

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

**TİROİD NODÜLLERİNİN 3 TESLA MR SİSTEMİNDE
DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BULGULARIN
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Pınar KARAKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüdaver ALPER**

İZMİR-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren Dr. Hüdaver Alper ve diğer tüm hocalarıma saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Çalışmaya katılmış olan tüm hastalara saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmaya olan destek ve katkılarından dolayı EÜTF Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Dr. Özer Makay, Dr. Gökhan İçöz, Dr. Mahir Akyıldız'a ve genel cerrahi asistanlarına; EÜTF Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Yeşim Ertan'a teşekkür ederim.

Dr. Celal Çınar, Dr. Naim Ceylan, Dr. Selen Bayraktaroğlu ve Dr. Hilal Şahin'e çalışmanın tüm aşamalarındaki yardımları için; MR teknisyenleri ve diğer radyoloji personeline çalışma esnasındaki özveri ve anlayışları için çok teşekkür ederim.

5 yılı birlikte geçirdiğimiz, iyi ve kötü zamanları paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarına sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	3
2. Tiroid Nodülleri	5
2.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	5
2.2 Tiroid Nodüllerinin Klinik-Patolojik Sınıflandırması	6
3. Tiroid Nodüllerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	15
3.1 Öykü, Fizik Muayene ve Laboratuvar Testleri.....	15
3.2 USG	16
3.3 Sintigrafi	19
3.4 İİAB	19
3.5 BT	21
3.6 PET-BT.....	21
3.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
3.7.1 MRG Temel Fizik Prensipleri	22
3.7.2 Difüzyon MRG	24
3.7.3 Tiroid bezinin MRG ve Difüzyon MRG ile görüntülenmesi	26
4. Tiroid Nodüllerinin Takip ve Tedavisi	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
IV. BULGULAR	34
V. OLGU ÖRNEKLERİ	43
VI. TARTIŞMA	49
VII. ÖZETLER.....	61
Türkçe Özet.....	61
İngilizce Özet	62
VIII. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

ADC	Apparent Diffusion Coefficient (görünürdeki difüzyon katsayısı)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Güven Aralığı (confidence interval)
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV	Field of View (görüntüleme alanı)
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LAP	Lenfadenopati
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MNG	Multinodüler Guatr
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEX	Number of Excitations (eksitasyon sayısı)
NÖD	Negatif Öngörü Değeri
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PÖD	Pozitif Öngörü Değeri
RF	Radyofrekans
ROC	Receiver Operating Characteric
ROI	İlgi Alanı (region of interest)
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T	Tesla
T1A	T1 Ağırlıklı Görüntüleme
T2A	T2 Ağırlıklı Görüntüleme
TE	Echo Time (eko zamanı)
TR	Repetition Time (tekrarlama zamanı)
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
USG	Ultrasonografi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid nodüllerinin sınıflandırılması	7
Tablo 2: Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması... ..	11
Tablo 3: Tiroid nodüllerinin malignite ile ilişkilendirilen sonografik özellikleri	18
Tablo 4: Nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı.....	34
Tablo 5: Kontrol ve hasta grubunun parankim ADC _{ORT} ortalamaları	35
Tablo 6: Malign, benign ve kontrol gruplarının parankim ADC _{ORT} ortalamaları	36
Tablo 7: Malign ve benign nodüllerin ADC ortalamaları.....	37
Tablo 8: Malign benign nodül ayırımında belirlenen ADC eşik değerlerinin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD'leri	39
Tablo 9: Tümör diferansiasyonuna göre ADC ortalamaları.	40
Tablo 10: Malign ve benign nodüllerin nodül ADC _{ORT} /parankim ADC _{ORT} oranları	41
Tablo 11: Malign benign nodül ayırımında belirlenen nodül ADC _{ORT} /parankim ADC _{ORT} oranı eşik değerlerinin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD'leri.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi.....	4
Şekil 2: ADC ortalamalarının malign ve benign nodülleri ayırma başarısını gösteren ROC eğrisi analizi.....	38
Şekil 3: Nodül $ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT}$ oranının malign ve benign nodülleri ayırma başarısını gösteren ROC eğrisi analizi	41

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin nodüler hastalığı ülkemizde ve dünyada sık görülen bir patolojidir. Popülasyonda nodüler tiroide, palpasyonda %4-7, sonografik değerlendirmede %10-40 ve otopsi serilerinde %50 oranında rastlanır (1, 2). Saptanan bu nodüllerin yaklaşık %5-10'unun malign özellikte olması, nodüllerin değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin rolünü daha da önemli kılmaktadır.

Benign tiroid nodülü ile malign tiroid nodülü arasındaki ayrımı yapmak, tedavinin planlanması ve ilk etapta yeterli cerrahi girişim yapılması açısından çok önemlidir. Tiroid nodüllerinin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinde amaç, hastaların çoğunluğunda olduğu gibi nodülün benign olduğunun doğrulanması ve malignitenin dışlanmasıdır (3, 4).

Tiroid nodüllerine tamsal yaklaşımda kullanılan laboratuvar testleri, ultrasonografi (USG) ve sintigrafi ile çok önemli bilgiler elde edilmekle birlikte bu yöntemlerle benign ve malign lezyonların ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır. Benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında en sık kullanılan ve güvenilirliği yüksek bir tanı yöntemi olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özellikle son 20 yılda tiroid nodüllerine klinik yaklaşımda temel adımlardan biri haline gelmiştir. Ancak İİAB'nin de limitasyonları bulunmaktadır. Yanlış negatiflik oranları %0-26 arasında değişmektedir (5). Özellikle folliküler neoplazilerin benign-malign ayırımında başarısı düşüktür. Malign tümörün kistik bir lezyon içinde veya komşuluğunda yerleşmiş olması gibi durumlarda yanlış negatif oranları yükselmektedir (6). Yanlış negatif sonuçlar malign tümörlerde cerrahi tedavinin gecikmesine yol açmakta, yanlış pozitif sonuçlar ise hastaya gereksiz cerrahi müdahale uygulanmasına neden olmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yüksek çözünürlüklü cihazların kullanıma girmesi ve yaygınlaşmasıyla tiroid bezinin değerlendirmesinde, hem yumuşak doku görüntüleme üstünlüğü hem de multiplanar görüntüleme özelliği ile son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Ne var ki, konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemenin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde rolü sınırlıdır. Bu sekanslarla nodüllerin benign malign ayrımı ya da fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinmek mümkün olmamaktadır.

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAG), temel olarak su moleküllerinin hareketini ortaya koyan bir yöntemdir. Klinik olarak en yaygın kullanım alanı nöroradyolojide olup, erken dönem serebral enfarktların tanınmasında günümüzde rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Son yıllarda klinik uygulamaları hızla artmış olup, baş-boyun bölgesi lezyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Baş-boyun bölgesi tümörlerinin karakterizasyonunda, malign ve benign lezyonların görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır (7, 8). Tiroid nodüllerinin DAG ile değerlendirilmesine yönelik ise literatürde kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır (9, 90, 105).

Çalışmamızda, operasyonu planlanmış soliter nodüllü ve multinodüler olguların tiroid bezi, operasyondan önce 3T MRG sisteminde DAG ile değerlendirilmiştir. ADC haritaları üzerinden elde olunan kantitatif veriler ile tiroid bezinin operasyon sonrası histopatolojik bulguları karşılaştırılarak nodüllerin malign ve benign ayrımında DAG'nin rolü ve başarısının saptanması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğü olup, larinks ve trakeanın anterior ve lateral yüzlerini sarar (Şekil 1). Tiroid, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Toplumda yaklaşık %80 oranında piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hyoid kemik arasında yer alır (11).

Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, isthmusun kalınlığı 0,2-0,6 cm'dir. Loblar trakeanın lateralinde yer alıp, süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohyoid) bulunur (12).

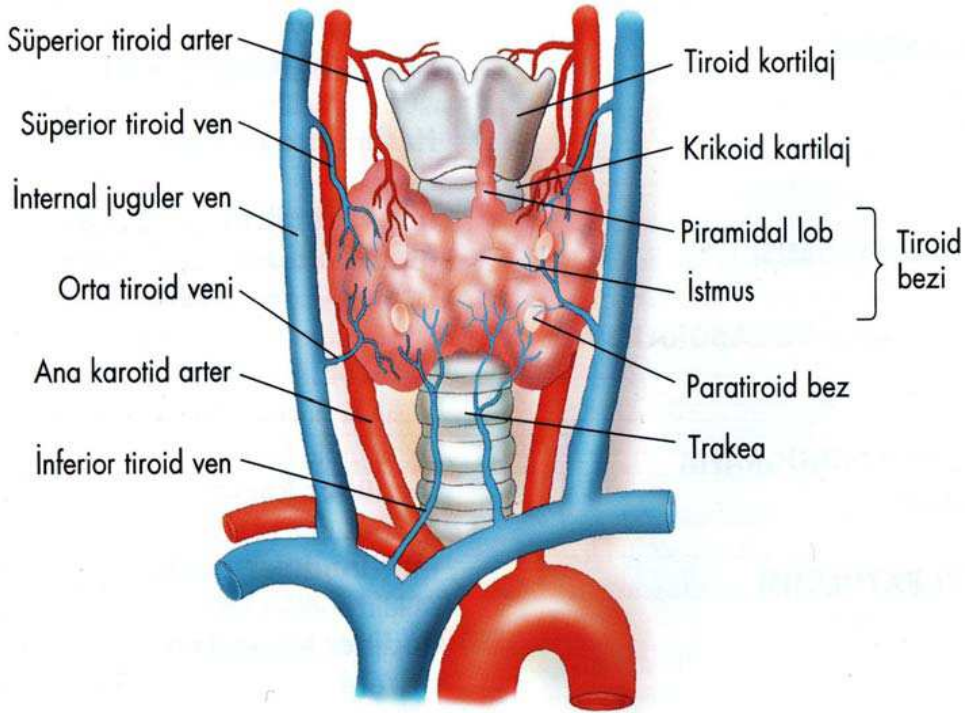
Tiroid bezinin iki adet kapsülü bulunmaktadır. İçteki kapsüle 'kapsüla fibroza' denilmektedir. Bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır ve organın stromasını oluşturur. Bu, tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Bunun dışında yalancı kapsül (ya da cerrahi kapsül) bulunur ve bu doku, derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır (11). Lamina pretrakealis denilen bu kapsül, içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. İki kapsül arasında paratiroid bezleri, a.tiroidea inferior ve n. laringeus rekürrens bulunur.

Tiroid oldukça vasküler bir organdır. Başlıca iki arterden kanlanır: a. tiroidea süperior ve a. tiroidea inferior. A. tiroidea süperior, a. karotis eksterna'dan; a. tiroidea inferior, subklavian arterin yan dalı olan trunkus tiroservikalıs'ten kaynaklanır. A. tiroidea ima tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü bir arter olup %1,5-12,2 oranında görülmektedir (13).

Tiroid dokusu içindeki venler kapsüler bölgeye geldiklerinde aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar ve üç çift vene drene olurlar. Süperior tiroid veni, süperior tiroid artere eşlik eder, üst polden çıkarak internal juguler vene drene olur. Orta tiroid veni tiroidin lateral yüzeyinden çıkarak internal juguler vene drene olur. İnfior tiroid veni tiroidin alt polünü drene eder, çoğunlukla brakiosefalik vene açılır (11).

Tiroidin lenfatikleri arterler etrafında seyreder. İntraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Buradan tiroid dışına prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ve lateralde derin servikal lenf nodlarına drene olurlar (12).

Tiroidin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (13).



Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi.

2. Tiroid Nodülleri

2.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde oluşan ve bezin normal dokusuna benzemeyen farklı büyüklükte kitlelerdir. Toplumda çok yaygın olup, sıklığı önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgenin iyot alımına ve nodüllerin saptanması için kullanılan yöntemle bağlı olarak değişmektedir. İyot eksikliğinin iyot profilaksisi ile düzeltildiği ülkelerde palpabl nodüllerin oranı %4-7 iken, iyot yetersizliğinin devam ettiği ülkelerde bu oran daha yüksektir. Tiroid bezinin görüntülenmesinde yüksek rezolüsyonlu USG kullanımı ile bu oran %67, otopsi serilerinde ise %50 olarak bulunmuştur (14, 15). Saptanan nodüllerin büyük bir çoğunluğu benign karakterdedir.

Tiroid bezinin nodüler transformasyonundan birçok etken sorumlu tutulmaktadır. İyot eksikliği olan bölgelerde, eksikliğe cevaben erken dönemde tiroide diffüz hiperplazi meydana geldiği bilinmektedir (16). Artmış proliferasyona bağlı olarak ortaya çıkan serbest radikaller mutasyon sayısını da arttırmaktadır. Bu mutasyonlardan bazılarının TSH reseptör geninde meydana gelerek cAMP yolağını aktive ettiği anlaşılmıştır. Bunların sonucunda somatik mutasyon içeren çeşitli hücre klonlarının otonom fonksiyon gösteren nodüler yapılar oluşturduğu söylenmektedir. Aynı mekanizma sonucu meydana gelen RAS onkogen mutasyonlarına, tiroid adenomlarında ve adenomatöz nodüllerde rastlanmaktadır (17, 18). Sonuç olarak iyot eksikliğine cevaben oluşan hiperplazik süreç, nodül oluşumunu da tetiklemektedir.

Tiroid bezi özellikle çocukluk döneminde, radyasyonun karsinojenik etkisine karşı çok hassastır. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin, karsinojenik mutasyonlara yol açarak tiroid kanseri sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Radyasyon sonrası ilk 5 yıl içinde yeni nodül gelişme oranı yılda %2,5'tir. En yüksek insidansa radyasyon sonrası ilk 30 yıl içerisinde ulaşılır ve 40 yıl süresince bu oran yüksek kalır (19).

Genetik faktörler olguların az bir kesiminden sorumlu tutulmaktadır. MEN 2A ve MEN 2B olgularında RET protoonkogen mutasyonlarının varlığı ile parafoliküler hücrelerde hiperplazi ve medüller kanser gelişimi bilinmektedir. Ailevi adenomatosis

polipozis (Gardner's sendromu) olan vakaların %89'u papiller tiroid kanseri ile birlikte bulunmaktadır (20). Çernobil kazasından sonra papiller tiroid kanseri gelişen çocuklarda %60-90 oranında RET protoonkogen mutasyonlarına rastlanmıştır. Bazı anaplastik kanser olgularında da p53 gen mutasyonu birlikteliği saptanmıştır.

Papiller tiroid kanseri ve Hashimoto hastalığı (lenfositik tiroidit) arasındaki etyolojik ilişki halen tartışmalıdır. Tiroiditin neoplazm tarafından indüklenip indüklenmediği veya tiroiditin, kanser gelişimine zemin hazırlama olasılığı hala açıklığa kavuşmamıştır. Lenfositik tiroiditli hastalarda papiller tiroid kanseri görülme sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu değişik serilerde bildirilmiştir (21, 22).

Hipotiroidi ile birlikte olan tiroiditte artan TSH düzeylerine bağlı olarak folliküler epitel hücrelerinde proliferatif aktivitenin artmasının papiller tiroid kanseri nedeni olabileceği bildirilmektedir.

Graves hastalığının nodül ile birlikte olmasının kanser riskini arttırdığına dair çalışmalar yayınlanmıştır. Bu nedenle hipoaktif nodül ile Graves birlikteliği saptanan hastalarda cerrahi tedaviyi önerenler mevcuttur (23).

Tiroid nodüllerinin kadınlarda daha sık olması sebebiyle östrojenin tetikleyici rolü üzerine çalışmalar yapılmış ancak yeterli veri bulunamamıştır.

2.2. Tiroid Nodüllerinin Klinik-Patolojik Sınıflandırması

Tiroid nodülleri, en sık görülen tiroid hastalığıdır. Normal boyutlarda ya da büyümüş tiroide tek bir nodül varsa 'soliter nodüler guatr', birden çok nodül varsa 'multinodüler guatr' denir.

Tiroid nodülleri klinik-patolojik özelliklerine göre non neoplazik nodüller, benign neoplaziler ve malign neoplaziler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Tiroid nodüllerinin sınıflandırılması.

Non Neoplazik Nodüller	Benign Neoplazik Nodüller	Malign Neoplazik Nodüller
1. Hiperplastik Nodüller: a-Spontan b-Parsiyel tiroidektomi sonrası kompanzasyon c-Tiroid hemigenezisi 2. İnflamatuar Nodüller: a-Akut bakteriyel tiroidit b-Subakut tiroidit c-Hashimoto tiroiditi	1.Fonksiyon göstermeyenler: a-Adenomlar b-Kistler 2. Fonksiyon gösterenler: Toksik veya pretoksik adenomlar	1. Primer karsinomlar 2. Lenfoma 3. Metastazlar

A. Non Neoplazik Tiroid Nodülleri

Bu lezyonlar lokal glandüler hiperplazilerden oluşmuştur.

Hiperplastik Nodüller:

Hiperplastik nodüller tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluştururlar. Nodüler hiperplazi ya da nodüler guatr, tiroidin en sık görülen hastalığıdır.

TSH normal tiroid folliküllerinin büyümesi ve fonksiyonundaki en güçlü stimulatördür. Deneysel çalışmalarda nodüler guatrlarda epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve 'transforming' büyüme faktörü β 'nın arttığı gösterilmiştir (24). Tiroid, trofik uyarılara önce diffüz, daha sonra fokal hiperplazi şeklinde cevap verir. Sonuçta hemoraji ve nekrozla beraber yeni fokal hiperplazi ve regresyon bölgeleri gelişir. TSH ve tiroidi büyüten immunglobulinlerin etkisi ile büyüme, dejenerasyon, kanama, kolloid birikimi gelişir ve morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı alanlar içeren multinodüler guatr ortaya çıkar.

Hiperplastik nodüllerin yaklaşık %60-70'inde az ya da çok kistik dejenerasyon gelişir. Sıvı içeriği kolloid ve/veya kandan oluşur.

İnflamatuvar Nodüller:

Tiroid bezinin inflamasyonu, özellikle fokal tiroiditlerde, nodüler formasyonda izlenebilir.

Akut süpüratif tiroidit, çoğunlukla pyojenik bakteriler tarafından meydana gelen nadir görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalarda ağrılı tiroid bezi mevcuttur, ateş ve disfaji eşlik edebilir (25). Ultrasonografik incelemede bez boyutları artmıştır. Süpüratif zonlara bağlı olarak fokal, sınırları belirsiz, heterojen hipoekoik alanlar veya lokal abse varlığı gösterilebilir. Bez çevresinde reaktif hiperplazik lenf bezleri sıktır.

Subakut granülamatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi) tiroid bezinin inflamatuvar bir hastalığı olup hastaların bir kısmında 1-4 hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Patolojik olarak multinükleer, dev dücreli granülomlar ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. USG ile erken evrede, özellikle subkapsüler alanda kötü sınırlı, düzensiz kenarlı, amorf şekilli hipoekoik sahalar gözlenmektedir. İlerleyen safhalarda ise bez santralinde psödonodüler bir görünüm izlenebilir.

Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi), tiroid bezinde yaygın lenfositler infiltrasyonunun olduğu otoimmün tiroid hastalığıdır. Lenfositik tiroidit ilk olarak diffüz büyümüş sert gland şeklinde tanımlanmıştır. Ancak hastaların çoğunluğu nodül nedeni ile sağlık kurumlarına başvurmakta ve nodüllere yönelik yapılan aspirasyon biyopsileri sonucu lenfositik tiroidit tanısı almaktadırlar (26). Hashimoto tiroiditinde izlenen nodüller aslında histolojik olarak fibröz bantlarla çevrili, lenfosit/plazmositler ile infiltre fokal tiroidit alanlarıdır (27). Bu alanlar USG’de birden çok, 1-6 mm çapında hipoekoik solid mikronodüller şeklinde izlenmektedir.

B. Benign Neoplazik Nodüller

Adenomlar, folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren, enkapsüle, benign tümörlerdir. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10’unu oluştururlar. Büyük çoğunluğu folliküler adenomlardır.

