi koloidin miktarının daha fazla olmasına bağladık (42). Kolloid miktarı daha fazla olduğu için ekstraselüler alanda suyun difüzyonu daha kolay olmakta ve ADC değerleri daha yüksek hesaplanmaktadır.

Wang ve arkadaşları baş ve boyun tümörlerinde yaptıkları çalışmada diğer malign lezyonların tersine papiller tiroid kanserlerinde yüksek ADC değeri bulmuşlardır. Bunu folikül içindeki ekstrasellüler sıvının artışına bağlamışlardır (43). Bizim bulgularımız Wang ve arkadaşları ile uyumlu değildir. Bunu çalışmaya dahil edilmiş hastalardaki papiller kanserlerin varyantlarına bağladık.

Razek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada benign nodüllerin ADC değerini malign nodüllerin ADC değerinden daha yüksek bulmuşlardır. Cutoff değeri  $0.98 \times 10^{-3}$  kabul edildiğinde %97.5 sensitivite, %91.7 spesifite, %98.9 doğruluk oranı ile benign-malign nodül ayrımı yapılabilir. Razek ve arkadaşları malign nodüllerin ADC değerinin daha düşük olmasını selüleritenin daha çok olmasına bağlamışlardır (44).

Çalışma sonucunda benign nodüllerin geniş bir ADC aralığına sahip olduğu belirtilmiştir. Bu durum da nodüllerdeki farklı komponentlere bağlanmıştır (kolloid, mikrokistik nekroz, hemoraji, fibröz doku, kalsifikasyon).

Biz de çalışmamızda Razek ve arkadaşları ile benzer şekilde benign nodüllerin ADC değerini daha yüksek bulduk. Razek ve arkadaşları DAG görüntüleme b 250 ve b 500 değerlerini kullanmışlardır. Bu nedenle sayısal olarak tam karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak b 500 değerleri karşılaştırıldığında bizim ADC değerlerimiz daha yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Bozgeyik ve arkadaşları farklı b değerlerinde yaptıkları çalışmalarda tüm b değerlerinde benign nodüllerin ADC değerini malign nodüllerden yüksek bulmuşlardır. Bunu da malign tiroid nodüllerinin büyük, oval, irregüler nukleuslu olmalarına; multipl mikronukleolus, ince kromatin yapısına,

intranükleer psödoinklüzyon cisimlerine bağlamışlardır. Genel olarak malign tümörler hiperselülerite göstermektedir ve bu durumun histopatolojik karakterizasyonuna bağlı olarak ekstraselüler matriks azalır. Bu nedenle de ADC değerleri düşük olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca sağlıklı hastaların parankiminin normal kısımları ile nodülü olan hastaların parankimlerinin ADC değerleri arasında fark saptanmamıştır. Bu durum patolojinin normal parankimi etkilememesine bağlanmıştır (45). Bu bulgular bizim sonuçlarımız ile benzerdir. Ancak Bozgeyik ve arkadaşları çalışmalarında b 100, b 200, b 300 olmak üzere 3 farklı b değeri kullanmışlardır. Biz ise çalışmamızda b 500 ve b 800 değerlerini kullandık. Sayısal olarak sonuçlarımız arasında benzerlik yoktur. Bozgeyik ve arkadaşları nodülü olan hastaların tiroid bezinin parankimine ait ADC değeri ile sağlıklı grubun ADC değerleri arasında fark saptanmamıştır. Fakat biz çalışmamızda sağlıklı grup kullanmayıp sadece nodülü olan hastaların parankiminin MRG'de normal olan kısımlar değerlendirdik. Bu nedenle Bozgeyik ve arkadaşlarının çalışması parankim değerleri açısından daha değerlidir. Ancak Bozgeyik ve arkadaşlarının çalışmasında da malign nodül sayıları yeterli değildir.

