

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

**BENİGN VE MALİGN TİROİD NODÜLLERİNİN AYIRIMINDA
RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aşır YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erkin A.Y. OĞUR

Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK

Yrd. Doç. Dr. A.Kürşad POYRAZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkin OĞUR ile tez danışmanı hocam Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK olmak üzere tüm hocalarıma ve Anabilim Dalımızdaki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Tiroidin nodüler hastalığı sık karşılaşılan endokrin hastalıklardandır. Ultrasonografi (US) kullanımının artması ile tiroid bezinde nodül saptanma oranı da artmıştır. Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'inde tiroid karsinomu olasılığı vardır. Günümüzde tiroid nodüllerinde temel tanısal yöntem tiroid ince iğne aspirasyon biopsisidir (İİAB). Ancak İİAB yapılacak nodül seçimi hakkında her zaman fikirbirliği olmamaktadır. Çalışmamızda, tiroid nodülü olan hastaların renkli Doppler US (RDUS) özelliklerinin değerlendirilmesi ve benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında RDUS nin rolünün saptanması amaçlandı.

Çalışmaya 129 olgu dâhil edildi. Nodüller histopatolojik ve sitolojik sonuçlarına göre benign ve malign nodüller olmak üzere gruplara ayrıldı. Nodüllerin lokalizasyon, boyut ve iç yapısı araştırıldı. Renkli Doppler US incelemesinde (RDUS); kanlanma tipi, kan akım hızının en yüksek değeri (V_{max}) (cm/sn), kan akım hızının en düşük değeri (V_{min}) (cm/sn), kan akımının sistolik tepe değerinin diastol sonu değerine oranı (S/D), pulsallite indeksi (PI), rezistif indeks (RI), akselerasyon zamanı (AT) (sn) ve akselerasyon indeksi (AI) (cm/sn^2) değerlerine bakıldı.

Malign nodüllerde kanlanma, benign nodüllere göre anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$). RDUS bulguları değerlendirildiğinde nodül içindeki akımın sistolik hızının diastolik hızına oranı, pulsallite indeksi, rezistivite indeksi ve akselerasyon indeksi değerleri malign nodüllerde benign nodüllere göre anlamlı olarak farklılıklar saptadık ($p<0.05$).

Tiroid nodüllerinin US özellikleri ile ilgili olarak literatürde çok sayıda araştırma bulunmakta, fakat RDUS bulguları hakkındaki araştırmalar kısıtlı sayıdadır. Olgularda birden fazla sayıda nodül bulunması, nodüllerin takiplerinin zorluğu, hangi nodülün malign olduğunun bilinmemesi nedeni ile İİAB yapılacak nodül seçiminde US bulgularının yanı sıra RDUS analizinin de yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, Renkli Doppler Ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biopsisi, benign-malign nodül ayırımı.

ABSTRACT

THE ROLE OF COLOR DOPPLER ULTRASOUND DIFFERENTIATION OF MALIGNANT AND BENIGN THYROID NODULES

Nodular disease of the thyroid is a common endocrinologic disorder. Detection of thyroid nodules have been increased usage of ultrasound. Five to fifteen percentage of all thyroid nodules are thought to be malignant. Current diagnostic modality of choice for characterization of thyroid nodules is fine needle aspiration biopsy (FNAB). But there is much dispute over which nodules should undergo FNAB. In our study we aim to evaluate the color Doppler ultrasound findings of patients with thyroid nodules and also to detect the role of color doppler ultrasound differentiation of malignant and benign thyroid nodules

One hundred and twenty nine nodules were included this study. These nodules were divided into benign and malignant nodules, according to their histopathologic and cytologic results. Localization of nodules, size and internal structure were investigated. Color Doppler examinations were used to evaluate the type of vascularization, Peak Systolic Velocity (Vmax), Peak Diastolic Velocity (Vmin), Systole/Diastole (S/D) ratio, Pulsatility Index (PI), Resistive Index (RI), Acceleration Index (AI) and Acceleration Time (AT) of the nodules.

Vascularization type were significantly different between benign and malignant nodules ($p < 0.05$). There were significant differences between benign and malignant nodules at the S/D ratio, PI, RI, AI ($p < 0.05$).

There are many studies concerning sonographic evaluation of thyroid nodules in the literature but few have investigated with color Doppler criteria. The presence of multiple nodules, difficulties in follow up nodules and lack of specific criteria for characterization of choosing malignant nodules that will undergo FNAB. We believe that with adding to routine sonographic evaluation, color Doppler ultrasound will provide valuable guidance.

Keywords: Thyroid nodules, color Doppler ultrasound, fine needle aspiration biopsy, distinction between benign and malignant nodules

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi	2
1.1.3. Tiroid Bezi Anatomisi	4
1.1.4. Tiroid Bezi Histolojisi	8
1.1.5. Tiroid Bezi Fizyolojisi	10
1.1.6. Tiroid Nodülleri	12
1.1.6.1. Tiroid Nodüllerinin İnsidansı	12
1.1.6.2. Tiroid Nodüllerinin Oluşumu	12
1.1.6.3. Tiroid Nodüllerinde Kanser Riski	13
1.1.6.4. Tiroid Nodüllerinde Patoji	14
1.1.6.4.1. Tiroid nodüllerinin klinik- patolojik sınıflandırılması	14
1.1.6.4.2. Non-Neoplastik Nodüller	15
1.1.6.4.3. Benign Neoplastik Nodüller	16
1.1.6.4.4. Malign Neoplastik Nodüller	16
1.1.6.5. Damarlanmanın genel prensipleri	17
1.1.6.6. Tiroid nodüllerinin renkli-power Doppler sonografi özellikleri	18
1.1.6.7. Tiroid Nodüllerinin Klinik Değerlendirmesi	20
1.1.6.7.1. Öykü	20
1.1.6.7.2. Öykü Fizik muayene	21

1.1.6.7.3. Tiroid Fonksiyon Testleri	21
1.1.6.7.4. Görüntüleme Yöntemleri	22
1.1.6.7.4.1. Direkt Röntgenogram	22
1.1.6.7.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	22
1.1.6.7.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
1.1.6.7.4.4. Ultrasonografi ve Renkli Doppler ultrasonografi	23
1.1.6.7.4.5. Radyoizotop görüntüleme	29
1.1.6.7.4.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid nodülünde kan akım paternleri	20
Tablo 2. 1 cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler	31
Tablo 3. Nodüllerin cinsiyete göre dağılımları	34
Tablo 4. Benign ve malign nodüllerin US özelliklerinin dağılımı	34
Tablo 5. Benign ve malign nodüllerin RDUS özelliklerinin dağılımı	35
Tablo 6. Benign ve malign nodüllerin RDUS'ta ölçülen akım parametrelerinin ortalama, en düşük ve en büyük değerler	35
Tablo 7. Nodüllerin cinsiyete göre dağılımları	36
Tablo 8. Nodüllerin bulundukları yere göre dağılımları	36
Tablo 9. Nodüllerin boyutlarına göre dağılımları	36
Tablo 10. Nodüllerin iç yapılarına göre dağılımları	37
Tablo 11. Nodüllerin kanlanma tipine göre dağılımları	37
Tablo 12. Nodüllerdeki maksimum hızların dağılımı	38
Tablo 13. Nodüllerdeki minimum hızların dağılımları	38
Tablo 14. Nodüllerin PI değerlerinin dağılımları	38
Tablo 15. Nodüllerin RI değerlerinin dağılımları	38
Tablo 16. Nodüllerdeki S/D oranlarının dağılımları	39
Tablo 17. Nodül AI değerlerinin dağılımları	39
Tablo 18. Nodül AT değerlerinin dağılımları	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroidin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2. Tiroid bezi bölgesinin horizontal kesiti.	5
Şekil 3. Tiroid bezi vasküler anatomisi	6
Şekil 4. Normal tiroid bezinin sonografik görünümü	8
Şekil 5. Tiroid bezinin histolojisi	9
Şekil 6. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen	11
Şekil 7. Doppler kayması	25
Şekil 8. Nodülde minimal iç akım var ve periferik ring tarzı akım yok (Kanlanma Tipi 1)	40
Şekil 9. Nodülde % 25'den fazla periferik akım ve hiç veya az internal akım var (Kanlanma Tipi 2)	40
Şekil 10. Nodülde periferik ring tarzı akım var ve az veya orta internal akım var (Kanlanma Tipi 3)	41
Şekil 11. Nodülde yoğun internal akım var ve/veya periferik ring tarzı akım var (Kanlanma Tipi 4)	41
Şekil 12. Spektral örneklemede RDUS parametrelerin ölçümü	42
Şekil 13. Düzgün sınırlı hipoekoik rimi izlenen, periferik ve internal vaskülarizasyon gösteren solid nodül (Patoloji: Nodüler hiperplazi)	42
Şekil 14. Sınırları hafif düzensiz, hipoekoik solid nodül (Patoloji: Foliküler CA)	43
Şekil 15. Sınırları düzensiz, hipoekoik solid nodül (Patoloji: Papiller CA)	43

KISALTMALAR LİSTESİ

AI	: Akselerasyon indeksi
anti-Tg	: Antitiroglobulin
anti-TPO	: Antitiroid peroksidaz
AT	: Akselerasyon zamanı
ATPase	: Adenozin trifosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DG	: Direkt grafi
DIT	: Diiyototironin
I 123	: Radyoaktif iyot
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biopsisi
kHz	: Kiloherتز
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MIT	: Monoiodotironin
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
PD	: Power Doppler
PDUS	: Power doppler ultrasonografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PI	: Pulsatilite indeksi
PRF	: Puls Tekrarlama Frekansı
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	: Rezistif indeks
S/D	: Kan akımının sistolik tepe değerinin diastol sonu değerine oranı
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroid bağlayıcı globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
Tg	: Tiroglobulin
TM-mod	: Time-motion (zaman-hareket) modu
TNM	: Tumor node metastaz
TRH	: Tirotropin relaksing hormone

TRH	: Tirotropin salıveren hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
US	: Ultrasonografi
V_{max}	: Kan akım hızının en yüksek değeri
V_{min}	: Kan akım hızının en düşük değeri

1. GİRİŞ

Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı, tiroid bezi nodülleridir. Tiroid bezinin nodüler hastalığı ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizin çeşitli yörelerinde yapılan çalışmalarda tiroid nodülü prevalansı elle muayenede; %2-6, US görüntüleme ile de, %18 olarak saptanmıştır (1, 2). Batı toplumlarında da bu oranlara benzer olarak asemptomatik nüfusun %4-8'inde palpasyon ile ele gelen tiroid nodülü olduğu ve kadavra çalışmalarında da nodül prevalansının %50 civarında bulunduğu bildirilmektedir (3).

Tiroidin nodüler hastalığında duyulan en önemli kaygı nodüllerin malign olup olmadıklarıdır (4). Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevalansının %5-15 olduğu gözönüne alındığında bu kaygı anlaşılabilir (5, 6). Ayrıca tiroid bezinde tek bir nodülü olan hastalarla birden fazla nodülü olanlar arasında kanser prevalansı açısından bir fark bulunamamıştır. Her iki durumda da kanser prevalansı yaklaşık %5-15 arasında saptanmıştır. Günümüzde gelişen yüksek teknoloji ürünü görüntüleme cihazları sayesinde özellikle US'nin günlük yaşamda daha sık kullanılması ile tiroidde nodül saptanma oranları artmıştır (5-7).

Direkt grafi (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tiroid incelemeleri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. Ultrasonografinin tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde duyarlılığı %80'ler, özgüllüğü ise %70'ler civarındadır (8). BT ve MR; tiroid nodüllerini malignite açısından değerlendirilebilmek için kısıtlı kabiliyete sahiptirler. Lokal invazyon malignite hakkında yorum yapılabilmek için en duyarlı bulgudur (9, 10).

Ultrasonografinin klinik kullanımının artması ile nodüllerde maligniteyi işaret edecek bulguları saptamak önemli hale gelmiştir. Bugüne kadar nodülün boyutu, sayısı, iç yapısı (solid- kistik), parankim ekosu, kanlanması, sınırları, etrafında halo bulunup bulunmaması, intranodüler mikrokalsifikasyon içerip içermediği gibi birçok US bulgusunun malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Fakat sonuçlar birbiri ile çelişmektedir. Tiroid nodüllerine yönelik RDUS çalışmalarında intranodüler kanlanma varlığı araştırılmış ve anlamlı olduğu düşünülmüştür. Fakat nodül içi akım parametreleri hakkında sınırlı araştırmalar mevcuttur (5-7, 11-15).

Tiroid nodüllerinde temel tanısal yöntem İİAB dir. Tehlikesiz, az maliyetli ve

doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan tiroid nodüllerinin tanısında ilk tercihtir. Ele gelen nodüllerde İİAB'si US rehberliği olmadan yapılabilir. Ancak doğru nodülden biopsiyi yapmak ve materyalin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için US eşliğinde ve sitopatolog ile birlikte yapılması doğru tanı oranını attırmaktadır. US eşikli İİAB'nin girişimsel bir işlem olması, görüntüleme rehberliğinde yapılması ve tanı için materyalin değerlendirilmesinin zaman alması dezavantajdır (3, 16, 17).

Bu çalışmada; US eşikli İİAB yapılacak nodüllere ve multinodüler guatr veya İİAB sonucu neoplastik nodülleri nedeni ile total veya subtotal tiroidektomi yapılacak olgulara, işlemiden önce US ve RDUS incelemesi yapıldı. Patoloji sonuçları ile beraber US bulguları ve RDUS'tan elde edilen akım parametreleri birlikte değerlendirilerek, US ve RDUS özelliklerinin tanıya katkısı, özgüllük, duyarlılık değerleri ile genel tanısal kesinlik oranları ortaya konması amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tarihte ilk olarak Galen, bezi tarif etmiştir (18). Tiroid bezi adını tarihte ilk kez Bartholomeus Eustachius kullanmıştır. Rönesans döneminde Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez (1656), Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde geçmektedir (18, 19).

Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (18).

Soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki 1932 yılında anlaşılmış, tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (20).

1.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, boynun ön tarafında, trakeanın hemen önünde bulunan en büyük endokrin organdır. Embriyolojik gelişim ağız tabanından endodermin hızlı proliferasyon olup aşağıya inip boyun ön kısmındaki yerini alması şeklindedir (21, 22).

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil

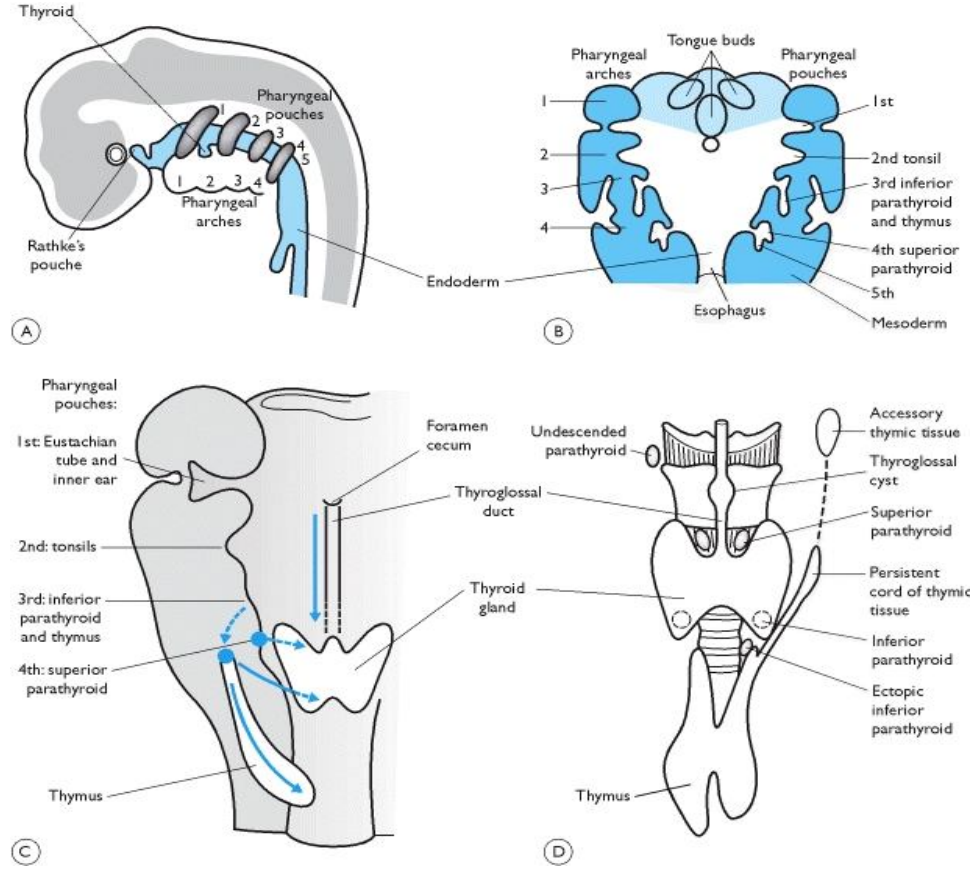
köküne açıktır ve *foramen caecum* adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanır; hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (23).

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır: dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber *ultimobrankial cismi* oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentleri katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir (Şekil 1). Timus ise alt boyun ve mediastene iner. Ağız boşluğu ile ilişkili olan kısmı ince bir kanal şeklinde “*tiroglossal kanal*” kalır (24, 25).

Bu iniş sırasında aberran tiroid dokusu değişik bölgelerde (dil, boyun vb.) kalabilir. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır (21).

Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan dönemdir. Tiroid gelişim anomalilerinden olan tiroglossal kist, aberran tiroid ve lingual tiroid bu sıralarda ortaya çıkar. Kalıcı tiroglossal kanal sebebiyle tiroid dokusunun kistik malformasyonu boynun anterior kısmında görülebilir (26).

