



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

**TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN - MALİGN
AYIRIMINDA US-ELASTOGRAFİ VE
TI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Akın BAYRAK

Antalya, 2015



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

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN - MALİGN AYIRIMINDA US-ELASTOGRAFİ VE TI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Akın BAYRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali APAYDIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde her konuda desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlaması sırasında çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ali Apaydın'a, her aşamada tez çalışmama önemli katkılar sağlayan, anlayışı ve sevgisiyle yanımda olduğunu hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Emel Durmaz'a ve çalışmaya destek veren, bana emeği geçen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kağan Çeken'e;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgilerini, deneyimlerini paylaşan, ufukumuzu genişleten bize aile ortamı sağlayan değerli hocalarıma Prof. Dr. H. Timur Sindel'e, Prof. Dr. Oğuz Bircan'a, Prof. Dr. Can Özkaynak'a, Prof. Dr. A.Utku Şenol'a, Prof. Dr. Adnan Kabaalioglu'na, Prof. Dr. S. Metin Çubuk'a, Prof. Dr. A. Gökhan Arslan'a, Prof.Dr. Can Çevikol'a ve Prof.Dr. Kamil Karaali'ye;

Zamanımızın çoğunu birlikte geçirdiğimiz, eş kıdemlim Dr. Muhammet Salman'a, tez çalışmama katkılar sağlayan kardeş gibi gördüğüm Dr. M. Alp Özteke ve Dr. Uğur Kesimal'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum birbirinden değerli tüm uzman, araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarına;

Çalışmaya destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Hasan Ali Altunbaş'a, Prof. Dr. Cumhur Arıcı'ya, Dr. M. İlker Turan'a ve Dr. Direnç Yiğit'e;

Çalışmaya katılmış olan tüm hastalara;

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen, maddi manevi katkı sağlayan ve daima varlıkları ve sevgileriyle bana güç veren annem, babam, kardeşim ve nişanlım Dr. Gizem Erkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.1.1. Tiroid bezinin anatomi, embriyoloji, histoloji ve fizyolojisi	3
2.1.2. Tiroid hormon hastalıkları ve görüntüleme yöntemleri	5
2.2. Nodüler Tiroid Hastalıkları ve Ultrasonografi	11
2.2.1. Tiroid nodüllerinin patofizyolojisi	11
2.2.2. Normal tiroid bezi ultrasonografi bulguları	17
2.2.3. Tiroid nodüllerine genel ultrasonografik yaklaşım	19
2.2.3.1. Nodüllerin malignite açısından değerlendirilmesi	20
2.2.3.2. Tiroid bezi kanserlerinde ultrasonografi bulguları	24
2.2.4. Tiroid nodüllerinde tanı	25
2.3. TI-RADS	28
2.4. US - Elastografi	30
2.4.1. US - Elastografi fiziği	30
2.4.2. US - Elastografide görüntüleme teknikleri	33
2.4.3. US - Elastografinin kullanım alanları ve yenilikler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	41
OLGU ÖRNEKLERİ	53
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	72
7. ÖZET	73
8. ABSTRACT	75
9. KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3D SWE	Üç boyutlu shear wave elastografi
AGES	Age, grade, extent, size (yaş, tümör derecesi, ekstratiroidal yaygınlık, boyut)
AMES	Age, metastases, extent, size (yaş, metastaz, ekstratiroidal yaygınlık, boyut)
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BT	Bilgisayarlı tomografi
FDG-PET	Florodeoksiglukoz (18F) pozitron emisyon tomografisi
IVUSE	İntravasküler ultrason elastografi
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MACIS	Metastases, age, completeness of resection, invasion, size (metastaz, yaş, rezeksiyon tamlığı, invazyon, boyut)
MEN	Multipl endokrin neoplazi
MHz	Megahertz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
QSE	Quasi-Statik Elastografi
RDUS	Renkli Doppler ultrasonografi
RI	Rezistif indeks
ROC	Receiver Operating Characteristics (alıcı işletim karakteristiği)
ROI	Region of Interest (İlgi alanı)
SKM	Sternokleidomastoid

SSI	Supersonic Elasticity Imaging (Supersonik Elastisite Görüntüleme)
SWE	Shear Wave Elastografi
Tc99m	Teknesyum perteknetat
TE	Transient Elastografi
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System (Tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi)
TSH	Tiroid uyarıcı (stimüle edici) hormon
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
US	Ultrasonografi
VA	Vibro-Akustografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Elastografi renk skalası (Rago'ya göre)	39
4.1. Yapılan üç ölçümün en yüksek olanı alınarak elde edilen elastisite indekslerinin ROC analizi	51
4.2. Yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak elde edilen elastisite indekslerinin ROC analizi	51
4.3. Olgu 1	53
4.4. Olgu 2	54
4.5. Olgu 3	55
4.6. Olgu 4	56
4.7. Olgu 5	57
4.8. Olgu 6	58
4.9. Olgu 7	59
4.10. Olgu 8	60