Erdem ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benign nodüllerin ADC değerini malign nodüllerden yüksek olarak bulmuşlar. Bu durumu Razeq ve arkadaşları, Bozgeyik ve arkadaşları ve bizim çalışmalarımız ile aynı sebebe bağlamışlardır (46)

Tezuka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Graves, subakut tiroidit ve Haşimato hastalarını karşılaştırmışlar ve Graves hastalarının ADC değerini daha yüksek olarak bulmuşlardır (47).

Cüceoğlu Sönmez ve arkadaşlarının otoimmün tiroid hastaları ile yaptıkları çalışmada Graves hastalarının Haşimato hastalarına göre ADC değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da malign-benign nodüllerdeki ADC değerleri ile benzer bir mekanizma ile açıklanmaktadır. Graves hastalığında bezin diffüz hiperplazisi söz konusudur, folikül hücreleri artmıştır ve kolloid kaybı söz konusu değildir. Haşimato hastalığında ise folikül hücreleri ve kolloid adacıklarından zengin tiroid dokusunun yerini

histopatolojik değerlendirmede, yaygın olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve germinal merkezler içeren mononükleer inflamatuvar infiltrat almıştır, foliküller atrofiyedir ve interstisyel bağ dokusu artmıştır. Tiroiddeki yüksek selülarite ve artmış fibröz bağ dokusu, bezi kolloid ve interstisyel sıvı açısından fakir hale getirmektedir (48).

Çalışma yaptığımız hastaların parankiminde normal görünen alanlardan yapılan ölçümlerde ADC değerleri malign nodüllere daha yakın olarak değerlendirilmiştir. Bu durum normal parankimdeki folikül hücrelerinin kolloid miktarının benign olanlardan daha az olması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışma grubundaki bazı hastaların histopatolojik sonuçlarında Haşimato tiroidi olduğu belirtilmiştir. Tezuka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Haşimato tiroiditi hastalarının ADC değeri Graves hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu da folikül hücreleri ve kolloid adacıklarından zengin tiroid dokusunun yerini histopatolojik değerlendirmede, yaygın olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve germinal merkezler içeren mononükleer inflamatuvar infiltratlara bırakması ile açıklamıştır. Bu durum malign nodüllerdeki ekstraselüler alandaki kolloid miktarının azalması ile benzerdir (47). Benzer şekilde Weidekamm ve arkadaşları çalışmalarında malign nodüller ile tiroidit hastaları arasında güvenilir bir fark tespit etmemiştir. Bizde b 800 değerinde malign nodüllerin ADC değeri ile parankim ADC değerleri arasında kesişme saptadık.

Weidekamm ve arkadaşları malign nodülleri kendi içinde gruplandırmaya çalışmıştır ancak anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir. Bizim hasta grubumuzda hem yeterli sayıda hasta olmadığı için hem de sadece papiller ve anaplastik tümör olduğu için değerlendirme yapılamamıştır (32,41).

Çalışmamızda en düşük ADC değeri b 500 değerinde  $0,86 \pm 0,10 \times 10^{-3}$  ve b 800 değerinde  $0,74 \pm 0,04 \times 10^{-3}$  olarak papiller karsinom olgusuna aittir.

Benign nodüllerde en yüksek ADC değeri b 500 değerinde  $2,9 \times 1,0 \times 10^{-3}$ , b 800 değerinde  $2,8 \pm 0,75 \times 10^{-3}$  değerinde ölçülmüş olup iki

farklı hastaya aittir. Ölçülen nodüllerin histopatolojik sonucu benign olarak değerlendirilmiştir.

Bir hastamızda izlenen benign nodülün ADC değeri malign nodüller ile benzer olup b 500 değeri  $0,94 \times 10^{-3}$ , b 800 değeri  $0,93 \times 10^{-3}$  olarak ölçüldü. Bu durum yapılan patolojik korelasyon ile nodülün yaygın fibrotik ve kalsifik alanlar içermesine bağlanmıştır. Yaygın fibrozis nedeni ile ekstraselüler alandaki sıvı miktarı daha azdır ve bu durum suyun difüzyonunu kısıtlamaktadır. Ayrıca kalsifikasyonlarda ADC değerlerinin yanlış hesaplanmasına neden olmaktadır.