Mikroskobik olarak bağ dokusu ve folikül hücre taslakları 9.haftada şekillenir. 10. haftada küçük folikül lümenleri ortaya çıkar, kolloid sekresyonu 12. haftada oluşur (21, 22). Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. On dördüncü haftada tiroid bezi, lümeninde tiroglobülin pozitif kolloid ve gelişmiş folikül hücreleri içeren foliküllerden ibarettir (22, 23, 25). On sekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroitteki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık 30 - 35. haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir (23, 25, 26).

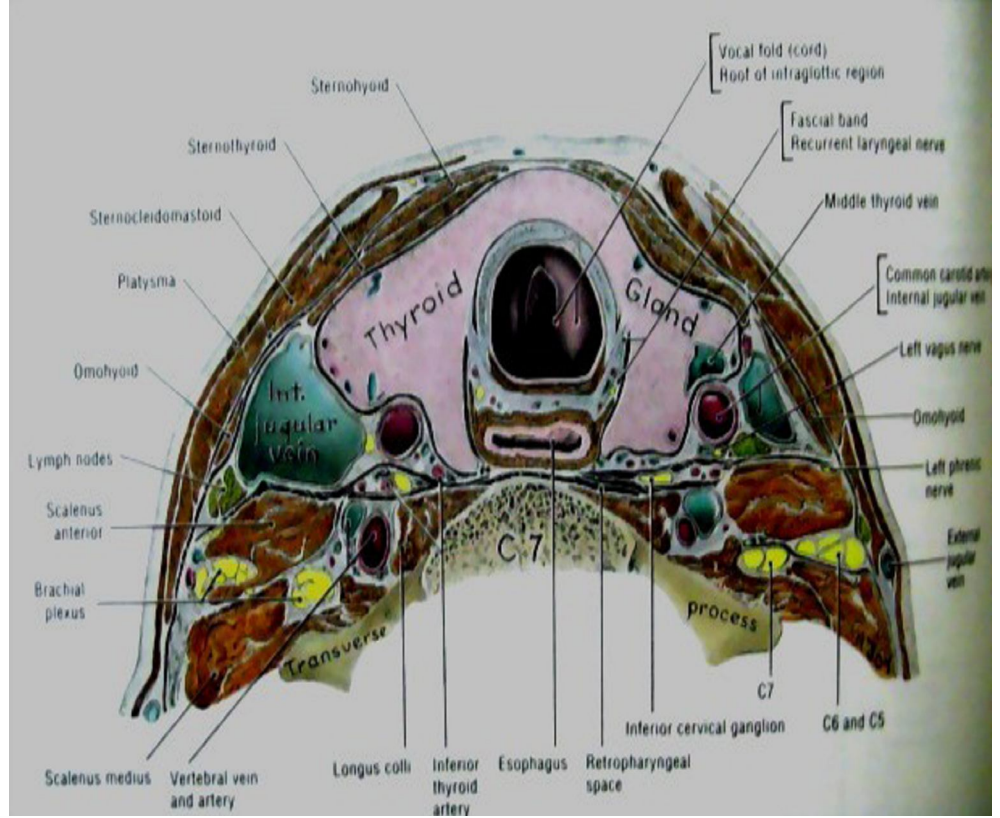


Şekil 1. Tiroidin embriyolojik gelişimi

1.1.3 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Normal erişkin tiroid bezi sert, kırmızı - kahverengi renkte ve 20-25 gram ağırlığındadır. Üstte tiroid kıkırdağına, altta 6.trakeal kartilaj seviyesine kadar uzanırlar. Genelde 1.ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Ortada 2-3 trakeal halkalar düzeyinde isthmus ile birleşen sağ ve sol loblardan oluşur (Şekil 2). Loblar ortalama 4-5 cm uzunluğunda, 2-3 cm eninde ve 2-4 cm kalınlığındadır. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak; isthmustan yukarıya, genelde sol taraftan, hyoid kemiğe doğru uzanan ve embriyonik tiroglossal kanalın inferior kısmının kalıntısından gelişen konik şekilli piramidal lob bulunur (27, 28).

Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansatuar ligaman (Berry ligamanı), aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Bu yüzden yutkunma esnasında aşağı ve yukarı doğru hareket eder (27, 28).



Şekil 2. Tiroid bezi bölgesinin horizontal kesiti

Tiroid bezi, kapsula fibroza adı verilen ve bağ dokusundan yapılan bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül bazen bezin parankimine uzantılar göndererek bezi loblara ve lobüllere ayırır. Fasya servikalis profunda'nın lamina pretrakealis'i bu kapsülün dışında bulunur. Bu yaprak Kartilago krikoida ve Kartilago tiroidea'nın linea oblika'sına tutunarak sonlanır. Kapsula fibrosa ile lamina pretrakealis arasında bezi besleyen damarlar seyreder (29).

Tiroidin damarları ve lenfatik sistemi

Tiroid bezinin arteryal dolaşımı

Tiroidin, dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve süperior tiroid arter adını alır. Subklavian arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise; beze posteriordan ve alt pollerden girer (Şekil 3). Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan tiroidea ima arteri bulunur (18).

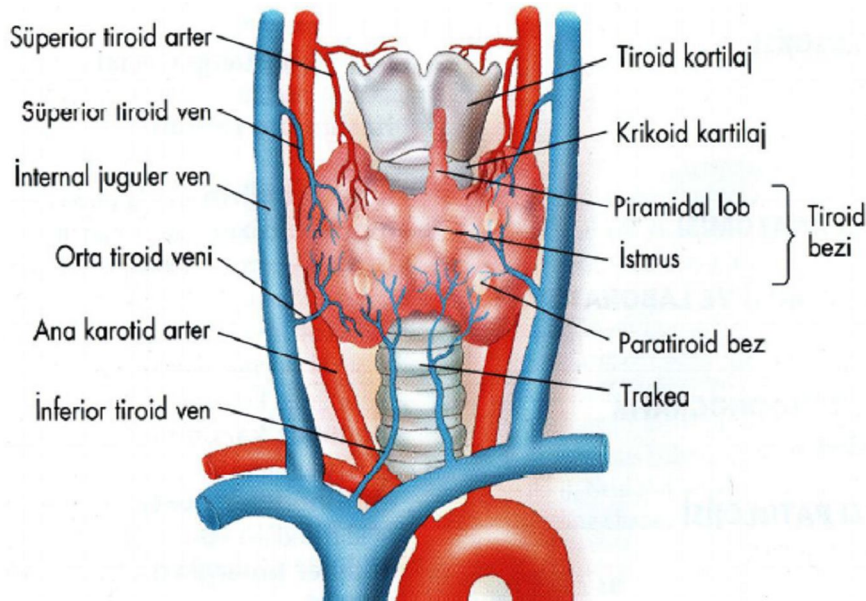
Tiroid bezinin venöz dolaşımı

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü; her iki yanda, üstte süperior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnferior tiroid venleri ise; lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (18, 27, 30).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı

İntraglandüler lenfatik kapillerler, önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler, tiroidi terk ettikten sonra; direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (juktavisserral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (27, 30, 31).

Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı; prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. Bu nedenle; üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatığı, prelaringeal lenf düğümlerine; isthmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatığı, pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur (32).



Şekil 3. Tiroid bezi vasküler anatomisi (33)

Laringeal sinirler

Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak; süperior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kası innerve eder. Rekürren laringeal sinir, orijinini vagustan alır. Sağ rekürren sinir, vagusun subklavian arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden çıkar. Sol rekürren sinir, vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosun arkasından dolanır, medialde trakeoözefageal aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer. Süperior laringeal sinir, kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır. Karotis damarlarının medialinde aşağı iner. Hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır: bir tanesi duyuşal olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyreder ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (18, 27, 32).

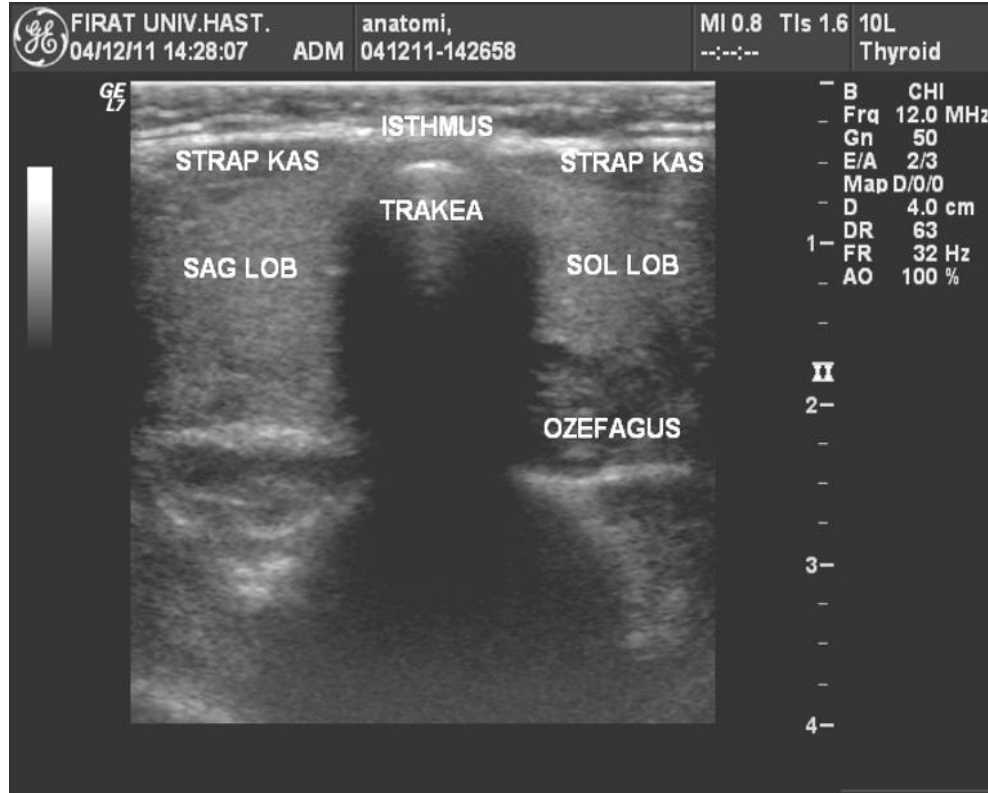
Tiroidin innervasyonu

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliyondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (34).

Sonografik Anatomi ve Vaskülarite

Tiroid bezinin ilk ve temel inceleme yöntemi US dir (35). Normal tiroid parankimi çoğu vakada fokal kistik ya da hipoekoik tiroid lezyonlarının saptanmasını kısmen kolaylaştıran, orta-yüksek ekojeniteye sahip homojen bir görünüme sahiptir (Şekil 4). Boyun kaslarına göre daha ekojen, boyun yağ dokusuna göre ise daha düşük ekojenitededir (36).

Ultrasonografi ile çoğu kez tanımlanabilen, tiroid loblarını birbirine bağlayan ince hiperekoik çizgi, kapsüldür (37). Bu kapsül fibröz ve bağ dokusundan oluşmaktadır (36). Kapsüle ait bu çizgi, üremide ve kalsiyum metabolizması bozukluklarında kalsifiye olabilir (37).



Şekil 4. Normal tiroid bezinin sonografik görünümü

Sternohiyoid ve omohiyoid kaslar (Strap kaslar) tiroid bezinin önünde ince, hipoekoik bantlar olarak; sternokleidomastoid kas ise, bezin lateralinde uzanan geniş oval bir bant şeklinde görülür. Önemli bir anatomik belirteç olan longus kolli kası ise prevertebral aralık ile yakın ilişkide olarak, her bir lobun posteriorunda yerleşimlidir. Rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arter; trakea, özofagus ve tiroid lobu arasında kalan üçgenden geçer. İnferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinir, sağda tiroid lobu ve longus kolli kası, solda ise tiroid lobu ve özofagus arasında görülebilir. Özofagus, primer olarak bir orta hat yapısı olmakla birlikte 6 lateralde genellikle de solda görülebilir. İnferior ve superior arter dalları ve venöz dallar bez içerisinde anekoik alanlar olarak görülür. Paratiroid bezleri tiroid posteriorunda genellikle iki çift olmak üzere bulunan, patolojik olmadıkça sonografik olarak görüntülenemeyen bezlerdir (36).

Bezin zengin vaskülaritesi mevcut yüksek sensitiviteli Doppler cihazları ile görülebilir (37). Renkli ve Power doppler ultrasonografi incelemesinde (RDUS, PDUS), standart parametrelerde, örnekleme penceresinde 5'ten az sayıda vasküler yapı kodlanır (36).

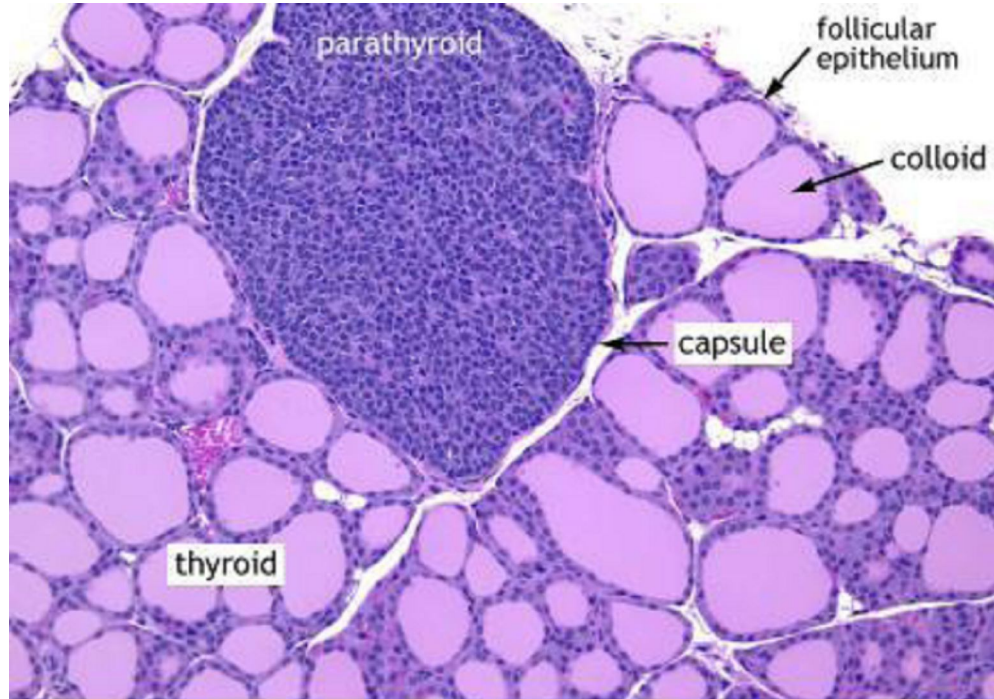
Superior tiroid arter ve veni her bir lobun üst pollerinde bulunur. İnfierior tiroid ven her bir lobun alt polü, inferior tiroid arter ise alt 1/3 kesiminin posteriorunda bulunur. Arterlerin ortalama çapları 1-2 mm arasında olup, alt venler 8 mm çapa kadar ulaşabilir.

Normal olarak pik sistolik hız majör tiroid arterlerde 20-40 cm/sn ve intraparakimal arterlerde 15-30 cm/sn arasındadır. Bu değerlerin yüzeyel organ arterlerinde bulunan en yüksek hızlar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (37).

1.1.4. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi fibröz bir kapsülle çevrilmiştir. Histolojik incelemede 15-500 µm çapında folliküllerin (acini) varlığı dikkat çekmektedir. Folliküller arasında az miktarda bağ dokusu ve çok sık damar ağı bulunur. Her bir follikülün ortasında bir lümen vardır. Lümenin çevresi silindirik epitel hücreleri ile çevrelenmiştir. Folliküldeki epitel hücrelerinin boyu, bezin uyarılma derecesine göre değişir.

Tiroid bezi aktif çalışırken hücreler kolumnar, aktif olmadığı dönemde ise küboidal yapıya dönüşürler. Epitel, zengin mukopolisakkarit içeriği olan bazal membran üzerine oturmuştur ve follikül hücrelerini kapillerlerden ayırır. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, follikül hücrelerinin iç yüzeyinden kolloid içine doğru mikrovillüslerin uzandığı görülür (Şekil 5).



Şekil 5. Tiroid bezinin histolojisi

Hücrenin bu yüzeyinde, iyodinizasyon, ekzositoz ve hormon salınışı başlangıç fazı görülür. Follikül hücrelerinin çekirdeği kolaylıkla ayırt edilemez. Stoplazmada, mikrozomlarla yüklü yoğun bir endoplazmik retikulum ağı vardır. Endoplazmik retikulum, tiroglobulin (Tg) öncülerini bulunduran geniş ve düzensiz tubüler ağ içerir. Tiroglobulin (Tg), follikül hücreleri tarafından sentezlenir ve lümene salınır. Tiroidin diğer hücre grubu parafolliküler hücrelerdir (C hücreleri). Parafolliküler hücreler, kalsiyum metabolizmasında etkili bir hormon olan kalsitonin salgılar (38-43).

1.1.5. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi insan organizmasında metabolizma hızı üzerine büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (44).