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid neoplazileri ile ilişkili mutasyonlar	12
2.2. Bethesda raporlama sistemi	27
2.3. TI-RADS Sınıflamaları	29
3.1. Tiroid nodüllerinin çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri	37
3.2. Rago elastisite skorlaması	39
4.1. Ekojenitelerine göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	42
4.2. Kontür özelliğine göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	42
4.3. Halo varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	43
4.4. Kalsifikasyon varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	43
4.5. İç yapısına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	44
4.6. Vaskülarite varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı	44
4.7. Nodüllerin vaskülarite niteliği	45
4.8. Tüm nodüller, benign ve malign nodüllerin TI-RADS kategorilerine göre dağılımı	46
4.9. TI-RADS kategorisine göre benign ve malign nodüllerin ilişkisi	46
4.10. Benign ve malign nodüllerin Rago kategorilerine göre dağılımı	47
4.11. Patolojisi benign ve malign nodüllerin Rago kategorilerine göre karşılaştırılması	47

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Transvers ve longitudinal planda elde olunan P/N (parankim/nodül) ve Y/N (parankimin en yumuşak yeri/nodül) elastisite indekslerinin benign-malign nodüllerde ortalamaları ve p değerleri	50
4.13. Transvers ve longitudinal planda elde olunan P/N (parankim/nodül) ve Y/N (parankimin en yumuşak yeri/nodül) elastisite indekslerinin eğri altında kalan ve eşik değer ile bu eşik değerlerin maligniteyi saptamada duyarlılık ve özgüllükleri	50
4.14. Nodüllerin TI-RADS ve Rago kriterlerine göre dağılımı	52

1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri sıklığı yaşla artan, oldukça sık görülen lezyonlardır. Prevelansı fizik muayene ile %3-7 olmasına karşın, günümüzde teknolojinin hızla ilerlemesi ile ultrasonografi (US) bu oranı %25-76'lara çıkarmıştır (1, 2). Ancak bu nodüllerin %10'undan daha azı maligndir (2). Bu nedenle tiroid nodülleri içinde oldukça az rastlanan malign lezyonları doğru biçimde saptayıp bu hastaları ileri tetkiklere yönlendirmek oldukça önemlidir.

Günümüzde, tiroid nodüllerinin benign- malign ayırımında standart yaklaşım olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılmaktadır. Ancak, bu yaklaşımın invaziv oluşu, tecrübe gerektirmesi ve %10-20 oranında örneklemenin tanısal olarak yetersiz kalması sonucu biyopsi tekrarlarına ihtiyaç duyulması önemli handikaplarıdır. Ayrıca, İİAB nodül seçiminin iyi yapılmadığı takdirde çok sayıda hastaya gereksiz girişim yapılmasına ve yüksek maliyete neden olabilmektedir (3, 4). Bu açıdan, benign ve malign nodülleri belli bir duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edebilen ve bunu yaparken yalancı negatif sonuçlardan mümkün olduğunca kaçınan yöntemlere gerek vardır.

Nodülleri gri skala bulgularına göre kategorize ederek bu kategoriler ışığında lezyonların malignite riskini tahmin etmeye çalışan, meme lezyonları için kullanılan 'Breast Imaging Reporting and Data System' (BI-RADS) sınıflamasından esinlenerek hazırlanmış, 'Thyroid Imaging Reporting and Data System' (TI-RADS) skorum sistemi bu yöntemlerden biridir (5). TI-RADS kavramı ilk olarak Horvath ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olup zaman içinde lezyon kategorizasyonu için çeşitli yöntemler öne sürülmüştür (2, 6, 7, 8). Bu yöntemlerde nodüllerin belirgin hipoekoik olması, solid olması, düzensiz sınırlı olması, ön-arka çapın transvers çaptan daha büyük olması ya da mikrokalsifikasyon içermesi malignite açısından şüpheli bulgular olup nodüller bu unsurlardan kaç tanesine sahip olduklarına göre kategorize edilmektedir. Yapılan çalışmalarda TI-RADS skorum sisteminin nodüllerin malignite riskini öngörmede oldukça etkili olduğu ortaya konmuştur (2, 5, 8).

