



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

**Çocuklarda İntratiroidal Ektopik Timus Dokusu ile
Tiroid Nodülünün Ayırt Edilmesinde Superb Microvascular
Imaging ve Shear Wave Elastografinin Rolü**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. IGOR IHEZAGIRE

TEZ DANIŞMANI:

**PROF.DR. İBRAHİM ADALETLİ
UZ.DR.ZUHAL BAYRAMOĞLU**

**İSTANBUL
2018**



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

**Çocuklarda İntratiroidal Ektopik Timus Dokusu ile
Tiroid Nodülünün Ayırt Edilmesinde Superb Microvascular
Imaging ve Shear Wave Elastografinin Rolü**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. IGOR IHEZAGIRE

TEZ DANIŞMANI:

**PROF.DR. İBRAHİM ADALETLİ
UZ.DR.ZUHAL BAYRAMOĞLU**

**İSTANBUL
2018**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serra Sencer 'e teşekkür ediyorum.

Bu çalışma boyunca danışmanlığımı yürüten gerekli bilimsel bilgisini ve deneyimlerini paylaştan ,bana her konuda yol gösteren değerli hocam sayın Prof.Dr İbrahim Adaletli 'ye şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca yetişmemde fazlasıyla emek sarfeden Prof.Dr. Bülent Acunaş , Prof.Dr. Gülden Acunaş, Prof.Dr Atadan Tunacı , Prof.Dr.Kubilay Aydın , Prof.Dr.Arzu Armağan Poyanlı, Prof. Dr.Memduh Dursun, Prof.Dr. Artür Salmaslıoğlu, Doç.Dr.Bariş Bakır, Doç.Dr Merve Gülbiz Kartal , Doç.Dr. Mesut Bulakçı ve Uz.Dr. Ravza Yılmaz' a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sürecinde değerli vaktini ayırıp bilgisini benimle paylaştan,sonsuz hoşgörü ve sabıyla tezi yazmamda yardımlarını esirgemeyen Pediatrik Yandal Uzmanı Dr. Zuhal Bayramoğlu 'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, asistanlık sürecinin heyecan ve zorluklarını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma , özveriyle çalışan teknisyen , hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında her türlü fedakarlığı gösteren, haklarını asla ödeyemeyeceğim ,bugünlere gelmemi sağlayan merhum annem ve babama ,her anımda olduğu gibi asistanlığım süresince de sabır ve özveriyle beni hep destekleyen çok sevdiğim eşim ,hayat arkadaşım Dr.Evelyne ile oğlum Miguel Arcangelo başta olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Dr.Igor IHEZAGIRE
İSTANBUL

2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO-GRAFİK LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
 I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	 4
 II.GENEL BİLGİLER	 6
A.Temel Bilgiler -Genel Bilgiler.....	6
1. Tiroid Embriyolojisi	6
2. Tiroid Bezinin Anatomisi	7
3. Tiroid Vasküler Dolaşım Lenfatik Drenaj ve Sinirleri.....	8
a.Vasküler Arteryal Dolaşım.....	8
b. Venöz Drenaj.....	9
c. Lenfatikler	10
d. Innervasyon.....	10
4. Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi	11
 B. Pediatrik Tiroid bezin hastalıkları.....	13
1. Benign Tiroid Hastalıkları	13
2. Yenidoğanda Tiroid Hastalıkları.....	14
3. Adölesanda Tiroid Hastalıkları.....	15
 C. Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	18
1. Biyokimyasal Yöntemler : Tiroid Fonksiyon Testleri.....	18
2.Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	19

a. Ultrasonografi.....	20
iii	
b. Sintigrafi	23
1) Konvansiyonel Tiroid Sintigrafisi	23
2) Tüm Vücut Radyoiyot Tarama Sintigrafisi	24
3) Tiroid Hastalıklarına Yönelik Diğer Sintigrafik Yaklaşımlar.....	26
c. PET/BT ve SPECT/BT	26
d. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
 3. Tiroid hastalıkları tanısında Girişimsel Radyoloji.....	28
a. İnce iğne aspirasyonu biyopsisi.....	28
b. Tru-cut Biyopsi.....	29
D. Timus Hastalıkları ve medistinal dışı timus yerleşimler.....	29
1. Timus Anatomisi, Embriyolojisi , Fizyolojisi, Vasküler Dolaşım , Lenfatik Drenaj ve Sinirleri.....	29
2. Ektopik timus dokuları	30
a. Servikal timik dokular.....	30
b. İntratiroidal ektopik timus dokusu.....	31
3. Timus Hastalıkları.....	32
4. Timus Radyolojisi.....	35
III. ÇALIŞMADA KULLANILAN US MODALİTELERİ.....	37
A. Doppler Ultrasonografi	37
B. Superb Microvascular İmaging (SMI).....	44
C. Elastografi.....	46
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
A. Hasta Seçimi ve Araştırma Protokolü.....	57
B. İstatistiksel Analiz	57
C. Radyolojik değerlendirme: OLGULAR.....	58
V. BULGULAR	61

VI. TARTIŞMA.....	64
VII. SONUÇ.....	69
VIII. KAYNAKLAR.....	70
IX. EKLER.....	78
A.Ek 1- Etik Kurul Kararı.....	78
B.Ek 2- Etik Kurul Üyeleri.....	79
X. ÖZGEÇMİŞ.....	80



KISALTMALAR

IET : İntratiroidal ektopik timus dokusu
SMI:Superb Mikrovasküler Imajing
SWE :Shear Wave Elastografi
VI :Vaskülarite İndeksi
APUD :Amin Prekürsör Uptake Dekarboksilaz
ATC : Anaplastik Tiroid Karsinomu
BT : Bilgisayarlı Tomografi
FN : Foliküler Neoplazi
FTC : Folliküler Tiroid Karsinomu
İİAB : İnce İğne AspirasyonBiopsisi
İTA : Inferior Tiroid Arter
MEN : Multipl Endokrin Neoplazi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTC : Medüller Tiroid Karsinomu
PTC : Papiller Tiroid Karsinomu
RDUSG : Renkli Doppler Ultrasonografi
RAI :Radyoaktif iyot
RLS : Rekürren Laringeal Sinir
RIU : Radyoaktif iyod uptake
STA : Süperior Tiroid Arter
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
USG : Ultrasonografi
CD :Colour Doppler
ADF :Advanced Dynamic Flow
PRF :Pulse Repetation Frequency
PD:Power Doppler
Tc-99m : Teknesyum-99m
ATP : Adenozin Trifosfat
TG : Tiroglobulin
MIT : Monoiodotironin

DIT : Diiodotironin

TBG : Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TBPA : Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin

fT3 : Serbest Triiodotironin

fT4 : Serbest Tiroksin

tT3 : Total Triiodotironin

tT4 : Total Tiroksin

TPOAb : antitiroid peroksidaz antikoru

ATA :antitiroglobulin antikorları

TRAb :TSH reseptör antikorları

LATS :Long acting thyroid stimulator

TSAb:Tiroid stimüle eden antikor

TSİ : Tiroid stimulan immünglobulin

TBAb :Tiroid bloke edici immünglobulin

DMSA :Dimercaptosuccinic acid

MIBG: Metaiodobenzylguanidine

F-DOPA :Fluorodopamin

FDG :Fluorodeoksiglukoz

TABLO-GRAFİK LİSTESİ

	SAYFA NO
Tablo 1: Elastografi yöntemleri.....	49
Tablo 2: Tanımlayıcı istatistiksel analiz tablosu.....	61
Tablo 3: Spearman Korelasyon Analizi.....	62
Tablo 4: ROC Curve analizi:Bulgular.....	63
Grafik 1: ROC Eğrisi.....	63



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 A ve B: Tiroid Embriyolojisi.....	7
Şekil 2 A ve B : Tiroid Anatomisi.....	8
Şekil 3 A , B ve C: Tiroid bezinin vasküler anatomisi.	9
Şekil 4:Tiroid venleri.....	10
Şekil 5:Tiroid sinirleri.....	11
Şekil 6 A : Tiroid yapısındaki Hücreler.....	12
Şekil 6 B: Tiroid bezi histolojik kesit.....	12
Şekil 7A :Normal tiroid dokusu.....	22
Şekil 7B:Tiroid elastografisi.....	22
Şekil 8:Vasküler yapıların incelenmesi sırasında oluşan Doppler kaymasının şematize edilmiş görünümü.....	37
Şekil 9:Sürekli ve puls-eko sistemleri arasındaki farklılık şematize.....	41
Şekil 10:Gri skalada,konturları düzgün hipoekoik solid nodül.....	45
Şekil 11 : Tiroid nodüle yapılan SMI incelemede artmış mikrovaskularite.....	45
Şekil 12:Young modülü (E)	47
Şekil 13:Doku elastisitesi ve uygulanan basınca göre elde olunan elastisite ölçümleri arasındaki nonlineer ilişki.....	51
Şekil 14: Kompresyona farklı sertlikteki dokuların tepkisi.....	52
Şekil 15A:Gri skalada,konturları düzgün hipoekoik solid nodül izlenmektedir.....	53
Şekil 15B : Şekil 15 'te bahsedilen tiroid nodüle yapılan elastografi incelemede artmış elastisite gösterilmiştir.	53
Şekil 16:Shear wave elastografi fiziğinin basitleştirilmiş şeması.....	55
Şekil 17 :Shear modülü.....	56
Şekil 18 A,B,C :Tiroid nodülünün sırasıyla gri skala,shear wave elastografi ve SMI ile değerlendirilmesi.	59
Şekil 19A,B,C :Intratiroidal ektopik timus dokusu sırasıyla gri skala ve shear wave elastografi ile değerlendirilmesi.	60

ÖZET

Çocuklarda İntratiroidal Ektopik Timus Dokusu ile Tiroid Nodülünün Ayırt Edilmesinde Superb Microvascular Imaging ve Shear Wave Elastografinin Rolü

AMAÇ: Çocuklarda yapılan tiroid glandına yönelik sonografik incelemelerde intratiroidal ektopik timus dokusu punktat ekojenite içermesinden dolayı papiller tiroid kanseri ile karışabilmektedir. Gri skalada birbiri ile karıştırılan bu iki antitenin Superb Microvascular Imaging (SMI) modu ve Shear Wave Elastografik inceleme kullanarak, ektopik timus dokusunu gerçek nodül formasyonlarından ayırt edilebilirliği incelenerek biyopsi endikasyonlarının daraltılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD : Pediatrik yaş grubunda olan 47 olguda 27 tiroid nodülü (ort. yaş 15.6) ve 20 intratiroidal ektopik timus dokusu (ort. yaş 8.8) değerlendirildi. Tiroid nodülün ve intratiroidal ektopik timus doku odaklarının shear wave elastografi ile lezyonların sertliği ölçülüp değerleri otomatik olarak hesaplandı. Vaskülarite indeksi (VI) SMI Doppler ile elde edildi. Hasta yaşları, vaskülarite indeksleri ve kPa ve msn içeren elastisite parametreleri minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edildi. İncelenen lezyonlarda elde edilen verilerden hacim- VI , hacim - elastisite, VI- elastisite arasında korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR: IET'nin median vaskülarite indeksi % 4.7 (aralık % 0,2-16) iken, nodüllerde % 23,8'dir (7,5-40). Median elastisite değerleri IET'de 7.6kPa (4.4-9.5kPa) iken, nodüllerde ise 15.58 kPa (8.5-23.4kPa) olarak hesaplandı. Vaskülarite indeksi ile hacim (p: 0.018), vaskülarite indeksi ve esneklik (p: 0.001), elastisite ve hacim (p: 0.001) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Lezyonların yaşı ve hacmi arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon vardı. VI'da cut off değeri % 13'e ayarlandığında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla % 88, % 95, % 95 ve % 86'dır. Elastisitenin cut off değeri 9.2 kPa'ya ayarlandığında; farklı nodüllerde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla % 92, % 95, % 96, % 90 olarak hesaplandı.

SONUÇ: Çocuklarda tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken intratiroidal ektopik timus dokusu gri skala ve rutin Doppler modaliteleri incelenirken tecrübeli gözlerin dahi yanılma payı vardır.Çalışmamızda tiroid nodülünde SMI ve Shear Wave elastografi incelemesinde intratiroidal ektopik timus dokusuna kıyasla artmış vaskülarite indeksi ve yüksek elastisite değerleri bulunmuştur. Bu sonuçlara göre,ayırıcı tanıda bu iki ileri ultrasonografi yöntemleri kullanarak gereksiz cerrahi ve girişimsel prosedürler engellenmiş olacaktır.

Anahtar Kelimeler : SMI , SWE,intratiroidal ektopik timus,tiroid nodülü



SUMMARY

The Role of Superb Microvascular Imaging and Shear Wave Elastography in Differentiation of Intrathyroidal Ectopic Thymus Tissue and Thyroid Nodule in Children

OBJECTIVE : In children, sonographic examination of the thyroid gland suggests that the intrathyroidal ectopic thymus tissue may interfere with papillary thyroid cancer due to punctate internal echogenicity. In this study, we planned to obtain quantitative data using superb microvascular imaging (SMI) and shear wave elastography mode. It would be possible to recognize and differentiate intrathyroidal ectopic thymus tissue from thyroid nodule in order to prevent unnecessary biopsies by quantitative evaluation.

MATERIAL AND METHOD: Twenty-seven thyroid nodules (mean age: 15.6 years) and 20 intrathyroidal ectopic thymus (IET) (mean age: 8.8 years) tissues were evaluated in 47 patients. Vascularity index via SMI and elasticity (kPa and m/sn) and velocity via SWE have been evaluated in both groups. The age, vascularity indices and elasticity parameters were expressed in terms of minimum, maximum, mean and standard deviation. Correlation between volume, elasticity and vascularity index of the lesions and diagnostic accuracy via ROC analysis were studied.

RESULTS: Median vascularity index of the IET is 4.7% (range 0.2-16%) while that is 23.8% (7.5-40) in the nodules. Median elasticity values were 7.6 kPa (4.4-9.5 kPa) in IET while those were 15.58 kPa (8.5-23.4 kPa) in the nodules respectively. Significant positive correlation was found between vascularity index and volume ($p=0.018$), vascularity index and elasticity ($p=0.001$), elasticity and volume ($p=0.001$) values. There was also a significant positive correlation between the age and the volume of the lesions. When the cut off value was set to 13% in VI the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were in differentiating nodules were 88%, 95%, 95%, 86% respectively. When the cut off value of the elasticity was set to 9.2 kPa; the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 92%, 95%, 96%, 90% in differentiating nodules respectively.

CONCLUSION : In children, intrathyroidal ectopic thymus tissue should be considered in the differential diagnosis of thyroid nodule. In our study, increased vascularity index and high elasticity and velocity values were found on SMI and shear wave elastography of thyroid nodules compared to IET. All these values obtained, confirmed that SMI and SWE have high consistency of differentiation between these two entities and can be used to improve the diagnostic accuracy. By using these two advanced ultrasound methods in the differential diagnosis, unnecessary surgery and interventional procedures will be avoided.

Key Words: SMI, SWE, intrathyroidal ectopic thymus, thyroid nodule



I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları dünyada ve Türkiye’de çok sık görülmektedir. Tiroid patolojileri arasında en sık tiroid nodülleri yer almaktadır. Genellikle hastalar başka bir nedenle hastaneye başvurduğunda rutin muayene sırasında veya yapılan boyun ultrasonografisi (USG), boyun ve göğüs taramalarında bilgisayarlı tomografisi (BT) gibi radyolojik çalışmalar sırasında tesadüfen saptanır.Tiroid nodülü görülme sıklığı batı toplumlarında %4-7 arasında değişmektedir¹.Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %5- 6,5’inin tiroid kanseri olması tiroid nodüler hastalığın önemini ortaya koyar .Tiroid kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir.Tiroid nodüllerinde klinik ve ayırıcı tanıda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır.Tespit edilen tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımının yapılması ve cerrahi tedavi gerektiren hastaların belirlenmesi çok önemlidir. Bunun için ilk sırada kullanılan altın standart yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)’dir.Erişkin hastalarda güvenli bir tetkiktir ayrıca deneyimli ellerde yeterli materyal, solid nodül aspirasyonlarının %90-97’sinde elde edilebilmektedir.^{2,3} İİAB benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayırımında en güvenilir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.^{4,5}Çocuklarda tiroid nodülleri erişkinlere göre daha nadirdir. Çoğunluğu folliküler adenoma veya kolloidal kistlerdir.Bunun yanında tiroid içinde kalmış bir duktal kist veya tek taraflı konjenital agenez yüzünden diğer tarafın nodül gibi görünmesi çocukta karşılaşılabilecek diğer durumlardır.USG kullanımı yaygınlaşmadan önce,çocukta tiroid nodülünün nadir olması nedeniyle ve lenf nodlarının üst solunum yolu infeksiyonları nedeniyle de sık büyümesi ve akla tümörün zamanında gelmemektedir. Ancak Çocuklarda tiroid ultrasonografinin kullanımının artması hem tiroid nodülleri hem de bir embriyolojik anomali olan intratiroidal ektopik timus inklüzyonların görülme sıklığında artışa yol açmaktadır. Bu hastalarda tanı koyarken en kullanışlı yöntem USG olup ayırıcı tanıya gidilmesi içine USG eşliğinde iğne biyopsisi gerektirmektedir. Erişkin hastalarda İİAB minimal invaziv, az maliyetli ve kolay uygulanabilen bir yöntem olduğundan, iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir.Ancak çocuk hastalar tarafından iyi tolere edilememektedir.

Ektopik intratiroidal timus dokusu nadir görülmektedir. Daha çok çocukluk çağında, asemptomatik tiroid nodülü olarak saptanmaktadır⁶.

Genellikle, rastlantısal olarak keşfedilen ve embriyojenez sırasında anormal timik göç nedeniyle oluşur. Tiroid nodülü ile karıştırıldığında, intratiroidal ektopik timus dokusu, timus benzeri ultrasonografik görüntü özelliği ile akılda bulundurulmalı ve aksi takdirde çocuklarda gereksiz invazif diyagnostik prosedürlere yol açabilir. Timusun gri skala ve rutin renkli Doppler ultrasonografide kendisine özgü bir görünümü olmakla beraber, intratiroidal ektopik timus dokusu bazı vakalarda hipoekoik görünümü sergilemektedir. Bu durumda tiroid nodülü ile karışmaktadır. Bu nedenle Çocuklarda ve adölesanlarda tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında biyopsiye gerek kalmadan bu lezyonların tanınabilmesi büyük önem taşımaktadır.⁷

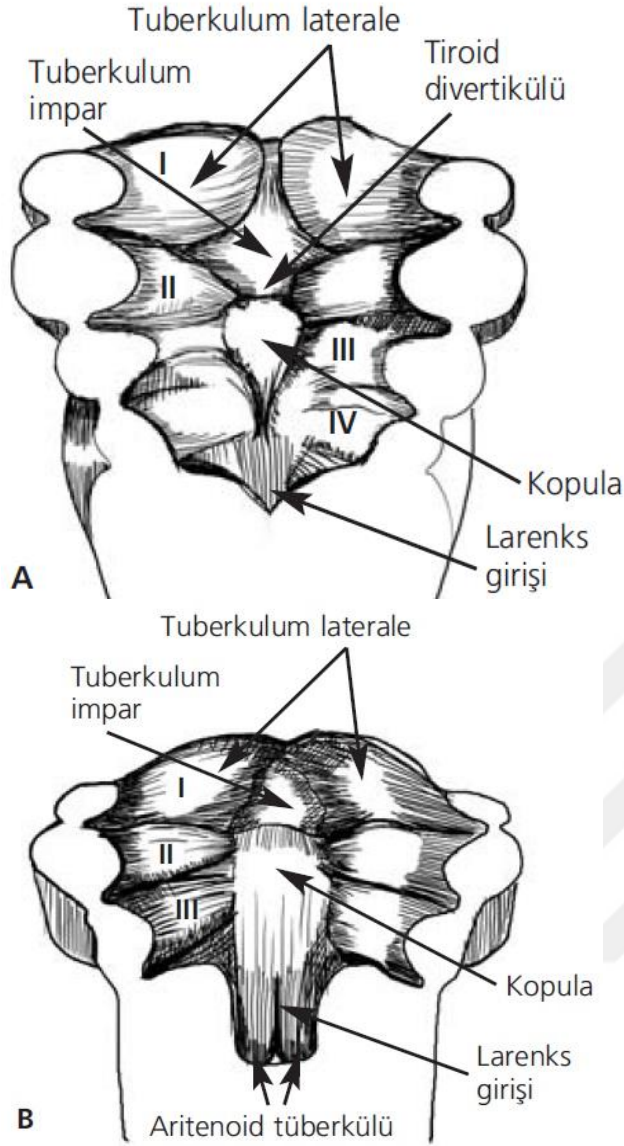
Çocuklarda yapılan tiroid glandına yönelik sonografik incelemelerde intratiroidal ektopik timus dokusu punktat ekojenite içermesinden dolayı papiller tiroid kanseri ile karışabilmektedir. Bu sebeple sıklıkla ince iğne aspirasyon biyopsisi istenmektedir. Bizim çalışmamızda, Shear Wave Elastografi (SWE) ve Superb Microvasküler Imaging (SMI) özellikleri olan USG cihazı kullanarak intratiroidal timus dokusu ve gerçek nodül formasyonları incelemesi yaparak gri skalada birbiri ile karıştırılan bu iki antitenin ayrımında vaskülarite endeksi, kPa ve m/sn değerleri için cut off değerleri ve ektopik timus tanısında sensitivite ve spesifisite, prediktif değerler hesaplandı. Bu sayede sonografik olarak ektopik timüs düşünülen hastalarda tanı ileri ultrasonografi yöntemleri ile desteklenerek hastalarda gereksiz biyopsilerin engellenmesi amaçlandı.

II.GENEL BİLGİLER

A. GENEL BİLGİLER

1.Tiroid Bezi Embriyolojisi

Gestasyonun yaklaşık 24. gününde, brankial arkus ve faringeal poşların gelişimi sırasında, primitif farinksin tabanında, orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi gelişmeye başlar. Başlangıçta ağız dil köküne açılan divertikül şeklindedir. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken, hem ventrale hemde her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır⁸ (Şekil 1A ve B) . Divertikülün ağzının açık kalan kısmı foramen çekum adını alır. Foramen çekumdan aşağı doğru uzanan kanala duktus tiroglossus adı verilir. Tiroglossal kanal 4 çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. haftanın sonunda tiroid son şeklini alır⁹ . Gebeliğin 15-16. haftalarında fetus tiroid glandında follikül formasyonu ve iyot konsantrasyonu ile kolloid yapımı ve hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de tiroid stimüle edici hormon salınımı başlar. Tiroidde yer alan diğer bir hücre ise krista nöralisten köken alan (ektodermal orijinli) parafoliküler hücreler yada C hücreleri adı verilen, kalsitonin salgılayan hücrelerdir¹⁰ .Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır¹⁰ .