Foliküler adenomlar histopatolojik olarak normofoliküler (simple), makrofolliküler (kolloid), mikrofolliküler (fetal), trabeküler ve solid (embriyonel) alt tiplerine ayrılır. Genellikle soliter, iyi sınırlı, fibröz kapsüllü lezyonlar olarak görülürler. Hemoraji, ödem, fibrozis, kalsifikasyon, kist formasyonu gibi dejeneratif değişiklikler gösterebilirler. Bazı adenomlarda selüler proliferasyon daha baskın ve sitolojik patern daha irregülerdir ki bunlar 'atipik adenomlar' olarak adlandırılır. Bu olgularda kapsül ve damar invazyonu, minimal invaziv folliküler karsinomdan ayırım açısından dikkatle değerlendirilmelidir (28).

Foliküler adenomların bir kısmı otonom fonksiyon gösterip hipertiroidizme yol açabilirler. Bunlara toksik adenom denir. Toksik adenomlar radyoaktif iyot çalışmalarında sıcak nodül olarak izlenir.

Foliküler adenomların dışında tiroid bezinde nadir olarak hyalinize trabeküler adenomlar ve adenolipomlar da görülebilir.

Adenomlar USG'de sıklıkla kalın ve düzgün hipoekoik çevresel haloya sahip solid nodüller olarak görülürler. Renkli Doppler USG ile değerlendirmede, folliküler adenomlar çoğunlukla çevreden santrale doğru, nispeten düzenli seyir gösteren damar yapıları içermeleri nedeniyle 'araba tekerleği' tipinde damarlanma gösterirler (27).

Kistler genellikle adenom veya hiperplastik nodüllerdeki eski hemorajiler ya da dejeneratif değişiklikler sonucu oluşurlar. Çok nadiren ince bir epitelle döşeli gerçek kistler oluşabilir. Papiller kanserlerin de bir bölümünün kistik olabileceği bilindiğinden, kistik lezyonların olası bir solid komponent açısından dikkatle değerlendirilmesi önemlidir (28).

C. Malign Neoplazik Nodüller

Tiroid maligniteleri tüm malign neoplazmların %1'ini, endokrin sistem malignitelerinin %91,2'sini oluşturur (29). Tüm kanser ölümlerinin %0,4'ünden sorumludur. Saptanan tüm tiroid nodüllerinin %5-10'u malign karakterdedir. Tiroid maligniteleri çoğunlukla yavaş seyirlidir ve tedavi sonrası beklenen yaşam süreleri uzundur.

National Cancer Data Base (NCDB) bilgilerine göre 1985-1995 yılları arasında tedavi edilen tiroid kanserli hastaların histopatolojik dağılımları; %80 papiller kanser, %11 folliküler kanser, %3 Hurthle hücreli kanser, %4 medüller kanser ve %2 anaplastik kanserdir (30).

Tiroid kanseri insidansı 1972 ve 1992 yılları arasında yaklaşık olarak %28 artmış ancak mortalite oranı %23 azalmıştır. Tiroid kanseri insidansındaki artışta tiroid nodüllerine tanısal yaklaşımın etkili olduğu kanıtlanmıştır (31). İyi diferansiye tiroid kanserlerinin mortalite oranlarındaki düşme ise etkin tedavi seçeneklerinin kullanılabilir olması ve hastalara daha erken evrelerde tanı konulması ile ilişkilendirilebilir (32).

Tiroid maligniteleri patolojik olarak köken aldıkları hücre tipine göre sınıflandırılırlar. Folliküler hücre kaynaklı tiroid kanserleri, iyi diferansiye (papiller ve folliküler) ve andiferansiye (anaplastik) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Medüller tiroid kanserleri ise nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişir (33, 34). Tablo 2'de tiroid tümörlerinin sınıflandırılması gösterilmektedir.

C.1. İyi diferansiye Tiroid Kanserleri

Tiroidin folliküler hücrelerinden kaynaklanırlar. Tüm tiroid malignitelerinin %90'ını oluştururlar. Diferansiye tiroid kanserlerinin mortalitesi düşük olmasına rağmen farklı alt tipleri farklı biyolojik davranış sergileyebilirler.

Tablo 2: Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması.

1. Primer Malign Tümörler:
A) Folliküler Epitel Hücresi Kökenliler: İyi diferansiye karsinomlar Folliküler karsinom i) Klasik morfoloji (minimal/geniş invazyon) ii) Hurthle hücreli varyant (minimal/geniş invazyon) Papiller karsinom i) Klasik morfoloji ii) Enkapsüle varyant iii) Folliküler varyant iv) Agresif varyant Diffüz sklerozan Uzun hücre (Tall cell) varyantı Kolumnar hücre varyantı Az diferansiye karsinomlar Andiferansiye (anoplastik) karsinomlar
B) C Hücre kökenliler Medüller Karsinom
C) Miks follikül hücresi ve C hücre kökenliler
D) Diğer Epitelyal Tümörler Squamoz hücreli karsinom, adenokarsinom Müsinöz karsinom Hyalinize trabeküler neoplaziler Familyal intestinal adenomatöz polipozis ilişkili neoplaziler Mukoepidermoid karsinom Timik ve ilişkili neoplaziler Teratomlar
E) Malign Nonepitelyal Tümörler Malign lenfoma Sarkomlar
2. Sekonder Tümörler:
Metastatik melanom Metastatik renal hücreli karsinom Metastatik meme karsinomu Metastatik akciğer karsinomu

Papiller Tiroid Kanseri:

En sık görülen tiroid kanseridir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazladır. Sıklıkla 30-40 yaşlarında gözlenir.

Genellikle papiller tarzda büyüme gösteren neoplastik folliküler hücrelerden oluşsa da, bu patern her zaman geçerli değildir. Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir (nükleer membran belirginliği, intranükleer sitoplazmik inklüzyon, mikronükleol, nükleer overlapping, nükleer oluk ve şeffaf nükleus). Morfolojik varyantları geniş bir spektrumu oluşturur ve bu varyantlar prognostik açıdan değişiklik gösterirler. Diffüz sklerozan, uzun hücre (tall cell) ve kolumnar varyantların klasik morfolojideki papiller karsinomdan daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (35).

Primer yayılımı lenfatik yol ile olur, bu nedenle hastalar sıklıkla boyunda kitle şikayeti ile hekime başvurur. Hastaların çoğu ötiroiddir. Disfaji, dispne ve disfoni genellikle lokal ileri hastalıkta görülür. Papiller tiroid kanseri %46-90 oranında servikal lenf nodu metastazı gösterir, %10 oranında kapsülü geçerek çevre dokulara yayılım yapabilir (36). Nadir olarak uzak metastaz yapar. Uzak organ metastazı en sık olarak akciğerlerde gözlenir. Papiller tiroid kanserinde birden fazla tümör odağına rastlanma olasılığı (multifokalite) sıktır ve servikal lenf bezi metastazı riski bu hastalarda daha yüksektir.

Nodül USG'de solid, düzensiz sınırlı, hipoekoik ve homojen izlenir. Nodül çevresinde görülen kesintili hipoekoik halo tanıda yardımcı olabilir. %20-30 olguda nodül içerisinde kistik değişiklikler izlenebilir. İİAB'de görülen psammoma cisimleri (mikroskopik kalsiyum depozitleri) hastaların %50 kadarında USG'de mikrokalsifikasyonlar şeklinde saptanabilir (37). Tanı için en sık kullanılan yöntem nodülden veya lenf bezi metastazından yapılan İİAB'dir.

Papiller tiroid kanserleri genel olarak prognozu son derece iyi olan tümörlerdir. Düşük risk grubundaki hastalarda sağkalım oranları 5 yıl için %92,8, 10 yıl için %89,5 ve 20 yıl için %83,9 olarak saptanmıştır (38).

Papiller tiroid kanserinin tedavisi total veya totale yakın tiroidektomi ve tümörle ipsilateral santral boyun diseksiyonudur. Lateral servikal metastatik lenf bezi varlığında lateral boyun diseksiyonu da uygulanmalıdır (39).

Foliküler Tiroid Kanseri:

Foliküler tiroid kanseri, ikinci en sık görülen tiroid kanseri olup, tüm tiroid kanserleri içerisinde görülme sıklığı %10 civarındadır.

Foliküler adenomla ayırıcı tanısı histopatolojik incelemede kapsül invazyonu veya vasküler invazyon olup olmaması ile yapılır. Bu nedenle ameliyat öncesi İİAB veya ameliyat esnasında frozen section ile folliküler kanser tanısı konulamaz. Folliküler tiroid kanseri genellikle tek ve kalın kapsüllü bir nodül şeklindedir. İnvazyon derecesine göre lokal (minimal invaziv) veya yaygın (invaziv) olarak ikiye ayrılırlar. Nodüllerin %60'ı USG'de izoekoiktir.

Papiller karsinomların aksine folliküler karsinomlar sıklıkla soliter, büyük çaplı ve klinik olarak semptomatiktirler. Folliküler tiroid kanseri, papiller tiroid kanserine göre daha agresif seyreder (40). Klasik davranış olarak papiller kanser lenfatik yolla yayılır ve uzak metastazları azdır. Folliküler kanserler ise hematogen yolla yayılmaktadır ve uzak metastazlar daha sıktır. Folliküler tiroid kanserinde kötü prognostik faktörler tanı sırasında uzak organ metastazı, ileri yaş ve belirgin damar invazyonudur. Minimal invaziv formda lokal nüks ve uzak metastaz nadirdir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup, prognozu iyidir.

Hurthle hücreli kanserler (onkositik karsinomlar) Dünya Sağlık Örgütü'nün aldığı kararla folliküler kanserlerin bir tipi olarak kabul edilmiştir. Hurthle hücreli tümörler tüm tiroid kanserleri içinde %3 oranında görülür. Klasik folliküler karsinomların aksine %30 oranında nodal metastaz yapar (41, 42).

C.2 Diğer Tiroid Kanserleri

Medüller Tiroid Kanseri:

Medüller tiroid kanseri tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tüm tiroid tümörlerinin %5'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla görülür. Sporadik formlar daha çok 50-60 yaşlarında ortaya çıkarken; familial formlar (MEN 2A, MEN 2B ve non-MEN) 20-30'lu yaşlarda belirebilmektedir (12). Sporadik formu unilateral olup yandaş başka bir patoloji yoktur. Familial formu ise multifokal ve çoğunlukla bilateral olup beraberinde çeşitli anomaliler de bulunur ve otozomal dominant olarak geçer. Bu kalıtsal hastalıklar 10. kromozom üzerinde yer alan RET protoonkogenindeki nokta mutasyonlar sonucu gelişir (43).

Tümör dokusu kalsitonin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), karsinoembriyjenik antijen (CEA), serotonin, histaminidaz ve prostoglandinler salgılar. Klinik olarak sıklıkla palpabl servikal lenfadenopati, boyunda hızla büyüyen kitle ve lokal ağrı olarak ortaya çıkar. Az da olsa lokal invazyon nedeniyle disfaji, dispne veya disfoni de görülebilir.

Tedavide total tiroidektomi ile birlikte santral bölge lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Postoperatif dönemde plazma kalsitonin ve CEA düzeylerinin takibi de büyük önem taşır. Yüksek bulunmaları metastaz veya nüksü gösterir. Metastazların en sık görüldüğü yerler üst mediastendeki lenf nodülleridir. Uzak metastazlar ise karaciğer, akciğer ve kemiğe olmaktadır (44). Prognoz hastalığın evresine ve formuna bağlıdır. En iyi prognoz MEN sendromunun görülmediği familial medüller tiroid kanserindeyken, en kötü prognoz MEN 2B ile birlikte olan tipte görülür (45).

Anaplastik (Andiferansiye) Tiroid Kanseri:

Tüm tiroid tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen, tiroid kanserlerinden ölümün %40'ından sorumludurlar. Yüksek derecede malign, histolojik olarak kısmen ya da tamamen andiferansiye hücrelerden oluşmuş tümörlerdir. Bazı

araştırmacılar, anaplastik karsinomun daha önceden var olan bir tümörün (papiller, folliküler vb.) hızlı dediferansiyasyonu ile oluştuğunu savunmaktadır.

Hastalar boyunda hızlı büyüyen kitle şikayeti ile başvururlar. Tümör, hızlı progresyon ve erken metastaz gösterir. Trakea, özefagus gibi komşu yapılarla lokal invazyon hemen hepsinde mevcuttur. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde akciğer metastazı vardır. Anaplastik tiroid karsinomlarının 5 yıllık yaşam şansları %0-14 arasında değişir (46). Tanı anında tümörler genellikle unrezektabl olduğundan, tedavi çoğu zaman palyatif amaçlı yapılır.

3. Tiroid Nodüllerinde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Malignite oranı düşük olmasına rağmen tiroidin nodüler hastalığının genel sıklığı göz önüne alındığında, nodüllerin ayırıcı tanısı ve malignite riski taşıyıp taşımadığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu nedenle çeşitli tanı yöntemlerini de kullanmak kaçınılmaz hale gelmektedir.

3.1 Öykü, Fizik Muayene ve Laboratuvar Testleri

Nasıl saptandığına bakılmaksızın, tiroid nodülü bulunan tüm hastalardan detaylı bir anamnez alınması şarttır. Tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında öykü duyarlı bir yöntem olmasa da, öyküde maligniteye işaret eden belirtiler araştırılmalıdır.

20 yaşından genç ve 60 yaşından büyük olmak, erkek cinsiyet malignite riskini arttırır. Hastanın, öncesinde baş ve boyun bölgesine radyoterapi alıp almadığı, bası ve tiroid disfonksiyon (hipotiroidi veya hipertiroidi) semptomlarının olup olmadığı ve ailesinde tiroid karsinomu varlığı sorgulanmalıdır (47). Bu verilerin herbiri nodülün malignite olasılığını saptamak için gereklidir, ancak yeterli değildir.

Palpasyon, tiroid nodüllerinin belirlenmesinde en kolay ve en ucuz yöntem olmakla birlikte hassasiyeti azdır. Normal fizik muayene bulgularına sahip hastalarda USG ile %50 oranında tiroid nodülü saptanması bunu desteklemektedir.

Palpasyon ile tiroid bezinin boyutları, nodül varlığı, sayısı, nodülün boyutu, kıvamı, hareketliliği ve hassasiyeti değerlendirilmelidir. Sert kıvamlı, düzensiz kenarlı ve fiks nodüllerin malign olma olasılığı yüksektir. Hastanın servikal ve supraklavikuler lenf bezleri de muayene edilmelidir. Lenfadenopati varlığı tiroid karsinomunu düşündürürken, yokluğu karsinomu ekarte ettirmez. Genellikle 1 cm'den büyük nodüller, retrosternal ve posterior da yer almadıkça palpe edilir.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid hormonları ve TSH düzeyinin ölçümünün nodüllerin benign malign ayırımına katkısı olmasa da rutin olarak ölçülmektedir. Soliter nodüllü hastaların yaklaşık %10'unda TSH düzeyi düşüktür (supresedir). Bu da genelde benign olan hiperfonksiyone nodül varlığını destekler. TSH düzeyi yüksek ise, Hashimoto tiroiditi yönünden serbest tiroid hormonlarının yanı sıra tiroid antikoları da (antimikrozomal ve antitiroglobin) istenmelidir. Tiroid medüller karsinomunu ekarte etmek veya erken yakalamak için serum kalsitonin ölçümünün rutin kullanılmasını önerenlerin yanı sıra rutin kalsitonin ölçümünü desteklemeyenler de vardır. Eğer tiroid nodüllü hastada medüller tiroid karsinomu veya MEN tip 2 aile öyküsü var ise serum kalsitonin ölçülmesi genel kabul görmüş yaklaşımdır (48). Bazal tiroglobulin ölçümünün tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde değeri yoktur. Ancak diferansiye tiroid karsinomu (papiller veya folliküler) nedeni ile tedavi görmüş hastaların takibinde değerli bir tümör belirleyicidir.

3.2 Ultrasonografi

1967 yılında Fujimoto ve arkadaşlarının ultrasonu 'tiroid nodüllerinin tanısında yeni bir yöntem' olarak tanıtmışından günümüze kadar geçen zaman zarfında, ultrason tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Ultrasonografik inceleme noninvaziv, her olguya uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması, radyasyon içermemesi, nispeten ucuz olması, yüksek çözünürlüklü cihaz ve deneyim ile yüksek doğruluk oranlarında tanıya gidebilme becerisi ile tiroid neoplazmlarını değerlendirmede kullanılan ilk radyolojik inceleme yöntemidir.

USG ile nodül sayısı, nodülün iç yapısı (kistik, solid veya semisolid) , ekojenitesi, nodülün etrafında ince bir halka olarak tanımlanan 'halo işaretinin' var olup olmadığı,

kalsifikasyon varlığı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgiler elde edilebilir, nodülün hacmi hesaplanabilir. Servikal lenf bezleri değerlendirilebilir. Bir başka önemli nokta da İİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak İİAB'nin yapılabilmesidir (49).

Tiroid ultrasonografisinin en önemli endikasyonları şöyle sıralanabilir:

- ✓ Parankimal yapının değerlendirilmesi
- ✓ Nodülün saptanması ve değerlendirilmesi
- ✓ Kuşkulu nodüllerin takibi
- ✓ Lenf nodu metastazının saptanması
- ✓ Lokal rezidü ya da nüks tanısı ve takibi
- ✓ Tamamlama cerrahisi planlanan olgularda, cerrahi öncesinde rezidü dokunun haritalandırılması.

Ultrasonografik değerlendirmede, bir nodülde tiroid malignitesinin prediktörü olabilecek birçok özellik tanımlanmıştır (Tablo 3).

Bunların içerisinde kalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, düzensiz sınır, halo bulunmayışı, solid iç yapı, nodül çaplarının özelliği ve nodül içi vaskülarizasyon gibi özellikler vardır. Ne var ki bu özelliklerin sensitivite, spesifite ve öngörü değerleri geniş bir varyasyon göstermektedir. Hem yüksek sensitivite, hem de yüksek pozitif öngörü değerine sahip bir özellik mevcut değildir (50). En yüksek sensitiviteye %69-75'lik oranla solid iç yapı sahiptir. Ne var ki bir solid nodülün malign olma yüzdesi %15,6-27 olduğundan pozitif öngörü değeri düşüktür. En yüksek pozitif öngörü değerine sahip olan mikrokalsifikasyon ise malign nodüllerin sadece %26,1-59,1'inde mevcuttur (düşük sensitivite). Bu faktörlerin kombinasyonu ile USG'nin pozitif öngörü değeri iyileştirilebilir. Bir nodülde malign kriterlerden ne kadar çoğu bir arada ise o nodülün malign olma olasılığı o denli artar. Solid ağırlıklı (%25'ten az kistik alan içeren) ve mikrokalsifiye bir nodülün malign olma olasılığı %31,6 iken, kistik ağırlıklı (%75'ten fazla kistik alan içeren) ve kalsifikasyon içermeyen bir nodülün malign olma olasılığı %1'den azdır (56).

Tablo 3: Tiroid nodüllerinin malignite ile ilişkilendirilen sonografik özellikleri.

USG özellikleri	Sensitivite	Spesifite	PÖD	NÖD
Mikrokalsifikasyon	26,1-59,1	85,8-95	24,3-70,7	41,8-94,2
Hipoekojenite	26,5-87,1	43,4-94,3	11,4-68,4	73,5-93,8
Sınır düzensizliği, halo yokluğu	17,4-77,5	38,9-85	9,3-60	38,9-97,8
Solid iç yapı	69-75	52,5-55,9	15,6-27	88-92,1
Nodül içi (santral) vaskülarite	54,3-74,2	78,6-80,8	24-41,9	85,7-97,4
Anteroposterior çapın transvers çaptan fazla olması	32,7	92,5	66,7	74,8

Doppler USG, tiroid nodüllerini değerlendirmede konvansiyonel ultrasonografik incelemenin tamamlayıcısıdır. Burada hipotez, ağırlıklı olarak periferik kanlanan nodüllerin benign olma olasılığının, ağırlıklı olarak santral vaskülarizasyon gösteren nodüllerden yüksek olduğudur. Ancak bir nodülün hipovasküler ya da avasküler olması o nodülde malignite olasılığını dışlamaz. Ayrıca yüksek çözünürlüklü aygıtlar ile büyük benign nodüllerin santralinde de artmış vaskülaritenin saptanabileceği unutulmamalıdır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda bir kısım araştırmacı doppler bulgularının konvansiyonel USG'ye ek bilgiler getirdiğini savunurken, diğerleri doppler USG'nin tanıya ek bir faydası olmadığını savunmaktadır (57, 58). Sonuç olarak bir nodülün ağırlıklı olarak internal (ya da santral) vaskülarizasyon göstermesi onun malign olma olasılığını arttırmakla beraber diğer USG bulgularında olduğu gibi, kanser tanısı ya da ekartasyonunda çok yüksek bir güvenilirliğe sahip değildir.