US-Elastografi, inceleme alanındaki yapıların sertliklerini değerlendirmeyi amaçlayan non-invaziv bir yöntemdir. Günümüzde, kantitatif değerlendirmeye

olarak sağlayan yöntemler başta olmak üzere çok sayıda elastografi yöntemi bulunmaktadır. Meme ve prostat lezyonlarının değerlendirilmesinde faydası çeşitli çalışmalar ile gösterilmiş olup tiroid nodüllerinin benign - malign ayrımında kullanımı da aktif olarak araştırılan bir konudur. Bu yöntemin temel mantığı, malign lezyonların benign lezyonlara ya da normal parankime kıyasla daha sert olacağı varsayımdır. Yapılan ilk çalışmalar oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirmiş olsa da hasta sayılarının daha fazla olduğu daha yeni çalışmalarda ilk çalışmalardan daha düşük değerler ortaya konmuştur (7, 9, 12). Gri skala bulgularına ek olarak elastografi bulgularının da kullanılması ayırıcı tanı açısından faydalı olduğu kabul görmektedir (7, 9, 12).

US-Elastografi bulgularının ancak gri skala bulgularına ek olarak kullanıldığı durumlarda fayda sağladığı kabul gören yaklaşım olsa da, TI-RADS yöntemi ile US-Elastografi bulgularını karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (13). Biz  alışmamızda her iki yöntemin maligniteyi saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirip karşılaştırarak, tek başlarına ve birlikte benign-malign ayrımındaki etkinliklerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Anatomi, embriyoloji, histoloji ve fizyolojisi

Tiroid bezi tiroid kıkırdağa kadar uzanan iki yan lob ile bunları birleştiren istmustan oluşur. İstmus, krikoid kartilajın hemen inferioru hizasında larenksin önünde bulunur. Tiroid bezi boyun fasyasının orta yaprağı ile hiyoid altı kasların arkasında yer alır. Tiroid bezi kuvvetli ve çok sayıda yapraktan oluşan capsula fibrosa aracılığı ile çevre yapılardan ayrılmıştır, bu nedenle de kolay palpe edilebilir (14). Tiroidin her iki kutbunun posteriorunda yerleşmiş, paratiroid hormonu üreten dört adet paratiroid bezi bulunur (1). İnsanların yaklaşık %10-40'ında, gelişimsel artık olan, istmustan yukarı doğru uzanan bir bez uzantısı, piramidal lob görülebilir (3).

Normal tiroid bezi, iyodin alımı ve vücut ağırlığına göre değişmekle birlikte, yaklaşık 20g ağırlığındadır (15). Tiroid bezi hacminin hesaplanmasında USG doğru bir yöntemdir. Yetişkinlerde ortalama uzunluk 40-60 mm ön-arka çap ise 13-18 mm arasında değişir. Tiroid bezinin iki lobu arasındaki boyut asimetrisinden nispeten bağımsız olan AP çapın 2 cm'den fazla olduğu durumda tiroid bezi 'büyümüş' kabul edilebilir (3).

Tiroid bezi embriyoda ilk gelişen endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ilkel farinks tabanında, orta hatta endodermal bir kalınlaşma oluşmaya başlar. Bu kalınlaşma kısa sürede küçük bir kese, tiroid taslağı, oluşturur. Embriyo ve dil büyürken gelişen tiroid bezi, boyunda aşağı inerken gelişen hiyoid kemik ve larinks kıkırdaklarının ventraline geçer. Tiroid bezi kısa bir süre için tiroglossal kanal denilen dar bir tüple dile bağlıdır. Başlangıçta tiroid taslağının içi boşken, kısa sürede solid hücre kitlesi haline gelir ve gelişen 2. ve 3. trakea halkalarının önünde uzanan, ortada tiroid bezi istmusuyla birbirine bağlanan sağ ve sol loblara ayrılır (16).

Tiroid bezinin 7. haftada son şeklini ve boyunda sıklıkla lokalize olduğu son yerini aldığı düşünülmektedir. Bu dönemde normalde tiroglossal kanal dejenere olur ve ortadan kalkar. Tiroglossal kanalın proksimal açıklığı dilin dorsumunda küçük bir çukur olarak, foramen caekum, devamlılığını sürdürür (16).