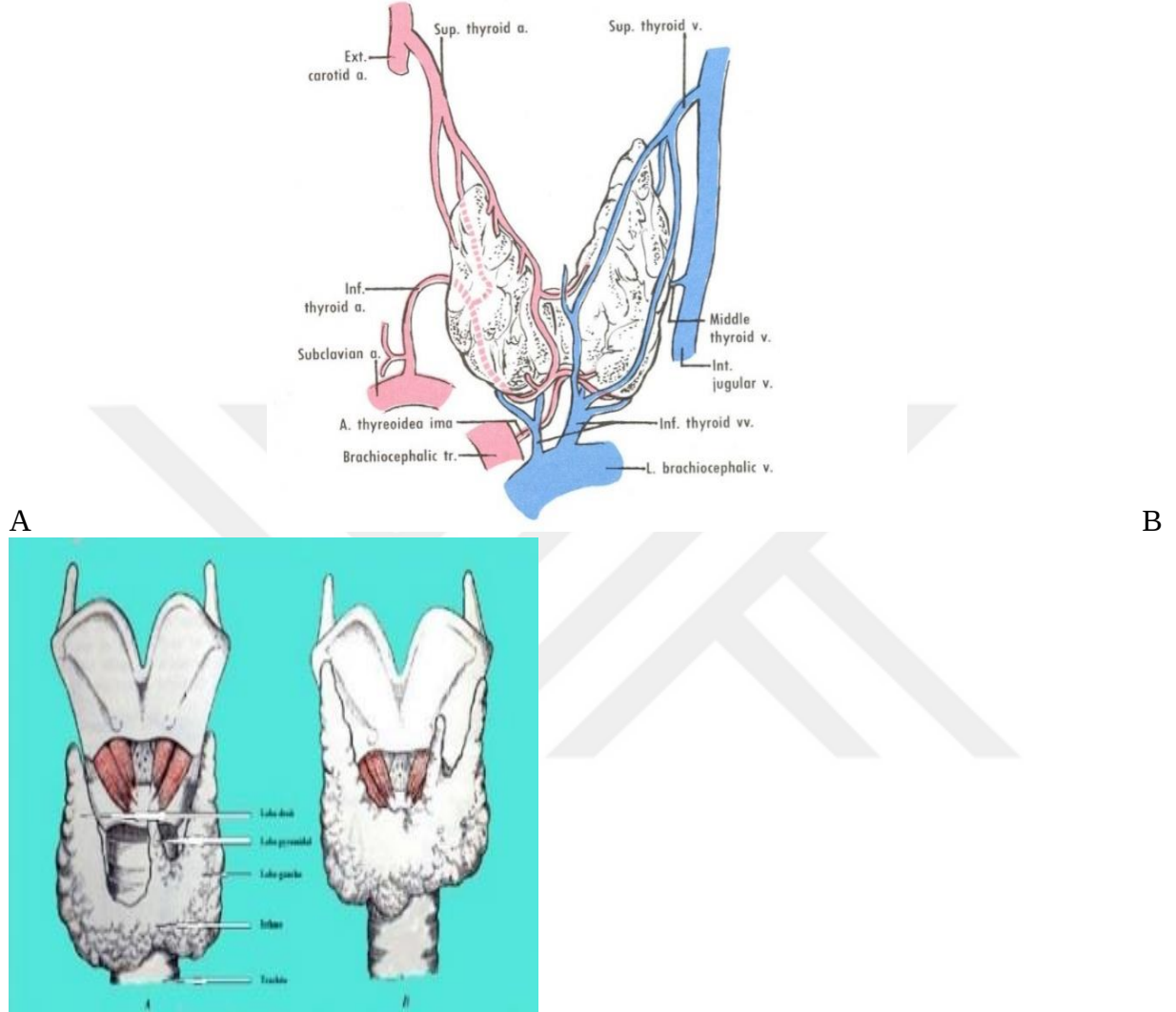
Şekil 1A ve B :Tiroid Embriyolojisi

2.Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid servikal bölgede orta hat inferiorda yer alan bir endokrin bezidir.İsthmus ile bağlanmış iki lobdan oluşur, 15 ila 30 g arasında ağırlığındadır, 5. servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında bulunur.Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk göstermektedir. Prelarengeal kasların derininde yer alan tiroid bezinin lobları altıncı trakeal halkaya kadar uzanır. Tiroid bezinin boyutlarında, bireyler arasında büyük değişiklik görülebilmektedir.

Bazı bireylerde, tiroid bezinin istmusundan yukarı doğru uzanan koni fleklinde bir piramidal lob bulunmaktadır (Şekil 2 A ve B). Piramidal lob, embriyonik tiroglossal duktusun inferior

parçasından kaynaklanmaktadır ve hastaların %40'ında görülmekte, orta hat dışında, sağ veya sol lobtan da kaynaklanabilmektedir.^{11,13,16}



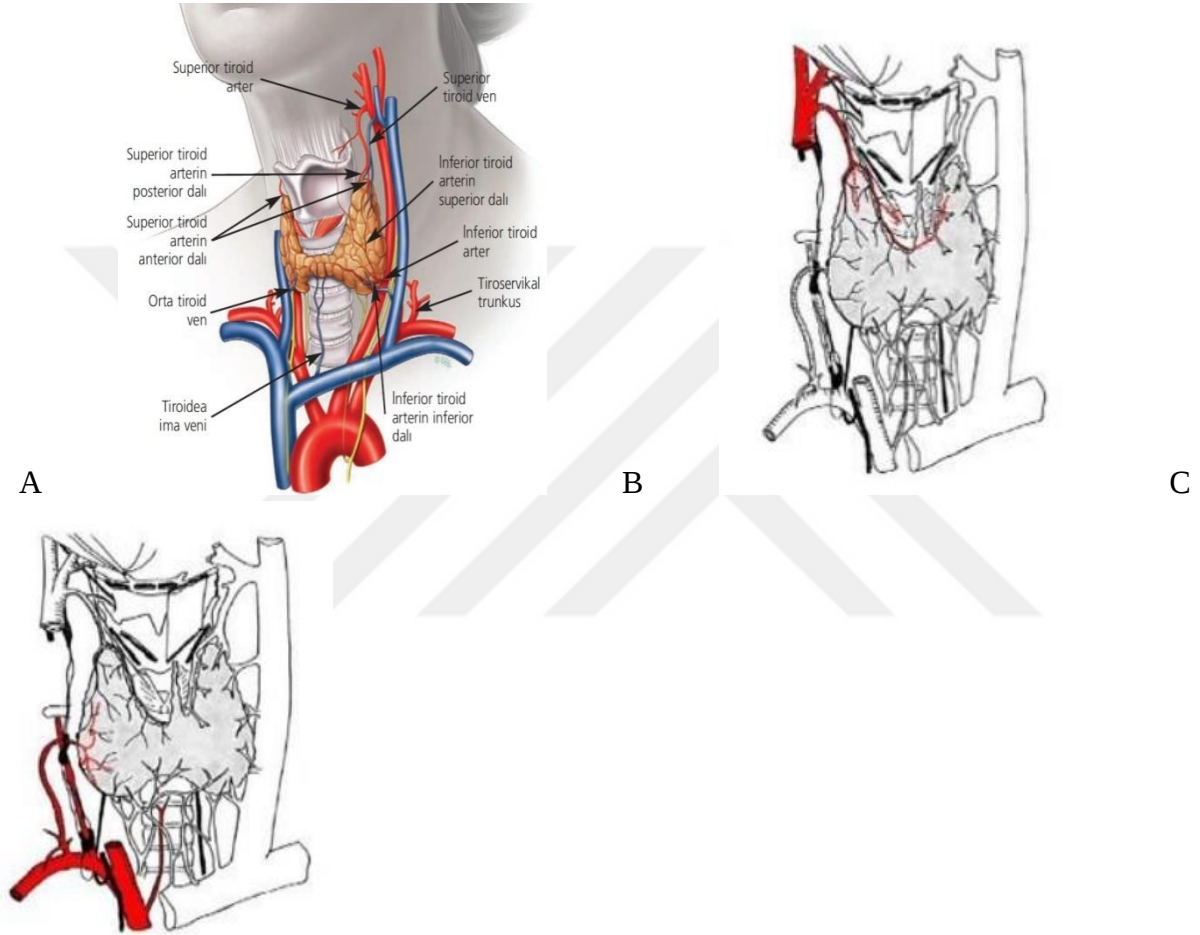
Şekil 2A ve B: Tiroid Anatomisi

3.Tiroid Vasküler Dolaşım Lenfatik Drenaj ve Sinirleri

a.Vasküler Arteryal Dolaşım

Tiroid bezinin damarları superior ve inferior tiroid arterden ve nadiren tiroidea ima (%10) arterinden kaynaklanmaktadır (Şekil 3).

Tiroid bezinin arterleri tiroidin kapsülü ve pretrakeal fasya (yalancı kapsül) arasında bulunmaktadır. Bu arterlerin arasında ipsilateral ve kontralateral çok yoğun anastamozlar mevcuttur. Tiroidea ima eğer mevcutsa aortik arkustan veya inominat arterden (brakiosefalik trunkus) kaynaklanır ve tiroid bezine istmusun inferior kenarından girer.^{11,14,15}



Şekil 3 A , B ve C :Tiroid bezinin vasküler anatomisi.

b. Venöz Drenaj

Üç adet ven tiroidin venöz drenajını sağlar (Şekil 4). Superior tiroid ven, superior tiroid arterle birlikte seyreder ve internal juguler vene dökülür. Orta tiroid ven ise doğrudan internal juguler vene dökülür. İnferior tiroid ven ise boynun her iki tarafında da farklı yollar izler. Sağ inferior tiroid ven inominat arterin (brakiosefalik trunkus) önünden geçerek sağ brakiosefalik vene ulaşır veya trakeanın önünden geçerek sol brakiosefalik vene dökülür.

Solda ise drenaj sol brakiosefalik venedir. Nadiren her iki inferior ven, tiroidea ima veni olarak adlandırılan ortak bir trunkus oluşturur ve sol brakiosefalik vene dökülür.^{11,14,15}



Şekil 4:Tiroid venleri

c.Lenfatikler

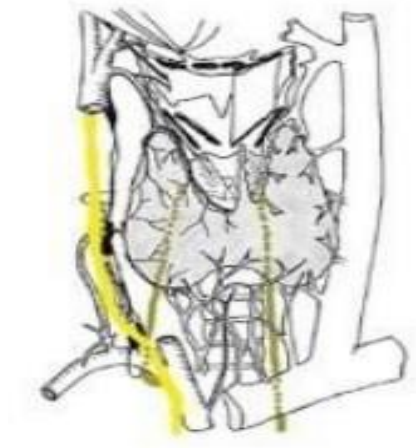
Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve birden fazla seviyeye dökülür. Tiroid bezinin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengeal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid kanserlerinde rejyonel metastaz internal juguler ven boyunca daha yüksek ve lateral lenf nodlarına da olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup normal lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir.^{11,14,15}

d.Innervasyon

Tiroid bezinin ana innervasyonu otonom sinir sisteminden olmaktadır. Tiroid, otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur.^{12,13,15,16}

Sempatik sinirleri superior, orta ve inferior servikal ganglionlardan orijin alır. Vagus sinirinin kardiyak ve larengeal dalları ile tiroid bezine ulaşanbu sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler.

Otonom innervasyonun glandüler sekresyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılmamıştır ancak etkinin çoğukan damarları üzerindeki düzenlemedir ve bu da bezin perfüzyonunu etkilemektedir.(Şekil 5)

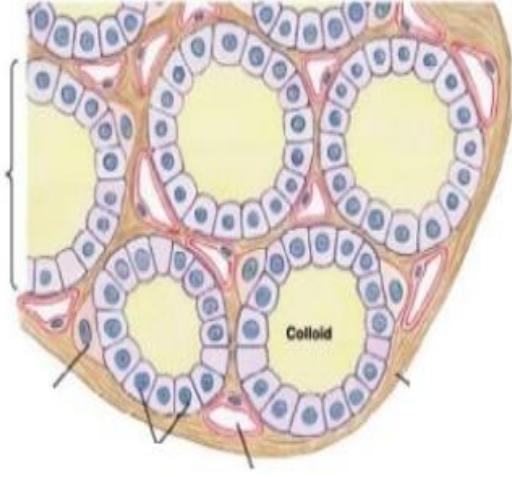


Şekil 5. Tiroid sinirleri

4. Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi

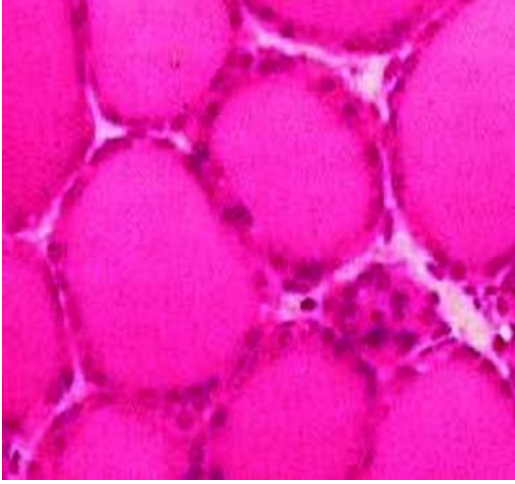
a.Histoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Bu lobulasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı kuboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücrelerine tirosit adı da verilir. Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır (**Şekil 6 A ve B**). Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal folikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'ın kontrolünde değildir. “Amin Precursor Uptake Decarboxylase=APUD” sisteminin de bir parçasıdır.



A

Şekil 6 A. Tiroid yapısındaki Hücreler



B

Şekil 6 B. Tiroid bezi histolojik kesit

b.Fizyoloji

Tiroid, içerisinde iki endokrin organ bulunan bir bez olarak tanımlanabilir. Foliküler hücrelerden, insanda metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) başta olmak üzere tiroid hormonları, parafoliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin ile somatostatin salgılanır. Tiroid hormonları genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde nükleu reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler.^{17,18}

Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilmektedir.^{17,18} Anneden T3 ve T4'ün fetusa geçtiği son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle ilk üç ayda fetusun ihtiyacı olan tiroid hormonu anneden geçen T4 ile sağlanır. Gebeliğin ikinci yarısına doğru, fetus serum TSH düzeyinde artış olmakta, bunu da T4 düzeyi artışı takip etmektedir. Fetus serum T3 düzeyi, 30. gebelik haftasına kadar ölçülemeyecek derecede düşükken, doğumla birlikte kortizol salgısındaki artışa bağlı olarak ani artış göstermektedir. Tiroid hormonlarından T3'ün fizyolojik etkisi T4'e göre fazladır. T3'ün büyük bir kısmı perifer dokulardan T4'ün T3'e dönüşümü ile oluşmaktadır. Serum T4 ve T4'ün T3'e dönüşüm hızının artışı ve TSH düzeylerindeki yükselmeye bağlı doğum sonrası serum T3 düzeylerinde artış gözlenmektedir.

B. Pediatrik Tiroid bezin hastalıkları

1. Benign Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonunun gelişmeye olan önemli etkisi nedeniyle, tiroid hormon bozuklukları uzama ve iskelet sistemi gelişimini olumsuz etkiler. Bunun yanı sıra hem hipotiroidi, hem de hipertroidi 3 yaşından önce olursa beyin gelişimini bozar ve çok önemli kognitif bozukluklara neden olur.¹⁹ Bu bölümde bu nedenlerle hem tiroid hormon bozuklukları, hem de tiroidin yapısal hastalıkları bir arada ele alınacaktır.

a. Tiroid Embriyolojisi ve Maturasyonu

Tiroid glandı, primitif farinks tabanından oluşan ve T4 salgılayan folliküler hücrelerin ve dördüncü faringeal poştan gelişen ve kalsitonin salgılayan parafolliküler hücrelerin birleşimiyle oluşur. Intra uterin onuncu haftada ağız tabanındaki yerinden boyundaki yerine tiroid yer değiştirir. Bu kaudal yer değiştirme sırasında faringeal kısım kontrakte olup dar bir sap olarak kalır; daha sonra atrofiye uğrayan ve kaybolan sap tiroglossal duktustur. Tiroidin bu kaudal göçü sırasında oluşan problemler daha sonraki yaşamda kendisini tiroglossal duktus kisti veya ektopik tiroid olarak gösterebilir.²⁰ Onuncu intrauterin haftadan itibaren fetal kanda TSH, T4 ve T3 ölçülebilir. Bu ölçülen miktarların bir kısmı transplasental geçen anne hormonları olsa da (TSH transplasental geçemese de T4 ve T3 geçer); fetusta tiroid aktivitesi olduğu kesindir. Bu aktivite doğuma kadar artarak devam eder.

T3 ve T4'ün plasentadan geçmesi gibi; iyot ve bazı ilaçlar da (propiltiourasilve metimazol gibi) plasentadan kolayca geçer. Bu nedenle anneye ait tiroid hastalıkları tedavi edilirken fetusun tiroidi ciddi hasar görebilir.^{21,22}

Bebek doğar doğmaz, neonatal TSH yükselir ve T3 -T4 üretimi başlar. Prematür bebeklerde özellikle de 30 haftadan erken doğanlarda ise hipotalamik pitüiter aksın tam gelişmemesi nedeniyle bu üretim yetersiz kalmaktadır.^{19,22}

2.Yenidoğanda Tiroid Hastalıkları

a.Konjenital Hipotirodi

Doğumsal hipotiroidi, yenidoğanın bilinen en sık tedavi edilebilen mental retardasyon sebebidir. Klinik olarak ilk bakışta anlamının kolay olmaması ve tedaviye erken başlanmadığı takdirde mental retardasyonun kaçınılmaz olması nedeniyle yenidoğan tarama programları arasında hipotiroidi araştırması da vardır. Özellikle endemik iyot eksikliği olan bölgelerde bu tarama çok önemlidir. Taramada en sık T4 ölçümü kullanılır. Doğum sonrası 3-4. günlerde bu test yapılmalıdır; erken taburculuk taramanın yapılamamasının en sık nedeni olmaktadır. Tarama dışında klinik olarak konjenital hipotiroidiyi yakalamak için dikkat edilmesi gereken bulgular arasında; büyük dil, kalın sesle ağlama, göbek fıtığı, hipotoni, soğuk el ve ayaklar, halsizlik sayılabilir. Bunun yanı sıra uzamış gebelik, kabızlık, hipotermi, geniş anterior fontanel de görülebilecek bulgular arasındadır.²³

Hipotiroididen şüphelenilip, düşük T4 ve yüksek TSH değeri tespitedilir edilmez hasta uygun tanısal değerlendirme ve uygun tedavi için çocuk endokrinoloji uzmanına sevk etmek gerekmektedir.

b.Konjenital Hipertiroidi

Doğumsal hipotiroidinin aksine, hipertiroidi genelde geçicidir ve en çok Graves hastalığı olan annelerin bebeklerinde (%2-3'ünde), transplasental TSH reseptör uyarıcısı antikörlerin geçişiyle ortaya çıkar. Bebeğe taşikardi, proptosis, kilo alma zorluğu ve huzursuzluk vardır. Bu durum 2-3 ayda antikörlerin metabolize olması sonrası düzelir. Nadirde olsa kalıcı olan yenidoğan hipertiroidisi ise antitiroid ilaçlar ile tedavi edilmesi gerekmektedir.²⁴

3.Adölesanda Tiroid Hastalıkları

a.Hipotiroidi

Çocuklukta hipotiroidi sinsice gelişir. Tanı konana kadar da uzun zaman geçebilir. Guatr varlığının muayenede görülmesi veya büyüme geriliği nedeniyle tanı konur. Kilo alımı, uzamamaya göre daha normal olduğundan genelde bu çocuklar kilolu görünürler. Okul başarıları etkilenmeyebilir,soğuk intoleransı gibi klasik hipotiroidi bulguları da vardır. Puberte ise gecikir. Taramada TSH ölçümü en iyi yöntemdir. Sekonder veya tersiyer hipotiroidide ise TSH ölçümü yarar vermez, hem serbest T4 hem de TSH'nın düşüklüğünün gösterilmesi gerekir.²⁵

Hipotiroidiye yol açan değişik hastalıklar vardır bunların ayırıcı tanılarının yapılması ve uygun replasman tedavisi için hasta endokrinoloğa yönlendirilmesi uygundur.

b.Ağrılı Tiroid Hastalığı

Tiroid lojunda ağrı, akut veya subakut tiroidit bulgusudur. Akut tiroiditte tiroid çok ağrılıdır, yüksek ateş vardır. Tiroid fonksiyonlar genelde normaldir. Ultrasonografiyle apse olmadığından emin olunmalı ve parenteral antibiyotikle hasta tedavi edilmelidir. Apse olması durumunda insizyon ve drenaj gerekir.²⁶

Subakut tiroiditte ise genelde viral bir üst solunum yolu infeksiyonu sonrası tiroide hassasiyet; başlangıçta tirotoksikoz; sonrasında hipotiroidi fazı ve sonunda ötiroid guatra giden bir süreç vardır. Hipotiroidi dönemi replasman gerektirmeyecek kadar kısa sürer ve genelde tam remisyon görülür.^{19,26}

c.Hipertiroidi

Çocukta adölesan dönemde görülen hipertiroidinin nedeni %95 oranda Graves hastalığıdır. Graves hastalığı TSH reseptörüne bağlanıp TSH etkisi yapan antikorların neden olduğu bir otoimmün hastalıktır. Kızlarda daha çok görülür, diğer otoimmün hastalıklarla beraber (tip 1 diyabet, Addison hastalığı) ve Down sendromunda daha çok görülür.

Hipertiroidi nadiren de aktif tiroid adenomu, McCune-Albright sendromu, hipofiz adenomu gibi durumlarda da nadiren görülür.²⁷

Hastalarda klinik erişkin hipertiroididen farklı değildir. Tedavide de antitiroid ilaçlar, cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi seçilir.

d.Tiroid Nodülleri

Tiroid kanserleri çocukta çok nadirdir.¹⁰ Genel kanı olarak eskiden çocuklarda tiroid nodüllerinin yüksek oranda (%30) kanser olduğu yönündeydi; günümüzde bu oranın erişkindekinden farklı olmadığı (%5-10) bilinmektedir.^{19,28}

Bu konu değişiklik makalelerde farklılık göstermektedir; çocuklarda nodüllerde erişkine göre 4 kat daha fazla oranda kanser olduğunu iddia edenler de vardır. Kesin olan bir durumsa, çocuklarda hastalık tanı konduğunda genelde daha ileri evrelerde ve boyunda lenf nodu metastazlarıyladır. Bunun nedeni çocukta tiroid nodülünün nadir olması nedeniyle üzerinde durulmaması ve lenf nodlarının üst solunum yolu infeksiyonları nedeniyle de sık büyümesi ve akla tümörün zamanında gelmemesidir.²⁸

Tiroid kanserlerinin çoğunluğu sporadiktir; genetik olarak geçişli bilinen medüller karsinoma dışında tiroid kanserine yol açtığı kesin olarak bilinen en önemli faktör radyasyona maruz kalmaktır.

Günümüzde nadir olsa da başka nedenlerle özellikle terapötik dozun altında verilen radyoterapiye bağlı tiroid kanseri geliştiği kesin olarak bilinmektedir. Çernobil kazası sonrası etkilenen bölgede yaşayan çocuklarda artmış oranda tiroid kanseri görülmektedir.

Çocuklarda da nodüllerin çoğunluğu folliküler adenoma veya kolloidal kistlerdir. Tiroid içinde kalmış bir duktal kist veya tek taraflı konjenital agenez yüzünden diğer tarafın nodül gibi görünmesi çocukta karşılaşılabilecek diğer durumlardır.

Tiroid nodülleri olan çocukların çoğu asemptomatiktir; bu kitleler rutin muayene sırasında veya anne-baba tarafından fark edilir. Tiroid kanseri tanısı alan çocukların ancak yarısı nodül nedeniyle tanı alır; kalan yarısı ise boyunda lenf nodu ortaya çıkması ve bunun incelenmesi sırasında tiroid kanseri tanısı alır. Çocuk ve erişkin tiroid kanserlerinin biyolojik davranışı da farklılık gösterir. Çocukta daha önce de belirtilen nedenlerle kanser başlangıçta çok daha ileri evrededir ancak prognoz sonunda erişkine göre daha iyidir. Çocuk tiroid kanserlerinde de en sık görülen papiller tiroid kanseridir.

Tiroid nodülüyle gelen çocukta tanı koyarken en kullanışlı yöntem ultrasonografi (USG) ve USG eşliğinde iğne biyopsisidir (IIAB).

Sintigrafinin çocukta hiç yeri yoktur; çünkü erişkindekinin aksine çocukta sıcak nodülde kanser olma şansı yüksektir. IIAB sonucu kanser veya şüpheli ise tanı ve tedavi amaçlı cerrahi; benign ise takip; yetersiz ise biyopsi tekrarı önerilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedaviye yönelmek ve frozen biyopsiye göre devam etmek çocukta çok önerilmez. Folliküler lezyonların çoğu çocukta papiller kanserdir; ikinci cerrahinin komplikasyon oranı daha yüksektir. Bu nedenle başlangıçta IIAB ile doku tanısı koymak ve cerrahide total tiroidektomiye tercih etmek gerekir. Başlangıçta yapılacak laboratuvar testleri arasında ise TSH, serbest T3 ve T4 ile kalsitonin ölçümü sayılabilir. Tiroid kanserinde tedavi çocukta erişkine göre farklılık göstermez. Önerilen total tiroidektomi, etkilenen lenf nodlarının diseksiyonu; paratiroidler ve rekürren laringeal sinirlerin korunmasıdır. Cerrahi sonrası I131 ve ömür boyu tiroid hormon replasmanı önerilir.²⁸ Her ne kadar IIAB ve cerrahiye patolojik tanıyla girmek önerilse de bu her zaman mümkün olmaz.

Çocuklarda şimdiye kadar elde edilen bilgiler hastalığının daha çok multifokal olduğu, daha çok lenf nodu ve akciğer metastazı yaptığı yönündendir. Bu nedenle tiroid dokusunun kalanını da almak gerekir.

I131 tedavisinin etkinliği için geride tiroid dokusunun mümkün olduğunca az (idealde hiç) kalması gerekir.

I131 tedavisi çoğu klinik tarafından postoperatif dönemde önerilmektedir. Bunun istisnası olan yayınlar mevcuttur; örnek olarak Mayo klinik serisinde 1.5 cm'nin altındaki tümörlerde radikal cerrahi sonrası sadece izlem uygulanmış; bu hastalardan pulmoner metastaz olanlar dışındakilere I131 tedavisi uygulanmamıştır.²⁸

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisini savunanlar; total tiroidektomi sonrasında bile tiroid yatağında RAI tutulumu olduğunu; tiroid kalıntısının da hem taramada nüks takibini zorlaştırdığı hem de gerektiğinde verilecek I131 tedavisinin etkinliğinin az olacağını iddia etmektedirler.

