



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

**TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA
ARFI BULGULARI İLE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Cihangir KOÇAK
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Ahmet METE**

AĞUSTOS-2018

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA
ARFİ BULGULARI İLE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cihangir KOÇAK
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Ahmet METE

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI : Tiroid Nodüllerinin Benign - Malign Ayırımında ARFI Bulguları ile İnce İğne Aspirasyon
Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması

DR.M.CİHANGİR KOÇAK

TARİH : 19.09.2018

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.



Doç.Dr.Ahmet METE
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.



Doç.Dr.Ahmet METE
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr. Ahmet METE 
2. Dr.Öğretim Üyesi Hale ÇOLAKOĞLU ER 
3. Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali İKİDAĞ (Sanko Üni.) 

I.ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. AYHAN ÖZKUR, Prof. Dr. SELİM KERVANCIOĞLU, Öğr. Gör. Dr. FEYZA YILMAZ, Öğr. Gör. Dr. HALE ÇOLAKOĞLU ER ve Öğr. Gör. Dr. ÇAĞRI DAMAR’a şükran ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca asistanlık hayatım boyunca her birinden küçük-büyük ayrı şeyler öğrendiğim, belki ailemden bile fazla gördüğüm, vakit geçirdiğim, asistanlık hayatıma güzel anılar katan, hepsi birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma ve eğitim sürecim boyunca beraber çalıştığımız tüm personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni aldığım her kararda destekleyen, arkamda duran, desteklerini her zaman hissettiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, en önemlisi de bu zor süreçte her daim yanımda olan annem, babam ve abim Fatih’e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması süresince desteği ve sabrından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. AHMET METE’ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Mehmet Cihangir KOÇAK

II.İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET	V
V.KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ	X
VIII. RESİM LİSTESİ.....	XI
IX. GRAFİK LİSTESİ.....	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. ULTRASON FİZİĞİ	4
2.1.1. Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri.....	4
2.1.1.1. Dalga boyu ve Frekans	4
2.1.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması	4
2.1.1.3. Ultrasesin Q faktörü	6
2.1.1.4 Akustik İmpedans.....	6
2.1.2. Ultrases ile İlgili Özellikler.....	8
2.1.2.1. Sesin Şiddeti.....	8
2.1.2.2. Ringdown	8
2.1.2.3. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı	8
2.1.2.4. Ses ve Doku ArasındakiEtkileşimler	10
2.1.2.5. Yansıma(Refleksiyon).....	10
2.1.2.6. Kırılma(Refraksiyon)	10
2.1.2.7. Soğurulma(Absorbsiyon)	10
2.1.2.8. Zayıflama(Atenuasyon).....	11
2.1.2.9. Diverjans	11
2.1.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	12
2.1.3.1. Çevirici (Transduser) ve Yapısı	12
2.1.3.2. İşlem Birimi ve ZamanSayıcı.....	14
2.1.3.3. Kayıt Birimi	14
2.1.4. Ultrasonografide Görüntü Kalitesi.....	14
2.1.4.1. Uzaysal Çözümleme(Rezolüsyon)	14
2.1.4.2. Aksiyel Çözümleme	15
2.1.4.3. Lateral Çözümleme	15
2.1.4.4. Elevasyonel (Azimuth)Çözümleme.....	15

2.1.4.5. Kontrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü.....	15
2.1.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları(Mod)	16
2.1.5.1. A-Mod (amplitüd modu):	16
2.1.5.2. B-Mod (brightness, parlaklık modu):	16
2.1.5.3. M-Mod (motion, hareket modu):.....	17
2.1.5.4. Doppler ultrasonografi	17
2.1.5.4.1. Sürekli Dalga (Continuous Wave=CW) Doppler	18
2.1.5.4.2. Spektral (Pulsed Wave=PW) Doppler	18
2.1.5.4.2.1. Renkli Doppler	19
2.1.5.4.2.2. Power Doppler	20
2.1.5.6. Shear Wave Elastografi İncelemesi	20
2.1.5.6.1. Transient Elastografi (TE)	21
2.1.5.6.2. Shear waveElastografi (SWE)	21
2.1.5.6.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)	21
2.1.5.6.3.1. Virtual Touch Tissue Imaging (VTI)	22
2.1.5.6.3.2. Virtual Touch Tissue Quantification(VTQ).....	22
2.1.5.6.3.3. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ)	23
2.2. TİROİD BEZİ.....	24
2.2.1.Tarihçe	24
2.2.2.Tiroid Bezi Embriyolojisi	24
2.2.3. Tiroid Bezi Anatomisi	25
2.2.3.1. Tiroid bezinin arterleri	27
2.2.3.2. Tiroid bezinin venleri	27
2.2.3.3. Tiroid bezinin sinirleri.....	28
2.2.3.4. Tiroid bezinin lenfatikleri.....	28
2.2.4. Tiroid bezi fizyolojisi	29
2.2.4.1. İyot Metabolizması.....	29
2.2.4.2. Tiroid Hormonunun Sentezi, Salgılanması ve Taşınması.....	29
2.2.4.3. Tiroid Hormonunun Fonksiyonu.....	31
2.2.5. Tiroid Bezi Hastalıkları	31
2.2.5.1. Benign Hastalıkları.....	31
2.2.5.1.1. Hipotiroidizm	31
2.2.5.1.1.1. Endemik Guatr.....	32
2.2.5.1.1.2. Radyoterapi Sonrası Hipotiroidizm	32
2.2.5.1.1.3. Cerrahi Sonrası Hipotiroidizm.....	32
2.2.5.1.2. Tiroiditler	33
2.2.5.1.2.1. Akut Süpüratif Tiroidit	33
2.2.5.1.2.2. Hashimoto Tiroiditi	33
2.2.5.1.2.3. Subakut Tiroidit.....	33
2.2.5.1.2.4. Riedel Tiroiditi	33
2.2.5.1.3. Hipertiroidizm	34
2.2.5.1.3.1. Graves Hastalığı	34

2.2.5.1.3.2. Toksik Nodüler Guatr-Toksik Adenom	35
2.2.5.1.4. Non-toksik Guatr	35
2.2.5.1.4.1. Multinodüler Guatr	35
2.2.5.2. Malign Tiroid Hastalıkları	36
2.2.5.2.1. Papiller Karsinom:	36
2.2.5.2.2. Foliküler Karsinom	36
2.2.5.2.3. Hürtle Hücreli Karsinom	37
2.2.5.2.4. Medüller Karsinom	37
2.2.5.2.5. Anaplastik Karsinom	38
2.2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	38
2.2.6.1. Direkt Grafi	38
2.2.6.2. Ultrasonografi (USG)	38
2.2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	44
2.2.6.4. Tiroid Sintigrafisi	45
2.2.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. HASTA POPÜLASYONU	50
3.2. GRİ-SKALA ULTRASONOGRAFİ, RDUSVE ARFI İNCELEMESİ	51
3.2.1. Gri-Skala Ultrasonografi ve RDUS İncelemesi	51
3.2.2. ARFI incelemesi	51
3.3. TİİAB YAPILIŞI	52
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:	52
4. BULGULAR	53
4.1. HASTA POPÜLASYONU VE HİSTOPATOLOJİK TANILAR	53
4.2. GRİ-SKALA ULTRASONOGRAFİ VE RDUS İNCELEME BULGULARI	54
4.3. ARFI ELASTOGRAFİ İNCELEME BULGULARI	57
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER	60
6. TARTIŞMA	67
7. SONUÇ	75
8. KAYNAKLAR	76

III.ÖZET

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN AYIRIMINDA ARFI BULGULARI İLE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Mehmet Cihangir KOÇAK
Uzmanlık Tezi, Radyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet METE
AĞUSTOS 2018, sayfa 89

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı ve B-mod ultrason ile birlikte non-invaziv bir method olan ARFI (Acoustic radiation force impulse, virtual touch quantification (VTQ)) elastografi ölçümleri ile benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında ve malignite öngörüsünde histopatolojik bulgular referans standart alınarak sonuçlarla karşılaştırma yapılacaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 82 hastadan 93 tiroid nodülü dâhil edildi. Tüm hastalara histopatolojik örnekleme öncesi konvansiyonel US incelemesi ve virtual touch quantification (VTQ) kullanılarak elastografi incelemesi yapıldı. Konvansiyonel inceleme ile tiroid nodülü lokalizasyonu, boyutu, tiroid nodülünün ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı veya yokluğu, kanlanma paterni, kenar düzeni ve halo varlığı veya yokluğu değerlendirildi. Her bir nodülden ortalama 5 ölçüm yapılarak SWVortalama değerleri hesaplandı. Diagnostik performans ise receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. En iyi eşik değerler Youden indeks ile belirlendi. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında histopatolojik tanı referans standart olarak belirlendi.

Bulgular: Histopatolojik olarak 64 tiroid nodülü benign 29 tiroid nodülü malign olarak raporlandı. Benign tiroid nodüllerinde SWVortalama değerleri ortalama 2.14 ± 0.59 m/sn, malign tiroid nodüllerinde nodlarında SWVortalama değerleri ortalama 3.63 ± 0.66 ölçüldü. SWVortalama değerleri malign tiroid nodüllerinde benign tiroid nodüllerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). ROC eğrisi kullanılarak SWVortalama için en iyi eşik değer 2.77 m/sn belirlenmiş olup SWVortalama için benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmede sırasıyla duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları yüzdeleri %96.55, %90.62, %80.78, %98.46 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: ARFI ölçümlerinin, B-mod ve renkli doppler ultrason görüntüleme ile birlikte uygulanarak benign-malign tiroid nodülü ayırımında ayırıcı tanıya katkı sağlayacağı, nodüllere uygulanan gereksiz biyopsi ve cerrahiyi azaltması açısından US-elastografinin shear wave tekniğinin nicel değerleri ile ileriki yıllarda geleneksel yöntemler arasında yerini alabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, shear wave elastografi, ultrason, VTQ

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF ARFI FINDINGS AND THE FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY RESULTS IN THE DISCRIMINATION OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NODULES

Dr. Mehmet Cihangir KOÇAK
Dissertation, Department of Radiology
Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet METE
AUGUST 2018, page number 89

Aim: The aim of this prospective study is to compare the ARFI, a non-invasive method, (Acoustic radiation force impulse, virtual touch quantification (VTQ)) elastography measurements, together with the B-mode ultrasound, with the results by taking the histopathological findings as reference standard in the discrimination of benign and malignant thyroid nodules and in the prediction of malignancy.

Materials and Methods: 93 thyroid nodules from 82 patients were included in our study. All patients underwent conventional US examination and elastography examination using virtual touch quantification (VTQ) prior to histopathological sampling. Thyroid nodule localization, size, echogenicity of thyroid nodule, presence or absence of calcification, blood pattern, marginal arrangement and presence or absence of halo were evaluated by conventional examination. An average of 5 measurements were made from each nodule and SWV_{average} values were calculated. Diagnostic performance was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) analysis. The best cut-off values were determined by Youden index. Histopathological diagnosis was determined as the reference standard in the discrimination of benign and malignant thyroid nodules.

Findings: Histopathologically, 64 thyroid nodules were reported as benign and 29 thyroid nodules as malignant. In the benign thyroid nodules, the average of SWV_{average} values were 2.14 ± 0.59 m/s and the average of SWV_{average} values were 3.63 ± 0.66 in the malignant thyroid nodules. SWV_{average} values were significantly higher in malignant thyroid nodules compared to benign thyroid nodules statistically ($p < 0.001$). Using the ROC curve, the best cut-off value for SWV_{average} was found to be 2.77 m/s, and for differentiating benign and malignant thyroid nodules for SWV_{average}, respectively the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy rates were calculated as 96.55%, 90.62%, 80.78%, 98.46%.

Conclusion: It is thought that ARFI measurements, applying together with B-mode and color doppler ultrasound imaging, will contribute to the differential diagnosis in the discrimination of benign-malignant thyroid nodules, and that in terms of reducing the unnecessary biopsy and surgery applied to nodules, the shear wave technique of US-elastography will be able to take its place among the traditional methods in the following years with its quantitative values.

Key words: Thyroid nodule, shear wave elastography, ultrasound, VTQ

V.KISALTMALAR

Virtual Touch Tissue Imaging Quantification: (VTIQ)

Receiver operating characteristic (ROC)

Ultrasonografi: (US)

Renkli doppler ultrasonografi: (RDUS)

Power doppler ultrasonografi: (PDUS)

Direkt radyografi: DG

Bilgisayarlı tomografi: (BT)

Manyetik rezonans görüntüleme: (MRG)

Region of interest: (ROI)

Shearwave elastografi: (SWE)

Shear dalga hızı: (SWV)

Hertz: (Hz)

Dalga boyu: (λ)

Frekansı: (f)

Polycrystalized Tetragonal Zirconia:(PZT)

Görüntüleme alanı genişliği: (FOV)

Atım Yinelenme Frekansı: (PRF)

Acoustic Radiation Force Impulse: (ARFI)

Virtual Touch Tissue Imaging: (VTI)

Region of interest: (ROI)

Virtual Touch Quantification: (VTQ)

m/s: metre/saniye

Virtual Touch Tissue Imaging Quantification: (VTIQ)

Rekürren Laringeal Sinir: (RLS)

Diiyodotirosin: (DIT)

Monoiyodotirosin: (MIT)

Tetraiyodotirosin: (T₄)

Triiyodotironin: (T₃)

Tiroglobulin: (Tg)

Tiroksin bağlayıcı globülin: (TBG)

Tiroksin bağlayıcı proalbumin: (TBPA)

Propiltiourasil: (PTU)

Tirotropin salgılatan hormon: (TRH)

Tirotropin stimüle edici hormon: TSH

Human koryonik gonadotropin: (hCG)

Radyoaktif iyot: (RAI)

Multiple endokrin neoplazi: MEN

Karsino embriyonik antijen (CEA)

Thyroid Imaging Reporting and Data System: (TIRADS)

Breast Imaging Reporting And Data System: (BIRADS)

Negatif prediktif değer: (NPD)

Pozitif prediktif değer: (PPD)

VI. TABLO LİSTESİ

TABLO 1: ULTRASESİN ÇEŞİTLİ ORTAMLARDAKİ YAYILIM HIZLARI	7
TABLO 2: USG’DE TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN OLMA ÖZELLİKLERİ.....	43
TABLO 3: TIRADS SKORLAMA VE KLİNİK YAKLAŞIM	44
TABLO 4: BETHESDA SINIFLANDIRMASI	48
TABLO 5: TİİAB İNCELEMESİ BETHESDA SINIFLANDIRMASINDA FARKLI KATEGORİLERDE MALİGNİTE RİSKİ VE ÖNERİLEN KLİNİK YAKLAŞIM.....	49
TABLO 6: İNCELENEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ	53
TABLO 7: İNCELENEN NODÜLLERİN SİTOPATOLOJİK SONUÇLARI	54
TABLO 8: NODÜLLERİN TİROİD GLANDINDAKİ LOKALİZASYONLARINA GÖRE DAĞILIMI	54
TABLO 9: NODÜLLERİN EKOJENİTELERİNE GÖRE DAĞILIM.....	55
TABLO 10: NODÜLLERİN KALSİFİKASYON VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLARI.....	55
TABLO 11: NODÜLLERİN HALO VARLIĞINA GÖRE DAĞILIMLARI	56
TABLO 12: NODÜLLERİN KANLANMA ÖZELLİĞİNE GÖRE DAĞILIMI.....	56
TABLO 13: NODÜLLERİN KENAR ÖZELLİĞİNE GÖRE DAĞILIMI	57
TABLO 14: TİROİD NODÜLLERİNİN SWVORTALAMA KESİM DEĞERİNE GÖRE DAĞILIMI.....	59
TABLO 15: TİROİD NODÜLLERİNDE ARFI KANTİTATİF SWV HIZLARININ TANISAL PERFORMANSI	59

VII. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1:SES DALGASININ GENLİĞİ, DALGA BOYU VE PERİYODU	5
ŞEKİL 2: ULTRASESİN ÇEŞİTLİ ORTAMLARDAKİ YAYILIM HIZLARI	6
ŞEKİL 3:AKUSTİK İMPEDANSLARI FARKLI İKİ ORTAMIN.	8
ŞEKİL 4: SES DEMETİNİN YAPISI VE UZANIMI	9
ŞEKİL 5: ULTRASES DALGALARININ YANSIMASI, KIRILMASI VE SAÇILMASI	11
ŞEKİL 6: ULTRASONOGRAFİK BİR KESİTİN GÖRÜNÜMÜ VE UZAYSAL ÇÖZÜMLEME	14
ŞEKİL 7: VİRTUAL TOUCH TISSUE İMAGİNG ÇALIŞMA PRENSİBİ ŞEMATİK ÇİZİMİ.....	22
ŞEKİL 8: PİRAMİDAL LOB	25
ŞEKİL 9:TİROİD BEZİ TRANSVERS KESİTSEL ANATOMİSİ	26
ŞEKİL 10: TİROİD BEZİ ARTER VE VENLERİ	28
ŞEKİL 11: BOYUNDAKİ LENF BEZLERİ	29

VIII. RESİM LİSTESİ

RESİM 1: TİROİD BEZİ SONOGRAFİK ANATOMİ	26
RESİM 2. OLGU 1	60
RESİM 3. OLGU 2	61
RESİM 4. OLGU 3	62
RESİM 5. OLGU 4:	63
RESİM 6. OLGU 5:	64
RESİM 7. OLGU 6:	65
RESİM 8. OLGU 7:	66



IX. GRAFİK

GRAFİK 1: ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI.....	50
GRAFİK 2: SWVORTALAMA DEĞERLERLERİNİN BOX VE WHISKER GRAFİĞİ	57
GRAFİK 3: SWVORTALAMA DEĞERİ İÇİN ROC EĞRİSİ	58



1.GİRİŞ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı tiroid nodülleridir. Yetişkinlerin % 3-8'inde elle muayenede, % 10-41'inde ultrasonografide (US), % 50-60'ında otopside nodül saptanmıştır[1-4]. Hastaların çoğunda belirgin klinik bulgular yoktur. Elle muayenede ya da US'de saptanan nodüllere bağlı hastalar hipertroidik, hipotroidik veya ötroidik olabilirler. Ayrıca nodüllere bağlı nefes darlığı, yutma güçlüğü gibi basıya bağlı semptomlar ve büyük nodüllere bağlı kozmetik sorunlar görülebilir.

Tiroid nodülleri tümöral veya non-tümöral olabilir. Hastalarda nodüllerden ötürü duyulan en önemli kaygı kanser olup olmadıklarıdır. Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevelansı % 5-15 arasındadır. Ayrıca tiroid bezinde tek bir nodülü olan hastalarla birden fazla nodülü olanlar arasında kanser prevelansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. [5].

Günümüzde gelişen yüksek teknoloji ürünü görüntüleme cihazlarının özellikle US'nin, daha sık kullanılması ile tiroidde saptanan nodül sayısı artmıştır. US tiroid bezinin yüzeyel yerleşiminden dolayı ve yüksek rezolüsyonlu prob teknolojisi sayesinde, tiroid bezinin görüntülenmesinde en sık kullanılan yöntem olup normal ve patolojik tiroid bezini net bir şekilde görüntüler [6]. Diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri olan direkt radyografi [7], bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tiroid incelemeleri için US kadar duyarlı ve özgül değildir.

US tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ucuz, noninvaziv, kolay uygulanabilir ve ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. US'nin klinik kullanımının artması ile tiroid nodüllerinde maligniteyi işaret edecek bulguları saptamak önemli hale gelmiştir. US'nin benign ve malign nodül ayrımındaki rolünü belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır [8-11]. Yapılan çalışmalar neticesinde gri skala US'de nodüllerin solid içeriğe sahip olması, hipoekoik olması, halo yokluğu, mikrolobüle ya da sınırlarının düzensiz olması, mikrokalsifikasyon bulundurması ve anteroposterior (AP) / transvers

(T) $\text{çap} > 1$ olması ve renkli Doppler US'de (RDUS) intranodüler vaskülarite ile malignite arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır [8-13]. Ancak bu parametrelerin duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değeri değişik cihazlar ve hastalar arasında son derece değişken olup hiçbir US-RDUS parametresinin tek başına yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı görülmüştür [8].

Hiçbir parametrenin tek başına malignite açısından yeterli olmaması araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya itmiştir. Bu yöntemlerden biri "Sonoelastografi" yöntemidir.

Sonoelastografinin malign tiroid nodüllerinin tespitinde doğruluklarının suboptimal olduğu bildirilmiştir [14]. Sonoelastografinin kullanımının kısıtlı olduğu durumlar da vardır. Ultrason dalgaları kalsifikasyonları geçmediği için yöntem kaba kalsifiye nodüllerde yanıltıcı olabilir. Pür kistik nodüllerde, büyük damarlara komşu nodüllerde veya başlıca kistik komponenti olan karışık nodüllerde doku elastisitesi daha çok sıvı kısma ait olacağı için uygulanması uygun değildir. Konglomere görünümlü multiple nodüllere sahip hastalarda teknik olarak uygulanamayabilir. Klasik papiller ve varyant papiller kanserlerde oldukça başarılı sonuçları olmasına rağmen folliküler, medüller, anaplastik karsinom, lenfoma ve sekonder metastazlarda kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır [15-17].

Shearwave elastografi (SWE) ise akustik bir itiş pulsu ile oluşturulan shear dalga hızlarının (SWV) gerçek zamanlı olarak ölçümünü sağlayan ve bu sayede doku elastikiyeti hakkında kantitatif bilgi sağlayan bir tekrarlanabilir inceleme tekniğidir [18].

SWE meme, tiroid, karaciğer gibi organlarda benign-malign lezyonların ayırımında ve doku sertliği ölçümlerinde kullanılmış ve başarılı bulunmuştur [19-23].

Acoustic radiation force impulse (ARFI) doku sertliğini shear wave dalgalarından yararlanarak ölçen yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Virtual touch tissue imaging ve virtual touch tissue quantification olmak üzere iki farklı uygulaması bulunmaktadır [24].

Ölçüm yapılacak anatomik bölge (region of interest- ROI) konvansiyonel ultrasonografik görüntüleme ile belirlenir. Akustik itici puls ölçüm yapılacak bölgenin lateraline gönderilir ve ölçüm yapılacak bölgede shear wave oluşturulur. Ultrasonografik ses demeti sonografik dalga boylarının 1/100'ünden büyük dalga boylarına sensitif olup dokuya itiş pulsun trasesinden gönderilmektedir. Bu ses demetleri shear wave'ler tespit edilinceye kadar kontinyu olarak iletilmektedir. Shear

wave'lerin oluşumu ile pikinin tespiti arasındaki zaman shear wave hızını (SWV) ölçmede kullanılır. Tanımlanan hız (SWV) istenilen bölgeden birçok ölçümün yapılması ile elde edilir [25].

Bu prospektif çalışmanın amacı; B-mod ultrason ile birlikte non-invaziv bir method olan ARFI (Acoustic radiation force impulse, virtual touch quantification (VTQ)) elastografi ölçümleri ile benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında ve malignite öngörüsünde histopatolojik bulgular referans standart alınarak sonuçlarla karşılaştırma yapılacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. ULTRASON FİZİĞİ

2.1.1. Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri

US, yumuşak doku ve parankimal organların değerlendirilmesini ses dalgalarını kullanarak sağlayan ve radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir. Tanısal US uygulamalarının temelinde başka dokulardan yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi prensibi yatmaktadır. Dokulardan yansıyan akustik enerjinin amplitüdü genel ultrasonografik görüntülemelerde kullanılırken, frekans değişimleri ise kan gibi hareketli hedeflerle ilgili bilgi verir [26].

2.1.1.1. Dalga boyu ve Frekans

Ses, maddenin içinden geçen mekanik enerjinin basıncındaki değişim sonucunda oluşan bir dalgadır. Zamana göre basınçtaki değişim sesin temel ölçüm birimi olarak kullanılır. Denge durumundaki bir ortam içindeki partiküllerin mekanik titreşimlerinin birim zaman (sn) içindeki yinelenme sayısı 16-20000 arasında olduğunda duyulabilir ses ortaya çıkar. Titreşimlerin yinelenme sayısı 20'den az ise infrases, 20000'den fazla olduğunda ise ultrases adını alır. Birim zamandaki (sn) titreşim sayısına frekans denir ve akustik frekansın birimi Hertz' (Hz) dir. Doğada canlıların ürettiği seslerin frekansı 20-70 KHz arasında iken tıpta kullanılan uygulamalarda 2-15 MHz arasındaki frekanslar kullanılmaktadır [26].

2.1.1.2. Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması

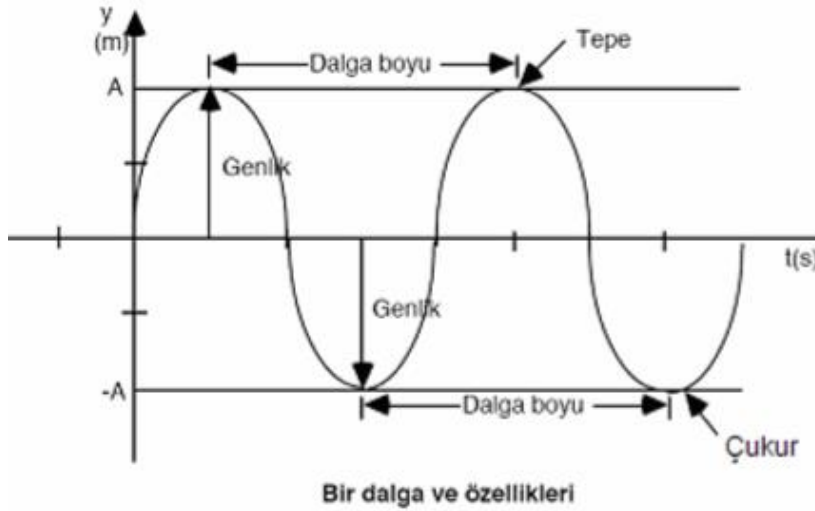
Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Elektriksel uyarımın özel olarak yapılmış kristalde meydana getirdiği mekanik kompresyon, ultrases olarak çevreye yansırken, kristale dışarıdan isabet eden ultrasesin mekanik basıncı kristali kompresyona uğrattığında elektriksel

sinyaller ortaya çıkmaktadır [26]. Bu fizik temelden yola çıkarak elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metoduna piezoelektrik olay denilmektedir. Önceki dönemlerde quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir.

Bu amaçla üretilmiş seramik diskler çevirici anlamına da gelen transducer denilmektedir ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Seramik diskin kalınlığı ile ürettiği sesin frekansı ters orantılıdır. Kalınlığı azaldıkça üretilen sesin frekansı artar. Bu da üretililecek maksimum frekansı sınırlamaktadır.