3.3 Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sık kullanılan ancak sınırlı role sahip bir yöntemdir. Tiroid nodüllü hastaların değerlendirilmesinde tiroid sintigrafisinin yeri hakkında oldukça geniş tartışmalar yapılmaktadır.

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir. I-131 diğer iki radyofarmasötikten farklı olarak radyoaktif ablasyonda tedavi amaçlı da kullanılabilir.

Tiroid nodülleri, aktivite tutulumlarına göre sintigrafik olarak soğuk nodül (hipoaktif), ılık nodül (normoaktif) ve sıcak nodül (hiperaktif) olarak değerlendirilmektedir. Nodüllerin %80-85'i soğuktur. Ancak soğuk nodüllerin sadece %10-15'i malignittir. Normoaktif nodüllerde malignite oranı %9'dur. Sintigrafide %5 oranında saptanan sıcak nodüllerin ise %5'i malign özelliktedir (59).

Sintigrafi iki boyutludur, bu özellik anormal nodüler dokuların normal tiroid dokusu ile süperpoze olması ile sonuçlanabilir. Tiroid sintigrafisinde küçük nodüllerin çoğu tam tanımlanamamaktadır. Bu nedenlerle sintigrafi, nodüle yaklaşımda bir sonraki basamağı pek etkilememektedir.

Güncel bilgilere göre, tiroid nodülüne yaklaşımda sintigrafi, TSH seviyesi düşük olan hastalarda otonom fonksiyon gösteren adenomun dışlanması için kullanılmaktadır. İyi diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda operasyon sonrası izlem ve metastaz taramasında da kullanılabilir (60).

3.4 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB cerrahi tedavi gereken nodülleri ayırt etmesi ve gereksiz cerrahi işlemleri azaltması nedeniyle sık kullanılan ve iyi tanımlanmış bir yöntemdir. %89-98 sensitivite ve %92 spesifite oranları ile tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde primer tanısal yöntem haline gelmiştir. İİAB'nin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın kullanımı ile cerrahi tedavi uygulanan hasta sayısı %35-75 oranında azalmış, ameliyatta saptanan tiroid

karsinomu oranı ise 2-3 kat artmıştır (61,62). İİAB poliklinik koşullarında uygulanabilen, yan etkileri az olan bir tanı yöntemidir.

İİAB değerlendirilmesinde nodüllerin %70'i (%53-90) benign, %4'ü (%1-10) malign, %10'u (%5-23) şüpheli veya belirsiz (folliküler veya Hurthle hücreli tümör yönünden) ve %17'si (%15-20) yetersiz materyal olarak rapor edilmektedir (63). İİAB'de aspirasyonu yapan doktorun ve materyali yorumlayan sitopatoloğun tecrübesi çok önemlidir. Yüksek özgüllük ve pozitif öngörü değeri oranlarına rağmen, İİAB'nin limitasyonları bulunmaktadır.

Limitasyonlardan biri, İİAB'de kan ya da sıvı içeren kistik örneklerle bağlı 'yetersiz materyal' oranının yüksek olmasıdır ki, bu tüm materyallerin yaklaşık %15-20'lik bir oranını oluşturmaktadır. Yetersiz materyal durumunda çoğu zaman İİAB tekrarlanmaktadır.

İİAB'nin bir diğer limitasyonu ise benign ve malign folliküler neoplazilerin ayırımındaki güçlüktür. Papiller karsinomda İİAB'nin güvenilirliği %80 civarındayken, folliküler karsinomda bu oran %10-40'a düşmektedir (64). Folliküler ya da Hurthle hücreli karsinomda tanı için bir 'doku bloğu' gereklidir çünkü karsinom tanısı damar ya da kapsül invazyonunun gösterilmesi ile konulabilir. İİAB materyalinde bunun görülmesi mümkün değildir ve materyal 'şüpheli' ya da 'folliküler neoplazi' olarak tanımlanır. Bu hastalarda cerrahi tedavi önerilir. Folliküler neoplazi nedeniyle ameliyat edilen hastaların %20-25'inde folliküler karsinom, geri kalan %75-80'inde benign patoloji sonucu çıktığı bildirilmektedir (15).

İİAB'nin doğru alandan, doğru teknikle yapılması başarısının artmasında önemli bir rol oynar. Ultrason eşliğinde yapılan İİAB'nin yanlış negatiflik oranlarını azalttığı bilinmektedir. Buna rağmen 3 cm'den büyük ve/veya kistik-solid komponentleri bulunan nodüllerde İİAB'nin yanlış negatiflik oranının %11'e yükseldiği gösterilmiştir. 4 cm ve daha büyük nodüllerde İİAB'nin yanlış negatiflik oranının %10-20 oranında olduğunu ve bu nodüllerde İİAB sonucuna bakılmaksızın en azından diagnostik lobektomi yapılması gerekliliğini bildiren yayınlar mevcuttur (65, 66, 67).

3.5 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi tiroid nodüllerinin tanısında nadiren kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlisi retrosternal uzanımlı tiroid bezinin varlığıdır. Bunun dışında malign dokunun mediastinal ve çevresel yayılımının, kartilaj harabiyetinin bulunup bulunmadığının, servikal ve uzak lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir. Lenfatik yayılım ile akciğer ve karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi açısından gerekli olabilir. USG'de büyük kalsifiye nodül nedeni ile akustik gölgenin örttüğü posterior alanın değerlendirilememesi durumunda da BT kullanılabilir.

Tiroid bezi yüksek iyot içeriği nedeniyle anatomik ilişki içinde olduğu diğer boyun dokularına göre hiperdens olarak (70-120 HU) izlenir. BT'de kullanılan iyotlu kontrast maddeler iyot depolarını doldururlar ve tiroid bezinin iyot uptake'ini yaklaşık 2-4 hafta boyunca düşük kalır. Bu da radyoaktif iyot tedavisinin ertelenmesine sebep olur. Bu nedenle radyoaktif iyot tedavisi verilecek hastalarda kontrastlı BT kontrendikedir (68).

3.6 PET-BT

PET-BT, radyoloji ve nükleer tıbbın birlikte hizmet verdiği hibrid görüntüleme yöntemidir. Flor-18 florodeoksiglukozun (F-18 FDG) radyofarmasötik olarak kullanıldığı bu yöntem, malign dokuların glukozu normal dokulardan daha fazla metabolize etmesi esasına dayanır (69).

Araştırmacılardan bazıları, PET-BT'yi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, benign adenomlar ve inflamatuvar lezyonların da artmış FDG tutulumu gösterme olasılığı nedeniyle preoperatif dönemde önermemektedir (70). Diğer taraftan PET-BT'nin, özellikle İİAB'nin yetersiz veya şüpheli olduğu durumlarda, %95'e varabilen yüksek negatif öngörü değerleri ile maligniteyi dışlayarak gereksiz cerrahi işlemleri azaltabileceğine dair çalışmalar yayınlanmaktadır (71).

Tiroid kanserlerinde, post operatif dönemde, PET-BT taramalarının sensitivitesinin hastaların tiroglobulin değerleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Tiroglobulin değerleri yüksek ve I-131 taramaları negatif olan hastalarda PET-BT'nin duyarlılığının arttığı bilinmektedir (72). Bu nedenle PET-BT tiroglobulin değerleri yüksek olgularda

lokal nüks, lenf nodu veya uzak metastazı ayırtetmede alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

3.7 MRG

3.7.1 MRG Temel Fizik Prensipleri

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

Atom çekirdeğindeki proton ve nötronlara nükleon denmektedir. Nükleonlar kendi eksenleri etrafında spin hareketi adı verilen dönüş yapar ve doğal bir manyetik alan oluştururlar. Nükleonlar çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketini ortadan kaldırırken, tek sayıda ise net bir manyetik dipol hareketi oluştururlar. MRG'de rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur. Hidrojen atomu (H) en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Güçlü manyetik dipol momentine sahip olması ve vücutta en çok bulunan element olması nedeniyle, MRG'de sinyal kaynağı olarak H çekirdeği kullanılır.

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

$$W = g \cdot B_0$$

W: Salınım frekansı (MHz)

g: Gyromanyetik katsayı (MHz/Tesla)

B₀: Manyetik alan gücü (Tesla)

Dışardan manyetik alan uygulanmadan doğal bir ortamda H nükleusları rastgele dağılır, net manyetizasyon sıfırdır. Güçlü bir eksternal manyetik alan uygulanınca (B_0) protonlar paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Düşük enerjideki nükleuslar eksternal manyetik alana paralel, yüksek enerji durumundaki nükleuslar antiparalel konumdadırlar. B_0 'a paralel nükleusların sayısı antiparalel olanlardan biraz fazladır. Bir Tesla ($1T=10,000$ Gauss) gücündeki bir manyetik alan içerisinde, paralel ve antiparalel dizilişli çekirdek sayıları arasındaki fark milyonda birkaç dipolü geçmez. B_0 'a paralel manyetik moment 'longitudinal manyetizasyon' olarak bilinir (73). Ancak bu vektör ana manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alınamaz. Sinyal alabilmek için longitudinal manyetizasyonun 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. Oluşan yeni duruma 'transvers manyetizasyon' denir. RF pulsu kesildiğinde ise protonlar eski durumlarına dönerken aldıkları enerjiyi geri verirler. Bu da alıcı sarmalda elektrik akımına neden olur. Transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artar. 90° RF pulsdan sonra longitudinal magnetizasyonun %63'ünün oluşması için geçen süreye 'T1 relaksasyon zamanı' denir. RF pulsu kesildikten sonra transvers manyetizasyonun başlangıç değerinin %37'si seviyesine inmesine kadar geçen süre ise 'T2 relaksasyon zamanı' olarak adlandırılır.

MRG'de veri toplama ve görüntü oluşturulmasında en çok kullanılan yöntem 'Fourier Transformasyonu' dur (FT). Vücut, ana manyetik alan içine yerleştirilerek kesit alınması istenilen düzleme dik bir gradient uygulanır. Buna 'kesit belirleme gradienti' denilmektedir. Bu gradient ile vücut üzerindeki manyetik alan baş ve ayak ucunda farklı olmak üzere kontrollü olarak değiştirilir. RF sargıları ile kesit alınacak vücut düzlemindeki manyetik alan gücü değerinde (Larmor frekansı eşitliğinde) bir RF pulsu gönderilir ve sadece istenilen kesit alanındaki protonlar uyarılır. Uyarı kesildikten sonra bu sinyaller frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek FT adı verilen yöntemle bir dizi bilgisayar işlemine tabi tutularak görüntüye çevrilir. Toplanan sinyallerin spasiyal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yer 'K alanı' olarak adlandırılmaktadır. K alanında, y ekseninde faz kodlama, x ekseninde frekans kodlama gradientlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. K alanı ham bilgilerin toplandığı bir kavram olup, görüntüsü asıl MR görüntüsünden çok daha farklıdır. Asıl MR görüntüsü, K alanındaki ham bilgilerin ikinci kez Fourier transformasyona tabi tutulmasından sonra oluşmaktadır (74). K alanının parsiyel olarak doldurulması hızlı görüntüleme için kullanılan tekniklerdir. Bunlardan biri,

Half-Fourier Transformasyon olup, bu yöntemde datanın yarısından fazlası toplanarak doldurulur, gerisi ise bilgisayar tarafından tamamlanarak görüntü oluşturulur. Tetkik süresi kısalmış ancak sinyal/gürültü oranı azaldığı için kontrast rezolüsyonu ve geometrik rezolüsyon olumsuz etkilenir.

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

3.7.2 Difüzyon MRG

Moleküler difüzyon, moleküllerin buldukları ortamda termal enerjileri nedeniyle rastgele hareketidir. Bu hareket brownian hareket olarak da bilinir. Difüzyon MRG, spasiyal olarak değiştirilen güçlü bir manyetik alanda, su moleküllerinin difüzyonu sonucu oluşan sinyal değişikliklerinin görüntülenmesi temeline dayanır.

Difüzyon görüntülemesinde oluşan sinyal kaybı uygulanan manyetik alan değişiminin yönüne ve şiddetine göre değişir. Uygulanan manyetik değişimin gücü 'b' değeri ile ifade edilir. Stejskal-Tanner spin eko sekansı için b değeri uygulanan manyetik alanın uygulanma süresine (δ), gücüne (G) , ardışık iki manyetik alan değişimi arasındaki zaman farkı (Δ) ve giromanyetik orana (γ) bağlıdır (75).

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

b değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. Daha yüksek manyetik alan gücüne ve güçlü gradientlere sahip sistemlerde yüksek b değerlerinde daha fazla difüzyon etkisi görülür.

MR'da difüzyon sinyalinin elde edilmesi için normal sinyallerin toplandığı sırada protonların fazlarını değiştiren ve bir süre sonra tekrar eski fazlarını dönmelerini sağlayan manyetik alan değişimleri uygulanır (76). Meydana gelen sinyal azalması spinlerin hareketine bağlıdır. Difüzyonun kısıtlandığı dokularda sinyal azalması çok düşük

olacağından difüzyon ağırlıklı görüntülerde daha yüksek intensite değerine sahip olacaktır (75). MR sinyalindeki azalma matematiksel olarak ifade edilebilir:

$$S/S_0 = e^{-b \cdot D}$$

Bu denklemdeki S difüzyona duyarlı gradient kullanılarak elde olunan sinyal, S_0 difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmadan elde edilen sinyal, b difüzyon ağırlık faktörü ve D difüzyon katsayısıdır. 'D' moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağlıdır. Denklemden de anlaşılacağı gibi, yüksek D, düşük D' ye göre daha fazla sinyal kaybına yol açar.

Difüzyon MRG'de kullanılan bazı teknik yöntemler mevcuttur (77). Bunlar:

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

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

3. ADC haritası: Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka faktörler de sinyal kaybına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, ölçülebilen difüzyon katsayısı, 'D' ile simgelenen gerçek difüzyon katsayısı yerine, görünürdeki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) olarak ifade edilir (77). ADC değeri şu formül ile belirtilir:

$$ADC = -b_1 \cdot \ln(DWI/b_0)$$

DWI, spesifik bir b_1 değeri için difüzyon ağırlıklı görüntüleme intensitesidir. Bu formüle göre, ADC için iki ayrı b değeri ile çekim gereklidir. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri izlenirken artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri izlenir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kullanılan sekanslarda T2 ağırlığı olduğundan, T2 etkisinin silinmesi için sadece difüzyonun etkisinin görüldüğü ADC haritaları oluşturulur.

Bu amaçla belirli b değerlerinin ($b_1=500-1000$) yanında b değerinin küçük olduğu ($b_0=0-50$) farklı ölçümler alınır. ADC haritaları, her bir vokselle için üç farklı yönde hesaplanmış (x,y,z) ADC değerlerinin ortalaması alınarak oluşturulur (78).

DAG, 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde 'ekoplanar' görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradientler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghost) artefaktları oluşturur. Fakat ekoplanar görüntüleme (EPI) tüm bu artefaktları azaltmakta ya da yok etmektedir. EPI sekansında eşit büyüklükte ancak ters yönde gradient puls çifti eklenir. Uygulanan gradient ile protonlar farklı faz kaymalarına maruz bırakılırlar. 180° lik geri çevirme pulsü sonrasında eşit büyüklükte gradient ile hareketsiz protonlar için faz farkı geri döndürülür fakat ilk faz kaydırmadan sonra hareket ederek yer değiştirmiş serbest su protonları için faz farkı geri döndürülemez ve sinyal kaybı oluşur. Kısıtlanmış difüzyonu olan protonlar ise tam olarak refaz olurlar ve yüksek sinyale neden olurlar (78). Ekoplanar gradientler olmaksızın, single-shot gradient ve spin-eko ya da single-shot fast spin-eko tekniğiyle DAG yapmak mümkündür (79, 80, 81, 82).

Son yıllarda oldukça yüksek manyetik alan gücüne sahip 3T MRG sistemleri çok sayıda merkezde klinik pratikte kullanılabilir hale gelmiştir. 3T MRG'nin 1,5T sistemine göre en önemli avantajı artan manyetik alan gücü ile birlikte SNR (signal to noise ratio) değerinin artırılması ve görüntü kalitesi yüksek imajların elde edilmesidir (83). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde 3T sistemde daha yüksek SNR değerleri, difüzyona daha duyarlı olan yüksek b değerlerinin kullanımını olanaklı kılmaktadır. Spin eko ekoplanar görüntülemenin kullanılması ile birlikte yüksek uzaysal rezolüsyon sağlanırken çekim süresi azalmaktadır. Ancak geometrik distorsiyon oluşmaktadır. Bu distorsiyon paralel görüntüleme teknikleri ve daha kısa TE değerleri kullanılarak azaltılabilir (84).

3.7.3 Tiroid Bezinin MRG ve Difüzyon MRG ile değerlendirilmesi

Tiroid bezinin görüntülenmesinde primer görüntüleme yöntemleri sonografi ve sintigrafidir. MRG tiroid bezinin değerlendirilmesinde standart yaklaşımda kabul edilmese

de, yüksek çözünürlüklü MR cihazlarının kullanıma girmesi ile son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Yeni sekansların gelişimi ve pratik kullanıma girmesiyle tiroid bezi hastalıklarının MRG bulgularıyla ilgili çalışmalar hızlanmıştır. Ancak halen daha, tiroid bezi hastalıklarının tanı ve takibinde MRG'nin kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Tiroid bezininin MRG ile değerlendirilmesine ait ilk çalışmalar 1980'li yılların sonunda gerçekleştirilmiştir. 1987 yılında Geftter ve arkadaşları, yüzeysel koillerle yapılan MR incelemelerinin, bezin yüzeysel yerleşimi nedeniyle başarılı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (85). 1986 yılında Higgins ve arkadaşları, normal ve hastalıklı tiroid dokusunun sinyal intensitelerini karşılaştırmış, adenomlar ve karsinomların T2A'da normal tiroid dokusuna oranla daha hiperintens olduğunu göstermişlerdir (87).

Literatürde DAG'nin tiroid bezinin görüntülenmesine olan katkısı ile ilgili yayınlar son birkaç yıldır yapılan çalışmalara ait ve oldukça kısıtlı sayıdadır. 2003 yılında, Tezuka ve arkadaşları Graves ve subakut tiroiditli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, DAG bulgularının, bu iki hasta grubunda sağlıklı insanlardan farklılık gösterdiğini ve DAG'nin klinik kullanımda tiroid fonksiyonları hakkında faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (10). Tiroid nodüllerinin DAG ile görüntülenmesi ve DAG'nin nodüllerin malign-benign ayırımına katkısı ile ilgili ilk çalışma 2008 yılında Razek ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda malign nodülerin ADC değerlerinin benign nodüllerden belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur. DAG, tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında kullanılacak non invaziv bir teknik olarak tanıtılmış ve bu konuda yapılacak yeni çalışmaların gerekliliği belirtilmiştir (9).

Pratik uygulamada ise, tiroid MRG günümüzde diğer tanısal yöntemlere yardımcı olarak seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. Özellikle tiroid kanserlerinin operasyon öncesi görüntülenmesinde, tümör invazyonun ve eşlik eden lenf bezlerinin saptanmasında etkilidir. Tiroidektomili iyi diferansiye tiroid kanserli olgularda, tiroglobulin yüksekliği durumunda USG bulguları da negatif ise retrofaringeal ve parafaringeal alanın değerlendirilmesinde MRG önerilmektedir (91).

4. Tiroid nodüllerinde takip ve tedavi

Tiroid nodüllerinin takip ve tedavisi fizik muayenenin, laboratuvar sonuçlarının, ultrasonografik bulguların ve sitolojik sonuçların kombinasyonuna dayanır. Tiroid nodüllerine optimal yaklaşım farklı merkezlerde değişik uygulamalar bulan bir konudur.