Ancak RAI tedavisi çocukta erişkine göre farklılıklar göstermektedir, dokudaki I131 konsantrasyonu daha yüksek olmakta; çevre organlara yakınlık nedeniyle de diğer organ etkilenmeleri fazla olmaktadır. Bu nedenle doz ayarlaması çok önemlidir. Özellikle pulmoner metastazlar tedavi edilirden pulmoner fibrozise yol açmamak gerekmektedir.

Çocuk tiroid kanserleri başlangıçta ileri evrede olmakta; yüksek oranda bölgesel lenf nodu metastazı ve çok sayıda pulmoner mikrometastazlar görülmektedir. Buna rağmen prognoz çok iyidir. Hastanın tedavi sonrası dikkatli bir şekilde hayat boyu izlenmesi gerekmektedir.

C. Tiroid Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

1. Biyokimyasal Yöntemler :Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu yaşla artmakla beraber, popülasyonda % 5 oranında görülmektedir. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur.²⁹ Total hormon düzeyleri tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtamaz. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını belirlemede serbest hormon düzeyleri daha güvenilirdir. sTSH ile saptanan hipertiroidizm ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir. sTSH: Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, hipofizdeki tiroid hormonu etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle sT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin laboratuvar testi sTSH'dır. Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (sT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir³⁰. Total Tiroksin (tT4): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir.³⁰ Serbest Tiroksin (sT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. sT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemenin mümkün olmadığına dikkat etmek gerekir.³⁰ 20 Total Triiyodotironin (tT3): tT3 proteine bağlı ve serbest T3' den oluşur. T3 en çok TBG'ye bağlanır. Bu yüzden TBG düzeyindeki değişiklikler tT3 değerlerinin değişmesine neden olur.

Tiroid dışı hastalıklarda da düzeyi değişebildiğinden T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa tT3, tT4'den daha duyarlı bir testtir.^{30,31} Serbest Triiyodotironin(sT3): sT3 TBG düzeyindeki değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin sT3 olması gerekir. Ancak klinik olarak sT3 ve tT3' den hangisinin daha değerli olduğu konusu belirgin değildir³¹. Tiroid Otoantikorları Tiroid bezinin kendi antijenine vücudun otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditi ile tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antitiroid peroksidaz antikoru (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dır. Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında TPOAb'u pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90- 100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur. Anti-TSH reseptör antikorları (Anti-TRAb) TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nun iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır. 21 Anti tiroglobulin antikoru (ATA) TgAb otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır³¹.

2.Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Son 30 yıldır görüntüleme teknolojilerinde sağlanan gelişmelere paralel olarak tiroid hastalıklarının tanısında ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Yine de yeterli tanısal doğruluğun sağlanması için çok yönlü yaklaşım gerektiren bu hastalıklarda görüntüleme yöntemlerinin sağladığı verilerin çoğunlukla klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Yüksek rezolüsyonlu boyun ultrasonografisi, günümüzde tiroid hastalıklarına yaklaşımda en yaygın

olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme komplike benign ve malign süreçlerde problem çözücü olarak başvuru olan diğer morfolojik görüntüleme yöntemleridir. Bunların yanı sıra eşsiz fonksiyonel bilgiler sağlayan sintigrafik tetkikler de tiroid hastalıklarının tanısına önemli katkılar sağlamaktadır. Bu bölümde tiroid görüntülemede kullanılan yöntemler hakkında kısa temel bilgiler verilmiştir.

a.Ultrasonografi

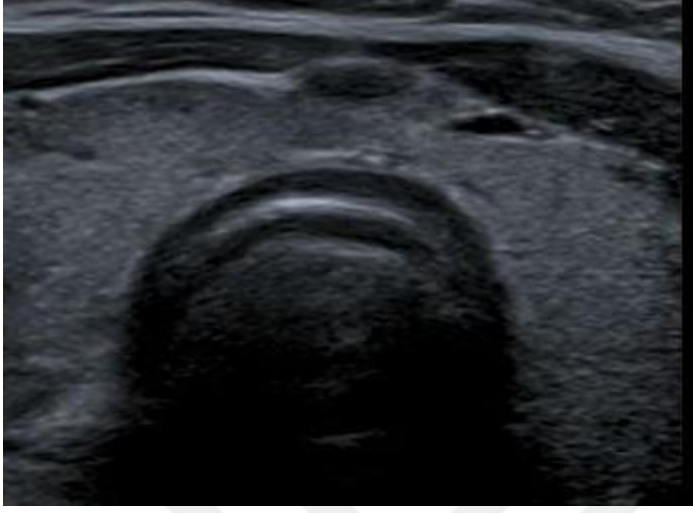
Ultrasonografi (USG), gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının dokular tarafından yansıtılması prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Uygulanması ve hasta toleransı kolay, ucuz, herhangi bir maddenin hasta vücuduna verilmesini gerektirmeyen ve yaygın bulunabilen bir yöntem olan USG, tiroid hastalıklarında uzun yıllardan beri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. İyonize radyasyon vermemesi nedeniyle hamile bayanlarda ve küçük çocuklarda bile güvenle kullanılabilir. Ses dalgalarının yansıma (eko) özelliği dokuların akustik direncine göre farklılık gösterir. Akustik direnci düşük, çok sıvı içeren dokular (örneğin kistler) ses dalgasının hemen tümünü iletip, ultrason probuna geri yansıtmadıkları için eko vermeyen (anekoik) yapılar olarak gözükürler. Buna karşılık akustik direnci yüksek (hücre yoğunluğu fazla) dokular gelen ses dalgalarının büyük kısmını geri yansıttıkları için ekosu artmış yapılar olarak gözükürler. Yüzeysel yerleşimli olması ve akustik direnç özellikleri nedeniyle tiroid glandı USG incelemesi için ideal yapılardan birisidir. USG esas olarak tiroidin morfolojik yapısını incelemek için kullanılır. USG’de tiroid glandının boyutları, içerisindeki yer kaplayıcı lezyonlar, dokunun ve içerisindeki lezyonların eko özellikleri, çevre yapılarla ilişkileri ve kanlanma özellikleri kolayca ortaya konur. Gereken olgularda IIAB, doğru yerden örnekleme amacıyla etkin bir şekilde rehberlik etmesi de USG’nin önemini arttıran diğer bir özelliğidir. Tiroid incelemelerinde yüksek frekanslı (7.5-15 MHz) lineer probe kullanılmaktadır. Normal tiroid dokusu USG’de yüksek yoğunluklu homojen eko yapısıyla kendini gösterir (**Şekil 7A**). Hemen anterior komşuluğunda daha düşük ekojeniteleri nedeniyle kolayca ayırt edilebilen boyun kasları (sternohyoid, sternothyroid, omohyoid ve daha lateralde sternocleidomastoid) gözükür. Tiroid loblarının posterolateral komşuluklarında sonolusen (eko vermeyen) yapıdaki karotisler ve internal juguler venler kolayca ayırt edilir. Damarlar pulsasyon vermeleri ile veya renkli doppler modundaki akım özellikleri ile kolayca ayırt edilirler. Tiroid loblarının medial komşuluklarında orta hatta çapı düzenli ve yarım daire şeklinde sonolusen bir yapı olarak trakea gözükür. Özefagus sol lobun arka iç bölgesine (nadiren sağ tarafta) sokulmuş

vaziyette, hipoekojen, elips veya yuvarlak yapıda gözüktür. Hasta yutkundurulduğunda özefagusdaki peristalsizm farkedilir. USG’de tiroid glandı içerisindeki yer kaplayıcı lezyonlar (nodüller) genel olarak eko yapılarına göre sınıflandırılırlar. Pür kistik yapılar hiç eko vermezler ve “anekoik” olarak adlandırılırlar. Solid yapılar ise gland dokusu ile eşit eko gösterirlerse “izoeikoik”, daha yüksek ekoda iseler “hiperekoik” veya daha düşük eko gösterirlerse “hipoeikoik” olarak adlandırılırlar . Bazen nodülleri çevreleyen daha düşük ekolu bölge izlenir ve buna “halo” belirtisi adı verilir. Küçük boyutları veya derin yerleşimli olmalarından dolayı palpe edilemeyen tiroid nodüllerinin USG ile tespiti ve malignite şüphesi taşıyanlardan USG rehberliğinde IIAB ile sitolojik örnekleme yapmak mümkün olmuştur.

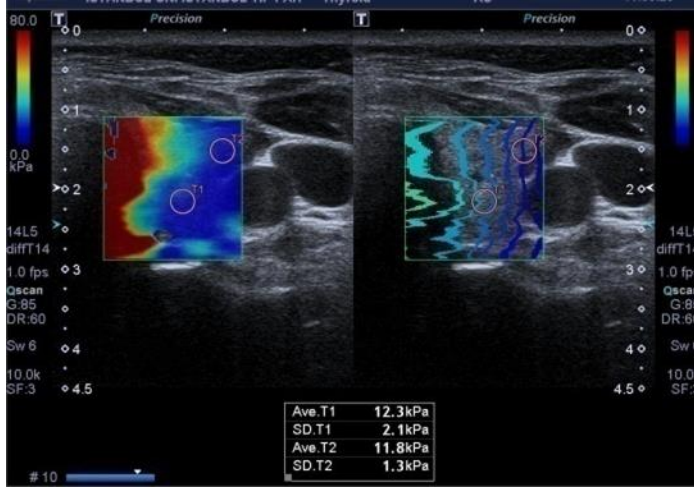
USG’de incelenebilen diğer bir parametre de dokunun vaskülaritesidir. Doppler modunda dokunun ve nodülün kanlanma patternleri tespit edilebilmektedir. Buna göre hiç kanlanma olmaması (Tip I), periferik kanlanma olması (Tip II) ve periferik ve santral kanlanma olması (Tip III) olarak kategorize edilir. Yeni nesil USG cihazlarında mevcut olan elastografi tekniği ile dokunun sertliği de ortaya konabilmektedir (**Şekil 7B**).

Ultrasonografi incelemesinden önce hasta hikayesi alınmalıdır. Hasta süpin pozisyonuna yatırıldıktan sonra boynun orta derecede hiperekstansiyonunun sağlanması için omuzların altına yastık yerleştirilmelidir. Bu pozisyonda bez loblarının alt kesimleri daha iyi görüntülenir. Yüksek çözünürlükte lineer 7.5-10-MHz (veya daha yüksek) probalar kullanılmalıdır. Her lob transvers ve longitudinal düzlemlerde dikkatlice incelenmelidir. Her lobun lateral orta ve medial kısımları longitudinal düzlemde incelenir ve belirlenir. Her lobun süperior, orta ve inferior kesimleri transvers düzlemde incelenir ve belirlenir. Hastayı yutkundurmak alt polerin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Transvers görüntüde referans noktaları ana karotid arter, trakea ve juguler vendir. Ana karotid arter beze direkt komşu sirküler ve pulsatil bir yapıdır. Oval şekilli juguler ven karotid arterin lateralindedir. Trakea boynun ortasında posterior gölgelenmesi ile tanınır. İstmusunda transvers ve longitudinal görüntüleri alınmalıdır. Büyümüş servikal lenf nodlarının belirlenebilmesi için inceleme karotid arter ve juguler ven alanını içerecek şekilde laterale kaydırılmalıdır. Normal tiroid bezinin yapısı homojen olup eko paterni karaciğerinkine benzer. Vasküler yapılar bezin içinde anekoik tübüler yapılar şeklinde görülebilirler. Düşük vurum tekrar frekanslı (pulse repetition frequency (PRF)) renkli Doppler incelemede bu yapılar kanla dolum göstermeleri ile ayırt edilirler. Bezi çevreleyen kaslar (infrahyoid, sternokleidomastoid ve longus kolli) tiroid

dokusuna göre daha hipoekoiktir. Özefagus, ekojenik bir merkezi çevreleyen hipoekoik halka şeklinde, orta hattın solunda, trakeanın yanında görülür.³²



Şekil 7A :Normal tiroid dokusu



Şekil 7B:Tiroid elastografisi

b. Sintigrafi

1) Konvansiyonel Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafi, insan vücuduna verilen ve belirli biyolojik hedeflere yönlendirilmiş radyoaktif işaretli ilaçların (radyofarmasötik) saçtığı gama ışınları- nın eksternal deteksiyon sistemleri (gama kamera ve PET kamera) ile dağılımının belirlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi işlemidir.

Tiroid folikül hücrelerinin iyot yakalama ve metabolize etme özelliği nedeniyle radyoaktif iyot izotoplarının (I-123 ve I-131) sodyum iyodür (NaI) formunda hastaya verilmesi ile tiroid dokusu çok uzun senelerdir sintigrafik olarak görüntülenmektedir. Ayrıca Tc-99m perteknetat iyonu da iyota benzer mekanizma ile tiroid hücrelerinde tutulur (ancak metabolize edilmez) ve sintigrafik görüntülemeye kullanılır. Fiziksel özelliklerinin sintigrafik görüntülemeye daha uygun olması, hastaya daha düşük dozda radyasyon vermesi, kolay ulaşılabilmesi ve ucuz olması nedeniyle Tc-99m perteknetat günümüzde en sık kullanılan tiroid sintigrafisi ajanıdır. I-123'ün fiziksel özellikleri sintigrafiye uygundur. Ancak ülkemizde üretilmediği ve yarı ömrü nispeten kısa olduğu için elde edilmesi zor ve pahalıdır. I-131 uzun yarı ömrünün olması, nispeten ucuz olması ve tiroid kanseri tedavisinde de kullanılması nedeniyle yurtdışından düzenli siparişle getirilmektedir. Ancak I-131'in gama enerjisi sintigrafik görüntüleme için ideal değildir, ayrıca gama ışınına ilaveten beta ışını da yayması nedeniyle hastaya nispeten yüksek radyasyon dozu vermektedir. Bu nedenlerden dolayı istisnai durumlar (örneğin retrosternal guatr aranması) haricinde tiroid sintigrafisi yapmak için rutinde I-131 kullanılmamaktadır. Radyoiyot izotoplarının veya Tc99m perteknetat'ın tiroid dokusundaki tutulum derecesi folikül hücrelerinin fonksiyonu ile ilişkilidir. Hiperfonksiyonda bu radyofarmasötiklerin tutulumu artarken, hipofonksiyon durumunda azalır. Radyofarmasötik tutulum ve dağılım patternlerine göre glandın morfolojik yapısı ve lezyonların yerleşimi hakkında bilgi sağlansa da sintigrafinin esas amacı tiroidin fonksiyonel durumunu ortaya koymaktır. Günümüzde sintigrafik tetkikler büyük çoğunlukla USG ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Lityum ve amiodarone gibi ilaçlar, iyotlu maddeler ve eksojen tiroid hormonu kullanılması tiroid glandında radyofarmasötik tutulumunu azaltacağından sintigrafik görüntünün yetersiz olmasına neden olurlar. Sentetik tiroid hormonu kullanan hastalarda tiroid sintigrafisinin yapılabilmesi için ilacın 4-6 hafta süreyle kesilmesi gereklidir. Tiroid sintigrafisi hastaya Tc-99m perteknetat verildikten 15-20 dakika sonra veya I-123 verildikten 4-24 saat sonra ya da I-131 verildikten 24-72 saat sonra gama kamerada anterior (ve gerekirse

oblik) pozisyonda planar spot görüntülemeler yapılarak elde edilir. Pin-hole kollimatörle alınan görüntülerde daha iyi uzaysal rezolüsyon ve dolayısıyla daha iyi morfolojik bilgi edinir. Normal sintigrafide tiroid glandı, alt pollelerden birbirine yaklaşan ve homojen radyofarmasötik tutulumu gösteren, elipsoid şeklindeki iki lob olarak gözükür. Ayrıca lobları inferomedialden birbirine bağlayan istmus daha ince ve düşük yoğunlukta aktivite tutan bir yapı olarak gözükür. Lobların lateral kenarları hafifçe konveks gözükür ve sağ lob genellikle sola göre biraz daha büyüktür. Yaklaşık %10 olguda tiroglossal kanalın inferior kalıntısı olan piramidal lob gözükür.

Graves hastalığında piramidal lob daha sık olarak izlenir. Loblar içi aktivite dağılımı homojendir, ancak doku kalınlığının incelendiği lateral bölümlerde ve istmusta aktivite tutulumu daha düşük yoğunlukta izlenir. Sintigrafik veriden hastaya verilen radyofarmasötik tiroid dokusundaki tutulum oranı (tiroid uptake) hesaplanabilmektedir. Normalde tiroid uptake'i Tc-99m pereteknetat için %1-5; radyoiyot izotopları için %5-30 oranındadır. Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu dışında tükürük bezleri, ağız mukozası ve özefagus daha düşük yoğunlukta radyoaktif madde tutan yapılar olarak gözükür. USG ile değerlendirilmesi zor olan lingual ve retrosternal yerleşimli (plonjan guatr) tiroid dokusu, sintigrafi ile kolayca belirlenebilir. Sintigrafik görüntülemenin en büyük dezavantajlarından birisi uzaysal rezolüsyonun kısıtlı olması nedeniyle 1 cm'den küçük lezyonların tespitindeki duyarlılığının düşük olmasıdır. Pratik olarak 8 mm'den küçük nodüller sintigrafide görülemezler. Oysa USG'de 3 mm'ye kadar nodüller kolayca tespit edilebilmektedir. Sintigrafide tiroid nodülleri aktivite tutulumlarına göre kategorize edilirler. Normal glanda göre daha yüksek yoğunlukta aktivite tutanlar hiperaktif (sıcak), eşdeğer aktivite tutanlar normoaktif (ılık) ve daha düşük yoğunlukta aktivite tutanlar hipoaktif (sıcak) olarak adlandırılır.³³ Hamile ve emziren bayanlarda tüm radyoaktif işlemlerde olduğu gibi tiroid ve paratiroid sintigrafileri de kontraendikedir.

2)Tüm Vücut Radyoiyot Tarama Sintigrafisi

Tiroid dokusunun ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinin iyot tutma özelliği olduğu için, struma ovarii gibi boyun haricindeki ektopik yerleşimli tiroid dokusunun veya iyi diferansiye tiroid kanser nüks/metastazlarının belirlenmesi ve lokalize edilmesi için normal tiroid sintigrafisine göre hastaya daha yüksek dozlarda (2-5 mCi) radyoiyot (I-123 veya I-131) verilerek tüm

vücut tarama sintigrafisi yapılması geleneksel nükleer tıp uygulamalarından birisidir. Son zamanlarda pozitron ışıması gösteren I-124 izotopu ile pozitron emisyon tomografi (PET) tarayıcılarında da tüm vücut iyot tarama sintigrafisi yapılabilmektedir.³⁵ Tiroid kanserlerinin takibinde radyoiyot tüm vücut tarama sintigrafisi yapılabilmesi için L-thyroxin replasman tedavisinin 4-6 hafta süre ile kesilmesi veya im yoldan rekombinant TSH preparatı verilerek serum TSH düzeylerinin yükseltilmesi gerekmektedir.³³

3) Tiroid Hastalıklarına Yönelik Diğer Sintigrafik Yaklaşımlar

Aslında myokard perfüzyon görüntüleme radyofarmasötikleri olan Talyum(Tl)-201, Tc-99m sestamibi (hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile) ve Tc-99m tetrofosmin metabolik olarak aktif olan dokularda tutuldukları için malignitelerde birikme potansiyeli taşırlar. Bu nedenle bazı malignitelerin tanısında ve metastazlarının aranmasında alternatif sintigrafik ajanlar olarak kullanılırlar.

Tiroidde de malignite riski taşıyan nodüllerin varlığında bu radyofarmasötikler ile boyun sintigrafisi yapılarak tiroiddeki bir nodül veya kitlenin malignite potansiyeli araştırılabilmektedir. Bu durum özellikle IIAB yapılamayan veya yapıldığı halde klinik beklenti ile çelişen sonuçlar alınan olgularda geçerlidir. Ayrıca tiroid malignitesi nedeniyle takip edilen olgularda da nüks ve metastazların belirlenmesinde özellikle serum tiroglobulin düzeyinin arttığı ve tüm vücut iyot tarama sintigrafisinin negatif olduğu iyi diferansiye tiroid kanserli veya açıklanamayan kalsitonin yükselmesi saptanan medüller tiroid kanserli olgularda bu radyofarmasötiklerle yapılan tüm vücut sintigrafileri faydalı olabilmektedir.^{38,39}

Bunların haricinde aslında böbrek korteksini görüntülemeye kullanılan DMSA (dimercaptosuccinic acid), pentavalan (V) hale getirildiğinde medüller tiroid kanserine afinitesi artmaktadır. Bu nedenle medüller tiroid kanserlerinin takibinde Tc-99m DMSA (V) sintigrafisi sıklıkla kullanılmaktadır.³⁴ Ayrıca medüller tiroid kanserleri nöroektodermal kaynaklı oldukları için bir noradrenalin analogu olan ve radyoiyot izotopları ile işaretlenebilen MIBG (metaiodobenzylguanidine)'ye de afinite gösterebilmektedirler. MIBG sintigrafisi bu nedenle medüller kanser takibinde kullanılmaktadır. Üstelik MIBG tutan tümöral odaklar yüksek doz I-131 MIBG ile tedavi edilebilme potansiyeli sunmaktadırlar. Yine norepinefrin taşıyanları tarafından katekolamin salgılayan hücreler içine alınan ve bir PET

radıofarmasötiği olan F-18 ile işaretlenmiş fluorodopamin (F-DOPA) da medüller kanser metastazlarının görüntülenmesinde kullanılan diğer bir ajandır.³⁴ Medüller tiroid kanserlerinin diğer önemli bir özelliği de çoğunlukla zengin somatostatin reseptör içeriğine sahip olmalarıdır. Bu sebepten ötürü medüller kanser odakları İndium (In)-111 veya Tc-99m ile iflaretlenmiş somatostatin analogları (octreotide, pentetreotide, lanreotide) ile de sintigrafik olarak tespit edilebilmektedirler. Nükleer tıpta konvansiyonel tümör görüntüleme ajanı olan Ga-67 sitrat genel olarak iyi diferansiye ve medüller tiroid kanserlerinde tutulmaz. Bu ajanın sadece anaplastik kanserlerde ve tiroid lenfomalarında kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Tc-99m MDP (metilen difosfonat) ile yapılan kemik sintigrafisi tüm malignitelerde olduğu gibi tiroid kanserlerinde de iskelet sistemindeki osteoblastik metastazları göstermede son derece duyarlı, ancak özgülüğu oldukça düşük bir yöntemdir.