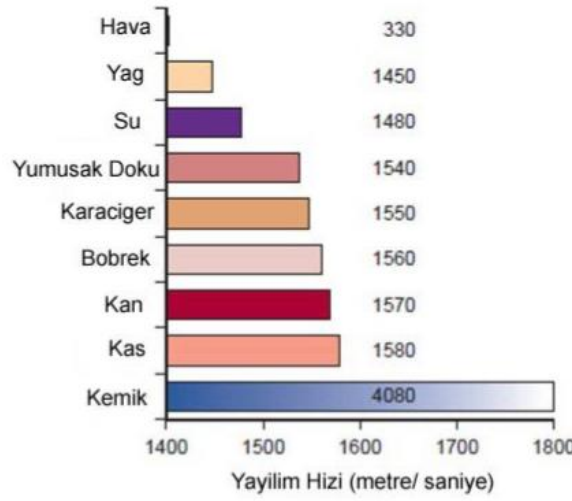
Ultrases dalga şeklinde bir traseye sahiptir, dalga boyu ve amplitüdü (genlik) bulunmaktadır. Birim zamanda (sn) yinelenen dalga tepesi sayısına frekans, bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot denilmektedir. Tüm bu özellikleri sonucunda ses ortam içerisinde belli bir hızla yayılmaktadır (Şekil 1).

$V=\lambda.f$ şeklinde bir ilişki bulunmaktadır. (λ : dalga boyu, f : frekans)



Şekil 1: Ses Dalgasının Genliği, Dalga boyu ve Periyodu [26]

Sesin ortam içindeki yayılım hızı ortamın yoğunluğuna (d) ve elastisitesine (k) bağlı olarak değişir (Şekil 2).



Şekil 2: Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları [27]

Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile alakalı bir doku özelliği olup sesin yayılım hızını belirleyen önemli bir etmendir. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır. Örneğin yağ gibi elastik ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Dansite etmeni ise dokunun atom numarası ile ilişkilidir ve biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir [27]

2.1.1.3. Ultrasesin Q faktörü

Q faktörü ise doku içerisinde devam ettiği sürenin uzunluğunu ifade eder. Yüksek Q faktörü, sesin saflığını, dar bir frekans bandı olduğunu ve doku içindeki vibrasyonunun uzun sürdüğünün ifade eder.

2.1.1.4 Akustik İmpedans

Akustik impedans (z), dokuların ses dalgalarının yayılımına gösterdiği direnç olarak ifade edilir ve o ortamın yoğunluğuna (d) ve sesin o ortamdaki hızına (V) bağlıdır ($z=d.V$) (Tablo 1).

Tablo 1: Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları [26]

Doku-Madde	Hız (m/s)
Hava	348
Alüminyum	2700
Berilyum	12890
Kan	1570
Kemik	4080
Yağ	1500
Karaciğer	1550
Kas	1580
Polietilen	920
Yumuşak dokular	1540
Su	1480

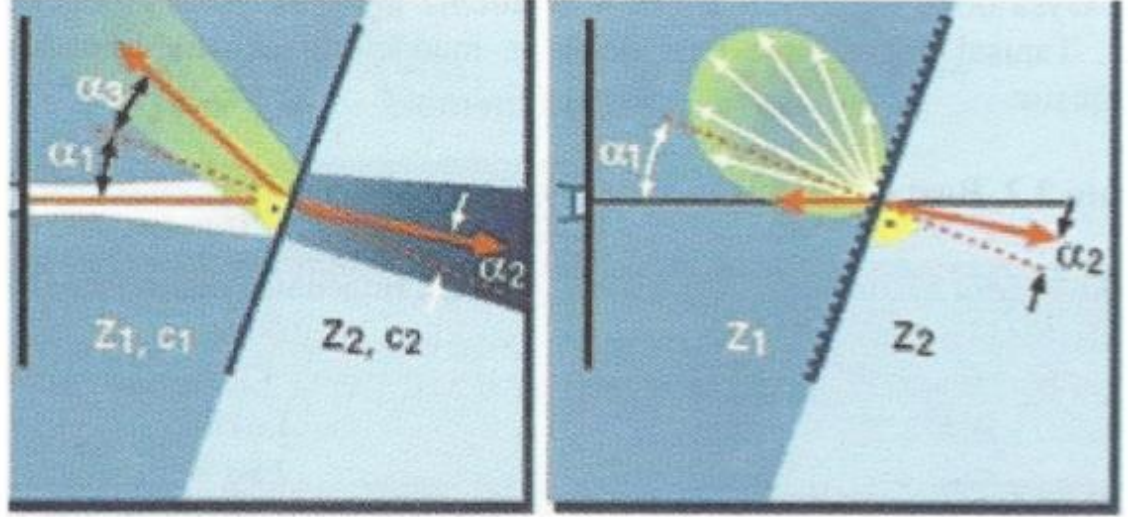
US cihazlarında yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü oluşturur. Yankının oluşabilmesi için yansıtıcı ara yüzey bulunmalıdır. Tamamen homojen bir ortamdan geçen ses yansıtıcı ara yüzeye rastlamaz, yoluna devam eder ve ortam anekoik görünür. Başka fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki sınırlarda, akustik ara yüzeyler bulunur. Ses yayıldığı ortamdan başka akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşır, açı değiştirerek geriye döner (yansır). Geriye yansıma miktarını, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik impedansları arasındaki farklılık belirler.

İlk ortamın akustik impedansını z_1 , ikincininkini z_2 ile gösterecek olursak geri dönüş (yansıma= R) aşağıdaki formülle ifade edilebilir.

$$R = \frac{(Z_2 - Z_1)}{(Z_2 + Z_1)}$$

Burada $R=0$ olduğunda ($z_2=z_1$) yansıma olmaz. $R=1$ olduğunda ise z_2 , z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile doku arasındaki R yaklaşık bir civarındadır ve prob ile cilt yüzeyi arasındaki hava katmanını ortadan kaldırmak, R değerini azaltmak ve tam yansımayı engellemek için günlük pratiklerde akustik jel

kullanılmaktadır. Daha az akustik impedans farkı olan dokuların oluşturduğu sınırdan ise ses enerjisi çok az yansırarak daha derin dokulara doğru ilerler [27]. (Şekil 3)



Şekil 3: Akustik impedansları farklı iki ortamın kesit yüzeyine gelen ses dalgasının yansıma, kırılma ve saçılmasını etkileyen etmenlerin şematik görünümü. Sağdaki resimde düzensiz yüzeyin saçılma üzerine etkisi izlenmektedir [26].

2.1.2. Ultrases İle İlgili Özellikler

2.1.2.1. Sesin Şiddeti

Sesin şiddeti saniyede cm^2 başına düşen güç olarak tanımlanmaktadır. Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerjidir. Birimi $\text{watt}/\text{cm}^2/\text{s}$ 'dir. Tanısal US cihazlarında sesin şiddeti 1-40 miliWatt arasındadır. Oysa doku harabiyeti ancak $4 \text{ watt}/\text{cm}^2$ gibi bir güç gerekmektedir[26].

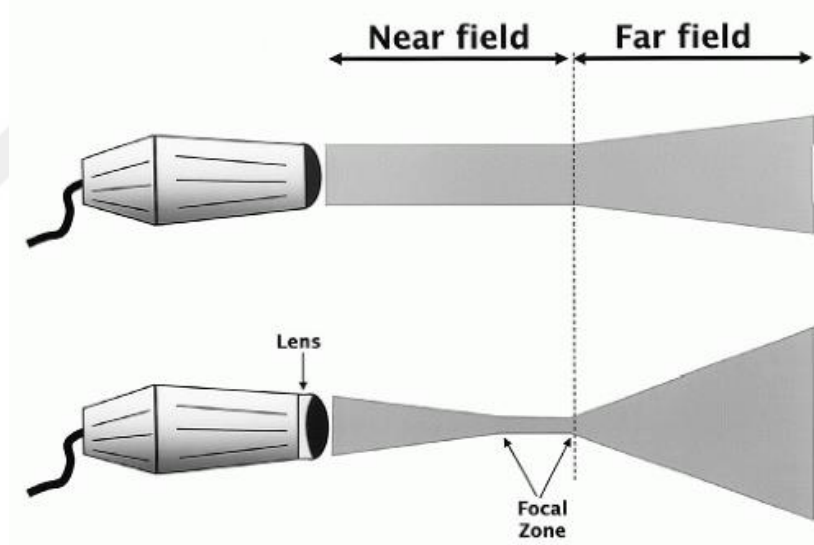
2.1.2.2. Ringdown

Ses dalgasının başlaması ve vibrasyonların tam olarak kesilmesi arasındaki süredir. Yüksek Q etmeni varlığında ringdown süresi de uzun olmaktadır [26].

2.1.2.3. Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

Frekansı fazla olan ultrases dalgaları, kaynak yüzeyine dik demetler halinde yayılırlar. Dalga boyu uzun olan sesin bir ortam içinde yayılımı kaynaktan bağımsız olarak küresel şeklindedir. Frekans arttırılıp dalga boyu küçültüldükçe, ses dalgaları konik yayılım özelliği göstermeye başlar. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Orta kısımda daha homojen, birbirine yakın ve enerjisi

yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve heterojen bir yapıdadır. Ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısmına yakın alan (Fresnel zon), dağılmanın başladığı kısmına ise uzak alan (Fraunhofer zon) denir. Yakın zon ses demetinin lineer olarak seyrettiği bölgedir. Transduser komşuluğundan başlayarak, ses demetinin lineeritesinin bozulmaya ve periferiye doğru yelpaze şeklinde genişlemeye başladığı bölgeye kadar devam eder. En iyi imaj rezolusyonu (aksiyel-lateral) yakın zonda sağlanmaktadır. Yakın zonun genişliği ultrason frekansı ile transduser çapının bir fonksiyonudur. Ses frekansı arttıkça ve transduser çapı genişledikçe yakın zon genişler. Uzak zon ise ses demetinin paralelizmini kaybettiği ve yelpaze gibi genişlediği alanı temsil eder. Bu bölgede görüntü rezolusyonu giderek azalmakta ve görüntü alanının periferindenki objeler normalden farklı şekillerde ve distorsiyone olarak algılanmaktadır. (Şekil 4)



Şekil 4: Ses demetinin yapısı ve uzanımı: Ses demeti konik yayılıma sahip olup orta kısmında (fokus alanında) birbirine yakın ve homojendir. Fokus alanı - proba arasında kalan alana yakın zon, fokus alanından uzaklaşan kesimine ise uzak zon adı verilir [28]

Ultrases dalgasının odaklanabilme özelliği vardır. Bu sayede daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük iyileştirilebilir. Bunu sağlamak için kullanılabilecek yöntemler, frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı şeklinde sıralanabilir [28-30].

2.1.2.4. Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses demeti madde içerisinde ilerlerken sese davranışı farklı olan dokuların yüzeylerinden yansır, kırılır ve saçılır. Ses ile madde arasındaki etkileşimi maddenin akustik impedansı belirler. Ses ve doku arasındaki etkileşimler, yansıma, kırılma ve soğurulmadır.

2.1.2.5. Yansıma (Refleksiyon)

Ses demetinin yansıma özelliğini belirleyen faktörler; akustik impedans, geliş açısı (insidans açısı), yüzeyle dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. Yansımanın miktarını akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Yansımanın şeklini de doku yüzeyinin düzgünlüğü ve sesin geliş açısı belirler. Düzgün geniş bir yüzeye dik açıyla gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses geliş açısına eşit bir açıyla yansımaktadır. Bu şekilde yansımaya ayna yansıması denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğru olur. Bu tür yansımaya diffüz saçılma denir [29].

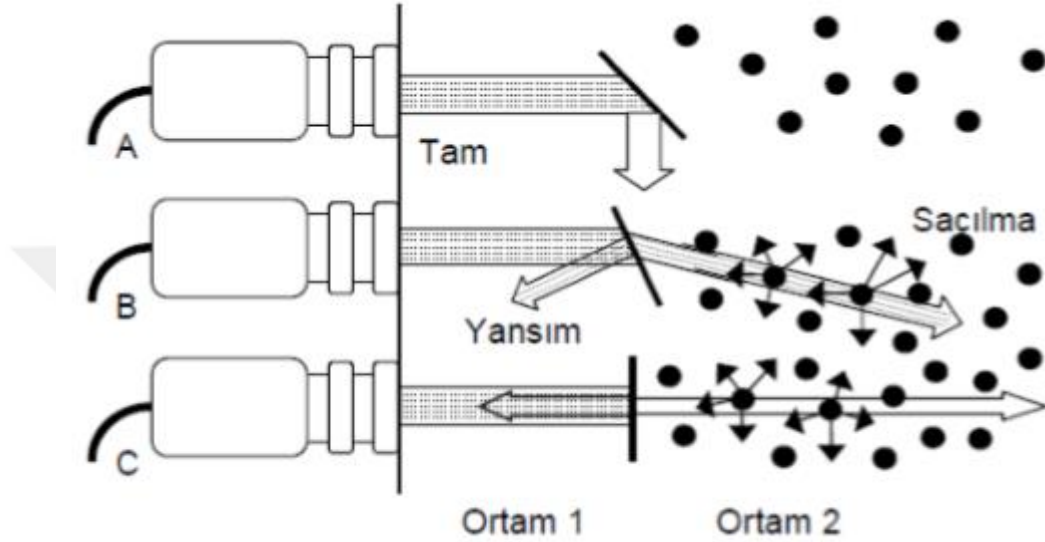
2.1.2.6. Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgası bir ortamdan farklı bir ortama geçince frekansı sabit kalır, hızı ve dalga boyu yeni ortama uyar. Ses demeti açı ile geldiğinde, dalga boyundaki değişiklik ses yönünde değişikliğe yol açar ve buna kırılma (refraksiyon) denir. Kırılmanın yönünü yüzeyi oluşturan dokulardaki sesin hızı belirler. Geçtiği dokuda ses daha hızlı yayılıyorsa kırılma dışa (geliş açısından daha büyük açı ile), daha yavaş yayılıyor ise içe (geliş açısından daha dar açı ile) doğrudur. İki dokuda sesin hızı eşitse kırılma olmaz. Kırılmanın ultrasonografide olumlu bir etkisi olmayıp artefakt oluşumuna, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olmaktadır. Ultrasonografi görüntülerinde incelenen yapının yanlış konumlandırılmasının nedenlerinden de biridir [29, 31, 32].

2.1.2.7. Soğurulma (Absorbsiyon)

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır ve demet gittikçe zayıflar. Doku içinden geçmekte olan ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur. Ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her doğrultuda saçılmasına sebep

olur ve demet şiddeti azalır. Soğurulma miktarı, ortama ve ultrasesin frekansına bağlı değişmektedir. Frekans büyüdükçe soğurulma katsayısı büyür. Bu nedenle yüksek frekanslı sesin doku içerisinde ulaşacağı derinlik düşük frekanslı sesin ulaşacağından daha azdır [29]. (Şekil 5)



Şekil 5: Ultrases dalgalarının yansıması, kırılması ve saçılması. [31]

2.1.2.8. Zayıflama (Atenuasyon)

Ultrases demeti dokulardan geçerken gücünde bir azalma yani zayıflama (atenüasyon) olur. Bu başlıca ses demetinin frekansı ile ilişkilidir. Bu zayıflamaya soğurulma, saçılma ve yansıma yol açar. Bunlardan en önemlisi, soğurulmadır. Sesin frekansı görüntünün çözünürlüğü ile çok yakından ilişkilidir. Sesin frekansı arttıkça doku içine emilimi (attenuasyon) artar ve dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalır. Bu nedenle daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekanslı ses demetleri kullanılmalıdır [28].

2.1.2.9. Diverjans

Gönderilen ses demeti enerjisinin daha büyük bir kesit alana dağılmasıdır. Yoğunluk, birim alan ile orantılı olduğu için diverjansa bağlı olarak azalmaktadır. Yüksek frekanslı ultrases kullanılırsa diverjans azalır.

2.1.3. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Ultrases transduser (çevirici) tarafından oluşturulur ve geri yansıyan ultrases de yine çevirici tarafından alınır [26] .

2.1.3.1. Çevirici (Transduser) ve Yapısı

Çevirici, ses dalgasını oluşturan ve geriye toplayan bir aygıttır. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme durumuna piezo-elektrik olay denir. Çeviricinin bu işlevini üstlenen en önemli parçası kristaldir. Önceleri quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, günümüzde PZT (Polycrystalized Tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici anlamına gelen transduser bazen de prob denir. Tipik olarak bir probun içinde bulunanlar, koruyucu tabaka, lens, aktif piezoelektrik eleman veya kristal (elektrot ve bağlantı elemanları ile), uyum sağlayıcı tabakalar ve arka destek bloğu şeklinde sıralanabilir. Çeviriciler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir. Seramik disklerin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı ters orantılıdır, kalınlık azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır.

Bir piezo-elektrik kristale gerilim uygulandığında, kristal uygulanan voltajın polaritesine, geometrisine ve ilk polarizasyonuna bağlı olarak boyuna, enine ya da radyal olarak çevresine doğru genişler veya daralır. Bu daralıp genişleme sonucunda ultrases dalgaları oluşur. Oluşan ultrases dokulara yönlendirilmekte, dokulardan yansıyarak çeviriciye dönen ses dalgaları ise kristalde kompresyon etkisi yaratarak voltaj farklılığına ve elektriksel sinyal değişikliğine yol açmaktadır.

Kullanım amacına ve üretim şekline bağlı olarak transduserin içinde bir veya daha fazla sayıda kristal bulunabilir. İlk uygulamalarda birisi verici, diğeri alıcı olarak görev yapan iki ayrı kristal ve transduser bulunurken, günümüzde aynı kristal hem verici hem alıcı olarak kullanılmaktadır, bu da US'nin gerçek-zamanlı bir inceleme olmasını sağlamaktadır. Günümüzde tanısal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlar.

Günlük uygulamada çeviriciler genellikle gerçek zamanlı (real time) olarak kullanılır. Bu sistemler bir saniyede çok sayıda puls gönderip toplayabilme ve çerçeve (frame) oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Saniyede 16 çerçeve ve üzerinde yinelenen

görüntülemeye, göz, imajları ayrı değil kesintisiz olarak algılar. Çerçeve (frame), birim zamanda elde olunan görüntü elementi sayısını ifade etmekte ve görüntüleme alanı genişliği (FOV), görüntüleme derinliği ve birim zamanda dokuya gönderilen puls sayısı ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir.

Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki gruba ayrılır. Mekanik tip çeviriciler, gerçek-zamanlı US cihazlarının gelişim evresindeki ilk örneklerini oluşturmaktadır. Tek ya da çoğunlukla birkaç çevirici elemanından oluşurlar. Bu tip çeviricilerin, dönen diskli ve osilasyon gösteren kristalli olmak üzere iki formu mevcuttur. Mekanik tip çeviriciler sınırlı çerçeve oranları, inceleme alanı darlığı ve biçimsel bozulma gibi yetersizliklere sahiptir. Bu yetersizlikler yeni sistemlerde büyük oranda elimine edilmiştir. Elektronik tip çeviriciler, lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır [29, 30, 32].

Lineer (doğrusal) dizilimli çeviricilerde bir çizgi üzerinde doğrusal olarak dizilmiş sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristaller bulunur ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile görüntüleme alanı hızla taranır. Doğrusal dizilimli çeviriciler ardışık doğrusal ya da segmental doğrusal uyarımlı olabilir. Segmental uyarımlı çeviricilerde, ardışık 4 ya da 5 çevirici elemanı eş zamanlı olarak etkinleştirilir ve her bir ultrases pulsunda 4-5 kesit çizgisi oluşur. Segmental uyarımlı çeviriciler, eş zamanlı uyarımlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturduğundan daha nitelikli görüntüler elde edilir. Ayrıca doğrusal çeviricilerin lateral çözünürlükleri düşüktür, bu akustik odaklama ile aşılmaya çalışılır.

Konveks dizilimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer dizilimli kristallerden oluşmaktadır.

Faz dizilimli (fased array) elektronik çeviricilerde, çevirici elemanları minimal zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda taranır. Bunlarda ultrasesin yayılması ve toplanması sektör şeklindedir.

Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntülemeye kullanılan ufak ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleşmesi ile oluşurlar. 360 derecelik görüntü elde edilebilmektedir [29, 30].

2.1.3.2. İşlem Birimi ve Zaman Sayıcı

Zaman sayıcının komutları doğrultusunda, ultrases enerjisinin üretilmesini denetleyen ve geri dönen ses dalgalarının çeviricide oluşturduğu elektrik enerjisini görüntüye dönüştüren birimdir. Görüntü oluşturmadaki başarı, zamanı olabildiğince küçük parçalara bölebilmeye bağlıdır [29].

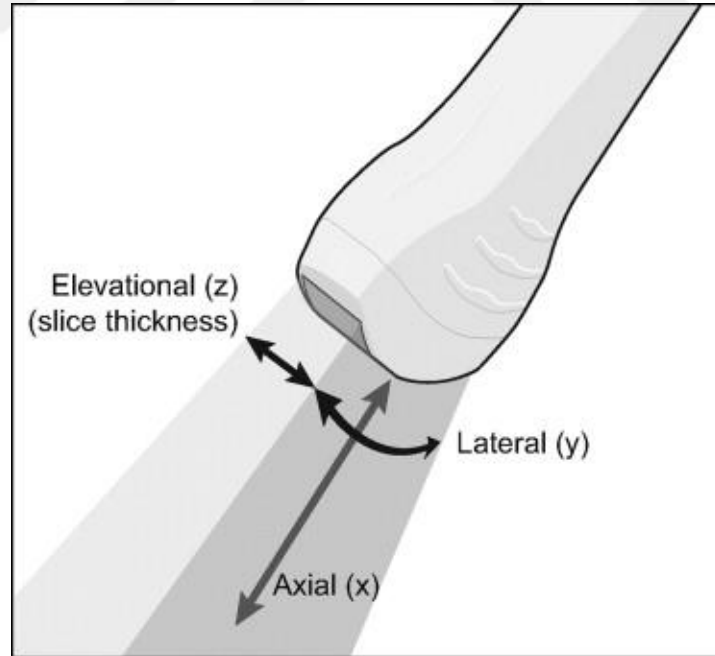
2.1.3.3. Kayıt Birimi

Cihazda oluşturulan görüntülerin kayıt edilmesini sağlar [29].

2.1.4. Ultrasonografide Görüntü Kalitesi

2.1.4.1. Uzaysal Çözümleme(Rezolüsyon)

Uzaysal çözünürlük, cihazın yan yana iki noktayı ayırt edebilme gücünü gösterir. Ses demetinin uzaysal çözümleme gücü pulslarının hacmi ile belirlenir. Puls ne kadar küçükse uzaysal çözümleme o kadar iyidir. Aksiyel, lateral ve elevasyonel çözünürlük olmak üzere üç tip çözünürlük mevcuttur [30, 31].(Şekil 6)



Şekil 6: Ultrasonografik bir kesitin görünümü ve uzaysal çözümleme [28]

2.1.4.2. Aksiyel Çözümleme

Ses dalgasının izlediği yol boyunca (arka arkaya) iki farklı noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Aksiyel çözünürlük fizik ilkelerine göre iki ayrı doku arasındaki uzaklık, gönderilen vurunun dalga boyunun yarısından fazla ise görüntülenebilir. Frekans arttıkça, puls süresi kısalır ve aksiyel çözümleme artar. Aksiyel çözümleme vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir. Dalga boyu kısaltıldıkça aksiyel çözünürlük artar. Derinlikten bağımsızdır[30, 31].

2.1.4.3. Lateral Çözümleme

Sesin dalgasına dik düzlemdeki (yan yana) iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Lateral çözünürlük, transduserin çapı ve odaklanmasından etkilenir. Işın demetinin çapı derinlikle değiştiğinden lateral çözünürlük derinlikle değişir. Prob boyutu küçüldükçe ve frekans arttıkça demet genişliği azalır, lateral çözünürlük artar. Frekans arttıkça çözünürlük artmaktadır, ancak dalganın derin dokulara etkisi azalır. En iyi lateral çözünürlük fokal zondadır ve bu noktada ses demetinin çapı çeviricinin çapının yarısıdır [32, 33].

2.1.4.4. Elevasyonel (Azimuth) Çözümleme

Kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü tanımlar. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir. Kullanıcı bağımlı değildir. Lateral ve elevasyonel çözümleme aksiyel çözümlemeye göre çok daha zayıftır [30, 31].

2.1.4.5. Kontrast Çözümleme (Rezolüsyon) ve Gürültü

Kontrast, sinyal amplitüdündeki farktır. Kontrast çözümleme gücü ekonun amplitüdü ile dokunun zayıflama değeri tarafından belirlenir. Bu nedenle uzaysal çözümlemeyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması zorunludur. Yüksek kontrast çözümlemesi için, gürültü de düşük olmalıdır. Derindeki yapılardan kaynaklanan ekolar yeteri kadar güçlü olsalar da çeviriciye gelinceye kadar soğrulma nedeni ile zayıflar. Bu ekoların amplitüdü, zamana göre ses intensitesinin (gain) yükseltilmesi (Time-Gain Compensation=TGC) ile artırılır. Kazancın artırılması, birlikte gürültüyü de artırır, sonuçta görüntü karlı bir görünüm alır ve lezyon görülemez. İntensitenin artırılması aynı seviyedeki güçlü ekoların yayılmasına ve dolayısıyla lateral çözümlemenin

düşmesine de neden olur.

Hastadaki detayın görülebilmesi kontrastın gürültüye oranına bağlıdır. Kontrast sinyal amplitüdlerindeki farktır. Gürültünün başlıca kaynağı sistemdeki elektronik yükseltmedir. Bazen elektrik dalgalanmalarından bazen de iyi çalışmayan bir çevirici elementinden kaynaklanabilir. Temporal ve uzaysal ortalama alma gibi postprosesing işlemleri kontrast gürültü oranını artırır, ancak çerçeve hızı ve uzaysal çözümleme azalır. Gönderilen sesin gücü veya Atım Yinelenme Frekansı (PRF) artırılırsa kontrast çözümlemesi iyileşebilir, ancak ses gücü açısından çeviricilerin bir kapasitesi vardır[31].

Çeşitli artefaktlar kontrast çözünürlüğü olumsuz etkiler. Doku içinde çeşitli yapı katmanları ses dalgasını farklı hızlarda yayarak ses dalgasında faz kaymalarına neden olur. Bunların oluşturduğu artefaktları ortadan kaldırmada Harmonik görüntüleme devreye girer [29].

2.1.5. Ultrasonografik Gösterim Metodları(Mod)

Tanısal radyolojide inceleme alanına gönderilen ses dalgalarının dokularda yansıyan ekoları elektronik doku monitörüne 3 değişik biçimde yansıtılmaktadır. Bu görüntüleme metodları yöntemin ilk harfi ile adlandırılır.

2.1.5.1. A-Mod (amplitüd modu): Çeviriciye geri dönen yansımış sesin (eko) oluşturduğu elektrik sinyallerinin bir monitörde yalnızca amplitüdlerini grafikler şeklinde gösteren yöntemdir. Amplitüdler arası mesafe incelenen yapıların derinliğini, amplitüdlerin yüksekliği ise yapıların yoğunluğunu (akustik empedans farkının büyüklüğünü) ifade etmektedir. Ölçüm değerleri niceldir [27].

2.1.5.2. B-Mod (brightness, parlaklık modu): Ekranda görülen amplitüd grafiklerine tepeden bakıldığında amplitüdlere parlak ışık noktaları olarak gösterme yöntemidir. Ancak bu yöntemde belli değer altındaki amplitüdlere gösterilemeyip, belli değer üstündekiler ise hep aynı parlaklıkta gösterilmektedir. Bu durumda parlak şekilde olanlar beyaz, parlak şekilde gösterilemeyenler siyah olarak gözükmekte olup yalnız beyaz ve siyahtan oluşan bistable bir görüntü oluşmaktadır. Bu yöntemdeki bilgi karmaşası ve bilgi kaybını gidermek için gri skala yöntemi geliştirilmiştir. Buna göre ise yansıyan her eko şiddetine göre başka bir gri tonu ile eşleştirilip ekrana öyle

yansımadır. Günümüzde ekrana yansıyan gri tonu sayısı 128 ve üzerine taşınmıştır [27].