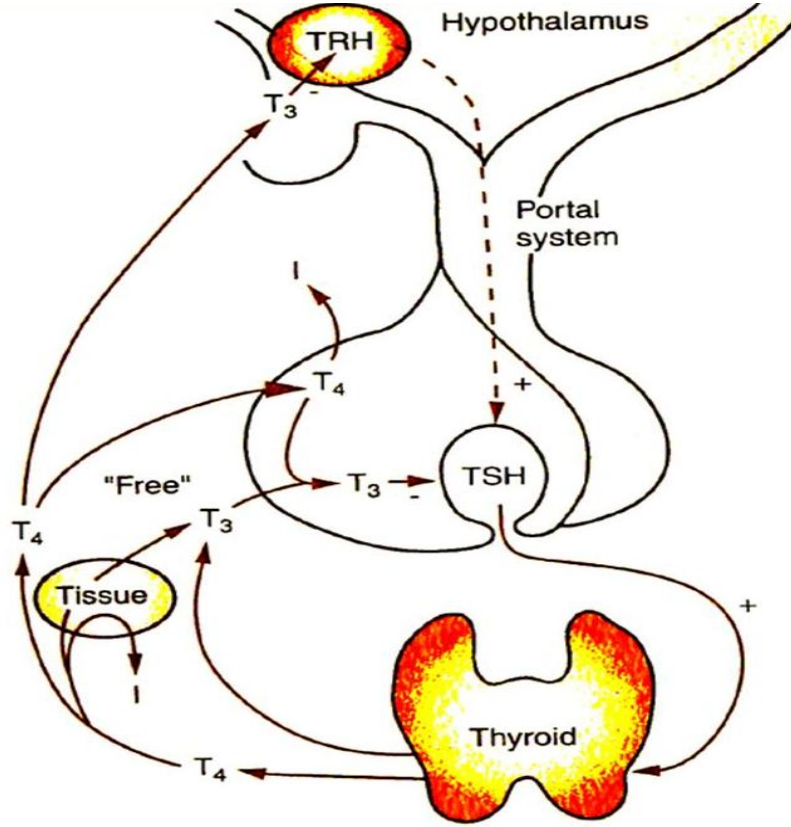
Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (45, 46).

Gastrointestinal yolla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (46).

Tiroid stimulan hormon, follikül hücresi zarında bulunan adenosin trifosfat (ATPase) enzimini aktive eder, bu enzim adenosin trifosfat'dan 3'-5'siklik adenosin monofosfat ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (46, 47).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. TSH etkisi ile elementel iyot, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon atomuna bağlanır ve monoiyodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu karbon atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyodotironin (DIT) meydana gelir. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T₄ oluşturur. Monoiyodotironininin DIT ile birleşmesi T₃ meydana getirir (Şekil 6). T₃, periferik dokuda T₄'ün 5 nolu karbon atomundaki

iyodun deiyodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4, tiroglobulinde depolanır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T4, %10'u da T3 dür. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer, geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir (46).



Şekil 6. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır. Birincisi tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar. İkincisi tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar. Üçüncüsü de Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar. T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnoveri geriler (48).

Triiodotironin % 0,5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı, serbest T4'ten çok fazladır. Tiroid hormonlarının serbest hali etkilidir.

Tiroid stimulan hormon, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur (49). TSH salgısı, hipotalamustan salgılanan

tiotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile sağlanır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır, fakat sıfıra düşmez (46).

1.1.6. Tiroid Nodülleri

1.1.6.1. Tiroid Nodüllerinin İnsidansı

Nodüler tiroid hastalığı, tiroid bezi içinde, bir ya da birden fazla nodül ile karakterize, sık görülen bir endokrin sistem hastalığıdır (50). En sık nedeni iyot eksikliğidir (51). Kadınlarda, iyonize radyasyona maruz kalmış toplumlarda ve ileri yaşlarda daha sıktır (52).

Tiroid nodüllerinin sıklık ve yaygınlığı kullanılan tanı yöntemine ve popülasyona bağlı olarak değişir (51). Genel popülasyonda tiroid nodülleri palpasyon ile %3-5, otopsi ile %40-50, US ile %30-40 oranında görülmektedir (51, 53, 54).

Palpasyon en kolay, en ucuz ve en az duyarlı yöntemdir (54). Tiroid nodülleri tipik olarak asemptomatiktir (51). Palpasyon ile 1cm ve üzerindeki boyutlardaki tiroid nodülleri palpe edilebilir (55). Nonendemik bölgelerde palpasyon ile yapılan çalışmalar sonucu, tiroid nodüllerinin prevalansı %0.47-5.1 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (8, 54).

Otopsi çalışmaları ile tiroid nodüllerinin prevalansı ile ilgili en değerli bilgiler elde edilmiştir (51). Mortensen ve ark. (56) tarafından 1955 yılında yapılan 1000 kişilik bir otopsi serisinde klinik olarak normal olan bezlerin %50'sinden fazlasında bir veya daha fazla nodül tespit edilmiştir. Çeşitli popülasyonlarda yapılan otopsi çalışmalarında ise bu oran %1.3-64 arasında değişmektedir (51, 54).

Ultrasonografi ile tiroid bezindeki 1-3 mm'lik nodüller görüntülenebilir (8, 51). Brander ve ark. (57) yaptığı çalışmada ise US ile asemptomatik erişkinlerin %30'unda nodül olduğu gösterilmiştir.

1.1.6.2. Tiroid Nodüllerinin Oluşumu

Tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının sıklık şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar.

Guatr; tiroid glandının diffüz ya da nodüler genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tiotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve

çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (58).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Aslında hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, foliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nukleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada foliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik folikül hücreleri folikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak güçtür (58, 59).

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük foliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar. Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (60).

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmlara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (61). Nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzer, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahip ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (60).

1.1.6.3. Tiroid Nodüllerinde Kanseri Riski

Tiroid bezi kanserleri nadir olarak görülür. ABD’de görülen tüm kanserlerin %0.74-2.3’nü oluştururken; kansere bağlı ölümlerin %0.17-0.26’sından sorumludur (62). Palpe edilen nodüllerin %5’inde maligniteye rastlanır (54). Tüm tiroid nodüllerinin %5-15’unda tiroid karsinomu olasılığı vardır (5, 6).

Klinikte tiroid kanseri nadir görülmesine karşın, okült tiroid kanserleri önemli oranda mevcuttur. Otopsi ile veya cerrahi yolla alınan tiroid bezlerinin %35’inde papiller karsinom tespit edilmiştir (52).

1.1.6.4. Tiroid Nodüllerinde Patoloji

Normal tiroid dokusu homojen yapıdadır. Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir ve normal hacimdeki ya da büyümüş bezin içinde bulunabilir veya diffüz guatr şeklinde olabilir. Multi nodüler guatrda nodüllerden biri klinik, boyut ve fonksiyon bakımından daha baskın olarak büyüyebilir (51).

1.1.6.4.1. Tiroid nodüllerinin klinik- patolojik sınıflandırılması

A. Non-neoplastik Nodüller

Hiperplastik (Hiperplazik)

Spontan

Tiroid hemiagenezisi

Parsiyel tiroidektomi sonrası kompensasyon

İnflamatuvar

Akut bakteriyel tiroidit

Subakut tiroidit

Hashimoto tiroiditi

B. Benign Neoplastik Nodüller

Fonksiyon görmeyenler

Adenomlar

Kistler

Tiroglossal kist

Fonksiyon görenler

Toksik veya pretoksik adenomlar

C. Malign Neoplastik Nodüller

1. Primer karsinom

Papiller

Foliküler

Anaplastik

Medüller

2. Lenfomalar

3. Metastatik tiroid kanserleri (51).

1.1.6.4.2. Non-Neoplastik Nodüller

Bu lezyonlar gerçek nodül değildirler. Lokal glandüler hiperplazilerden oluşmuştur. Hiperplastik nodüller, spontan veya sıklıkla parsiyel tiroidektomi sonrasında gelişirler. Hashimoto tiroiditi ile alakalı nodüller lenfositik infiltrasyon gösterirler. Subakut tiroiditin başlangıç fazı boyunca görülen nodüller inflamatuvar sürecin sonucudur (51).

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

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Makroskopik olarak, tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Tiroid kapsülü gergin olup, bozulmamıştır. Kesit yüzeylerinde, birden fazla nodül görülür. Bu nodüllerin etrafında kapsül tam oluşmamıştır. Nodüllerde sekonder değişiklikler (kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon) de yaygındır (63, 64).

Nodüler guatrda mevcut dominant nodülün, adenomdan ayırıcı tanısı çok önemlidir. Adenom genellikle tek olup; tam bir kapsülle çevrilidir. Nodüler hiperplazilerde görülen dominant nodülde ise; kapsül tam değildir. Folikül büyüklükleri farklıdır ve çevre dokuya bası yapmazlar (65).

b- İnflamatuvar nodüller

İnflamatuvar nodüller; akut tiroidit, subakut tiroidit ve Hashimoto tiroiditi sonucu görülürler (51).

Akut tiroiditlerde; nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozu görülür (66). Subakut tiroiditte (granulomatöz, de Quervain's tiroidit) tiroid bezi hafifçe büyüktür. Patolojik olarak değişiklikler bilateral, asimetrik veya fokaldir. Tiroid bezinde inflamasyon ve yabancı cisim hücrelerinden meydana gelmiş granülomlar mevcuttur. Hashimoto tiroiditi, kadınlarda sıktır. Tiroid yaygın olarak büyümüş ve serttir. Çevre dokuya bası yapabilir. Bu nedenle kanser ile karıştırılabilir. Kesitlerde; foliküller küçük, atrofik ve kolloidi azalmıştır. Lenfositik infiltrasyon ve foliküler epitelde oksifilik değişiklik, en belirgin bulgudur (64).

1.1.6.4.3. Benign Neoplastik Nodüller

Foliküler adenomlar, foliküler epitelten kaynaklandığı düşünülen monoklonal neoplastik, benign natürde nodüllerdir. Genellikle tek lezyonlardır ve

fibröz kapsülle çevrilidirler veya çevre dokuya bası yaparak oluşturdıkları ince bir zonları vardır. Yuvarlak ve benigndirler. Adenomlar genellikle düzenli yapı ve az mitoz gösterirler; lenfatik ve damar invazyonu bulunmaz (51, 52, 64). Foliküler (sıklıkla mikrofoliküler), trabeküler veya solid paternde görülürler (64, 65). Foliküler adenomlarda, sitolojik yöntemler ile foliküler kanserden ayırım yapılamaz. Histopatolojik olarak kapsül invazyonunun olmadığı gösterilmelidir (67).

Foliküler adenomların kolloid varyantı olarak sınıflandırılan kolloid (adenomatöz) nodüller; kolloid dolu foliküllerden oluşmuşlardır ve kısmen fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Bu nodüller sıklıkla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositoz gösterirler. Büyük bir kısmı ise fonksiyon görmez (51, 52, 64).

Tüm tiroid nodüllerinin %25'ini kistler oluşturur. Basit kistler, hemorajik kolloid nodüller veya kistik paratiroid nodüller olabilirler; ancak %15'i nekrotik papiller kanser ve %30'u ise hemorajik adenomlardır (52).

1.1.6.4.4. Malign Neoplastik Nodüller

A. Primer Karsinomlar

a. Papiller karsinom

Tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Çocuklukta ve artan sıklıkta üçüncü ve dördüncü dekada görülür. Gençlerde genellikle benigndir ve 40 yaşın altında nadiren ölüme neden olur. Çeşitli tipleri vardır ancak en sık görüleni mikrokarsinomdur. Mikrokarsinom 1 cm'den küçüktür; çevre dokuyu infiltre eden küçük milimetrik kapsülü olmayan sklerotik nodüller şeklinde görülür. Mikrokarsinomlar otopsilerde %5-35 oranında bulunurlar. Prognozları çok iyidir. Gerçek papillaların varlığı papiller tiroid kanseri için tipiktir ve bu papillalar psödopapilla ve Graves'de görülen makropapilladan, benign nodüllerdekilerden veya hipotiroidik guatrlardakilerden ayırt edilmelidir. Papiller lezyonun tipik formunda skleroz alanları ya tümörün merkezinde ya da periferinde bulunur (51).

Psammoma cisimcikleri papiller karsinomu belirtir. Multinükleer histiositik dev hücreler sıklıkla karsinom hücrelerine eşlik eder. Papiller karsinomların büyük bir kısmı kistik dejenerasyona uğrar (68).

b. Foliküler Karsinomlar

Tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. İleri yaşta ve kadınlarda sık görülür. Genellikle yavaş büyürler. Kasa ve trakeaya direkt invazyon karakteristiktir.

Lezyon akciğere ve kemiğe metastaz yapabilir. Kemik metastazları genellikle osteolitikdir (64).

Genellikle soliter olarak görülürler. Kapsülle çevrilidirler. İnvazyon derecesine göre lokal-minimal invazif veya yaygın- invazif olarak ikiye ayrılırlar. Minimal invazif formu %50'den fazlasını oluşturur. Sitolojik olarak benign folliküler adenomdan ayırt edilemeyebilir (51, 67).

c. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken almıştır. Bilinen iyi diferansiye karsinomlar içinde en agresif olanıdır ve 10 yıllık survisi %40-50'dir. Tiroid kanserlerinin %4-10'unu oluşturur. Yaklaşık %70'i sporadik, %30'u ise Multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A veya MEN tip 2B ile birlikte ailesel formda görülür. Ailesel olanlar genç yaşta bulunur ve çoğu bilateral ve multisentriktir. Fibrozis ve amiloid depolanması gösterir. Medüller kanser; sert, beyaz-sarı renkte ve infiltratif görünümündedir. Nekrotik, kistik, kalsifikasyonlu bölgeleri ve psammoma cisimcikleri görülebilir (51, 63, 64).

d. Hürthle hücreli (onkositik) tümörler

Foliküler hücrelerden meydana gelirler. Bol miktarda granüllü, eozinofilik stoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleolus içeren büyük hücrelerden meydana gelirler. Papiller karsinomla birlikte olabileceği gibi nodüler guatr, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, benign nodüller ile birlikte de bulunabilir (51).

B. Lenfomalar

Lenfomanın, lenfositik infiltrasyon gösteren tiroiditlerden köken aldığı düşünülmektedir. Genellikle diffüz ve büyük hücrelidir. Klinik olarak, genellikle hızla büyüyen boyun kitlesinin basıya bağlı semptom oluşturmasıyla ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm %30-80'inde mevcuttur (51).

C. Metastatik tümörler

Tiroide en çok metastaz yapan tümörler; malign melanom, akciğer, böbrek ve meme kanseridir (64).

1.1.6.5. Damarlanmanın genel prensipleri

Damarlanma, önceden var olan damarlardan tomurcuklanma sonucu yeni damar oluşumudur. Fizyolojik damarlanma, düzenleyici parakrin uyarılar tarafından kontrol altında tutulur. Tümörlerde gözlenen patolojik damarlanma ise devamlı ve

ilerleyicidir (69, 70). Tümörlerin angiogeneze bağli olarak büyüdüğü hipotezi, deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler ile desteklendiğinden günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (71).

Damarlanma, spesifik stimülatör (anjiojenik) moleküller ile başlatılır ve spesifik inhibitör (antianjiogenik) moleküller tarafından durdurulur. Anjiogenik ve antianjiogenik moleküller, endotel hücre döngüsü sırasında devamlı olarak ve birlikte faaliyet gösterir (72).

Tümör hücreleri birçok yolla neovaskülarizasyona yol açabilirler. Tümör hücreleri anjiogenik faktörleri sentez edebilirler. Bazı tümörler makrofajları uyarır ve anjiogenik faktör salmak için aktive edebilir. Diğer tümörler, tümör hücrelerinin spesifik kollojenaz ve heparinaz sentezleme kabiliyetinden dolayı, ekstrasellüler matrikste depolanan anjiogenik faktörleri salgılayabilir. Bazı tümörler birden fazla anjiogenik faktör salınımı yeteneğinde olabilir (71, 73, 74).

1.1.6.6. Tiroid nodüllerinin renkli-power Doppler sonografi özellikleri

Tiroid bezinin incelenmesinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tiroid hastalıkları arasında en sık izlenen grup nodüler hastalıklardır. Palpasyonda asemptomatik popülasyonda, US ile %7-21 oranında, otopside ise %50 oranında bulunurlar (75).

a. Hiperplazi ve guatr

Hiperplazi diffüz ya da nodüler paternde olabilir. Nodül izoekoik ya da hiperekoik olduğu zaman genellikle ince bir hipoekoik halo izlenir. Bu görünüm olasılıkla perinodüler kan akımı ve hafif ödem ya da komşu normal parankimin kompresyonuna bağlıdır. Perinodüler kan akımı Doppler US ile kolaylıkla gösterilebilir. Yaşlı hastalarda ve eski nodüllerde körvilineer, anüler ya da dismorfiktir makrokalsifikasyonlar bulunabilir. Hiperplastik nodüller genellikle normal tiroid parankiminden daha az vaskülerdir (genç hastalarda hızla büyüyen hiperplastik lezyonlar hariç). Renkli ve power Doppler incelemede bu nodüller genellikle belirgin perilezyonel kan akımı bulunan, zayıf vaskülarize lezyonlar şeklinde izlenir (76, 77).

b. Adenomlar

Sonografik olarak tiroid adenomları hipoekoik, izoekoik (folliküler karsinomların çoğunda olduğu gibi) veya hiperekoik olabilir. Bu lezyonlarda sıklıkla,

fibröz kapsül veya tümörün periferel kan akımına karşılık geldiği düşünölen kalın ve düzgün periferel hipoeoik halo izlenir. Ayrıca tipik olarak, kan damarları lezyonun periferinden santrale, renkli Doppler ile rahatlıkla izlenebilen, nispeten düzenli “araba tekerleği” ("spoke-and-wheel") dizilimi ile uzanırlar (77, 78).

c. Karsinomlar

Papiller kanser tiroid bezinin en sık malignitesidir. Olguların %20-30’unda intrakistik septalarında kan akımı saptanabilen kistik alanlar izlenir ("kistik papiller karsinom"). İntralezyonel mikrokalsifikasyonlar, karakteristik olarak bu tümörlerin %85-90’ında bulunur ve papiller kanserin sonografik tanısı için yüksek oranda güvenilirdir. Renkli ve power Doppler US’de, arteriovenöz şantlar, damarların tortiöz seyrine bağılı olarak, kan damarlarının kaotik dizilimi ve hipervaskülarite sıklıkla izlenir (77, 78).