Tiroid taslağı solid endodermal hücre kitlesinden oluşur. Bu hücre topluluğu daha sonra çevre vasküler mezenşim dokusuyla invaze olarak epitel kordon ağını oluşturur. 10. haftada kordonlar küçük hücre gruplarına bölünürler. Her bir hücre kümesinde kısa sürede lümen oluşur ve hücreler lümenin çevresinde tek sıra hücre tabakası şeklinde düzenlenirler. 11. haftada bu yapılarda -tiroid folikülleri- kolloid görülemeye başlar, bundan sonra iyot konsantrasyonu ve tiroid hormon sentezi gösterilebilir. 20. haftada fetal tiroid uyarıcı hormon ve tiroksin düzeyleri artmaya başlar, 35. haftada erişkin düzeylere ulaşır (16).

Tiroid bezi ikisi üstte (A.thyroidea superior, A.carotis externa'nın dalı), ikisi de altta (A.thyroidea inferior, trunkus thyrocervicalis'den gelir) olmak üzere dört damardan beslenir. Ayrıca olguların %10'unda aorta veya trunkus brakiosefalikadan ayrılan A.thyroidea ima adı verilen bir arter gelebilir. Bu arterler organda çok sayıda anastamoz yaptıkları için hiçbir risk olmaksızın bağlanabilirler (14).

Tiroid bezinin venöz drenajı V.thyroidea superior, mediae ve inferior ile ilişkili çok sayıda küçük yüzeyel venler aracılığıyla olmaktadır (plexus thyroideus impar). V.thyroidea superior, v. facialis veya v.jugularis interna'ya, V.thyroidea media, V.jugularis interna'ya, V.thyroidea inferior ise V.brachiocephalica sinistra'ya drene olmaktadır (14).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı, nll.thyroidei, nll. pretracheales ve paratracheales'ten geçerek derin servikal lenf nodlarına doğrudur (14).

Tiroid ve paratiroid bezleri, n.laryngeus superior (n.vagus'un dalı) ve ganglion cervicothoracicum'dan gelen sinirlerin oluşturduğu sinir ağı ile çevrelenmektedir (14).

Tiroid, ince fibröz septumlarla lobülleri ayrılır. Lobüllerin her biri düzenli dağılım gösteren yaklaşık 20-40 folikülden oluşur. Çeşitli büyüklüklerdeki foliküller küboidal ya da alçak kolumnar epitel ile döşelidir ve aktif tiroid hormonunun iyonize öncül proteini olan tiroglobülin ile doludur. Hipotalamustan gelen trofik etkenlere yanıt olarak ön hipofizdeki tirotrof hücrelerden dolaşıma TSH (tirotropin) salgılır. TSH'm tiroid folikül epitelindeki reseptörlere bağlanması, reseptörde değişikliğe ve etkinleşmesine neden olarak uyarıcı G-protein ile etkileşime girmeye uygun duruma getirir. G-proteininin etkinleşmesi

hücre içi cAMP düzeylerinde artış sağlar. Bu artış tiroid hormon üretimine ve cAMP bağımlı protein kinazlar yoluyla salınmasını uyarır. Tiroid folikül epiteli tiroglobulini tiroksine (T4) ve daha az miktarda triiyodotironine (T3) dönüştürür. T4 ve T3 kan dolaşımına salınır. Kan dolaşımına giren hormonlar plazma proteinlerine geri dönüşümlü bağlanarak çevre dokulara taşınırlar. Bağlayıcı proteinler serumdaki serbest T3 ve T4 yoğunluklarını dokulara verilmeye hazır olacak şekilde dar bir sınır içinde tutulmasını sağlar (17).

Çevre dokularda serbest T4'ün büyük bir kısmı deiyonize olarak T3'e dönüşür. T3, T4'e göre on katı çekim gücü ile hedef hücrelerdeki tiroid hormon çekirdek reseptörlerine bağlanır ve aynı oranda daha büyük aktivite gösterir. Tiroid hormon çekirdek reseptörlerinin uyarımı, hedef genlerde tiroid hormon yanıt elemanlarına bağlanarak onların transkripsiyonunu düzenleyen multi-protein hormon reseptör kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır. Tiroid hormonunun hücre üzerinde karbonhidrat ve yağların parçalanması ile birçok farklı hücrede protein üretiminin uyarılması gibi değişik etkileri vardır. Bu olayların net sonucu bazal metabolizma hızı artar (17).

2.1.2. Tiroid hormon hastalıkları ve görüntüleme yöntemleri

Tiroid hastalıklarının tanınması, çoğunlukla tıbbi ve cerrahi tedaviye iyi yanıt verdiklerinden büyük önem taşır. Bu hastalıklar, aşırı tiroid hormon salınması (tirotoksikoz-hipertiroidi), tiroid hormon eksikliği (hipotiroidi) ile birlikte olan hastalıklar ve tiroidin kitle lezyonlarını içerir (17).