2.1.5.3. M-Mod (motion, hareket modu): Ekran elektronik olarak yanlamasına hareket ettirilir ise yansıtıcı yüzeye karşılık gelen tek noktalar bir çizgi haline dönüşecektir. Yansıtıcı yüzey özellikle kalp kapakları ve duvar yapıları olduğunda bu çizgiler hareketin yönüne göre özellik kazanmaktadır. Ekokardiyografi için uzun süre yalnızca bu yöntem kullanılmıştır [27].

2.1.5.4. Doppler ultrasonografi

Konvansiyonel B-mod görüntülemeye, yansıyan ses dalgasından, şiddet, faz ve frekans bilgileri elde edilir. Bu veriler sesin yansıdığı yüzeyin yeri, yapısı ve hareketliliği hakkında bilgiler içerir. B-mod incelemede eritrositler gibi hızlı hareket eden hedefler, genellikle gösterilemeyen düşük şiddetli ekolar oluştururlar. Bu nedenle damarların lümeni genellikle anekoik izlenir. B-mod US görüntülemeye, görüntü oluşturmak için geriye yansıyan sinyalde sadece şiddet bilgisi kullanılır. Oysa geri dönen ultrason hareket eden hedefin hareketini değerlendirmemizi sağlayacak bilgiler de vardır.

Bir ortam içerisinde hareket eden ses dalgasının özellikleri, ortamın özellikleri değişmeden değişikliğe uğramaz. Yüksek frekanslı bir ses dalgası durağan bir yüzeye çarparsa, bu yüzeyden yansıyan ses dalgası dokuya gönderilen ses dalgasının frekans ve dalga boyuna sahiptir. Ancak dalgayı yansıtan yüzey hareket halinde ise yansıyan dalganın frekansında değişiklik oluşur. Hareket eden enerji kaynağının algılayıcı sistemine yaklaşırken üretilen enerjinin frekansı artar, uzaklaşırken azalır. Ses frekansının harekete bağlı değişimine Doppler kayması (şifti) denir. Frekanstaki değişim dalgayı yansıtan yüzeyin hızıyla doğru orantılıdır ki bu değişim Doppler etkisi olarak adlandırılır. Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi ile tanımlanmıştır [26].

Doppler kayması şu formülle gösterilir:

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

ΔF =Doppler kayma frekansı,

V = Kaynağın hızı,

$\cos Q$ = Doppler açısının kosinüsü,

c = Sesin dokudaki ortalama hızı (1540 m/sn),

f_0 = Gönderilen US dalgasının frekansı.

Doppler denkleminde dikkati çeken en önemli parametre “Q” açısıdır. Bu açı, akımın yönü ile ultrases demeti arasındaki açıdır. Kosinüs değeri olarak hesaplanan bu açı 90 dereceye yaklaştıkça Doppler kayması küçülecek, 90 derecede sıfırlanacaktır. Klinikte kullanılan Doppler frekans kaymaları duyulabilir frekanslardadır (0,2-15KHz). İşitilebilen bu ses, kişi tarafından duyularak analizedilebilir ve tecrübe ile pek çok akım karakteristiği tanımlanabilir.

60 derecenin üzerindeki açılar için Doppler açısının kosinüsü daha büyük oranda değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi için Doppler ölçümlerinin 60 derecenin altında yapılması gerekir. 60 derecenin üzerinde, Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler, $\cos Q$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük yanlışlıklara neden olabilir [26].

Klinikte Doppler ultrasonografinin sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi birkaç başka uygulaması vardır.

2.1.5.4.1. Sürekli Dalga (Continuous Wave=CW) Doppler

Bu yöntemde, prob birbirine küçük bir açıyla bakan komşu iki kristalden yapılmıştır. Kristallerden biri sürekli ses dalgası üretirken diğeri sürekli dinleme yapar. Tüm hareketli yansıtıcıların Doppler kayması toplanır. Frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen, ses dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel çözünürlüğün olmaması, yani sesin geldiği yerin saptanamaması önemli bir dezavantajdır. Yüksek frekanslı sürekli dalga Doppler problar, düşük frekanslılara göre daha duyarlıdır ve “aliasing” oluşmaz. Kulak, duyarlı bir ses ayırıcısı olduğundan renkli Doppler cihazlarında hoparlörler halen kullanılmaktadır [26].

2.1.5.4.2. Spektral (Pulsed Wave=PW) Doppler

Puls-yankı tekniğindeki gibi hem verici, hem alıcı olarak çalışan bir çevirici vardır. B-mod görüntü üzerinde örnekleme alanı belirlenerek işaretlenir. Ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İşlemci geri dönen ses dalgasındaki Doppler kaymasını saptar. Faz değişikliğinden hareketin yönünü, frekans değişikliğinden hareketin hızını hesaplar ve gösterir [26, 34].

Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı, monitörde B mod görüntüsünün yanında hız (cm/sn) – zaman ya da frekans (kHz)- zaman grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Pratikte hız- zaman grafiği tercih edilir. Spektral incelemede, monitörde spektral analiz yanında B-mod görüntüsü de bulunduğundan kan damarlarının daralma, trombüs, aterosklerotik plak gibi patomorfolojik özellikleri hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Ayrıca B mod görüntülerle gösterilemeyecek kadar küçük damarlarda akım ölçülebilir ve vasküler daralmalar daha duyarlı bir şekilde saptanabilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve st tarafı ile belirlenir.

eviriciden uzaklaşan akım çizginin üstünde, yaklaşan akım ise altında gösterilir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir [34].

CW Doppler’de sürekli dalga formunda gönderilip, yansıyanlar sürekli dinlenirken, PW Doppler’de kısa süreli pulslar şeklinde gönderilen ses enerjisi suskunluk zamanlarında dinlenerek değerlendirilir. Böylece ilkinde alıcı ve verici olmak üzere iki çeviriciye ihtiyaç varken ikincide tek verici hem alıcı hem de verici olarak görev yapabilmektedir [34].

2.1.5.4.2.1. Renkli Doppler

Radyolojik uygulamalarda en sık kullanılan Doppler yöntemi renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS). Bu sistemde, Doppler lmnden elde edilen akım bilgisi, B-mod görüntü ile birlikte gösterilir. Renkli görüntüde her piksel için akım hızının belirlenmesi, özel sinyal işleme devreleri ile gerçekleşir. Bunlardan en sık kullanılanı korelasyon dedektörleridir. Dokuya paketler halinde gönderilen ses demetleri, seçilmiş birden fazla hedeften geri döner, bunların her biri için hesaplanan Doppler kaymaları bilgisayarda başka değerlere ve başka renk kodlarına atanır. Sinyal fazı hareketin varlığı ve yönü, sinyal frekansındaki değişiklikler ise hedefin hızı hakkında bilgi verir. Görüntüde izlenen renkler akımın yönünü yansıtmaktadır. eviriciden uzaklaşan akımlar bir renkte, yaklaşan akımlar ise başka bir renkte görüntülenir, karmaşık hareketler ara renkleri ve mozaikleri meydana getirir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir [27, 34].

2.1.5.4.2.2. Power Doppler

Elde edilen Doppler sinyallerinin şiddetini renk bilgisi olarak gösteren bir yöntemdir. İlk yıllarda amplitüd-kodlama renkli Doppler, US anjiyografi gibi çeşitli isimler kullanılmış olsa da günümüzde Power Doppler Ultrasonografi ismi tercih edilmektedir.

RDUS’de görüntüyü oluşturan temel prensip Doppler kayması iken Power Doppler’de sinyalin gücüdür. Power Doppler ultrasonda eko sinyalinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla çevirici arasında kalan dokuların zayıflamasına bağlıdır. Derinlik arttıkça alınan sinyalin şiddeti düşer ve duyarlılığı azalır. Kodlama genellikle kırmızı renk kullanılarak yapılır. Sinyallerin gücü renkte parlaklık ve sönüklük olarak görülür. Yüksek sinyal şiddetinde renk sarıya doğru açılırken düşük şiddetli sinyaller koyu kırmızı olarak görüntülenir [34].

Power Doppler inceleme, spektral Doppler ve renkli Doppler uygulamalarından başka olarak akım yönü ve hız bilgilerini içermez. Yalnızca akım olan alan ve akım olmayan alan ayrımını yapar. Doppler açısına bağımlı olmadığından aliasing artefaktı oluşmaz, ayrıca gürültü (noise) daha azdır. Gürültünün daha az olması nedeniyle düşük akımlara duyarlılığı renkli Doppler ultrasonografinin yaklaşık 3-5 katıdır. Özellikle darlık ve geri kaçışların daha iyi gösterilmesinde, tümöral neovaskülarizasyona bağlı yavaş akımın gösterilmesinde, renal transplantların izleminde, normal böbrek damarlanmasında perfüzyon ve kortikal akımların gösterilmesinde faydalıdır. Ancak Doppler bilgileri daha uzun sürede elde edildiğinden harekete karşı daha hassastır. Nefesini tutmayan hastalarda, kalp, akciğer ve büyük damar komşulukları gibi doku hareketlerinin yoğun olduğu bölgelerde faydası sınırlıdır [34].

2.1.5.6. Shear Wave Elastografi İncelemesi

Doku elastisitesi, birtakım patolojik süreçler sonunda değişikliğe uğrayabilmektedir [35]. Palpasyon ile lezyon yerinin tahmin edilmeye çalışılması, hala kullanılan bir yöntemdir. Sonuç olarak, US elastografinin etkinliğinin araştırılması, aktif bir saha olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu doğrultuda, klinik olarak kullanılabilen iki farklı yaklaşım ile doku elastikiyeti ölçülebilmektedir. İlk yaklaşımda, manuel kompresyon uygulanarak, doku elastikiyeti hakkında fikir sahibi olunması söz konusudur. Literatürde sıklıkla karaciğer fibrozisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yaygın olarak

kullanılsa da tekrarlanabilirliğinin ve derin organlara ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması nedeni ile önemli kısıtlılıkları mevcuttur [36-40]

İkinci yaklaşımda, prob tarafından üretilen “shear wave” olarak adlandırılan makaslama dalgalarının velositesi ile değerlendirilmek istenen doku hakkında tahmini bir elastikiyet değeri elde edilmektedir. Bu bağlamda, 3 farklı teknik uygulanmaktadır.

2.1.5.6.1. Transient Elastografi (TE)

Bu yöntemde deri yüzeyinde piston gibi hareket eden ultrason probu cilt üzerinden dokuya eksternal mekanik impuls uygulayarak shear dalgalarının oluşumuna neden olur. Oluşan shear dalgalarının hızı M-Mod’ dakine benzer bir şekilde belirlenir.

Karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılmaktadır. Ayrıca karaciğer kitlelerini değerlendirmede de kullanılabilmektedir[40].

2.1.5.6.2. Shear wave Elastografi (SWE)

USG probu içerisindeki transducer aracılığı ile oluşturulan, geçici mekanik itici dalgaların kullanıldığı, yeni bir yöntemdir. Oluşan makaslama dalgaları, çok hızlı görüntüleme sekansları aracılığı ile kantitatif elastikiyet haritası oluşturulmak üzere aynı transducer tarafından algılanmaktadır [18].

Bu yöntem ile elastikiyetin uzaysal varyasyonları B-Mod aracılığı ile görüntülenip kaydedilebilmektedir. SWE ile ilgili bazı özellikler tariflenmektedir. Bu özellikler ile doku elastikiyetinin kantitatif değerlendirilmesi m/sn ile ifade edilebilmekte, doku sertliğinin uzaysal heterojenitesi değerlendirilebilmekte ve doku lezyon elastikiyet oranı saptanabilmektedir [41].

2.1.5.6.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

ARFI doku sertliğini shear wave dalgalarından yararlanarak ölçen yeni bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Virtual touch tissue imaging ve virtual touch tissue quantification olmak üzere iki farklı uygulaması bulunmaktadır [24]. ARFI teknolojisi üç farklı basamaktan oluşmaktadır:

Birincisi, temel B-mod sonografik referans görüntülemesidir. Bu dokuya puls göndermeden dokunun relaks haldeki temel yapısı hakkında bize B-mod görüntüsü sağlar.

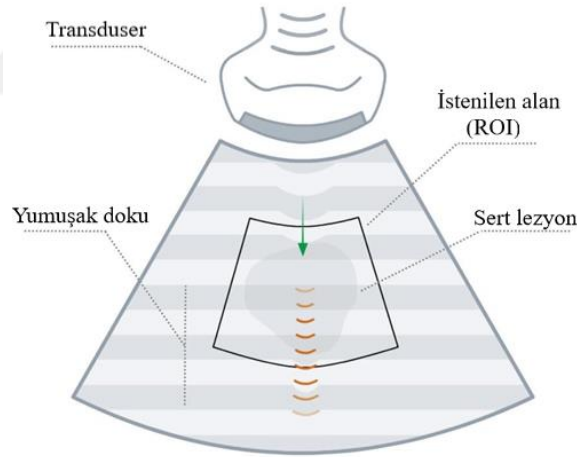
İkincisi, dokudan geçen kısa (yaklaşık olarak 100 mikrosaniye) akustik itiş

pulsundan (acoustic push pulse) oluşmaktadır. Dokudan geçen bu puls mekanik etki ile dokuda bir miktar yer değişikliğine neden olmaktadır. Bu dokunun özelliğine göre yaklaşık olarak 1 ila 20 mikron arasında değişmektedir. Bu esnek dokularda daha fazla iken, sert dokularda daha azdır ya da hiç değişiklik olmamaktadır. Bu itiş pulsu dokudan geçtikten sonra doku kendi orijinal relaks konfigrasyonuna geri dönmektedir.

Konvansiyonel sonografik ses demetleri kısa bir zaman intervali (yaklaşık olarak birkaç milisaniye) içerisinde uygulanmaktadır. Bu ses demetleri referans yani başlangıçtaki görüntü ile itiş pulsu gönderildikten sonraki dokuda oluşan yer değişikliği arasındaki fark hakkında bize bilgi sağlamaktadır [42].

2.1.5.6.3.1. Virtual Touch Tissue Imaging (VTI)

Bu yöntem dokunun sertliğine (elastisitesine) göre ilgilenilen bölgede (region of interest-ROI) kalitatif bir gri skala haritası oluşturmaktadır. Bu görüntü dokuya gönderilen akustik itiş pulsunun neden olduğu yer değişikliği ölçülerek oluşturulmaktadır.(Şekil 7)



Şekil 7: Virtual touch tissue imaging çalışma prensibi şematik çizimi: İlgilenilen bölgede (Region of Interest-ROI) elastogram görüntüsü oluşturabilmek için dokuya art arda akustik itiş pulsları (acoustic pushpulses -turuncu) ve ses demeti (yeşilok) gönderilmektedir.[43]

2.1.5.6.3.2. Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ)

Bu yöntemde kalitatif görüntülemeye ek olarak shear wave hız değerleri sayısal olarak ölçülmektedir.

Genellikle shear wave hızları sert yani daha az elastik dokularda daha hızlıdır.

Shear wave akustik itiş pulsu tarafından indüklenen dokudaki değişikliğe dik bir şekilde oluşmaktadır. Bu olay tıpkı göle düşen taşın etrafında oluşturduğu dalgalara benzetilebilir. Konvansiyonel ultrason dalgalarının aksine shear wave direkt transduser tarafından algılanmaz. Ek olarak, shear wave konvansiyonel ultrason dalgalarına nazaran 10,000 kat daha hızlı bir şekilde attenüasyona uğramaktadır. Ve bu, ölçümü daha duyarlı hale getirmektedir. Doku içerisinde yayılan shear wave gönderilen ultrasonografik ses demeti ile ölçülebilir. Ölçüm yapılacak anatomik bölge (region of interest-ROI) konvansiyonel ultrasonografik görüntüleme ile belirlenir. Akustik itici puls ölçüm yapılacak bölgenin lateraline gönderilir ve ölçüm yapılacak bölgede shear wave oluşturulur. Ultrasonografik ses demeti sonografik dalga boylarının $1/100$ 'ünden büyük dalga boylarına sensitif olup dokuya itiş pulsun trasesinden gönderilmektedir. Bu ses demetleri shear wave'ler tespit edilinceye kadar kontinyu olarak iletilmektedir. Shear wave'lerin oluşumu ile pikinin tespiti arasındaki zaman shear wave hızını (SWV) ölçmede kullanılır. Tanımlanan hız (shear wave velocity-SWV) istenilen bölgeden birçok ölçümün yapılması ile elde edilir [25].

2.1.5.6.3.3. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ)

ARFI tabanlı görüntüleme ve kuantifikasyonun kombine edilmesiyle oluşturulan bir SWE yöntemidir. Kullanıcıya kalitatif ve nicel sertlik görüntüleme haritasını tek bir ekranda sunar.

Bu sistemde kullanıcı tarafından belirlenen ROI'de görüntü, 256 alıcı çizgisi bulunan bir pulse sekansı ile oluşturulur. Her bir ışın çizgisi için, sistem bir gürültü seviyesi tahmini yapmakta, bir dizi referans vektörü toplamakta ve daha sonra ARFI uygulanması ve göreceli olarak çok sayıda referans vektörü edinmesi talimatı verilmektedir. Bu sıralama, tek bir konum için gerçekleşir ve ışın yönü boyunca her derinlik seviyesi için shear wave yayılım süresinin tahminini verir. Renki bir shear wave haritası üretmek için , yukarıdaki sıralama ROI'deki tüm çizgiler için tekrarlanır [43].

VTQ ve VTIQ doku sertliğini m/sn cinsinden ölçerek doku elastisitesi hakkında kanitatif bilgi sağlayan ARFI tabanlı elastografi sistemleridir. VTIQ küçük ROI ile daha küçük dokuların elastisitesinin değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca oluşturulan elastografi haritası ve shear wave haritalarıyla dokudaki en sert noktanın belirlenmesinde doğruluk oranını artırmaktadır [44].

2.2. TİROID BEZİ

2.2.1.Tarihçe

Tarihte ilk defa tiroid bezine girişimi Egina'h Paulus gerçekleştirmiştir. Milattan önce Bağdatlı ve Endülüslü hekimler tiroid bezi ve hastalıkları konusunda otuzun üzerinde yazılı eser bırakmışlardır. 19. yüzyıla kadar, yetersiz patoloji bilgisi ve cerrahi teknik nedeni ile tiroid hastalarının tanı ve tedavisinde büyük bir ilerleme görülmemiştir. Tıp literatüründe ilk büyük eser 1878 yılında Kocher tarafından yazılmıştır. Tiroid hastalıklarının semptomları, tanı yöntemi ve tedavisi için, Halsten önemli çalışmalar yapmış ve bu konuda değerli eserler bırakmıştır [45].

Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri "sarkomatöz dejenerasyon" olarak isimlendirilmiştir. İlk olarak 1862 yılında Paris'te "Gosselin" tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 19. yüzyılda tiroid kanserleri arasındaki farklılıklar anlaşılmış ve tiroid kanserinde differansiyasyona dikkat çekilmiştir. 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf ganglion metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi, tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır [45].

1928 yılında Alman patolog Wegelin endemik guatr bölgelerinde tiroid kanserine daha fazla rastladığını bildirmiştir [45].

2.2.2.Tiroid Bezi Embriyolojisi

En erken gelişen glandüler yapı olan tiroid, gestasyonun 16-17'inci gününde 2 mm'lik embriyoda foregut döşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu medial (primer) divertikül, birinci çift faringeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid, üç primordial taslaktan gelişir; medial taslak, faringeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü faringeal poşun kaudal kısmından gelişmektedir [46].

Medial (primer) divertikül tiroglossal kanalla farinkse bağlıdır. Kanal, 6. haftada solid bir sap halini alıp dağılır. Epitel kaldığı takdirde tiroglossal kanal kisti, fistülü veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Tiroglossal kanal dokusu sebat edebilir veya dil kökü ile tiroid arasında herhangi bir yerde tiroid dokusuna dönüşebilir. Distal uç sebat ettiğinde piramidal lob halini alır [46].

Endodermal cep, kaudal göç sırasında 4. faringeal poştan gelen ultimabrankial cisimciklerle birleşir. Medial tiroid kütlesi aşağıya ve yana doğru gelişerek iki lob halini

alır. Tiroglossal kanalın atrofiye uğramasıyla serbest kalır ve geliştirmekte olan kalbin aşağıya doğru çekmesiyle, yaklaşık gestasyonun 7. haftasında boyundaki son yerini alır. Lateral taslakların 4. faringeal poşla bağlantıları kaybolur ve geliştirmekte olan medial loblarla sarılıdır. 8-9 haftalık embriyoda tiroidin son şeklini aldığı görülür. İnsandaki bu lateral taslaklar muhtemelen kalsitonin sekresyonundan sorumlu tutulan parafoliküler veya "C" hücrelerinin kaynağıdır [46].

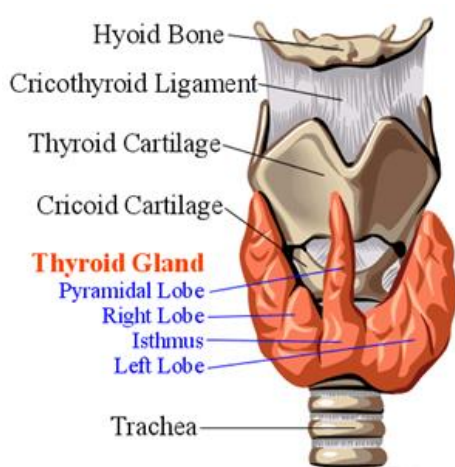
Gestasyonun 11-12. haftalarında follikül formasyonu görülür ve iyot konsantrasyonu ile hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinde TSH (tirotropin) identifiye edilir [46].

Birçok doku veya organlar, embriyolojik gelişmeleri esnasında tiroid bezinden geçip aşağıya doğru indiklerinden mediastinum, perikard, kalp veya diafragma gibi ektopik odaklara tiroid dokusunu taşıyabilirler. Bu ektopik tiroid dokularında nadiren kist veya tümörler gelişebilmektedir [46, 47].

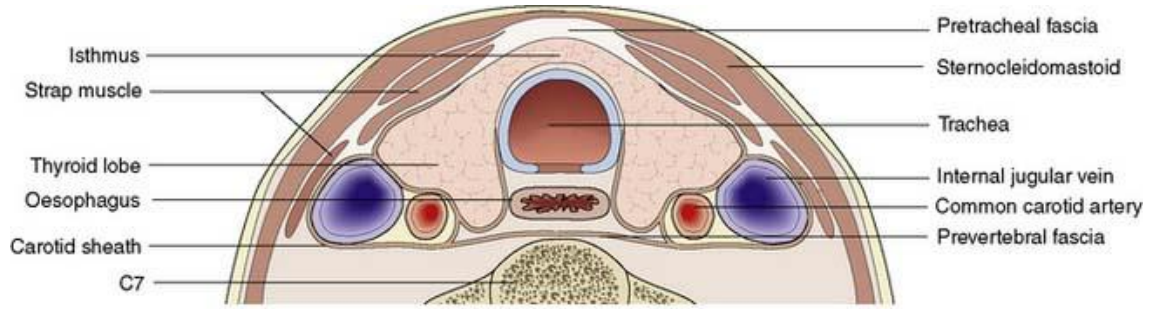
2.2.3. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi çoğunlukla iki yan lob ve önde yan lobları birbirine bağlayan istmus parçası olmak üzere üç parçadan meydana gelir. Bazı vakalarda (%25-30) piramidal lob denilen dördüncü parçası da bulunabilir. Piramidal lob istmustan yukarıya doğru uzanan dar bir parça olup, şekil ve uzunluğu şahsa göre çok değişiktir (Şekil 8). İstmus trakea'nın önünde 3. ve 4. kıkırdak halkaları yüksekliğinde bulunur, bazen 2. hatta 1. trakeal halkaya kadar çıkar. Çok az vakada istmus parçası bulunmayabilir [48].

Tiroid bezinin anteriorunda sternotiroid, omohyoid, sternohyoid ve sternokleidomastoid kaslarından oluşan "strap" kasları bulunur (Şekil 9).

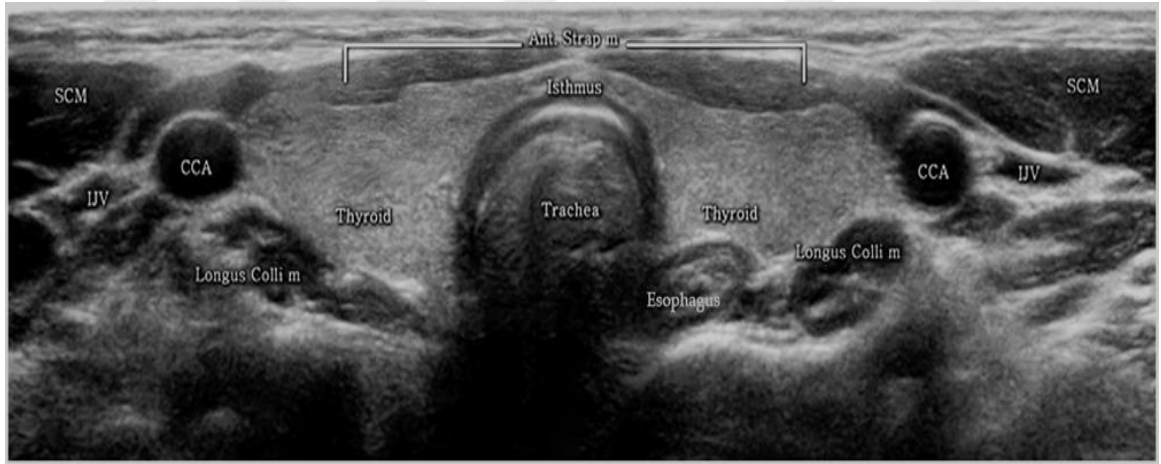


Şekil 8: Piramidal Lob [49]



Şekil 9: Tiroid bezi transvers kesitsel anatomisi [49]

Sternohyoid ve omohyoid kasları ultrasonda (US) bezin anteriorunda ince, hipoekoik bantlar şeklinde görülür. Sternokleidomastoid kası ise bezin anterior ve lateralinde uzanan daha büyük oval şekilli bant olarak izlenir. Bezin posterolateral komşuluğunda ana karotid arter, internal juguler ven ve vagus sinirini içeren karotid kılıfı ve longus koli kası bulunur. Longus koli kası servikal vertebra komşuluğunda hipoekoik üçgen bir yapı şeklinde görünür (Resim 1).



Resim 1: Tiroid bezi sonografik anatomi [50]

Bezin medial komşuluğunda larinks, trakea, farinksin inferior konstrüktörü ve özefagus bulunur. Aslında bir orta hat yapısı olan özefagus, trakeanın solunda bulunabilir. Her bir lobun posterior kenarı, süperior ve inferior paratiroid bezlerle ve süperior ve inferior tiroid arter anastomozları ile ilişkilidir [49].