Foliküler karsinomlar pek çok olguda daha önceden varolan adenomlardan gelişirler. Foliküler adenom tanısı için en önemli patolojik kriterler kapsül invazyonu ve vasküler invazyondur. US’de foliküler karsinomlar predominant olarak solid, homojen, sıklıkla hiperekoik veya izoeoiktir. Kalın irregüler kapsül, tortiöz perinodüler ve intranodüler kan damarları ve ekstrakapsüler yayılım bulguları, malign lezyon tanısını düşöndüren sonografik bulgulardır (77, 78).

Anaplastik karsinomlar doppler US’de hızlı büyüme ile birlikte yaygın nekroz alanları nedeniyle sıklıkla hipovaskülerdir (77, 78-80).

Medüller karsinomların sonografik görünümü papiller karsinoma benzer: hipoeojenite, irregüler sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, kan damarlarını düzensiz dizilimi, hipervaskülarite ve metastatik lenfadenopatiler ile sık birlikteliğı en belirleyici özellikleridir (77, 81).

Ultrasonografi ile bir tiroid nodülü tespit edildiğinde temel problem bunun benign mi malign mi olduğuna karar vermektir (76, 77). Mikrokalsifikasyonlar ya da düzensiz kontur gibi birkaç karakteristik gri-skala sonografi bulgusu tiroid kanserleri için anlamlı kabul edilmiştir. Ancak renkli/power Doppler sonografinin tiroid nodüllerinin malignite için değerlendirilmesinde rolü henüz netlik kazanmamıştır (82). Tiroid nodüllerine yönelik Doppler çalışmalarında bir modelin belirlenmesi açısından vasküler paterne göre bir takım sınıflamalar uygulanmıştır. Kan akım paterni genellikle, perinodüler ya da intranodüler kan akımının varlığı ya da yokluğu

ve intranodüler akım varsa derecesine göre sınıflandırılmıştır. Sıklıkla Frates ve arkadaşlarının kullandıkları Tablo 1.'e benzer sınıflandırmalar kullanılmıştır (82)

Tablo 1. Tiroid nodülünde kan akım paternleri

	Perinodüler akım	İntranodüler akım
Tip 0	Ø	Ø
Tip 1	Ø	Minimal
Tip 2	+	Ø/Minimal
Tip 3	+	Az/Orta
Tip 4	Ø	Belirgin

1.1.6.7. Tiroid Nodüllerinin Klinik Değerlendirmesi

Tiroidin nodüler hastalığı tanısı organın yüzeysel olması ve kolay palpe edilebilmesi nedeniyle çoğunlukla kolaydır. Günümüzün gelişmiş ve gelişmekte olan tanı yöntemleri yardımı ile tanı daha da kolaylıkla konulmaktadır (83). En önemli sorun ise lezyonun benign veya malign olup olmadığıdır. Klinik değerlendirmede en önemli adım malignansiye ait risk faktörlerinin belirlenmesidir (84).

Tiroid nodüllerinde klinik değerlendirme;

1. Öykü
2. Fizik muayene
3. Tiroid fonksiyon testleri
4. Görüntüleme yöntemleri ile yapılır

1.1.6.7.1. Öykü

a.Yaş

Benign tiroid nodüllerinin çoğu, 30-50 yaş arasında görülür (84). Çocukluk-adölesan dönemde ve 60 yaşından büyük kişilerde görülen tiroid nodüllerinde, malignansi riski daha yüksektir (51, 52, 84).

b. Cinsiyet

Tiroid nodülleri kadınlarda sık görülür. Erkeklerde görülen tiroid nodüllerinde malignansi riski yüksektir (51, 52, 85).

c. Ailede kanser öyküsü

Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1; pituiter adenom, paratiroid adenomu ve

adacık hücreli tümörlerden oluşan bir neoplazik sendromdur. MEN Tip 2 ve 3 ise; feokromositoma, medüller tiroid kanseri, hiperparatiroidizm ve mukozal nöromlardan oluşur. Ailesel papiller tiroid kanseri tek başına görülebildiği gibi; Cowden hastalığı ve familial polipozis coli sendromları ile beraber görülebilir. Aile öyküsünün pozitif olması, tiroid nodüllerinde malignansi kriterlerinden biridir (51).

d. Baş-Boyun bölgesine radyasyon öyküsü

Çocukluk çağında görülen tiroid kanserlerinin çoğunda radyasyon öyküsü mevcuttur. Nagasaki, Hiroşima ve Çernobil gibi nükleer kazalarda akut radyasyona maruz kalma, kanser riskini arttırmıştır (51).

e. Tiroid nodülüne ait özellikler

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatiktir. Fizik muayene ile boyunda tespit edilen nodülün; yeni olarak ortaya çıkması, hızlı büyümesi, beraberinde lenf bezi büyümesinin olması, brakial pleksusa bası bulgularının olması, ses kısıklığı ve lokal hassasiyet bu nodülde malignansi olasılığını artırır (51, 84). Sert ve fikse nodüller çoğunlukla malignandır. Benign nodüller ise genellikle yumuşaktır (84).

1.1.6.7.2. Öykü Fizik muayene

Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde, palpasyon önemlidir. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığına bakılır. Trakeanın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği boyun cildine fikse olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı, boyunda lenf adenopati olup olmadığı saptanabilir. Soliter nodülün malign olma ihtimali mutinodüler olandan daha fazladır (86). Nodülün kas veya trakeaya fiksasyonu, servikal ve supraklaviküler lenf nodlarının varlığı malignansi riskini artırır. Ağrı, hassasiyet ve tiroid nodülünde ani büyüme nodül içine kanamayı gösterir. Ancak malignanside de bu bulgular olabilir (51).

1.1.6.7.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Nodül fonksiyonu tiroid fonksiyon testleri ile gösterilebilir. Toksik adenomlar dışında hastaların çoğu ötiroiddir. Otoimmün tiroid hastalıklarının belirlenmesinde, antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (anti-Tg) ölçülmesi önemlidir. Tiroid nodüllerinde kalsitonin düzeylerinin yüksek bulunması, medüller tiroid kanser tanısını doğrular (51).

1.1.6.7.4. Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid bezinin ilk ve temel inceleme yöntemi ultrasonografidir. Fonksiyonel görüntüler sintigrafi ile elde edilir. Diğer radyolojik tanı yöntemleri; direkt röntgenogramlar, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme nadiren kullanılmaktadır (35).

1.1.6.7.4.1. Direkt Röntgenogram

Konvansiyonel X ışınları kullanılarak elde edilen, basit ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezi patolojilerindeki kullanım yeri, tiroid bezi hipertrofilerine bağlı hava yolu ve özefagus basısını değerlendirme ve boyun radyogramlarında tiroid bezine ait kalsifikasyonların izlenmesi ile sınırlıdır. Konvansiyonel grafipler tiroid patolojilerinde tanı amaçlı kullanılmazlar, tanımlanan bulgular akciğer veya servikal vertebra grafiplerinde tesadüfen saptanır (87).

1.1.6.7.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid glandı yüksek iyot içeriği nedeniyle anatomik ilişki içinde olduğu diğer boyun dokularına göre hiperdens olarak (70-120 HU) izlenir (87). Bilgisayarlı tomografi tiroid kitlesinin boyut, kontur, yerleşim ve iç yapıları konusunda detaylı bilgi sağlar, larinks, trakea, özefagus, ana karotis arteri ve juguler venlerdeki destrüksiyon, infiltrasyon ve yer değişikliklerini kolaylıkla saptar. Retrosternal ve retrotrakeal uzanımların saptanmasında, servikal ve uzak lenf nodu metastazlarının tanısında duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca büyük guatrların preoperatif değerlendirilmesinde, çevre yapıların kompresyonu ve mediastinal uzanımın saptanmasında tomografi değerli bir tanı aracıdır.

1.1.6.7.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans inceleme, tiroid patolojilerinin ekstra tiroidal uzanımlarını, özellikle kitleler ile vasküler yapılar arasındaki ilişkileri göstermede hassas bir görüntüleme yöntemidir. İntra-ekstra tiroidal yerleşimli tümörlerin morfolojilerini, bölgesel lenf nodlarını incelemek amacıyla kullanılabilir. Normal tiroid dokusu T1 ağırlıklı incelemelerde orta sinyal intansitesinde, T2 ağırlıklı incelemelerde yüksek sinyal intansitesinde izlenir.

Graves hastalığında, T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde, hastalık aktivitesi ve serum tiroksin düzeyi ile tiroid glandı sinyal intansitesi arasında lineer bir ilişki bildirilmiştir (88, 89).

Adenom ve karsinomlar T2 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal intansitesinde izlenirler, T1 ağırlıklı incelemelerde ise değişen intansitede olup hemoraji veya kolloid dejenerasyon varlığında yüksek intansiteli izlenirler (88).

Manyetik Rezonans inceleme özellikle T1 ağırlıklı görüntüler tümör doku ile kas doku arasındaki ilişkinin incelenmesinde BT'den daha hassas bir yöntemdir. Çevre invazyonu, bez çevresindeki yağın hiperintens olması nedeniyle T1 ağırlıklı görüntülerde çok iyi görülür. Trakeal ve özefagial invazyonlar da MR ile çok iyi değerlendirilir. Yumuşak doku kitlelerinin sınırlarını ve çevre ilişkilerini çok iyi görüntülemekle birlikte, pratikte MR'nin BT'ye bir üstünlüğü yoktur (88, 89).

1.1.6.7.4.4. Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi

Ultrason, çok yüksek frekanslı ses dalgasıdır. Ses, elastik bir ortamdaki mekanik longitudinal dalga hareketidir. X ışınları boşlukta ilerleyebilirken, ses dalgalarının iletimi için ortam gerekmektedir. Ses dalgaları frekanslarına göre; infrason, işitilebilir ses ve ultrason olmak üzere üçe ayrılır. İşitilebilir ses frekansları 20-20000 Hertz (siklus/saniye) arasındadır. Bundan daha küçük sesler infrason, daha yüksek sesler ultrasondur.

Ultrasonun tıp alanındaki kullanımı 1950'den sonradır. Önceleri uygulanan A-mod, yerini B-moda bırakmış ve 1970'lerden sonra yaygınlık kazanmıştır. Günümüzde gerçek zamanlı US, endoluminal US, Doppler US ve kontrastlı US uygulamaları yapılmaktadır. Diagnostik ultrasonografide 1-20 megahertz arasında frekanslı ses dalgaları kullanılmaktadır (90).

a. Ultrasonografide görüntü metodları

Ultrason görüntüsü; dönen ekoların televizyon monitörü, katod ışın tüpü veya benzer ekranlarda elektronik olarak temsil edilmesi ile oluşturulur. Buna operasyon modu denilir ve gelişen teknolojiye uygun olarak değişime uğramıştır.

A-mod görüntüleme: Amplitüd modu olup dönen ekolar katod ışın tüpü ekranında sivriler şeklinde izlenir. Sivrilerin yüksekliği dönen ekonun şiddetini, aralarındaki mesafe ekonun geri dönüş zamanını, dolayısıyla uzaklığı gösterir. Yumuşak dokuda ultrasonun hızı 1540 m/sn olduğu için 1 cm derinlik için gidiş-dönüş zamanı 13 mikrosaniyedir. A-mod oftalmoloji, ekoensefalografi ve ekokardiografide kullanılabilir.

TM-mod görüntüleme: Time-motion (zaman-hareket) modu olup bu modda

sivriler nokta şeklinde dönüştürülmüş olup hareketli yapıların noktaları hareketle orantılı oynarlar. Bu hareketin zaman grafiği olarak ekranda gösterilmesi ile TM-mod görüntüler oluşturulur. TM-mod, ekokardiografide özellikle kalp kapakçıklarının hareketini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu mod hareketli olduğu için dinamik moddur.

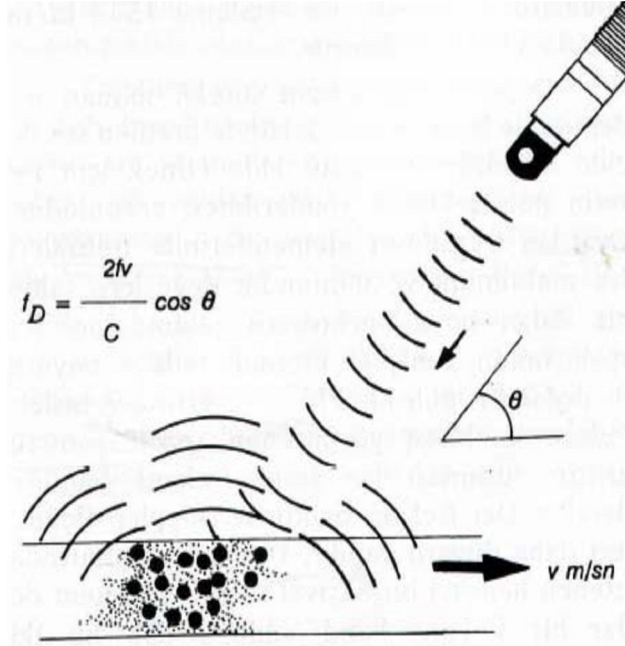
B-mod görüntüleme: 1970’li yıllarda geliştirilmiştir. Günlük pratikte en sık kullanılan ve Gri skala görüntüleme diye de adlandırılan görüntüleme modudur. Bunun özelliği eko şiddetini farklı gri tonları olarak görüntüleyebilmesidir. Transdusere dönen ses dalgaları, parlak noktalar halinde ekranda gösterilir. Noktaların parlaklığını ses demetinin şiddeti belirler.

Gri skala görüntüleme “scan conversion memory” (taramayı hafızaya dönüştürücü) tüp, kısaca scan converter ile yapılır. Bu tüpler ara birim olup transduserden gelen bilgiyi depolar ve daha sonra monitora aktarır. Tüpte gelen bilginin; yazıldığı, okunduğu ve silindiği target bulunur. Target ortalama 25 mm çapta olup üzerinde milyondan fazla küçük sikon çip bulunur. Target’e aynı noktadan değişik açılardan birden fazla eko ulaşırsa en güçlü olan kaydedilip diğerleri silinir (90).

b. Doppler Ultrasonografi

İlk defa Avusturyalı fizikçi Christian Johann Doppler 1842’de Doppler etkisini ortaya koymuştur. Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin, bir yansıtıcı ile karşılaştığında ses dalgasında oluşan frekans değişikliği temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Ortam şartları sabit iken sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha tiz (artmış frekans), uzaklaştıkça daha pes (azalmış frekans) olarak işitilir. Ses kaynağı sabit, alıcı hareketli olduğunda da aynı olay gözlenir. Ses frekansındaki harekete bağlı bu değişime Doppler kayması adı verilir. Gri skala ultrason görüntüleme, görüntü oluşturmak için, yansıyan sinyalde amplitüd bilgisini işler, yansıtıcıların güçlerindeki farklılık, görüntüde grinin farklı tonları şeklinde gösterilir. Kan damarlarının içerisindeki kırmızı kan hücreleri gibi hızlı hareket eden hedefler, genellikle gösterilmeyen düşük amplitüdlü ekolar oluşturarak geniş damarların lümeninde nispeten anekoik görünüme neden olurlar. Gri skaladaki görüntüler, yansıyan ultrason sinyalinin amplitüdüne göre oluşur, ancak yine de, geri dönen ekoda hareketli hedefin hareketini değerlendirebilecek ilave bilgiler

bulunmaktadır. Yüksek frekanslı bir ses dalgası hareketsiz bir hedefe çarparsa, yansıyan ultrason esas olarak iletilen ses ile aynı frekans ve dalga boyuna sahiptir. Frekansdaki bu değişiklik, yansıtıcı arayüzeyin transdüsera göre hızı ile direkt orantılıdır ve Doppler etkisinin sonucudur (Şekil 7). Geri dönen ultrason frekansının hedefin hızıyla olan ilişkisi Doppler formülü ile açıklanmıştır (90).



Şekil 7. Doppler kayması (90)

Doppler kayması şu formülle gösterilir;

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos \theta / c$$

ΔF = Doppler kayması frekansı

V = Kaynağın hızı

θ = Ses demetinin açısı

c = Ortamdaki ses hızı (1540 m/sn)

f_0 = Gönderilen ses demetinin frekansı

Doppler denklemine göre Doppler kayması frekansı; kan akımının hızı, transdüser frekansı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Buna göre transdüser frekansı ne kadar büyükse, frekans farkı dolayısıyla duyarlılık o kadar büyük olacaktır. Eko kaynağını Doppler US'de eritrositlerin yüzeyi oluşturur. Hedefe gönderilen ultrason sesinin dalga boyu eritrosit yüzeyinden daha büyük olduğu için esas olarak saçılma olayı meydana gelmektedir. Bu olaya Rayleigh-Tyndall saçılması denir ve bunun miktarı ses frekansının 4.

kuvveti ile doğru orantılıdır. Hareketli eritrositlerden saçılan ses üst üste binerek transdüsere gelir. Dolayısıyla penetrasyon fakörü kullanarak olabildiğince yüksek frekans seçilmelidir.

Doppler eşitliğindeki ses demeti açısı (θ), akımın aksı ve ultrason demeti arasındaki açıdır. Doppler açısı ölçülebildiği takdirde, akım hızı hesaplanabilir. Hedef hızının doğru hesaplanması, hem Doppler kaymasının hem de hedef hareketi yönüne olan açının doğru olarak ölçümünü gerektirir. Doppler açısı θ , 90 dereceye yaklaştıkça, açının kosinüsü 0'a yaklaşır. 90 derecelik bir açıda transdüsere yaklaşan veya uzaklaşan görece akım yoktur ve Doppler frekans kayması tespit edilemez. Bu nedenle ideal inceleme için Doppler açısının 30-60 derece arasında seçilmesi gerekmektedir (90).