Klinik olarak bası bulgularının mevcudiyetinde, toksik tek nodül ya da toksik multinodüler guatr durumlarında cerrahi tedavi önerilmektedir.

Biyokimyasal olarak ötiroid olan ve bası bulguları olmayan hastaların tedavi planlamasında karar çoğu zaman İİAB sonuçlarına göre verilmektedir. Bunun nedeni, İİAB ile çoğu vakada benign malign ayrımının yüksek oranda doğru olarak yapılabilmesidir. İİAB endikasyonları genel olarak baş-boyuna radyasyon maruziyeti olması, ailede tiroid kanseri öyküsü bulunması, nodülün boyutu ne olursa olsun şüpheli USG bulgularının mevcudiyeti, ekstrakapsüler uzanım, servikal lenf bezi birlikteliği ve 1cm'nin altında nonpalpabl nodüller olarak bildirilmektedir.

Sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanan nodüllerde sadece takip yeterli görülmektedir. Nodülün palpabl olduğu durumlarda USG tekrarı da önerilmemektedir. Takipte büyüyen nodüllerde ise İİAB'nin tekrarı ya da cerrahi tedaviyi öneren farklı görüşler mevcuttur (92).

Non diagnostik ya da yetersiz İİAB durumunda, İİAB'nin tekrarı uygun görülmektedir. Reaspirasyonda %50 vakada tatmin edici sonuçlara ulaşılmaktadır. İİAB'nin USG eşliğinde tekrarlanmasında ise bu oran daha fazla artış göstermektedir. %15-25 vakada sitoloji 'şüpheli' olarak bildirilmekte ve malignite şüphesini arttırmaktadır. Bu durum özellikle folliküler neoplaziler için önemlilik arz etmektedir. Klinik olarak malignite şüphesi varlığında, histopatolojik olarak da benignite kanıtlanamıyorsa, çoğu merkez soliter nodül için lobektomi, MNG veya 4 cm'den büyük nodüllerde ise total veya totale yakın tiroidektomi önermektedir.

Nihai histopatolojik analizde, İİAB'si şüpheli gelen nodüllerin %25-50'si malign, kalanı ise benign olarak değerlendirilmektedir. Malignite şüphesi sonucu yapılan operasyonlarda çoğunlukla benign patoloji sonuçları ile karşılaşılması, özellikle operasyon

morbiditesi olan hastalarda ikilem yaratmaktadır (92, 93). Ameliyat esnasında yapılan frozen örneklemeyle ilgili değişik görüşler mevcuttur. Araştırmacılardan bazıları frozen görüntülemenin benign-malign ayrımında faydalı olduğunu, bir kısmı ise yüksek yanlış negatif oranı yüzünden uygun olmadığını belirtmektedir.

Sitolojinin malign olarak bildirildiği olgularda ise tedavi cerrahidir. 1 cm'den büyük tiroid kanseri olan hastalarda ilk cerrahi, kontrendikasyon olmadıkça total veya totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Sadece lobektomi, 1 cm'den küçük, daha önce baş ve boyun radyoterapi hikayesi veya klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan, düşük riskli, unifokal, intratiroidal papiller kanserlerde uygulanabilir. Klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodu metastazı olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte tedavi edici santral kompartman diseksiyonu yapılmalıdır. Küçük, noninvaziv, klinik olarak metastatik lenf nodu olmayan hastalarda, totale yakın tiroidektomi ile birlikte intraoperatif gözlem ve eğer varsa metastatik görünümde lenf nodlarının eksizyonu uygun görülmektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış lateral servikal metastatik lenf nodu olan hastalarda lateral lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Eğer malignite tanısı, şüpheli veya tanısal olmayan biyopsi sonrası yapılan lobektomiye takiben konmuşsa tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir.

Geride kalan lobun radyoaktif iyot (RAİ) ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatif olarak bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Bilinen uzak metastazı olan tüm hastalarda tümör boyutundan bağımsız olarak, ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda veya diğer risk faktörleri olmasa bile 4 cm'den büyük tümörlerde önerilmektedir. 1-4 cm arası tiroide sınırlı tümörlerde ise, seçilmiş hastalarda (lenf nodu metastazı veya diğer yüksek risk faktörleri olan) önerilmektedir (94). Total tiroidektomi sonrası, küçük miktarda rezidüel dokunun ablasyonu, serum tiroglobin ve/veya tüm vücut RAİ taraması ile takipte nükslerin saptanmasını kolaylaştırır. Ayrıca RAİ'nin ilk dozu, tümörosidal etkiden dolayı adjuvan tedavi olarak kabul edilebilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma ileriye yönelik kesitsel nitelikte olup Kasım 2010-Mart 2011 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'nden araştırma başvurusu onayının alınmasından sonra başladı.

Hasta seçimi:

Araştırmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki yardımcı araştırmacılar tarafından değerlendirilip çeşitli nedenlerle (MNG, nüks MNG, İİAB'de malign nodül ya da şüpheli nodül saptanması) tiroidektomi yapılması kararlaştırılmış, soliter nodüllü ya da multinodüler guatr olguları dahil edildi. Araştırmaya katılan tüm gönüllü olgulardan aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Operasyon gününden en fazla bir hafta önce bölümümüze yönlendirilen olgular, ilk olarak çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından değerlendirildi. Hastalar klostrofobi ve MR çekimi için kontrendikasyon oluşturan durumlar açısından sorgulandı. Tiroid bezine 3 haftadan daha kısa süre önce İİAB uygulanmış olanlar çalışmaya alınmadı. Diğer tüm gönüllü olgular MRG öncesinde bölümümüzde gri skala USG ile (Antares, Siemens, Erlangen, Almanya) değerlendirilerek nodül çapları ve özellikleri belirlendi. Nodül en uzun çapının (birden çok nodül varlığında en büyük nodülün en uzun çapının) 1 cm ve altında olduğu olgular ve pür kistik nodülü olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Uygun özelliklere sahip olguların tiroid bezi operasyon öncesi, operasyon tarihini etkilemeyecek şekilde MRG ile değerlendirildi.

Kontrol grubu ise, bilinen bir tiroid hastalığı olmayan ve sonografik değerlendirmede tiroid bezi normal izlenen sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Tiroid Bezi MRG Tekniği:

MRG incelemesi; Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, yüksek performans gradientlerine sahip (maksimum gradient gücü 40 mT/m; maksimum slew rate sn'de 200 mT/m) 3 Tesla MRG sisteminde (Verio, Siemens, Erlangen, Almanya) yapıldı. Çekimde 4 kanallı faz dizilimli yüzeyel boyun koili kullanıldı.

MRG çekiminde planlama amacıyla Turbo Spin Eko (TSE) T1A aksiyel (TR/TE:493/9,6, NEX:2, matriks:384x257, FOV:23 cm, kesit kalınlığı:5 mm, kesit aralığı:0 mm) T2A aksiyel (TR/TE:3740/89, NEX:2, matriks:384x257, FOV:23 cm, kesit kalınlığı:5 mm; kesit aralığı:0 mm) ve sagittal STIR (TR/TE/TI:4000/57/150, NEX:2, matriks:320x240, FOV:22 cm, kesit kalınlığı:5 mm, kesit aralığı:1 mm) sekansları elde olundu.

Tiroidin difüzyon ağırlıklı görüntülemesi single shot ekoplanar teknik ile 3 yönlü gradientlerin uygulandığı aksiyal planda gerçekleştirildi. $b_0=0$ ve maksimum b değerleri 500 ve 1000 mm^2/s olarak seçildi. Diğer teknik parametreler şöyledi: TR/TE:13200/75, matriks:128x128, kesit kalınlığı:5 mm, kesit aralığı:0 mm, NEX:2, FOV:23 cm, kesit sayısı:20 (her b değeri için), bandwidth:1500 Hz/px, faz yönü:anterior-posterior. Tetkik sırasında spektral yağ baskılama tekniği (SPAIR) ve paralel görüntüleme algoritması (GRAPPA faktör 2) kullanıldı. İzotropik görüntüler ile cihaz tarafından otomatik olarak ADC haritaları oluşturuldu.

Görüntülerin Değerlendirilmesi:

Görüntüler arşiv sisteminde (PACS) kaydedilerek, ADC haritaları üzerinden ölçüm yapılabilecek ayrı bir iş istasyonunda değerlendirildi (Leonardo iş istasyonu, Siemens). Görüntüler gözlemciler arası farklılığı engellemek için bir radyolog tarafından değerlendirildi. Hareket artefaktları nedeniyle görüntülerin yeterli tanısal kalitede olmadığı bir hasta çalışmadan çıkarıldı.

Aksiyel T1A, T2A ve sagittal STIR görüntüler üzerinden nodül lokalizasyonu, iç yapısı ve boyutları tayin edildi. Aksiyel ADC haritaları üzerinden, nodülün 3 farklı yerine en küçük standart ($0,16 \text{ cm}^2$) region of interest (ROI) yerleştirilerek nodüllerin minimum, ortalama ve maksimum ADC değerleri otomatik olarak hesaplandı. 3 farklı alandan elde olunan ADC değerlerinin ortalamaları alınarak her nodül için minimum, ortalama ve maksimum ADC ortalaması elde edilmiş oldu (ADC_{MIN} , ADC_{ORT} , ADC_{MAKS}). Bu ölçümler b500 ve b1000 olmak üzere iki farklı maksimum b değerinde tekrarlandı.

Nodül sınırlarının ADC haritalarında net seçilemediği durumlarda eş zamanlı açılan difüzyon görüntüleri üzerine ROI konarak, aynı lokalizasyonda ADC haritası üzerinde

işaretlenen ADC değerleri kaydedildi. ADC değerlerini hatalı olarak değiştirebileceğinden nodülün kistik hemorajik komponentlerinden ölçüm yapılmadı. ROI'nin nodülün solid komponentine konulmasına dikkat edildi ve mümkün olduğunca nodül periferinden ölçüm yapmaktan kaçınıldı.

Hasta grubunun parankim ölçümleri ADC haritaları üzerinden, T1A ve T2A görüntülerle korele edilerek nodülsüz ve normal sinyal intensitesindeki parankim alanlarına karşılık gelen bölgelerden yapıldı. Bu alanların 3 farklı yerine en küçük ROI koyularak ortalama parankim ADC_{ORT} değerleri b500 ve b1000 için ayrı ayrı hesaplandı. Salim tiroid parankiminin izlenmediği multinodüler olgularda parankim ölçümü yapılmadı (5 olgu). Patolojik değerlendirme sonucunda parankimal tiroidit bulguları saptanan olguların da parankim ADC_{ORT} değeri değerlendirmeden çıkarıldı (2 olgu).

Kontrol grubunun parankim ADC ölçümleri, aksiyel ADC haritaları üzerinden, tiroid loblarının en iyi izlendiği kesitte, sağ ve sol lobun 3'er farklı noktasından en küçük standart ROI kullanılarak hesaplanan ADC değerlerinin ortalaması alınarak yapıldı. Her olgunun b500 ve b1000 parankim ADC ortalamaları ayrı ayrı hesaplandı.

Histopatolojik Analiz:

Tiroidektomi materyallerinin histopatolojik analizi Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, tiroid bezi patolojisinde deneyimli bir öğretim görevlisi tarafından yapıldı. Tüm hastaların görüntüleri değerlendirilip ADC ölçümleri yapıldıktan sonra hastanemizin arşiv sisteminden patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Multinodüler olgularda, özellikle malign nodüllerin anatomik lokalizasyonu ve çapları raporun makroskopi bölümünde detaylı bir şekilde belirtildiğinden nodüllerin MRG bulguları ve patoloji sonucu eşleştirilmesi sağlıklı bir şekilde yapılmış oldu.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15,0 sürüm yazılımı kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki fark Bağımsız Gruplar Arası Fark Testi (Independent Samples Test) ve Mann Whitney-U testi ile araştırıldı. İki'den fazla bağımsız grup olması durumunda tek

yönlü varyans analizi testi (One Way ANOVA) ve post-hoc test (Bonferroni) uygulandı. $p < 0,05$ durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı b değerlerinde nodül ADC ortalamalarının ve nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ oranının malign-benign nodül ayırımındaki başarısını gösteren ROC eğrisi analizleri yapılarak eşik değerlerin sensitivite, spesifite, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) belirlendi.

IV. BULGULAR

Araştırmaya toplam 32 hasta (20 kadın, 12 erkek) katıldı. Hasta grubunun yaşları 28 ile 73 arasında değişmekteydi (ortalama 52). 15 hastanın operasyon nedeni MNG, 8 hastanın şüpheli nodül (şüpheli klinik bulgular ve/veya İİAB), 7 hastanın malign nodül (İİAB sonucu), 2 hastanın ise nüks MNG'ydi.

32 hastada toplam 76 nodül değerlendirildi. 12 olguda soliter nodül, 20 olguda ise birden çok nodül değerlendirildi. Bir hastada değerlendirilen maksimum nodül sayısı 6 idi. Nodüllerin en büyük çapı 1,1 cm ile 6 cm arasındaydı (ortalama 2,7 cm).

Kontrol grubunu 20 sağlıklı olgu (11 erkek, 9 kadın) oluşturdu. Kontrol grubunun yaşları 24 ile 48 arasında değişmekteydi (ortalama 30).

Operasyon sonrası histopatolojik tanılarına göre 12 hastada malign nodül saptandı. Toplam malign nodül sayısı ise 13'tü. 21 hastada toplam 63 hiperplastik nodül saptandı. 1 hastada malign ve hiperplastik nodül birlikteliği saptanırken, 1 hastada 2 adet malign nodül saptandı. Nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı.

Nodülün Patolojik Tanısı	Nodül Sayısı	Yüzde
Hiperplastik Nodül	63	82,8
Malign Nodül	13	17,2
Papiller Karsinom	8	
Medüller Karsinom	2	
Foliküler Karsinom	1	
Anaplastik Karsinom	1	
Az diferansiye Karsinom	1	

Kontrol grubunun b500 ve b1000 değerlerinde tiroid parankim ADC ortalaması sırasıyla $1,805 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $1,350 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu.

Hasta grubundan ise 25 olgunun tiroid parankim ADC ortalaması ölçüldü. Hasta grubunun tiroid parankim ADC ortalamaları b500 ve b1000 değerlerinde $1,879 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $1,423 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu (Tablo 5). b500 ve b1000 değerlerinde parankim ADC ortalamaları hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Tablo 5: Kontrol ve hasta grubunun parankim ADC_{ORT} ortalamaları.

	Grup	Sayı	Ortalama ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Standart Sapma	p^{*+}
Parankim ADC_{ORT} b500	Hasta	25	1,879 (1,292-2,301)	0,248	0,25
	Kontrol	20	1,805 (1,626-2,168)	0,154	
Parankim ADC_{ORT} b1000	Hasta	25	1,423 (1,052-1,732)	0,204	0,19
	Kontrol	20	1,350 (1,147-1,711)	0,150	

* Bağımsız gruplar arası fark testi (Independent Samples Test).

+ $p < 0,05$ ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Malign, benign ve kontrol grubunun parankim ADC_{ORT} ortalamaları kendi aralarında da karşılaştırıldı. Malign, hasta ve kontrol grubunun parankim ADC_{ORT} değerleri arasında b500 ve b1000'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Malign, benign ve kontrol gruplarının parankim ADC_{ORT} ortalamaları.

	Grup	Ortalama (x10 ⁻³ mm ² /s)	Standart Sapma	p* ⁺
Parankim ADC_{ORT} b500	Malign	1,813 (1,310-2,301)	0,278	> 0,05
	Kontrol	1,805 (1,626-2,168)	0,154	
	Benign	1,954 (1,292-2,250)	0,268	
Parankim ADC_{ORT} b1000	Malign	1,491 (1,040-1,732)	0,249	> 0,05
	Kontrol	1,350 (1,147-1,711)	0,150	
	Benign	1,367 (1,052-1,720)	0,195	

* Tek yönlü varyans analizi testi (One Way ANOVA) ve post-hoc test (Bonferroni).

⁺ p<0,05 ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Malign nodüllerin b500 ADC_{MIN}, ADC_{ORT}, ADC_{MAKS} ortalamaları sırasıyla 1,092x10⁻³mm²/s, 1,371x10⁻³mm²/s ve 1,692x10⁻³ mm²/s olarak saptandı. Benign nodüllerin b500 ADC_{MIN}, ADC_{ORT}, ADC_{MAKS} ortalamaları ise sırasıyla 1,892x10⁻³ mm²/s, 2,176x10⁻³ mm²/s ve 2,474 x10⁻³ mm²/s idi. Malign nodüllerin b500 ADC ortalamaları istatistiksel olarak benign nodüllerin b500 ADC ortalamalarından düşüktü (p=0,000).

Malign nodüllerin b1000 ADC_{MIN}, ADC_{ORT}, ADC_{MAKS} ortalamaları sırasıyla 0,789x10⁻³ mm²/s, 1,027x10⁻³ mm²/s, 1,263x10⁻³ mm²/s olarak hesaplandı. Benign nodüllerin b1000 ADC_{MIN}, ADC_{ORT}, ADC_{MAKS} ortalamaları ise sırasıyla 1,454x10⁻³ mm²/s, 1,714x10⁻³ mm²/s ve 2,022x10⁻³ mm²/s olarak bulundu. Malign nodüllerin b1000 ADC ortalamaları istatistiksel olarak benign nodüllerin b1000 ADC ortalamalarından düşüktü (p=0,000) (Tablo 7).

Tablo 7: Malign ve benign nodüllerin ADC ortalamaları.

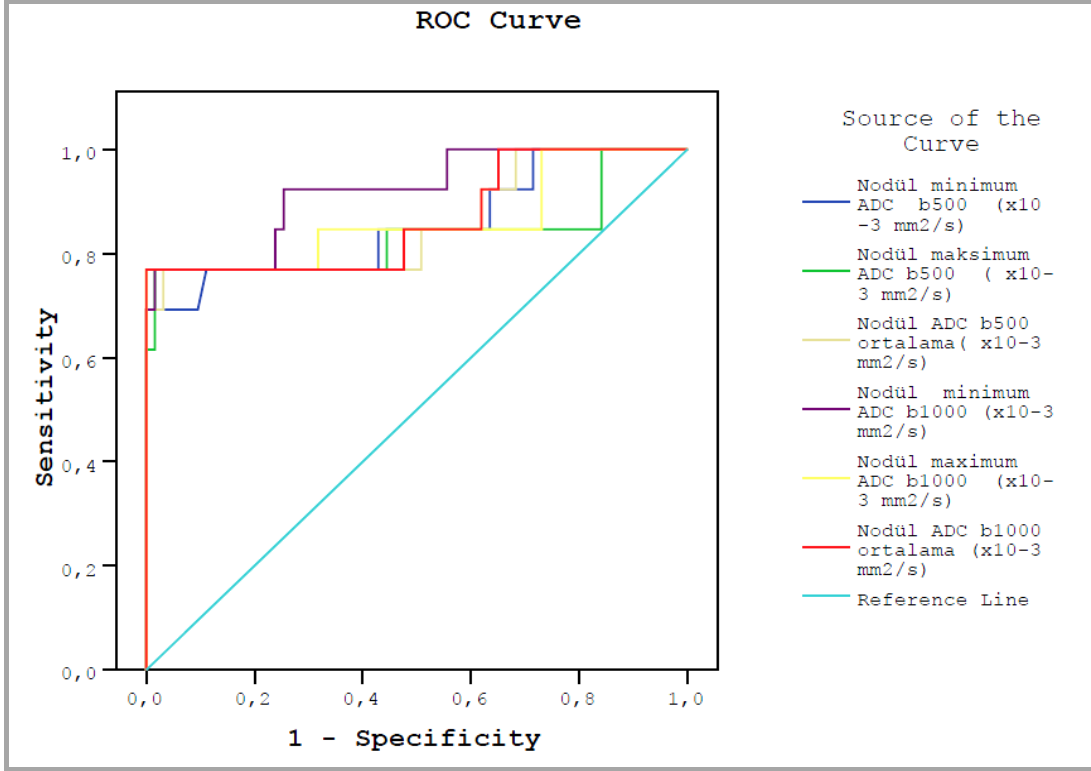
	Nodül patolojisi	Sayı	Ortalama ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Standart Sapma	p** ⁺
ADC_{MIN} b500	Malign	13	1,092 (0,481-1,995)	0,554	p= 0,000
	Benign	63	1,892 (1,273-2,560)	0,284	
ADC_{MAKS} b500	Malign	13	1,692 (0,922-2,749)	0,583	p= 0,000
	Benign	63	2,474 (1,718-3,655)	0,315	
ADC_{ORT} b500	Malign	13	1,371 (0,706-2,272)	0,545	p= 0,000
	Benign	63	2,176 (1,505-2,988)	0,285	
ADC_{MIN} b1000	Malign	13	0,789 (0,391-1,396)	0,359	p= 0,000
	Benign	63	1,454 (1,005-2,319)	0,266	
ADC_{MAKS} b1000	Malign	13	1,263 (0,663-2,133)	0,472	p= 0,000
	Benign	63	2,022 (1,468-3,375)	0,360	
ADC_{ORT} b1000	Malign	13	1,027 (0,504-1,724)	0,414	p= 0,000
	Benign	63	1,714 (1,252-2,954)	0,310	

* Bağımsız Gruplar arası fark testi (Independent Samples Test).