Tiroid bezi dış ve iç olmak üzere iki kapsülle sarılmıştır. Dış kapsül boyun orta fassia'sının bir parçasıdır. İç kapsül bezin kendine mahsus bir kapsülü olup, bezin içerisine verdiği uzantılar ile bez dokusuna sıkıca yapışmıştır. İki kapsül arasında bağ dokusu uzantıları bulunan dar bir aralık vardır. Ayrıca yan lobların arka iç yüzlerinde iki kapsül arasında Paratiroid bezler ve Nervus Laryngeus inferior (Recurrents) bulunmaktadır [48].

Tiroid bezinin boyut ve şekli kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha büyük olmak üzere cinsiyet, yaş ve vücut yüzey alanı ile değişiklik gösterir. Uzun bireylerde lateral loblar longitudinal şekilde uzanım gösterirken, boyu kısa bireylerde bez daha oval şekillidir. Dolayısıyla bez normal boyutları geniş aralıkta varyasyon gösterir. Lobların boyutları normalde birbirine eşittir. Yenidoğanda bez 18-20 mm uzunluğunda 8-9 mm anteroposterior (AP) kalınlığındadır. Bir yaşında ortalama uzunluk 25 mm, ortalama AP boyut 12-15 mm'dir [51]. Normal erişkin tiroidinin ise longitudinal boyutu 40-60 mm, AP boyutu 20-30 mm ve genişliği 15-20 mm'dir [52]. İsthmusun ortalama kalınlığı 4-6 mm'dir, 10 mm'den geniş isthmus normalden büyük olarak kabul edilebilir.

Loblar arası asimetri nedeniyle gland büyüklüğünü tespit etmede AP çap daha güvenlidir. İki santimetreden büyük AP çap, büyük olarak kabul edilmelidir [53, 54].

Yenidoğanda ortalama 1.5 gr ağırlığında olup 16 yaşına kadar büyüme gösterir. Erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığına ulaşır. Kadınlarda daha ağırdır. Ayrıca menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir [55].

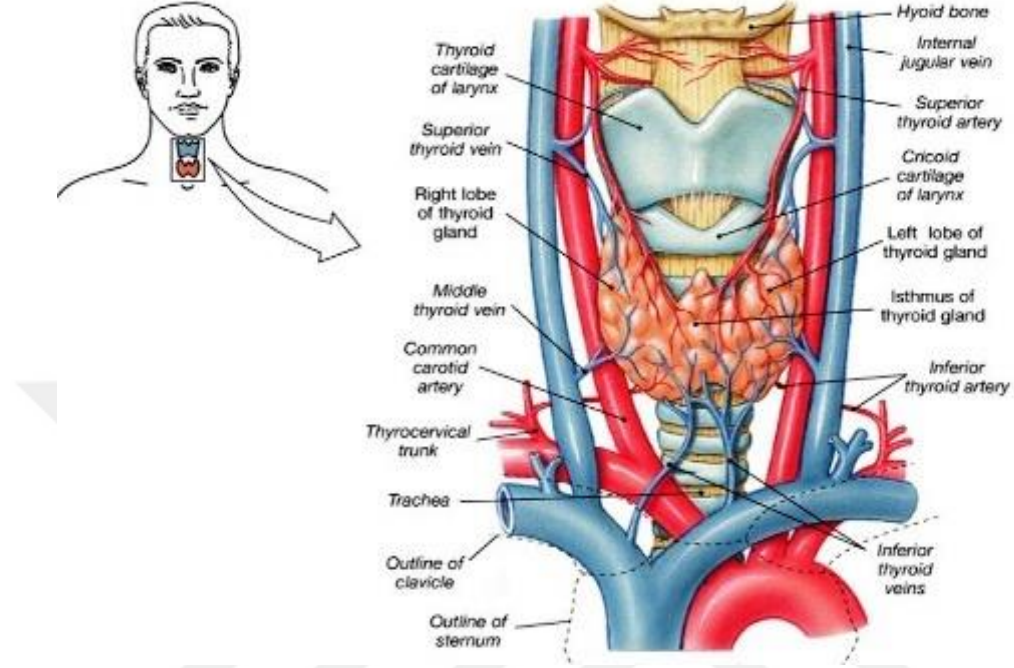
2.2.3.1. Tiroid bezinin arterleri

Tiroid bezi arterlerden çok zengindir. Arteria (A.) thyreoidea superior (A. Carotis externa'nın dalı) bezin üst ucuna sokulur. A. thyreoidea inferior (A. Subclavia'dan çıkan truncus thyreocervicalis'in bir dalı) bezin arka-iç yüzünün alt kısmında bez dokusuna sokulur [48]. Bu damarlar kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. A. thyroidea ima %10 oranında bulunur bazen arcus aortadan veya truncus brachiocefalicus' tan çıkar [56]. (Resim 4)

2.2.3.2. Tiroid bezinin venleri

Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağ kanı vena (v.) thyroidea superior, v. thyroidea media, v. thyroidea inferior'a drene eder. V.thyroidea superior ve

v. thyroidea media v. jugularis interna'ya, v. thyroidea inferior ise v. brachiocefalica' ya açılır (Şekil 10) [56].



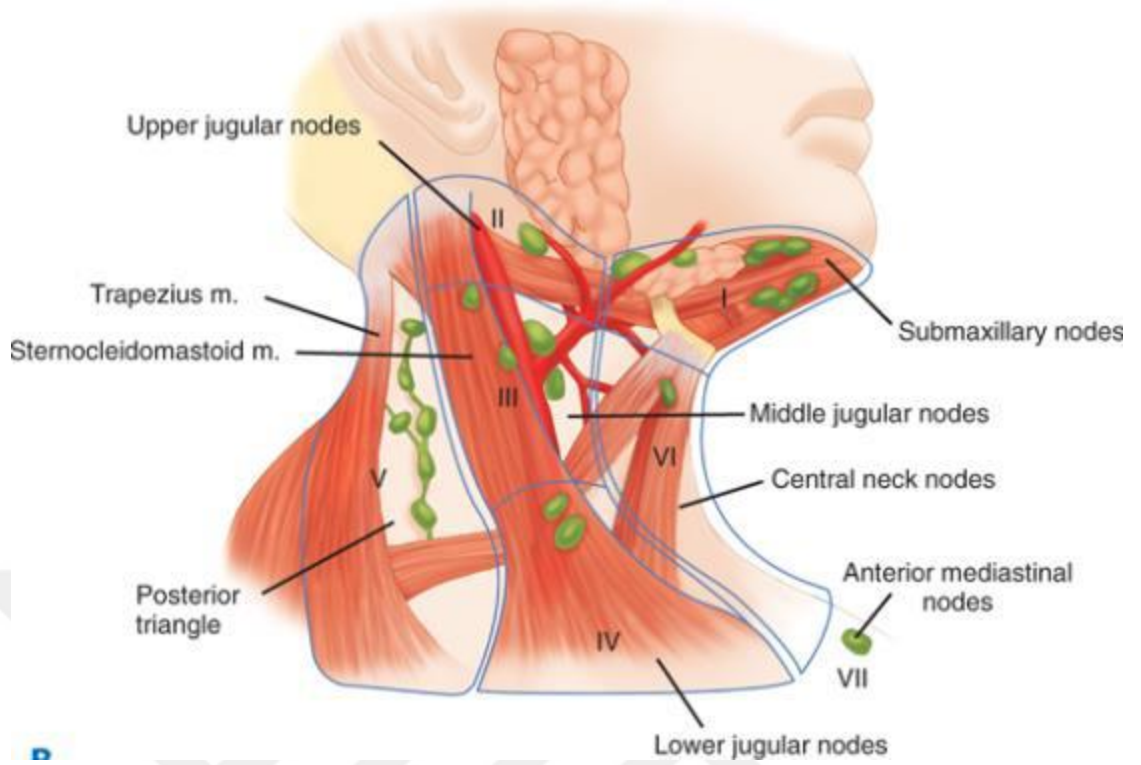
Şekil 10: Tiroid bezi arter ve venleri [57]

2.2.3.3. Tiroid bezinin sinirleri

Tiroid bezi parasempatik sinir liflerini Nervus Vagustan alır. Simpatik sinir lifleri boyun simpatik ganglionlarından arterleri izleyerek beze gelirler. Simpatik liflerin çıkış merkezleri centrum ciliospinale'de bulunurlar [48].

2.2.3.4. Tiroid bezinin lenfatikleri

Tiroid bezi yaygın lenfatik ağı sahiptir. Her iki tiroid lobuna isthmus ile bağlı olan intraglandüler lenfatik damarlar; pretiroidal yapıları ve lenf bezlerini drene ederler. Pretrakeal, paratrakeal, özefageal, üst, orta, alt jugüler, peritiroidal, süperior mediastinal, retrofarengeal olarak rejyonel lenf bezleri mevcuttur. Bu lenf bezleri 7 düzeyde sınıflandırılabilir (Şekil 11). İki kartois kılıfı arasında kalan bezler santral kompartman; damarların lateralinde kalanlar ise lateral kompartman olarak bilinirler. Tiroid kanserleri bu bölgelerden herhangi birine metastaz yapabilir. Santral bezlere metastaz olmaksızın lateral bezlere “skip” metastaz da görülebilmektedir [57].



Şekil 11: Boyundaki lenf bezleri [57]

2.2.4. Tiroid bezi fizyolojisi

2.2.4.1. İyot Metabolizması

Erişkin bir insanın ortalama günlük iyot gereksinimi 0,1 mg'dır. Günlük gerekli olan iyot, ekmek veya tuza katılan katkılardan ya da balık, süt, yumurta gibi besinlerden alınabilir. İyot, mide ve jejunumda hızla iyodüre dönüşür ve kan dolaşımına geçer. İyodür, aktif transport ile tiroid folikül hücresine taşınır. Aslında, tiroid, vücudun içerdiği iyodun %90'dan fazlasını depolar ve plazma iyot kaybının da 1/3'ünden sorumludur. Geriye kalan plazma iyotu böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır [58].

2.2.4.2. Tiroid Hormonunun Sentezi, Salgılanması ve Taşınması

Tiroid hormonunun sentezi birkaç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak iyodür bir intrinsik membran proteini olan Na^+/I^- simporteri aracılığıyla bazal tiroosit membranı boyunca aktif transport ile hücre içine alınır. Daha sonra iyodür, iyota okside olur ve tiroglobulin (4 adet tirozil rezidüsü bulunan bir glikoprotein-Tg) üzerindeki tirozin rezidüleri iyonidasyonla monoiyodotirozin(MIT) ve diiyodotirozin(DIT)'e dönüşür. Her iki işlem de tiroid peroksidaz ile katalize edilir. Ardından 2 adet DIT molekülü

birleşerek tetraiyodotirosin (T₄)'i ve/veya bir DIT bir MIT molekülü birleşerek 3.5.3'-triiyodotironin (T₃) ya da reverse 3,3',5'-triiyodotironin (rT₃)'i oluşturur. Son adımda ise tiroid stimüle edici hormon [4] uyarımı ile birlikte Tg serbest iyodotironinler(T₄ ve T₃) ve MIT ve DIT'leri salıvermek üzere hidrolize olur.

Ötiroid haldeyken T₄ sadece tiroid bezinde üretilir ve salgılanır ancak total T₃'ün sadece %20'si tiroide üretilir. T₃'ün büyük bir bölümü karaciğer, kaslar, böbrek ve ön hipofizde T₄'ün periferik deiyodinasyonu sonucunda üretilir. T₄'ün bir kısmı, T₄'ün iç halkasının deiyodinasyonu ile metabolik olarak inaktif olan rT₃'e dönüşür. Tiroid hormonları kanda tiroksin-bağlayıcı globülin (TBG), tiroksin-bağlayıcı prealbümin (TBPA) ve albümin gibi proteinlere bağlanarak taşınır. Tiroid hormonlarının sadece %0,02'si serbesttir ve bu kısım fizyolojik olarak aktiftir. T₃ plazmada taşınırken proteinlere T₄'den daha gevşek bağlanır ve bu nedenle dokulara daha hızlı geçer. T₃'ün yarılanma süresi 1 günken T₄'ün yarılanma süresi yaklaşık 7 gündür.

Tiroid hormonlarının salgılanması hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından kontrol edilir. Hipotalamus'tan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınır, portovenöz sistemle hipofize gelir ve hipofizi TSH sekresyonu için uyarır. TSH iyodun tutulmasına, sekresyonuna ve tiroid hormonlarının salınmasına aracılık etmekle birlikte tiroid bezinin selülarite ve vaskülaritesini de arttırmaktadır. TSH reseptörleri G-protein reseptör ailesinden olup, yedi transmembran bağlanma alanına sahiptir. Sinyal yollarında cAMP'yi kullanır. Hipofiz bezinin TSH salgılaması da T₄ ve T₃'ün negatif feedback etkisiyle kontrol edilir. Hipofizin T₄'ü T₃'e dönüştürebilme yeteneği de olduğu için T₃'ün feedback mekanizmasında daha etkili olduğu düşünülmektedir. T₃, aynı zamanda TRH salınımı da baskılar.

Tiroid bezi, işlevini hormonal kontrolden bağımsız olarak değiştirebilmesine imkân sağlayan otoregülasyon özelliğine de sahiptir. Düşük iyodür alımına uyum sağlamak adına T₄ yerine T₃ sentezlenerek salgılanan hormonun etkinliği artırılır. İyot fazlalığında ise iyodür transportu, peroksid üretimi, sentezi ve tiroid hormonlarının salgılanması baskılanır. Fazla miktarda iyodür varlığında önce organifikasyonda artış meydana gelir, ardından ise baskılanmaya neden olur ve bu olguya Wolff-Chaikoff etkisi denir. Epinefrin ve human koryonik gonadotropin (hCG) tiroid hormon üretimini uyarır, bu nedenle gebelik sırasında veya mol hidatiform gibi jinekolojik malignitelerde

yüksek tiroid hormon düzeyi saptanır. Glukokortikoidler ise tiroid hormonu üretimini baskılar [58].

2.2.4.3. Tiroid Hormonunun Fonksiyonu

Serbest tiroid hormonu difüzyon veya özgül taşıyıcılarla hücre membranına girer ve özgül proteinlere bağlanarak nükleer membrana taşınır. T₄, T₃'e deiyodine olur ve aktif transport yoluyla çekirdeğe girerek burada tiroid hormon reseptörlerine bağlanır. T₃ reseptörü; glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler, D vitamini ve retinoik asidin nükleer reseptörüyle aynıdır. İnsanlarda 3. ve 17. kromozomlar üzerinde yerleşen iki tip T₃ reseptör geni (α ve β) vardır. Tiroid reseptör ekspresyonu tiroid hormonlarının periferik konsantrasyonuna bağlıdır ve dokuya özgüdür. Örneğin α formu merkezi sinir sisteminde fazlayken, β formu karaciğerde bolca bulunur. Tiroid hormonunun reseptöre bağlanması hormona duyarlı özgül genlerin transkripsiyon ve translasyonuna yol açar.

Tiroid hormonları vücuttaki hemen hemen her sistemi etkiler. Fetüsün beyin gelişiminde ve iskelet olgunlaşmasında önem taşır. T₃ oksijen tüketimini, bazal metabolik hızı ve dokulardaki Na⁺/K⁺ ATPazın uyarılmasıyla sıcaklık üretimini arttırmaktadır. Ayrıca kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki yaratır. Miyokardiyal resptörler azalır ve katekolaminlerin etkisi güçlenir. Tiroid hormonları aynı zamanda beyin solunum merkezindeki normal hipoksik ve hiperkapnik dürtünün sürdürülmesinde de sorumludur. Gastronintestinal motiliteyi artırır, kemik ve protein yapım-yıkımını ve kas kasılması ve gevşemesi hızını artırır. Glikojenoliz, hepatik glukoneogenez, intestinal glikoz emilimi, kolesterol ve degradasyonunu artırır[58].

2.2.5. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.2.5.1. Benign Hastalıkları

2.2.5.1.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidi genellikle tiroid bezindeki üretim azalmasından, nadir olarak da periferde aktivite yeterizliğinden kaynaklanabilir. Gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidinin nedeni çoğunlukla yetersiz iyot alımıyken, gelişmiş ülkelerde sebep Hashimoto tiroiditi, aşırı radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi ablasyondur. Kardiyak bir antiaritmik olan amiodarona bağlı olarak da hipotiroidizm gelişebilir. Hipotiroidizmin nadir diğer sebepleri arasında tiroid peroksidaz ve tiroglobulin üretiminde defekt

olankalitsal tiroid hormon sentezi bozuklukları sayılabilir. Santral sinir sistemi anormallikleri de hormon salınmasını etkileyerek santral kaynaklı hipotiroidiye yol açar.

2.2.5.1.1.1. Endemik Guatr

İyot eksikliği endemik guatr adı verilen ve önlenebilir bir hastalığa yol açar. Hastalığın prevalansı geç çocukluk çağında artar, pubertede pik yapar. Erişkin çağına ulaşıldığında guatr gelişimi azalır fakat kadınlarda risk daha fazladır. Kronik olarak yetersiz iyot alımı sonucu T4 ve T3 üretimi azalır. Bu durum iyodun tiroid klirensinde tedrici bir artışa ve renal atılda azalmaya neden olur. T4'e oranla T3 üretimi daha fazla artar ve T4'ün T3'e periferik dönüşümünde artış meydana gelir. Şiddetli olgularda serum T4 ve T3 konsantrasyonlarında azalma ve serum TSH düzeylerinde artış meydana gelir. İyot eksikliğine yanıt olarak sıklıkla difüz tiroid bezi büyümesi görülür [59].

2.2.5.1.1.2. Radyoterapi Sonrası Hipotiroidizm

10 mCi'den daha fazla doz alan hastaların %50-70'nin klinik olarak hipotiroid hale gelmesi izlenebilir. Mediasten yerleşimli lenfomalar veya baş boyun kanserleri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda da subklinik hipotiroidizm gözlenebilir [60].

2.2.5.1.1.3. Cerrahi Sonrası Hipotiroidizm

Subtotal veya total tiroidektomi etkin olarak postoperatif hipotiroidi oluşturur. Postoperatif kalıcı hipotiroidi insidansı cerraha ve gerçekte çıkarılan tiroid dokusunun miktarına bağlıdır. Operasyon sonrası hipotiroidi oluşumunu anti-tiroid ilaç uygulanması, diyetle iyot varlığı ve kalan dokunun lenfositik infiltrasyonu durumları da etki etmektedir [61].

2.2.5.1.1.4. Farmakolojik Hipotiroidizm

Sitokinler(İnterferon α , interlekin-2), lityum, amiaodarone ve antiroid ilaçlar (karbimazol, metimazol, propiltiyourasil) hipotiroidizme neden olan farmakolojik ajanlardandır.

2.2.5.1.2. Tiroiditler

2.2.5.1.2.1. Akut Süpüratif Tiroidit

Genellikle üst solunum yollarının şiddetli piyogenik enfeksiyonlarını takiben oluşan ve nadir görülen bir tiroidit tipidir. Tek taraflı ve şiddetli ağrı ile prezente olur. Abse drenajı ve antibiyoterapi ile tedavi edilirler [62].

2.2.5.1.2.2. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi erişkinlerde major hipotirodizm nedenlerinden birisidir. Kompleks bir immün yanıt sonrasında foliküler hücrelerin bazal membranlarında immün kompleks ve kompleman oluşumu gerçekleşir. Kompleman fiksasyonu T3 ve T4 üretimini bozan tiroid hücre fonksiyon değişikliğine yol açar. Bu hücresel reaksiyonlar, folikül sayısı ve etkinliğinde azalmaya yol açan lenfosit infiltrasyonu ve bunun sonucunda da fibroze neden olur. Bu reaksiyonlar devam ederken TSH bloke edici antikorlar saptanabilir. Sonuçta TSH bloke edici antikorlar oluşan hastalarda hipotirodizm klinik tablosu oluşur [63].

2.2.5.1.2.3. Subakut Tiroidit

Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülen bu tiroidit tipinin ortalama görülme yaşı 40'tır. Esas nedeni bilinmemekle beraber viral ya da otoimmün kökenli olabileceği düşünülmektedir. Boyunda diffüz bir şişlik ve ağrıda ani bir artış ile ortaya çıkar. Ateş, kilo kaybı ve ağır halsizlik eşlik edebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yabancı cisim tipinde dev hücreler görülmesi tanı koydurucudur. Steroidler ve adrenokortikotropik hormon ile tedavi sonucunda belirtilerde gerileme görülür [62].

2.2.5.1.2.4. Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi nadir görülen ve tiroidin tümünü tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tiroid bezi oldukça serttir. Trakea, özofagus ve rekürren sinire basıya bağlı olarak ilerleyen hava yolu obstrüksiyonu ve disfaji gelişebilir. Tiroid hormon replasman tedavisi efektif bir tedavi yaklaşımıdır. Trakeal ve özofageal obstrüksiyon varsa belirtileri gidermek adına cerrahi müdahale gerekebilir [62].

2.2.5.1.3. Hipertiroidizm

2.2.5.1.3.1. Graves Hastalığı

Graves Hastalığı hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Hastaların çoğu 20-40 yaş arası kadınlardır. Graves hastalığı patogeneğinde çok çeşitli antikorların foliküler hücrelerdeki TSH reseptörüne bağlanarak tiroid bezini uyarıcı bir sürece yol açtığı gösterilmiştir.

Graves hastalığı olan bireylerde kanlanması artmış, normalden büyük ve bazen nodüler bir tiroid bezi vardır. Bezdeki büyüme diffüz veya asimetrik tarzda olabilir ve kozmetik deformiteye yol açabilir. Hastalığın klasik triadını gözle görülebilir büyümüş tiroid bezi, klinik tirotoksikoz ve ekzoftalmus oluşturur. Saç dökülmesi, miksödem, jinekomasti ve splenomegali klinik bulgulara eşlik edebilir.

Hastalardaki ekzoftalmusun nedeni orbita arkasındaki yağlı fibröz dokunun uyarılmasına bağlı olarak gözün dışa doğru itilmesi olduğu düşünülmektedir. Göz kürelerindeki dışarı doğru bu itilme okülomusküler hareketlerde azalma, oftalmopleji ve diplopiye neden olabilir. Altta yatan durum düzeltilmez ise geç dönemde optik sinir hasarı ve körlük gelişebilir.

Graves hastalığının tanısında diffüz olarak büyümüş tiroid bezi ve tirotoksikoz bulgularının olması hastalığı düşündürür. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tiroid fonksiyon testleri gibi incelemeler yapılabilir.

Graves hastalığının tedavisinde klasik üç yöntem vardır: radyoaktif iyot ile ablasyon, cerrahi ve antitiroid ilaç kullanımı:

Radyonüklid tedaviden önce 3-4 hafta antitiroid ilaçlar kullanılarak hasta ötiroid hale getirilmelidir. Daha sonra ilaçlar kesilerek izotopun (^{131}I) etkin olarak uptake'ine izin verilmelidir. Sıklıkla 8-12 mCi yeterlidir ve kür şansı %90'lardadır. Hastaların çoğunun 8-12 hafta içinde ilaçsız olarak normal tiroid fonksiyonlarına kavuşması beklenir. Radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezinin küçük ve orta derecede büyük olduğu, antitiroid ilaçların etki etmediği hastalarda kullanılması uygundur. Aynı şekilde cerrahi istemeyen, cerrahinin kontraendike olduğu hastalar veya cerrahi ya da medikal tedavi sonrası rekürrens gelişen hastalar tedavi için adaylardır. Gebe ve laktasyon dönemindeki kadınlarda radyoaktif iyot tedavisi kontraendikedir.

Propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazol gibi antitiroid ilaçların esas etkileri, iyodun organifikasyonunun inhibisyonu ve T3 ve T4 oluşturmak üzere

iyodotirozin moleküllerinin birleşmelerinin inhibisyonu üzerinden olur. Aynı zamanda PTU, T4'ün periferde T3'e dönüşümünü de baskılar. Antitiroid ilaçlarla tirotoksikozun kontrolü hızlıca sağlansa da ilaç kesildikten sonra olguların yaklaşık %50'sinde 12-18 ay içinde relaps görülür. Ayrıca ateş, poliarterit, cilt döküntüleri ve daha ciddi olarak granülositopeni ve aplastik anemi gibi yan etkiler açısından yakın izlem gereklidir.

Tirotoksikozun hızlı ve etkin tedavisi cerrahidir. Özellikle oftalmopatisi olan hastalarda total tiroidektomi en ideal cerrahi yöntemdir. Medikal ve radyoaktif iyot tedavisinin başarısız olduğu hastalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. Ayrıca genç hastalar, gebeler, tiroid bezi içinde kuşku kitlesi olan hastalarda da cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Hastalar operasyon öncesinden antitiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirilmeli, artmış olan vaskülariteyi azaltmak için ise 7 gün önce Lugol solüsyonu kullanmaya başlanması gerekmektedir. Hasta preoperatif dönemde uygun tedavi edilmezse, operasyon sırasında oluşabilecek tiroid fırtınası yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Tiroid fırtınası gelişen hastaların tedavisinde hızlı sıvı replasmanı, antitiroid ilaçlar, beta-blokörler, iyot solüsyonları ve steroidler kullanılır [64].

2.2.5.1.3.2. Toksik Nodüler Guatr-Toksik Adenom

Plummer hastalığı olarak da bilinen toksik nodüler guatr, tiroid bezi içinde otonom fonksiyonu olan nodüllerin yer aldığı tiroid bezi patolojisine verilen isimdir.

Tiroid hormonu düzeylerindeki artış, TSH'dan bağımsız olarak gerçekleşir. Kliniği daha hafiftir ve görülme yaşı Graves hastalığına göre daha geçtir. 131I ile tarama yapıldığında bir veya iki artmış fonksiyon gösteren otonom nodüle ek olarak bezin geri kalanında aktivitede azalma görülür. Tedavisi, otonom fonksiyonu olan bölgenin lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi olarak rezeke edilmesidir. Antitiroid ilaçlar belirtileri kontrol edebilir ancak relaps sık görülür. Radyoaktif iyot tedavisi ise Graves hastalığındaki kadar etkili değildir [65].

2.2.5.1.4. Non-toksik Guatr

2.2.5.1.4.1. Multinodüler Guatr

Diffüz ve heterojen büyümüş tiroid bezi multinodüler guatr olarak tanımlanır. Etken genellikle iyot eksikliğidir. Başlangıçta hastalar ötiroiddir ancak tiroid bezi büyüdükçe tiroid hormonlarında artış saptanabilir. Ultrasonografide heterojen yapıda tiroid dokusu saptanır. Soğuk nodüller malignite açısından riskli lezyonlardır.

Multinodüler guatrda karsinom insidansı %5-10 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kuşkulu lezyonlar için cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir [66].

2.2.5.2. Malign Tiroid Hastalıkları

2.2.5.2.1. Papiller Karsinom:

Tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat sık görülür ve ortalama görülme yaşı 30-40'tır. Hastalar çoğunlukla ötiroidtir. Boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitle ile presente olabilirler. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomlar genellikle ileri evre hastalıklar ilişkilidir. Tanı tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile konur. TİİAB ile kanser tanısı konulduktan sonra tam bir boyun ultrasonu ile çevre lenf nodları ve karşı tiroid lobu metastaz açısından değerlendirilmelidir. Tanı anında uzak metastaz sık izlenmez ancak yine de %20'sinde izlenebilir. Papiller tiroid kanseri, en sık akciğerlere uzak metastaz yapar; bunu sırasıyla kemik, karaciğer ve beyin takip eder.