Klinik olarak kullanılan Doppler US'nin; sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi farklı uygulamaları mevcuttur:

Sürekli Dalga (Continous Wave-CW) Doppler: Transduserde biri sürekli ses dalgası (3-8 MHz) yayan, diğeri ise yansıyan ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki kristal vardır. Dönen ekolar eritrositlerden kaynaklanır. Bu yöntemde, Doppler verileri kolay değerlendirilebilmekle beraber, ses dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel rezolüsyon yoktur. Frekans değişikliği ses olarak verilir. Aradaki frekans farklılığı Doppler kayması oluşturur ve işitilebilir sınırlardadır. Dinleyerek akımın hızı, pulsatilesi ve türbülansını değerlendirebilen deneyimli bir inceleleyici için değerli bir yöntemdir ve bu nedenle RDUS cihazlarında hoparlörler halen varlığını sürdürmektedir.

Spektral (Pulsed Wave-PW) Doppler: Pulsed Doppler sisteminde probda tek piezoelektrik eleman vardır. Gönderilen ses dalgası belirli bir gecikmeden sonra kaydedilerek, arada geçen süreye göre kaynak belirlenir. Ses demeti puls şeklinde gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir, insan vücudunda ses hızı nispeten sabit olduğundan Doppler kaymalarının lokalizasyonu, sesin üretimi ile saptanması arasındaki zaman farkından hesaplanabilir. Günlük kullanımda gri skala görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler olarak isimlendirilir.

Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde, frekans veya hız ise kHz veya cm/sn olarak y ekseninde gösterilir. Kan

akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst kesimleri ile belirlenir.

c. Renkli Doppler Ultrasonografi: Günlük pratikte en sık kullanılan Doppler ultrason şekli, RDUS'tur. Renkli Doppler görüntüleri de aslında bir spektral görüntüleme değildir. Burada spektral değerler grafik yerine renk tonlarıyla gösterilir. Renkli akım görüntüleme sistemlerinde, Doppler ölçümlerinden elde edilen akım bilgileri, görüntünün kendisinin bir özelliği olarak gösterilir. Bir tarama çizgisi boyunca var olan ortalama Doppler kayması frekansları ve lokalizasyonları otokorelasyon dedektörleri aracılığıyla hesaplanmaktadır. Gri skala görüntülemeye, görüntünün kaynağını sabit ya da yavaş hareket eden hedefler oluşturur. RDUS görüntülemeye rengi faz kayması, renk tonunu ise frekans kayması belirler. Eritrositlerden geri yansıyan sinyaller, transdüsera doğru ve transdüserden uzağa olan hareketlerinin fonksiyonu olarak renklendirilir ve rengin saturasyon derecesi, hareketli eritrositlerin hızlarını göstermede kullanılır.

Renkli doppler ultrasonografi, akım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir, bu nedenle klinik uygulamalarda, akımın ve stenozun değerlendirilmesinde mutlaka spektral analiz ile birlikte kullanılması gerekir. RDUS'de renk, akımın yönünü yansıtmaktadır. Genellikle transdüserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar ise kırmızı ile gösterilir. Türbülant akım dupleks Dopplerde spektral analizde spektral genişleme olarak görülürken, RDUS'de renk karmaşası olarak izlenir (90).

d. Power Doppler (PD) US: Bu yöntem, amplitüd-kodlama renkli Doppler, US Anjiyografi adlarıyla da anılır. İlk kez 1980'lerin ortalarında kardiyak görüntüleme amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. RDUS görüntüleme teknikleri, Doppler frekans kayması ortalamasının hesaplamalarına dayanır ve tanı koymada yararlılığı kanıtlanmıştır. Ancak, açı bağımlılığı ve "aliasing" gibi dezavantajları mevcuttur. Bunları gidermek amacıyla, "power Doppler" olarak adlandırılan, Doppler frekans kayması yerine Doppler sinyalinin entegre gücünün hesaplanmasına dayanan metod tanımlanmıştır. Burada görüntü inceleme alanındaki sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulur. Bu teknikte, bir örnekleme alanı içerisindeki, yansıyan ekolardan kaynaklanan entegre güç gösterilir. Doppler sinyallerinin entegrasyonu sonucu tüm frekans bilgisi, dolayısıyla da hız ve yön bilgileri kaybolur. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak power Doppler; RDUS ve dupleks Dopplerden farklı olarak hız ve yön bilgisi içermez. Vasküler görüntülemeye

kullanılan tüm US teknikleri gönderilen US pulsunun frekansı ve hareket eden eritrositlerden yansıyan eko frekansından yararlanır.

Renkli ve spektral Doppler teknikleri büyük damarların değerlendirilmesinde yararlıdır, ancak bölgesel perfüzyonun gösterilmesi için uygun değildir. PD ultrasonografinin ise çok fazla sayıda ve çok küçük damarların oluşturduğu mikrovasküler akımı göstermede duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Doppler akım spektrumu kalitatif bilgilerin yanı sıra, vasküler akıma karşı direnci ortaya koyan kantitatif bilgiler içerir. Pratikte kullanılan indeksler S/D, RI, PI, AI ve AT'dir. Bu indeksler oldukça kaba olmakla birlikte patolojik akımın değerlendirilmesinde faydalıdır. Diastol sonu hızın sıfır olduğu ya da tersine olduğu durumlarda RI hatalı sonuçlar verebilmektedir (90).

e. Doppler US'de artefaktlar

Aliasing: PRF, Doppler kayması ölçümü için üst sınırı belirler, çünkü örnekleme frekansının yarısından daha hızlı frekansları ölçmek mümkün değildir. Eğer puls tekrarlama frekansı (PRF), hedefin hareketi (akım hızı) ile oluşan maksimum frekans kaymasının iki katından azsa (*Nyquist* sınırı), aliasing ya da *wrap around* olarak adlandırılan artefakt oluşur ve bu frekanslar kendi üzerinde katlanarak ters yönde akım olduğu izlenimini verir. Spektral Doppler'de sıfır çizgisinin ters tarafında düşük hızlı akım spektrumu şeklinde görülür, RDUS'da ise şiddetli aliasing'de renk mozayigi, hafif olanda ise her iki yöne akımı gösteren renklerin karışımı şeklinde izlenir.

Aliasing, PRF'yi artırarak, Doppler açısını artırarak veya daha düşük frekanslı Doppler transdüseri kullanarak azaltılabilir.

Doppler Açısına Bağlı Artefaktlar: Doppler kayması, inceleme açısı 90 dereceye yaklaştığı zaman azalır. Bu durum damarda akım yokmuş gibi bir görüntünün ortaya çıkmasına neden olur. Damara oranla daha büyük bir açı ile incelemede damar duvarına paralel olmayan akımlar sorun oluşturur. Bu akımlar yan yana komşu kırmızı ve mavi bölgeler veya kırmızı mavi renk karmaşası şeklinde görüntülenir. Damar lümeni aynı anda her iki yönde birden akım varmış gibi kırmızı ve mavi renklere ayrılabilir.

Derinlik ikilemi artefaktı: PRF'nin gereğinden daha yüksek seçildiği durumlarda ve/veya düşük frekanslı transduserler kullanıldığında, derin dokularda

gelen sinyaller bir sonraki pulsun gönderilişinden sonra transdusere geri dönebilmekte ve gönderilen ikinci pulsun sinyali gibi algılandığında oluşmaktadır. Bu durumda algılanan sinyal, görüntünün yanıltıcı olarak daha yüzeysel konumda lokalizeedilmesine ve yüzeysel dokularda akım varmış gibi görülmesine neden olacaktır.

Bu artefaktı engellemek için yüksek frekanslı transduserler kullanılmalı ve PRF gereğinden fazla arttırılmamalıdır. (90).

f. US Elastografi

Elle muayenede ele gelen sert tiroid nodüllerinin malignite ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. US nodülün malignite ile uyumlu olabilecek karakteristik özelliklerini tanımlar, ama sertliği ile ilgili bilgi vermez.

Elastografi; US'yi kullanan, dokunun sertliğini değerlendirmeyi sağlayan yeni geliştirilen bir tekniktir. Doku sertliğini; dıştan bir bası yaparak dokunun distorsiyonun derecesini ölçerek yapar. Tiroid kanseri tanısında, özellikle sitolojide tanımlanamamış nodüllerde yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (91, 92).

Rago ve ark. (91) yaptıkları çalışmada, elastografinin tiroid nodüllerinde malignite tespitinde % 97 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif prediktif değer ve %98 negatif prediktif değere sahip olduğunu bulmuşlardır.

1.1.6.7.4.5. Radyoizotop görüntüleme

a. Tiroid sintigrafisi: Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntülemeye alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (93, 94).

Tiroid sintigrafisi ile 5 mm'den büyük nodüller görüntülenebilir. Sık kullanılan radioizotoplar; teknesyum-perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) ve radyoaktif iyot (I^{123})'dur (95). Radyasyonu az yayması, ucuz olduğu ve daha kolay bulunduğu için; teknesyum-perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) en çok tercih edilen radioizotoptur (95).

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi,

hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi, Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde kullanılır. Ayrıca sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, ektopik tiroid aranmasında ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır (93, 94, 96).

b. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Nükleer görüntüleme yöntemi olan PET'in ise henüz tiroid patolojilerinin tespitinde kullanım endikasyonu yoktur.

1.1.6.7.4.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ilk olarak 20.yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0,7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledaki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümünün içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirmesi malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir (97).

Geniş katılımlı Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinin tavsiye kararları ile bu konuda bir standart yaklaşım sağlamaya çalışılmıştır (3). Buna göre nodüllerde biyopsi kriterleri nodülün çapına ve değişik risk faktörlerine göre belirlenmiştir. Bir cm'lik nodül çapı biyopsi için alt sınır olarak belirlenmiştir. Bu konsensusa göre Tablo 2'de belirtilen biyopsi endikasyonlarına göre İİAB yapılan ancak yetersiz materyel elde edilen nodüllere ikinci bir İİAB girişimi yapılması önerilmektedir. Ayrıca US bulgularının incelemede malign kriterler taşıyan lenf nodu görüntülenmesi durumunda bu lenf noduna ve/veya aynı taraflı tiroid nodülüne İİAB yapılması tavsiye edilmektedir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin başarılı olabilmesi iki faktöre bağlanmaktadır. Birincisi sitolojik analiz için yeterli örneğin alınabilmesidir. İkincisi ise bu aspiratları değerlendirecek deneyimli bir sitopatoloğun var olmasıdır. Aspiratın "yeterli" olabilmesi için her birinde en az altı ila sekiz adet hücre kümesinin bulunduğu en az iki lamın inceleme için gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle biyopsi yapılırken alınan örneğin yeterliliğini belirleyecek bir sitolog veya sitopatologun bulunması yetersiz biyopsi oranını belirgin olarak azaltmaktadır.

Tablo 2. 1 cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler

US Özellik	Tavsiye
Mikrokalsifikasyonu olan nodül	1 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle
Tamamına yakını solid ise ya da kaba kalsifikasyon içeriyorsa	1,5 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle düşün
Mikst veya tamamına yakını mural solid komponenti olan kistik nodül ise	2 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB düşün
Yukardakilerin hiçbiri değil, fakat önceki US'ye göre büyüme varsa	US eşlikli İİAB düşün
Tama yakını kistik ve yukarıdakilerin hiçbiri yok ve büyümede yoksa	US eşlikli İİAB büyük ihtimalle gereksiz
Multipl Nodül varsa	Bir ya da birden fazla nodüle, US eşlikli İİAB düşün

Yetersiz materyal alma olasılığını azaltan bir başka önemli faktör ise İİAB'nin US yardımı ile yapılıyor olmasıdır. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan İİAB girişimlerinde ‘yetersiz’ biyopsi oranı en azda (%10'nun altında) tutulabilmektedir (98). Hatta çok tecrübeli ellerde US eşliğindeki aspirasyon biyopsilerinde yetersiz aspirasyon oranının %0.7'ye kadar düşebildiği gösterilmiştir (99).

Yang ve ark. (99) yaptıkları geniş serili çalışmada 2 ila 6 yıllık takip sonucunda US eşliğinde yapılan İİAB'nin yanlış negatifliğini %0, yanlış pozitifliğini %1.5, duyarlılığını %100, özgüllüğünü %67, pozitif kestirim değerini %87, negatif kestirim değerini %100 ve tanısal kesinlik değerini ise %90 olarak bulmuşlardır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi bünyesinde tiroid nodülüne yönelik US rehberliğinde İİAB istenen veya total ya da subtotal tiroidektomi yapılması planlanan olgular alındı.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan araştırma ile ilgili etik kurul izni alındı. Tüm olgulara araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağına ilişkin yeterli bilgi verilip, aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Çalışmaya 143 olgu alındı. Ondört nodülde İİAB sonucu elde edilen materyalin tanı koymak için yetersiz olması nedeni ile bu olgular çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 129 olgunun 100'ü kadın, 29'u erkek idi. Hastaların yaşları 19 ile 81 arası değişmekte olup ortalama yaş 47,6 idi. 100 hastaya US eşliğinde İİAB, 29 hastaya tiroidektomi yapıldı. Birden fazla nodülü bulunan olgularda dominant nodülden biopsi alındı.

Tiroid nodüllerinin RDUS incelemesi LOGIQ 7 Doppler Ultrasonografi cihazı (General Electric, Yokogawa Medical System, Tokyo-Japan) multifrekans 7 MHz lineer transduser kullanılarak yapıldı. Tiroid nodülleri US bulguları;

- Tiroid nodül lokalizasyonu: Sağ lob, sol lob ve istmus
- Nodül Boyutu: Nodüllerin 3 boyutta ölçümleri yapıldı.
- Nodül iç yapısı: Solid, en az %75'i solid, semisolid (%50'si solid) ve kistik olarak değerlendirildi.

Renkli Doppler US'de; nodülün kanlanma tipi, Vmax (cm/sn), Vmin (cm/sn), S/D oranı, PI, RI, AT (sn) ve AI (cm/sn²) değerlerine bakıldı.

Pulsatilité indeksi (PI): $V_{max} - V_{min} / \text{ortalama hız} (V_{max} + V_{min} / 2)$

Rezistif indeks (RI): $V_{max} - V_{min} / V_{max}$.

Akselasyon zamanı (AT): Doppler spektrumunun en düşük hız değerinden maksimum hıza ulaşmasına kadar geçen süre.

Akselasyon indeksi (AI): $V_{max} - V_{min} / \text{akselasyon zamanı} (cm/sn^2)$ şeklinde yapılmıştır.

Akım parametreleri bakılırken Doppler açısı 60 derecede sabit tutuldu. Nodül içinde kanlanma bakılırken devamlı Doppler ve power Doppler kullanıldı. Nodül kanlanma tipi değerlendirilirken nodül kanlanmasını standartize edebilmek için Frates ve ark. 'nın kullandığı sınıflama kullanıldı (82).

Tip 0: Nodül içinde kan akımı yok

Tip 1: Nodülde minimal iç akım var ve periferik ring tarzı akım yok

Tip 2: Nodülde % 25'den fazla periferik akım ve hiç veya az internal akım var

Tip 3: Nodülde periferik ring tarzı akım var ve az veya orta internal akım var

Tip 4: Nodülde yoğun internal akım var ve/veya periferik ring tarzı akım var

İnce iğne aspirasyon biyopsisi LOGIQ 7 Doppler Ultrasonografi cihazı (General Electric, Yokogawa Medical System, Tokyo-Japan) multifrekans 7 MHz lineer transduser kullanılarak yapıldı. Ultrason probuna steril kılıf geçirildi. Aspirasyon için 22 G iğne kullanıldı. US eşliğinde cilt, cilt altı geçilerek nodüle kadar eş zamanlı takip edildi. Nodül içinde uygun lokalizasyondan 10 cc'lik enjektör ile negatif basınç altında aspirasyon yapıldı. İğne çekildikten sonra biopsi bölgesi steril gazlı bezle komprese edilerek hemostaz sağlandı. Nodüllere ortalama 3 girişim yapıldı. Uygun süre sonunda kontrol US ile kanama kontrolü yapıldı. Biopsi bölgesi steril gazlı bez ile kapatılarak hasta taburcu edildi.

Elde edilen materyal yeterlilik açısından, mikroskop altında sitopatolog tarafından hasta başında değerlendirildi. Her aspirasyonda aynı işlemler tekrarlandı. Sitoloji sonuçları; Benign (malignite negatif nodüller), malign (papiller kanser, medüller kanser, foliküler kanser) ve yetersiz materyal olarak değerlendirildi.

Operasyon planlanan hastalarda total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi (sağ-sol lobektomi, istmusektomi) veya nodülektomi yapıldı. Patoloji sonuçları; Hiperplaziler; nodüler hiperplazi ve diffüz hiperplazi (Grave's hastalığı), foliküler adenom, papiller kanser ve foliküler kanser olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 129 tiroid nodülü histopatolojik ve sitolojik tanılarına göre benign ve malign olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve elde edilen veriler kaydedildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı değerlendirmek için gruplar arasında nodülün boyutu, bulunduğu lob ve yapısı, nodül kanlanma tipi, Vmax (cm/sn), Vmin (cm/sn), S/D oranı, PI, RI, AT (sn) ve AI (cm/sn²) değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences=SPSS 15.0 for Windows) kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirmede grupların karşılaştırması için Independent Sample testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Ultrasonografi eşlikli İİAB veya operasyon (total/subtotal tiroidektomi, nodülektomi) ile histopatolojik ve sitolojik olarak benign ve malign nodül tanısı konan 129 nodülün US ve RDUS özelliklerinin dağılımları değerlendirildi (Tablo 3, 4, 5, 6, 7).