⁺ p<0,05 ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

b500 ve b1000’de ADC_{MIN}, ADC_{ORT} ve ADC_{MAKS} ortalamalarının malign-benign nodül ayırımında başarısını gösteren ROC eğrisi analizinde (Şekil 2) eğri altında kalan alan ADC_{MIN} b500’de 0,85; ADC_{ORT} b500’de 0,85; ADC_{MAKS} b500’de 0,83 olarak bulundu. b1000 için ise ADC_{MIN}’de 0,91; ADC_{ORT}’ta 0,87 ve ADC_{MAKS}’ta 0,86 idi.

%95 güven aralığının (CI) alt ve üst limitleri b500 ADC_{MIN}’de 0,71-0,99; ADC_{ORT}’ta 0,71-1,00 ve ADC_{MAKS}’ta 0,66-1,00 ’dı. b1000 ADC_{MIN}’de 0,82-1,00; ADC_{ORT} ’da 0,72-1,00 ve ADC_{MAKS}’ta 0,71-1,00 olarak saptandı.



Şekil 2: ADC ortalamalarının malign ve benign nodülleri ayırma başarısını gösteren ROC eğrisi analizi.

ROC eğrisi analizine göre, malign benign nodül ayırımında her b değeri için ADC_{MIN} , ADC_{ORT} , ADC_{MAKS} eşik değerleri belirlendi. Eğri koordinatlarına göre seçilen eşik değerlerde sensitivite %77, spesifite %88-100, PÖD %58-100, NÖD ise %94-95 olarak saptandı. Belirlenen eşik değerlerin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD oranları Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8: Malign benign nodül ayırımında belirlenen ADC eşik değerlerinin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD'leri.

	Eşik Değer ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
ADC_{MİN} b500	1,574	77	88	58	94
ADC_{ORT} b500	1,728	77	96	83	95
ADC_{MAKS} b500	1,910	77	98	90	95
ADC_{MİN} b1000	1,022	77	99	91	95
ADC_{ORT} b1000	1,238	77	100	100	95
ADC_{MAKS} b1000	1,455	77	100	100	95

Patolojik tanısı malign olarak bildirilen 13 nodülden 9 tanesi tiroidin iyi diferansiye karsinomları (8 papiller karsinom ve 1 folliküler karsinom) grubundandı. 4 tanesi ise tiroidin diğer malignitelerinden oluşuyordu (2 medüller karsinom, 1 az diferansiye karsinom ve 1 anaplastik karsinom).

b500 ve b1000 değerlerinde iyi diferansiye karsinomların ADC ortalamaları iyi diferansiye olmayan karsinomların ortalamalarından daha düşük olarak saptandı, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İyi diferansiye karsinomların ve diğer karsinomların ADC ortalamaları ve aralarındaki istatistiksel fark Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Tümör diferansiasyonuna göre ADC ortalamaları.

	Diferansiasyon	Sayı	Ortalama ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Standart Sapma	p* ⁺
ADC_{MIN} b500	İyi diferansiye	9	1,254 (0,611-1,995)	0,576	0,12
	Diğer	4	0,729 (0,481-1,165)	0,302	
ADC_{MAKS} b500	İyi diferansiye	9	1,814 (1,255-2,749)	0,633	0,27
	Diğer	4	1,418 (0,922-1,805)	0,379	
ADC_{ORT} b500	İyi diferansiye	9	1,501 (0,828-2,272)	0,587	0,21
	Diğer	4	1,078 (0,706-1,486)	0,320	
ADC_{MIN} b1000	İyi diferansiye	9	0,883 (0,394-1,396)	0,365	0,16
	Diğer	4	0,577 (0,391-0,978)	0,272	
ADC_{MAKS} b1000	İyi diferansiye	9	1,393 (0,912-2,133)	0,503	0,14
	Diğer	4	0,970 (0,663-1,209)	0,226	
ADC_{ORT} b1000	İyi diferansiye	9	1,138 (0,678-1,724)	0,437	0,15
	Diğer	4	0,775 (0,504-1,119)	0,254	

* Mann-Whitney U Testi.

⁺ p<0,05 ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

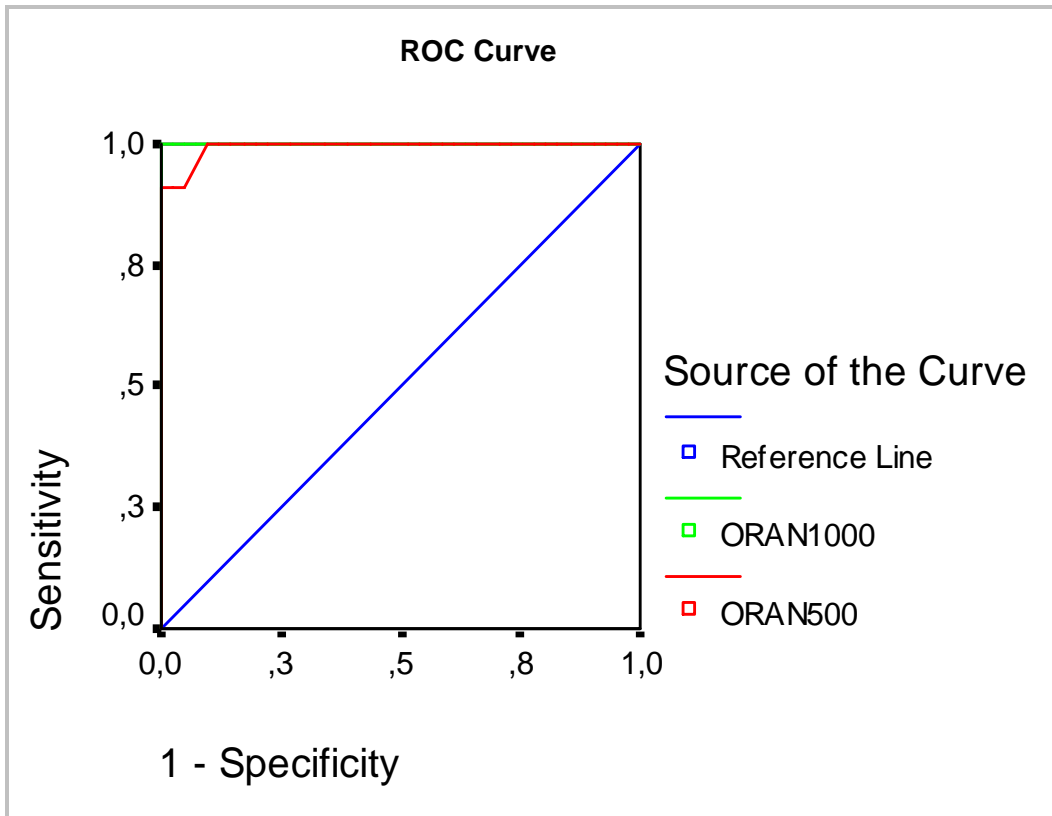
Ortalama parankim ADC'si ölçülen 25 hastada toplam 52 nodül ADC'si ölçüldü. Ölçüm yapılan 52 nodülden 11 tanesinin histopatolojik tanısı maligndi. Her nodülün ADC_{ORT} değeri, hastanın tiroid bezi parankim ADC_{ORT} değerine bölünerek nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranı hesaplandı. Bu oran malign ve benign gruplarda karşılaştırıldı (Tablo 10). Nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranı malign nodüllerde daha düşük bulundu. Malign ve benign nodüllerin b500 ve b1000'de nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000).

Tablo 10: Malign ve benign nodüllerin nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranları.

	Patolojik Tanı	Sayı	Nodül ADC _{ORT} / Parankim ADC _{ORT}	Standart Sapma	p* ⁺
b500	Malign	11	0,64 (0,35-0,98)	0,202	0,000
	Benign	41	1,25 (0,93-1,68)	0,200	
b1000	Malign	11	0,59 (0,29-0,95)	0,163	0,000
	Benign	41	1,29 (0,96-1,84)	0,199	

* Bağımsız Gruplar arası fark testi (Independent Samples Test).

⁺ p<0,05 ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 3: Nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranının malign ve benign nodülleri ayırma başarısını gösteren ROC eğrisi analizi.

Nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ oranının malign ve benign nodülleri ayırma başarısını gösteren ROC eğrisi analizinde (Şekil 3) eğri altında kalan alan b500’de 0,99; b1000’de ise 1,00 olarak bulundu. %95 güven aralığının (CI) alt ve üst limitleri ise b500’de 0,98-1,00; b1000’de ise 1,00-1,00 olarak saptandı.

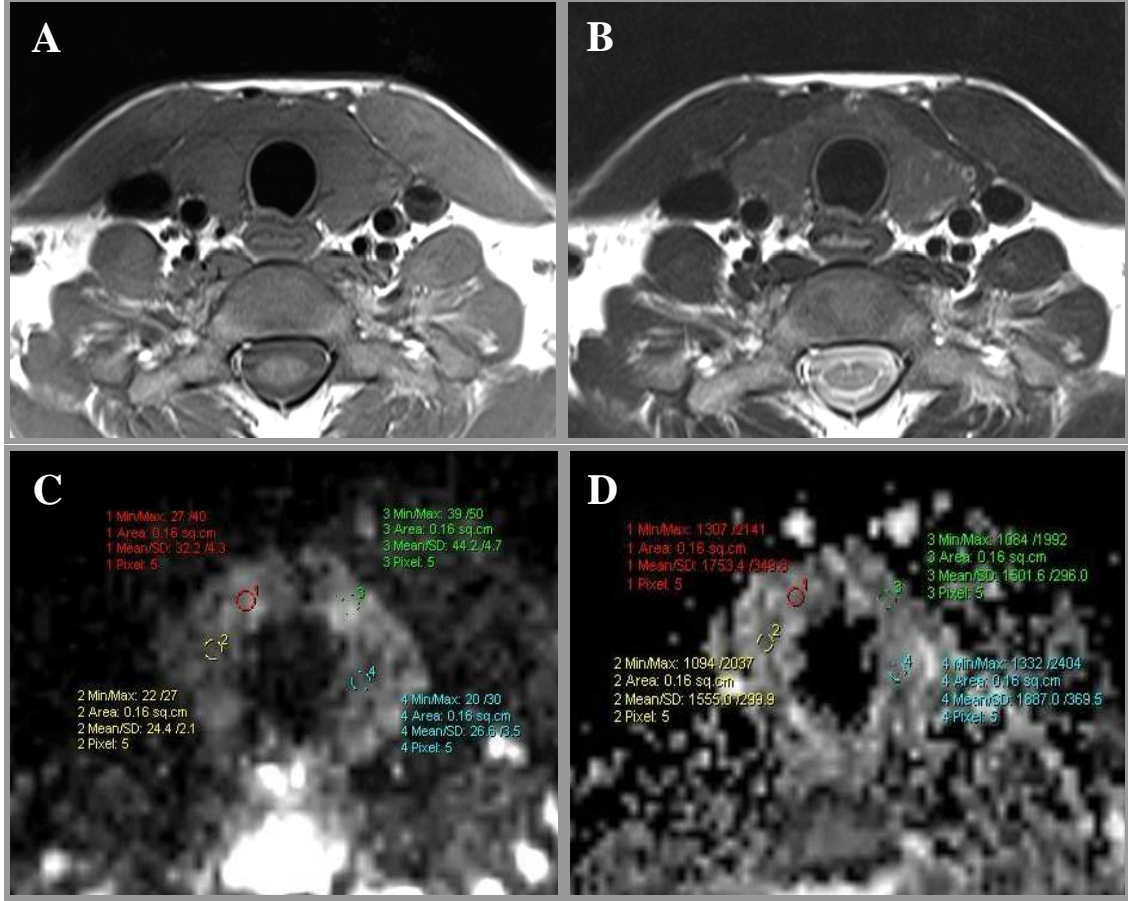
ROC eğrisi koordinatlarına göre malign benign nodül ayırımında her b değeri için nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ eşik değeri belirlendi. Bu değerlerin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD oranları Tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11: Malign benign nodül ayırımında belirlenen nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ oranı eşik değerlerinin sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD’leri.

	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
Nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ (b500)	0,98	100	92	79	100
Nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ (b1000)	0,95	100	100	100	100

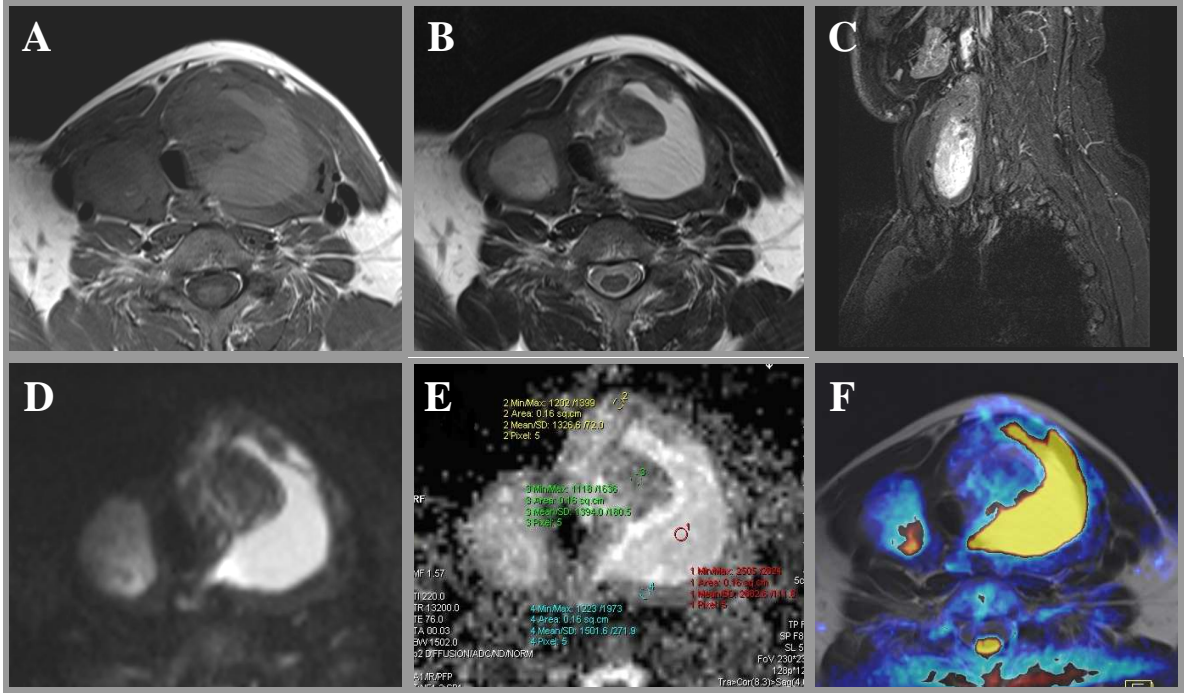
V. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU-1:



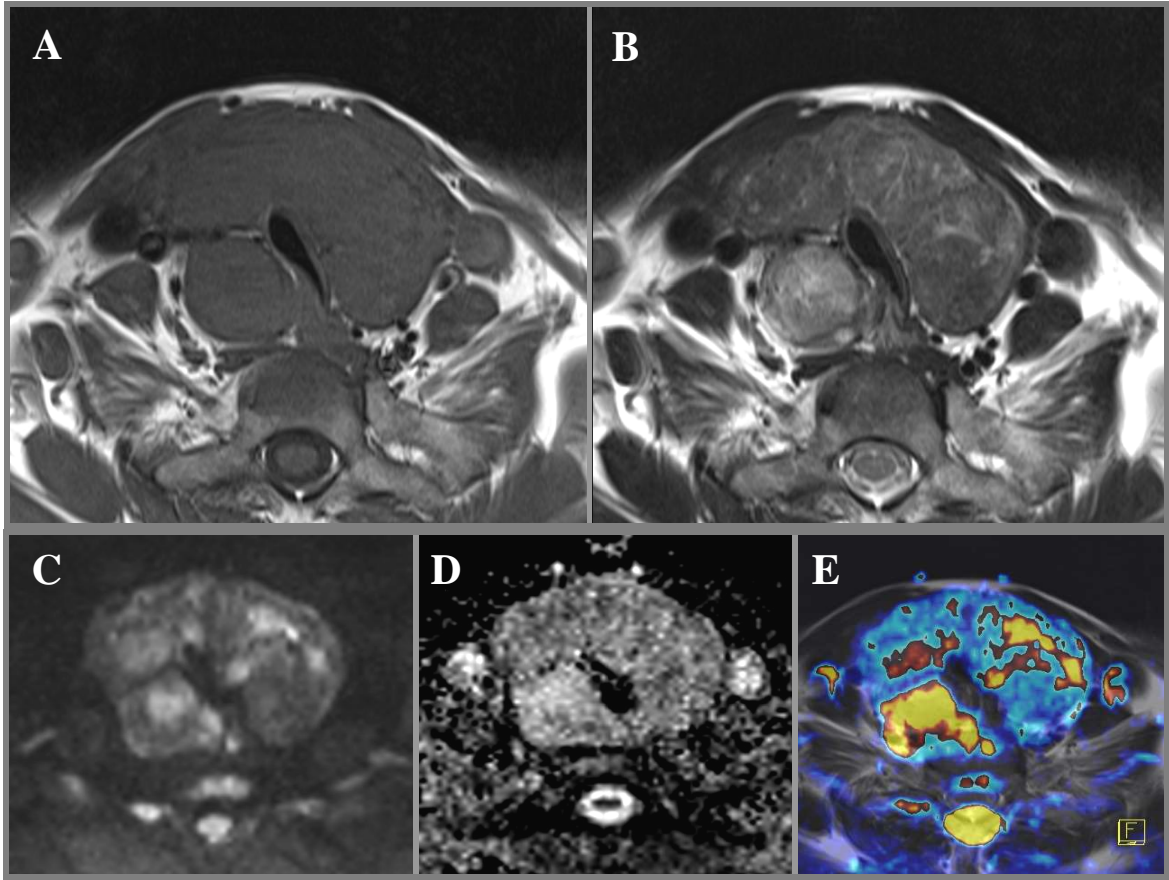
Normal bir tiroid bezinin aksiyel T1A (A) ,T2A (B) görüntüleri, b500 difüzyon ağırlıklı görüntü (C) ve ADC haritası (D) izlenmektedir. Kontrol grubunun parankim ADC değerleri hesaplanırken, tiroid bezinin en iyi görüntülediği kesitte ADC haritası üzerinden sağ ve sol loba 3'er adet en küçük standart ROI (0,16 cm²) yerleştirilerek 6 değer in ortalaması alınmıştır. Eş zamanlı olarak difüzyon ağırlıklı görüntüde de aynı alanlar otomatik olarak işaretlenmektedir.