Histolojik olarak papiller karsinomların tanısında karakteristik hücresel ve nükleer özellikler mevcuttur. Hücreler, küboid şekilde, soluk ve bol sitoplazmalıdır. Sıkışık çekirdekler oluklu yapı gösterir ve intranükleer sitoplasmik inklüzyonlar içerir. Bu inklüzyonlar TİİAB'de tanı koydurucudur (Orphan Annie nükleus). Papiller karsinomda multifokalite sık görülür ve mikroskopik incelemede olguların %85 kadarında görülür [67].

Genel olarak papiller tiroid kanserli hastalarda prognoz 10 yıllık yaşam süresince %95'in üzerindedir. Kanıta dayalı tiroid kanser yönetiminde, cerrahi için kontraendikasyon yoksa 1 cm'in üzerindeki primer kanserlerde totale yakın ya da total tiroidektomi önerilmektedir. 2009 ATA kılavuzları ileri (T3 veya T4 evre) papiller tiroid karsinomlarında profilaktik lenf nodu diseksiyonunu önermişlerdir ancak klinik olarak negatif olan küçük (evre T1 veya T2) tümörlerde bu prosedür gerekli değildir [68].

2.2.5.2.2. Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomlar tiroid malignitelerinin %10'unu oluşturur ve sıklıkla iyot eksikliği olan bölgelerde görülürler. Kadınlarda 3 kat daha fazla gözlenir ve ortalama görülme yaşı 50'dir. Tanı anında servikal lenfadenopati %5 civarındadır ancak uzak

metastaz görülebilir. TİİAB foliküler lezyonlar ile foliküler karsinomu birbirinden ayırt edemez bu nedenle tanı koymak zordur.

Foliküler karsinomlar genelde soliter lezyonlardır ve büyük bir kısmı kapsül ile çevrilidir. Histolojik olarak foliküller mevcuttur ancak lümen kolloidden fakirdir. Malignite kapsüler ya da vasküler invazyon varlığı ile tanımlanır. TİİAB sonucunda foliküler lezyon tanısı alan hastalara lobektomi uygulanmalıdır, çünkü bu hastaların en az %80'i foliküler adenoma sahiptir. Total tiroidektomi TİİAB'de atipi izlenen hastalarda, ailede tiroid kanser öyküsü bulunan hastalarda veya radyasyon maruziyeti olan hastalarda uygulanmalıdır. Peroperatif frozen incelemesi tanıda yardımcı değildir.

Foliküler karsinom tanısı almış hastalara total tiroidektomi uygulanmalıdır. Profilaktif lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir. Mortalitesi 10 yılda %15;20 yılda %30'dur [67].

2.2.5.2.3. Hürtle Hücreli Karsinom

Hürtle hücreli karsinomlar tüm tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Bu kanser tipi de foliküler kanserler gibi damar ve kapsül invazyonu ile karakterize olduğu için TİİAB ile tanı konamaz. Tümör, tiroid bezinin oksifilik hücrelerinden köken alan, mitokondriler ile dolu, eozinofilik hücre tabakaları içerir. Hürtle hücreli tümörler; %30 oranında multifokal veya bilateral olmaları, radyoaktif iyot (RAI) tutmamaları ve lokal lenf nodlarına %25 oranında, uzak bölgelere daha sık metastaz yapmaları ve 10 yılda %20'lik bir mortalite oranıyla foliküler karsinomlardan ayrılır. Tedavide tek taraflı hürtle hücreli karsinomlarda lobektomi ya da istmektomi yeterlidir. Kesin parafin kesitlerde invazyon bulgusu var ise total tiroidektomiye tamamlanmalıdır [67].

2.2.5.2.4. Medüller Karsinom

Medüller karsinom tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur. Parafoliküler c hücrelerinden köken alır ve çoğunlukla sporadik olarak meydana gelirler. Ancak yaklaşık %25'i multiple endokrin neoplazi[69] sendromları gibi birkaç kalıtsal sendromla birlikte oluşabilir. Hastalar genellikle palpabl servikal lenfadenopati ile ilişkili boyunda kitle ve ağrı ile bulgu verirler. Kadınlar erkeklere oranla daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 50-60'tır. Sporadik olgularda %80 oranında tek taraflıdır ancak ailesel vakalarda multisentriktir. Ailesel vakaların %90'ında bilateralidir. Tanı hikaye, fizik muayene, yükselmiş serum kalsitonin ya da karsino embriyonik antijen (CEA)

seviyeleri ve tiroiddeki kitleden yapılan TİİAB sitolojisi ile konur. ATA 2009'da medüller karsinom tedavi yönetimi için kılavuz yayınlanmıştır. Yüksek multisentrite oranı, daha agresif seyir ve I131 tedavisinin etkili olmamasından dolayı tedavide total tiroidektomi önerilmektedir. Erken dönemde lenf nodları sıklıkla tutulduğu için santral lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulanmalıdır [70].

2.2.5.2.5. Anaplastik Karsinom

Anaplastik karsinom tüm tiroid kanserlerinin %1'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 70-80'dir. Son zamanlarda hızlı büyüyen ve ağırlı boyunda kitleyle prezente olurlar. Tanı anında lenf nodları genellikle palpabldır ve uzak metastazlar da olabilir. Tanı, TİİAB'de dev ve multinükleer hücrelerin görülmesiyle doğrulanır. Bu tümör en agresif tiroid malignitelerinden biridir. ATA tedavi yönetimi için kılavuz yayınlamıştır. İntratiroidal kitlesi olan hastalara total ya da totale yakın tiroidektomi ile terapötik lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Ekstratiroidal yayılım varsa enblok rezeksiyon da göz önünde bulundurulmalıdır [7].

2.2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.2.6.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon, kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anesteziist hem de cerrah için yol gösterici olabilir [71].

2.2.6.2. Ultrasonografi

US, yüksek frekanslı ses dalgasının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir.

USG, tiroid nodüllerinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 mm çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir [72, 73].

2.2.6.2.1. Benign ve malign tiroid nodülünün ultrasonografik özellikleri

Benign ve malign nodül ayırımı için güvenilir tek bir sonografik kriter bulunmamaktadır [74-76].

Bir tiroid nodülünün yüksek rezolüsyonlu US'deki temel anatomik özellikleri:

- Nodül içi yoğunluk (solid, mixt solid ve kistik, pür kistik)
- Komşu tiroid parankimine göre ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik)
- Konturları (iyi sınırlı, kötü sınırlı)
- Kalsifikasyon varlığı ve paterni (yumurta kabuğu (eggshell), kaba, mikrokalsifikasyon)
- Periferik hipoekoik halo varlığı ve şekli (ince halo, kalın tamamlanmamış halo)
- Kan akımı varlığı ve yayılımı

Nodül içi yoğunluk

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i soliddir, geriye kalan %30'u ise değişik miktarlarda kistik değişiklikler göstermektedir. Büyük ölçüde kistik komponent içeren bir nodül, çoğunlukla dejenerasyona yada hemorajiye uğramış benign adenomatöz (kolloid) nodüldür. Patolojik olarak gerçek epitelle çevrili, basit tiroid kisti çok nadirdir.

Gerçekte tüm kistik tiroid lezyonlarında, yüksek rezolüsyonlu US ile, nodül dejenerasyonuna bağlı, bazı duvar düzensizlikleri ve internal solid elemanlar ya da debris görülmektedir. Yüksek frekanslı US ve renkli Doppler US ile, kist içi debris ve septaların neoplastik kist içi vejetasyonlardan ayırt edilemediği durumlarda kontrastlı US ile tümoral vejetasyonlarda arteriyel boyanmanın görülmesi, benign septa ve debriste ise kontrast tutulumu görülmemesi ile bazen bu problem çözülebilmektedir [77].

Kistik tiroid nodüllerinde kuyruklu yıldız artefaktları sıklıkla görülmektedir. Bu artefaktların yüksek ihtimalle mikrokristallere bağlı olduğu düşünülmektedir. Kuyruklu yıldız artefaktı bulunan kistik nodülü olan 100 hasta ile yapılan bir çalışmada, tüm olguların İİAB sonuçları benign olarak saptanmıştır [78]. Kuyruklu yıldız artefaktları kist duvarında, internal septasyonlarda ya da kist sıvısı içerisinde bulunabilmektedir.

Kistik kavite içerisinde posterior kesiminde seviye veren ekojenik sıvının bulunması, büyük olasılıkla hemorajik debris düşündürmektedir [77].

Papiller karsinomalarda nadiren kistik değişiklikler görülebilir ve benign kistik nodüllerden ayırımı yapılamayabilir [79, 80]. Ancak kistik papiller karsinomalarda, sık görülen bir bulgu olan, lümen içerisinde 1cm ya da daha büyük, kan akım sinyalleri ve/veya mikrokalsifikasyonlar içeren protrüzyon yada solid elemanların izlenmesi malignite şüphesi uyandırabilir [77].

Ekojenite

Tiroid kanserleri genellikle, komşu normal tiroid parenkimine göre daha hipoekoik izlenmektedir. Ancak birçok benign tiroid nodülü de hipoekoik görünümündedir. Aslında pek çok hipoekoik nodül benigndir, çünkü benign nodüller malign nodüllere göre çok daha yaygın gözükmemektedir. Ağırlıklı olarak hiperekojen olan nodüller ise çok yüksek ihtimalle benigndir [81].

Komşu normal tiroid parenkiminden çevresinde yer alan hipoekoik halo nedeniyle ayrılan izoekoik nodüller ise orta derecede malignite riskine sahiptir [77].

Halo

Tiroid nodülünü komplet ya da inkomplet olarak saran sonolüsen perifer halo benign nodüllerin %60-%80'inde, malign nodüllerin ise %15'inde bulunmaktadır ve histolojik olarak nodülün kapsülüne ait bir görünüm olduğu düşünülmektedir. Ancak hiperplastik nodüllerde kapsül bulunmadığı halde halo genellikle bulunmaktadır. Bunun sebebi olarak da nodül çevresindeki komprese olmuş normal tiroid dokusunun bu görünümü oluşturduğu düşünülmektedir.

Özellikle hızlı büyüyen tiroid kanserlerinde genellikle renkli Doppler'de hipovasküler ya da avasküler, kalın, düzensiz ve inkomplet halo bulunmaktadır. İnce, komplet perifer halo ise güçlü bir şekilde benign nodülü düşündürür ve Renkli - power Doppler görüntülerde ise nodül çevresini dolanan vasküler yapılar izlenir (basket patern) [77].

Marjin

Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı, malign nodüller ise düzensiz ya da kötü sınırlı olma eğilimindedir. Ancak bu genellemenin dışında kalan bir çok nodül de saptanmıştır [77].

Kalsifikasyon

Tüm tiroid nodüllerinin %10-15'inde kalsifikasyon saptanmaktadır. Kalsifikasyonların lokalizasyonu ve paterni benign ve malign nodülleri ayırımı konusunda önemli bilgiler vermektedir [81].

Periferal ya da yumurta-kabuğu benzeri kalsifikasyon muhtemelen en güvenilir benignite bulgusudur, ancak benign nodüllerin çok az bir kısmında saptanmaktadır. Dağınık yerleşmiş kaba kalsifikasyonları olan nodüller de büyük ihtimalle benignidir. Ancak dağınık yerleşmiş punktat kalsifikasyonu olan nodüllerde malignite görülme ihtimali daha yüksektir ve sıklıkla papiller kanserde görülür [77].

Tiroid nodüllerinin değişik sonografik özellikleri üzerinde yapılan bir çok çalışmada mikrokalsifikasyonların malignite açısından en yüksek doğruluk oranına (%76), spesifiteye (%93) ve pozitif prediktif değere (%70) sahip olduğu saptanmıştır. Ancak sensitivitesi düşüktür (%36) [82, 83].

Renkli Doppler US akım paterni

Doppler USG de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülerite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülerite paterni de malign-benign ayırımında fikir verici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım: Vaskülarite sadece periferiktir.

Tip III akım: Nodülde hem santral hem de periferik vaskülarizasyon vardır.

Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve foliküler karsinomların % 90'ında tip III akım görülebilir. Ancak selim nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir [71].

USG' de tiroid nodüllerinin benign ve malign olma özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir [84, 85].

Tiroid nodüllerinin USG özellikleri olan; solid komponent, hipoekojenite, mikrolobulasyon ya da düzensiz sınırlı olması, vertikal-horizontal boy oranında artış gibi özellikler TİİAB endikasyonudur.

Ayrıca American College of Radiology komitesi tiroid nodüllerinin ultrason bazlı görüntülemesinde bu özelliklerin standardize edilmesi, klinisyen ile radyolog arasında daha iyi iletişim kurulmasının sağlanması için skorlama sistemleri mevcuttur. Bu skorlama sistemlerinden biri olan TİRADS (Thyroid Image Reporting and Data System); meme hastalıklarında kullanılan BİRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) sistemini temel almaktadır.

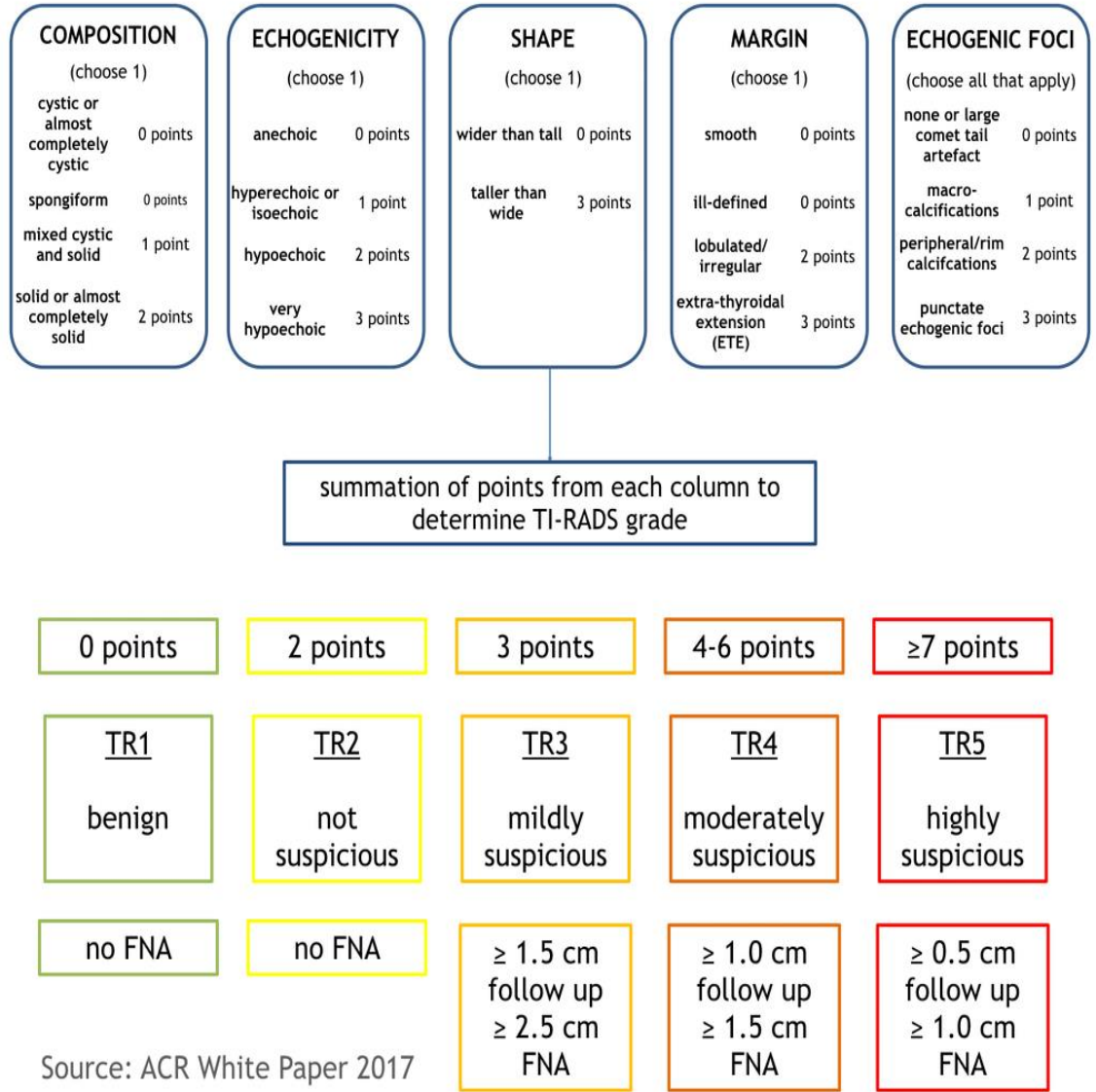
TİRADS, BİRADS gibi 1'den 6'ya kadar sınıflandırılmış olup her grup için klinik yaklaşım aşağıdaki tabloda özet geçilmiştir (tablo 3).



Tablo 2: USG’de tiroid nodüllerinin benign-malign olma özellikleri

US özelliği	Benign	Malign
<i>Nodül içeriği</i>		
Pür kistik	++++	-
İnce septalı kistik içerik	++++	+
Solid ve kistik içerik	+++	++
Us artefakt varlığı	++++	+
<i>Ekojenite</i>		
Hiperekoik	++++	+
İzoekoik	+++	++
Hipoekoik	++	++++
<i>Halo</i>		
İnce regüler halo	++++	++
İrregüler kalın halo	+++	++++
<i>Kenar özelliği</i>		
İyi sınırlı	++	++
Belirsiz sınırlı	+	++++
<i>Kalsifikasyon</i>		
Yumurta kabuğu kalsifikasyonu	++++	+
Kaba kalsifikasyon	+++	+
Mikrokalsifikasyon	+	++++
<i>Doppler US akım özelliği</i>		
Perifreal akım varlığı	+++	+
İnternal akım varlığı	++	+++

+ : nadir olasılık (< %1) ++ : düşük olasılık (< %15) +++ : orta olasılık (%16-%84)
++++ : yüksek olasılık (> %85) [77]

Tablo 3: TIRADS skoru ve klinik yaklaşım

2.2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Her iki görüntüleme yöntemi de intratiroidal yapıyı USG'den daha detaylı görüntüleyemez. Tiroid hastalıklarında en faydalı olduğu yer substernal guatrın tanısı ve değerlendirilmesidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda substernal guatrın anatomotopografik değerlendirmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)'nin Bilgisayarlı Tomografi (BT)'den daha üstün olduğu gösterilmiştir [85].

2.2.6.4. Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır. Nodüler guatrli hastada ölçülen TSH düzeyi düşük saptanırsa tiroid sintigrafisi istenir [86, 87]

Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir [86, 87].

Nodüler guatrli hastada sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı % 6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı % 2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise % 1-2'dir. Nodül tespit etmede I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır [86, 87].

2.2.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biyopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir [88]. Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İlk kez İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biyopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biyopsi tekniği ile cerrahi ekzisyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur [89].

2.2.7.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) :

Bu metoddan 20-27 G (genellikle 25 G), dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik olarak incelemesine olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0,5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir. Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu; biyopsi alma süresi kısalmış, cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur, küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar [88, 90].

2.2.7.2. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin uygulanışı :

TİİAB 2 şekilde yapılabilir. 1- Palpasyonla klinisyenin uyguladığı işlem. 2- USG eşliğinde klinisyen veya radyolog tarafından yapılan işlem. Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen veya radyolog TİİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominant elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 sn kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile nodülün en belirgin yerinden nodüle girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksen boyunca çeşitli yönlerde hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biyopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır. Biyopsi materyali bazı durumlarda kitleye yakın yerlerde bulunan kan, sıvı ve iltahap elemanları ile kontamine olabilir. Bu da teşhiste yanılgılara sebebiyet verebilir. Bu durumlarda 2. bir lam püskürtülmüş materyalin yakınına getirilip hafifçe dokundurulur. 1. lamın uzun eksenine paralel olarak lam üzerinde hareket ettirilir ve uzaklaştırılır. Böylece sıvı ve kan materyaldan uzaklaştırılmış olur. Materyelleme yapılır, kurumasına izin vermeden tespit solüsyonuna konur veya soğuk fan ile kurutularak patoloji laboratuvarına gönderilir [90, 91]. TİİAB'de yapan kişinin ve sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir. Deneyimli ellerde % 97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilmektedir [92]. Yeterli aspirasyon her yaymada 6 küme hücre bulunması olarak tarif edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik

komponentli lezyonlardan, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir [93]. Bazen de tümörün küçüklüğü, ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması yeterli materyal elde edilememesine neden olabilir. Küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda USG yardımıyla sonuç elde edilebilir [94]. Patoloji sonuçları genellikle benign, malign ve şüpheli olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılırdı [95]. Şüpheli kategori, malign olup olmadığına kesin karar verilemeyen nodüler grubu, yetersiz materyal de bir dördüncü grubu oluştururdu [96].

2007 yılında Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsünde yapılan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Konferansı sonucunda TİİAB yorumlanmasına standartizasyon getirilmesi gerekliliği ortaya konmuştur. Klinisyenler ile patologlar arasında uyum sağlamak ve klinisyen tarafından açık ve net anlaşılır terminoloji kullanımını sağlamak gerekliliği hissedilmiş olup bunun neticesinde Bethesda Sınıflandırması ortaya konmuştur (Tablo 4). Böylece tiroid nodüllerinde ortak tedavi ve klinik takip şeması oluşturulabilmesi amaçlanmıştır [97] (Tablo 5).

Tablo 4: Bethesda Sınıflandırması

Kategori I-Tanısal olmayan materyal [82] -Sadece kist sıvısı -Asellüler örnek -Değerlendirmeye engel olan hücreleri örten kan -Değerlendirmeye engel olan diğer nedenler
Kategori II-Benign -Benign folliküler nodül (adenomatoid nodül, koloidal nodül) -Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) -Granulomatöz tiroidit
Kategori III-Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL)
Kategori IV-Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi Şüphesi (FN/FNŞ)
Kategori V-Malignite Şüphesi (MŞ) -Tiroid papiller karsinomu şüphesi -Medüller karsinom şüphesi -Metastatik karsinom şüphesi -Diğerleri
Kategori VI- Malign -Tiroid papiller karsinomu -Az differansiye karsinom -Medüller tiroid karsinom -Anaplastik karsinom -Metastatik karsinom -Skumöz hücreli karsinom -Lenfoma

Tablo 5: TİİAB İncelemesi Bethesda Sınıflandırmasında Farklı Kategorilerde Malignite Riski ve Önerilen Klinik Yaklaşım

Tanı Kategorisi	Malignite %	Genel klinik yaklaşım
Kategori 1: TOM	Değişken	Ultrasonografi eşiliğinde TİİAB tekrarı
Kategori 2: Benign	0-3	Klinik izlem
Kategori 3: ÖBA/ÖBFL	5-15	TİİAB tekrarı
Kategori 4: FN/FNŞ	15-30	Cerrahi lobektomi
Kategori 5: MŞ	60-75	Totale yakın tiroidektomi ya da cerrahi lobektomi
Kategori 6: Malignite	97-99	Totale yakın tiroidektomi

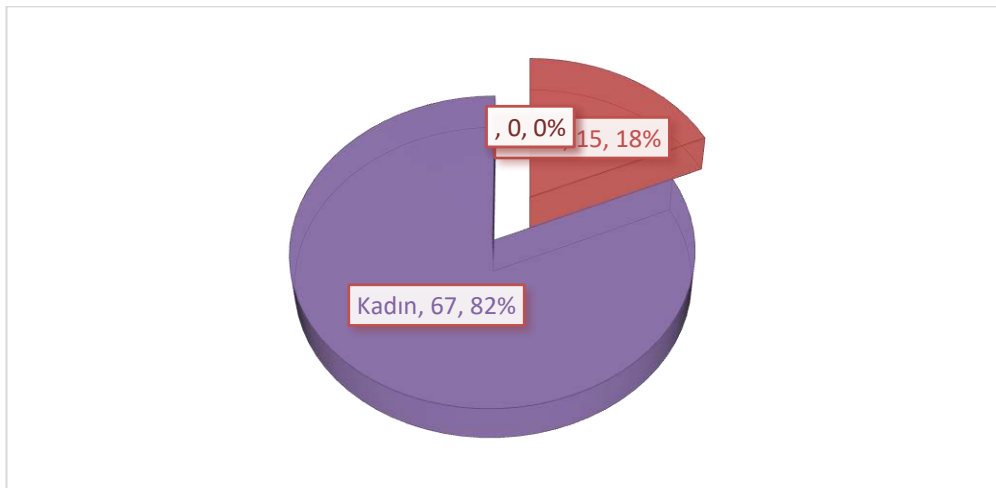
(TOM: Tanısal Olmayan Materyal, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, ÖBFL: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon, FN: Foliküler Neoplazi, FNŞ: Foliküler Neoplazi Şüphesi, MŞ: Malignite Şüphesi)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamız Haziran 2018- Ağustos 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Bu prospektif çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş onam alındı. Bölümümüze US eşliğinde tiroid İİAB için gönderilen ve tiroid nodülü bulunan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara İİAB incelemesinden hemen önce gri skala US, RDUS ve ARFİ incelemeleri aynı kişi tarafından ve aynı seansta yapılarak histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmak üzere kaydedildi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi için başvuran, tiroid nodülü bulunan yaşları 7 ile 74 arasında değişen 15'i erkek 67'si kadın 82 olgudan 93 tiroid nodülü dahil edilerek prospektif olarak yapılmıştır. Ayrıca tiroid nodülü nedeniyle biyopsi yapılan ve histopatolojik örnekleme sonucu önemi belirsiz atipi gelen 12 hasta istatistiksel olarak yeterli katkı sağlayamacağından incelemeden çıkarılmıştır.

(Grafik 1)



Grafik 1: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı

3.2. Gri-Skala Ultrasonografi, RDUS ve ARFI incelemesi

3.2.1. Gri-Skala Ultrasonografi ve RDUS İncelemesi

Görüntüleme ARFI elastografi virtual touch tissue quantification programı yüklenmiş Acuson S2000 ultrason (Siemens AG, Berlin, Germany) cihazı ile 6 Mhz bant genişliğinde lineer transduser (9C4) ile yapılmıştır. Ultrasonografik incelemeler yarı aydınlık US odasında gerçekleştirildi. Gri-skala ultrasonografi incelemesi yapılırken hasta supin pozisyona alınmış, boyunun altına konulan bir yastıkla boyun incelemeye hazır hale getirilmiş ve her iki tiroid lobu değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar sonografik olarak 3 aşamada değerlendirildi.

1. Gri skala US
2. RDUS
3. ARFI

İlk önce tüm hastalara gri skala US yapılarak TİİAB yapılacak olan nodülün boyutları, lokalizasyonu, şekli, kenar özelliği, hipoekoik halosunun olup/olmaması, ekojenitesi, iç yapısı, kalsifikasyon varlığı ve tipi değerlendirilip, bu özelliklere ait görüntüler kaydedildi. Daha sonra RDUS yapılarak İİAB yapılacak nodülün kanlanma paterni değerlendirildi ve buna ait görüntüler kaydedildi.

Tiroid nodülü vaskülarite paterni 3 ayrı alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Periferik kanlanan nodüller grup 1, intimal kanlanan nodüller grup 2, mikst kanlanan tiroid nodülleri grup 3 olarak kabul edilmiştir.