F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) de artmış glukoz metabolizması nedeniyle malign hücrelerde normal dokuya göre daha yoğun biriken bir radyofarmasötik olup PET görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır. FDG-PET çoğu solid malign tümörlerin evrenlenmesinde çok başarılı sonuçlar vermekte olduğundan onkolojik görüntülemeye standart bir yöntem olmuştur. Ancak bazı diğer malignitelerde olduğu gibi gerek iyi diferansiye tiroid kanserleri gerekse medüller tiroid kanserleri FDG'ye karşı değişken afiniteye sahiptirler. Bu nedenle gerek tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde gerekse tiroid kanserlerinin evrenlenmesi ve takibinde FDG-PET kullanımı rutin bir uygulama değildir. Sadece rutin incelemelerde nüks/metastaz lehine bulgular saptanan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin hastalık lokalizasyonu yapamadığu tiroid kanserli olgularda kullanılmaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ise FDG-PET'in endikasyonu yoktur. Çünkü malign nodüllerin birçoğu FDG tutmaz iken, bazı benign nodüllerde yoğun FDG tutulumu olabilmektedir. Ancak başka nedenlerle PET yapılan ve tesadüfi olarak FDG tutan tiroid nodülü saptanan olguların %30-50'sinde tiroid kanseri tanısı doğrulanmıştır ve bu hastalarda genellikle daha agresif bir klinik seyir izlenmektedir.^{36,37}

c.PET/BT ve SPECT/BT

Son dönemde PET tarayıcılara veya gama kameralara çok kesitli BT entegre edilerek hibrid (kombine) PET/BT ve SPECT/BT tarayıcılar geliştirilmiştir. Bu cihazlarda hasta aynı pozisyonda iken elde edilen sintigrafik görüntüler ile BT görüntüleri uygun yazılımlar ile üst üste çakıştırılarak fonksiyonel veri morfolojik harita üzerinde sunulur. Böylece sintigrafide

önemli bir problem olan lokalizasyon güçlüğü'nün üstesinden gelinir. Ayrıca, BT verisinin yardımıyla değişik doku katmanlarından gelen fotonların enerji kaybı da hibrid sistemlerde hesaplanabilmekte ve sintigrafik görüntüler buna göre düzeltilerek (atenüasyon düzeltme) dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu daha doğru olarak tahmin edilebilmektedir. Hibrid tarayıcılarda daha doğru lokalizasyon nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar azalırken, anatomik mirengi noktalarının belirlenebilmesi sonucunda cerrahi operasyona etkin rehberlik edilebilmesi de mümkün olmaktadır. Paratiroid sintigrafisinde standart görüntülemeye ek olarak SPECT/BT kullanılması ektopik adenom lokalizasyonuna, multiglandüler hastalık tespitine ve daha önce geçirilmifl cerrahi nedeniyle boyun anatomik bütünlüğü bozulan hastalarda önemli katkılar sağlamaktadır.^{40,41}

Tüm vücut radyoiyot sintigrafisinde de, işleme SPECT/BT eklenmesi lezyonların daha etkin lokalizasyonunu sağlamak ve yöntemin tanısal doğruluğunu arttırmaktadır.

d.Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG), kafa tabanından anterior mediastene kadar tüm boynun multiplanar detaylı kesit görüntülerini vererek tiroid ve paratiroid glandların morfolojik yapısını ve özellikle de çevre yapılarla olan ilişkisini net olarak ortaya koyarlar. Ancak tiroid hastalıklarına yaklaşım açısından günümüzde bu yöntemlerin, bazı istisnai durumlar haricinde bir rolleri bulunmamaktadır. BT, eksternal olarak dokuya gönderilen x-ışın hüzmelerinin dokudan geçiş özelliklerine göre görüntü oluşturan bir yöntemdir. Sintigrafi gibi iyonizan radyasyon veren bir yöntemdir. Tiroid malignitelerinde bölgesel metastazların ve retrosternal guatrın aranması haricinde tiroidin görüntülenmesinde BT'ye ihtiyaç duyulmaz. Üstelik BT'de damar yapıları ayırt etmek için iv yoldan verilen iyotlu kontrast madde ekstrasellüler alandaki ve tiroid dokusundaki iyot havuzunu doldurarak tiroidin sintigrafik görüntülenmesine ve tiroid kanserlerinde yüksek doz I-131 tedavisi uygulanması na uzunca süre (1-2 ay) engel olur. Bu nedenle tiroid kanserli hastalarda herhangi bir nedenle BT endikasyonu konulurken bu duruma özen gösterilmeli ve mümkünse iv kontrast uygulanmadan tetkikin yapılması sağlanmalıdır. İyot içeriği zengin olduğu için BT'de tiroid dokusu, komşuluğundaki yumuşak dokulara göre daha hiperdens (yoğunluk =70-120 Hounsfield ünitesi) gözüktür.⁴²

Tiroid nodülleri genellikle hipodens görünümündedir. Doku veya nodüldeki kalsifikasyon içeriği BT'de kolayca ayırt edilir.

MRG, güçlü elektromanyetik ortamda hücrelerdeki protonların uygulanan radyofrekans dalgasına cevap olarak oluşturdukları hareketin sonucu oluşan radyo dalgalarının deteksiyonuna dayanarak görüntü elde eden bir teknolojidir. İyonizan radyasyon vermemesi en önemli avantajlarından birisidir. Proton (hidrojen) dansitesi (su içeriği) yoğun dokular (örneğin yağ) daha fazla sinyal üreteceği için MRG’de daha yoğun intensiteli gözüktür. Normalde tiroid dokusu T1 görüntülerde çevre yağ dokusundan ve kaslardan daha düşük olarak orta intensite vererek gözüktür. T2 görüntülerde ise daha yüksek intensiteli gözüktür. Tiroid glandının görüntülenmesinde MRG kullanımı BT’ye benzerdir. Ancak MRG’de daha iyi yumuşak doku kontrastı elde edildiği için tiroid malignitelerinde çevre yapılara invazyonu ve metastatik servikal lenfadenomegalileri daha net olarak ortaya konabilmektedir. Ayrıca MRG’de iyotlu kontrast madde kullanılmadığı için sonraki sintigrafik tetkiklere ve/veya I-131 tedavisine negatif bir etkisi bulunmamaktadır. Paratiroid görüntülenmesinde diğer yöntemlerin çözemediği durumlarda BT ve MRG’ye gereksinim olabilmektedir.⁴³ MRG daha iyi yumuşak doku kontrastı sağladığı için paratiroid görüntülemeye BT’ye göre avantajlıdır.

3.Tiroid hastalıkları tanısında Girişimsel Radyoloji

a. İnce iğne aspirasyonu biyopsisi

İnce iğne aspirasyonu (İİAB) minimal invaziv doku örneklemesinin bir türüdür. BT'ye ve hatta MRG veya floroskopi bile duruma bağlı olarak kullanılmasına rağmen, sıklıkla ultrason eşliğinde kullanılır. Görüntüleme eşliğinde yapılırsa, derin veya yaygın lezyonları daha kolay örneklenir. Palpe edilebilen kitlerde bile, aynı lezyonun farklı bölgelerinden kontrollü örnekleme imkânını sağlamaktadır. Bu metodda 20-27 (sıklıkla 20- 22) numara, dış çapı 0.4-0.9 (sıklıkla 0.6-0.7) mm. olan ince iğneler kullanılır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 numaradan büyük iğneler daha etkilidir. Bu metod tiroidin histolojik incelemesine olanak verir. Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroid bezinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile sitolojik tanıya ulaşmak mümkündür. Yapılan çalışmalarda İİAB’nin duyarlılığı ortalama %72-100, özgüllüğü %65-98 olarak saptanmıştır.^{85,86}

İİAB, baş boyun bölgesinde lokalize şişliklerin tanısında önemli bir yer tutmaktadır.

b.Kalın iğne (Tru-cut) Biyopsisi

Kalın iğne biyopsisinde dış çapı 1.8-2.6 mm. arasında değişen, 12-15 numara Tru-cut iğneler kullanılmaktadır. 1.5 cm. ya da daha büyük nodüllere uygulanan kalın iğne biyopsisinde lokal anestezi uygulanmakta ve genellikle ciltte delici insizyon yapılmaktadır. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üç kez uygulanması gerekmektedir. Neoplazmin dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla olması, kanama görülebilmesi, larengeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır.⁴⁴

D.Timus Hastalıkları ve medistinal dışı timus yerleşimler

1. Timus Anatomisi , Vasküler Dolaşım ,Lenfatik Drenaj ve Sinirleri.

Yetişkinde timus üst mediastende yerleşir. Genellikle puberte sonrası regresyona uğradığı için timusun biloblu yapısını ayırt etmek mümkün olmaz, bunun yerine pembe veya kahverengi, yağlı irregüler alanlar gözlenir.Timusun ağırlığı yaşa göre değişir. Kendal ve arkadaşları erken neonatal dönemde timusun ortalama ağırlığını 15 gr, Steinmann ise yenidoğanda ağırlığını 16.4 ile 27.3 gr arasında bildirmişlerdir. Bez puberteye kadar büyümeye devam eder ve ortalama 30-40 gr ağırlığına ulaşır. Adölesan dönemde bez involusiyona uğrar ve ağırlığı 5-25 gr arasında değişir⁴⁵.Anteriorda yüzeyden derine; sternumun manibrium ve gövde kısmı, sternohyoid ve sternothyroid köşesi,pretrakeal fasya, anterolateralde kostal kartilajlar ve mediastinal plevra kenarı, lateralde mediastinal plevra,frenik sinir, posteriorda süperiordan inferiora trakea, arkus aorta dalları, sol brakiosefalik ven, fibroz perikardın arkus aorta komşuluğu bulunmaktadır .⁴⁵

Timus klasik olarak sağ ve sol lobtan oluşmaktadır. Lobuller genel olarak asimetriktir. Gros olarak bez H şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. Üst polü boyun tabanına ve tirotimik ligament ile tiroide uzanır. Alt polü ise perikarda kadar uzanır. Buna ek olarak; boyut varyasyonları ve timus bezinin konfigürasyonları değişen boyutlarda gros ya da mikroskopik, loblar dışında boyundan diyafragma kadar gözlenebilir. Timik doku %44.4 oranında anterior mediastinal yağlı dokuda, %7.4 oranında retrokarinal yağlı dokuda saptanır. Preaortik yağlı dokuda gözlenmez.

Timus bezinin kanlanması; A. thoracica interna'nın lateral ve perikardiofrenik dalları ile A. Thyroidea inferior'dan gelirken, venöz drenajı Vv. tymica adını alırlar ve V. brachiocephalica sinistra, V. Thoracica interna ve V. thyroidea inferior'a açılırlar.

N. vagus'dan gelen parasempatik lifler ile servikotorasik gangliondan ve N. frenikustan gelen sempatik lifler ile innerve olur.

Timus lenf nodlarından farklı olarak afferent lenfatik kanallar içermez ve parankimal lenfositler efferent lenf kanalları yoluyla drene olmaz. İnternal torasik, pulmoner, hiler ve mediastinal nodlarda sonlanan lenf kanallarının sadece kapsül ve fibröz septayı drene ettiğine inanılır.^{45,46}

2.Timus Embriyolojisi ,Fizyolojisi

Timus üçüncü ve dördüncü faringeal poşlardan köken alan primer lenfoid organdır .Timus gebeliğin sekizinci haftasında toraks içine göç etmeye başlar.. Timus başlangıçta inferior paratiroid bezine ve faringeal kanala bağlıdır. Gelişimin ileri dönemlerinde farinksten ayrılır ve karşı parçasıyla toraksın anteriorunda birleşerek olgun yapısını alır. Timus gelişiminde hem endoderm hem de mezenşim rol oynar. Hoxa genleri, Tbx1, Pbx1, Eya1 ve Six genleri moleküler timus farklanmasında etkili olan genlerdir.

Di George sendromunda yer alan timus aplazisi, aksesuar timus bezi ve timusun yapısal varyasyonları gelişim sırasında timus bezinde oluşan konjenital anomalilerdir. Aksesuar timus bezi, timusun göçü sırasında kalan timusun bir parçasının ayrılması ve embriyonun boyun bölgesinde kalmasıyla karakterize bir anomalidir. Bunlardan servikal ve mediastinal dokular ,ayrıca intratiroidal ektopik timus dokusu sayılabilir.⁵⁰

3. Ektopik timus dokuları

a.Servikal timik dokular

Bez dışı timik dokunun yerleşim varyasyonları Jaretzki ve Wolft tarafından yayımlanmıştır. Timik dokunun lokalizasyonunda ki servikal ve mediastinal varyasyonlar şematik olarak gösterilmiştir⁴⁷. Tipik olarak timusun üst bölümü sol innominate venin anterior yüzünde uzanır. Büyümüş timus bezi sağda vena cava superior ve solda pulmoner artere yakın bir

yerleşim gösterir. Bir veya iki lob sol innominate venin önü yerine arkasında yer alabilir ve çıkarılması zor olabilir. Diğer nadir anomaliler timik lobların bir veya ikisinin parsiyel veya komplet olarak anatomik göçündeki yetersizlik ile boyunda yüksekte yer alması, akciğer hilusunda veya pulmoner parankimde bulunmasıdır. Nadiren paratiroid doku timik kapsül içinde yer alabilir^{45,46}. Timik doku mikroskopik veya makroskopik olarak identifiye edilebilir. Bunlar mediastinal lob şeklinde olabildiği gibi timus bezinin kapsülü dışında doku adacıkları şeklinde boyundan diyafragma kadar olan bölgede bulunabilmektedir. Klasik servikomediastinal loblar %98, ekstrakapsüler mediastinal loblar %90, frenik sinir laterale %72, mediastinal yağ dokusu içinde timoma adacıkları %32, servikal yağ dokusu içinde %22, aortikopulmoner pencerede %24, aksesuar servikal lob %8, retrotiroid %6 ve innominate ven posteriorunda %3 oranında bulunur. Bu lokalizasyonlarda timik epitelial tümörler, timik hiperplazi ve timik kistler gelişebilir. Masaoka ve arkadaşları anterior mediastinal yağ dokusu içinde ektopik timus görülme oranının %72 olduğunu bildirmişlerdir.^{48,49}

b. İntratiroidal ektopik timus dokusu

İntratiroidal ektopik timus dokusu nadir olduğu düşünülmektedir. Genellikle, rastlantısal olarak keşfedilen ve embriyojenez sırasında anormal timik göç nedeniyle. Ultrasonda intratiroidal ektopik timus dokusu düzenli lineer ve punktat hiperekoik internal ekolar içeren yuvarlak, oval veya düzensiz hipoekoik bir alan olarak izlenmektedir.

Timus üçüncü ve dördüncü faringeal poşlardan köken alır ve gebeliğin sekizinci haftasında toraks içine göç etmeye başlar. Ektopik timik doku normal migrasyon yolu boyunca bulunabilir, ancak başka yerlerde de tarif edilmiştir (örneğin farinks, trakea, özofagus veya mediasten). İntratiroidal ektopik timus daha önce insidental bir bulgu olarak bildirilmiştir. 1937'de, Gilmour tiroid kapsülü içinde yerleşimli timus dokusu tanımlamıştır. İntratiroidal ektopik timus dokusu, çocuklarda oldukça yaygın bir bulgu olarak tanımlanmıştır.⁵¹ Örneğin, 350 bebek ve nekropsilerden alınan çocukların tiroid bezlerinin bir anketinde, 9 (% 2.6) 'da timüs inklüzyonları saptanmıştır. Bu nedenle, yazarlar intratiroid timusun sık ve patolojik olmayan bir bulgu olduğunu düşünmüşlerdir. Tiroid dışı bozukluklar için çocuklarda yapılan 287 boyun US serisinde, hastaların 52'sinde (% 18) rastlantısal tiroid anormallikleri tespit edildi. Ayrıca tipik ultrason görünümü nedeniyle hastaların 9 (% 17.3) İntratiroidal ektopik

timus dokusu tanısı almıştır. Ektopik intrathyroidal timus nadiren semptomlara yol açar. Daha önce bildirilen vakaların çoğunda ektopiktimus tanısı cerrahi ve / veya ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası yapıldı, çünkü timik inklüzyonun tiroid nodülü olduğu düşünülüyordu. Ayırıcı tanılar arasında medüller tiroid karsinomu , T-hücreli Hodgkin olmayan lenfoma , benign nodül , tiroid karsinomu , tiroidit ve lenfositik lösemi yer almaktadır.⁵² Ektopik timus veya timik çizgide gelişme potansiyeli olan brakiyal keselerin kalıntıları boyun tümörlerine neden olabilir.⁵³ Ektopikinrathyroidaltimusun birkaç erişkin hastada intratiroidaltimoma neden olduğu bildirilmiştir.^{54,55} Çocukluk çağında timomalar nadirdir .⁵⁶ Çocuklarda ve adolesanlarda, embriyoniktimus ile bağlantılı olduğu düşünülen nadir intratiroidal malign tümörlerin (örn.,Timus benzeri farklılaşma ile birlikte spindleepitelyal tümör) vakaları tarif edilmiştir.

4.Timus Hastalıkları

a.Timik Hiperplazi

Gerçek ve foliküler hiperplazi olarak iki grupta değerlendirilir.Gerçek hiperplazilerde hiçbir neden olmayabilir, pnömoni, radyoterapi, kortizon kullanımı gibi nedenler olabilir ya da sarkoid, hipertiroidi veya kan hastalıkları gibi nedenler bulunabilir.Stres durumunda timus %40 oranında küçülebilir. Stres ortadan kalkınca 9 ay içinde geriye döner. Eski volümünün %50 üstüne çıkabilir ki buna rebound hiperplazi ismi verilir.⁵⁷ Kemoterapi hastalarında %10-25 oranında rebound hiperplazi izlenebilir. Bu genellikle kemoterapi başlangıcından 2 sene sonraya denk düşer. Timik rebound hiperplazi radyolojisi MRG veya BT’de diffüz genişleme, yumuşak konturlar yağ veya lenfoid doku içeriği olarak izlenir. Timik tümörlerde bu nodüler kontur,nekrotik alan ve kalsifikasyon olarak izlenebilir. Timik lenfoid hiperplazi, timik genişleme olmadan da gelişebilir. Genellikle myastenia, tirotoksikoz gibi otoimmun hastalıklarda rastlanır. Radyolojisi sıklıkla normal olarak karşımıza çıkar.

b.Timik Kistler

Fetal yaşamdan kalan artıklardan gelişir.Timofarengeal duktus kalıntısı olduğundan ön mediastenden üst boyuna dek uzanabilir. Kazanılmış timik kistler lenfomaların kemoterapisi sonrasında izlenir.

Cidar kalsifikasyonu izlenebilir. Kontrast tutulumu saptanmaz, su dansitesine yakın yoğunluk gösterir.

c.Timik Tümörler

Epitelyal tümörleri timoma ve timik karsinom, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, Langerhans hücreli histiositoz, timolipoma, karsinoid tümörler, germ hücreli tümör, sarkom ve metastatik tümörler olarak sıralanabilir.⁵⁸

d.Timoma

Timik epitelden çıkan benign veya düşük dereceli neoplazik tümörlerdir. İmmatür nonneoplastik T hücreleri içerirler. Erişkinlerde tüm mediasten tümörlerinin %20'sini oluştururlar. Beşinci ve 6. dekatta pik yaparlar. Hastaların %25'inde basıya bağlı semptomlar bulunabilir. Olguların yarısında Myastenia Gravis gelişebilir. Konektif doku hastalıkları, otoimmün hastalıklarla beraber izlenebilir. Direkt grafide keskin sınırlılobüle konturlu retrosternal kitle olarak izlenir. Kalpgölgesini perdeler. Bilgisayarlı tomografide yumuşakdoku dansitesinde iyi sınırlı solid kitle olarak izlenir. Oval yuvarlak lobüle olarak izlenip timüsformuna uyum göstermez. Çok genişlerse kistik veyanekrotik alanlar izlenebilir. Kapsül veya içinde kalsifikasyon saptanabilir. İnvazyon yapabileceğidokuları BT ile ayırmak mümkündür.Magnetik rezonans görüntüleme çalışmasında T1 ağırlıklı sekanslarda düşük, T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal intansiteli homojen veya heterojenformda izlenirler. Chemical shift MR görüntüleme çalışması timomaları hiperplazilerden ayırmaya yardımcıolabilir.

e.Timik Karsinom

İnvazif timomadan daha agresif davranıp uzak metastaz yapma olasılığı yüksektir. Morfolojik olarak belirgin kapsülleri mevcut değildir . Daha çok 50 yaş civarında görülür ve bası semptomları verir. Seyrek olarak paraneoplastik sendromlara yol açar. Daha geniş multilobüle kitleler olarak karşımıza çıkarlar. Uzak metastaz, mediastinal lenf nodları vehem T1 hem T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal intansitesi MR özelliklerini oluşturur.

d.Lenfoma

Lenfomalar çocuklarda anterior mediastinal kitlelerin en sık nedenini, erişkin grupta ise en sık ikinci nedenini oluşturur. Hodgkin lenfoma izole timik tutulum veya izole nodal tutulum olarak izlenir. Timus kapsülü kalınlaşır. Non-Hodgkin lenfomada timüs tutulumu seyrek. Timik lenfoma ile timoma ayırımında lenfomanın genç yaşta rastlanması dışında yardımcı bulgu izlenmeyebilir.⁵⁹

Hiler lenf nodlarının bulunması lenfoma tanısını destekler. MR görüntülemeye timik lenfomalar T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal, T2 ağırlıklı sekanslarda değişken sinyal özelliği gösterir. Hodgkin lenfomanın nodal ve timik tutulumunda tedavi sonrası yeni bir kitle görülmesi, rezidüel yumuşak doku fibrozisini düşündürmekle beraber, rebound hiperplaziyi akla getirmelidir.

f.Timolipoma

Benign iyi kapsüle tümörlerdir. Çok geniş boyutlara ulaşabilir. BT’de düşük yağ dansitesi alanları fibroz septalar izlenir . T1 ve T2 de yüksek sinyal,septalar ise düşük sinyal özelliğindedir.

g.Timik Karsinoid

İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir. Cushing, MEN I ve MEN II grubuyla beraber izlenebilir. Düşükgradlı tümörler olup rezeksiyon sonrası rekürrens sıktır. Kistik değişiklik ve fibrozis alanları yerine hemorajive nekroz daha sık izlenir. Timomalardan daha agresif seyrederek vena kava tutulumu daha fazladır.

h.Timik Germ Hücreli Tümör

Orta hatta pineal bölgeden sakrokoksigeal alana dek izlenirler. Ekstragonodal germ hücreli tümörün ensik yerleşim yeridir. Olguların %80'i benign özelliktedir. Matür teratomlar rastlantısal olarak direkt grafide izlenirler. Genellikle asemptomatik olup, bası semptomları verebilir. Malign germ hücreli tümörler sıklıkla semptomatiktir. Direkt grafide diş, kalsifikasyon, kemik yapıları izlenebilir. BT incelemesinde sıvı veya yağ kistleri izlenir. Yağ-sıvı seviyesi izlendiğinde tanı koydurucudur. Teratomlar demarke, kapsüllü olup, periferik kontrast tutulumu gösterirler. MR incelemede yağ dokusu T1 ağırlıklı sekanslarda parlak olarak izlenir. Kistik teratomlarda ise T1'de düşük T2 de yüksek sinyal özelliği mevcuttur

4.Timus radyolojisi

Timus bezinin radyolojik görüntülenmesi aynı bireyde bile şekil ve boyut farklılıkları gösterebilir. Giderek yaşla beraber boyutu değişebilir, akut bedensel stres dönemlerinde çeşitli tedavilerin aşamalarında orijinal boyutuna geri dönüp daha büyük bir forma gelebilir. Bu anatomik varyasyon ve dinamik patolojik değişiklikler yanlış tedavi, biyopsi veya daha agresif girişimlere neden olabilir. Radyoloji ve görüntüleme modaliteleri normal timik değişikliklerin ayırımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu görüntüleme bulguları timik tümörler ve taklit edebilen lezyonları doğru tanı koyarak ayırmada yardımcıdır. Görüntülendiği anda aynı kişide değişik zamanlarda farklı form, şekil ve boyutta görünen timus bezi bu özelliği ve değişik fiziksel şartlarda değişen anatomisi ile kimi zaman patolojik fizyolojik ayrımının güçlükler taşıdığı bir organdır. Timik rebound hiperplazi oluşumu yanlışlıkla kemoterapi, biyopsi, radyoterapi hatta timektomi gibi yanlış prosedürlere yol açabilir.⁶⁰

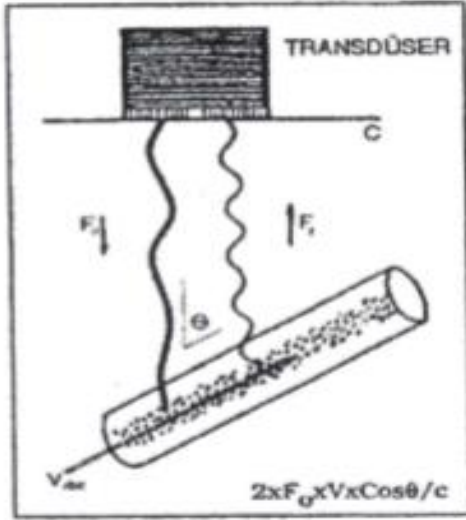
Timus'un bu dinamik anatomisi, embriyolojisi ve dinamik fizyolojisinin iyi bilinmesi gereksiz görüntüleme ve invazif işlemlerin önlenmesini sağlar. Radyolog normal timik varyantlar, ektopik timik doku, nonneoplastik değişiklikler ve timik hiperplazilerin neoplastik değişikliklerden ayırımında çok önemli bir görev üstlenmektedir. Timusun sistemik enfeksiyonlar, kemoterapi gibi çeşitli streslere karşı hızlı atrofiye oluşu sonrasında tekrar boyut kazanması, hatta daha geniş bir forma ulaşması olasıdır.