OLGU-2:



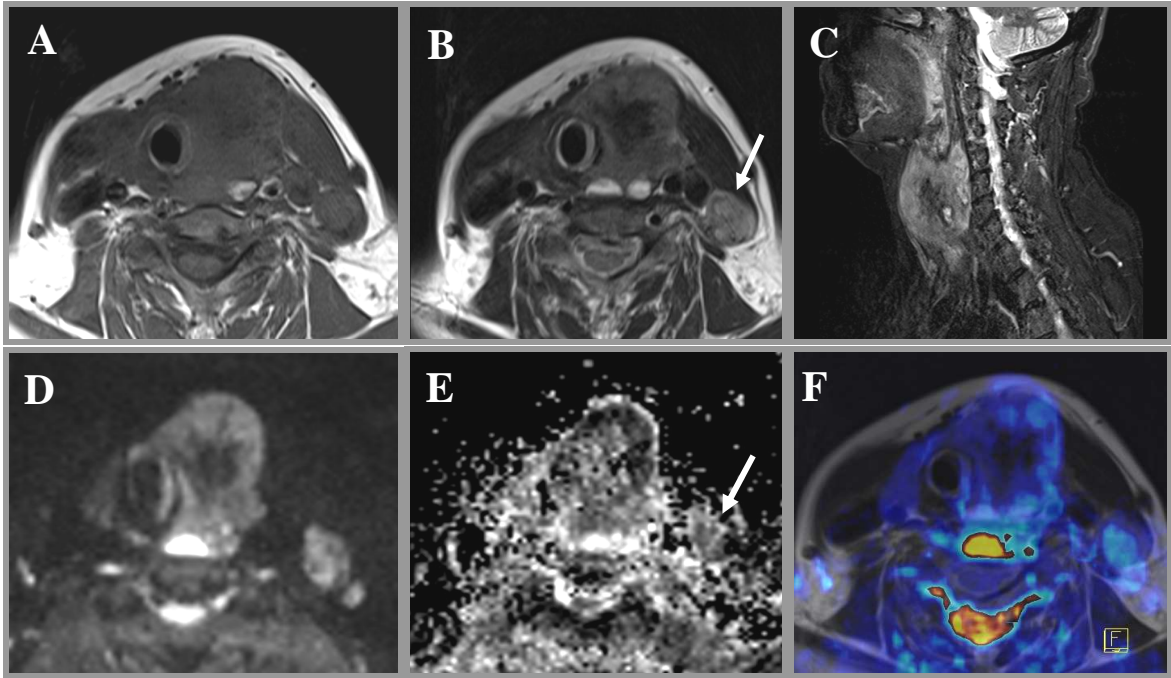
45 yaşında MNG'li erkek hastanın aksiyel T1A (A), T2A (B) görüntülerinde tiroid bezinin her iki lobunda nodüller izlenmektedir. Sol lobdaki nodülün santralinde T1A'da hafif hiperintens, T2A görüntüde belirgin hiperintens olarak izlenen kolloidal komponent mevcuttur. Nodül periferinde ise solid alanlar izlenmektedir. Sagittal STIR (C) görüntüde sol lobda kistik komponent içeren nodül görülmektedir. b1000 difüzyon ağırlıklı görüntü (D) ve ADC haritasında (E) kolloidal içerik solid komponente göre daha yüksek sinyallidir. ADC haritasında nodüllerdeki yüksek sinyal 'artmış difüzyonun' göstergesidir. Kolloidal komponentin b1000'de ADC_{ORT} değeri $2,682 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ iken solid kesimlerin ADC_{ORT} değeri $1,407 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. Kolloidal kesimden yapılan ölçümler nodül ADC değerlerini hatalı olarak yükseltebileceğinden ortalama ADC değerleri hesaplanırken sadece solid alanlardan yapılan ölçümler kullanılmıştır. T2-difüzyon füzyon görüntüde de (F) nodüllerde artmış difüzyon izlenmektedir. Nodüllerin patolojik tanısı 'hiperplastik nodül' dür.

OLGU-3:



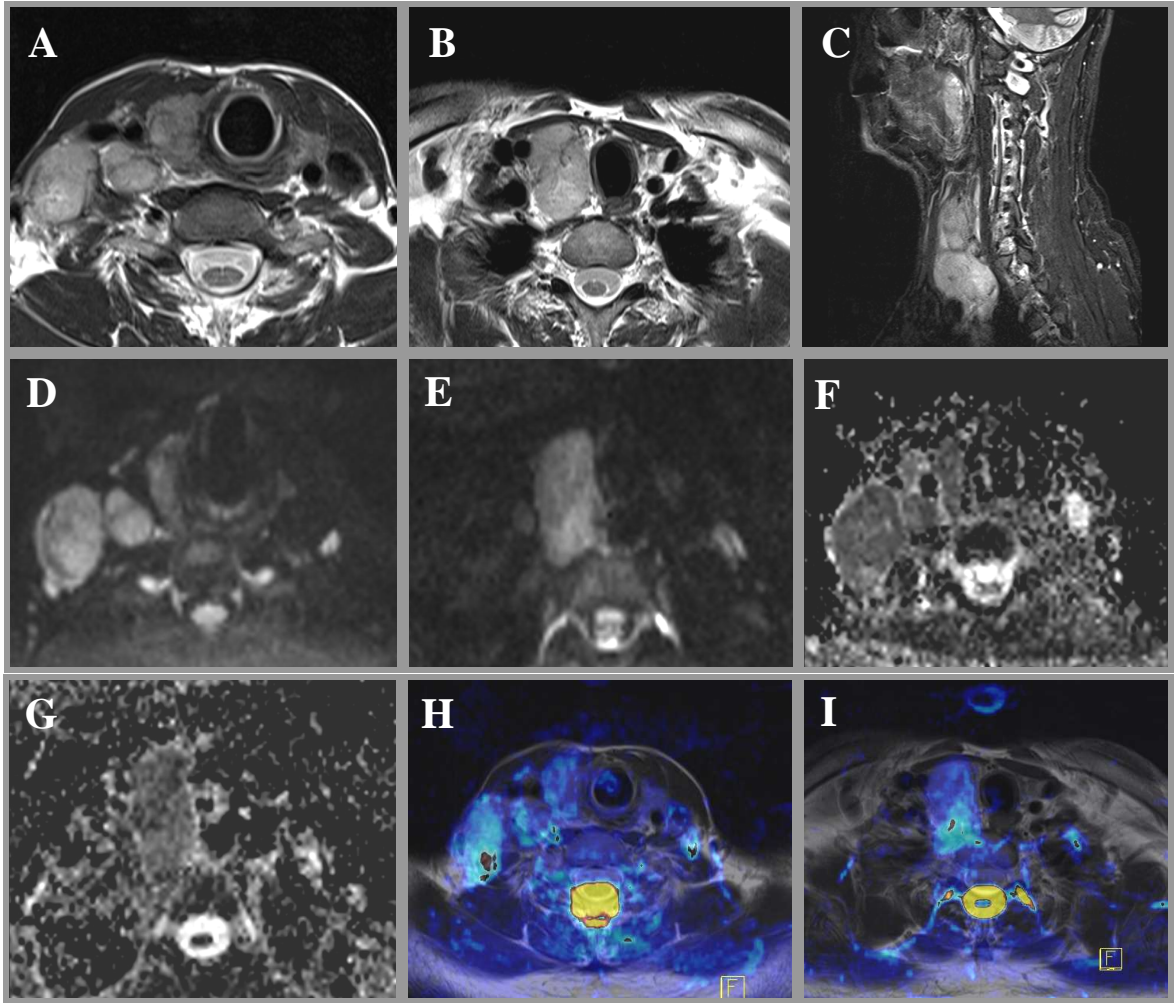
48 yaşında MNG'li erkek hastanın T1A (A) ve T2A (B) görüntülerinde tiroid bezinin her iki lobunda çok sayıda iç içe geçmiş solid nodül izlenmekte olup normal parankim seçilememektedir. b1000 DAG'de nodüllerde sinyal artışı olmaması (C) ve ADC haritasında (D) yüksek sinyal izlenmesi nodüllerde 'difüzyon kısıtlaması olmadığı' göstergesidir. Füzyon görüntüde (E) nodüllerin santralinde belirgin artmış difüzyon izlenmektedir. Nodüllerin her birinin b1000 ADC_{ORT} ortalaması b1000 için belirlenen ADC_{ORT} eşik değeri olan $1,238 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'nin üzerindedir. Her iki lobdaki nodüllerin patolojik tanısı 'hiperplastik nodül' olarak bildirilmiştir.

OLGU-4:



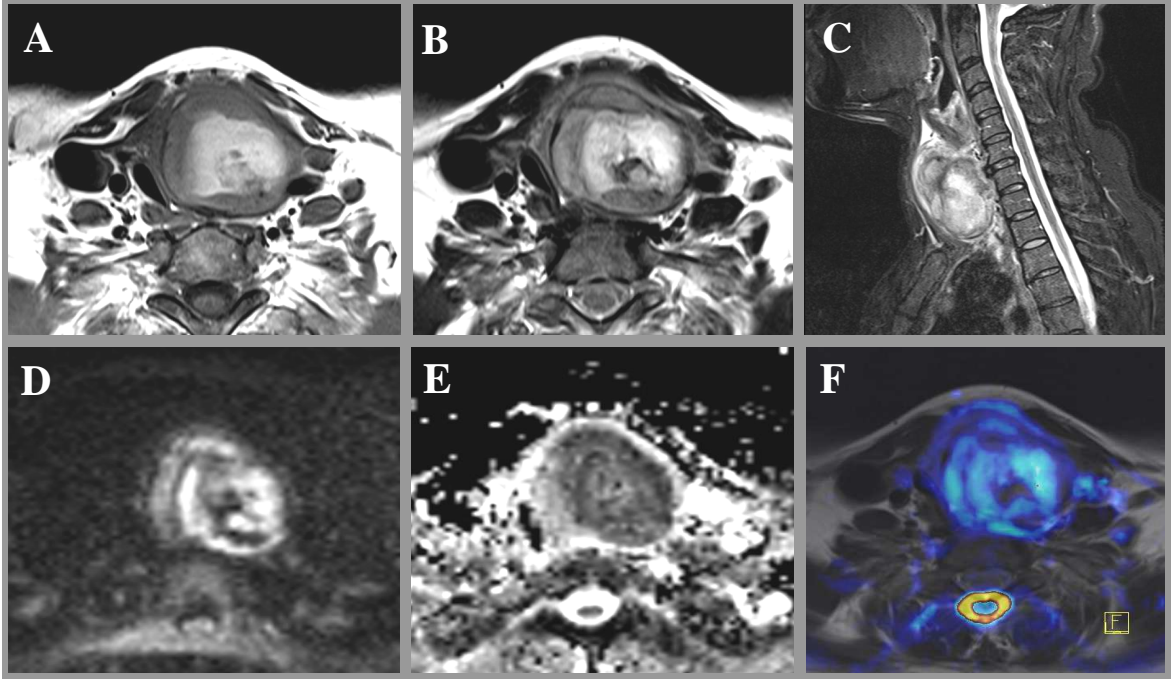
65 yaşında kadın hastanın tiroid bezi sol lobunda T1A (A) ,T2A (B) ve STIR (C) görüntülerde heterojen iç yapıda solid nodül ve solda jugular ven posterolateralinde LAP (ok) izlenmektedir. b500 DAG'de (D) nodülde ve LAP'ta artmış sinyal izlenirken ADC haritasında (E) nodülde ve LAP'ta (ok) belirgin sinyal kaybı olması kısıtlanmış difüzyon bulgusudur. Füzyon görüntüde (F) nodül periferinde ve LAP'ta kısıtlanmış difüzyon görülmektedir. Nodülün b500 ADC_{ORT} değeri $1,220 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. Tiroid parankim b500 ADC'si $2,116 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranı 0,57'dir. Patolojik tanı papiller karsinom ve lenf bezi metastazıdır.

OLGU-5:



42 yaşında erkek hastanın tiroid bezi sağ lobunda T2A görüntülerde biri intratorasik uzanımlı iki adet nodül ve sağda juguler ven posterior komşuluğunda LAP'lar izlenmektedir (A, B). Sagittal STIR görüntüde (C) sağ lobda birbirine komşu yerleşimli nodülleri görmekteyiz. b500 difüzyon görüntülerde nodüllerde yüksek sinyal göze çarpmaktadır (D, E). ADC haritalarında (F, G) ise nodüllerde ve LAP'larda belirgin sinyal kaybı mevcuttur. Füzyon görüntülerde (H, I) nodüllerde ve LAP'larda difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir. Nodüllerin b500 ADC_{ORT} değeri $0,746 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve $0,732 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. Olgunun b500'de tiroid parankim ADC_{ORT} değeri $1,951 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olup nodül ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT} oranları 0,38 ve 0,37'dir. Total tiroidektomi sonrası tanı medüller karsinom ve lenf bezi metastazıdır.

OLGU-6:



47 yaşında kadın hastanın tiroid bezi sol lobunda T1A (A) ve T2A (B) görüntüde santrali hemorajik nodül mevcuttur. Sagittal STIR görüntüde (C) nodülün düzensiz konturlu olduğu izlenmektedir. b1000 DAG'de (D) nodülde artmış sinyal ve ADC haritasında (E) nodülün santralindeki hemorajik komponentte ve periferdeki solid komponentte belirgin sinyal kaybı izlenmektedir. Füzyon görüntüde nodülde kısıtlanmış difüzyon görülmektedir (F). Periferdeki solid alanlardan ölçüm yapılarak elde edilen b1000 ADC_{ORT} değeri $0,504 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. b1000 tiroid parankim ADC_{ORT} değeri $1,724 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. Nodül $ADC_{ORT}/\text{parankim } ADC_{ORT}$ oranı (b1000'de) 0,29'dur. Tiroidektomi sonrası patolojik tanı anaplastik karsinom olarak bildirilmiştir.

VI. TARTIŞMA:

Tiroid nodüllerine genel popülasyonda sık rastlanmaktadır. Herhangi bir kişide tiroid nodülü ortaya çıkma olasılığı yaşam boyu %15'tir (95). Sonografinin yaygın kullanımı ile rastgele seçilmiş bir popülasyonda tiroid nodülü saptanma oranı %20'den %67'ye yükselmiştir. Saptanan bu nodüllerin %90-95'i benign niteliktedir. Çalışmamızda değerlendirilen 76 nodülün %82,8'i operasyon sonrası patolojik tanılara göre benign, %17,8'i ise malign karakterdedir. Literatür bilgisine göre malign nodül oranının biraz daha yüksek bulunmasının sebebi hastanemizin bir referans merkez olması ve çalışma grubunun rastgele seçilmiş bir popülasyondan oluşmamasıdır.

Tiroid nodülleri kadınlarda daha yaygın olarak görülür ve kadın/erkek oranı 1,2-4,3/1 arasında değişir (95). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun büyük çoğunluğu kadınlardan oluşmaktaydı.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde amaç nodülün benign ya da malign olduğunun saptanmasıdır. Böylelikle tiroid kanserli olguların erken dönemde yeterli tedavi alması sağlanarak hastalığa bağlı mortalite ve morbidite azaltılırken, benign nodülü olan hastalar da gereksiz cerrahi işlemlerden korunmuş olacaktır. Ne var ki halen soliter nodül nedeniyle opere olan hastaların büyük çoğunluğunda klinik olarak benign nodüllerle karşılaşmaktadır (96). Bu da tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin önemini arttırmakta ve kullanıma giren yeni görüntüleme modalitelerinin nodüllerin malign benign ayrımındaki yerini merak uyandıran bir konu haline getirmektedir.

Gri skala ve doppler USG bir nodülün radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesindeki ilk basamağı oluşturur, fakat çoğu zaman hastanın cerrahi tedaviye gidip gitmeyeceği kararının verilmesi başka yöntemleri de gerektirir. USG eşliğinde yapılan İİAB, nodülleri sitolojik bazda değerlendirme olanağı nedeniyle günümüzde en geçerli kabul edilen inceleme tekniğidir. Ancak birçok faktöre bağlı olarak İİAB'nin güvenilirliği düşebilir. Sitopatoloğun deneyimi oldukça kritik bir öneme sahiptir. Birden çok nodül varlığında şüphelenilen nodülden İİAB yapılması güçleşebilir. Yetersiz sitolojik bulgular ek tanısal yöntemleri ya da cerrahiye gerektirebilir. Bunların yanında invaziv bir yöntem olması,

nodüllerin değerlendirilmesinde daha güvenilir ve non invaziv ileri görüntüleme yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Literatürde, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde MRG'nin kullanımına dair kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu son 10 yıla ait olup ilk çalışmalar kontrastlı MRG uygulamalarını içermektedir (97, 98). DAG'nin tiroid nodüllerinin karakterizasyonundaki rolü ise son birkaç yıldır araştırılan oldukça yeni bir konudur.

Difüzyon, su moleküllerinin gelişigüzel mikroskopik hareketidir. Difüzyonun ölçülmesi günümüzde difüzyon ağırlıklı MRG ve ADC ölçümleri ile mümkündür. Bu, esasında dokunun fizyolojik durumunun 'in vivo' olarak görüntülenmesidir.

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

Genel olarak biyolojik dokulara ait ADC değerlerinin hem difüzyonu hem de perfüzyonu yansıttığı kabul edilir. Çünkü bir voksel seviyesindeki rastgele hareketler hem suyun moleküler difüzyonunu hem de perfüzyondan kaynaklanan mikrosirkülasyonu içerir. Yüksek b değerleri kullanıldığında, perfüzyonun ADC değerine katkısı belirgin olarak azalır çünkü kapiller perfüzyon, suyun difüzyonundan çok daha hızlıdır. Yani yüksek b değerlerinde ADC üzerinde 'yavaş difüzyon komponentleri' hakimdir. Yüksek b değerlerinin dezavantajı ise görüntülerdeki belirgin düşük sinyal/gürültü oranıdır (99).

DAG'nin ilk uygulamaları erken dönem serebral iskeminin görüntülenmesi üzerine olmuş ve bu alanda neredeyse standart tanısal yaklaşım haline gelmiştir (100). DAG daha sonra yumuşak doku patolojilerinin ve kemik iliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde intraabdominal yapıların özellikle karaciğer ve böbrek malign-benign lezyonlarının ayırımında yaygın olarak kullanılmaktadır (101). Son yıllarda

DAG'nin baş boyun bölgesinde kullanımıyla konusundaki çalışmalar da hız kazanmıştır. Eida ve ark. benign ve malign tükruk bezi tümörlerinin ADC değerlerinin karşılaştırdıkları bir çalışmada ADC haritaları ile tümörlerin malign benign ayrımının yapılabileceğini belirtmişlerdir (102). Razek ve ark. servikal lenfadenopatili hastalarda lenf bezlerinin malign benign ayrımında DAG'nin yararlı bir teknik olduğu sonucuna varmışlardır (103).

Tiroid nodüllerinin DAG ile değerlendirilmesine ilişkin ilk çalışma 2008 yılında yayınlanmıştır (9). Bu çalışmada Razek ve ark. soliter tiroid nodüllü toplam 63 hastayı DAG ile değerlendirmiş ve bulguları histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak malign nodüllerin ADC ortalamalarının benign nodüllerden anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişler ve DAG'yi tiroidin benign malign nodüllerinin ayrımında kullanılabilir güvenilir bir yöntem olarak tanımlamışlardır (9). Bu referans çalışmadan bir yıl sonra Bozgeyik ve ark. 93 nodülün ADC değerlerini İİAB sonuçları ile karşılaştırmış ve malign nodüllerin ADC ortalamalarının benign nodüllerden daha düşük olduğunu saptamışlardır (105). Bu çalışmalar 1,5T MRG sistemlerinde yapılmıştır. Bu sonuçlardan farklı olarak Schueller ve ark. 1T MRG sisteminde yaptıkları çalışmada, benign nodüllerin ADC değerlerini malign nodüllerden daha yüksek bulmuşlardır (90).

Çalışmamız tiroid nodüllerinin 3T MRG'de DAG ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Güçlü manyetik alanların en önemli avantajı artmış sinyal gürültü oranıdır. Ancak 3T MRG sisteminin, DAG'de avantaj sağlayıp sağlamadığı henüz kesinlik kazanmamış bir konudur. Güçlü manyetik alanlar yüksek sinyal gürültü oranları nedeniyle yüksek b değerlerinin kullanımına olanak sağlamakta, bu da difüzyonun sensitivitesini arttırmaktadır. 3T MRG'de 3000, 4000 gibi çok yüksek b değerleri kullanılarak başarılı sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar mevcuttur (86). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda 3T MRG'de 1,5T'ye göre hayalet (ghost) artefaktının fazla görüldüğü, imaj keskinliğinin daha az olduğu belirtilmektedir (51, 54, 122).