Hipotiroidi

Hipotiroidi, konjenital orijinli veya sonradan kazanılmış olarak görülebilir. Tiroid hormonlarının yeterli düzeyde üretilmesini önleyen herhangi bir yapısal veya işlevsel bozukluk nedeniyle oluşur. Primer, sekonder ve tersiyer olarak 3 gruba ayrılabilir. Hipotiroidinin en sık görülen nedenleri primer grupta yer alır ve etiyolojide tiroid bezinin intrinsek disfonksiyonu vardır. Bu grupta, halen dünya çapında en sık hipotiroidi nedeni olan iyot eksikliği, Hashimoto tiroiditi, posttiroidektomi, Graves hastalığı için RAI tedavisi sonrası, ilaçlar (lityum, iyodinler, para-aminosalisilik asit), tiroidin seyrek görülen gelişim bozuklukları, doğuştan biyosentez kusuru yer alır. TSH seviyelerinde azalma ile seyreden,

sekonder nedenler olarak hipofizi etkileyen hipofiz tümörleri, hipofiz rezeksiyonu ve ablasyonu sayılabilir. Daha nadir olarak görülen hipotalamusa ait yetersizlik, tersiyer hipotiroidi nedenidir (1, 15, 17, 18).

Hipotiroidinin klinik belirtileri, kretenizm ve miksödemdir. Kretenizm, bebeklikte veya erken çocukluk döneminde gelişen hipotiroidi tablosudur. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gelişen hipotiroidi miksödem adı verilen duruma yol açar. Hastalığın erken dönemlerinde depresyonu taklit eden jeneralize apati ve mental yavaşlama yer almaktadır. Hipotiroidi semptomları azalan sıklığa göre yorgunluk, halsizlik, ciltte kuruluk, üşüme, saç dökülmesi, konsantrasyon bozukluğu ve hafızada zayıflık, konstipasyon, iştah azlığına rağmen tartı alımı, dispne, ses kısıklığı, menoraji, parestezi ve işitme bozukluğu olarak sayılabilir (1,17).

Tirotoksikoz ve hipertroidi

Tirotoksikoz, tiroid hormon fazlalığı durumu olarak tanımlanır ve aşırı tiroid fonksiyonu sonucu olan hipertroidi ile eş anlamı değildir (1). Tirotoksikozda daha önceden üretilmiş hormonun aşırı salınması veya tiroid dışındaki bir nedene bağlı olabilir. Tirotoksikoz nedenleri hipertroidi ile olan birlikteliğe göre iki gruba ayrılır. Hipertroidi ile ilişkili olan grupta diffüz toksik hiperplazi (Graves hastalığı), toksik multinodüler guatr, toksik adenom (Plummer Hastalığı), TSH salgılayan hipofiz adenomu sayılabilir. Hipertiroidisiz tirotoksikoz grubunda subakut granüloamatöz tirodit, subakut lenfositik tirodit, struma ovarii ve iyatrojenik tirotoksikoz yer alır (17).

Klinik prezentasyon tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlıdır. Semptomlar azalan sıklık sırasına göre, hiperaktivite, irritabilite, disfori, sıcak intoleransı ve terleme, çarpıntı, yorgunluk, artmış iştahla birlikte kilo kaybı, ishal, poliüri, oligomenore ve libido kaybı olarak sayılabilir (1).

Tiroid bezinin diffüz parankim hastalıkları

Tiroid bezinde genellikle yaygın boyut artışı (guatr) izlenirken palpabl nodül saptanmaması durumunda diffüz parankim hastalıklarından bahsedilir. Bu grupta kronik otoimmün lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi), kolloid veya adematöz guatr, Graves hastalığı, akut süpüratif tirodit, subakut granüloamatöz tirodit (de

Quervain hastalığı), ağrısız (sessiz) tirodit sayılabilir. Tiroid bezindeki diffüz boyut artışı tanısı, istmustaki kalınlaşma ile ortaya konabilir (1 cm'den büyük olması) (3).

Tirotoksikozların yaklaşık %60-80'i ile ilişkilendirilen Graves hastalığı, tipik olarak 20-50 yaş arasında ve kadınlarda 10 kat daha sık görülür. Tipik hipertiroidi semptomları ve Graves oftalmopatisi, dermopati gibi hastalığa spesifik semptomları içerir. Tiroid bezi boyutu genellikle diffüz olarak normalin 2-3 katı oranında büyümüştür (1). RDUS incelemede tiroid inferno olarak tanımlanan hipervasküler özellikte yoğun parankimal damarlanma sıklıdır. Spektral Doppler incelemede 70 cm/sn'den yüksek sistolik tepe hızları görülebilir. Medikal tedavi sonrası superior ve inferior tiroid arterlerinde akım hızlarında anlamlı düşüş olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Ancak tiroid hiperfonksiyonunun derecesi ile vaskülerite açısından herhangi bir ilişki yoktur (3).