Ektopik ve aksesuar timik dokuya, timofarengeal kanalın uzandığı bölgelerde (vena kava superior, aorta ve brakiosefalik venler komşuluğunda) rastlanabilir. Ektopik timik doku bir boyun kitlesini taklit edebilir. Timofarengeal kanal atrofiye olduğunda timik remnant kistik form alır. Paratroid glandlar fetal hayatta 3. ve 4. farengeal poştan kaynaklandığı için, ektopik paratroid patolojileri ile timus patolojileri arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır.⁶¹ Anterior mediastende yer alan timus, üstte tiroid alt polü, altta ise diafragma dek uzanabilir. Timus tiroide tirotimik ligament ile tutunur. Myastenia Gravisli olgularda yapılan çalışmalarda %32 olguda boyunda klasik lokalizasyonunun dışında, %98'inde ise mediastende normal yerleşiminin dışında timik doku saptanmıştır. Timik morfoloji yetişkin ve çocukta farklılık gösterir; genç erişkinde bilobüle V şeklinde izlenirken tek loblu, üç loblu, ters V şeklinde de görülebilir. Beş ile 50 gram arasında değişen ağırlıktadır. Total beden kitlesine oranı en fazla doğumda iken mevcuttur. Timusun radyolojik görünümü yaşla birlikte belirgin olarak değişim gösterir. Konvansiyonel radyografilerde görünüm üzerinde çok durulmuş ve belirtiler tanımlanmıştır. Timus, pediatrik grupta toraks BT'de konveks konturları olan, kas dokusuyla eş veya daha yüksek dansitede görülür. Geç adolesan ve erken erişkinlik dönemlerinde BT'de brakiosefalik venin horizontal bölümünün aşağısında büyük damarların önünde bilobüle şeklinde izlenir. Artan yaşla birlikte dış konturları konkavlaşır ve yağlanır. Erişkin göğüs radyografilerinde normal timus izlenmez. Genç çocuk ve infantlarda kardiak silüetten ayrımı mümkün olmayabilir. Timik dalga ve yelken belirtisi olarak izlenir ve kotların anterior refleksiyonuna denk düşer. Timik yelken belirtisi çocuklarda %5 oranında izlenir. Bu bulgu pediatrik grupta bazen abartılı biçimde karşımıza çıkıp yalancı üst ve ön mediasten kitlesi olarak yorumlanabilir. Ultrasonografi tanıda yardımcı olur. Ultrasonografide normal timus hiçbir şekilde çevre dokularda yer değişikliği ve bası yapmaz.

III.ÇALIŞMADA KULLANILAN US MODALİTELERİ

A.Doppler Ultrasonografi

İlk defa 1842 yılında, Avustralyalı fizikçi Christian Johann Doppler tarafından tanımlanmıştır.Sabit frekanslı bir ses kaynağı, yaklaştıkça daha ince (yüksek frekanslı), uzaklaştıkça daha pes(düşük frekanslı) olarak işitilmektedir. Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime doppler kayması (şifti) adı verilmektedir. Bu temele dayanarak, damarlarda akan kanın içindeki şekilli elemanlardan yansıyan frekans değişiklikleri saptanarak, yönü ve hızı gibi özellikleri incelenebilmektedir. Doppler kayması $2 \times F_o \times V \times \cos\theta / c$ formülü ile ifade edilmektedir. Burada F_o ; transdüser frekansını, V ; damar içerisindeki akım hızını, $\cos\theta$; doppler açısını, c ; sesin dokudaki ortalama hızını göstermektedir. Sağlıklı doppler sinyalleri alınması ve ölçümlerin doğru bir biçimde yapılabilmesi için doppler açısının $30-60^\circ$ arasında tutulması gerekmektedir. Doppler açısı 90° olduğunda, yani ses dalgaları inceleme yüzeyine dik açı ile gönderildiğinde $\cos 90^\circ$ 'nin 0 olmasından dolayı incelenen oluşumdan doppler sinyali elde edilemeyecektir.(Şekil 8)



Vasküler yapıların incelenmesi sırasında oluşan Doppler kaymasının şematize edilmiş görünümü.

Şekil 8:Vasküler yapıların incelenmesi sırasında oluşan Doppler Kaymasının şematize edilmiş görünümü

Kanda ultrasonun saçılmasının önemli bölümünden eritrositler sorumlu tutulmaktadır. Normal eritrositlerin ortalama çapı (7µm) doppler kan akım ölçümlerinde kullanılan ultrason dalga boyundan (300nm, 5MHz frekansta) oldukça küçüktür. Böylece bir tek ultrason dalga

boyu aynı anda 100.000 eritrositi kapsayacaktır. Kan bir çok değişik çaptaki eritrositin oluşturduğu farklı eritrosit konsantrasyonlarından kaynaklanan dağınık inhomojeniteler içeren heterojen bir ortam kabul edilmektedir. Sonuçta alıcıda, toplam sinyali vermek için bir dizi zayıf saçılmış dalga bir araya gelecektir. İşte doppler US de, gönderilen ultrases dalgaları, vasküler yapılar içerisindeki eritrositlerin yüzeyinden "Rayleigh-Tyndall saçılması" adı verilen bu tür bir saçılma gösterir. Ortaya çıkan saçılma, ses frekansının 4. kuvvetten üssü ile doğru orantılıdır. Kanda ortaya çıkan frekansa bağımlı saçılma ve dokuda oluşan atenüasyon gibi faktörler, doppler incelemesinin yapılacağı damarın ciltten uzaklığı ile yakından ilişkilidir. Bu durumda da kullanılan transdüserin frekans seçimi önem kazanmaktadır.

1. Pulse repetition frequency (PRF)

Transdüserde bulunan piezoelektrik kristalin arka arkaya uyarılması sonucunda ortaya çıkan pulslar, devamlı olarak dokuya gönderilmektedir. Doppler incelemelerinde bu pulsların tekrarlanma frekansına puls tekrarlanma frekansı {PRF} yada örnekleme hızı adı verilir. Aynı zamanda PRF, transdüserden birim sürede gönderilen puls sayısıdır. Maksimum değeri 12,5 kHz'dir. PRF kontrolü manuel olarak yapılabileceği gibi bazı cihazlarda mevcut kontrol mekanizması ile örnek volümünün derinliğine göre otomatik olarak da ayarlanabilmektedir. Doppler kayması, PRF ile örneklenerek oluşturulduğundan, doğru bir biçimde ölçümleme için, doku içine gönderilen US pulsu geri alınmadan yeni bir puls gönderilmemelidir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadarda transdüsera geri dönme süresine ihtiyaç göstermesinden dolayı örnekleme hızı (PRF), ölçülecek doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Bu kritik değer Nyquist limiti olarak adlandırılır ve $V_{max} = c(PR_F)/4 \times F_0 \cos \theta$ olarak formüle edilir. Burada V_{max} damar içerisindeki maksimum akım hızını, c sesin dokudaki ortalama hızını (1540m/sn), F_0 transdüser frekansını, $\cos \theta$ vda doppler açısını göstermektedir. Doppler frekansını artırmak için PRF ve/veya doppler açısı yüksek değerde tutulmalıdır. Nyquist limiti aşıldığında akımlar hatalı olarak ters yönde algılanacaktır. Bu durum "aliasing" olarak adlandırılır. Aliasinge yol açan problemlere karşı ilk yapılacak değişiklik örnekleme hızını artırmaktır. Doppler frekans şiftini azaltmak veya sürekli atam dopplere geçmek diğer çözüm yolları arasındadır. Bunların dışında doppler ultrasonu uygulayan kişinin aliasing'i farkedip baseline'ı tekrar ayarlaması gerekir.

2.Geliş açısı

Doppler eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı, doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak belirtilmiştir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin cosinüsü 0 olacağından teorik olarak doppler şifti frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri 30° - 60° ler arasında değişmektedir.

3.Örnek Volüm (Sample volüm)

Örnek volüm olarak ifade edilen parametre, akım açısından kontrol edilecek doku volümünü işaret etmektedir. Bir çok sistemde örnek volüm, kullanılan transdüserin odak özelliklerine ve bir sonografik atım içerisindeki siklusların sayısına göre değişiklik göstermekte ve de ayar edebilmektedir. Doppler akım Ölçümlerinde kullanılan sonografik pulsların her biri genelde 5-20 arasında siklus içermekte; pulsu içinde 5 siklus bulunan 3.5 Mhz'lik bir sonografik dalga, örnek volümün aksiyel çapını 1 mm/ ye kadar indirebilmektedir. Örnek volümün diğer çapları ise transdüserin ses demeti genişliğine bağlıdır. Örneğin transdüserin ses demeti genişliği, fokus noktasında 2 mm. genişlikte ise örnek volüm elipsoid bir şekilde 1 mm. uzunlukta ve 2 mm. çapta olacaktır. Renkli doppler görüntülemeye çok sayıda örnek volümler kullanılmakta ve bu volümler ilgili alanın tümüne yayılmaktadır.

4.Duvar Filtreleri

Doppler incelemelerinde, büyük ve yansıtıcı özellikleri belirgin olan, yavaş hareket eden yapılar yüksek amplitüdlü, düşük frekanslı doppler kayması oluşturulan Doppler aygıtı sinyallerin nereden geldiğini (respiratuar yada kardiyak, damar duvarı, akan kan) ayırt edemez. Yüksek amplitüdlü ve düşük frekansları ile kolayca tanınan bu sinyallerden damar duvarından gelenler, inceleme alanı içerisinde olduğundan sorun oluştururlar. Kapillerler dışında damarsal yapılar ultrasonun dalga boyuna oranla çok büyük olduklarından sesi kuvvetle yansıtırlar. Bu etkiye sürekli dopplerdeki ses karakteristiği nedeniyle "wall thump" etkisi adı verilir. Doppler aygıtlarında duvar filtresi adı verilen, yüksek frekansları geçiren düşük frekansları zayıflatan ayarlanabilir bir devre bulunur. Bu filtreleri kullanarak "wallhump" etkisinden büyük oranda kurtulmak mümkündür. Genelde 50-1600 Hz arasında değişen değerlerdir. Kandan gelen doppler bilgilerinin kaybına yol açmaması için bu

filtrelerin doğru kullanılması önemlidir. Pratikte kardiyak amaçlı kullanımlar dışında yüksek değerler gerekmez. Abdominal uygulamalarda 50-100 Hz'lık filtreler yeterlidir.^{62,63}

5.Çerçeve hızı (frame rate)

Renkli doppler de görüntü oluşturma hızıdır. Çalışılan alanın (pencerenin) büyümesi daha çok veriye gereksinim duyuracağından çerçeve hızını düşürür. İncelenen bölgenin daha çok çizgiyle taranması (daha yüksek geometrik rezolüsyon) ve daha uzun örnekleme süresi (dwell time) kullanılması da çerçeve hızını düşüren etkenlerdir.

Pratikte tanıda önemli olan değere göre seçim yapılır. Kardiyak incelemelerde zamansal çözümleme (temporal rezolüsyon) önemlidir, dolayısıyla çerçeve hızı yüksek olmalıdır. Abdominal ve periferik vasküler uygulamalarda ise akım karakteristiği önemli olduğundan akıma duyarlılığı artıran parametrelerden vazgeçerek çerçeve hızını artırmanın bir anlamı yoktur.

Doppler US' de Gösterim Yöntemleri

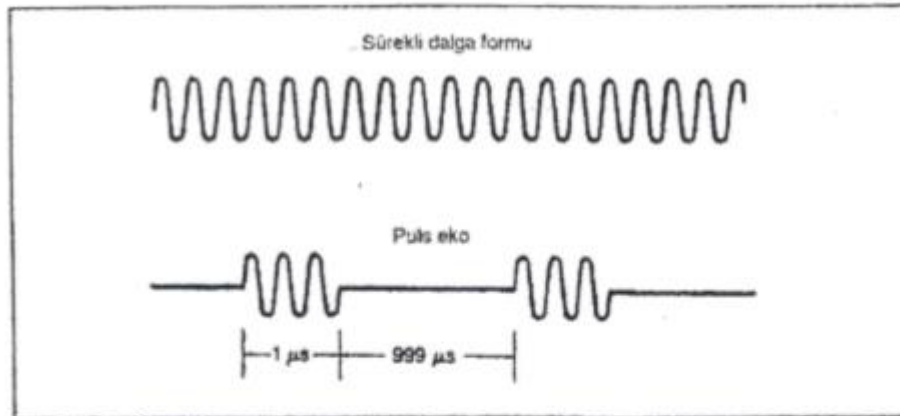
Konvansiyonel US' de görüntü elde edebilmek için puls-eko sistemi ve kısa pulslar kullanılmaktadır. Pulsun boyu kısaldıkça dalga boyu spektrumu yani frekans bandı genişlemekte, görüntü rezolüsyonu artmaktadır. Ancak doppler US'de yapılacak ölçümlerin daha duyarlı olması için dar frekans bandı tercih edilmekte, buda rezolüsyonda bazı kayıpları beraberinde getirmektedir. Doppler US'de puls-eko sistemi kural olmayıp aşağıda belirtilen bazı değişik yöntemler söz konusudur.

1.Sürekli dalga (Continuous wave)

Basit ve kullanışlı aygıtlardır. Sırt sırta yerleştirilmiş biri devamlı ses üreten, diğeri dönen ekoları kaydeden 2 transdüserden (alıcı ve verici) elde edilen bir sistemdir.Bunun nedeni tek transdüserti sistemlerde sürekli ses dalgası oluştururken, yansıyan zayıf sinyallerin transdüser tarafından alınabilmesi ve üretilen sinyallerin etkileşmesidir. Bunu önlemek için; bir element sürekli dalga üretmek için kullanılırken, diğeri alıcı olarak kullanılır. Frekanstaki değişiklik ses şeklinde dinlenir. Yüksek frekanslı continius wave problemleri, düşük frekanslı spektral doppler cihazlarına göre çok daha duyarlıdır; ölçebileceği hız sınırlaması yoktur.

Ancak aksiyat rezolüsyonu olmadığından elde edilen doppler sinyalinin kesin kaynağını saptamak olanaksızdır. US demeti boyunca hareket eden herşey sinyale katılır ve multiple arterlerden gelen sinyaller birbirinden ayırdedilemez.⁶⁴

Obstetride fetal kalp seslerinin, kalp damar cerrahisinde periferik kanlanmanın olup olmadığının araştırılmasında kullanılır.



Süreklî dalga ve puls-eko sistemleri arasındaki farklılık şematize edilmiştir. Puls-eko sisteminde, pulslar arasındaki zamanın nerede ise tamamına yakını eko dinleme süresini kapsamaktadır.

Şekil 9:Sürekli ve puls-eko sistemleri arasındaki farklılık şematize edilmiştir

Sürekli dalga ve puls-eko sistemleri arasındaki farklılık şematize edilmiştir.(Şekil 9) Puls-eko sisteminde, pulslar arasındaki zamanın nerede ise tamamına yakını eko dinleme süresini kapsamaktadır.

2.Spektral doppler (duplex doppler)

Puls-eko sisteminden faydalanılarak gerçekleştirilir. Pratikte iki boyutlu real time görüntüleme ile kombine edilmiştir.Böylelikle doppler sinyali kaynağının kesin lokatizasyonunu yapmaya olanak sağlar.

Uygulamada ilk olarak B-mode görüntüleme ile doppler analizi yapılacak bölge saptanır. Daha sonra range-gate adı verilen örnekleme alanı ilgili bölge üzerinde işaretlenerek bu alandan dönen ekolar B-mode görüntünün yanında hız/zaman yada frekans/zaman grafiği şeklinde izlenilir. Elde edilen bilgiler kantitatif olup pratikte hız/zaman grafiği tercih edilmektedir. Frekansı hıza çevirmek için doppler açısı bilinmelidir. Spektral doppler

uygulamalarında monitör üzerinde spektral analiz yanında inceleme alanının B-mode görüntüsü de bulunduğundan kan damarlarının daralma, trombüs, aterosklerotik-ülseröz plaklar, plak içinde kanama gibi patomorfolojik değişiklikleri de değerlendirilebilir. Ayrıca B-mode görüntülerle görülemeyecek kadar küçük damarlarda akımın ölçülebilmesi, vasküler daralmaların daha duyarlı saptanabilmesi, şiddetli stenoz ile tıkanma arasındaki ayırıcı tanının yapılabilmesi gibi avantajlı yönleri de mevcuttur.

3.Renkli Doppler

Renkli doppler incelemede akıma ait doppler bilgisi, dokuya gönderilen puls çizgisi boyunca birçok range-gate alınarak gerçekleştirilmektedir. Böylece damarlar akım yönleri ve hızları ile uyumlu olarak renklendirilebilmektedir. Transdüser doğru akımlar kırmızı, transdüserden uzaklaşan akımlar mavi renkte, hızlı akımlar açık, yavaş akımlar ise koyu tonlarda kodlanmaktadır. Damar içinde görülen renkler faz şifinin, renklerin tonu ise frekans şifinin bir sonucudur. B-mode görüntüden farklı olarak uygulamada uzun pulslar kullanılmaktadır. Akım hakkındaki bilgiler kalitatifdir. Akım yönünün keyfiyeti nedeniyle renk kodlamasının yanlış olmaması için normal akım yönünün iyi bilinmesi gereklidir. Uygulama esnasında damar dışındaki bölgeler hareket, peristaltizm veya solunum nedeniyle renkli olarak kodlanabileceğinden renkli doppler pratik uygulamada doppler spektrumu ile birlikte kullanılmaktadır.

4.Power Doppler

Bu yöntemle vasküler yapılar renkli doppler incelemeye oranla 5 kat daha iyi görüntülenebilmektedir. Renkli Doppler US'de görüntüyü oluşturan temel prensip doppler şifti iken, power doppler de doppler sinyallerinin gücüdür. Power doppler, dupleks ve renkli doppler uygulamalarından farklı olarak akım yönü ve hız bilgilerini taşımaz. Bugüne kadarki doppler tekniğinde akımın renk ile kodlanması açığa bağımlı iken bu teknolojiye ortadan kaldırılmıştır. Doppler açısına bağılı olmadığından da aliasing ortadan kalkmış, noise azalmıştır. Ancak doppler bilgileri daha uzun bir sürede toplandığından hareketlere karşı hassas bir uygulamadır. Power doppler incelemenin bir negatif tarafı açı bağımlılığının kalkmasıyla birlikte akım yönü ve hızı konusunda bilgi vermemesidir. Bu sorun, power dopplerin spektral inceleme ile kombine edilmesiyle aşılabilmektedir. İlk kez 1994 yılına kullanılmaya başlanan bu yöntem US anjio yada renkli anjio adları da verilmektedir.

Power doppler de eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transdüser arasında kalan dokuların atenüasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir. (kırmızı) Sinyallerin gücü bu tek renkte parlak ve sönük tonlar şeklindedir. Yüksek amplitüdlü sinyaller sarıya doğru açılırken düşük amplitüdlü koyu kırmızı renktedir.

Power doppler inceleme özellikle stenotik ve regürjitan jetlerin daha iyi karakterize edilmesinde, plasental ve fetal organlardaki kan akımlarının değerlendirilmesinde, tümöral neovaskülarizasyona bağlı oluşan yavaş kan akımlarının görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Power doppler ayrıca renal transplant olgularının izlenmesinde, normal intrarenal damarlanma, perfüzyon ve kortikal akımların gösterilmesinde akut pyelonefrit tanısında etkindir. Arteriosklerotik plakların belirlenmesi kas ve iskelet sisteminin inflamatuvar hastalıklarında, aktif crohn ve torsiyone testis tanılarında da kullanılabilir.

Yapılan çalışmalar; vasküler yapıların kontur keskinliğinin ve özellikle küçük ve derin damarlarda akım devamlılığının tanımlanmasında power dopplerin, renkli dopplere üstünlük sağladığı yönündedir. Ayrıca power doppler yöntemi US ile doku perfüzyonunun saptanması açısından da umut verici bir ilerleme olmuştur.

B. Superb Microvascular Imaging (SMI)

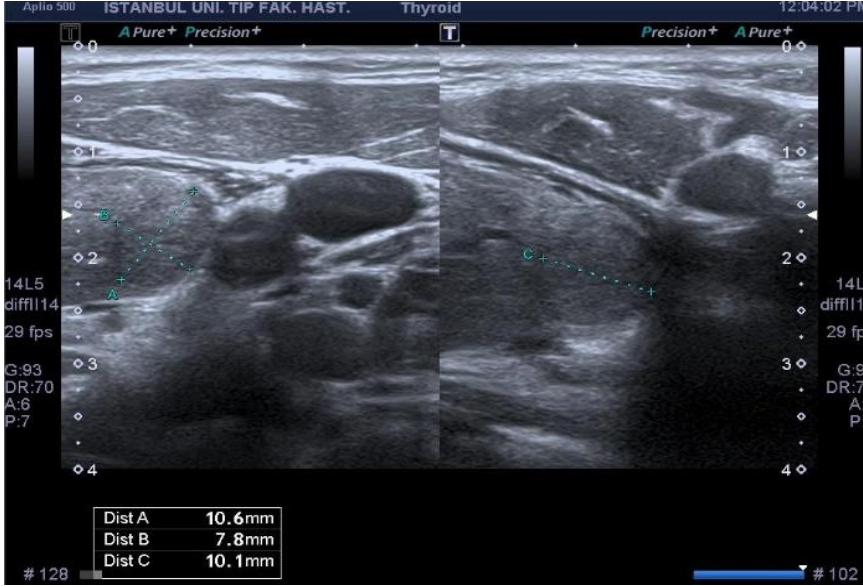
Süper Mikrovasküler Görüntüleme, (SMI) mikrovasküler kan akışını belirlemek için kullanılan yeni bir Doppler sonografi tekniğidir. Vasküler akımın varlığını ve özelliklerini belirlemek sonografik incelemenin önemli bir parçasıdır. Ancak, küçük damarlar ve düşük hızlar için konvansiyonel renkli ve Power Doppler ultrason ile tespit edilmesi her zaman mümkün değildir. SMI, akış sinyallerini çıkarmak için bir karmaşa bastırma algoritması kullanır ve bu bilgiyi bir renk kaplama görüntüsü veya tek renkli bir akış haritası olarak tasvir eder. SMI kullanarak, yüksek kare hızları ve yüksek çözünürlüklü görüntüler korunur. SMI yardımı ile şu ana kadar sadece kontrastlı ultrason kullanarak tespit edilebilen küçük çaplı damar yapıları ve dalları dahil olmak üzere görüntülemek mümkündür. Doppler sinyali hem kan akışı hem de doku hareketi tarafından oluşturulur. Doppler tekniğinde, güçlü hareket sinyalleri düşük kan akış sinyallerini bastırır ve birincil görüntü yüksek hızlı kan akışlarından oluşur. SMI'da ise, doku hareket sinyalleri azalır ve düşük hızlı kan akışları tespit edilir. Sonuç olarak, hem yüksek hızlı hem de düşük hızlı akışlar SMI teknolojisindeki görüntüyü oluşturur.

Color Doppler teknikleri, hareket artefaktlarını ve gürültüyü azaltmak için bir filtre uyguladığından, CD'de düşük hızlı akışlar gözlenmez. Başka bir deyişle, CD tekniği düşük hızdaki akışlar ve hareket eserleri arasında ayırım yapamaz. Bununla birlikte, SMI, artefaktlar tarafından etkilenmez ve düşük hızlı akışlar, görüntünün bir bileşenini oluşturur. Süper Mikrovasküler Görüntüleme, düşük hızlı akışları tespit etmek için geliştirilmiş yenilikçi bir CD tekniğidir. Küçük damarların bu teknikle görselleştirilmesi mümkündür. Standart CD ve PD ile karşılaştırıldığında, SMI modu, daha iyi damar dallanması tasviriyle daha ayrıntılı tiroid mikrovasküler akışı görselleştirdi. Bu modalitenin özellikle tiroid mikrovasküler mimarisi, damar dallanması ve tiroid sonografinin tanısal doğruluğunu geliştirmek için potansiyel olarak kullanılabilecek dağılımı hakkında eşsiz teşhis bilgileri sağlama potansiyeli vardır. Bununla birlikte, bu yeni görüntüleme tekniğinin klinik uygulanabilirliğini ve faydasını değerlendirmek için daha fazla klinik çalışma yapılması gerekecektir.⁶⁵

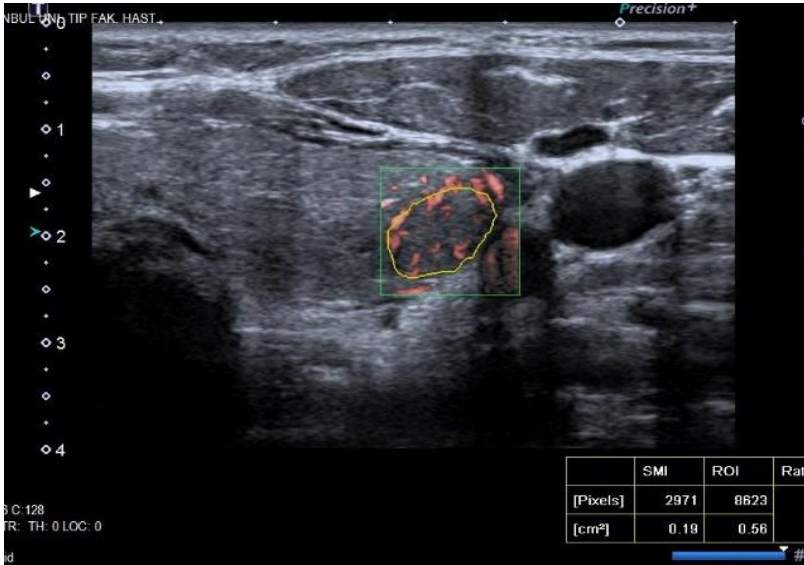
SMI, CDI / PDI ile karşılaştırıldığında daha küçük mikrovasküler dallar saptar ve aynı zamanda nodüller içindeki dağılımı ve komşu tiroid parankimini daha detaylı olarak gösterir.⁶⁶

Toshiba Medical Systems tarafından geliştirilen “Süper Mikrovasküler Görüntüleme” (SMI) adı verilen yeni bir Doppler tekniği, kontrastlanma ihtiyacına ihtiyaç duymadan

gelişmiş bir Doppler algoritması kullanarak mikro damar sisteminin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Bu teknoloji, toplu doku hareketini geleneksel yöntemlere göre daha etkili bir şekilde bastırırken gerçek akış algılamayı geliştiren benzersiz bir algoritma ve filtrelerden yararlanır. Sonuç olarak, daha yavaş bir akış, daha iyi uzamsal çözünürlük ve gelişmiş hassasiyet ile tespit edilebilir. Bu, mevcut Power Doppler tekniklerine (PDUS) kıyasla, daha iyi bir çözünürlük sağlaması için anekdot olarak bildirilmiştir.⁴⁵



Şekil 10: Gri skalada, konturları düzgün hipoekoik solid nodül izlenmektedir. (Biyopsi sonucu benign hiperplazi)



Şekil 11 : Şekil 10' da bahsedilen tiroid nodüle yapılan SMI incelemede artmış mikrovaskularite dikkati çekmektedir.