3.2.2 ARFI incelemesi

ARFI ölçümleri US ve RDUS görüntülemenden hemen sonra yapıldı. Tüm hastalardan inceleme sırasında görüntüyü sabit tutmak için nefes tutmaları ve yutkunmamaları istendi. Ultrason probu supin pozisyonda olan hastanın tiroid bezi üzerine transvers planda olacak şekilde herhangi bir basınç uygulanmadan tiroidin içindeki nodülün sınırları dahilinde tamamen yerleştirildi. Hastaya nefesini tutması ve bir süre yutkunması söylenmiş sonra hasta nefesini tutarken tiroid nodülü üzerine kutucuk (Region of Interest- ROI) yerleştirilmiştir. ARFI ölçümlerinde ROI, varsa kalsifiye alanlardan, kistik alanlardan kaçınılarak tiroid nodülü sınırları dahilinde ayrı ayrı 5 ölçüm yapılmış olup en yüksek hızları (SWV_{max}), ortalama hızları (SW_{mean}) her bir tiroid nodülü için ölçülerek not edildimiş ve görüntüler dijital ortama kaydedilmiştir.

3.3. TİİAB yapılışı

Tüm hastalara US ile değerlendirildikten sonra İİAB işlemi yapıldı. Tiroid İİAB’de işlemi esnasında hasta sırtüstü yatırıldı, başını hafif ekstansiyona getirilmesi sağlandı ve hastaya işlem sırasında yutkunmaması gerektiği söylendi. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlendi. İİAB yapılırken lokal anestezi yapılmadı. Aspirasyon için 23 - 27 G (Gauge) iğne, genellikle de 25 G iğne ile 10 ml’lik steril enjektör kullanıldı. Yeterli materyal temin edebilmek için biyopsi yapılacak nodülün farklı yerlerinden 1-5 kez aspirasyon yapıldı. Her aspirasyon örnekleme hazır sıvı bazlı ince örneklemelerde kullanılan thinprep’e konulup değerlendirilmek üzere patoloji birimine gönderildi.

Hastaların US, RDUS ve ARFI özellikleri histopatolojik sonuçları ile karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem:

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin iki grupta test edilmesinde Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile test edilmiştir. Binary Lojistik regresyon analizi ile OR ve güven aralığı tahmin edilmiştir. Tanı testleri için kesim noktası belirlenmesi için ROC curve analizi uygulanmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu ve Histopatolojik Tanılar

Çalışmada 75'i (%79) kadın, 19'i (%21) erkek olmak üzere toplam 94 olgu değerlendirilmiştir. Olguların yaşları 7-74 arasında olup yaş ortalaması $45,7 \pm 16,7$ idi. 94 olguda toplam 105 tiroid nodülü radyolojik olarak değerlendirildi ve görüntüleme eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan 4 nodülün sitopatoloji sonucu yetersiz materyal, 8 nodülün önemi belirsiz atipi olarak gelmiştir. Sonuç olarak 93 nodül çalışmaya dahil edilmiştir. İncelenen bu 93 nodülün 78'i kadınlarda, 15'i ise erkeklerde bulunmakta idi. Nodül ortalama boyutu $20,8 \pm 10,1$ mm (aralık 7-53 mm) dir. Sitopatolojik inceleme sonrasında nodüllerin 64'ü benign, 29'u malign olarak tanı aldı. Kadınlarda saptanan toplam 78 nodülün 55'i benign (%86), 23'ü malign(%79) dir. Erkeklerde ise benign 9 (%14), 6 nodül malign (%21)dir (Tablo 6)

Tablo 6: İncelenen hastaların demografik verileri

	Benign	Malign	Toplam
Kadın	55 (%86)	23 (%79)	78
Erkek	9 (%14)	6 (%21)	15
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93

Benign gruptaki tiroid nodülleri hiperplastik nodül (n =63), toksik adenom (n=1), malign gruptaki tiroid nodülleri ise papiller tiroid karsinom (n=27), medullar tiroid karsinom (n=1) ve folliküler tiroid karsinom (n=1) olarak tanı almıştır (tablo 7).

Tablo 7: İncelenen nodüllerin sitopatolojik sonuçları

Patoloji Sonucu	Benign	Malign
Hiperplastik nodül	63	
Toksik adenoma	1	
Papiller tiroid karsinom		27
Foliküler tiroid karsinom		1
Medüller tiroid karsinom		1

İncelenen nodüllerin 49'u tiroid glandının sağ lobunda, 37'si sol lobunda ve 7'si glandın isthmus kısmında yerleşim göstermektedir (Tablo 8). Sağ lobdaki nodüllerin 16'si (%55,2), sol lobtaki nodüllerin 10'u (%34,5) ve isthmus yerleşimli nodüllerin 3'ü (%10,3) maligndi. Nodüllerin tiroid glandındaki yerleşim yerleri açısından malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,679$)

Tablo 8: Nodüllerin tiroid glandındaki lokalizasyonlarına göre dağılımı

Gland lokalizasyonu	Benign	Malign	Toplam
Sağ lob	33 (%51,6)	16 (%55,2)	49 (%52,7)
İsthmus	4 (%6,3)	3 (%10,3)	7 (%7,5)
Sol lob	27 (%42,2)	10 (%34,5)	37 (%39,8)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

4.2. Gri-Skala Ultrasonografi ve RDUS İnceleme Bulguları

Gri-skala ultrasonografi incelemesi sırasında tiroid nodülü ekojenitesi, vaskülarizasyon tipi, halo varlığı, kenara düzeni ve kalsifikasyon varlığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 43 nodül hipoekoik, 34 nodül parankim dokusu ile izoekoik, 16 nodül ise hiperekoik görünümündedir (Tablo 9). Hipoekoik nodüllerin 23'ü (%79,3) malign olarak saptanmıştır. İzoekoik nodüllerin 29'ı (%45,3) ve hiperekoik nodüllerin 15'i (%31,3) benignidir. Hipoekoik, izoekoik ve hiperekoik nodüller arasında, malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001<$).

Tablo 9: Nodüllerin ekojenitelerine göre dağılım

Ekojenite	Benign	Malign	Toplam
Hiperekoik	15 (%23,4)	1 (%3,4)	16 (%17,2)
İzoekoik	29 (%45,3)	5 (%17,2)	34 (%36,6)
Hipoekoik	20 (%31,3)	23 (%79,3)	43 (%46,6)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

Nodüllerin 41 'inde kalsifikasyon izlendi. Kalsifikasyon içeren nodüllerin 17'si (%58,6) malign iken, kalsifikasyon içermeyen nodüllerin 12'si (%41,4) maligndi (Tablo 10). Benign ve malign tiroid nodülü ayırımında nodülde kalsifikasyon bulunmasının ya da bulunmamasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 10: Nodülerin kalsifikasyon varlığına göre dağılımları

Kalsifikasyon	Benign	Malign	Toplam
Var	24 (%37,5)	17 (%58,6)	41 (%44,1)
Yok	40 (%62,5)	12 (%41,4)	52 (%55,9)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

Çalışmamızda nodüllerin 47'sinde halo bulunurken, 46'sında halo bulunmamaktaydı. Halo bulunan nodüllerin 40'ı (%62,5) benign, 7'si (%24,1) maligndi. Halosu bulunmayan nodüllerin ise 24'ü (%37,5) benign, 22'si (%75,9) maligndi (Tablo 11). Halosu bulunan ve bulunmayan nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,001<$).

Tablo 11: Nodüllerin halo varlığına göre dağılımları

Halo	Benign	Malign	Toplam
Var	40 (%62,5)	7 (%24,1)	47 (%50,5)
Yok	24 (%37,5)	22 (%75,9)	46 (%49,5)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

Nodüllerin 21'i santral ağırlıklı, 53'ü çepersel ağırlıklı ve 19'u karışık (santral+çepersel) kanlanma göstermekteydi. Santral kanlanan nodüllerin 16'sı (%55,2), çepersel ağırlıklı kanlanması bulunan nodüllerin 4'ü (%13,8) ve karışık kanlanan nodüllerin 9'u (%31) maligndi (Tablo 12). Nodüllerin kanlanma paterni ile malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,001<$).

Tablo 12: Nodüllerin kanlanma özelliğine göre dağılımı

Kanlanma	Benign	Malign	Toplam
Çepersel	49 (%76,6)	4 (%13,8)	53 (%57)
Santral	5 (%7,8)	16 (%55,2)	21 (%22,6)
Karışık	10 (%15,6)	9 (%31)	19 (%20,4)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

Çalışmamızda 64 nodül düzgün kenarlı, 29 nodülün kenarları düzensiz görünümündedir (Tablo 13). Düzgün kenarlı nodüllerin 54'ü (%84,4), düzensiz kenarlı nodüllerin 10'u (%15,6) benign olarak saptanmıştır.

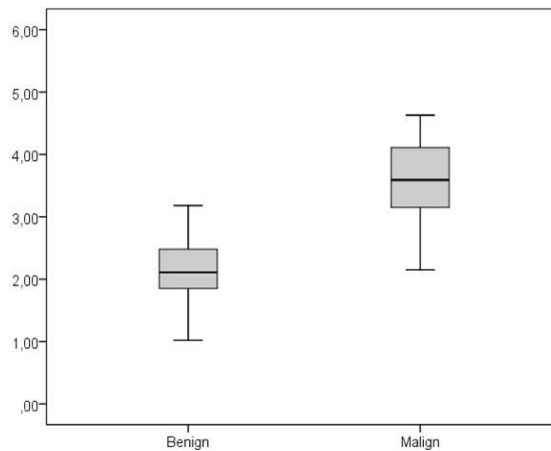
Kenar düzeninin nodüller arasında, malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,001<$).

Tablo 13:Nodüllerin kenar özelliğine göre dağılımı

Kenar özelliği	Benign	Malign	Toplam
Düzgün	54 (%84,4)	10 (%34,5)	64 (%68,8)
Düzensiz	10 (%15,6)	19 (%65,5)	29 (%31,2)
Toplam	64 (%100)	29 (%100)	93 (%100)

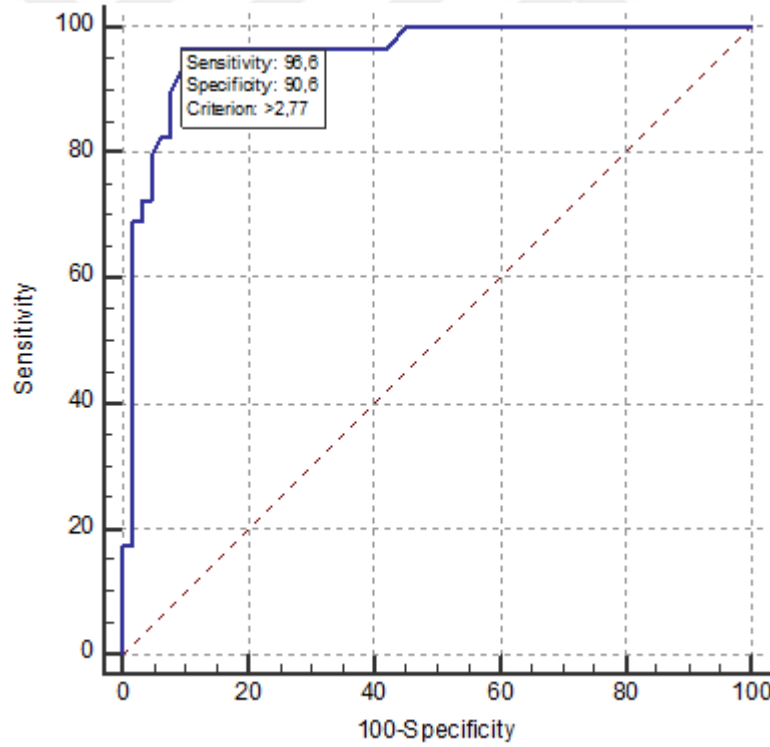
4.3. ARFI Elastografi İnceleme Bulguları

ARFI elastografi inceleme ile tiroid nodülünün sınırları dahilinde 5 kez shearwave hız (SWV) ölçüm yapılmış ve ortalama hızları not edilmiştir. Benign tiroid nodüllerinde $SWV_{ortalama}$ değerleri 0,83 – 4,27 m/sn arasında (ortalama $2,14 \pm 0,59$) saptanmıştır. Malign tiroid nodüllerinde $SWV_{ortalama}$ değerleri 2,06 – 5,56 m/sn arasında (ortalama $3,63 \pm 0,66$) saptanmıştır. $SWV_{ortalama}$ değerleri malign tiroid nodüllerinde benign tiroid nodüllerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. ($p<0,001$). (Grafik 2)



Grafik 2: $SWV_{ortalama}$ değerlerinin Box ve Whisker grafiği

Ölçümler sonucu elde ettiğimiz verilerden ROC eğrisi kullanılarak $SWV_{ortalama}$ için en iyi kesim değeri (cut-off değeri) 2,77 m/sn olarak belirlenmiştir. Benign tiroid nodüllerinin 21'inin (%40,38) $SWV_{ortalama}$ değeri 2,77 m/sn ve üstünde, 31'inin (%59,62) ise 2,77 m/sn'nin altında saptanmıştır. Malign tiroid nodüllerinin 28'inin (%96,6) $SWV_{ortalama}$ değeri 2,77 m/sn ve üstünde, 1'inin (%3,4) ise 2,77 m/sn'nin altında olduğu saptanmıştır. Benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmede 2,77 m/sn $SWV_{ortalama}$ kesim değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). 2,77 m/sn $SWV_{ortalama}$ değeri için benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmede sırasıyla duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri %96,55, %90,62, %80,78, %98,46 olarak hesaplanmıştır. (Grafik 3) (Tablo 14) (Tablo 15)



Grafik 3: $SWV_{ortalama}$ değeri için ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan (EAA) 0.959 (%95 güven aralığı [GA], 0.896-0.989)

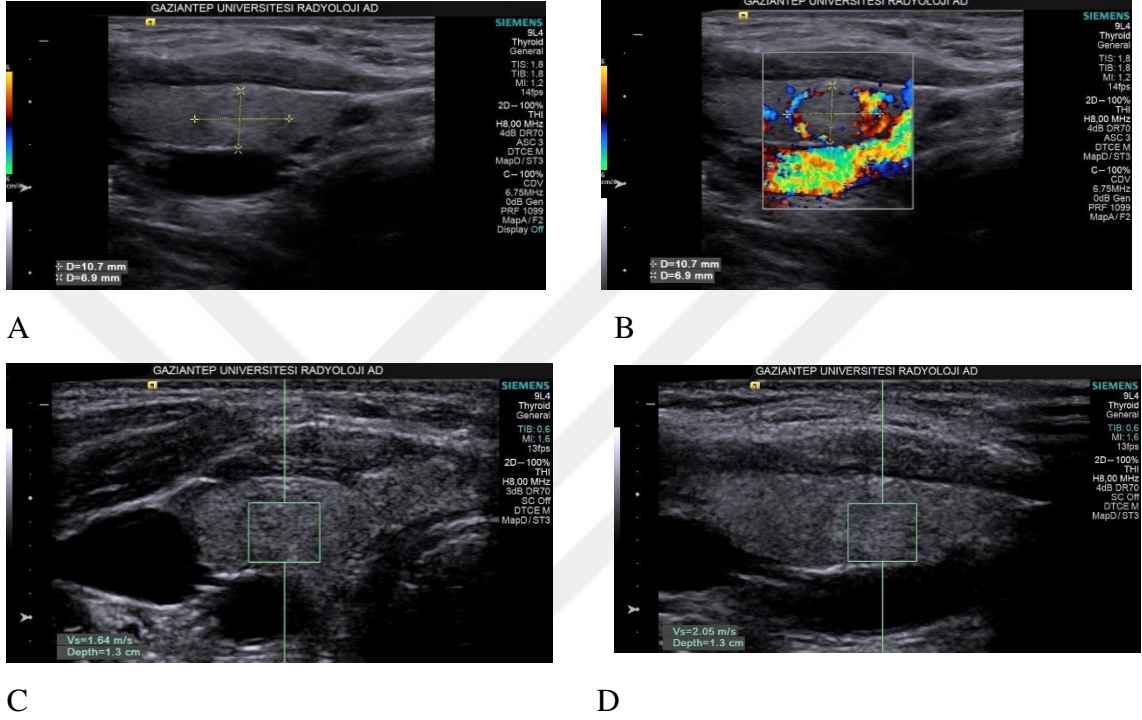
Tablo 14: Tiroid nodüllerinin SWVortalama kesim değerine göre dağılımı

SWVortalama değeri (m/sn)	Benign	Malign	Toplam
2,77 m/sn <	59 (%92,2)	1 (%3,4)	60 (%64,5)
2,77 m/sn ≥	5 (%7,8)	28 (%96,6)	33 (%35,5)
Toplam	64	29	93

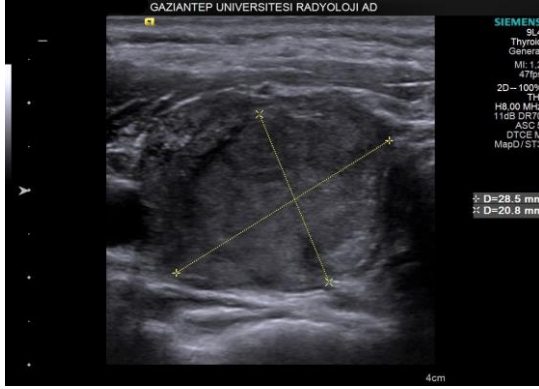
Tablo 15: Tiroid nodüllerinde ARFI kantitatif SWV hızlarının tanısal performansı

Parametre	Sonuç (%95 CI)
SWVortalama değerleri (m/sn) (ort. ± SD)	
Malign nodül (n=29)	3,63 ± 0,66
Benign nodül (n=64)	2,14 ± 0,59
Area under ROC curve	0,959
Cut-off value (m/sn)	2,77
Sensitivity (%)	96,55
Specificity (%)	90,62
Positive predictive value (%)	80,78
Negative predictive value (%)	98,48
Youden's index	0,8718

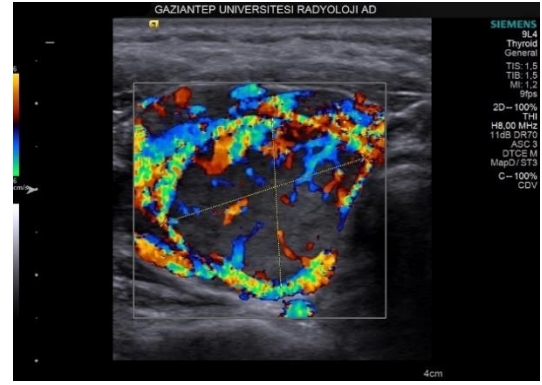
5.OLGULARDAN ÖRNEKLER



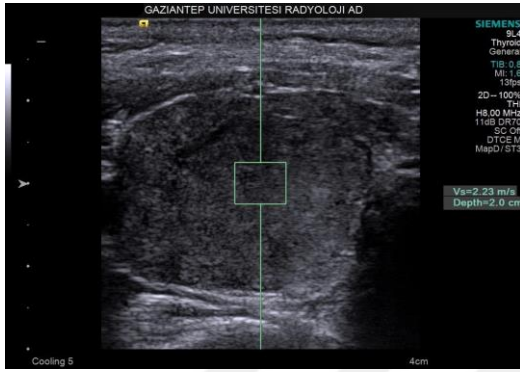
Resim 2. Olgu 1: Benign nodüler guatr saptanan 38 yaşında bayan hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli düzgün kenarlı ve kalın halosu bulunan 10,7x6,9 mm boyutlarında hiperekoik nodül **B.** C- mod incelemede tiroid nodülünde çepersel ağırlıklı kanlanması bulunmaktadır. **C.** ARFI ölçümü 1,64 m/sn. **D.** ARFI ölçümü 2,05 m/sn.



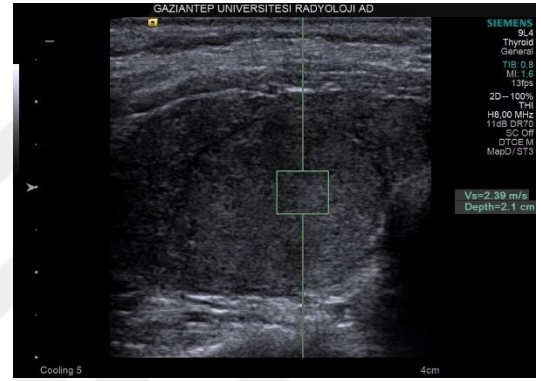
A



B

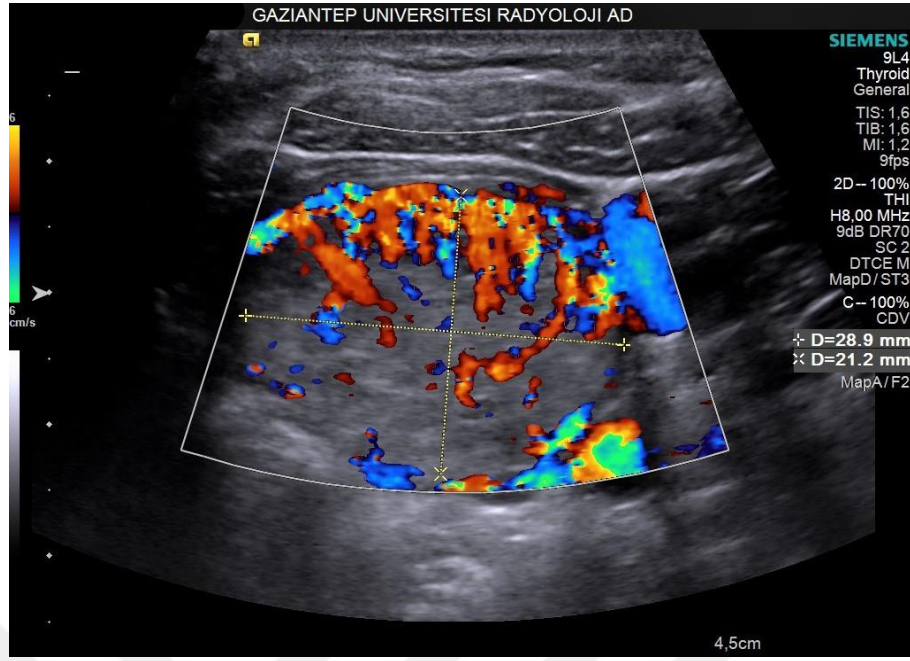


C



D

Resim 3. Olgu 2: Benign nodüler guatr saptanan 46 yaşında bayan hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli düzgün kenarlı, halosu bulunan, hafif heterojen yapıda, konturları lobüle 28,5x20,8 mm boyutlarında izoekoik nodül **B.** C-mod incelemede tiroid nodülünde çepersel ağırlıklı ve hafif santral kanlanması bulunmaktadır. **C.** ARFI ölçümü 2,23 m/sn. **D.** ARFI ölçümü 2,39 m/sn.



A

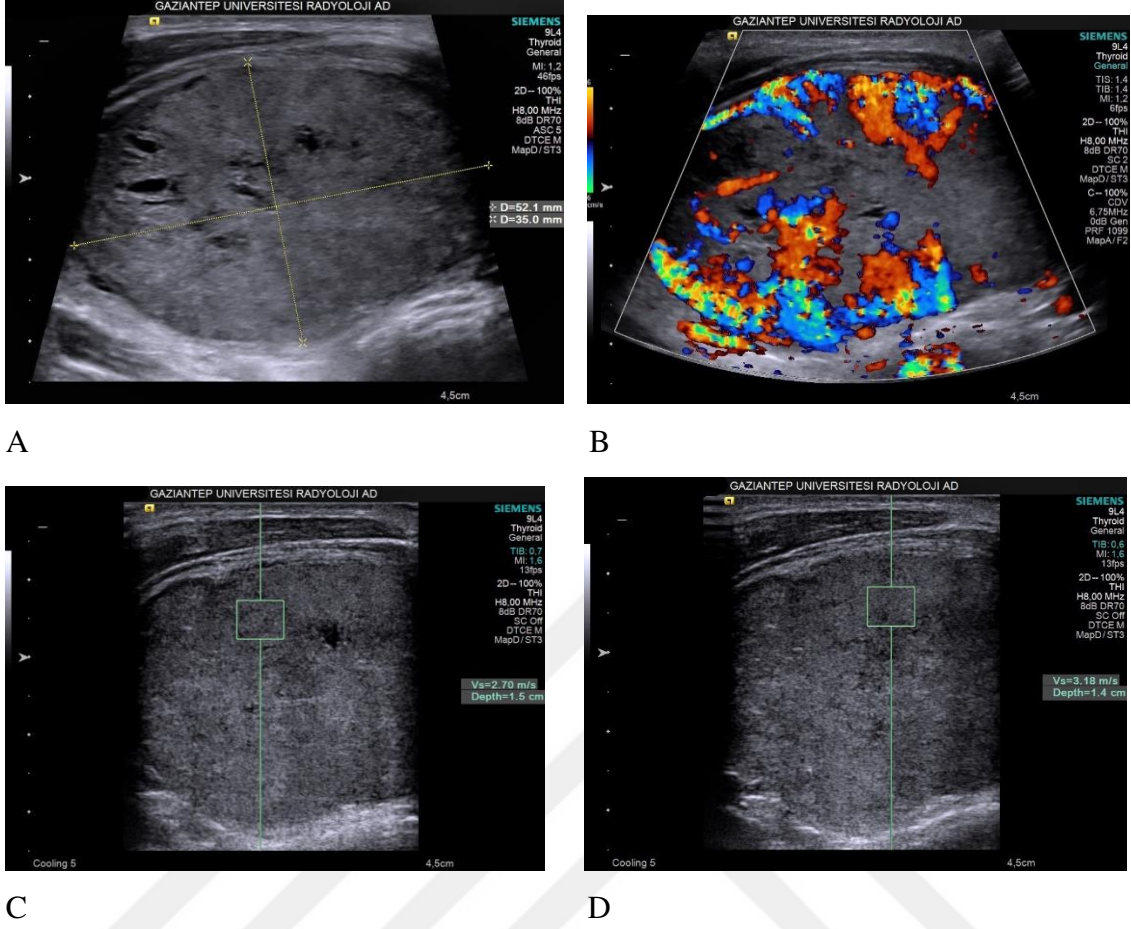


B



C

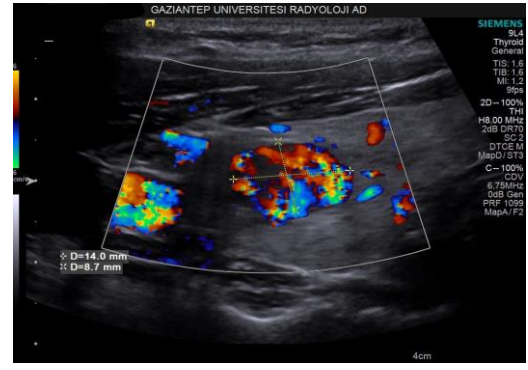
Resim 4. Olgu 3 : Benign nodüler guatr saptanan 54 yaşında bayan hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sol lobunda yerleşimli düzgün kenarlı, halosu bulunan, 28,9x21,2 mm boyutlarında hiperekoik nodül ve C- mod incelemede tiroid nodülünde çepersel ağırlıklı olmak üzere karışık (çepersel+santral) kanlanması bulunmaktadır. **B.** ARFI ölçümü 0,72 m/sn. **C.** ARFI ölçümü 1,12 m/sn.