Tiroiditin en sık görülen tipi olan Hashimoto tiroiditi tipik olarak genç veya orta yaşlı kadınlarda, sıklıkla da hipotiroidi ile birlikte tiroid bezinde yaygın ve ağrısız boyut artışı şeklinde görülür. Bu otoimmün hastalıkta hem kendi tiroglobulinine, hem de tiroid hormon sentezindeki başlıca enzim olan tiroid peroksidaza karşı antikorlar gelişir. Tipik sonografik bulgusu parankim yapısındaki yaygın kabalaşma ve azalmış parankim ekojenitesidir. Çapı 1-6 mm arasında değişen çok sayıda hipoekoik mikronodüllerin izlenmesi kronik tirodit tanısını akla getirir ve bu görünüm mikronodülasyon olarak isimlendirilir. Ayrıca fibrotik septalar parankim yapısında psödonodüler görünüme yol açabilir. Çoğunlukla RDUS ile vaskülerite normal veya azalmıştır. Tiroid bezi alt pol komşuluğunda daha belirgin olmak üzere servikal lenfadenopati sık olarak bulunur. Hastalığın son evresinde bezde atrofi gelişir. B hücreli lenfoma başta olmak üzere malignite gelişme riski artmıştır. Tirodit zemininde nodül gelişiminde malignite ayırıcı tanısı için sıklıkla İİAB gereklidir (3).

Akut süpüratif tirodit nadir görülen enflamatuvar bir hastalık olup, sıklıkla çocuklarda genellikle bakteriyel etkenlere bağlı olarak oluşur. Eritrosit sedimentasyon hızı ve beyaz küre sayısı sıklıkla artmıştır, ancak tiroid fonksiyon testleri normaldir. Enfeksiyon genellikle tiroid çevresindeki yumuşak dokularda başlar. USG'de apse, internal debrisisi olan kötü sınırlı hipoekoik heterojen kitle

şeklinde görülür. Bez komşuluğunda sıklıkla lenfadenopati bulunur (1, 3).

Subakut granülomatöz tirodit (de Quervain hastalığı), spontan remisyon gösteren enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojide virüsler olduğu düşünülmektedir. Pik insidansı 30-50 yaş arasındır. Klinik bulguları ateş, bezde boyut artışı ve ağrılı palpasyondur. Hasta tipik olarak boğaz ağrısından yakınmakla birlikte, fizik bakıda oldukça hassas ve asimetrisinin sık olduğu küçük bir guatr saptanır. USG’de bezin boyutu artmış ve hipoekoik görünümde izlenebilir. Muhtemel bezdeki diffüz ödeme bağlı parankimal vaskülerite normal veya azalmış olabilir (1, 3).

Ağrısız tirodit veya ‘sessiz’ tirodit, altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda oluşur. Tiroidde hassasiyetin az olması veya olmaması dışında, klinik seyri subakut tiroidite benzerdir. Bu durum sıklıkla gebelikten sonraki 3-6 ayda kadınların %5 kadarında oluşur ve postpartum tirodit olarak isimlendirilir. Kronik otoimmün tiroiditteki tipik histolojik ve sonografik özelliklere sahiptir (1, 3).

IFN- α (interferon alfa), IL-2 (interlokin 2) veya amiodaron alan hastalarda ağrısız tirodit gelişebilir. Ağrısız tiroidit, hipotiroidi veya Graves hastalığı ile ilişkili olabilir (1).

Hashimoto hastalığı için tipik olarak görülen diffüz parankimal heterojenite ve mikrodüler görünüm, diğer diffüz tiroid hastalıklarında da (daha sık olarak multinodüler veya adenomatöz guatr) görülebilir. Adematöz guatrda çoğunlukla normal tiroid parankimi ile çevrili keskin sınırlı nodüller izlenir (3).

Riedel struma olarak bilinen invaziv fibröz tirodit en nadir görülen enflamatuvar tiroid bezi hastalığıdır. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, sık olarak bezin tam destrüksiyonu ile sonuçlanır. Sonografik incelemenin başlıca endikasyonu enflamatuvar hastalığın tiroid bezi dışında uzanımının değerlendirilmesidir. Sonografik görünüm anaplastik tiroid karsinomu ile tamamen aynı olabilir. Ayırıcı tanı için genellikle açık biyopsiye ihtiyaç duyulur (3).