C. Elastografi

Diagnostik amaçlı kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri rutin radyoloji pratiğinde sıkça kullanılmakta ve incelenen dokunun ya da organın morfolojik özelliklerini ya da kontrast tutulum paternlerini değerlendirebilmektedir. Zaman zaman patolojik ve sağlıklı dokular özellikle de prelinik dönem ve erken evre klinik dönemde konvansiyonel US incelemelerde benzer ekojenite özellikleri sergileyebilmektedir. Bu nedenle dokuların dinamik görüntülenmesi ve iç yapılarının daha net ortaya konulabilmesi amacıyla yeni ve gelişmiş ultrasonografi teknikleri son yıllarda giderek daha sıkça klinik pratiğe sunulmaktadır. Bu modaliteler vasıtasıyla dokuların farklı uyaranlara nasıl cevaplar verdiğini saptamaya çalışarak travmatik ya da patolojik kondisyonlarda erken dönemde efektif veri elde edimini amaçlanmaktadır.⁷⁰

Elastografi, dokunun uygulanan bir kuvvete karşı kendi internal striktürüne bağlı cevabını ve bu yolla elastikiyetini – sertliğini ölçen görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi kolay, zararsız ve görece ucuz bir görüntüleme modalitesi olduğundan elastografi modu bu nedenle US cihazlarına çeşitli yazılımsal ve donanımsal eklemelerle ilave edilmiştir.

Çeşitli patolojik durumlarda dokuların sertlik dercesi değişebilmektedir. Bu değişimin objektif kriterler ile ortaya konulabilmesi klinik açıdan pek çok fayda sağlamaktadır.⁶⁷ Bunlar:

- Hastalıkların progresyonu ya da regresyonu yani takibi,
- RF ablasyon ya da KT sonrası dokunun tedaviye yanıtının değerlendirilmesi,
- Morfolojik değişiklikler oluşmadan patolojinin erken evrede tanınabilmesidir.

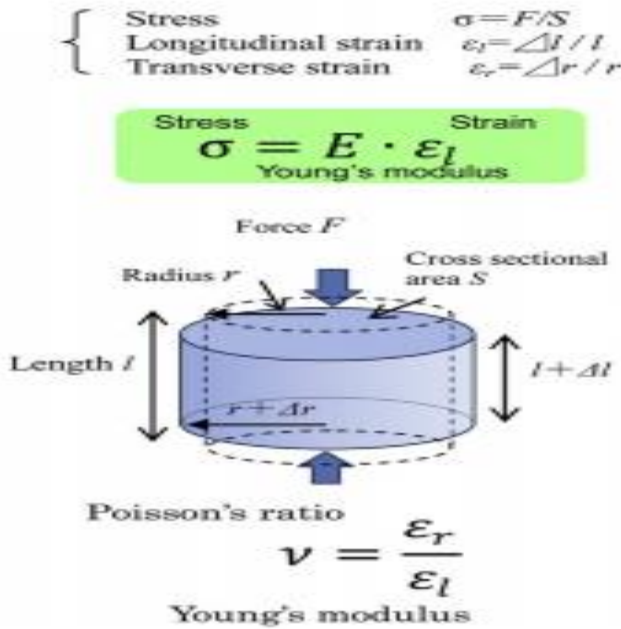
Ultrason elastografi ile dokuların dış uyarana bağlı yer değişim miktarını, deformasyonunu ve uyarı ortadan kaldırıldığında eski haline dönme süreci saptanabilir ve böylece dokuların elastik özelliklerini temsil eden kantitatif elastografi değerleri elde edilebilir.⁶⁸

Stiffness bir dokunun sertliğini ve o dokunun uygulanan dış kuvvete karşı pozisyonu ve şeklini koruyabilme gücünü gösterir. Strain , gerinim olarak tanımlanabilir ve bir dokunun aksiyal planda dışarıdan uygulanan kuvvet sonucu oluşan hareketini temsil eder.⁶⁹ Shear wave ise akustik radyasyon kuvveti ile uyarılan dokunun laterale doğru uygulanan kuvvete dik doğrultuda aksiyal planda hareket eden dalgalardır.

Ultrason elastografi kullanım alanına girdiği ilk yıllarda dokulara eksternal manuel basınç uygulanmış ve oluşan yanıtın ölçümü amaçlanmıştır. Bu nedenle bu yıllarda sadece meme , tiroid gibi yüzeysel dokuların incelenebilmesi mümkün olmuştur. Ancak gelişen teknikler sayesinde dokunun elastik kabiliyetini ölçmek için mekanik manuel kuvvet yerine ultrason probundan çıkan akustik dalgalar ya da respirasyon ve kardivasküler pulsasyonlar gibi fizyolojik hareket unsurları kullanılmaya başlanmış olup bu sayede karaciğer , prostat, uterus, dalak ve derin yerleşimli yumuşak dokuların elastik özellikleri hakkında veri elde edilebilmiştir.

Ultrason elastografide görüntü elde etmek amacıyla uygulanan kuvvete dokunun verdiği yanıt dokuların elastikiyetlerine ve sertlik derecelerine göre değişiklik gösterir. Elde edilen veriler ile doku elastogramları oluşturulur ve bu verilerin dağılımı Young modülüne göre yapılır.⁷¹

Young modülü dış bas ile muamele edilen dokunun longitudinal plandaki internal geriliminin sonografik olarak kantitatif olarak ifade edilmesinde kullanılır. Young' un elastik modülü, doku sertlik ölçü birimidir. Uygulanan basıncın ölçülen gerilime oranıdır.(Şekil 12) Gerilim , kuvvetin neden olduğu boyut ya da şekil değişikliğidir.



Şekil 12 :Young modülü (E)

Ultrason elastografi teknikleri işlem esnasında kullanılan kuvvete(yarı-statik ve dinamik) ve sinyal elde etme şekline göre değişir.Yarı statik yöntemlerde incelenecek doku mekanik olarak eksternal bir kuvvet ile uyarılır.Dinamik yöntemlerde ise uyarıcı kuvvet kullanılan

proptan çıkan akustik radyasyon kuvvetidir. Her iki yöntemde de dokuların bu dış uyarıcı kuvvete verdikleri tepki farklı yöntemlerle ölçülür. Bir dokunun elastisitesi kalitatif ve kantitatif olarak: Statik veya dinamik deformasyondan kaynaklanan rölatif yer değiştirmenin değerlendirilmesiyle, veya Shear dalgalarının yayılma hızının ölçümü ve elastisite modülünün dolaylı belirlenmesi yoluyla iki şekilde ölçülebilir.

Klinik rutinde başlıca strain (gerilim – kompresyon) , shear wave , transient ve akustik radyasyon force elastografisi kullanılmaktadır (**Tablo 1**)⁶⁷



Tablo 1 :Elastografi yöntemleri

Methods Excitation method	Strain imaging	Shear wave imaging
(A) Manual compression Palpation, Cardiovascular pulsation Respiratory	Strain elastography Strain or normalized strain Geometric measures Strain ratio E/B size ratio	
(B) Acoustic radiation force impulse excitation	ARFI Imaging Displacement or normalized displacement Geometric measures Displacement ratio E/B size ratio	Point shear wave speed measurement Shear wave speed (m/s) Young's modulus (kPa) Shear wave speed imaging Shear wave speed (m/s) Young's modulus (kPa)
(C) Mechanical external vibration		Transient Elastography Young's modulus (kPa)

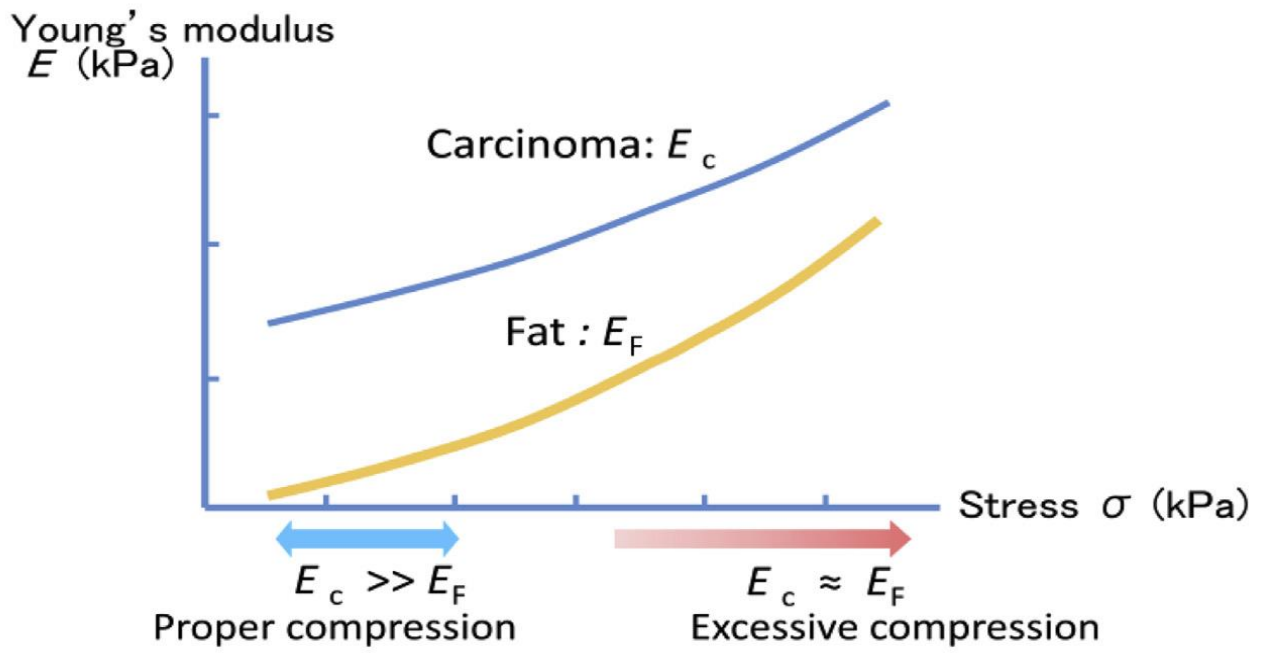
1.Yarı statik yöntemler

a. Strain Elastografi

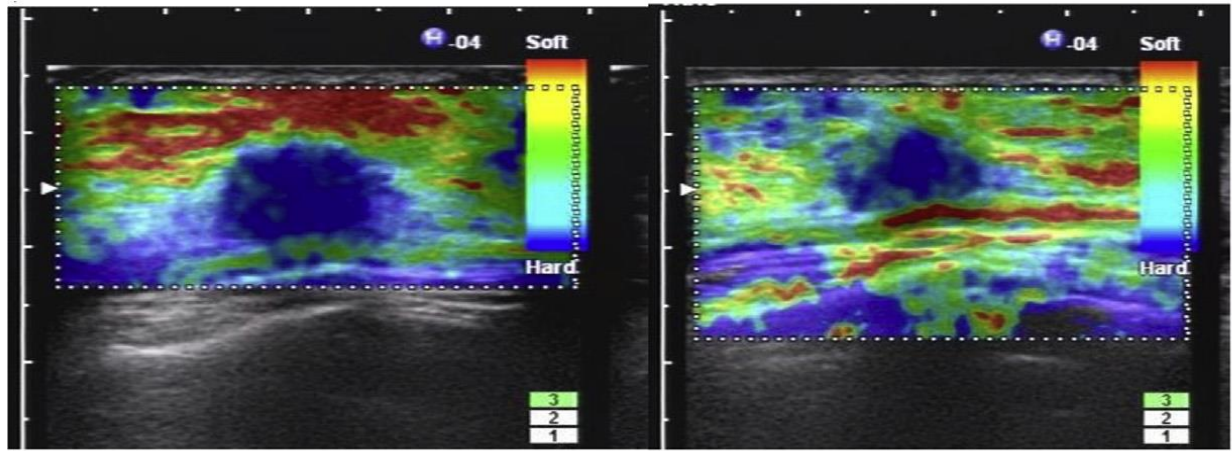
Rutin klinik pratiğe sunulan en eski ve en sık kullanılan ultrason elastografi yöntemidir. Eksternal kuvvete tepki olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yer değişimi görüntülenir.Uygulanılan basınç dokuda transvers düzlemde yer değişimine sebep olur.Bası öncesi ve sonrası oluşan ekolar karşılaştırılarak dokunun kompresyon ve dekompresyon döneminde hareketi değerlendirilir.Bu hareket B-mod ve renkli elastogram ekranında senkron olarak izlenebilir.Strain değeri ölçümü dokunun kendi iç dinamikleri sayesinde uygulanan kuvvete verdiği tepki olan dekompresyon dalgasından ölçülmelidir.Bu fazda dokuya dışarıdan uygulanan kuvvet yoktur dolayısıyla relatif olarak daha objektif veri elde edilebilir.

Elle uygulanan basınç farklılıkları, probun doğru uygulanımı ve dokunun dış yüzeye uzaklığı gibi faktörler dokuda farklı oranlarda yer değişikliğine neden olur.Uygun olmayan basınç miktarı elastogramda izlenebilen, incelenen doku ile etrafındaki doku arasındaki kontrast farkını etkilemektedir(**Şekil 13**)⁶⁷. Dokunun uygulanan dış kuvvete bağlı yer değişimi ve deformasyonu dokunun sertliği ile ters orantılıdır.(**Şekil 14**)



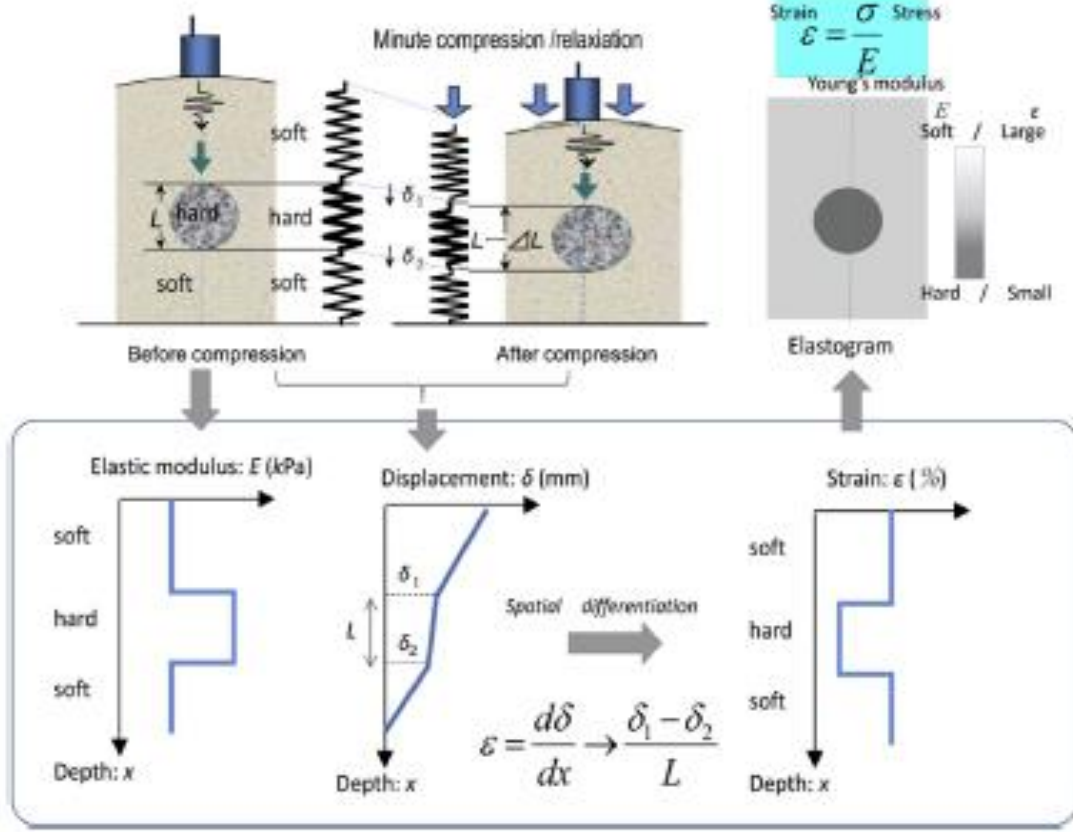


Change in contrast according to nonlinearity of tissue elasticity



Şekil 13:Doku elastisitesi ve uygulanan basınca göre elde olunan elastisite ölçümleri arasındaki nonlineer ilişki⁶⁷.

Elastogramlarda genellikle yumuşak dokular kırmızı sert dokular ise mavi renk ile kodlanırken ara sertlikteki dokular ile sarı-yeşil olarak kodlanır.



Şekil 14 :Kompresyona farklı sertlikteki dokuların tepkisi⁶⁷

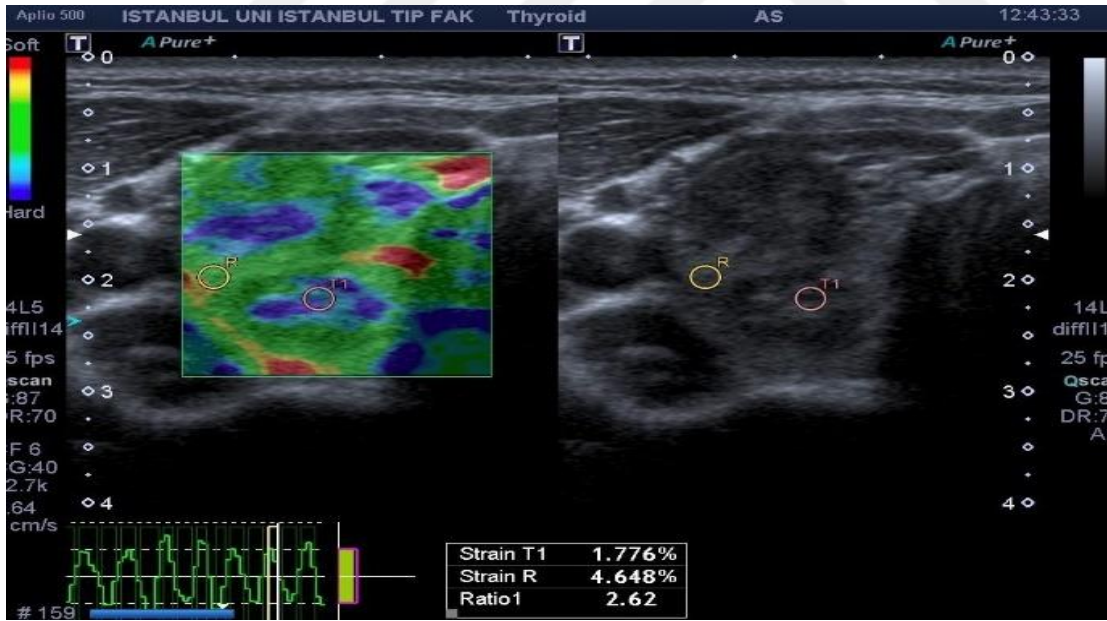
Elde olunan veriler kalitatif ya da kantitatif olarak değerlendirilebilir. Görsel olarak elastogramda sunulan renk spektrumu kullanılarak ya da referans alanına incelenen alanın gerilimi oranlanarak semi kantitatif değerlendirme yapılabilir. Elde edilen bu semi kantitatif veriye strain oranı-indeksi adı verilir

Strain oranı için incelenecek ve karşılaştırılacak(referans) olan alana mümkün olduğunca o alanı temsil edecek büyüklükte bir inceleme alanı (region of interest – ROI) yerleştirilir ve her iki dokudan ayrı ayrı elde olunan bu değerler birbirine oranlanır.

Kompresyon elastografisinde pencere genişliği, prop bası kuvveti ve hızı görüntü kalitesini etkiler. Prop hareketi tek yönlü olarak yapılmalı palpasyon hızı uygun olmalı ve elastografi pencerelerinin boyutları incelenecek olan alana lokalize olacak şekilde belirlenmelidir. Prop ile incelenecek doku arasındaki uzaklık <3-4 cm olmalı, inceleme alanında basınç dalgalarını absorbe edecek ven vb gibi yapılar olmamalıdır⁶⁸



Şekil 15A:Gri skalada,konturları düzgün hipoeoik solid nodül izlenmektedir. (Biyopsi sonucu papiller kanseri olarak raporlandı)



Şekil 15B : Şekil 15A ‘da bahsedilen tiroid nodüle yapılan shear wave elastografi incelemede artmış elastisite gösterilmiştir.

2.Dinamik yöntemler

Dinamik ultrason elastografi yöntemleri doku hareketini ölçerek veri elde ederler.Bu yöntemlerin yarı statik yöntemlerden farkı kuvvetin uygulanma biçimi ve dokuda oluşan yanıtı ölçme şeklidir.Dokuların akustik impulslar ya da vibrasyon dalgaları ile kuvvete maruz bırakılması ve dokulara uygulanan bu kuvvet sonrasında meydana gelen yer değişiminin ya da oluşan kayma dalgasının hızının ölçülmesi prensibine dayanır.

Shear (kayma) dalgaları ultrason dalgalarına benzer şekilde mekanik dalgalardır.Kayma dalgaları dokunun kompresyon düzlemine dik laterale doğru yayılım gösterir.Kayma dalgaları dokular tarafından hızla zayıflatılır ve düşük viskoziteli sıvılarda yayılım göstermezler.⁸⁷

Shear dalgalarının dokudaki yayılım hızı 1-10 m/sn iken ultrason dalgalarının hızı ise ses hızına yakındır(1540 m/sn).⁶⁷ Kayma dalgaları yayılım için elastik bir ortama ihtiyaç duyarlar.

a. Akustic Radiation Force Impuls(ARFI) Elastografi

Dokuların prop vasıtasıyla gönderilen ultrason pulsu ile uyarılarak ROE (region of excitation) ile belirlenen dokuda lokalize, çok küçük boyutta yer değişikliği(1-20µm) meydana getirilmesi ve yer değişikliğinin kalitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanır.Elde olunan bu imajın referans görüntülerle kıyaslanması ARFI 'nin temelini oluşturur.Elastogram gri ya da renkli skala şeklinde elde edilebilir.

Uyarılma sonucunda yer değişikliği dışında shear dalgaları da oluşur.Oluşan bu dalgalar eş zamanlı olarak, belirlenen alanda ölçülebilir ve kantitatif veriler elde edilebilir(point shear wave measurment- noktasal kayma dalgası ölçümü).