Çalışmaya alınan 143 olgudan 14'ü, İİAB sonucu elde edilen materyalin tanı koymak için yetersiz olması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 129 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların yaşları 19 ile 81 arası değişmekte olup ortalama yaş 47,6 idi.

Tablo 3. Nodüllerin cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Benign Nodül		Malign Nodül		Toplam	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Erkek	25	24,2	4	15,4	29	22
Kadın	78	75,8	22	84,6	100	78
Toplam	103	100	26	100	129	100

Tablo 4. Benign ve malign nodüllerin US özelliklerinin dağılımı

		Benign Nodül		Malign Nodül	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Nodülün Lobu	Sağ	54	52,5	14	53,8
	Sol	46	44,6	12	46,2
	İstmus	3	2,9	0	0
Nodül Boyutu	<10 mm	8	7,8	0	0
	10-15 mm	22	21,4	5	19,2
	>15 mm	73	70,8	21	80,8
Nodül İç Yapı	Solid	79	76,7	21	80,8
	%75 Solid	18	17,4	5	19,2
	Semisolid	6	5,9	0	0
	Kistik	0	0	0	0

Benign ve malign grupta tip 3 kanlanma tipi fazla izlenmiş olup, nodül içi kanlanmanın izlenmediği tip 0 iki grupta da izlenmedi.

Tablo 5. Benign ve malign nodüllerin RDUS özelliklerinin dağılımı

Nodül Kanlanma tipi	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Tip 0	0	0	0	0
Tip 1	13	12,6	2	7,7
Tip 2	30	29,1	4	15,4
Tip 3	39	37,8	15	57,7
Tip 4	21	20,5	5	19,2

Tablo 6. Benign ve malign nodüllerin RDUS'ta ölçülen akım parametrelerinin ortalama, en düşük ve en büyük değerleri

		Sayı	Ortalama	En düşük	En büyük
Nodül Vmax (cm/sn)	Benign	103	40,58±15,99	8,30	76,00
	Malign	26	37,13±16,86	16,60	94,80
Nodül Vmin (cm/sn)	Benign	103	16,79±7,82	1,70	36,70
	Malign	26	12,20±9,04	3,00	43,50
Nodül PI	Benign	103	,98±,33	,54	2,27
	Malign	26	1,36±,55	,68	3,17
Nodül RI	Benign	103	,58±,08	,42	,76
	Malign	26	,70±,14	,47	1,21
Nodül S/D	Benign	103	2,54±,60	1,70	4,82
	Malign	26	3,62±1,23	1,90	5,90
Nodül AI (cm/sn²)	Benign	103	131,92±48,70	30,80	243,10
	Malign	26	181,82±57,22	90,40	325,00
Nodül AT (sn)	Benign	103	,17±,05	,03	,31
	Malign	26	,15±,03	,06	,20

Benign Nodüller ile Malign Nodüller Arası Karşılaştırma

Benign ve malign grupta kadın olgu sayısı fazla bulundu. Nodüllerin cinsiyete göre dağılımlarında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Nodüllerin cinsiyete göre dağılımları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Nodüllerin cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Erkek	25	24,2	4	15,4
Kadın	78	75,8	22	84,6
Toplam	103	100	26	100

*p>0.05

İsthmusda malign nodül izlenmedi. Benign ve malign nodüller sağ lobda fazla bulundu. Nodüller bulundukları yere göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Nodüllerin bulundukları yere göre dağılımları Tablo 8'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Nodüllerin bulundukları yere göre dağılımları

Nodülün lobu	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Sağ	54	52,5	14	53,8
Sol	46	44,6	12	46,2
İsthmus	3	2,9	0	0
Toplam	103	100	26	100

*p>0.05

On milimetrenin altında malign nodül izlenmedi. İki grupta da nodüllerin çoğunluğu onbeş milimetrenin üzerindeydi. Nodüllerin boyutlarına göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Nodüllerin boyutlarına göre dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Nodüllerin boyutlarına göre dağılımları

Nodül Boyutu	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
<10 mm	8	7,8	0	0
10-15 mm	22	21,4	5	19,2
>15 mm	73	70,8	21	80,8
Toplam	103	100	26	100

*p>0.05

Malign nodüllerde semisolid ve kistik nodül izlenmedi. Benign ve malign nodüllerde solid nodüller fazla izlendi. Benign nodüllerde kistik nodül izlenmedi. Nodüllerin içyapılarına göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Nodüllerin iç yapılarına göre dağılımları Tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Nodüllerin içyapılarına göre dağılımları

Nodül İç Yapı	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Solid	79	76,7	21	80,8
%75 solid	18	17,4	5	19,2
Semisolid	6	5,9	0	0
Kistik	0	0	0	0
Toplam	103	100	26	100

* $p>0.05$

Nodüllerde renkli Doppler US ile yapılan kanlanma tiplerinin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Malign nodüllerde tip 3 kanlanma fazla izlendi. Nodül içi kanlanmanın izlenmediği (tip 0) kanlanma paterninde benign ve malign nodül izlenmedi. Nodüllerin boyutlarına göre dağılımları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Nodüllerin kanlanma tipine göre dağılımları

Kanlanma Tipi	Benign Nodül		Malign Nodül	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Tip 0	0	0	0	0
Tip 1	13	12,6	2	7,7
Tip 2	30	29,1	4	15,4
Tip 3*	39*	37,8	15*	57,7
Tip 4	21	20,5	5	19,2
Toplam	103	100	26	100

* $p<0.05$

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki Vmax değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Nodüllerde kan akımının en yüksek değerlerinin dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Nodüllerdeki maksimum hızların dağılımı

Nodül Vmax (cm/sn)	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	40,58±15,99
Malign Nodül	26	37,13±16,86

*p>0.05

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki Vmin değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). Nodüllerde kan akımının en düşük değerlerinin dağılımları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Nodüllerdeki minimum hızların dağılımları

Nodül Vmin(cm/sn)	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	16,79±7,82
Malign Nodül	26	12,20±9,04

*p>0.05

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki PI değerlendirildiğinde anlamlı fark izlendi (p<0.05). Malign nodüllerde ortalama PI değerleri, benign nodüllere göre yüksek izlendi. Nodüllerde PI değerlerinin dağılımları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Nodüllerin PI değerlerinin dağılımları

Nodül PI	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	,98±,33
Malign Nodül	26	1,36±,55

*p<0.05

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki RI değerlendirildiğinde anlamlı fark izlendi (p<0.05). Malign nodüllerde ortalama RI değerleri, benign nodüllere göre yüksek izlendi. Nodüllerde RI değerlerinin dağılımları Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Nodüllerin RI değerlerinin dağılımları

Nodül RI	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	,58±,08
Malign Nodül	26	,70±,14

*p<0.05

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki S/D değerlendirildiğinde anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Malign nodüllerde ortalama S/D değerleri, benign nodüllere göre yüksek izlendi. Nodüllerde S/D değerlerinin dağılımları Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Nodüllerdeki S/D oranlarının dağılımları

Nodül S/D	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	2,54±,60
Malign Nodül	26	3,62±1,23

* $p<0.05$

Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki AI değerlendirildiğinde anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Malign nodüllerde ortalama AI değerleri, benign nodüllere göre yüksek izlendi. Nodüllerde AI değerlerinin dağılımları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Nodül AI değerlerinin dağılımları

Nodül AI(cm/sn2)	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	131,92±48,70
Malign Nodül	26	181,82±57,22

* $p<0.05$

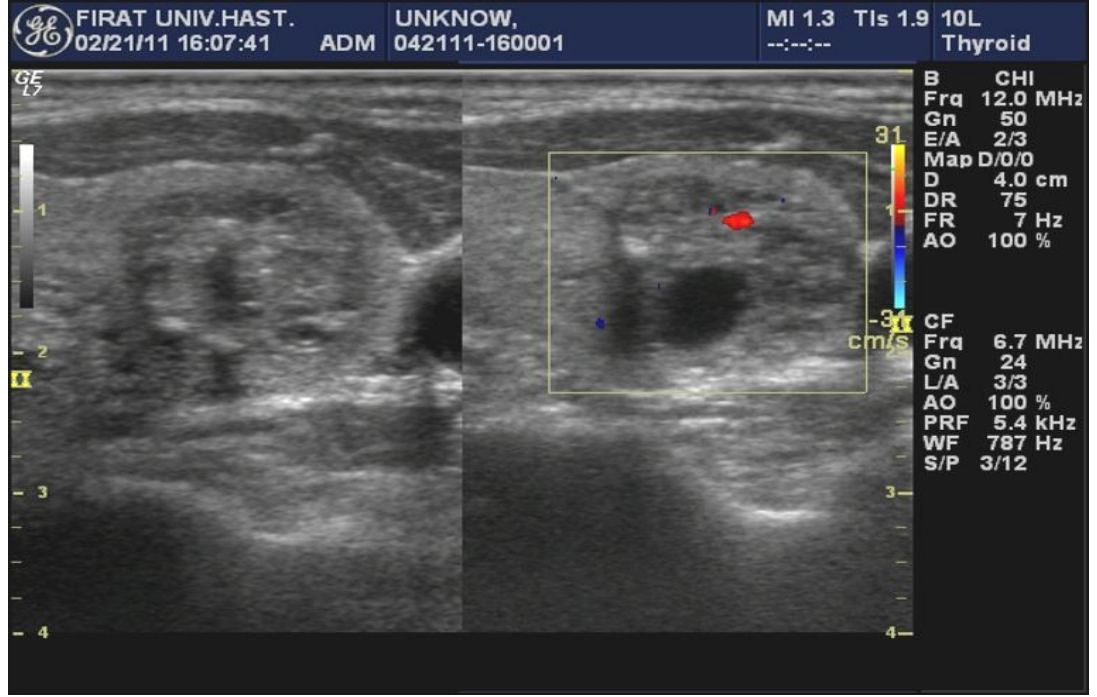
Nodüllerde renkli Doppler US ile elde edilen akım spektrumunda nodüldeki AT değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Nodüllerde kan akımının AT değerlerinin dağılımları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Nodül AT değerlerinin dağılımları

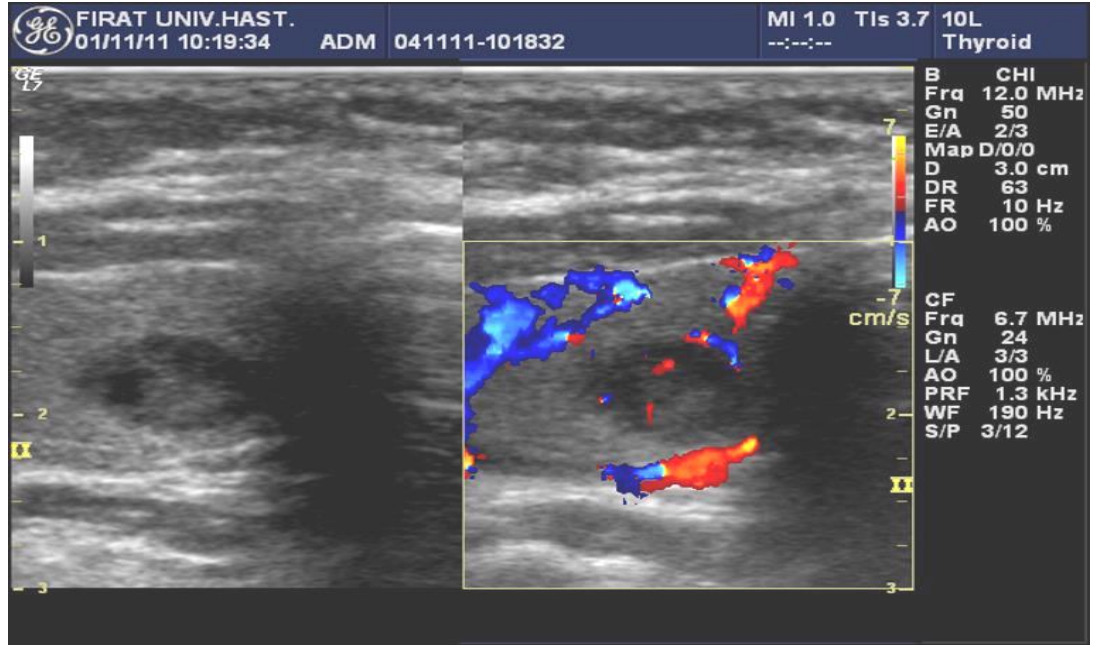
Nodül AT (sn)	Sayı	Ortalama
Benign Nodül	103	,17±,05
Malign Nodül	26	,15±,03

* $p>0.05$

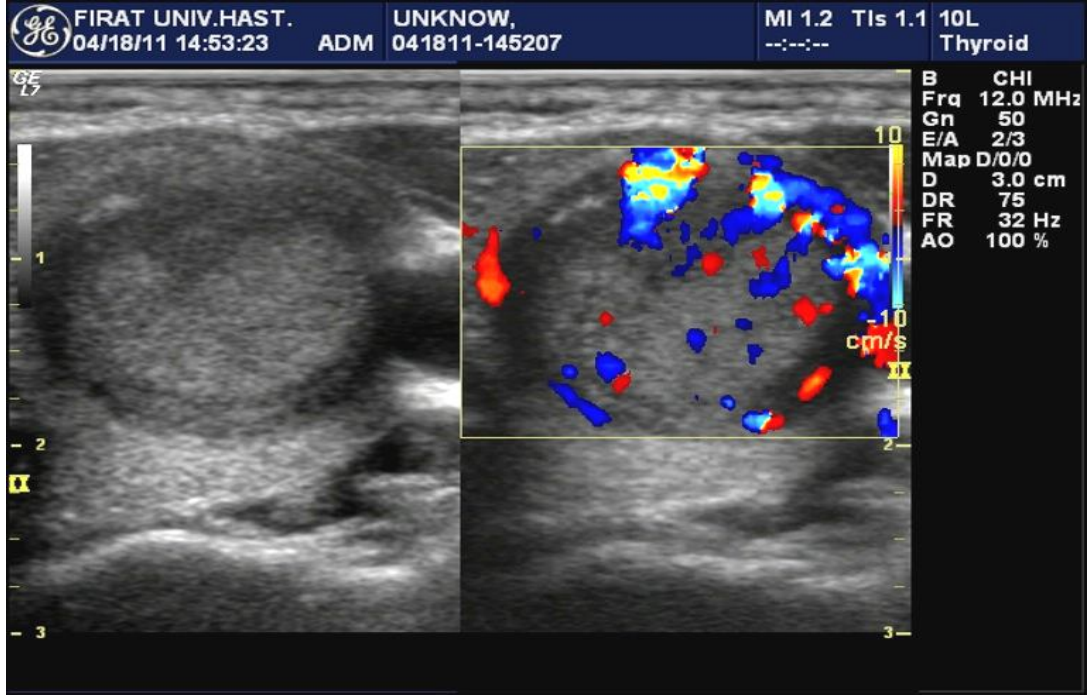
OLGU ÖRNEKLERİ



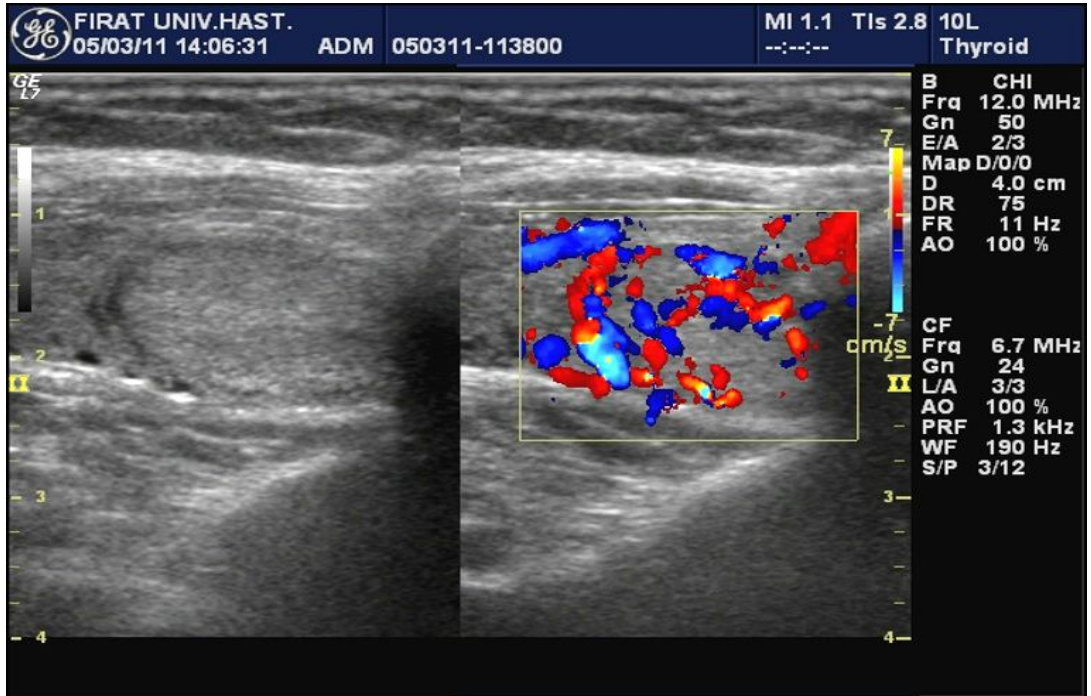
Şekil 8. Nodülde minimal iç akım var ve periferik ring tarzı akım yok (Kanlanma Tipi 1)