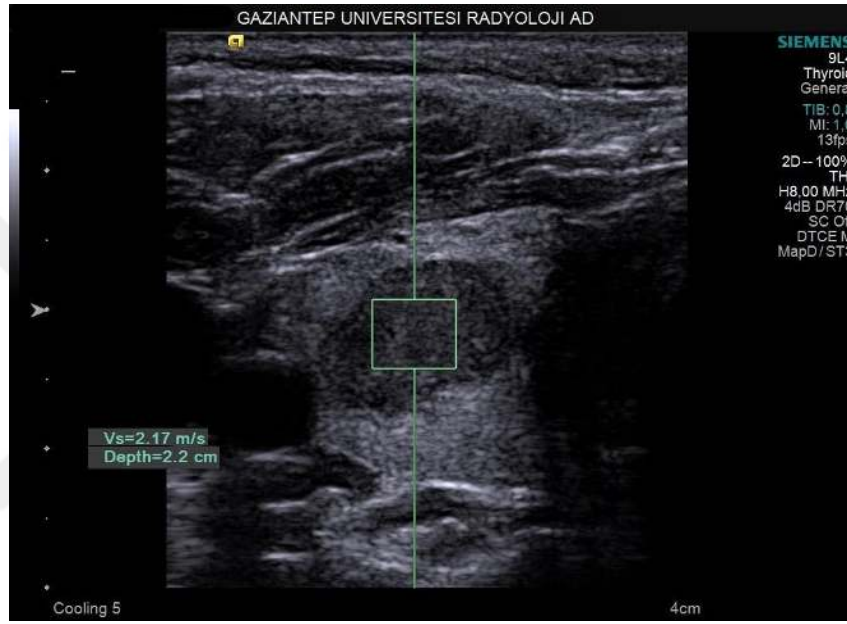
Resim 5. Olgu 4: İİAB sonucu benign toksik adenoma saptanan 27 yaşında erkek hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli düzgün kenarlı, halosu bulunan, hafif heterojen yapıda ve yer yer milimetrik kistik dejenerasyonları bulunan, 52,1x35 mm boyutlarında izoekoik nodül **B.** C- mod incelemede tiroid nodülünde karışık (çepersel+santral) kanlanması bulunmaktadır. **C.** ARFI ölçümü 2,70 m/sn. **D.** ARFI ölçümü 3,18 m/sn.



A

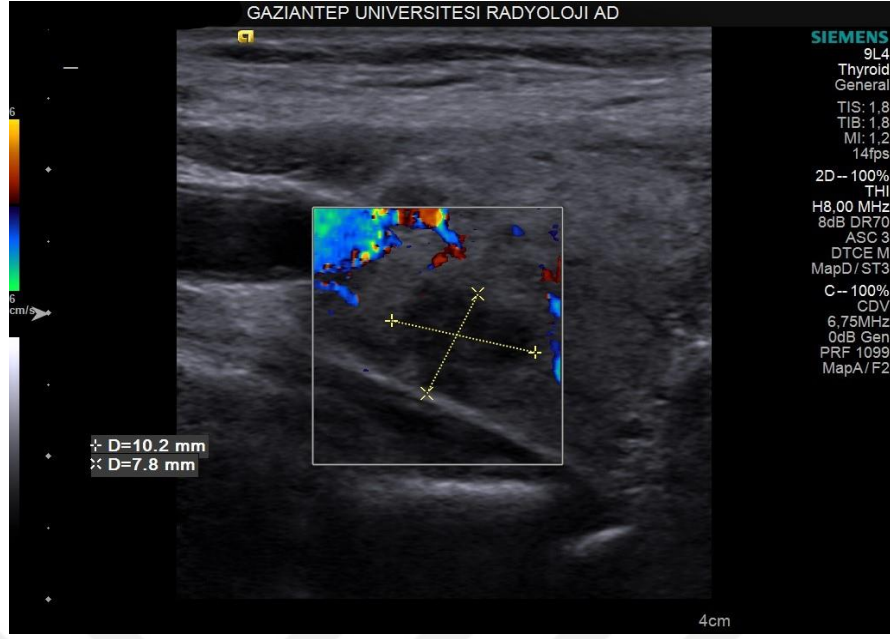


B

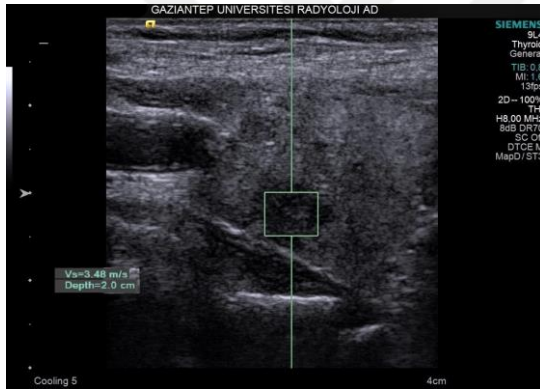


C

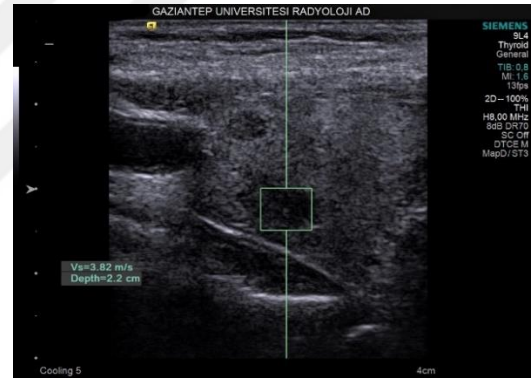
Resim 6. Olgu 5: Papiller tiroid karsinom saptanan 33 yaşında bayan hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli düzgün kenarlı, hipoekoik halosu bulunan, 14x8,7 mm boyutlarında hipoekoik nodül **B.** C- mod incelemede tiroid nodülünde santral ağırlıklı kanlanması bulunmaktadır. **C.** ARFI ölçümü 2,17 m/sn.



A

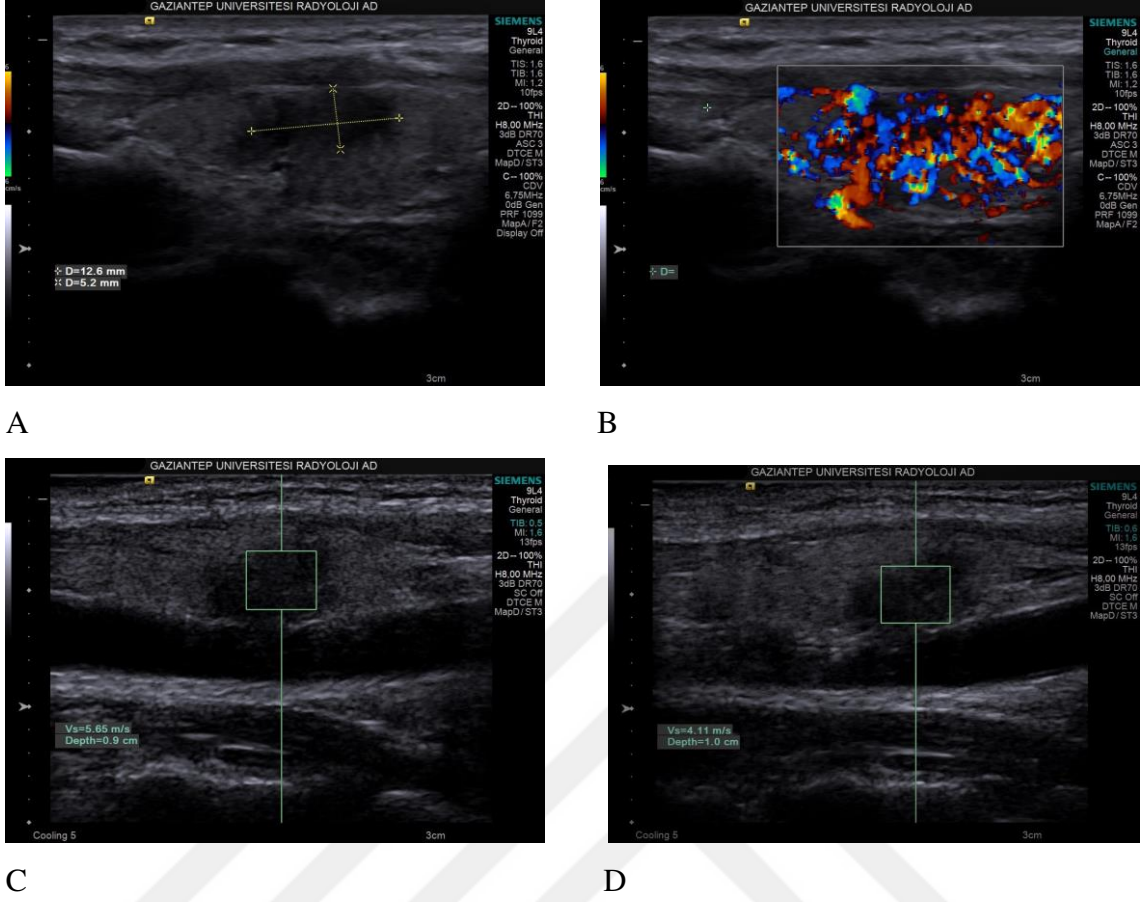


B



C

Resim 7. Olgu 6: Folliküler tiroid karsinom saptanan 38 yaşında bayan hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli kenarları düzensiz, halosu bulunmayan, mikrokalsifikasyonları bulunan, konturları lobüle 10,2x7,8 mm boyutlarında belirgin hipoekoik nodül **ve** C- mod incelemede tiroid nodülünde belirgin kanlanma olmamakla beraber santralinde minimal kanlanma bulunmaktadır. **B.** ARFI ölçümü 3,48 m/sn. **C.** ARFI ölçümü 3,82 m/sn.



Resim 8. Olgu 7: Medüller tiroid kansinom saptanan 38 yaşında erkek hasta. **A.** B-mod incelemesinde tiroid sağ lobunda yerleşimli kenarları düzensiz, belirgin bir halo yapısı seçilmeyen, heterojen yapıda, konturları lobüle 12,6x5,2 mm boyutlarında hipoekoik nodül **B.** C- mod incelemede tiroid nodülünde belirgin santral kanlanması bulunmaktadır. **C.** ARFI ölçümü 5,65 m/sn. **D.** ARFI ölçümü 4,11 m/sn.

6. TARTIŞMA

Tiroid nodülü, tiroid bez içerisinde benign ya da malign özellikteki yer kaplayıcı oluşum için kullanılan bir terimdir [98]. Oldukça sık görülen tiroid nodüllerinin toplum içindeki insidansı yaklaşık %33-68'dir [21]. Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda erkeklerden daha sık olmak üzere yetişkinlerin %4-7'sinde palpabl tiroid nodülü bulunduğunu göstermektedir. Ultrasonografide %41, otopsi çalışmalarında ise %49 oranında tiroid bezinde nodül saptanmaktadır [99]. Tiroid bezinde nodül gelişimi etkileyen başlıca faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet, iyodun yetersiz olduğu coğrafi bölgelerde yaşamak, baş boyun bölgesinin iyonizan radyasyona maruz kalması ve ailede MEN (multiple endokrin neoplazi) ya da tiroid kanser öyküsü bulunmasıdır. Radyasyona maruz kalan nüfusun %20-30'unda palpabl tiroid hastalığı görülür [69, 100].

Nodüler tiroid hastalığı nispeten yaygın olmasına karşın tiroid kanseri nadir görülür ve tüm malign neoplazilerin %1 'nden azını oluşturur [101]. Tiroid nodüllerinin ezici bir çoğunluğu benign nodüllerinden meydana gelir. Erkeklerde, 20 yaş altı ve 60 yaş üstündeki bireylerde tiroid nodüllerinin malign olma olasılığı daha yüksektir [102, 103]. Tüm tiroid nodüllerinde kanser sıklığı %7-15 arasındadır [104, 105]. Otopside saptanan gizli kanser varlığı %2, yıllık kanser insidansı ise %0,005 dir.

Son otuz yılda tiroid kanser sıklığı iki kattan fazla artış gösterdiği bildirilmektedir. Bu artışın tiroid kanseri sıklığındaki gerçek bir artış mı, yoksa US gibi görüntüleme yöntemleri sayesinde saptanma sıklığındaki artışa mı bağlı olduğu belirsizdir [106]. Bu bağlamda buradaki klinik sorun klinik önemi olan çok az sayıdaki malign nodülün benign olanlardan ayırımını yapmak ve cerrahi tedavi gerektiren hastaları belirlemektir [77].

Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da tiroid nodülleri için primer değerlendirme yöntemi İİAB'dir. Guatrın yaygın olarak görüldüğü diğer Avrupa ülkeleri ve Japonya'da ise İİAB uygulanacak nodülün belirlenmesi amacıyla ilk sırada sintigrafi ve US inceleme yapılmaktadır. Ülkemizde de benzer şekilde İİAB, sonografiden sonra en

sık başvurulanan tanı yöntemidir. Literatürde tiroid nodülleri için İİAB'nin duyarlılığı %65-98, özgüllüğü %72-100'dür. Rutin klinik pratiğe İİAB'nin girmesiyle hem tiroidektomi uygulanan hastaların sayısı belirgin azalmış (%25) hem de tiroid nodülüne bağlı tedavi maliyetleri yaklaşık %25 oranında düşmüştür [77, 107]. Ancak İİAB birtakım malignite kriterleri bulunan nodüllere yapılmaktadır. Ayrıca biyopsilerin yanlış negatiflik oranı %1-11, yanlış pozitiflik oranı %1-8 arasında bildirilmekte olup yaklaşık %10-20'sinde tanısal olmayan (nondiagnostik) sonuçlar elde edilir [1, 107, 108]. Bu durum aspirasyon tekrarına ya da gereksiz cerrahi eksizyona neden olmaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde; malign-benign nodül ayırımına ve ince iğne aspirasyon biyopsisine ya da direkt olarak cerrahiye gidecek nodül sayısının sınırlandırılmasına katkıda bulunacak yeni bir yöntem arayışını doğurmuştur [107, 109, 110].

Dokunun elastisitesi ile ilgili bilgileri veren sonoelastografinin (US-elastografi) çıkış noktası, kanser gibi patolojik süreçlerin etkiledikleri dokuda oluşturdukları fiziksel değişikliklerdir. Sonoelastografi ölçümleri US tetkiki sırasında aynı cihaz ve transduser kullanılarak gerçekleştirilir. Uygulayıcı, prob ile hafif bası uygular ve incelenecek nodülü içine alan uygun bir görüntü oluşturur. Buradaki amaç doku kompresyonu öncesi ve sonrasına ait iki US görüntüsü elde etmek ve bunun üzerinden dokudaki yer değişikliğinin miktarını değerlendirerek, dokudaki distorsiyonun ölçümünü doğru şekilde yapmaktır [12, 111].

Bizim çalışmamızda da kullandığımız elastografi tekniği Shear wave elastografi – VTQ (virtual touch quantification) son nesil US cihazlarda bulunan, kompresif elastografiye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisidir. Bu modda, dış kompresyon yerine US problemleri ile dokuya kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanmaktadır. Bu kuvvet, dokuda küçük yer değiştirmelere sebep olmaktadır (1-10 μ m). Horizontal planda olan bu yer değiştirmelere “shear wave” adı verilmektedir. Yüksek hızlı üstün US örnekleme teknikleri ile bu dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülebilmektedir. “Shear wave” hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır (m/s veya kilopaskal olarak). Bu teknikte, hafif prob kompresyonu yeterli olup kullanıcı değişkenliği ortadan kaldırılmıştır. Dokuya uygulanan kuvvet değişmez olup tek değişken “shear wave” ilerleme hızıdır. Dolayısıyla elde edilen hız değerleri objektif elastisite değerlerini göstermektedir.

Kompresif elastografide olan kullanıcı bağımlılığı sınırlaması ortadan kalkmaktadır. Ancak dışarıdan çok fazla bası uygulanırsa, elastisite değerlerinde yalancı bir yükseklik oluşabilmektedir [112].

Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetler arasında malignite açısından anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur [113, 114]. Çalışmamızda olguların 75'i (%79) kadın, 19'u (%21) erkekti. Toplamda ise 105 nodülün 82'si (%78,1) kadınlarda, 23'u (%21,9) erkeklerde bulunmaktaydı. Saptanan nodüllerin sitopatolojik sonuçlarına göre kadınlarda 23 nodül (%79), erkeklerde ise 6 nodül (%21) maligndi. Cinsiyet açısından kadın ve erkek olgular arasında malignensi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,452$).

Literatür ile benzer olarak çalışmamızda da yeterli sitoloji elde etme oranını % 96,2 bulundu. Yetersiz sitoloji elde etme oranı ise %3,8'dür. Literatürde İİAB'de yeterli sitoloji elde etme oran %77-96 arasında değişmektedir [115]. Saptanan nodüllerin sitopatolojik sonuçları 64'ü benign, 29'u maligndi. Malign olgu sayısı, benignler ile karşılaştırıldığında az görünmekle birlikte, toplumda tüm tiroid nodüllerinde kanser sıklığının %7-19 olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızdaki nodüller arasında malignansi oranı (%31) toplumdaki orandan biraz fazladır [104, 105]. Saptanan 64 benign nodülün boyut ortalaması $21,5 \pm 9,5$ mm, 29 malign nodülün ise $19,4 \pm 11,2$ mm'dir. Benign ve malign nodüller arasında en büyük boyut ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,137$). Nodül boyutunun malignansi riskine etkisi bulunmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir [103, 116-120]. Ancak, nodül boyutu ile malignansi arasında ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır [113, 114]. Bizim çalışmamızda 7 mm ve üzerindeki nodüller çalışmaya dahil edilmiş olup 7 mm altındaki nodüller çalışmaya alınmamıştır. Radyoloji ve endokrinoloji toplulukları, sadece 10 mm'den büyük çaplardaki nodüllerin klinik olarak anlamlı düzeyde kanser potansiyeli olduğu düşünülerek değerlendirilmesi gerektiğini, 10 mm'den küçük nodüllerde ise eğer risk ya da şüpheli US bulguları varsa malignite açısından inceleme yapılması gerektiğini belirtmişlerdir [6, 103, 119]. Nam-Goong ve arkadaşları [121] ise 5mm, 5-10mm ve 10-15mm çaplı nodüller arasında sitolojik yeterlilik açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Çapı bir cm'nin altında olan ve insidental saptanan tiroid nodüllerinin çoğunun benign olduğuna inanılmaktadır [122]. Bu nedenlerle The American Thyroid Association [65] guidelinelerinde [123] ve literatürde biyopsi

yapılacak nodüller için cm çap sınırı konulmaktadır. Ancak günümüzde yüksek rezolüsyonlu US cihazlarının kullanımı 2 mm lik solid ve kistik nodüllerin dahi görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu US cihazlarının yaygın kullanımı ile tiroid nodüllerinin saptanma sıklığı artmış olup bu oran % 50 ve üzerindedir, ayrıca palpabl tek nodülü olan hastaların % 20-48'inde tiroid US ile ilave nodüller saptanmaktadır [124].

Medüller tiroid karsinomu çoğunlukla glandda her iki lob içinde üçte bir superior kesimde yerleşim gösterebilir [125], tiroid lezyonlarının gland içinde bulundukları lokalizasyonun benign ve malign tiroid nodülleri olarak ayırımında önem arz etmemektedir [126]. Çalışmamızda tiroid glandının sağ lobunda yerleşim gösteren 49 nodülün 16'sı (%55,2), sol lobundaki 37 nodülün 10'u (%34,5) ve isthmus yerleşimli 7 nodülün ise 3'ü (%10,3) malign idi. Nodüllerin tiroid glandındaki lokalizasyonları ile malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,679$).

Benign-malign tiroid nodüllerinin ayırımında kullanılabilecek güvenilir tek sonografik kriter bulunmamaktadır [12, 74]. Ancak literatürde mikrokalsifikasyon, solid ya da predominant olarak solid iç yapı, düzensiz kontur, hipoekoik iç yapı, kalın kesintili periferik halonun olması ya da hiç bulunmaması sonografik olarak malignite yönünden şüpheli bulgular olarak değerlendirilmektedir ve bu bulguların olduğu nodüllere İİAB yapılması önerilmektedir [77, 127].

Malign nodüller karsinom da olsa lenfoma da olsa parankime göre hipoekoik ve solid görülürler. Hipoekojenite ve solid kompozit dokusu birlikte kullanıldığında duyarlılık yüksek (% 87) ancak özgüllük düşüktür (% 15,6-27) [103]. Bu bulgu benign nodüllerin de % 55'inde görülür. Ancak genel olarak belirgin hipoekojenite maligniteyi telkin eder. Literatürde, tiroid nodülü ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunda, hipoekojenite ve malignite arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir [12, 21, 128]. Ancak tiroid nodülünde hipoekojenite ve malignite arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur [129]. Çalışmamızda 43 nodül hipoekoik, 34 nodül parankim dokusu ile izoekoik, 16 nodül ise hiperekoikti. Hipoekoik nodüllerin 23'ü (%79,3), izoekoik olanların 5'i (%17,2) ve hiperekoik olanların 1'i (%3,4) malign idi. Hipoekoik, izoekoik ve hiperekoik nodüller arasında, malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001<$). Hipoekojenite ile ilgili edindiğimiz sonuç literatürle uyumludur.

Literatürde çoğu çalışmada halo varlığı/yokluğunun malignite gelişimine etkisi incelenmiş olup halo ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ya da bulunmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur [12, 129, 130]. Ancak bu çalışmalarda da halo varlığı/yokluğunun malign nodül tanısında tek başına yeterli olamayacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda nodüllerin 47'sinde halo bulunurken, 46'sında halo bulunmamaktaydı. Benign nodüllerin 40'ında halo bulunurken (%62,5) 24'ünde (37,5) halo bulunmamaktadır. Malign nodüllerin ise 22'sinde (%75,9) halo saptanmazken, 7'sinde (%24,1) halo saptandı. Halosu bulunan ve bulunmayan nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001<$).

Nodül içinde belirgin artmış ve çevreleyen parankime göre daha fazla düzeyde kanlanma olması % 69-74 oranında görülür [8, 116]. Fakat malignite için spesifik değildir. Hipervasküler solid nodüllerin % 50'den fazlası benignidir. Perinodüler kanlanma benign nodüllerde beklense de malign nodüllerde de görülebilir. Buna karşın tamamen avasküler nodül benignite için daha anlamlı bulunmuştur [8]. Vasküleritenin değerlendirilmesi biyopsi açısından da önemlidir. Multinodüler olgularda biyopsi için nodül içi kanlanma olanlar seçilebilir. Bunun dışında içinde kanama ya da ekojenik debris olan nodüllerde kanlanma olan solid alanlardan biyopsi yapılabilir [131]. Literatürde çalışmaların büyük kesiminde, nodül vaskülaritesi ile malignite arasında belirgin anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [12, 129, 132]. Daha az sayıda olmakla birlikte, nodül içi vaskülarite ile malignite arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [130]. Çalışmamızda nodüllerin 21'i santral ağırlıklı kanlanma, 53'ü çepersel ağırlıklı ve 19'u karışık (santral+çepersel) kanlanma göstermekteydi. Malign nodüllerin 16'sı (%55,2) santral ağırlıklı, 4 (%13,8) tanesi çepersel ağırlıklı ve 9'unda (%31) ise karışık kanlanması bulunmaktaydı. Nodüllerin kanlanma paterni ile malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001<$).

Nodüllerde kaba, yumurta kabuğu ya da mikrokalsifikasyon şeklinde üç tür kalsifikasyon bulunabilir. Nodülde mikrokalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak nodül içinde mikrokalsifikasyonun değerlendirilmesi zordur. Nodülde saptanan hiperekojenite, arkasında gölge olsun veya olmasın 1 mm ve daha küçük boyutlu ise mikrokalsifikasyon olarak değerlendirilmektedir. Kaba kalsifikasyon ve yumurta kabuğu kalsifikasyon daha çok benign nodüllerde saptanmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar akustik gölgelenme göstermeyen hiperekoik

noktalar olup psammoma cisimlerini gösterdikleri düşünülür. Psammoma cisimcikleri kalsifikasyon depozitlerine bağlı olarak görülürler. Noktasal "punktat" kalsifikasyonlar olarak da isimlendirilir ve %85 duyarlılık, %40 özgüllükle maligniteyi düşündürür. Mikrokalsifikasyon tiroid kanserlerinde % 29-59 oranında ve en sıklıkla da papiller kanserde görülür. Bunun dışında foliküler adenom, karsinom, anaplastik kanser, Hashimoto tiroiditinde de görülebilir. Appetecchia ve arkadaşlarının [133] çalışmasında mikrokalsifikasyonların, gri skala bulguları arasında malignite ile ilişkili tek özellik olduğu ($p<0,0001$) bulunmuştur. Rago ve arkadaşlarının [129] çalışmasında ise mikrokalsifikasyon varlığının tek başına malign nodülü tanımda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$), halo yokluğu ile birlikte arandığında istatistiksel olarak anlamlı olmakla ($p<0,01$) ve özgüllüğü yükselmekle (%98,6) birlikte, duyarlılığının belirgin derecede azaldığı (%62,5) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda nodüllerin 41 'inde kalsifikasyon izlendi. Malign nodüllerin 17'si (%58,6) kalsifikasyon bulunurken, 12'sinde (%41,4) kalsifikasyon izlenmemiştir. Kalsifikasyon içeren ve içermeyen nodüller arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,001>$). Bunun nedeni olarak ise çalışmamızda tiroid nodüllerindeki kalsifikasyonları mikrokalsifikasyon, kaba ve yumurta kabuğu kalsifikasyon olarak değerlendirilmediğinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

US ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invaziv olmasıyla halen tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve izleminde ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımında US ile yapılan çalışmalar nodüllerde saptanan hipoekojenite ve kenar düzensizliğinin en yüksek duyarlılığa sahip özellikler olduğunu göstermiştir. Mikrokalsifikasyon ve santral kanlanması bulunanların ise en yüksek özgüllüğe sahip özelliklerdir. Gri skala ve Doppler US bulgularının etkinliğini özetlemek gerekirse, çalışmamızın sonucunda cinsiyet, nodül boyutunun, nodülün tiroid glanındaki lokalizasyonu, kalsifikasyon varlığının ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ekojenite, halo varlığı, kanlanma paterni ve kenar düzeni malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan özelliklerdi. Gri skala ve Doppler bulgularımız, literatürde konu ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu ile oldukça uyumlu olarak değerlendirildi. US'nin uygulayıcıya bağlı olması en önemli dezavantajı olduğundan tiroid nodüllerini US ile değerlendirmek için özellikle iyi bir deneyime sahip olmak gerekmektedir.

Sonoelastografi, benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesinde US'ye ek katkılar sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Sonoelastografi dıştan bası uygulaması altında dokuda meydana gelen distorsiyonun (gerinim) derecesini ölçerek dokuların elastikiyetini görüntüleyen, dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Sonoelastografi dokulardaki sertlik farklılıklarını saptayarak, benign ve malign lezyonların farklı sertlik özelliklerini ortaya koymaktadır. Sonoelastografinin kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki tipi vardır. Kalitatif sonoelastografide; elastogram kırmızıdan (yumuşak doku), maviye (sert doku) doğru değişen bir renk skalası şeklinde B-mod sonogram üzerinde gösterilir.