Kantitatif değerlendirmede doku sertliği arttıkça SW hızı artar.ARFI tekniğinde SW hızının ölçümü 1x0,5 cm boyutunda dikdörtgen bir kutucuk vasıtasıyla yapılır.

c.Transient Elastografi

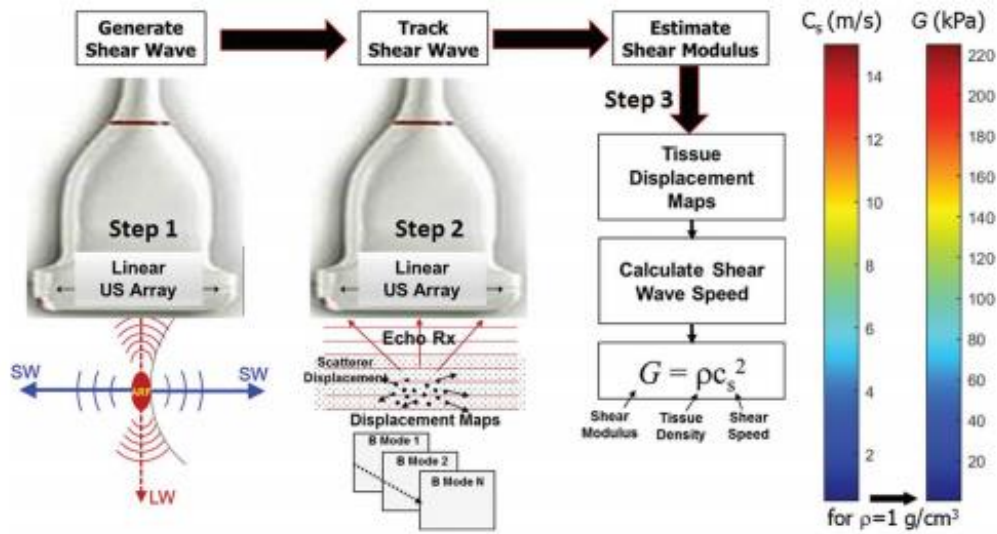
Vibrasyon elastografisi olarak da adlandırılan bu yöntemde bir piston gibi hareket eden ultrason probu vasıtasıyla,aralıklı olarak cilt yüzeyinden dokuya doğru eksternal mekanik impulslar uygulanır ve bu impulslar sayesinde dokuda shear wave dalgaları oluşturulur. Daha çok karaciğer incelemelerinde kullanılır.Sistemde ölçüm yapılabilmesi için maksimum

penetrasyon derinliği 6-7 cm dir.⁸⁸ Bu nedenle asit varlığında ya da obezlerde kullanım alanı sınırlanır.

d.Shear Wave Elastografi

Ultrason probundan gönderilen akustik radyasyon pulsu sayesinde dokuda aksiyel planda yer değişikliği oluşturan longitudinal dalga haricinde birbirine zıt yönde, lateral doğrultuda, longitudinal yer değiştirme

dalgasına dik düzlemde hareket eden ve dokuda belirgin volum değişikliği oluşturmada doku tabakaları arasında minimal şekil değişikliği meydana getiren makaslama – shear dalgaları elde edilir.Oluşturulan shear dalgası, transvers planda hareket eder ve velositesi longitudinal dalgadan oldukça küçüktür.Bu makaslama dalgasının dokuda oluşturduğu yer değişikliği matematiksel algoritmalar ile saptanarak dokulardaki yer değişikliği haritalanır.Bu haritalar vasıtasıyla shear wave velositesi hesaplanır.(Şekil 16)

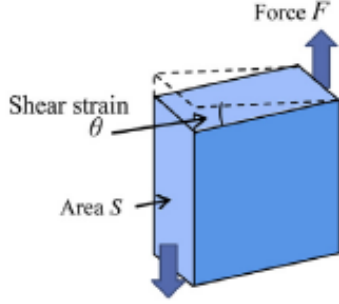


Şekil 16:Shear wave elastografi fizığının basitleştirilmiş şeması⁷⁰

Kayma dalgalarının hızı doku sertliği arttıkça artar dolayısıyla doku elastisitesi ile velosite arasında doğru orantı mevcuttur.Dokunun elastisitesi shear modülü de denilen G(doku elastisitesi)= $\rho(\text{doku dansitesi})c^2(\text{shear wave hızı})$ formülü ile ölçülür.Doku elastisitesi Kpa cinsinden elde olunurken doku dansitesinin birimi kg/m^3 , shear wave hızı ise m/sn cinsinden ifade edilir.

$$\begin{cases} \text{Shear stress} & \sigma = F/S \\ \text{Shear strain} & \varepsilon_s = \theta \end{cases}$$

$$\begin{matrix} \text{Stress} & & \text{Strain} \\ \sigma & = & G \cdot \varepsilon_s \\ & \text{Shear modulus} & \end{matrix}$$



Şekil 17 :Shear modülü

Shear modülü ile Young modülü arasında $E=2(v+1)G$ şeklinde ifade edilen matematiksel ilişki mevcuttur.

‘v’ , Poisson’s oranı olarak adlandırılan ve deformasyon nedenli oluşan hacimsel değişikliğin derecesini belirten matematiksel denklemi simgeler.(Şekil 17)Sıkıştırılmaz ortamlarda bu oran yaklaşık 0,5 olarak belirlenmiştir.Yumuşak dokular da yüksek su içeriği nedeniyle , su ile benzer şekilde sıkıştırılabilirlik oranına sahip olup, Poisson’s oranı =0,5 olarak kabul edilmiştir.⁶⁷Dolayısıyla bu veriler denklemde yerleştirildiğinde $E(\text{young modülü})=3G(\text{shear modülü})$ şeklinde bir eşitlik ortaya çıkmakta ve Shear modülü de Young modülünün elastisite birimi olan Kpa ile ifade edilebilmektedir.

Shear dalgaları ultrason probu tarafından üretilen longitudinal dalgalar ile kıyaslandığında dokuda yaklaşık 1000 kat daha yavaş yayılır ve 10000 kat daha hızlı atenüe olur.⁷⁰

SWE nin birincil sınırlılığı penetrasyon derinliğidir.⁷²Shear wave oluşumu için belirli bir derinlik gerekmekte olup çok yüzeysel dokularda kullanılmasında limitasyonlar vardır.⁸⁹Bu amaçla yüzeysel doku incelemelerinde en az 5 mm lik jel yastığı oluşturmak faydalı olabilir.Ayrıca monitörde elde olunan elastogram prop hareketinin 1-2 sn gerisinden gelmekte olup inceleme real time değildir.Probun inceleme yüzeyine dik yerleştirilmesi incelemenin duyarlılığını arttıracığından prob açılanmalarına dikkat edilmelidir.⁷⁰

IV.GEREÇ VE YÖNTEM

A.Hasta Seçimi ve Araştırma Protokolü:

Haziran 2018 – Ağustos 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Pediatrik Radyoloji bölümüne başvuracak olan, tiroid nodülü veya intratiroidal timus tanısı almış veya yeni tanı alan 18 yaş altı toplam 47 çocuk hastalarda bulunan 27(17k, 10 e)tiroid nodülün ve 20(14 e, 6 k) intratiroidal ektopik timus doku odaklarındaki vasküler kodların vaskularite indeksi yoluyla kantitatif olarak değerlendirilmesi ve aynı nodüllerde elastisite değişikliklerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi amacı ile SMI Doppler ve elastografiyi içeren ileri inceleme için mesai saatleri dışında gerçekleştirilecek olan çalışmamıza davet edilecektir. Tüm hastalar superb microvascular imaging yardımıyla elde olunacak vaskülerite indeks ölçümleri ,tiroid nodülü grubunda ve intratiroidal ektopik timus grubunda mean vaskülerite indeks (vaskularite yüzdesinin kantitatif değeri) cihazda mevcut aplikasyon sayesinde otomatik olarak hesaplandı. Tüm hastalara SMI, ADF ve CD fonksiyonlarıyla donatılmış Toshiba Applio 500 Platinum Ultrason cihazı ile görüntüleme yapılacaktır. Vaskülerite indeksi, kantitatif olarak SMI üzerinde sistolik kardiyak fazda nodül sınırları içerisine ROI ve ektopik timus çizilerek otomatik olarak hesaplanacaktır. Aynı hasta grubuna nodüllere ve intratiroidal timus dokularından elastografik ölçüm alınarak kPa ve m/sn değerleri elde edilecektir. ROC curve üzerinden sensitivite ve spesifitesi belirlenecektir. Ayrıca vaskularite indekslerin elastografi değerleri ile değişimi değerlendirilecektir.

B.İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz SSPS versiyon 22 kullanılarak yapılacaktır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilecektir. Hasta yaşları, vaskularite indeksleri ve kPa ve msn içeren elastisite parametreleri minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edilecektir. Tiroid nodülleri ve intratiroidal ektopik timus dokular arasındaki vaskülerite indeksini karşılaştırmak için normal dağılım olanlarda t testi, normal dağılım bulunmayanlarda nonparametrik Mann – Whitley U testi kullanılacaktır. Vaskülerite indeksinin elastografi parametreleri ile ilişkisini değerlendirmek için korelasyon analizleri kullanılacaktır. Vaskularite indekslerinin ve elastografi parametrelerinin nodülleri IET

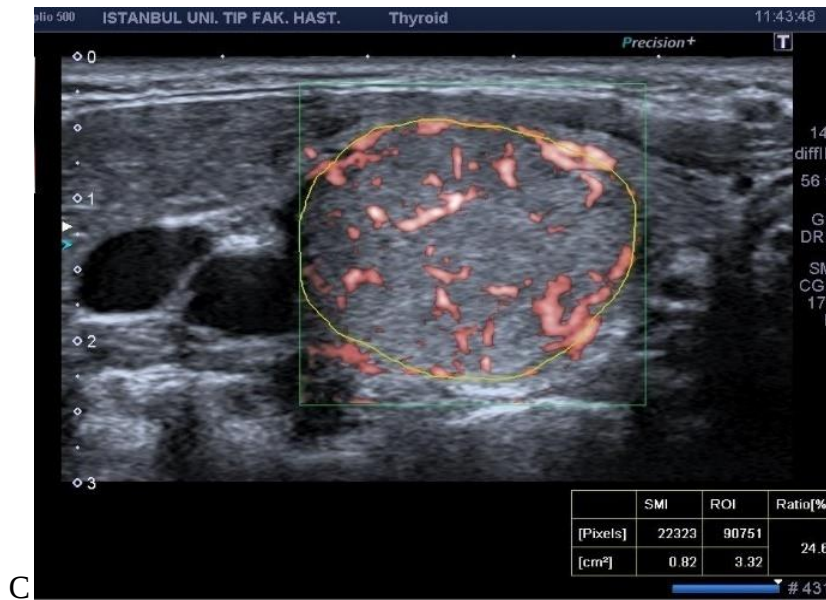
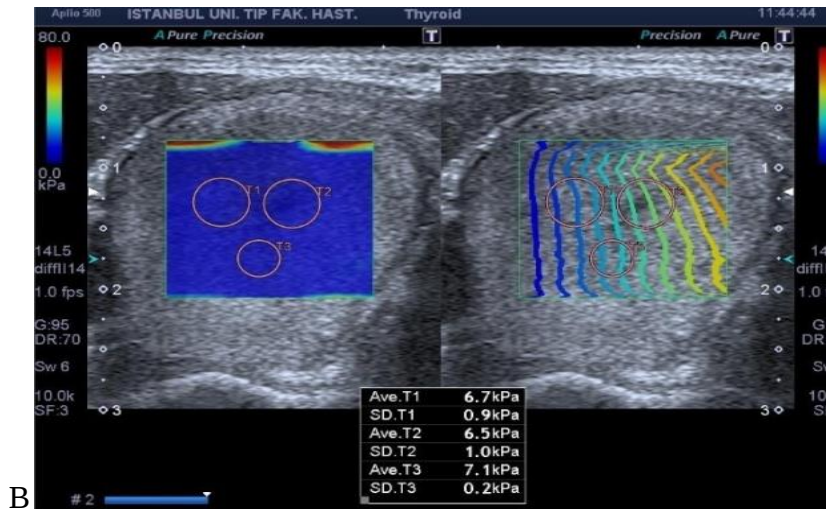
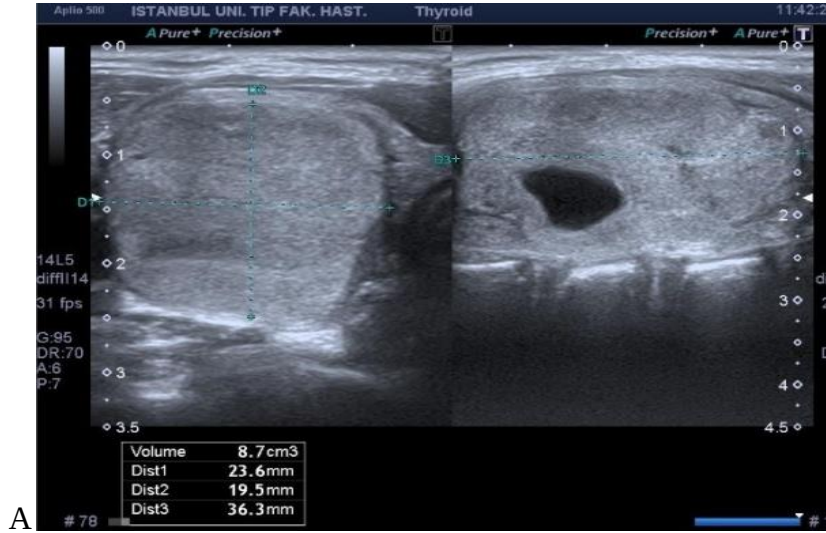
dokusundan ayırt etmek için ROC eğrileri üzerinden sensitive ve spesifite, ve prediktif degerleri hesaplanacaktır.

C. Radyolojik değerlendirme

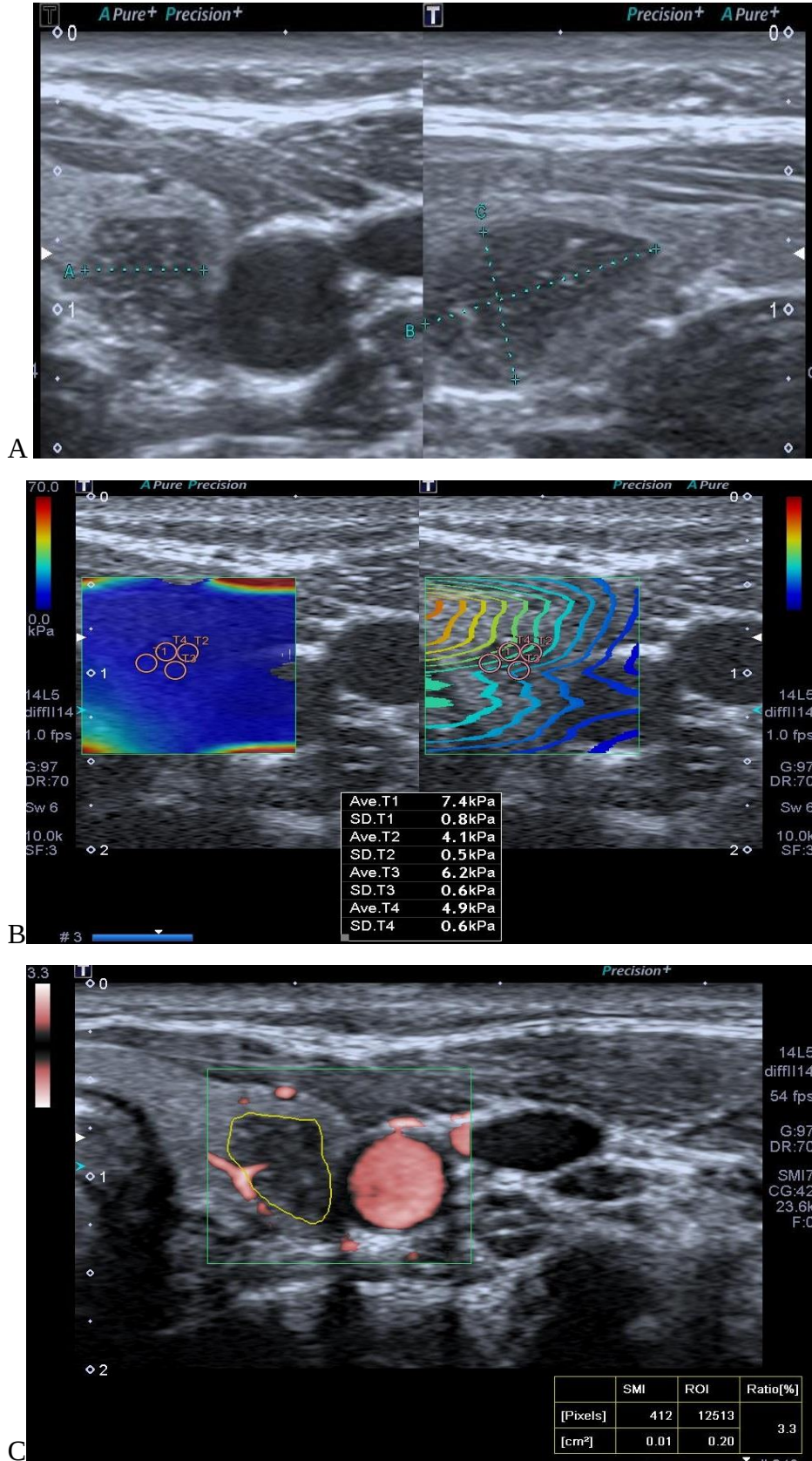
OLGULAR:12 yaşındaki hastada sağ lobda intratiroidal ektopik timus dokusu izlenirken ,sol lobda benign natürde izoekoik periferinde hipoekoik halo bulunan düzgün konturlu solid nodül mevcuttur.

Bu iki ayrı lezyona sırayla B-mod gri skala ,shear wave elastografi ve SMI modları ile değerlendirilmiştir.(Şekil 18A,B,C; Şekil 19A,B,C)





Şekil 18A,B,C :Tiroid nodülünün sırasıyla gri skala, shear wave elastografi ve SMI ile değerlendirilmesi.



Şekil 19A,B,C :Intratiroidal ektopik timus dokusu sırasıyla gri skala, SMI ve shear wave elastografi ile değerlendirilmesi.

V.BULGULAR

Tablo 2 :Tanımlayıcı istatistiksel analiz tablosu

		Min	Max	Median	Range
Yaş	IET (n: 20)	3	14	8,8	11
	Nodul (n:27)	10	18	15,6	8
Volum	IET	0,7	1,6	0,9	0,9
	Nodul	1,2	4,2	3,7	3
Elastisite (kPa)	IET	4,4	9,5	7,6	5,1
	Nodul	8,5	23,4	15,58	14,9
Velosite (m/sn)	IET	1,23	1,83	1,64	0,6
	Nodul	1,69	2,8	2,25	1,11
Vaskularite Index (SMI)	IET	0,2	16	4,7	15,8
	Nodul	7,5	40	23,8	32,5

Nodül grubunda 17k, 10 e; IET grubunda 14 e, 6 k olgu değerlendirildi. Olguların yaş ortalamaları nodul grubunda 15.6 yıl (10-18), IET grubunda 8.8 (3-14) yıl idi. Yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Değerlendirilen tiroid nodüllerinin hacim ortalaması 3.7 (1.2-4.2) cc olup , IET lerin hacim ortalaması 0.9(0.7-1.6) cc olarak bulundu. Lezyonların hacim ortalaması arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.001$).

Nodül grubunda nodulden elde edilen ortalama vaskülarite indeks (VI) değerleri SMI için %23.8 (7.5-40) olup IET grubunda % 4.7 (0.2-16) olarak bulundu. SMI ile elde edilen VI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) fark saptanmıştır.

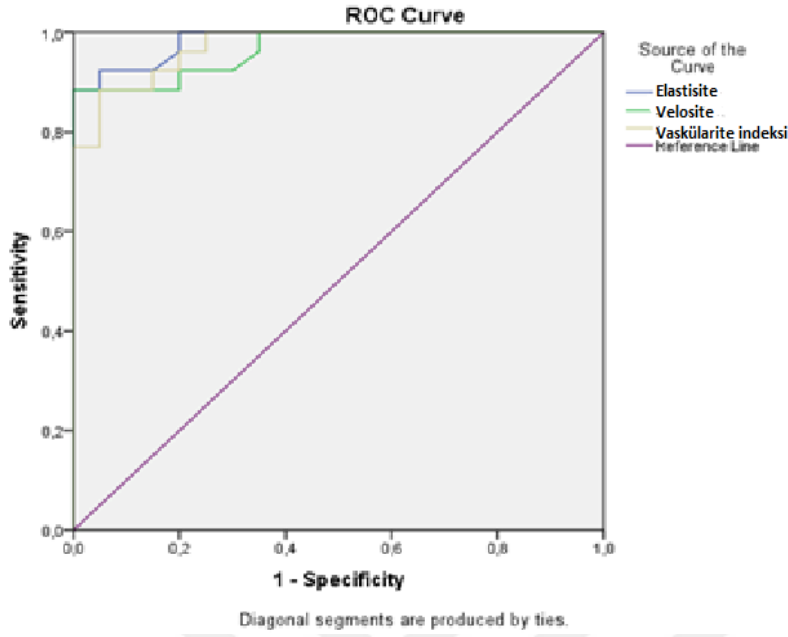
Nodül grubunda ortalama elastisite değerleri 15.58 (8.5-23.4) kPa, IET grubunda ise 7.6 (4.4-9.5) kPa olarak bulundu ($p<0.001$). Nodül grubunda ortalama hız değerleri 2.25 (1.69-2.8) kPa, IET grubunda ise 1.64 (1.23-1.83) kPa olarak bulundu ($p<0.001$). Elastisite ve velosite değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 3 :Spearman Korelasyon Analizi

Spearman Korelasyon Analizi	r	p
Hacim- VI	0,34	0,018
Hacim -	0,5	0,001
Elastisite	0,46	0,001
Hacim -Velosite		
VI- Elastisite	0,64	0,001
VI- Velosite	0,70	0,001
Yaş- Elastisite	0,69	0,001
Yaş-Velosite	0,64	0,001
Yaş- VI	0,67	0,001

SMI ile elde edilen vaskülerite indeks değerleri ve hacim değerleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (r:0,34, p: 0,001) . SMI ile elde edilen vaskülerite indeks değerleri ve elastisite, velosite ve yaş değerleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r: 0.64-0.7, p: 0,001) . Hacim ile Elastisite ve velosite değerleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r: 0.5-0.46, p: 0,001).

Grafik 1:ROC Eğrisi



Tablo 4:ROC Curve analizi:Bulgular

	Eğri altında alan	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	Tanısal Doğruluk	PP D	NP D
Elastisite (kpa)	0,98	0,001	9,2	92	95	93	96	90
Velosite (m/sn)	0,96	0,001	1,82	88	95	91	98	83
Vaskularite Index (%)	0,97	0,001	13	88	95	91	95	86

Tiroid nodüllerini IETdan ayırt etmek için ROC analizinde vaskülerite indeksinin SMI için cut-off değeri % 13 olup bu değer için sensitivite %88, spesifite %95, pozitif prediktif değer %95 ve negatif prediktif değer %86 olarak hesaplanmıştır.Tiroid nodüllerini IETdan ayırt etmek için ROC analizinde elastisite için cut-off değeri 9.2 kpa olup bu değer için sensitivite %92, spesifite %95, pozitif prediktif değer %96 ve negatif prediktif değer %90 olarak hesaplanmıştır. Tiroid nodüllerini IETdan ayırt etmek için ROC analizinde velosite için cut-off değeri 1.82 m/sn olup bu değer için sensitivite %88, spesifite %95, pozitif prediktif değer %98 ve negatif prediktif değer %83 olarak hesaplanmıştır.

VI. TARTIŞMA

Ultrason, tiroid nodüllerinin ve ilişkili lezyonların değerlendirilmesinde birincil görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinin vaskülaritesinin net ortaya konulması özellikle erişkin hastalarda sık görülen benign ve malign nodüller arasında ayırım yapılmasında faydalı olabilir. Bununla birlikte, küçük kan damarlarını ve düşük kan akışını tespit etmek için CD ve PowerDoppler(PD) kullanımında teknik sınırlamalar vardır. Kan damarlarının bir nodülün büyümesinde önemli olduğu iyi bilinir, fakat konvansiyonel CD veya PD görüntüleme mikrovaskülarite paternlerine ve düşük kan akış hızına çok duyarlı değildir.⁷³

Çocuklardada tiroid glandına yönelik sonografik incelemelerde benzer güçlük çekilmektedir. Punktat ekojenite içermesinden dolayı papiller tiroid kanseri ile intratiroidal ektopik timus dokusu karışabilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına gerek kalmadan B-mod gri skala US ile birlikte, CD ve PD uygulamalarının yetersiz kaldığı için SMI gibi CD/ PD ile karşılaştırıldığında daha küçük mikrovasküler dallar saptayabilen ve aynı zamanda nodüller içindeki dağılımı ve komşu tiroid parankimini daha detaylı olarak gösterebilen faydalı olabileceğini düşünerek bu çalışma yapıldı.