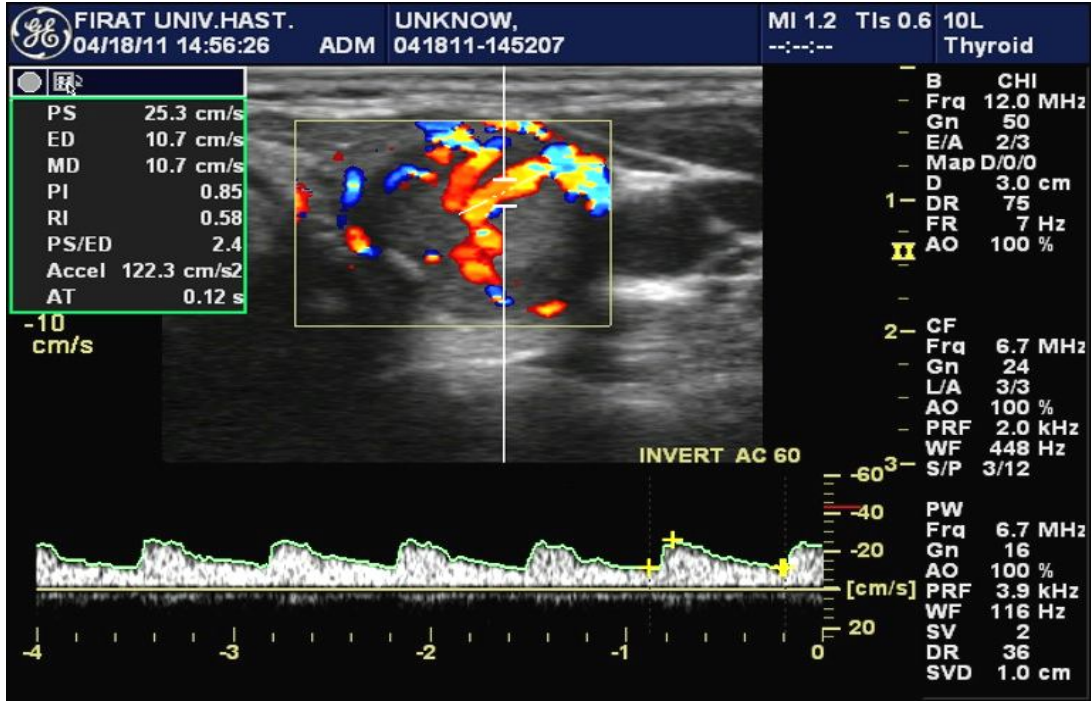
Şekil 9. Nodülde % 25'den fazla periferik akım ve hiç veya az internal akım var (Kanlanma Tipi 2)



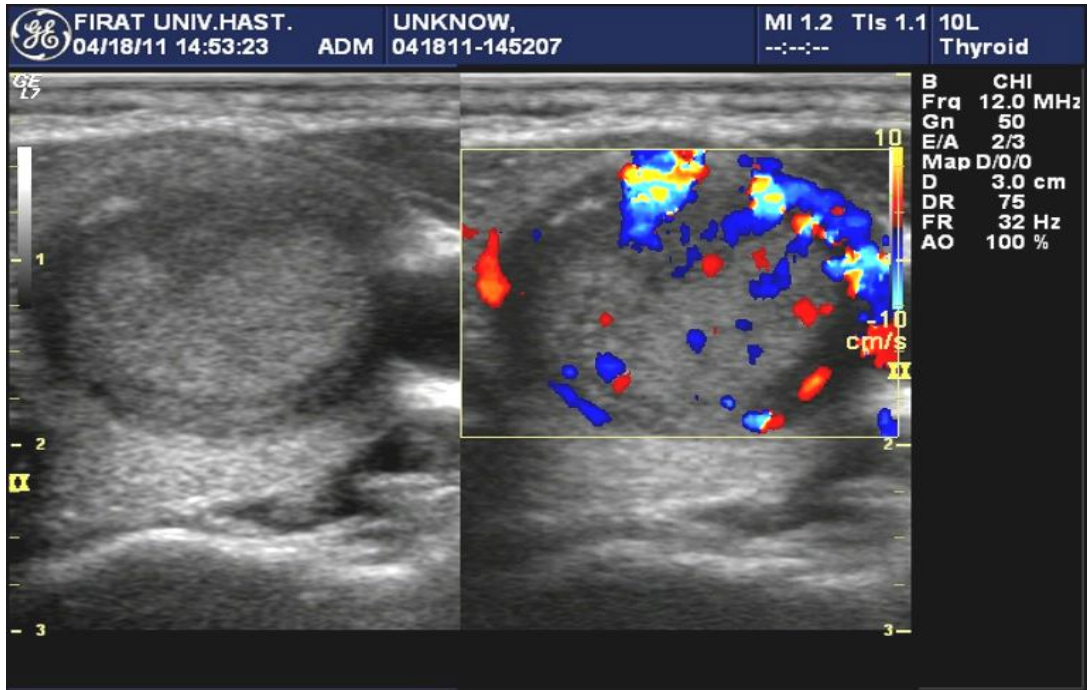
Şekil 10. Nodülde periferik ring tarzı akım var ve az veya orta internal akım var (Kanlanma Tipi 3)



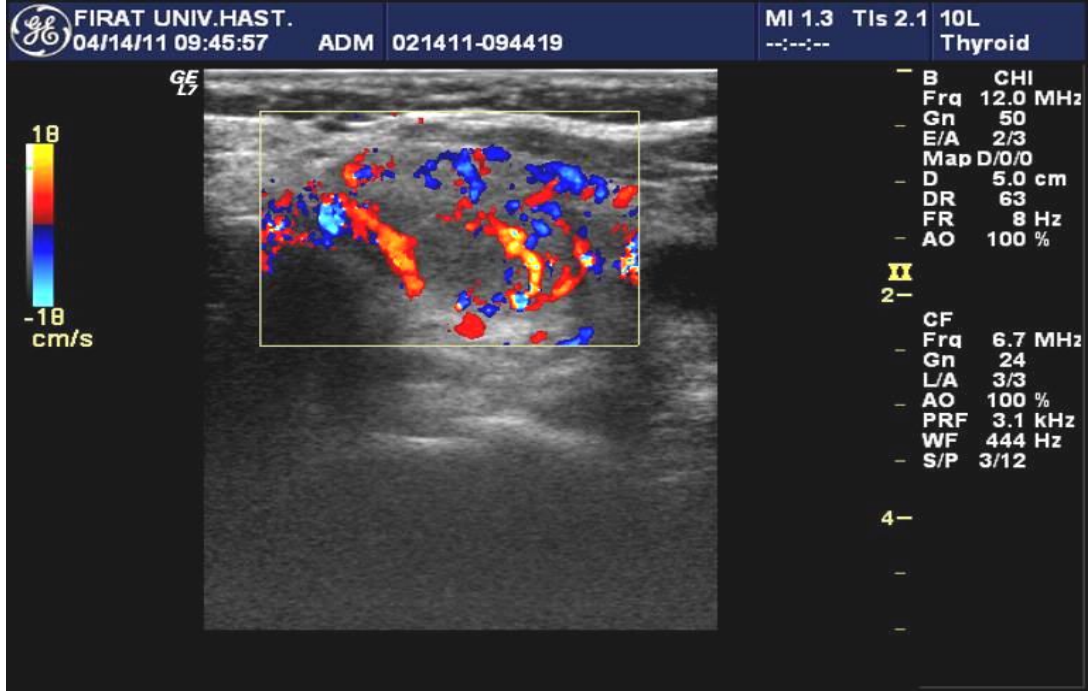
Şekil 11. Nodülde yoğun internal akım var ve/veya periferik ring tarzı akım var (Kanlanma Tipi 4)



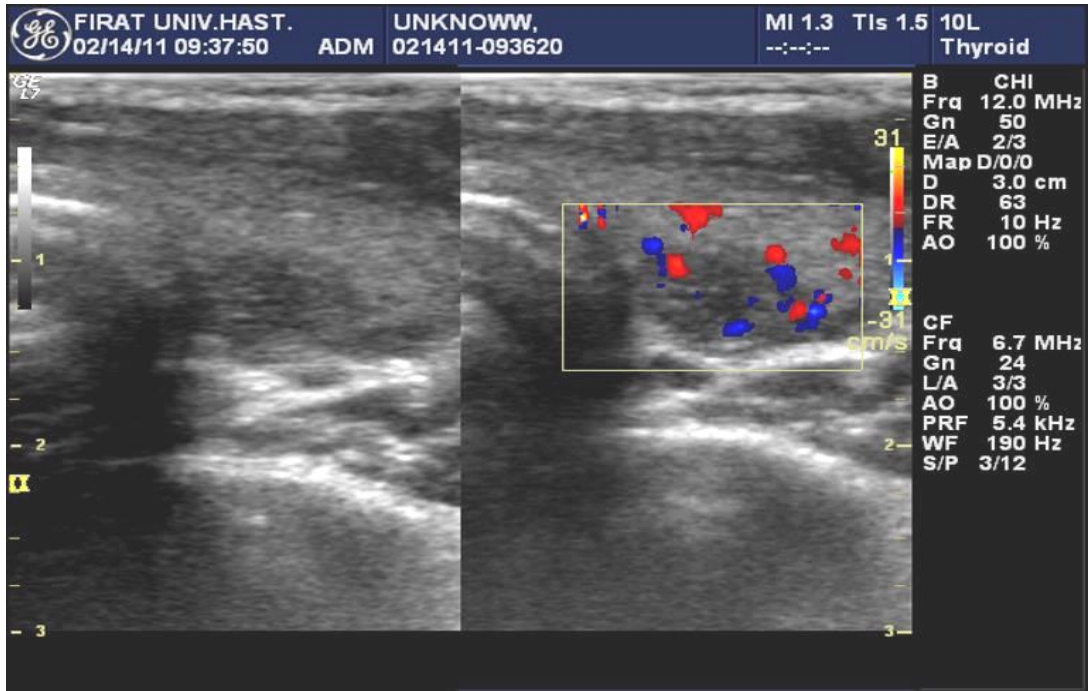
Şekil 12. Spektral örneklemede RDUS parametrelerin ölçümü



Şekil 13. Düzgün sınırlı hipoekoik rimi izlenen, periferik ve internal vaskülarizasyon gösteren solid nodül (Patoloji: Nodüler hiperplazi)



Şekil 14. Sınırları hafif düzensiz, hipoekoik solid nodül (Patoloji: Foliküler kanser)



Şekil 15. Sınırları düzensiz, hipoekoik solid nodül (Patoloji: Papiller kanser)

4. TARTIŞMA

Günümüzde cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve US'nin klinik kullanımının artması ile tiroid incelemelerinde nodül saptanma oranları oldukça artmaktadır. Yüksek çözünürlüklü US cihazları ile yapılan çalışmalarda asemptomatik nodül yaygınlığı %50-70'lere ulaştığı görülmüştür (57, 100).

Tiroid bezinde saptanan nodül sayısı arttıkça nodüllerin tanısı önem kazanmaktadır. Hasta ve doktor için en önemli olan kanser gelişimidir. Palpe edilen nodüllerin %5'inde maligniteye rastlanır (5). Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'inde tiroid karsinomu olasılığı vardır (5, 6).

Tiroid nodüllerinde temel tanısal ve altın standart inceleme yöntemi tiroid İİAB'dir. Yapılan çalışmalarda İİAB'nin yanlış negatiflik oranının % 0-1 arası, yanlış pozitiflik oranının %5'den az olduğu gösterilmiştir (7, 99). Tiroidin nodüler hastalığının ayırıcı tanısında önemli sorunlardan biri de kimlere veya hangi nodüllere İİAB yapılacağıdır. Gereksiz yapılan İİAB'ler iş gücü kaybına ve hastalarda gereksiz kaygılara yol açmaktadır (4).

Literatürde tirod nodüllerinin lokalizasyonları ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda isthmusda malign nodül izlenmedi. Hem benign, hemde malign nodüller sağ lobda daha fazla bulundu. Ancak nodüller bulundukları lokalizasyona göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Appetecchia ve Solivetti (101) yaptıkları çalışmada bir santimetreden büyük ve küçük nodüller arasında kanser prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmaların büyük kısmında nodül boyutunun malignite ile ilişkisi ortaya konamamıştır. Ayrıca büyük nodüllerde daha fazla maligniteye rastlandığına dair bir bulgu saptanamamıştır (5, 7, 14, 101-107). Çalışmamızda on milimetrenin altında malign nodül izlenmedi. İki grupta da nodüllerin çoğunluğu onbeş milimetrenin üzerindeydi. Bizim çalışmamızda da nodüllerin boyutlarına göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Nodülün iç yapısının da malignite açısından yol gösterici olabileceği belirtilmektedir. Solid veya büyük oranda solid olan nodüllerde kistik nodüllere göre daha fazla maligniteye rastlandığı rapor edilmiştir (5, 7). Nodülün iç yapısının solid olmasının malignite açısından en yüksek duyarlılığa sahip özellik olduğunu gösteren

alışmalar mevcuttur (7, 14, 108- 110, 106). Bizim alışmamızda nodül iç yapısının malign-benign ayırımında anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen, %50 üzerinde kistik olan olgularda ve kistik olgularda malignite görölmemesi bu tip lezyonların İİAB için değerlendirmede benignite açısından önemli bir kriter olduğuna inanıyoruz. Solid nodüller her iki grupta da fazla izlendi. Fakat gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Kovacevic ve Skurla (67), Jason ve ark. (105) ile Appetecchia ve Solivetti (101) yaptıkları çalışmalarda nodülün içyapısı ile malignite arasında ilişki bulamamışlardır. Bizim alışmamızda patoloji sonucu benign olan nodüller arasında kistik nodül izlenmez iken, malign olanlarda hem kistik hemde semisolid nodül izlenmedi. Solid nodüller ise her iki grupta da fazla izlendi. Nodüllerin içyapılarına göre karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Malign nodüllerde, benign nodüllere göre nodül kanlanması daha fazla artması beklenmektedir. Benign nodüllerde anjiogenezin farklı olması nedeni ile nodül kanlama tipinde farklı olması gerektiği düşünölmüştür. Yapılan çalışmalarda intranodüler kanlanma varlığının benign-malign nodül ayırımında yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Benign ve malign nodüller içerisindeki kanlanmanın nodül etrafındaki tiroid dokusuna göre kanlanmasının farklı olmadığı bildirilmiştir (86, 99, 105, 108, 109, 111). Fakat malign nodüllerde nodül içi kanlanmanın anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (7, 15, 86, 101,103, 112-114). Bizim alışmamızda benign ve malign grupta tip 3 kanlanma fazla izlenmiş olup, nodül içi kanlanmanın izlenmediği tip 0 iki grupta da izlenmedi.

Frates ve ark. (82) yaptıkları çalışmada solid hipervasküler nodüllerde malignite, solid non-vasküler nodüllere göre fazla izlenmiş ve solid vasküler nodüllerde yoğun i akım tipi kanlanma (tip 4) anlamlı olarak fazla görölmüş. Bizim alışmamızda gruplarda Frates ve arkadaşlarının kullandığı sınıflamaya göre periferik rim tarzı akım ve az-orta derecede iç akım (tip 3) daha fazla izlendi. Tip 3 akım benign ve malign nodüllerde sırası ile %37.8 ve %57.7 oranında idi. Nodülde akım bulunmaması yani (tip 0), benign ve malign nodüllerde izlenmedi. Tamsel ve ark. (111) yaptıkları çalışmada malign nodüllerde (tip 0) kanlanma izlememişler.

Malign nodüllerde kanlanma azalması beklenen bir bulgu olmadığından, (tip 0) kanlanmayı değerlendirmek için hasta sayısının yeterli olmadığını düşünöyoruz.

Bizim çalışmamızda nodüllerin kanlanması, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Vasküler direnç arter, arteriol, kapiller ve venlerdeki toplam direnci yansıtmaktadır. Bazı araştırmacılar nodülün histolojik yapısı ile vasküler direnç arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar yapmışlardır (103, 111, 115-117).

Fukunari ve ark. (104) yaptıkları çalışmada 310 nodül incelemişler, ve nodüle giren yüksek hızlı pulsatil vasküler yapıların varlığını tiroid kanserinin karakteristik bulgusu olarak kabul etmişlerdir. Bu bilginin aksine nodülde ölçülen Vmax ile ilgili benign ve malign nodüller arasında farklılık bulunmayan çalışmalarda vardır (111, 112, 115). Bizim çalışmamızda da nodül Vmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Nodülde ölçülen Vmin ile ilgili Yang ve ark. (115) yaptıkları çalışmada 17 papiller kanser ve 12 tiroid adenomunun Vmin değerleri karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ivanac ve ark. (116) yaptıkları çalışmada 20 malign, 50 benign tiroid nodülü incelemişler ve Vmin değerlerini malign nodüllerde benign nodüllere göre anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır (ortalama değerler sıra ile 6.06 cm/sn, 13 cm/sn ve $p<0.05$). Bizim çalışmamızda da Vmin değerleri malign nodüllerde (ortalama $12,20\pm9,04$ cm/sn) benign nodüllere (ortalama $16,79\pm 7,82$ cm/sn) göre düşük bulundu, fakat benign ve malign nodüllerin Vmin değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Nodül S/D ile ilgili Miyakawa ve ark. (118) yaptıkları çalışmada 25 foliküler adenom ve 10 foliküler kanser karşılaştırılmış ve S/D değerinin 3.79 ve üzeri olmasının %88.8 duyarlılığa sahip olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda benign nodüllerde ortalama S/D değeri $2,54\pm0,60$, malign nodüllerde S/D değeri $3,62\pm1,23$ olarak bulundu. Gruplar arasında nodüllerin S/D oranlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Mikayawa ve ark. (118) yaptıkları çalışmada nodüllerdeki PI değerlerinde benign-malign nodüller arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PI değerleri benign nodüllerde 0.98 ± 0.33 , malign nodüllerde 1.36 ± 0.55 idi. Malign nodüllerde ortalama PI değeri, benign nodüllere göre daha yüksekti. Gruplar arasında nodüllerin PI değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$).