Bir hastamızda ise nodül malign olmasına rağmen ADC b 500 değerinde  $1,9 \times 10^{-3}$ , b 800 değerinde  $1,26 \times 10^{-3}$  olarak hesaplanmıştır. Yapılan patolojik korelasyonda hastanın papiller kanserin makrofoliküler varyantı olduğu belirlenmiştir. Makrofoliküler tipte foliküllerdeki kolloid miktarı arttığı için ekstraselüler alandaki su miktarıda artmakta ve suyun difüzyonu kısıtlanmamaktadır. Bu durum Weidekamm ve arkadaşlarının malign nodüller için getirdikleri yorum ile örtüşmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı b değerleri kullanıldığı için elde edilen ADC değerleride farklı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda b 500 ve b 800 değerleri kullanılmıştır. MRG difüzyon ile yapılan çalışmalar göstermiş ki yüksek b değerleri kullanıldığında, perfüzyonun ADC değerine katkısı belirgin olarak azalır çünkü kapiller perfüzyon, suyun difüzyonundan çok daha hızlıdır. Son zamanlarda gelişen yüksek b değeri ile yüksek sinyal/gürültü oranını elde edilmektedir (49). Ancak istatistik sonuçlarını değerlendirdiğimizde b 500 DAG ile elde edilen ADC değerlerinin duyarlık ve özgüllüğü b 800 DAG ile elde edilen ADC değerine kıyasla daha anlamlıdır.

Bizler çalışmamızda ADC değerlerini hastaların postoperatif histopatolojik sonuçları ile karşılaştırdık. Bozgeyik ve ark., Weidekamm ve ark., Erdem ve ark., çalışmalarında sonuçlarını İİAB ile karşılaştırmışlardır. İİAB ile aspire edilen örneklerin sonucu %15 oranında yetersiz olarak gelmektedir. Yanlış pozitiflik Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, toksik nodüllerde yorumun güçlüğünden kaynaklanmaktadır.



Ayrıca foliküler neoplaziler sadece İİAB ile değerlendirilemezler. Foliküler adenom ve foliküler karsinom ayrımı histolojik olarak yapılabilmektedir. Bunun için tüm nodülün incelenmesi, damar ve kapsül invazyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Hürtle hücreli (oksifilik) neoplazilerin değerlendirilmesinde zordur. Aspirasyon örneğinde Hürtle hücresi görülmesi hürtle hücreli adenom yada karsinomu işaret edebilir. Ancak bu hücreler MNG ve Hashimoto tiroiditinde de görülmektedir (3).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır; Bunlar 1 cm' den küçük nodüllerin MRG ile görüntülenemesidir. USG ile milimetrik boyuttaki nodüller tespit edilebilmesine karşın MRG' nin çözünürlüğü nodülleri tespit etmede yeterli değildir. Diğer bir kısıtlılık da çalışmamızdaki malign nodüllerin sayısının az olmasıdır. Ayrıca malign nodüller içerisinde sadece papiller ve anaplastik kanser bulunmaktaydı.

Ölçümlerimizi yaparken her ne kadar kistik alanları ölçmemeye çalışsakta küçük nodüllerde kistik alanlar ROI içinde yer almış olabilir yada mikrokistik nekroz alanlarından ölçüm yapılmış olabilir.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, 10 mm'den büyük tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde DAG'nin anlamlı sonuçlar verdiği saptanmıştır. Tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımında DAG'nin, yapılacak yeni çalışmalar ile mevcut yöntemlere alternatif bir yöntem olabileceği değerlendirilmiştir.