Chammas ve ark.nın çalışmasında Gri skala, Power Doppler ve Spektral analiz ile toplam 177 nodül çalışıldı. Bu veriler ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisinden sitolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analiz, bu vasküler paternler ve sitolojik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Spektral analiz, direnç indeksinin diğer sitolojiye kıyasla malign olan nodüllerde daha yüksek olduğunu gösterdi ($P < 0.001$). Sonuçlar, Power Doppler'in, yüksek duyarlılık (% 92.3) ve özgüllük (% 88) ile yüksek malignite riski taşıyan tiroid nodüllerinin taranmasını kolaylaştırdığını göstermeye çalıştılar.⁷⁴

Oktay Algin ve ark.nın çalışmasında ise gri skala ultrasonografide malignite ve düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). PD analizi ile belirlenen vaskülarite paterni, bu çalışmada benign veya malign hastalığı önermek için istatistiksel olarak anlamlı bir kriterolmadığını ($p > 0.05$), santral, periferik ve ortalama RI-PI değerleri diğer sitolojilerle karşılaştırıldığında malign nodüllerde daha yüksekti. ($p < 0.05$)⁷⁵

Capelli ve ark.ise Malign nodüllerin tanısında B-mode US ve PDUS'un rolü hakkında çalışmışlardır.⁷⁶ Son zamanlarda, Bazı diğer çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirse de,⁷⁷spektral Doppler US ile tanımlanan parametrelerin malign ve benign nodüller arasında ayırım yapmak için faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Tiroid nodülleri, PDUS tetkik bulgularına göre non vasküler , periferik vasküler, santral vasküler ve mikst vasküler olarak sınıflandırılır. Bakhshae et al. yaptığı çalışmada malign nodüllerin% 90'ından fazlasının vasküler olduğu ve bunların hiçbirinin sadece merkezi vaskülariteye sahip olduğunu açıkladılar.⁷⁸

Özetle, bu çalışmada artmış santral veya periferik vaskülarite gibi subjektif bulgular tiroid nodülü değerlendirmesi için güvenilir araç değildir.⁷⁷ Bununla birlikte, Frates ve ark. yaptıkları çalışmada, malign nodüllerin, CD kullanarak benign olanlardan güvenilir bir şekilde ayırt edilemediğini göstermişlerdir, çünkü bunların serilerinde,% 58'inde, vasküler nodüllerin% 58'i iyi huyludur. US-FNA tarafından tiroid nodüllerinin sitolojik değerlendirmesi bile sadece %69 ila 84 arasında değişen genel bir tanısal doğruluğa sahiptir. Bahsedilen bu çalışmalarda CD ve PD mikrovaskülariteyi tespit etmede yetersiz görüldü. Elastografi, son zamanlarda doku elastikiyetini karşılaştırarak tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Strain ve shear-wave elastografi (SWE) olmak üzere klinik pratikte halen kullanılan iki tip elastografi vardır.^{97,98} Rago ve ark., 2007 yılında elastografi kullanımını tiroid kanserlerini teşhis etmek için büyük potansiyele sahip yeni bir teknik olarak rapor ettiler.⁹⁰

Literatürde günümüze kadar, farklı skorum sistemlerini kullanan ve farklı hasta grupları arasında patoloji veya İİAB sonuçları ile karşılaştırılarak, elastografik yöntemlerle tiroid nodüllerini değerlendiren birkaç retrospektif ve prospektif çalışma bulunmaktadır.^{91,92} Elastografi nodül sertliğini değerlendirir ve konvansiyonel B-modu ve Dopplere göre kıyasla spesifisiteyi artırır ve böylece malign lezyonları belirlemede ümit vericidir.⁹³ Daha önceki birçok çalışmada açıklanan, dış kompresyon kullanılarak yapılan elastografi ile karşılaştırıldığında, karotis arter pulsasyonunun internal kompresyon kaynağı olduğu intrinsik kompresyon elastografisi, gözlemci içi ve gözlemciler arası anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁰⁰ Bununla birlikte, intrinsik kompresyon (strain) elastografisinin kalsifiye benign ve malign nodülleri etkili bir şekilde ayırt edip edemeyeceği araştırılmamıştır.^{90,95,101} (Asteria et al.

2008; Hong et al. 2009). Strain elastografi sübjektif yorumlama nedeniyle operatöre bağlı sonuçlar verirken, SWE operatörden bağımsızdır; yine de, Yöntemin doğrulanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.⁹⁴

Çalışmamızda intratiroidal ektopik timus dokusu hacmen nodüle kıyasla belirgin farklılık olduğu tespit edildi. Shear Wave Elastografik incelemede tiroid nodülünün hacmi ile sertlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ektopik timüs dokusu daha yumuşak olduğu görüldü. Buna benzer olarak Capelli et al. çalışmasında sert nodül ve malignite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.⁷⁶ Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çalışmada, papiller tiroid karsinomunda hipoekojenite ve fibrozis arasındaki ilişkinin kanıtı gösterilmiştir. Hipoekojenite ve sert nodüller papiller tiroid karsinomunun fibrozisi ile ilişkilidir.⁷⁹

Elastografinin malign tiroid nodüllerini saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir.^[90,96,101] Min-Hee Kim ve ark. yaptığı çalışmada İİAB sayısının azaltılması açısından elastografinin büyük rolü oynayabileceğini gösterirken, Cho ve ark. çalışmalarında kalsifiye meme lezyonlarında elastografinin vurgulanan yararlılığına benzer bir klinik etkiye sahip olduğunu bulmuştur.^{102,103} Bununla birlikte, tiroid nodüllerini değerlendirmek için elastografi klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ana sebebi, elastografi incelemesinde veri elde edilirken ve derecelendirme yaparken gözlemciler arasında uyumsuzluk olmasıdır.⁹⁹

Yaptığımız çalışmanın amacı SMI ve Shear wave elastografi modları kullanarak, ektopik timus düşünülen hastaları gerçek nodül formasyonları olan hastalardan ayırt edilerek gereksiz biyopsilerin yapılması engellenmekti.

Ektopik timüs dokuları inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Maria Segni ve ark. takip çalışmasında az sayıda hasta üzerinde tek merkezli olup timik dokunun herhangi bir sitolojik veya histolojik doğrulanması olmaması gibi sınırlamalar olduğu halde, timus benzeri ultrasonografik görüntü özelliği olan lineer ekojen septalar ve noktasal ekojeniteler görülmesi, IET için gri skala ultrason ile patognomonik sayıldı ve biyopsi önlenebileceği vurgulandı.¹⁰⁴

Bildiğimiz kadarıyla, SMI tekniğini kullanarak intratiroidal ektopik timus dokusu hakkında bilgi veren, şimdiye kadar yapılmış hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır. Xiao ve ark.nın retrospektif çalışması SMI ve CEUS'un meme lezyonları için tanı yöntemini karşılaştırırken,

malign lezyonlar için kriter olarak kıl kökü benzeri ve yengeç pençesi benzeri (“root hair-like and crab claw-like “patterns) paternleri kullanmıştır.Bu patternlerin Mikrovasküler iç yapı modellerine göre diferansiyasyonunda, monokromatik olarak SMI'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla% 78, 91 ve% 85 olarak belirlendi . CEUS kullanarak karşılık gelen oranlar ise 90, 88 ve% 89 olarak kaydedildi.⁸⁰Bu meme kanseri verileri, malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımı için SMI ve CEUS'u karşılaştıran Lu R, Meng Y, Zhang Y, ve ark.nınprospektif çalışmasında elde edilen tiroid kanseri verilerine yakındır.⁶⁶Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, SMI'nin tiroid nodüllerinde mikrovaskülerite değerlendirilmesi için tercih edilen bir yöntem olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, meme tümörlerinin vasküleritesinin daha iyi tanımlanması için SMI kullanımını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur.⁸¹

Bu yeni invaziv olmayan ultrason görüntüleme yöntemiyle kan akışının saptanması ve mikrovasküler yapısının görüntülenmesinde daha üstün olduğunu ispatlamaya çalıştılar. Konvansiyonel ultrasonla kombine SMI, malign tiroid nodüllerinden benign ayrımı yapmak için tercih edilen bir araç haline gelebileceğini belirttiler. Ayrıca, SMI bir kontrast ajanı gerektirmediği için, CEUS'den daha ekonomik olup kontrast ajanı ile ilişkili yan etkilerinden korunmuş olur.⁶⁶

Literatürde daha çok erişkin bireylerde çalışmalar mevcuttur.Pediyatrik hastalarda konumuza dair ,SMİ ve Elastografi kombine eden çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik grupta SMİ ile ilgili sınırlıolsa da başka çalışmalarda bulunmaktadır. Örneğin ; Z Bayramoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi malign lenf nodunu lenf adenitten ve normal lenf nodundan ayırmadan vaskularite indeksini kullanan yeni bir doppler parametresi olduğu ifade edilmiştir.⁸²Yine E.Calışkan ve arkadaşlarının parotis gland gelişiminin değerlendirilmesi⁸³ ve sağlıklı çocuklarda palatin tonsilin değerlendirilmesi⁸⁴ gibi çalışmalar bulunmaktadır.

SMI yardımı ile şu ana kadar sadece kontrastlı ultrason kullanarak tespit edilebilen küçük çaplı damar yapıları ve dalları dahil olmak üzere görüntülemek mümkündür.Yapılan çalışmalarda ,SMI nın değeri çeşitli kullanım alanlarda gösterildi. Yeni araç olmasına rağmen ve çalışmalar deney aşamasında olduğu halde , SMI'nin çeşitli klinikler için potansiyel fayda sağlayan umut verici bir araç olduğunu görülmektedir. Geniş kullanıma girmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak: SMI, CD ve PD ile karşılaştırıldığında gelişmiş çözünürlük ve hassasiyetle vaskülariteyi tespit eder. SWE, doku sertliğini ve doku sertliğini tespit ederek solid nodülleri değerlendirmek yardımcı bir tetkiktir. Hacim olarak büyük ve sert bulunan lezyonların takibi ve tanısı daha sıkı bir algoritmaya tabi tutulmasının kaanatine varılmıştır.

SWE ve SMI nodül sonografisinin tanısal doğruluğunu önemli ölçüde artırır ve nodül-intratiroidal ektopik timus dokusu ayırımında hassas bir araç olarak kullanılabilir.



VII. SONUÇ

Çocuklarda tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken intratiroidal ektopik timus dokusu gri skala ve rutin Doppler modaliteleri incelenirken tecrübeli gözlerin dahi yanılma payı vardır. Power Doppler, CD gibi modalitelerde vaskülarite, yapılan çalışmalarda malignitenin iyi huylu tiroid nodüllerinden ayırt edilmesi için kullanışlı bir parametre olmadığı gösterildi. Bununla birlikte, RI ve PI değerleri bu konuda yararlılığı kanıtlanmıştır. Çalışmamızda, özellikle 12 yaş üstü bireylerdeki büyük hacimli tiroid nodüllerinde SMI ve Shear Wave elastografi incelemesinde intratiroidal ektopik timus dokusuna kıyasla artmış vaskülarite indeksi ve yüksek elastisite değerleri bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, intratiroidal ektopik timus düşünülen hastalarda bu iki ileri ultrasonografi yöntemleri kullanarak gerçek tiroid nodul formasyonu ayırt edilebilmektedir. Bu hastalara biyopsi yapılmasına gerek kalmamaktadır. Bu sayede gereksiz girişimsel prosedürler engellenmiş olacaktır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Rich P. The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine* 1982;6:221-32.
2. Marley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocrinol Rev* 1981; 2;396.
3. Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M, Diego C, Fanco B. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research* 2004;24: 2531-2534 .
4. Ünal A. Tiroid Kanseri. *Klinik Cerrahi Onkoloji Dergisi* .1997 ; 27: 351-60.
5. Kukora JS. Tiroid Kanseri. In: Cameron JL. *Güncel Cerrahi Tedavi İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık*. 2001 ; 583-9.
6. *Medicine Science* 2015;4(2):2224-8 Intrathyroid Thymus
7. Bonacchi, G., Becciolini, M., & Seghieri, M. Superb microvascular imaging: a potential tool in the detection of FNH. *Journal of ultrasound*, 2017; 20(2): 179.
8. Sadler TW. Head and Neck. In: *Langman's Medical Embryology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2010. Chapter 16. p. 267-73.
9. Cochard L. Head and neck. In: *Netter's Atlas of Human Embryology*. Philadelphia: Saunders; 2002. Chapter 9, p. 215-28.
10. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., editors. *Gray's Anatomy*. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 176.
11. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
12. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.
13. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. *e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anatomy*. 2008. emedicine.medscape.com
15. Pansky B. Review of Medical Embryology. New York: Macmillan Publishing; 1982. p. 128-133.
16. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. *e-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology*. 2010.

17. Le Douarin N, Le Lievre C. *Embryologie expérimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. Comptes rendus de l'Academie des Sciences.*1970; 270:2857.
18. Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature.* 1967;214:929.
19. Brown RS. Pediatric thyroid disorders. In: Cooper DS, editor. *Medical Management of Thyroid Disorders.* 2nd ed. New York: Informa Health Care; 2008. Chapter 8, p. 283-99.
20. Fagman H, Grande M, Edsbagge J. Expression of classical cadherins in thyroid development: Maintenance of an epithelial phenotype throughout organogenesis. *Endocrinology* 2003;144:3618-24.
21. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;304:702-12.
22. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
23. Von Trosenburg ASP, Vulsma T, Van Santen HM. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 88: 1512-5.
24. Zakarija M, Mc Kenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid stimulated antibody of Graves' Disease and the relationship to neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1036-40.
25. Foley TP Jr., Abbasi V, Copeland KC. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994; 330:466-8.
26. Mali VP, Prabhakaran K. Recurrent acute thyroid swelling because of pyriform sinus fistula. *J Pediatr Surg* 2008;43:27-30.
27. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC. The thyrotropin (TSH) receptor; interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19:673-716.
28. McDougall IR. Differentiated thyroid cancer in children. In: McDougall IR, editor. *Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease.* London: Springer; 2006. Chapter 7, p. 283-302.
29. Magner JA . Thyroid stimulating hormone: Biosynthesis. *Cell biology and bioactivity.* *Endocrinol Rev* 1990; 11:354. 63.
30. Griffin JE. Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules *Am.J.Med:Scien.* 1988; 296:396-345.
31. Guyton, C: *A: textbook of medical physiology seventh edition;* W.B. Saunders Company,1986.

32. Kerr L. High resolution thyroid ultrasound: the value of color Doppler. *Ultrasound Quart* 1994; 12:21-43
33. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
34. Bozkurt MF, Uğur O, Banti E, Grassetto G, Rubello D. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2008;29:934-42.
35. Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, et al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine - 124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:760
36. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8.
37. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28:373-81.
38. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, et al. Technetium 99m tetrofosmin parathyroid imaging. Results with double -phase study and SPECT in primary and secondary hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 1997;32:459-65.
39. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT , et al. Comparison of double- phase 99mTc-sestamibi with 123I- 99mTc sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *Am J Roentgenol* 1997;169:1671-4.
40. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, et al. CT-MIBI image fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;135:157-62.
41. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76-83.
42. Swartz JD, Korsvik H, Saluk PH, Popky GL. High resolution computed tomography. Part 1: soft tissues of the neck. *Head Neck Surg* 1984;7:73-80.
43. Van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven, et al. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 2001;220:631-9
44. Taşkara B. *Hipoaktif Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.*

45. Shields TW, The thymus. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 2359-67.
46. Kirschner PA. Anatomy and surgical access of the mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC, editors. *Thoracic Surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002; 1563-8.
47. Jaretzki A, Wolff M. 'Maximal' thymectomy for myasthenia gravis. *Surgical anatomy and operative technique*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 711-6.
48. Kendall MD, Johnson HR, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. *J Anat* 1980; 131: 483-497.
49. Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol* 1986; 75: 43-88.
50. Xu PX, Zheng W, Laclef C, et al. Eya1 is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. *Development* 2002; 129: 3033-44.
51. Gilmour J: The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. *J Pathol Bacteriol* 1937; 52: 213–218.
52. Ectopic Intrathyroidal Thymus in Children: A Long-Term Follow-Up Study. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 258–263.
53. Chan JCC, Rosai J: Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol* 1991; 22: 349–367.
54. Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, Matsubayashi S, Kobayashi A, Tamai H, Katayama S: Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1985; 9: 128–135.
55. Cohen JB, Troxell M, Kong CS, McDougal R: Ectopic intrathyroidal thymoma: a case report and review. *Thyroid* 2003; 13: 305–308.
56. Dhall G, Ginsburg HB, Bodenstein L, Fefferman NR, Greco A, Chang MW, Gardner S: Thymoma in children. Report of two cases and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 681–685.
57. Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Eversman W. Benign thymic enlargement in adults after chemotherapy: CT demonstration. *Radiology* 1987; 163: 67-70.
58. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 338-45.
59. Wernecke K, Vassallo P, Rutsch F, et al. Thymic involvement in Hodgkin disease: CT and sonographic findings. *Radiology* 1991; 181: 375-83.

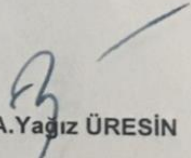
60. Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology* 1999;210:11-6.
61. Siegel MJ. Great vessels. In: Siegel MJ, ed. *Pediatric body CT*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:121-44.
62. Ustymowicz A, Obuchowska I, Kreyza J, Mariak Z. Limitations of Color Doppler sonography in the imaging of ocular vessels. *Eur. J. Ophthalmol* 2004;14 (6): 584-7.
63. Tolwinski R, Tarasow E, Szulc S, Proniewska-Skrettek E, Stankiewicz A. Use of Color Doppler ultrasonography for evaluation of blood flow in orbital vessels. *Klin Oczna* 1997; 99 (6): 359-62.
64. Browning DJ, Fraser CM. Combined central retinal vein and artery occlusion associated with an isolated superior ophthalmic vein thrombosis. *Retina* 2005;25 (6): 805.
65. Flemming Forsberg et al. : Microvascular blood flow in the thyroid: Preliminary results with a novel imaging technique, 2014 IEEE Internat. Ultrasound.
66. Lu R, Meng Y, Zhang Y, et al. Superb microvascular imaging (SMI) compared with conventional ultrasound for evaluating thyroid nodules. *BMC Medical Imaging*. 2017;17:65. doi:10.1186/s12880-017-0241-5.
67. Tsuyoshi Shiina, Kathryn R. Nightingale, Mark L. Palmeri et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2015 Volume 41, Issue 5, Pages 1126–1147.
68. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013; 34(2): 169-84.
69. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özer can IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med* 2012; 31(7): 1061-7.
70. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, Gao L, Witte RS. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *Radiographics* 2017 May-Jun; 37(3): 855-870.
71. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Ku o PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(4): 467-74.

72. Taljanovic MS, Melville DM, Klauser AS, et al. *Advances in lower extremity ultrasound.* *Curr Radiol Rep* 2015;3(6):19.
73. Niu LJ, Hao YZ, Zhou CW. *Diagnostic value of ultrasonography in thyroid lesions.* *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2006;41:415–418.
74. Chammas MC1, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, Ferraz A, Cerri GG *Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jun ;132(6):874-94.
75. Oktay Algin, Efnan Algin, Gokhan Gokalp, Gokhan Ocakoğlu, Cüneyt Erdoğan, Ozlem Saraydaroglu, Mand Ercan Tuncel :*Role of Duplex Power Doppler Ultrasound in Differentiation between Malignant and Benign Thyroid Nodules* *Korean J Radiol.* 2010 Nov-Dec ;11(6):594-602.
76. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E: *The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules.* *QJM.* 2007 Jan; 100(1):29-35.
77. Stacul F, Bertolotto M, De Gobbis F, Calderan L, Cioffi V, Romano A, Zanconati F, Cova MA *US, colour-Doppler US and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules.* *Radiol Med.* 2007 Aug; 112(5):751-62.
78. Bakhshaei M, Davoudi Y, Mehrabi M, Layegh P, Mirsadaei S, Rad MP, Leyegh P *Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules.* *Laryngoscope.* 2008 Dec; 118(12):2182-6.
79. Jung SL, Jung CK, Kim SH, Kang BJ, Ahn KJ, Kim BS, Ahn MI, Im DJ, Bae JS, Chung SK *Histopathologic findings related to the indeterminate or inadequate results of fine-needle aspiration biopsy and correlation with ultrasonographic findings in papillary thyroid carcinomas.* *Korean J Radiol.* 2010 Mar-Apr; 11(2):141-8.
80. Xiao XY, Chen X, Guan XF, Wu H, Qin W, Luo BM. *Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast-enhanced ultrasonographic microvascular imaging.* *Br J Radiol.* 2016;89:20160546.
81. Zhan J, Diao XH, Jin JM, Chen L, Chen Y. *Superb microvascular imaging-a new vascular detecting ultrasonographic technique for avascular breast masses: a preliminary study.* *Eur J Radiol.* 2016;85:915–921.

82. Bayramoglu Z, Caliskan E. et al. Diagnostic performances of superb microvascular imaging, shear wave elastography and shape index in pediatric lymph nodes categorization: a comparative study *Br J Radiol*. 2018 Jul;91(1087):20180129.
83. Caliskan E. et al. Evaluation of parotid glands in healthy children and adolescents using shear wave elastography and superb microvascular imaging, *Radiol Med*. 2018 Apr 30. doi: 10.1007/s11547-018-0897-0.)
84. Caliskan E. , et al. Superb Microvascular Imaging of Palatine Tonsils in Healthy Children: A Preliminary Study, *Ultrasound Q* 2018 Jun;34(2):71-76.
85. Karakan H.İ. *İnce İğne Aspirasyon Biopsisi ve Frozen Section Yöntemlerinin Tiroid Kitlelerindeki Cerrahi Yaklaşım Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.*
86. Fon L.J., Deans G.T., Lioe T.F., Lawson J.T, Briggs K., Spence R.A.J. An Audit of Thyroid Surgery in a General Surgical Unit. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996 May 78; 3 (1): 192–196.
87. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correia JM, Gilja OH, et al. EF SUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med* 2013; 34(3):238-53.
88. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94(5): 515-34.
89. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51: 396–409.
90. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-22.
91. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2009;28:861-7.
92. Zhang FJ, Han RL. The value of acoustic radiation force impulse (ARFI) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Radiol* 2013;82:e686-90.
93. Reginelli A, Urraro F, di Grezia G, Napolitano G, Maggialelli N, Cappabianca S, et al. Conventional ultrasound integrated with elastosonography and B-flow imaging in the diagnosis of thyroid nodular lesions. *Int J Surg* 2014;12 Suppl 1:S117-22.
94. Carneiro-Pla D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:1-5.

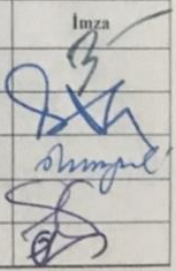
95. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: A meta-analysis. *Thyroid* 2010;20:1145-50.
96. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009;30:175-9.
97. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas JM. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:535-44.
98. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: Recent advances. *Ultrasonography* 2014;33:75-82.
99. Unluturk U, Erdogan MF, Demir O, Gullu S, Baskal N. Ultrasound elastography is not superior to gray-scale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid* 2012; 22:1031–1038.
100. Lim DJ, Luo S, Kim MH, Ko SH, Kim Y. Interobserver agreement and intra-observer reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:896–901.
101. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008 ;18: 523–531.
102. Cho N, Moon WK, Park JS. Real-time US elastography in the differentiation of suspicious microcalcifications on mammography. *Eur Radiol* 2009;19:1621–1628.
103. Min-Hee Kim, Si Luo, Sun Hee Ko, So-Lyung Jung, Dong-Jun Lim, Yongmin Kim: *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 40, No. 10, pp. 2329–2335, 201.
104. Maria Segni, Raffaella di Nardo, Ida Pucarelli, Marco Biffoni: *Horm Res Paed* 2011;75:258–263.

IX. EKLER
EK-1 ETİK KURUL KARARI

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 756 Konu: Prof. Dr. İbrahim ADALETLİ hk.		Tarih : 28.05.2018
 Sayın Prof. Dr. İbrahim ADALETLİ Radyoloji Anabilim Dalı İlgi : Radyoloji Anabilim Dalının 23/05/2018 gün ve 187695 sayılı yazı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Igor IHEZAGIRE' nin yürüteceği 2018/703 dosya numaralı "Çocuklarda İntratiroidal Ektopik Timus Dokusu ile Tiroid Nodülün Ayırt Edilmesinde Superb Microvascular Imaging ve Shear Wave Elastografi İle Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/05/2018 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.		
  Prof. Dr. A.Yagız ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

EK-2 ETİK KURUL ÜYELERİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Çocuklarda İntratiroidal Ektopik Timus Dokusu ile Tiroid Nodülün Ayırt Edilmesinde Superb Microvascular İmaging ve Shear Wave Elastografi İle Değerlendirilmesi"		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.05.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10		Tarih: 25/05/2018
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. İbrahim ADALETLİ' nin sorumluluğunda ve Dr. İgor İHEZAGİRE' nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI				19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

* :Araştırma ile ilişkili
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

X. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad :Igor IHEZAGIRE

Doğum Tarihi :25.03.1986

Doğum Yeri :Burundi

Eğitim : İlk öğretim eğitimini Karusi İlköğretim Okulu'nda 1998 yılında,ortaokul eğitimi 2002 yılında ve lise eğitimini Petit Séminaire de Mugeru(Gitega)'da 2005 yılında tamamladı. 2006 yılında 6 ay süreyle Burundi Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitime başladıktan sonra Türkiye'de eğitimine devam etmek üzere Onur Bursunu kazanmıştır.Eylül 2006 yılında bir yıl süreyle Ankara Üniversitesi TÖMER'de hızlandırılmış Türkçe Dil eğitimi aldıktan sonra İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başlamıştır.2013 yılında mezun olduktan sonra,Eylül 2013'te yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimi alma hakkı kazandı.Ocak 2014 tarihinden itibaren İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimini sürdürmektedir.2016 yılından itibaren Dr Evelyne ile evli ve Miguel Arcangelo adında bir erkek çocuk babasıdır.

İletişim :driihezagire@gmail.com