Kantitatif değerlendirmede nodülün gerinim değeri, tiroid sertlik indeksi ve shear wave elastografide kullanılan elastisite indeksi kantitatif parametrelerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız yöntemde elastografinin shearwave tekniği ile yapılan, cihaz tarafından nicel değerler alınan bir metot olan elastisite indeksidir. Sert dokular yüksek SWV değerleri, yumuşak dokular ise düşük velocity değerleri vermiştir.

Çalışmamızda benign tiroid nodüllerinin SWVortalama değerleri 0,83 – 4,27 m/sn arasında (ortalama $2,14 \pm 0,59$ m/sn) sapmamıştır. Malign tiroid nodüllerinde SWVortalama değerleri 2,06 – 5,56 m/sn arasında ortalama ($3,63 \pm 0,66$ m/sn) saptanmıştır. SWVortalama değerleri malign tiroid nodüllerinde benign tiroid nodüllerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. ROC eğrisi kullanılarak SWVortalama için en iyi kesim değeri (cut-off) 2.77 m/sn belirlenmiş olup SWVortalama için benign ve malign tiroid nodüllerini ayırt etmede sırasıyla duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri %96, %90, %80, %98 olarak bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları [134], 128 hastada 152 tiroid nodülünün incelendiği çalışmada benign-malign ayırımında 2,87 m/sn olarak belirledikleri kesim değeri ile %78.18 sensitivite, %83.51 spesifitesini, %72.8 pozitif öngörü , %87.10 negatif öngörü bildirmişlerdir. Pandey ve arkadaşları ise [135] 40 hastada 40 tiroid nodülünün incelendiği çalışmada benign-malign ayırımında 2,53 m/sn olarak belirledikleri kesim değeri ile %85,71 sensitivite %96,5 spesifite, %53,98 pozitif öngörü ve %99,2 negatif öngörü bildirmişlerdir. Hamidi ve arkadaşları [136] yaptıkları çalışmada 95 tiroid nodülünün incelenmesinde 2,66 m/sn olarak belirledikleri kesim değeri ile sensitiviteyi ve spesifiteyi sırasıyla %100, %82,3 olarak hesaplamışlardır. Xian ve arkadaşlarının [137] 136 hastada 155 tiroid nodülü ile yaptığı çalışmada 2,64 m/sn olarak belirledikleri

kesim değeri ile sensitivite, spesifite değerlerini sırasıyla %73,8, %90,4 olarak hesaplamıştır. Zhan ve arkadaşları [138], 16 çalışmanın değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında ise benign-malign tiroid nodülünü ayırmada en iyi kesim değer aralıklarını 2,01-3,10 m/sn arası, sensitivite ve spesifite değerlerini ise sırasıyla %57,1-%96,8 ile %62,3-%100 arası olarak bildirmiştir.

SWE objektif, non-invaziv, US ve US elastografiye göre daha az operatör bağımlı bir inceleme tekniğidir. Ayrıca SWE doku sertliği hakkında kantitatif bilgi vermesi sebebiyle semi-kantitatif bilgi sağlayan strain elastografiye belirgin üstünlük sağlamaktadır. Strain elastografideki gibi serbest el kompresyonu gerekmediğinden daha az operatör bağımlıdır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde SWE gözlemciler arası ve gözlemciler içi tekrarlanabilirlik, mükemmel dereceye dek ulaşmaktadır [139, 140].

Günümüzde İİAB, en yüksek özgüllüğe sahip, aynı zamanda değişen oranlarda duyarlılık gösteren bir preoperatif tanı modalitesidir. İİAB sonrası gelişecek riskler düşük olsa da, invaziv bir prosedürdür. Aksine, ARFI ölçümü non-invasif, anında erişilebilir ve kolayca tekrarlanabilir bir metottur. Bizim çalışmamızda ve literatürdeki çalışmalarda da ARFI bulguları malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımı için yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir. Gelecekte yaygınlaştıkça klinik uygulamalarda İİAB sayısını azaltmak, hatta İİAB gibi invaziv işlem yerine kullanılarak daha yararlı olacaktır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikli olarak 1'i meduller tiroid karsinom, 1'i folliküler tiroid karsinom ve 27'si papiller tiroid karsinom olmak üzere az sayıda malign nodül incelendi. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında ARFI değerinin klinik değerini saptamak için daha fazla sayıda ve benign ve malign lezyonları içeren ek çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır. Bizim çalışmamızda VTQ uygulamasının bir diğer dezavantajı, hedef ROI'nin sabit kutu boyutu ve hareket etkenlerine olan duyarlılığıdır.

7.SONUÇ

Prospektif olarak yapılan bu çalışmamız sonucunda;

Malign ve benign tiroid nodüllerini ayırt etmede ekojenitesi, vaskülarizasyonu, halo varlığı, kenar düzeni yapıları tek tek değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Ancak benign-malign ayrımı değerlendirilmesinde tek kriter olmamalıdır.

B-Mod incelemede saptanan kalsifikasyon varlığının ya da yokluğunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ancak literatürde kalsifikasyon tipinin yumurta, kaba ve mikrokalsifikasyon olarak ayrıldığında malign-benign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulunan çalışmalar mevcuttur.

ARFI ölçüm değerleri malign tiroid nodüllerinde benign tiroid nodüllerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

ARFI ölçüm değerleri için benign malign tiroid nodülü ayrımında belirlenen en iyi kesim değeri (cut-off) 2,77 m/sn olarak belirlenmiştir.

ARFI'nin rutin pratikte konvansiyonel inceleme ile birlikte kullanımının yüksek riskli tiroid nodülünün belirlenmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

Teknolojik gelişmeler sonucu toplumun önemli bir bölümünde tiroid nodülü varlığı tespit edilmektedir. B-mod görüntülemenin ve Doppler USG'nin nodülün ayırıcı tanısındaki etkinliği yadsınamaz. Kolay uygulanabilir ve komplikasyon oranının düşük olmasından dolayı tiroid nodüllerinin tanısında US eşliğinde İİAB hala en değerli tanı yöntemidir. Malignite potansiyelini değerlendirip benign nodüllere uygulanan gereksiz biyopsi ve cerrahiyi azaltarak hem iş gücü kaybı hem de bu tür işlemlere bağlı gereksiz maliyeti azaltması açısından ARFI ölçümünün, B-mod ve renkli Doppler görüntüleme ile birlikte uygulanarak benign-malign ayrımına katkı sağlayacağı ve ARFI tekniğinin doku sertliği hakkında niceliksel bilgi sağlayan ümit verici bir elastografi tekniği olduğu düşünülmektedir. Malign tiroid nodüllerinin benign nodüllerden ayırt edilmesinde ek bilgi sağlar ve etkili bir tanı aracı olarak sonografiyi tamamlamakta olup geleneksel yöntemler arasında yerini alacağı düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. H.B. Burch, Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995. 24: 663-710.
2. S. Ezzat, D.A. Sarti, D.R. Cain, and G.D. Braunstein, Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*, 1994. 154: 1838-1840.
3. M.C. Frates, C.B. Benson, P.M. Doubilet, E.S. Cibas, and E. Marqusee, Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med*, 2003. 22: 127-131
4. P.W. Wiest, M.F. Hartshorne, P.D. Inskip, L.A. Crooks, B.S. Vela, R.J. Telepak, et al., Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med*, 1998. 17: 487-496.
5. M.C. Frates, C.B. Benson, P.M. Doubilet, E. Kunreuther, M. Contreras, E.S. Cibas, et al., Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 3411-3417.
6. D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen, R.T. Kloos, S.L. Lee, S.J. Mandel, et al., Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006. 16: 109-142.
7. R.C. Smallridge, K.B. Ain, S.L. Asa, K.C. Bible, J.D. Brierley, K.D. Burman, et al., American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*, 2012. 22: 1104-1139.
8. B.K. Chan, T.S. Desser, I.R. McDougall, R.J. Weigel, and R.B. Jeffrey, Jr., Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*, 2003. 22: 1083-1090.
9. J.R. Wienke, W.K. Chong, J.R. Fielding, K.H. Zou, and C.A. Mittelstaedt, Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med*, 2003. 22: 1027-1031.

10. J.D. Iannuccilli, J.J. Cronan, and J.M. Monchik, Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*, 2004. 23: 1455-1464.
11. C. Cappelli, M. Castellano, I. Pirola, E. Gandossi, E. De Martino, D. Cumetti, et al., Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol*, 2006. 155: 27-31.
12. T. Rago and P. Vitti, Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008. 22: 913-928.
13. J.Y. Kwak, K.H. Han, J.H. Yoon, H.J. Moon, E.J. Son, S.H. Park, et al., Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 2011. 260: 892-899.
14. C. Vorlander, J. Wolff, S. Saalabian, R.H. Lienenluke, and R.A. Wahl, Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. 395: 865-871.
15. T. Rago, F. Santini, M. Scutari, A. Pinchera, and P. Vitti, Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92: 2917-2922.
16. Y. Hong, X. Liu, Z. Li, X. Zhang, M. Chen, and Z. Luo, Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med*, 2009. 28: 861-867.
17. T. Rago and P. Vitti, Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 53: 455-464.
18. J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink, Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004. 51: 396-409.
19. A. Athanasiou, A. Tardivon, M. Tanter, B. Sigal-Zafrani, J. Bercoff, T. Deffieux, et al., Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology*, 2010. 256: 297-303.
20. J.M. Chang, W.K. Moon, N. Cho, A. Yi, H.R. Koo, W. Han, et al., Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. 129: 89-97.

21. F. Sebag, J. Vaillant-Lombard, J. Berbis, V. Griset, J.F. Henry, P. Petit, et al., Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 5281-5288.
22. E. Bavu, J.L. Gennisson, M. Couade, J. Bercoff, V. Mallet, M. Fink, et al., Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*, 2011. 37: 1361-1373.
23. A. Ahuja and M. Ying, An overview of neck node sonography. *Invest Radiol*, 2002. 37: 333-342.
24. K. Nightingale, M.S. Soo, R. Nightingale, and G. Trahey, Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 2002. 28: 227-235.
25. B.S. Garra, Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*, 2007. 23: 255-268.
26. Oyar.O.-U.K. GÜLSOY, Tıbbi Görüntüleme Fizigi. 2 ed. Isparta: SDÜ Tıp Fakültesi.2003: 197-230.
27. W.S.R. Rumack M.C., Charboneau J.W, Levine D., Diagnostic Ultrasound. Vol. 1. Philadelphia: Mosby.2011: 2-34.
28. N.J. Hangiandreou, AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics*, 2003. 23: 1019-1033.
29. Gulsoy.U.K. Oyar O, Tıbbi Görüntüleme Fizigi. Isparta: SDÜ Tıp Fakültesi.2003: 197-230.
30. Pabuscu.Y. Balcı P, Temel Radyoloji Fizigi. İzmir Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi.2008: 25-89.
31. Tuncel E., Klinik Radyoloji Genişletilmiş 2.baskı. Hadımköy:İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.2012:152-184.

32. Christopher R. B. Merrit, Physics of ultrasound. In: Rumack MC WS, Charboneau JW, editor. Diagnostic Ultrasound. (3rd ed). Missouri: Elsevier Mosby. 2005:18-57.
33. A. Hagen SL, Ultrasonun Temelleri. Tanısal Ultrasonografi. 5.Baskı, ed. O. Akhan. Güneş kitabevi. 2005:3-23.
34. E.J. Boote, AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. Radiographics, 2003. 23: 1315-1327.
35. W.C. Yeh, P.C. Li, Y.M. Jeng, H.C. Hsu, P.L. Kuo, M.L. Li, et al., Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. Ultrasound Med Biol, 2002. 28: 467-474.
36. A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato, S. Tanaka, J. Ito, J.J. Mai, et al., Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. Radiology, 2005. 237: 202-211.
37. A. Saftoiu and P. Vilman, Endoscopic ultrasound elastography-- a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. J Gastrointest Liver Dis, 2006. 15: 161-165.
38. A. Thomas, T. Fischer, H. Frey, R. Ohlinger, S. Grunwald, J.U. Blohmer, et al., Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. 28: 335-340.
39. M. Tsutsumi, T. Miyagawa, T. Matsumura, N. Kawazoe, S. Ishikawa, T. Shimokama, et al., The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. Int J Clin Oncol, 2007. 12: 250-255.
40. K. Kato, H. Sugimoto, N. Kanazumi, S. Nomoto, S. Takeda, and A. Nakao, Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. Liver Int, 2008. 28: 1264-1271.
41. A. Guibal, C. Boullaran, M. Bruce, M. Vallin, F. Pilleul, T. Walter, et al., Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. Eur Radiol, 2013. 23: 1138-1149.
42. D. Melodelima, J.C. Bamber, F.A. Duck, and J.A. Shipley, Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary

comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol*, 2007. 33: 959-969.

43. F.L. Benson J. A Complete Ultrasound Solution for Elastography: Tissue Strain Analytics. 2012 [cited 2018 6.03.2018]; Available from: <http://sonoworld.com/Common/DownloadFile.aspx?ModuleDocumentsId566>.
44. A.V. Polat, M. Ozturk, B. Akyuz, C. Celenk, M. Kefeli, and C. Polat, The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes. *Med Ultrason*, 2017. 19: 386-391.
45. Ureles AL, Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. In Falk SA eds. *Thyroid disease*. New York: Raven Pres, .1990:1-14.
46. Clark OH., *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Missouri: The Mosby Company .1985:361-370.
47. Middlesworth V. L., *The thyroid gland. A practical clinical treatise*. Inc. Chicago-London: Year Book Publishers, .1986:102-136.
48. Odar İ. V., *Anatomi Ders Kitabı 2. cilt*. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, .1986:220-224.
49. M.S.R. Sandra L. Hagen-Ansert, RDCS, *Textbook of Diagnostic Ultrasonography*. 2005:395-404.
50. S.H. Choi, E.K. Kim, S.J. Kim, and J.Y. Kwak, Thyroid ultrasonography: pitfalls and techniques. *Korean J Radiol*, 2014. 15: 267-276.
51. L. Solbiati, V. Cioffi, and E. Ballarati, Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am*, 1992. 30: 941-954.
52. S. Takashima, S. Morimoto, J. Ikezoe, J. Arisawa, S. Hamada, H. Ikeda, et al., Primary thyroid lymphoma: comparison of CT and US assessment. *Radiology*, 1989. 171: 439-443.
53. Oyar O, *Boyun Ultrasonografisi*. İzmir: E.Ü.Basımevi, .2000:64.
54. Oyar O, *Boyun Ultrasonografisi*. . İzmir: E.Ü.Basımevi, .2000 :161-168.

55. Moore KL, The Neck. In: Clinically Oriented Anatomy. 3rd, ed. B. Ed: Moore KL, Williams & Wilkins. .1992:783-852.
56. E.A. Arıncı K, Anatomi. Güneş Kitapevi 3. Baskı.2001:349-350.
57. A.D. Brunicaardi FC, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE,, Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition,Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM,Chapter 38:1523-1525.
58. A.D. Brunicaardi FC, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE,, Schwartz's Principles of Surgery 8th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Geçim İE, Demirkan A, Chapter 37:1451-1454.
59. Cheung P, Medical and surgical treatment of endemic goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. . Philadelphia: WB Saunders.1997:15-21.
60. Barsano CP, Other forms of primary hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RE (eds): The Thyroid, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott.1992:956.
61. B.R. Townsend CM, Evers BM, Mattox KL,, Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K, Chapter 34:956.
62. B.R. Townsend CM, Evers BM, Mattox KL,, Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K, Chapter 34:957-958.
63. H. Knecht, P. Saremaslani, and C. Hedinger, Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis and thyroiditis de Quervain. Comparative study. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1981. 393: 215-231.
64. B.R. Townsend CM, Evers BM, Mattox KL,, Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Ulusoy AN, Topgül K, Chapter 34:958-961.
65. K.M. Harada T, Ito K,, Hyperthyroidism: Graves disease and toxic nodular goiter.In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia,: WB Saunders,.1997:47-53.

66. A.R. Hermus and D.A. Huysmans, Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med*, 1998. 338: 1438-1447.
67. A.D. Brunicardi FC, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE., *Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition*, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM, Chapter 38:1540-1544.
68. N. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, C. Differentiated Thyroid, D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen, R.T. Kloos, et al., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. 19: 1167-1214.
69. L.J. DeGroot, M. Reilly, K. Pinnameneni, and S. Refetoff, Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease. *Am J Med*, 1983. 74: 852-862.
70. F. American Thyroid Association Guidelines Task, R.T. Kloos, C. Eng, D.B. Evans, G.L. Francis, R.F. Gagel, et al., Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009. 19: 565-612.
71. Tunçbilek A, Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi*, ed. İşgör A. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık.2000: 78-91.
72. A. Brander, P. Viikinkoski, J. Nickels, and L. Kivisaari, Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*, 1991. 181: 683-687.
73. Rich P, The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine*, 1982. 6:221-232.
74. Kerr L, High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Q*.1994:21-43.
75. E.K. Kim, C.S. Park, W.Y. Chung, K.K. Oh, D.I. Kim, J.T. Lee, et al., New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. 178: 687-691.
76. T. Rago, P. Vitti, L. Chiovato, S. Mazzeo, A. De Liperi, P. Miccoli, et al., Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in

- predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*, 1998. 138: 41-46.
77. W.S. Rumack CM, Charboneau JW,, *Diagnostic Ultrasound Third edition*. Vol. 1. Mosby.2005:736-743.
 78. A. Ahuja, W. Chick, W. King, and C. Metreweli, Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*, 1996. 24: 129-133.
 79. M. Hammer, J. Wortsman, and R. Folse, Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg*, 1982. 117: 1020-1023.
 80. Livolsi A, *Pathology of thyroid disease. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*, ed. I.F.S. (ed). Philadelphia: Lippincott-Raven.1997:65-104.
 81. L. Solbiati, L. Volterrani, G. Rizzatto, M. Bazzocchi, P. Busilacci, F. Candiani, et al., The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology*, 1985. 155: 187-191.
 82. B. Brkljacic, V. Cuk, H. Tomic-Brzac, Z. Bence-Zigman, D. Delic-Brkljacic, and I. Drinkovic, Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound*, 1994. 22: 71-76.
 83. S.K. Kakkos, C.D. Scopa, A.K. Chalmoukis, D.A. Karachalios, J.D. Spiliotis, J.G. Harkoftakis, et al., Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound*, 2000. 28: 347-352.
 84. L. Hegedus, Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. 30:339-360.
 85. E.M. Beyhan Z, Tiroidin nodüler hastalıkları, guatr (endemik guatr, iyot eksikliği hastalıkları, Türkiye’de iyot eksikliği). *Metabolizma ve Diabet*, ed. Y.A. İç: Özata M. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.2006:95-118.
 86. F.D. Noyek AM, Witterick IJ, et all,, *Diagnostic imaging of the thyroid gland*. In: Falk SE. *Thyroid disease*. 2 th ed. Philadelphia: Lippincott Raven.1997:135-143.

87. Koloğlu S, Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 1990. 10: 62.
88. Clark HO, Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. Missouri The CV Mosby Company.1985:289-316.
89. T. Lowhagen, P.O. Granberg, G. Lundell, P. Skinnari, R. Sundblad, and J.S. Willems, Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg Clin North Am, 1979. 59: 3-18.
90. U.S. Yavas, C. Calisir, M. Kebapci, N. Kebapci, and E. Dundar, Factors affecting swallowing during thyroid fine-needle aspiration biopsy. J Ultrasound Med, 2010. 29: 1291-1295.
91. Güllü S . Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler, ed. Erdoğan G İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri.. 2005:173-200
92. B. Hamberger, H. Gharib, L.J. Melton, 3rd, J.R. Goellner, and A.R. Zinsmeister, Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. Am J Med, 1982. 73: 381-384.
93. G.L. La Rosa, A. Belfiore, D. Giuffrida, C. Sicurella, O. Ippolito, G. Russo, et al., Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer, 1991. 67: 2137-2141.
94. C.R. McHenry, P.G. Walfish, and I.B. Rosen, Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. Am Surg, 1993. 59: 415-419.
95. M.A. Block, G.E. Dailey, and J.A. Robb, Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. Am J Surg, 1983. 146: 72-78.
96. E.L. Mazzaferri, Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med, 1993. 328: 553-559.
97. Üstün İ, Nodüler guatr. İç: Özata M. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet.2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık.2011:119-126.

98. Seçil M, Temel Ultrasonografi ve Doppler. İzmir: Bornova.2008:53-105.
99. M.T. Rojeski and H. Gharib, Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N Engl J Med, 1985. 313: 428-436.
100. S.F. Sener and E.F. Scanlon, Irradiation induced salivary gland neoplasia. Ann Surg, 1980. 191: 304-306.
101. H. Dralle, A. Machens, J. Basa, V. Fatourech, S. Franceschi, I.D. Hay, et al., Follicular cell-derived thyroid cancer. Nat Rev Dis Primers, 2015. 1: 15077.
102. D.M. Yousem, Parathyroid and thyroid imaging. Neuroimaging Clin N Am, 1996. 6: 435-459.
103. M.C. Frates, C.B. Benson, J.W. Charboneau, E.S. Cibas, O.H. Clark, B.G. Coleman, et al., Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology, 2005. 237: 794-800.
104. N.D. Baier, P.F. Hahn, D.A. Gervais, A. Samir, E.F. Halpern, P.R. Mueller, et al., Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. AJR Am J Roentgenol, 2009. 193: 1175-1179.
105. R. Izquierdo, M.R. Arekat, P.E. Knudson, K.F. Kartun, K. Khurana, K. Kort, et al., Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. Endocr Pract, 2006. 12: 609-614.
106. L. Davies and H.G. Welch, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA, 2006. 295(18): 2164-2167.
107. H. Gharib and J.R. Goellner, Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med, 1993. 118: 282-289.
108. J.R. Goellner, H. Gharib, C.S. Grant, and D.A. Johnson, Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. Acta Cytol, 1987. 31: 587-590.
109. S. Luo, E.H. Kim, M. Dighe, and Y. Kim, Thyroid nodule classification using ultrasound elastography via linear discriminant analysis. Ultrasonics, 2011. 51: 425-431.

110. S.S. Raab, D.M. Grzybicki, D. Sudilovsky, R. Balassanian, J.E. Janosky, and C.M. Vrbic, Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine-needle aspiration error. *Am J Clin Pathol*, 2006. 126: 585-592.
111. L. Rubaltelli, S. Corradin, A. Dorigo, M. Stabilito, A. Tregnaghi, S. Borsato, et al., Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med*, 2009. 30: 175-179.
112. C. Balleyguier, L. Ciolovan, S. Ammari, S. Canale, S. Sethom, R. Al Rouhbane, et al., Breast elastography: the technical process and its applications. *Diagn Interv Imaging*, 2013. 94: 503-513.
113. C. Cappelli, M. Castellano, I. Pirola, D. Cumetti, B. Agosti, E. Gandossi, et al., The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM*, 2007. 100: 29-35.
114. M. Bakhshaei, Y. Davoudi, M. Mehrabi, P. Layegh, S. Mirsadadei, M.P. Rad, et al., Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope*, 2008. 118: 2182-2186.
115. H.W. Kang, J.H. No, J.H. Chung, Y.K. Min, M.S. Lee, M.K. Lee, et al., Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*, 2004. 14: 29-33.
116. E. Papini, R. Guglielmi, A. Bianchini, A. Crescenzi, S. Taccogna, F. Nardi, et al., Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1941-1946.
117. L. Hegedus, S.J. Bonnema, and F.N. Bønnedbaek, Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*, 2003. 24: 102-132.
118. L. Hegedus, Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1764-1771.
119. H. Gharib, E. Papini, R. Valcavi, H.J. Baskin, A. Crescenzi, M.E. Dottorini, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006. 12: 63-102.

120. D.S. Ross, Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1938-1940.
121. I.S. Nam-Goong, H.Y. Kim, G. Gong, H.K. Lee, S.J. Hong, W.B. Kim, et al., Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 60: 21-28.
122. B. Burguera and H. Gharib, Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. 29: 187-203.
123. D.W. Kim, E.J. Lee, S.H. Kim, T.H. Kim, S.H. Lee, D.H. Kim, et al., Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid*, 2009. 19: 27-31.
124. E. Marqusee, C.B. Benson, M.C. Frates, P.M. Doubilet, P.R. Larsen, E.S. Cibas, et al., Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 2000. 133: 696-700.
125. S. Leboulleux, E. Baudin, J.P. Travagli, and M. Schlumberger, Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61: 299-310.
126. M. Andrioli, C. Carzaniga, and L. Persani, Standardized Ultrasound Report for Thyroid Nodules: The Endocrinologist's Viewpoint. *Eur Thyroid J*, 2013. 2: 37-48.
127. E. Koike, S. Noguchi, H. Yamashita, T. Murakami, A. Ohshima, H. Kawamoto, et al., Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*, 2001. 136: 334-337.
128. O. Algin, E. Algin, G. Gokalp, G. Ocakoglu, C. Erdogan, O. Saraydaroglu, et al., Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Korean J Radiol*, 2010. 11: 594-602.
129. T. Rago, M. Scutari, F. Santini, V. Loiacono, P. Piaggi, G. Di Coscio, et al., Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 5274-5280.

130. E. Varverakis, E. Neonakis, M. Tzardi, and E. Chrysos, Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules. *Hormones (Athens)*, 2007. 6: 44-51.
131. J.K. Hoang, W.K. Lee, M. Lee, D. Johnson, and S. Farrell, US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics*, 2007. 27: 847-860; discussion 861-845.
132. C.C. Wang, L. Friedman, G.C. Kennedy, H. Wang, E. Kebebew, D.L. Steward, et al., A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*, 2011. 21: 243-251.
133. M. Appetecchia and F.M. Solivetti, The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res*, 2006. 66: 249-256.
134. F. Zhang, X. Zhao, R. Han, M. Du, P. Li, and X. Ji, Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Strain Elastography in Differentiating Malignant From Benign Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*, 2017. 36: 2533-2543.
135. N.N. Pandey, G.S. Pradhan, A. Manchanda, and A. Garg, Diagnostic Value of Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Ultrason Imaging*, 2017. 39: 326-336.
136. C. Hamidi, C. Goya, S. Hattapoglu, O. Uslukaya, M. Teke, M.S. Durmaz, et al., Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the distinction between benign and malignant thyroid nodules. *Radiol Med*, 2015. 120: 579-583.
137. X. Huang, L.H. Guo, H.X. Xu, X.H. Gong, B.J. Liu, J.M. Xu, et al., Acoustic radiation force impulse induced strain elastography and point shear wave elastography for evaluation of thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 10956-10963.
138. J. Zhan, J.M. Jin, X.H. Diao, and Y. Chen, Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules--A meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2015. 84: 2181-2186.
139. K.L. Cheng, Y.J. Choi, W.H. Shim, J.H. Lee, and J.H. Baek, Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Shear Wave Elastography: Prospective Assessment of Cervical Lymph Nodes. *Ultrasound Med Biol*, 2016. 42: 378-386.

140. K. Bhatia, C.S. Tong, C.C. Cho, E.H. Yuen, J. Lee, and A.T. Ahuja, Reliability of shear wave ultrasound elastography for neck lesions identified in routine clinical practice. *Ultraschall Med*, 2012. 33: 463-468.