## VIII. SONUÇ

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 49 hasta incelenmiş, bu gruptan çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkartılmış ve toplam 26 hastada 46 nodül değerlendirilmiştir. Patoloji sonuçlarına göre 35 nodül benign, 9 nodül malign olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ADC ölçümlerinin nodül karakterizasyonundaki katkısı değerlendirilmiştir.

Benign nodüllerin b 500 değerli ortalama ADC değeri  $1.9 \times 10^{-3}$ , b 800 değerli ortalama değeri  $1.3 \times 10^{-3}$ ; malign nodüllerin b 500 değerli ortalama ADC değeri  $1.6 \times 10^{-3}$ , b 800 değerli ortalama ADC değeri  $1.0 \times 10^{-3}$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, benign nodüllerin malign nodüllere kıyasla ADC değeri istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptanmıştır.

DAG kısa sürede kontrast madde kullanılmadan elde edilen bir tetkik olup; tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımında alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

## IX. ÖZET

### TİROİD NODÜLLERİN TANISINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

#### Amaç:

Tiroid nodüllerinde tedavi planını belirlemek için benign malign ayrımının yapılması gerekmektedir. Bu amaçla non invaziv bir tetkik olan MRG'de rutin sekanslar ile bu ayrım yapılamamaktadır.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada rutin boyun MRG yapılmış olan hastalarda DAG ile histopatolojik sonuçları karşılaştırmayı hedefledik.

#### Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza 06.01.2010-05.06.2011 tarihleri arasında GE Signa HDx 1.5 T cihazı ile rutin boyun MRG tetkiki yapılan hastalardan toplam 46 adet nodül değerlendirilmiştir. Boyun MRG'de sagittal T2, aksiyel T2, aksiyel T1, difüzyon b 500 ve b 800 sekansları kullanıldı. ADC haritaları oluşturulup nodüllerin kistik ve hemorajik olmayan kısımlardan uygun ROI aralığı ile ADC değerleri ölçülmüştür.

#### Bulgular:

46 nodülden 37'si benign 9'u malign olarak değerlendirildi. Benign nodüllerin b 500 değerli ortalama ADC değeri  $1.9 \times 10^{-3}$ , b 800 değerli ortalama değeri  $1.3 \times 10^{-3}$ ; malign nodüllerin b 500 değerli ortalama ADC değeri  $1.6 \times 10^{-3}$ , b 800 değerli ortalama ADC değeri  $1.0 \times 10^{-3}$  olarak hesaplanmıştır.

Malign ve benign nodüllerin ayrımında cut-off değeri  $1,1 \times 10^{-3}$  kabul edildiğinde patolojiyi ayırt edebilme sensitivitesi b 500 değerli ADC için duyarlılığı %83,3; özgüllüğü %90,0; b 800 değerli ADC için duyarlılığı %71,4; özgüllüğü %89,7 bulunmuştur.

#### Sonuç:

Tiroid nodüllerinde benign-malign nodül ayrımının yapılmasında kontrast madde kullanımına gerek olmayan, kısa sürede çekim yapılabilme

olanağı sunan konvansiyonel sekanslara ek olarak tanıda faydalı bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:**

ADC, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme, Tiroid nodül,

## **X-SUMMARY**

### **DIFFUSION-WEIGHT MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF TYROID NODULES**

#### **Purpose:**

In order to determine the treatment plan of thyroid nodules, the differentiation of benign-malignant should be made. This differentiation cannot be made with the routine sequences of MRI which is a non-invasive inspection method.

In our retrospective study, the aim is to compare the histopathological results and DWI in patients who went under routine neck MRI.

#### **Material and Methods:**

In our examination nodules which were collected from 46 patients, who went under routine neck MRI with the GE Signa HDx 1.5 T device between the dates 06.01.2010 and 05.06.2011 were evaluated. In the neck MRI, sagittal T2, axial T2, axial T1, diffusion b 500 and b 800 sequences were used. By forming ADC maps, ADC measurements were obtained by placing ROI over from the parts of the nodules which were not cystic or hemorrhagic

#### **Findings:**

37 out of 46 nodules were considered as benign whereas 9 were malignant. Mean ADC value for benign nodules was  $1.9 \times 10^{-3}$  for b 500 factor and  $1.3 \times 10^{-3}$  for b 800 factor; mean ADC value of malignant nodules was calculated as  $1.6 \times 10^{-3}$  for b 500 factor and  $1.0 \times 10^{-3}$  for b 800 factor respectively.