Su proton yoğunluğu farklı dokularda ve aynı dokunun farklı kompartmanlarında değişkenlik gösterir. Bu nedenle normal dokuların ADC değerleri de değişkenlik göstermektedir. Srinivasan ve ark. 3T MRG ile b800 değerinde baş boyun yapılarının ADC değerlerini inceledikleri çalışmada normal parotis bezinin ADC'sini $0,945 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulurken, submandibuler bezin belirgin olarak daha yüksek ADC değerlerine

($1,321 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) sahip olduğunu belirtmişlerdir (104). Aynı çalışmada normal tiroid bezi parankim ADC'si b800'de $1,813 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuş olup, 3T MRG de normal tiroid bezinin ADC değerlerini belirten tek çalışmadır. Çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun tiroid parankim ADC_{ORT} değeri b500'de $1,805 \pm 0,154 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; b1000'de ise $1,350 \pm 0,150 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak saptanmıştır. b500 değerinde elde ettiğimiz sonuç, Srinivasan ve ark.'nın b800 değerinde elde ettikleri sonuçla uyumlu olsa da kullanılan b değerleri farklı olduğundan karşılaştırma yapmak uygun değildir. Bozgeyik ve ark.'nın 1,5T MRG'de yaptıkları çalışmada ise normal tiroid bezinin parankim ADC'si b300'de $1,46 \pm 0,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bildirilmiştir (105). Bu çalışmada, kullanılan b değeri daha düşük olmasına rağmen tiroid parankim ADC ortalaması bizim ve Srinivasan ve ark.'nın belirlediği ortalama dan daha düşük bulunmuştur. Aynı yapıların farklı manyetik alan gücüne sahip MRG sistemlerinde ADC değerlerinin değişip değişmediğine dair literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Dale ve ark.'nın yaptıkları çalışma olup, bu çalışmada karaciğer parankim ADC'si, aynı b değerleri kullanılarak, 3T'de 1,5T'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dalak ve pankreas parankim ADC değerlerinde ise değişiklik saptanmamıştır (106). Tiroid bezinin parankim ADC'sinin 3T'de 1,5T'ye göre nasıl değiştiğini gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Teknik olarak, DAG'nin en büyük sıkıntılarından biri, kullanılan otomatik tekniklere rağmen, ölçüm yöntemine bağlı olarak ADC değerlerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası farklılık gösterebilmesidir. Bu nedenle çalışmalarda ADC ölçümlerinin kalite kontrolü açısından hasta gruplarının hastalıktan etkilenmemiş dokularından yapılan ADC ölçümleri kendi aralarında ve varsa kontrol grubu ile karşılaştırılmaktadır (107). Nodüler bir tiroid bezinde nodülsüz ve normal sinyal özelliklerinde izlenen parankim alanlarından yapılan ADC ölçümlerinin, parankimi etkileyen başka bir patoloji mevcut değil ise normal bir tiroid bezinin parankim ADC'si ile benzerlik göstermesi beklenir. Bunun nedeni bez parankiminin primer patoloji olan nodülden etkilenmemiş olmasıdır. Çalışmamızda, hasta grubunun tiroid bezinin nodülsüz alanlarından ölçülen normal parankim ADC_{ORT} ortalaması ile kontrol grubunun parankim ADC_{ORT} ortalaması arasında, b500 ve b1000 değerlerinin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Malign, benign ve kontrol grubunun tiroid parankim ADC_{ORT} değerlerini karşılaştırdığımızda da üç grup arasında fark olmadığını görmekteyiz (Tablo 6). Bu karşılaştırma aynı zamanda ADC

verilerinin güvenilirliğinden emin olmamızı sağlamakta ve ileri safhada anormal verilerle normal değerlerin karşılaştırılmasını sağlamaktadır.

Çalışmamıza benzer şekilde, Bozgeyik ve ark. hasta grubunun 'normal görünen' parankim alanlarından hesaplanan ADC ortalamaları ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun tiroid parankim ADC ortalamalarını karşılaştırmış, iki grup arasında arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (105). Bu nedenle hasta grubunun tiroid parankim ADC değerlerinin de kontrol grubu gibi referans olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir. Ancak tiroid parankim ADC'sinin tiroiditlerde veya Graves hastalığında normal popülasyondan farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Tezuka ve ark. Hashimoto, subakut tiroidit ve Graves hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada Graves hastalarının parankim ADC'sini diğer iki gruptan yüksek bulmuşlardır (10). Bu nedenle hasta grubunun tiroid parankim ADC'si ile normal tiroid parankim ADC'si karşılaştırılırken, MRG de 'normal görünen' bir alanda parankimi diffüz ya da lokal olarak etkileyen nodül dışı bir patolojinin olup olmadığı bilgisi önem kazanmaktadır. İİAB hastada ek bir parankim patolojisi olup olmadığı bilgisini veremeyeceğinden İİAB sonuçlarının referans olarak kullanıldığı bir çalışmada hasta grubunun parankim ADC ortalamalarının, normal grubu yansıtmıyor olabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda parankim ADC'si ölçülen 25 hastanın hiçbirinde patolojik sonuçlara göre tiroidit ya da Graves hastalığı mevcut değildi. O yüzden karşılaştırmanın aslında 'normal görünen' parankim alanlarından değil patolojik olarak da normal olduğu bilinen parankim alanlarından elde olunan ADC değerleriyle yapıldığı söylenebilir. Bu nedenle çalışmamızdaki hasta grubunun parankim ADC değerlerinin de tiroid bez parankimi için referans olarak kabul edilebileceğini söyleyebiliriz.

Nodül ADC ortalamalarının hesaplanmasında, ölçüm alanlarının nodülün kistik kompartmanlarına denk gelmemesine dikkat edilmelidir. Bunun nedeni kistik alanlardaki su protonlarının solid alanlara göre nispeten daha serbest difüzyon göstermesi nedeniyle ADC değerlerinin yüksek olmasıdır. Kistik alanların ADC değerlerinin yüksekliği kistin içeriği ile ilgili olarak değişkenlik gösterir. Kolloid gibi yüksek protein içeriğine sahip ve visköz sıvılarda proton mobilitesi azalacağından ADC nispeten daha düşük bulunabilir (110). Kistik dejenerasyon non neoplastik nodüllerde çok daha sık görülmesine rağmen malign nodüllerde de görülebilir. Papiller karsinomların büyük bir kısmının kistik

dejenerasyona uğradığı bilinmektedir, folliküler kanserlerde kistik dejenerasyon izlenebilmektedir. Bu durum, özellikle malign nodüllerde kistik alanlardan yapılan ölçümlerin hatalı olarak yüksek çıkmasına yol açar. Razek ve ark.'nın çalışmasında kistik nodüllerin diğer tüm benign nodüller arasında en yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bulunmuş, bu sebeple solid-kistik komponentler içeren nodüllerin ADC ortalamasının yükselmemesi amacıyla ölçümlerin nodülün solid kompartmanından yapılması gerektiği belirtilmiştir (9).

Nodülün içerisindeki hemorajik alanlar da ADC değerlerinin yanlış hesaplanmasına sebep olabilir. Razek ve ark. çalışmalarındaki benign bir nodülün hemorajik olması nedeniyle ADC değerlerinin düşük olarak hesaplandığını ve nodülün hatalı bir şekilde malign olarak yorumlandığını belirtmişlerdir (9). Bu sebeple çalışmamızda, ADC haritaları T1A ve T2A görüntülerle korele edilerek ROI'nin hemorajik alanlara denk gelmemesine dikkat edilmiştir.

ADC ölçümünde dikkat edilmesi gereken başka bir nokta da nodülün periferik kesimlerinde parsiyel volüm etkisinin daha belirgin olmasıdır. Bu nedenle ölçümün, nodülün en periferik kesiminden yapılmaması uygun olacaktır. Bunun dışında MR çekiminden kısa bir süre önce nodüle İİAB uygulanmış olması nodülün difüzyon ağırlıklı görüntülerinde suseptibilite artefaktına yol açacağından İİAB ile MRG arasında belli bir süre olması gerektiği belirtilmektedir (90). Bu durum göz önünde bulundurularak üç haftadan kısa bir süre önce tiroid bezine İİAB yapılmış olan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Parankim ve nodül ADC ortalamaları (Tablo 5, 6, 7) incelendiğinde, b1000'de elde olunan ortalama değerlerin, b500'de elde olunan ortalama değerlere göre düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgu, DAG konusundaki literatür bilgileriyle uyumlu olup, düşük b değerlerinde T2 parlama etkisinin ve intravoksel perfüzyon etkisinin daha belirgin olmasına bağlıdır. Başka bir deyişle düşük b değerlerinde perfüzyon bilgisinin daha yüksek olması nedeniyle ADC değerleri yükselmektedir (108). DeLano ve arkadaşları beyin parankiminin ADC değerleri üzerine yaptıkları bir çalışmada, b değerinin 1000'den 3000'e çıkarılmasıyla ADC değerlerinin %30-35 oranında düşüş gösterdiğini belirtmişlerdir (109).

Çalışmamızda, 13 malign nodülün b500 ve b1000 değerlerinde ADC_{MIN} , ADC_{ORT} , ve ADC_{MAKS} ortalamaları, klinik olarak benign davranış gösteren 63 nodülün ADC ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 7). Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonuç, malign nodüllerin fizyopatolojisi ile açıklanabilir. Sitolojik olarak malign nodüller büyük, oval ve irregüler çekirdekli, egzantrik ve çoğunlukla birden çok mikro nükleol içeren, intranükleer oluklar ve psödoinklüzion cisimleri barındıran hücrelerden oluşurlar. Bu intraselüler yoğunluk artışı ile sonuçlanır (111). Malign dokular genel olarak hiperselülarite gösterirler. Hücre dizilimi bozuk ve düzensizdir. Bu da ekstraselüler mesafenin azalmasına neden olur. Suyun rastgele difüzyonu intrasitoplazmik organeller, dokudaki makromoleküller, intakt hücre membranları ve interselüler bağlantılar tarafından engellenir. Yani difüzyon kapasitesi bu 'difüzyon bariyerleri' ile kısıtlanır (112). Genel olarak tümörler, kontrolsüz ve anormal hücre artışı nedeni ile artmış difüzyon bariyerlerine sahiptirler. Bu da ADC değerlerinin düşmesine sebep olur. Benign davranış sergileyen nodüllerde ise, malign nodüllerden daha yüksek oranda kolloid ve kandan oluşan kistik dejenerasyon alanları mevcuttur. Selüler proliferasyon beligin değildir. Bu da intra-ekstraselüler mesafenin ve dolayısıyla difüzyonun artışı ile sonuçlanır. Farklı manyetik alan sistemleri ve farklı b değerleri kullanılmış olsa da daha önce yapılmış iki çalışmanın ve çalışmamızın ortak sonucu, malign nodüllerin benign nodüllerden anlamlı derecede düşük ADC değerlerine sahip olduğudur (9, 105).

Çalışmamızda b500 değerinde 13 malign nodülün ADC_{ORT} ortalaması $1,371 \pm 0,545 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 63 benign nodülün ADC_{ORT} ortalaması ise $2,176 \pm 0,285 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak saptanmıştır. Razek ve ark.'nın referans çalışmasında, aynı b değerinde, 7 malign nodülün ADC ortalaması $0,73 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 56 benign nodülün ADC ortalaması ise $1,8 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bulunmuştur (9). Çalışmamızdaki ADC ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi her iki grup için, değerlendirdiğimiz nodül sayısının fazla olmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Razek ve ark.'nın çalışmasında benign grubun içerisinde adenomların da yer alıyor olması benign grubun ADC değerlerini değiştirmiş olabilir. Etkisi tam olarak bilinmese de çalışmaların farklı manyetik alanlarda yapıldığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda b500 ve b1000 değerlerinde ADC_{MIN} , ADC_{ORT} , ve ADC_{MAKS} ortalamalarının malign-benign nodül ayırımıdaki başarısını gösteren ROC eğrisi çizilmiş ve eğri koordinatlarına göre eşik değerler belirlenmiştir. b500'de ADC_{ORT} eşik değeri $1,728 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, b1000'de ise $1,238 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur. Razek ve ark.'nın yaptığı çalışmada b500'de saptanan eşik değer $0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir (9). Malign ve benign nodül ADC_{ORT} ortalamalarının daha yüksek olması nedeniyle, elde ettiğimiz eşik değer referans çalışmada saptanan değerden yüksektir.

b500 ve b1000'de malign ve benign nodüllerin ADC_{MIN} , ADC_{ORT} , ve ADC_{MAKS} ortalamalarına göre belirlenen eşik değerlerin sensitivitesi tüm gruplar için %77 olup, spesifite %88-100 arasında değişmektedir. Sensitivite oranları nispeten düşük bulunmuştur. Sensitivitenin %77 olması, belirlenen eşik değerde 100 malign nodülün 23'ünün benign olarak yorumlanabileceği anlamına gelmektedir. b500 ve b1000 değerlerinde malign ve benign grubun ADC değerlerinin oldukça geniş bir değer aralığı göstermesi ve malign grupla benign grubun ADC değerlerinde çakışma (overlap) olması sensitivitenin nispeten düşük bulunmasına yol açmaktadır. Bozgeyik ve ark. da malign nodüllerle benign nodüllerin ADC değerleri arasındaki çakışmayı, DAG'nin bir limitasyonu olarak belirtmişlerdir (105).

b500 ve b1000 değerlerinde ADC ortalamalarının benign ve malign nodülleri ayırma başarısını belirten ROC eğrisi analizine göre (Şekil 2) eğri altında kalan alan oranlarının b1000 değerlerinde b500 değerlerine göre daha yüksek olduğu, belirlenen eşik değerlerde spesifite ve PÖD oranlarının daha yüksek olduğu izlenmektedir (Tablo 8). Tablo 7 incelendiğinde, b değerinin 500'den 1000'e çıkmasıyla nodüllerde oluşan ADC değeri kaybının malign ve benign grupta farklı olduğu görülmektedir. Malign nodüllerin ADC değerleri daha fazla düşüş göstermiş ve benign grupla malign grup arasındaki fark daha belirgin hale gelmiştir. Bunun nedeni hala tam olarak bilinmese de, bu sonuç yüksek b değerlerinde perfüzyonun etkisinin azalmasına ve düşük difüzyon hızlarının önem kazanmasına bağlı olabilir (115). Bu bulgularla, b1000 değeri kullanılarak yapılan ADC ölçümlerinin b500 değerine göre daha başarılı sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz. b1000 ADC_{MIN} , ADC_{MAKS} ve ADC_{ORT} ortalamalarının tümü malign ve benign nodülleri ayırmada başarılı bulunmuş olup, ADC_{MIN} değerlerinin eğri altında kalan alan oranı daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatürde de yüksek b değerlerinin malign tümörleri ayırtetme gücünün daha yüksek olduğunun bildiren çalışmalar mevcuttur (51, 116). Ancak yüksek b değerlerinde görüntü distorsiyonu etkisi daha belirgin hale gelmektedir. 3T MRG'de kafa tabanı ve baş boyun bölgesinin ekoplanar görüntüleme ile değerlendirilmesinde geometrik distorsiyonlar şeklinde suseptibilite varyasyonlarının ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu distorsiyonların paralel görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile azaltılabileceği belirtilmektedir (56). Bizim çalışmamızda da b1000 değerinde ADC haritalarında geometrik distorsiyon daha fazla görülmüş ancak geometrik distorsiyona bağlı yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle çalışmadan çıkarılan hasta olmamıştır.

İyi diferansiye tiroid karsinomları (papiller ve folliküler karsinom) diğer tiroid malignitelerinden çok daha iyi prognoza sahip olmaları bakımından farklıdır ve tüm tiroid malignitelerinin %90'ını oluştururlar. Çalışmamızda malignite tespit edilen 13 hastanın 9'unda (%69) tiroidin iyi diferansiye karsinomu saptanmıştır. Bu oranın literatür bilgisine göre düşük olmasının sebebi muhtemelen hasta sayısının az olmasıdır. Diğer 4 malign nodül ise medüller (2 adet), az diferansiye ve anaplastik karsinom olarak saptanmıştır. Beyin tümörlerinde yapılan difüzyon çalışmalarında tümör grade'i arttıkça ADC değerlerinin düştüğü belirtilmektedir. Bu, tümör grade'i arttıkça selülaritenin de artmasına bağlanmaktadır (52, 107). Çalışmamızda iyi diferansiye tümörlerin ADC ortalamaları, diğer gruptan yüksek bulunmuş, ancak bu iki grubun ADC ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum az sayıda nodülün karşılaştırılmış olmasına bağlı olabileceği gibi medüller anaplastik ve az diferansiye karsinomlarda patolojik olarak saptanan nekroz alanlarının ADC değerlerini etkilemesine bağlı olabilir. Canlı tümör alanları yüksek selülarite gösterirler. Bu hücreler intakt bir hücre membranına sahip olup ekstraselüler alandaki su moleküllerinin hareketini kısıtlarlar ve düşük ADC değerlerine sebep olurlar. Bunun tersi olarak, hücre nekrozu membran geçirgenliğini artırarak su moleküllerinin serbest hareketine izin verir ve ADC değerlerinde artışa neden olur (53). Bu bilgi tümörlerinin tedavi sonrası yanıtının belirlenmesinde DAG'nin kullanılmasını sağlamaktadır.

Çalışmamızda malign nodüllerin ADC ortalaması benign nodüllerden anlamlı olarak düşük bulunsa da her iki grubun ADC ortalamaları arasında belirgin çakışma olduğu göze çarpmaktadır. Bu malign ve benign nodüllerin içerdiği kistik, nekrotik komponentlere,

kalsifikasyona ve selülariteye bağı olduğu kadar, difüzyonun içinde bulunduğu ortamın in vivo şartlarından etkilenen bir mekanizma olması ile de ilgilidir. Çalışmamız esnasında, ADC ölçümlerini yaparken, sadece benign ve malign nodülü olan hasta gruplarının nodül ADC değerlerinin değil, kontrol ve hasta grubunun parankim ADC ortalamalarının da geniş bir değer aralığı gösterdiğini fark ettik. Yani normal bir dokunun difüzyonu bile, difüzyonu etkileyen in vivo faktörlere bağı olarak kişiye özel değişkenlik göstermektedir. Bu, su proton yoğunluğunun dokunun mikroyapısına ve fizyolojisine bağı olarak değişmesi nedeniyledir. Bu durumda aslında daha geçerli olabilecek yöntem farklı popülasyonlarda belirlenen eşik değerlere göre değil internal referans noktalarına göre difüzyonun artmış veya azalmış olduğuna karar verilmesidir. Bunun için nodülün içinde bulunduğu ortamın, yani hastanın kendi tiroid bezinin difüzyon kapasitesi internal referans noktası olarak belirlenerek nodül difüzyonunun bu noktaya göre artmış veya azalmış olduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Tiroid bez parankimi homojen bir yapıda olduğundan normal bir parankim alanından yapılan ADC değerlerinin tiroid bezini genelinin difüzyon özelliklerini yansıttığı düşünülebilir. Bu amaçla, nodülün ADC ortalaması tiroid bezinin nodülsüz alanlarından yapılan ölçümlerle elde olunan parankim ADC ortalamasına bölünerek bir 'ADC oranı' elde edilmiştir.

Arvinda ve ark. farklı gradelerdeki gliomların DAG ve perfüzyon MRG bulgularını araştırdıkları bir çalışmada da bu yöntemin benzerini uygulamıştır. Bu çalışmada tümörlerin ADC değerleri karşı lobun normal parankim ADC değerine bölünerek bir 'ADC oranı' hesaplanmış ve bu yolla varyasyonların standardize edildiği belirtilmiştir. ADC oranı yüksek grade gliomlarda düşük grade gliomlara göre daha düşük saptanmıştır (107).