Tiroid Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri

Tiroidin radyografi ile değerlendirilmesi

Günümüzde nadiren kullanılmakla birlikte, direkt grafide tiroid bezinin toraks içine uzanımı, trakea basısı ve akciğer metastazları izlenebilir.

Tiroidin ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Ultrasonografi günümüzde tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan, ilk tercih edilen primer görüntüleme yöntemidir (1, 19). Tiroid yüzeyel yerleşimi nedeniyle sonografik değerlendirmeye elverişli bir konumdadır ve bu organa yönelik fizik muayene bulgularının sınırlı olması nedeniyle özellikle nodüler tiroid hastalıkları başta olmak üzere tiroid patolojilerinin değerlendirilmesi için kullanımı giderek artmaktadır (1, 3). Gelişen teknoloji ile yüksek frekanslı probların kullanımı arttığından sonografinin uzaysal çözünürlüğü oldukça yüksektir (1). Nitekim, sonografinin diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında en yüksek uzaysal çözünürlüğü sunduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (19). Radyasyon maruziyeti olmaması, mükemmel görüntü kalitesi ve uzaysal çözünürlüğü sayesinde 2-3 mm'lik nodülleri bile ayırt edebilmesi; nodüllerin iç yapısını değerlendirme ve solid-kistik ayrımını yapmaya olanak sağlaması; ucuz ve noninvazif olması da yöntemin diğer avantajlarıdır. Bu avantajlar bir araya gelince ultrasonografiyi özellikle tiroid nodüllerinin takibi için mükemmel bir modalite haline getirmektedir. Ayrıca tiroid değerlendirilirken olası servikal lenfadenopatiler açısından da tarama yapılabilmektedir. Bu avantajlarının yanında ultrasonografi ayrıca tiroid nodüllerine yönelik girişimsel radyolojik işlemler için kılavuzluk görevi de görmektedir. Ancak, kullanıcı bağımlı bir görüntüleme modalitesi olması yöntemin genel kabul gören bir dezavantajıdır. Bu nedenle incelemelerin deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirilmesi gerekli olabilir (15).

Gri skala ultrasonografiye ek olarak renkli Doppler US (RDUS) tiroid parankiminin ve nodüllerin vasküler yapılarının değerlendirmesini mümkün kılarak lezyon değerlendirilmesi ve ayırıcı tanı açısından ek bilgiler sunar. Standart RDUS'a ek olarak Power Doppler ile çok daha zayıf akımlar bile görüntülenebilmektedir. Doppler inceleme, tiroidit ayırıcı tanısında ve nodüllerin olası malignite için değerlendirmesinde değerli bilgiler verir (3).

Gelişen teknoloji ile tiroidin sonografik değerlendirmesinde görüntü kalitesi ve uzaysal çözünürlük artışı dışında gelişmeler de kaydedilmektedir. Bu gelişmelerden bir tanesi, intravenöz yolla verilen ikinci kuşak kontrast maddeler ile çok düşük mekanik indeksin kullanıldığı kontrastlı US'dir. Tiroid

hastalıklarında kullanımı sınırlı olsa da kontrastlı US'nin seçilmiş olgularda nodüler hastalık tanısında ve US rehberliğindeki tedavi edici işlemlerde faydalı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir (3). Bir diğer yeni teknik ise fizik muayenenin önemli bir unsuru olan palpasyonun sonografik eşdeğeri de diyebileceğimiz sonoelastografidir. Farklı yöntemler mevcut olmakla birlikte, bu incelemenin temel prensibi bası uygulandığı zaman yumuşak dokuların sert dokulara göre daha kolay ve fazla deforme olmasıdır. Bası ile farklı derinliklerdeki dokuların yer değiştirme miktarları bası öncesinde ve sonrasında dokulardan yansıyan ultrason dalgaları ile belirlenir ve bu yer değiştirme ile ilişkili olarak dokuların gerinim değerleri hesaplanabilir (3). Elastografi, tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde önem kazanmakta olan bir yöntem olup benign-malign nodül ayırımında elastografinin değerini ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur (7, 9, 10, 11, 12).