In the differentiation of benign and malignant nodules when the cut-off value for ADC  $1.1 \times 10^{-3}$ ; the differentiation sensitivity for b 500 factor ADC values was found to be %83,3 and the specificity was %90,0, whereas the sensitivity was %71,4 and the specificity was %89,7 for b 800 factor ADC nodule.

**Result:**

Diffusion weighted imaging in thyroid nodules is a method which is considered to be available in short term, needless of contrast material and has additional benefits to conventional sequences and to diagnosis.

**Keywords:** ADC, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, Thyroid nodule.

## XI-KAYNAKLAR

- 1) Kabalak T. Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel 2009; 1-350
- 2) Hatemi H. Kabalak T. Erdoğan G.(ed) Klinik Troid. Ankara, 2001; 3-221.
- 3) Cummings C.W. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitapevi. 4. baskı, 2007;2687-2701
- 4) Erdoğan, N. Tiroid bezi neoplazilerinde radyolojik yaklaşım, klinik gelişim (52-53-54)
- 5) İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000; 3-12.
- 6) Sadler T.W. Medikal embriyoloji- Langmans. 6. baskı Palme yayıncılık 1993; 296-7
- 7) Keith L. Moore. Clinically Oriented Anatomy. 4rd edition. New York: Williams and Wilkins; 2007; 1030-36
- 8) Kelley, R.O. Temel histoloji, 8. Baskı, Barış kitap evi, 1998; 396-7
- 9) Hansen, J.T. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik S.A. (ed).
- 10) Thyroid disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy.2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997: 8-14, 15-27
- 11) Guyton A.C. Tiroid bezi ve metabolik hormonlar. Textbook of Medical Physiology. 7th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 1986; 1293-1330
- 12) Guyton, Hall. Textbook of medical physiology 10. Edisyon, Yüce yayınları&Nobel tıp kitapevi 2001; 858-860
- 13) Erdoğan G. Tiroid. Endokrinoloji temel ve klinik, 2005; 153-284.)
- 14) Kumar V, Cotran R. Robbins S.L. Basis Pathology Temel Patoloji.6 th ed.Nobel İstanbul 2000; 647

- 15) Bayça T. Hipoaktif tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biopsisinin tanısal değeri. Uzmanlık tezi: 2006; 91
- 16) Akan H. Baş ve boyun radyolojisi (ed). Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2008; 360-2
- 17) Aslan A. Tiroid nodüllerinin tanısında ultrasonografi ve renkli doppler ultrasonografinin yeri. Uzmanlık tezi: 2009; 26
- 18) Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31(6):825-30. Epub 2004 Feb 5.
- 19) Shammas, A., Degirmenci, B., Mountz J.M., et. al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 48(2), 2007; 221-6.
- 20) Finkelstein SE, Grigsby PW, Siegel BA, Combined [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for detection of recurrent, 131I-negative thyroid cancer. Ann Surg Oncol. Jan;15(1) 2008; 286-92.
- 21) Schaefer PW, Grant PE, Gonzales RG. Diffusion-weight MRI of the brain. Radiology 2000; 217:331-345
- 22) Gray L, MacFall J, Overview of diffusion imaging. MRI Clin North Am 1998- 6: 125-138
- 23) Edelman R., Zlatkin M.B., Hesselink J.R., Clinical magnetic resonance imaging. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 3-379
- 24) Oyar O., Gülsoy, U., Tıbbi görüntüleme fiziği. Tisamat Basım; Ankara, 2003; 39-341
- 25) Balcı P. Pabuşçu Y.(ed) Temel Radyoloji Fiziği. 2. baskı. İzmir; 2008; 165-8