Bazı çalışmalarda tiroid nodüllerinin histolojik tipini vasküler rezistans ile korele etmeye çalışmışlar, 0.75 ve üzeri RI değerleri karsinom için, 0.60-0.66 RI değerleri ise adenom veya benign nodüller için anlamlı bulmuşlardır (103, 119). De Nikola ve ark. (103) çalışmasında 0.52 'nin altındaki değerlerin non-neoplastik lezyonları temsil ettiği ve 0.80 üzerindeki değerlerin malign lezyonlara karşılık geldiğini öne sürmüştür. Tümör gelişiminin kan akımı ve damar oluşumuna bağlı olduğu bilinmektedir. Anjioneogenez ve anormal neovaskülarizasyon nedeniyle tümörlerin çoğu düşük RI göstermeye meyilli iken, malign tiroid nodüllerinde RI neden benign nodüllerden daha yüksektir. Bunun olası nedenlerinden biri differansiye tiroid kanserlerinin neovaskülarizasyonunda fazla miktarda stenoz, oklüzyon ve fistüllerin bulunmasıdır. Bu nedenle spektral analizde yüksek pik sistolik ve düşük end-diastolik hızlı yüksek impedanslı akım izlenir.

Rezistif indeks, pek çok çalışmada ortak çalışılan parametredir ve benignite / malignite ayrımı açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (111, 119-122). Chammas ve ark. (121) ile Bakshae ve ark. (122) malign nodüllerdeki ortalama RI değerini 0.74 (± 0.12) olarak saptamışlar ve bu değeri benign nodüllerden belirgin olarak farklı bulmuşlardır Holden ve ark. (120) ise ortalama RI değerini karsinomlarda 0.76, adenomlarda 0.66, kolloid nodüllerde 0.57 olarak bulmuşlar. Cerbone ve ark. (119) da benzer sonuçlar bildirdiymişler ve 21 malign nodülün 18 inde ve 232 benign nodülün 2 sinde RI değerini 0.75 olarak bulmuşlardır. Özetle pek çok araştırmada malign nodüllerdeki RI'nın benign nodüllerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (111, 118-122).

Ivanac ve ark. (116) yaptıkları çalışmada RI değeri malign nodüllerde (ort. 0.75 ± 0.08), benign nodüllere (ort. 0.56 ± 0.09) göre yüksek bulmuşlar. RI değerinin 0.70 ve üzeri olmasında duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %92 bulmuşlar. Bizim çalışmamızda benign nodüllerin ortalama RI değeri 0.58 ± 0.08 , malign nodüllerin 0.7 ± 0.14 bulundu. Malign nodüllerde ortalama RI değerleri benign gruba göre yüksek bulundu. Gruplar arasında nodüllerin RI değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$).

Malign nodüllerinde anjiogenez ve anormal vaskülarite artışı nedeni ile vasküler direncin düşük olması beklenmektedir. Bunun aksine elde ettiğimiz verilerde yüksek dirençli akım ile malignite arasında ilişki bulunmaktadır. Bunun en

olası açıklaması diferansiye tiroid tümörlerinde neovaskülarizasyonlarda yüksek miktarda oklüzyon, stenoz ve fistül olması ile açıklanabilir (78, 111). Bizim çalışmamızda, nodül AI değerlerinin malign nodüllerde yüksek olması ve AT değerinin benign nodüllerde yüksek çıkması bu bulguyu desteklemektedir. Çalışmamızda benign nodüllerde ortalama AI değeri $131,92 \pm 48,70$ cm/sn², malign nodüllerde $181,82 \pm 57,22$ cm/sn² idi. Malign nodüllerde ortalama AI değeri benign nodüllere göre yüksek izlendi. Gruplar arasında nodüllerin AI değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$).

Bizim çalışmamızda benign nodüllerde ortalama AT değeri 0.17 ± 0.05 sn, malign nodüllerde 0.15 ± 0.03 sn bulundu. Benign nodüllerde AT değeri malign nodüllere göre yüksek saptandı. Gruplar arasında nodüllerin AT değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; Gri skala US bulguları benign-malign nodül ayırımı için çok güvenilir değildir. Literatürde de gri skala US bulguları ile tiroid bezinde benign-malign nodül ayırımı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de bunu desteklemektedir Benign-malign nodül ayırımında renkli Doppler US daha değerli bulgular verebilmektedir. Malign nodüllerdeki yüksek dirençli akımın varlığını göstermek için nodül S/D, PI, RI, AT ve AI değerleri kullanılabilir.

Çalışmamızda; periferik ve az veya orta derecede iç akım izlenen nodüller malignite açısından anlamlı bulunmuş, benign ve malign nodüllerin S/D oranları, RI, PI ve AI değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çalışmamızda benign-malign nodül ayırımında RDUS ve gri skala USG bulguları ile çok net kriterler elde edemedik. Ancak elde ettiğimiz bilgiler ışığında gri skala USG bulgularına ek olarak nodüllerin RDUS ile bir arada değerlendirilmesini özellikle tartışmalı olgularda yardımcı olabilir.

Olgu sayısı az olduğundan elde edilen sonuçların kesin bir kriter olarak değerlendirilmesi mümkün olmasada, gelecekte daha geniş olgu serilerinde yapılacak çalışmalar ile; S/D, PI, RI, AT ve AI değerleri ve kanlanma paternleri benign-malign nodül ayırımında yararlı olabilir ve malign olduğu düşünülen olguların ince iğne biopsisine gerek duyulmadan opere edilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Erdoğan G, Emral R, Baştamur M, Güllü S. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 497-503.
2. Akarsu E, Akçay G, Capoğlu I, Ünüvar N. Iodine deficiency and goiter prevalence of the adult population in Erzurum. *Acta Medica* 2005; 48: 39-42.
3. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
4. Aslan A, Arıbal ME, Güllüoğlu BM. Tiroid insidentalomalarına Rasyonel Yaklaşım: ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. *Endokrinolojide Diyalog* 2007; 4: 185-196.
5. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2007.
6. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994; 97: 152-157.
7. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946.
8. Gerry H, Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentolomas: management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-231.
9. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 401-414.
10. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-360.
11. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, Fukunari N, Fujimoto Y, Katagiri M, et

- al. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid* 2005; 15: 251-258.
12. Mazzaferri EL. Neck ultrasonography in patients with thyroid cancer. Amdur RJ, Mazzaferri EL (eds). *Essentials of Thyroid Cancer Management*. New York: Springer Science & Business Media Inc, 2005: 102-120.
 13. Kuntreuther E, Orcutt J, Benson CB. Prevalence and distribution of carcinoma in the uninodular and multinodular goiter. Presented at the 76th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Vancouver, British Columbia, Canada, September 29-October 3, 2004.
 14. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 39-43.
 15. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007; 17: 461-466.
 16. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
 17. Miller B, Burkey S, Lindberg G. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 2004; 188: 459-462.
 18. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds). *Principles of Surgery*. 7th Ed, New York: McGraw-Hill, 1999: 1661-1687.
 19. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). *The Thyroid*. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1-5.
 20. Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S (ed). *Thyroid Disease*. New York: Raven Press, 1990; 1: 1-14.
 21. Reuter VE, Melamed MR. The urothelial tract. Stenberg SS, Atonioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA (eds). *Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins, 1999: 1853-1891.

22. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Richard NM (eds). 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1164–1183.
23. İşgör A. Fonksiyonel embriyoloji. 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000:3–12.
24. Yılmaz C. Embriyoloji. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2005: 6–8.
25. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of Endocrine Surgery. 4th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 8–14.
26. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (eds). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th Ed, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1991: 5–12.
27. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1th Ed, New York: Springer – Verlag, 1995: 31-44.
28. Keith LM. Clinically Oriented Anatomy. 3th Ed, New York: Williams and Wilkins, 1992: 817-820.
29. Sancak B, Cumhuri M (editörler). Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar. 2. Baskı. Ankara: METU Press, 2001: 314-316.
30. Thompson NW. Thyroid gland. Greenfield LJ (ed). Surgery, Scientific Principles and Practice. 2th Ed, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1283 -1308.
31. Dere F. Anatomi. 2. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 497–502.
32. Kuran O. Sistemantik Anatomi. 3. Baskı, İstanbul: Filiz Kitapevi, 1993: 631–632.
33. Hagen-Ansert SL. Thyroid gland anatomy. Diagnostic Ultrasonography. 6th Ed. Mosby Inc 2006: 395-405.
34. İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 515–540.
35. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı, Nobel-Güneş Yayınevi 2008: 173-

36. Seçil M. Temel Ultrasonografi Ve Doppler. 1. Baskı, İzmir: Meta Basım Bornova, 2008: 10 -74.
37. Carol MR, Stephanie RW, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound 2004; 735-770.
38. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. Williams Textbook of Endocrinology. 8th Ed, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997: 236-240.
39. Greenspan FS. The Thyroid Gland. Greenspan FS, Baxter ID (eds). Basic and Clinical Endocrinology 1994: 160-226.
40. Berkow R, Beers M, Bogin RM. Thyroid Gland Disorders. The Merc Manual of the Medical Information. Home Edition 1997: 704-706.
41. Junquera LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Barış Kitapevi, 1998: 401-405.
42. Ross MH, Romrell LJ, Kayne GL. Histology: a text and atlas. 3th Ed, Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 603-605.
43. Woeber KA. Iodine and Thyroid Disease. Medical Clinics of North America 1991; 75: 169-177.
44. Hershman JH, Pittman JA. Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. J Clin Endocrinol 1970: 31: 457.
45. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu EW, Barsky SH, Brennan MF, Robbins J. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch Intern Med 1984; 144: 1169-1173.
46. Guyton CA. Textbook of Medical Physiology. 7th Ed, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1986: 44.
47. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG. Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 90: 747-756.
48. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and implication. Endocrinol Rev 1981; 2: 87-102.

49. Wyngaarden BJ, Smith HL. Textbook of medicine. Philadelphia-Tokyo: W.B. Saunders Company, 1988; 1315-1340.
50. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997; 26: 777-800.
51. Pacini F, De Grooth LJ. Thyroid neoplasia. De Grooth LJ, Jameson LW (eds). *Endocrinology*. 4th Ed, Philadelphia: WB. Saunders Company, 2001; 1541-1566.
52. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
53. Lawrence W, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *Journal of Surgical Oncology* 2002; 80: 157-170.
54. Wang C, Croppa LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189-217.
55. Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 14: 559-575.
56. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1280.
57. Brander A, Viikinoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: us screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 18: 683-687.
58. Van Herler AJ, Ich P, Ljung BE. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221-232.
59. Middlesworth VL. The thyroid gland: a practical clinical treatise. Chiacago-London: Year Book Publisheres, 1986: 648-75.
60. Greenspan FS: The problem of the noduler goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209.
61. Block MA. Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. *Adv Surg Oncol* 1982; 5: 1-27.
62. Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Braverman LE, Utiger RD

- (eds). The Thyroid. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 875-886.
63. Rosci J. Thyroid Gland. Rosci J (ed). Ackerman's Surgical Pathology. 8th Ed, New York: Mosby Inc, 1996: 493-569.
 64. Livolsi VA. Pathology of thyroid disease. Braverman LE, Utiger RD (eds). Thyroid. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 488-511.
 65. Oertel YC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. Bailliere's Best Pract Res Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 15: 541-557.
 66. Emerson CH, Farwell AP. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. Braverman LE, Utiger RD (eds). Thyroid. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 578-589.
 67. Kovacevic DO, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. J Ultrasound Med 2007; 35: 63-67.
 68. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11 000 biopsies. Clin Lab Med 1993; 13: 699-709.
 69. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995; 1: 27-31.
 70. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 1996; 86: 353-364.
 71. Folkman J. Successful treatment of an angiogenic disease. N Engl J Med 1989; 320: 1211-1212.
 72. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem 1992; 267: 10931-10934.
 73. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. Science 1987; 235: 442-447.
 74. Gastl G, Hermann T, Steurer M, Zmija J, Gunsilius E, Unger C, Kraft A. Angiogenesis as a target for tumor treatment. Oncology 1997; 54: 177-184.
 75. Mortenson JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in

- clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270–1280.
76. Solbiati L, Charboneau JW, James EM, Hay ID. The thyroid gland. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds). *Diagnostic ultrasound*. St. Louis: Mosby, 1998: 703-729.
 77. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411-2424.
 78. Gritzmman N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1131-1145.
 79. Yousem DM, Scheff AM. Thyroid and parathyroid gland pathology: role of imaging. *Otolaryngol Clin North America* 1995 28(3): 952-975.
 80. Takashima S, Morimoto S, Ikeoze J, Takai S, Kobayashi T, Koyama H, et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1079-1085.
 81. Livolsi VA. Pathology of thyroid disease. Falj SA (ed). *Thyroid Disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. Baltimore: Lippincott-Raven, 1997: 65-104.
 82. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003; 22: 127–131.
 83. Noma S, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Fujisawa I, Nakano Y, et al. Thyroid gland MR imaging. *Radiology* 1987; 164: 495.
 84. Mimanlı M, Özyeğin A, Yavuz N. Soliter tiroid nodülleri. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1th Ed, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 223-231.
 85. Thomas CG, Buckwalter JA, Staab EV, Kerr CY. Evaluation of dominant thyroid masses. *Ann Surg* 1976; 183: 463-469.
 86. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, 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.

87. O'Donnel AL, Spaulding SW. Hyperthyroidism: systemic effects and differential diagnosis. Falk SA (ed). Thyroid Disease. 2th Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 241-253
88. Higgins CB, McNamara MT, Fisher MR, Clark OH. MR imaging of the thyroid. Am J Roentgenol 1986; 140: 445-460
89. Noma S, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Fujisawa I, Nakano Y, et al. Thyroid gland MR imaging. Radiology 1987; 164: 455-462.
90. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı YK, Çelikleş M. Ultrasonografi. 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997: 3-21.
91. T. Rago, F. Santini, M. Scutari, A. Pinchera, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2917-2922.
92. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. Radiology 2005; 237: 202-211.
93. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic imaging of the thyroid gland. Falk SA (ed). Philadelphia: Lippincott Raven, 1997; 9: 135-143.
94. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. Falk SA (ed). Thyroid Disease. 2th Ed, Philadelphia: Lippincott Raven, 1997; 8: 113-131.
95. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 187-203.
96. McDougall IR, Cavalieli RR. In vivo radionuclide tests and imaging. Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 355-375.
97. İnce Ü. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekniği. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 3: 187-194.
98. Mazzaferri EL. The diagnosis of thyroid cancer. Essentials of thyroid cancer

management. New York: Springer Science & Business Media Inc, 2005: 39-48.

99. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid* 2001; 11: 581-589.
100. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentelomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-1840.
101. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006; 66: 249-256.
102. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4089-4091.
103. De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, Wolosker AM, Souza LR, Chiferi V Jr. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med* 24: 897-904.
104. Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K, Ito K. Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular Lesions. *World J Surg* 2004; 28: 1261–1265.
105. Jason D, Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1455–1464.
106. Kim JY, Lee CH, Kim SY, Jeon WK, Kang JH, An SK, Jun WS. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 215–223.
107. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Endocrinology* 2006; 155: 27–31.
108. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: evaluation with Color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1993; 12: 673-678.

109. Yuan WH, Chiou HJ, Chou YH, Hsu HC, Tiu CM, Cheng CY, Lee CH. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases. *Clinical Imaging* 2006; 30: 110-401.
110. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001; 136: 334-337.
111. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, Ozgen AG. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol* 2007; 62: 245-251.
112. Bozbora A, Erbil Y, Özarmağan S, Barbaros U, Sari S, Değirmencioğlu B. Color Doppler sonography in cold thyroid nodules for malignancy prediction. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 259-262.
113. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The sonographic features of papillary thyroid Carcinomas: pictorial essay. *Ultrasound Q* 2005; 21: 39-45.
114. Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, Marano P. Role of Doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann Ital Chir* 2001; 72: 277-282.
115. Yang TF, Wang JD, Luo HJ, Wang XY, Li FH. Relationship between ultrasonographic velocimetric parameters and microvessel density in patients with papillary thyroid carcinoma and its clinical significance. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007; 42: 126-129.
116. Ivanac G, Brkljacic B, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I. Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall Med* 2007; 28: 502-506.
117. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JM. *Diagnostic Ultrasound*. 3th Ed, St. Louis: Elsevier Mosby, 2005; 1: 29-30.
118. Miyakawa M, Onoda N, Etoh M, Fukuda I, Takano K, Okamoto T, Obara T. Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocrinol J* 2005; 52: 207-212.

- 119.** Cerbone G, Spiezia S, Colao A, Di Sarno A, Assanti AP, Lucci R, et al. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999; 52: 19–24.
- 120.** Holden A. The role of colour and duplex Doppler ultrasound in the assesment of thyroid nodules. *Australian Radiol* 1995; 39: 343-349.
- 121.** Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 874-882.
- 122.** Bakhshae M, Davoudi Y, Mehrabi M, Layegh P, Mirsadaee S, Rad MP, Leyegh P. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008; 118: 2182-2186.

6. ÖZGEÇMİŞ

01.06.1969 tarihinde Ankara ilinin Şereflikoçhisar ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi 1984 yılında Şereflikoçhisar ilçesi Çalören kasabasında tamamladım. 1987 yılında Ankara Mustafa Kemal Lisesi'nden mezun olduktan sonra, aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 1993 yılında mezun olduktan sonra 1993–2007 yılları arası pratisyen hekim olarak Aksaray ilinde görev yaptım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.