Çalışmamızda b500 ve b1000 değerlerinin ikisinde de, malign nodüllerin nodül $ADC_{ORT}/parankim ADC_{ORT}$ oranları benign nodüllerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 10). Dikkat çeken bulgu ise ADC ortalamalarını karşılaştırırken sıkıntı yaşadığımız durumdan farklı olarak en yüksek en düşük değerler de göz önünde bulundurulduğunda gruplar arasında neredeyse hiç çakışma olmamasıdır. Bunun anlamı, bir nodül 'tiroid parankimine göre' difüzyon kısıtlılığı gösteriyorsa, o nodülün malign olma olasılığının çok yüksek olduğudur.

Nodül $ADC_{ORT}/parankim\ ADC_{ORT}$ oranının malign-benign nodül ayırımındaki gücünü gösteren ROC eğrisi analizinde (Şekil 3) eğri altında kalan alan b500 için 0,99; b1000 için ise 1 olarak bulunmuştur. Eğriye göre belirlenen eşik değerlerde sensitivite b500 ve b1000 değerlerinin her ikisinde de %100 olarak bulunmuştur. Yani malign nodüllerin tümünün ADC oranı b500’de 0,98 ve altında, b1000’de ise 0,95 ve altındadır. Spesifite ise b500 değerinde %92’dir. Bunun nedeni 3 benign nodülün ADC oranının 0,98’in altında olmasıdır. Ancak bu nodüllerin de ADC oranı 0,93 ve üzerinde olup malign nodüllerin b500 ADC oranı ortalamasından belirgin derecede yüksektir. b1000 değerinde spesifite ise %100 olarak saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre, tiroid nodüllerinin malign ve benign ayırımında DAG’de nodül $ADC_{ORT}/parankim\ ADC_{ORT}$ oranının kullanılması oldukça sensitif ve spesifik bir yöntem olarak gözükmektedir. Bu yöntemin sınırlılığı ise salim tiroid parankiminin ölçülmesinin zor olabileceği MNG olgularıdır. Nitekim araştırmamızda 5 MNG olgusunda nodül dışı parankim alanı mevcut olmadığından ölçüm yapılamamıştır. Bunun dışında tiroid parankimini etkileyen tiroidit ya da Graves hastalığı ve nodül birlikteliğinde nodül ADC/parankim ADC oranının nasıl değişeceği araştırılmalıdır.

Çalışmamızda limitasyonlar mevcut olup bunlardan ilki kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubundan daha düşük olmasıydı. ADC değerlerinin yaşla değişebileceği bilindiğinden ADC değerleri karşılaştırılan grupların homojen bir yaş dağılımına sahip olması daha uygun olacaktır. Benign grubun sadece hiperplastik nodüllerden oluşması ve tiroidin adenom, tiroidit gibi iyi huylu nodüllerinin incelenememesi diğer bir limitasyondur. Bunun dışında, tiroidit ya da graves hastalığı ve nodül birlikteliğinde nodül ADC/parankim ADC oranının malign ve benign nodüllerde nasıl değişiklik göstereceği araştırılmalıdır. 1cm’nin altındaki nodüllerin rezolüsyon yetersizliği nedeniyle değerlendirilememesi sonucu papiller mikrokarsinomların saptanamaması da diğer bir limitasyon olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, DAG benign ve malign tirod nodüllerinin ayırımında başarılı, kontrast madde kullanımı gerektirmeyen noninvaziv bir tanısal yöntemdir. Çalışmamızda, malign nodüllerin ADC ortalamaları hem b500, hem de b1000 değerinde benign nodüllerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. b1000 değeri kullanılarak yapılan ADC ölçümlerinde

spesifite oranları b500 değerlerine göre daha yüksek saptanmıştır. Tüm bunlara ek olarak, tiroid bez parankiminin internal referans olarak kullanıldığı nodül ADC/parankim ADC oranının, malign-benign nodül ayırımında hem b500 hem de b1000 değerinde çok daha duyarlı ve özgül sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Güçlü manyetik alanlarda, b değerinin yükselmesiyle artış gösteren görüntü distorsiyonu halen bir sorun olarak gözükse de, ADC haritalarının difüzyon ağırlıklı görüntüler ve diğer konvansiyonel görüntülerle korele edilerek değerlendirilmesinin faydalı olacağını, görüntü kalitesini arttırıcı yeni yazılım sistemlerinin yardımıyla bu sorunun giderek azalacağını düşünmekteyiz.

VII. ÖZETLER

TÜRKÇE ÖZET:

Amaç: Tiroid nodüllerinin 3T Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sisteminde difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile değerlendirilmesi ve bulguların histopatolojik korelasyonu.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada operasyonu planlanmış soliter nodüllü ya da multinodüler 32 hastanın ve 20 sağlıklı gönüllünün tiroid bezi MRG ile değerlendirildi. MRG protokolü aksiyel T1, T2 ağırlıklı görüntüler, sagittal STIR ve maksimum b değerinin 500 ve 1000 olarak alındığı aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntülerden oluşmaktaydı. Görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) haritaları üzerinden nodüllerin minimum maksimum ve ortalama ADC değerleri (ADC_{MIN} , ADC_{MAKS} , ADC_{ORT}) ile ortalama tiroid parankim ADC_{ORT} değerleri hesaplandı. Ayrıca nodüllerin nodül $ADC_{ORT}/$ parankim ADC_{ORT} oranı değerlendirildi. Bulgular operasyon sonrası histopatolojik tanımlarla karşılaştırıldı.

Bulgular: 32 hastada toplam 13 malign, 63 benign nodül değerlendirildi. Kontrol ve hasta gruplarının tiroid parankim ADC_{ORT} arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Malign nodüllerin ADC_{MIN} , ADC_{MAKS} , ADC_{ORT} ortalamaları benign nodüllerden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,000$). Sensitivite %77 bulunurken, spesifite oranları %88-100 arasındaydı. b1000 değerindeki ADC ortalamalarının spesifitesi b500 değerinden yüksek saptandı. Nodül $ADC_{ORT}/$ parankim ADC_{ORT} oranı malign nodüllerde benign nodüllerden anlamlı derecede düşüktü ve bu yöntem malign benign nodül ayırımında daha yüksek sensitivite ve spesifite değerleri gösterdi (sensitivite %100, spesifite %92-100).

Sonuç: DAG ile kantitatif ADC değerlerinin hesaplanması, tiroid nodüllerinin malign benign ayırımında faydalı nonivaziv bir tanısal yöntemdir. Malign nodüllerin ADC ortalamaları benign nodüllerden anlamlı derecede düşüktür. Bu bilgiye ek olarak nodül $ADC/tiroid$ parankim ADC oranının malign benign nodül ayırımında daha yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip olduğu bulunmuştur.

İNGİLİZCE ÖZET:

Purpose: To evaluate thyroid nodules with Diffusion Weighted Imaging (DWI) of 3T Magnetic Resonance Imaging (MRI) system, in correlation with histopathologic results.

Materials and Method: 32 patient with solitary nodule or multinodular thyroid gland were investigated with MRI preoperatively. Also 20 healthy volunteers were included in the study. MRI protocol of the thyroid gland included axial T1, axial T2, sagittal STIR sequences and axial diffusion weighted images with maksimum b values of 500 and 1000. Minimum, maksimum and mean Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values of the nodules (ADC_{MIN} , ADC_{MAX} , ADC_{MEAN}) and mean ADC_{MEAN} values of the thyroid parenchyma were measured with the help of ADC maps. Nodule ADC_{MEAN} /thyroid parenchymal ADC_{MEAN} ratio was calculated for each nodule. Values were correlated with postoperative histopathologic results.

Results: 13 malign and 63 benign nodules were analysed in 32 patients preoperatively. Parenchymal ADC_{MEAN} did not show any difference between control, benign and malign group. ADC_{MIN} , ADC_{MAX} and ADC_{MEAN} values of malign nodules were significantly lower than benign nodules in each b value ($p=0,000$). Sensitivity was 77% in all groups, specificity varied from 88 to 100%. b1000 ADC values had better specificity percentages. Nodule ADC_{MEAN} /thyroid parenchymal ADC_{MEAN} ratio was significantly lower in the malign group and it showed better performance in differentiation of malign and benign nodules, with a sensitivity of 100% and specificity of 92-100%.

Conclusion: DWI with quantitative ADC measurement is a useful, noninvasive diagnostic technique in differentiation of benign and malign thyroid nodules. Malign nodules have significantly lower ADC values. In addition to this, nodule ADC/thyroid parenchymal ADC ratio was found to have better sensitivity and specificity in differentiation of malign and benign thyroid nodules.

VIII. KAYNAKLAR

1. Reading C, Charboneau W, Hay I, et al. Sonography of thyroid nodules: a classic pattern diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005;21:157-65.
2. Weber A, Randolph G, Aksoy F. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1105-29.
3. Frates MC, Benson CB, Charboneau J, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
4. Sahin M, Guvener N, Ozer F, et al. Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rate and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group. *J Endocrinol Invest* 2005;28:815-18.
5. Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck* 2003;25:32-6.
6. Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, Songun I, Fleuren GJ, van de Velde CJ. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg* 1998;22:575-9.
7. 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.
8. Razek A, Kandeel A, Soliman N, et al. Role of diffusion-weighted echoplanar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1146-52.
9. Razek A, Sadek A, Kombar O, et al. Role of Apparent Diffusion Coefficient Values in Differentiation Between Malignant and Benign Solitary Thyroid Nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:563-68.

10. Tezuka M, Murata Y, Ishida R, et al. MR imaging of the thyroid: correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:163-69.
11. Moore KL. The Neck. In: *Clinically Oriented Anatomy*, 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins 1992, pp 783-852.
12. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: *Principles of Surgery*. 7 th Ed: Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill 1999, pp 1661-714.
13. İşgor A. Anatomi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st Ed: İşgor A, İstanbul, Avrupa Tıp 2000, s 515-540.
14. Castro MR, Gharib H. Thyroid disorders. Thyroid nodules. In: *Evidencebased Endocrinology*. Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW eds. Lippincott Williams and Wilkins Co Philadelphia 2003, pp 39-73.
15. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142(11):926-31.
16. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev*. 1992;72:667-697.
17. Ezzat S, Zheng L, Kolenda J, Safarian A, Freeman JL, Asa SL. Prevalence of activating ras mutations in morphologically characterized thyroid nodules. *Thyroid* 1996;6:409-416.
18. Tonacchera M, Vitti P, Agretti P, et al. Functioning and nonfunctioning thyroid adenomas involve different molecular pathogenetic mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4155-4158.

19. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr.: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-277.
20. Bell B, Mazzaferri EL. Thyroid cancer in familial polyposis coli: Case report and literature review. *Dig Dis Sci* 1993;38:185-190.
21. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3421-4.
22. Intidhar LS, Chhbouni AM, Kraiem T, Attia N, Gritli S, El May A, Ben Slimane F. Thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2006;123:175-8.
23. Behar R, Arganini, Wu TC, et al. Graves disease and the thyroid cancer. *Surgery* 1986;100:1121-1127.
24. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: *The thyroid*, 7th Ed. Brawerman LE, Utiger RD, New York Lippincott-Raven 1996, pp 890-908.
25. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, et al. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 1983;5:108-22.
26. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209-213.
27. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid Gland, In: Rumarck CM, Wilson SR, Sharboneau JW, Johnson JM, ed. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd. Ed. St louis: Elsevier Mosby 2005, pp 735-770.
28. Hedinger C, Williams ED. *Histological Typing of Thyroid Tumours*, second edition, Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg 1993, pp 5-6.

29. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
30. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR: A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. , 1985-1995. *Cancer* 1998;83(12):2638-2648.
31. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L; Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004;14(12):1056-60.
32. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994;106:151-170.
33. Amdur R, Mazafferri E.: Pathology and Classification of Thyroid Carcinoma, *Essentials of Thyroid Cancer Management*. Part 1, pp 19-31.
34. Oertel J, Oertel Y: Classification of Thyroid Malignancies. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Totowa NJ: Humana Press Inc 2000, pp 221-223.
35. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid: comparison with the common form of papillary carcinoma by DNA and morphometric analysis. *Cleve Clin Q* 1976;43:207-215.
36. Colins S. Etiopathogenesis of thyroid cancer In: Fals S, ed. *Thyroid disease Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. NY: Raven Press 1991, pp 401-71.
37. Maxon HR. Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 1999;9:443-446.

38. Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, Perez JS, Flores DP, Madrona AP, Romero PR, Tebar FJ. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg.* 2000;135:272-277.
39. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg.* 2001;88:1241.
40. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Washington, DC Armed Forces Institute of Pathology. Tumors of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology 1992;3rd Series, Fascicle 5.
41. Mc Donald B, Sanders LEE, Silvermann ML, et al. Hurtle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of the surgical treatment. *Surgery* 1996;120:6.
42. Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeEllis R, Farid P. Follicular carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press 2004, p 85.
43. Wells SA, Chi DD, Toshima K. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Am Surg* 1994;220:237-247.
44. Shikare S. Detection of medullary carcinoma of thyroid, with liver metastasis, using ^{99m}Tc DMSA (V) scintigraphy. *J Postgrad Med* 1995;41:12-3.
45. Machers A. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000;88:1909-15.
46. Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH: Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J Korean Med Sci* 2005;20:853-859.
47. Hekimsoy, Zeliha. Tiroid Nodüllerine Tanısal Yaklaşım. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2005.

48. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
49. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al.: Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181(3):683-7.
50. Frates M, Benson CB, Charboneau W, Cibas E. et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794–800.
51. Doganay S, Kocakoc E, Cicekci M, Aglamis S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions; *Clinical Radiology* 2011;66(5):420-5.
52. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:60-64.
53. Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech Vasc Interventional Rad* 2006;9:125-132.
54. Kuhl CK, Gieseke J, von Falkenhausen M, et al. Sensitivity encoding for diffusion-weighted MR imaging at 3,0 T: intraindividual comparative study. *Radiology* 2005;234:517-526.
55. Rosenkrantz AB, Oei M, Babb JS, Niver BE, Taouli B, MD. Diffusion Weighted Imaging of the Abdomen at 3,0 Tesla: Image Quality and Apparent Diffusion Coefficient Reproducibility Compared With 1,5 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;33:128-135.
56. Dietrich O, Reiser MF, Schoenberg SO. Artifacts in 3-Tesla MRI: Physical background and reduction strategies. *Eur J Radiol* 2008;65(1):29-35.
57. Rago T, Vitti P, Chiovato L, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-Doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41-46.

58. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993;12:673-678.
59. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:291-313.
60. Üstündağ M. İyot yetersizliği hastalıkları ve tuzun iyotlanması. 22. Pediatri Günleri, 2000’li Yıllarda Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı; İstanbul 2000, s 47-51.
61. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg.* 2007; 246(5):714-720
62. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118(4):282-9.
63. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1443-9.
64. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-4.
65. Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(6):917-921.
66. Meko J, Norton J. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery* 1995;118(6):996-1003.
67. Bhatki AM, Brewer B, Robinson-Smith T, Nikiforov Y, Steward DL. Adequacy of surgeon-performed ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(1):27-31.
68. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging.* 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1991, p 79.

69. Chisin R, Macapinlac HA. The indications of FDG-PET in neck oncology. *Radiol Clin North Am* 2000;38(5):999-1012.
70. Van den Bruel A, Maes A, De Potter T, Mortelmans L, Drijkoningen M, Van Damme B, Delaere P, Bouillon R: Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1517-1520.
71. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren P. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 2005;138:1166-75.
72. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W et al: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999;26(12):1547-1552.
73. Grossman CB. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. 2nd edition, Williams&Wilkins 1996, pp 10-58.
74. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi görüntüleme fiziği*, Ankara 2003, s 281-372.
75. Westbrook CT, *MRI at a Glance*, Blackwell Science Ltd, Oxford (UK) 2002, p 46.
76. Melhem E.R, Mori S et al. Review: Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography, *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(1):3-16.
77. Hangman P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26:205-223.
78. Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003;45:169-184.
79. Le Bilhan D, Turner R, Pekar J, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:591-599.

80. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighting MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-345.
81. Provenzale JM, Sorenson AG. Diffusion-weighting MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1459-1467.
82. Maier SE, Gudbjartsson H, Patz S, et al. Line scan diffusion imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:85-93.
83. Merkle EM, Dale BM. Abdominal MRI at 3,0 T: The basics revisited. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1524-1532.
84. Erturk SM, Alberich-Bayarri A, Herrman KA, Marti-Bonmati L, Ros PR. Use of 3,0-T MR imaging for evaluation of the abdomen. *Radiographics* 2009;29:1547-1563.
85. Gefter B. Warren, Spritzer E. Charles et al. Thyroid Imaging with High-Field-Strength Surface-Coil MR. *Radiology* 1987;164:483-490.
86. Seo HS, Chang KH, Na DG, Kwon BJ, Lee DH. High b-Value Diffusion ($b = 3000 \text{ s/mm}^2$) MR Imaging in Cerebral Gliomas at 3T: Visual and Quantitative Comparisons with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:458-63.
87. Higgins B. Charler et al. MR imaging of the Thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147:1255-1261.
88. Charkes David N, Maurer H. Alan et al. MR imaging in tyhroid disorders: Correlation of signal intensity with Graves Disease Activity. *Radiology* 1987; 164:491-494.
89. Takashima Shodayu, Fukuda Haruki et al. Hashimoto Thyroiditis : Correlation of MR imaging signal intensity with histopathologic findings and thyroid function test results. *Radiology* 1995;197: 213-219.

90. Schueller-Weidekamm C, Kaserer K 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.
91. Som PM, Brandwein M, Lidov M, et al. The varied presentations of papillary thyroid carcinoma cervical nodal disease: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1123-28.
92. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *European Journal of Endocrinology* 2008;159(5):493-505.
93. Alexander E, Approach to the Patient with a Cytologically Indeterminate Thyroid Nodule: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(11):4175-4182.
94. Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavisinde ATA (Amerikan Tiroid Derneği) Kılavuzu Önerileri, Endokrin Cerrahisi Derneği, <http://endokrincerrahisi.org/files/file/dif.pdf>.
95. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683-687.
96. Reading C, Charboneau W, Hay I, et al. Sonography of thyroid nodules: a classic pattern diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005;21:157-65.
97. Kusunoki T, Murata K, Nishida S, Tomura T, Inoue M. Histopathological findings of human thyroid tumors and dynamic MRI. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29(4):357-360.
98. Tezelman S, Giles Y, Tunca F, Gok K, Poyanli A, Salmaslioglu A, Terzioglu T. Diagnostic value of dynamic contrast medium enhanced magnetic resonance imaging in preoperative detection of thyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2007;142(11):1036-41.
99. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.

100. Warach S, Chien D, Liu W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992;42:1717-1723.
101. Koh DM, Collins DJ Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622-1635 .
102. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:116-121.
103. Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006;16:1468-1477.
104. Srinivasan A, Dvorak R, Rohrer S, Mukherji SK. Initial experience of 3-Tesla apparent diffusion coefficient values in characterizing squamous cell carcinomas of the head and neck. *Acta Radiol* 2008;49:1079-1084.
105. Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahbaz F, Ogur E. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 2009;51:193-198.
106. Dale BM, Braithwaile AC, Boll DT, Merkle EM. Field Strength and Diffusion Encoding Technique Affect the Apparent Diffusion Coefficient Measurements in Diffusion-Weighted Imaging of the Abdomen. *Invest. Radiology* 2010;45(2):104-8.
107. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, Thomas B, Radhakrishnan VV, Gupta AK, KapilamoorthyTR, Nair S. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol* 2009;94:87-96.
108. Chenevert TL, Sundgren PC, Ross BD. Diffusion imaging: insight to cell status and cytoarchitecture. *Neuroimag Clin N Am* 2006;16:619-32.
109. DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1830-36.

110. Kim YJ, Chang KY, Song IC, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1487-1490.
111. Oertel YC, Oertel JE Diagnosis of malignant epithelial thyroid lesions: fine needle aspiration and histopathologic correlations. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:377-400.
112. Turner R, Le Bihan D, Maier J, et al. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990;177:407-14.
113. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S. Head and Neck Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging. *Radiology* 2001;220:621-30.
114. Razek A, Elkhamary S, Mousa A. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging. *Neuroradiology* 2011 Feb 1. (Epub ahead of print).
115. Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000;44:852-59.
116. Zhang J, Tehrani YM, Wang L, et al. Renal masses: characterization with diffusion weighted MR imaging, preliminary experience. *Radiology* 2008;247:458-64.