- 26) Takeda K., Nomura Y., Sakuma H., Tagami T., Okuda Y., Nkagawa T. MR assessment of normal brain development in neonates and infants: comparative Study of T1-and diffusion-weighted images. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997; 21(1): 1-7.
- 27) Gonzalez R., Schaefer P., Buonanno F., et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999 (210): 155-162
- 28) Bammer R., Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003 (45): 169-184
- 29) Bydder, G.M., Rutherford, M.A., Cowan, F.M. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Child's Nerv Syst* 2001 (17): 190-194.
- 30) Buxton, R.B., Frank, L.R., Prasad, V. Principles of diffusion and perfusion MRI. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. (Ed). *Clinical Magnetic Resonance Imaging. I*, WB Saunders, Philadelphia;1996; 233–270
- 31) Bammer, R., Liu, C., Po, J., Moseley, M.E.. Diffusion weighted magnetic resonance imaging. In: Edelman, Hesselink, Zlatkin, Cruess. *Clinical magnetic resonance imaging*, 3rd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006; 288-319
- 32) Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Kaserer K, et al. Diagnostic value of sonography, ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, and diffusion-weighted MRI in the characterization of cold thyroid nodules. *Eur J Radiol* [Epub ahead of print].
- 33) Frates, M.C, Benson, C.B., Doubilet, P.M., et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2007,
- 34) Cochand-Priollet B, Guillausseau, P.J., Chagnon, S., et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97:152-7.
- 35) Şener, R.N., Difüzyon MRG'de "apparent diffusion coefficient" (ADC) değerleri Tanısal ve girişimsel radyoloji, 2001 (7): 460-463

- 36) Chien Kwong KK, Gres DR, Buonanno FS, Buxton RB and Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *American Journal of Neuroradiology* 1992; 13: 1097-1102.
- 37) Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M and Villari N. Magnetic resonance diffusion-weight imaging: extraneurological applications. *La Radiologia Medica* 2006; 392-419.
- 38) Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weight MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477
- 39) Miyakoshi, A. Et al. Magnetic Resonance Imaging of thyroid cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007 (18): 293-302
- 40) Higgins B. Charler et al. MR imaging of the Thyroid. *AJR* 1986 (147): 1255-1261
- 41) Schueller-Weidekamm C, Kaserer K, Schueller G, et al. Can quantitative diffusion-weighted MR imaging differentiate benign and malignant cold thyroid nodules? Initial results in 25 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:417–422.
- 42) Akkaş G, Tiroid papiller karsinom, papiller mikrokarsinom ve tiroid papiller karsinom lenf nodu metastazında apoptoz ve hücre siklusu ile ilişkili belirleyicilerin (p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-x ve siklin-D1) mikroarray yöntemiyle hesaplanması. Uzmanlık tezi: 2011; 16-25.
- 43) Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001 (220): 621–30
- 44) Razek AAK, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *Am J Neuroradiol* 2008 (29):563–568.
- 45) Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahpaz F, Ogur E. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 2009 (51):193–198.)

- 46) Erdem G, Erdem T, Muammer H, Mutlu DY, Firat AK, Sahin I, Alkan A. Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. J Magn Reson Imaging. 2010 Jan;31(1):94-100.
- 47) Tezuka M., Murata Y., Ishida R., et al. MR imaging of the thyroid: correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. J Magn Reson Imaging 2003 (17) :163–169.
- 48) Sönmez N.H, Öztekin P.S, Koşar P, Koşar U, Tiroid bezinin otoimmün hastalıklarında difüzyon ağırlıklı ekoplanar manyetik rezonans görüntüleme, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2009 (62): 3
- 49) Nasu K, Kuriko Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-Weight imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma:imaging characteristics and relationship among signal intensity, Apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. AJR 2009; 193: 438-444