Kesitsel görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme)

BT ve MRG tiroid değerlendirmesinde ilk tercih yöntemlerden olmayıp, daha çok tiroidektomi sonrası gelişen nüks tiroid kanserleri, ileri evre tiroid kanserlerinin değerlendirilmesi ve ultrason ile görüntülenemeyen substernal guatr gibi özel klinik durumlarda tercih edilirler (15, 19). Ayrıca, bu yöntemler özellikle ultrason ile güç değerlendirilebilen retrofarenks ve mediasten gibi alanlardaki lenfadenopatilerin ortaya konmasında da önemli rol oynar (19). Bu tablolar dışında, Graves hastalığına özel bir durum olarak Graves oftalmopatisinin değerlendirilmesi için, MRG ve florodeoksiglukoz (18-F) pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) kullanılabilir (20, 21).

Radyonüklid görüntüleme

Tiroidin radyonüklid görüntülemesi için ^{123}I ve ^{131}I kullanılabilir. ^{123}I , daha düşük doz radyasyon maruziyeti ve daha kısa yarılanma ömrü nedeniyle tiroid kanseri dışında kalan olgularda tercih edilen radyonükliddir (15). Tiroid hormonlarının üretimi sırasında normal iyot yerine bu radyonüklid maddeler kullanılacağından sintigrafik görüntüleme tiroid hakkında fonksiyonel bilgiler sağlar (19). Geri kalan tiroid parankimine kıyasla radyoaktif iyotu daha az tutan

alanlar “soğuk” olarak nitelenirken daha fazla tutan alanlar ise “sıcak” olarak adlandırılırlar. Soğuk nodüllerde malignite riski sıcak lezyonlara göre daha yüksektir (soğuk nodüllerde %20, sıcak nodüllerde <%5) (15). ¹³¹I ayrıca tiroid kanserli olgularda tiroidektomi sonrası ablasyon amacıyla ve rezidü tiroid dokusu, uzak metastazlar ve nüks değerlendirmesinde kullanılmaktadır (1, 15, 19).

Teknesyum (Tc99m) perteknetat özellikle nodal metastazlar için duyarlı olup hastayı daha az radyasyona maruz bırakan bir yöntemdir (15).

18F- florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) diğer görüntüleme yöntemlerinin negatif olduğu tiroid kanser hastalarında metastaz taraması için ve tiroidektomili hastada tiroglobulin seviyelerindeki artışın nedenini bulmak için gittikçe artan bir kullanıma sahiptir (15, 19). Tiroid nodüllerinin değerlendirmesi için PET rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak klinik olarak okült tiroid lezyonlarını gösterebileceği ve bu lezyonların %14-63 arasında değişen oranlarda malign olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (15).

2.2. Nodüler Tiroid Hastalıkları ve Ultrasonografi

2.2.1. Tiroid nodüllerinin patofizyolojisi

Tiroid nodülleri toplumda sık görülen patolojilerdir. Fizik muayene ile erişkinlerin %3-7'sinde tiroid nodülü saptanabilir (1). Ancak, özellikle ultrason kullanımının yaygınlaşması ile nodüllerin saptanması kolaylaşmış olup literatürde erişkinlerde %25'ten daha yüksek oranlarda saptandığı bildirilmektedir (1). Bu oranın %76'ya kadar çıktığını bildiren çalışma da mevcuttur (22).

Difüz ve multinodüler guatr, en sık olarak iyot eksikliğine bağlı tiroid hormon sentezinin azalmasını yansıtır (17). Hormon üretiminin azalmasını takiben TSH düzeylerinde yükselme görülür. TSH stimülasyonuna bağlı olarak tiroid folikül epitel hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi görülür. Bu durum öncelikle bezin diffüz ve simetrik büyümesi ile sonuçlanır ve difüz guatra sebep olur. Tiroid hormon sentezindeki azalmaya neden olan unsur gerilerse, örneğin besinlerle iyot alımı artarsa, uyarılmış foliküler hücreler gerilerler. Hiperplazi ve involüsyon evreleri birbirini izledikçe multinodüler guatr adı verilen düzensiz büyüme gerçekleşir. Multinodüler guatrda nodüllerin patogenezi ile benign

tiroid nodüllerinin patogenezindeki moleküler olaylar benzerdir. Tiroid hücrelerinin TSH stimülasyonuna verdikleri çoğalma yetenek ve yanıtları aynı olmayıp nodül oluşumu farklı klonların varlığı ve daha fazla çoğalma özelliğine sahip klonların biraraya gelmesinin yansıması olabilir.

Multinodüler guatr durumları dışında, hastalarda soliter nodüller de izlenebilir. Soliter nodüllerin sıklığı ABD’de yaklaşık %4 olarak bildirilmiştir (15). Folikül epitelinden köken alan benign lezyonlar olan foliküler adenomlar da genellikle soliter nodüllerdir. Çoğu nonfonksiyone olsa da TSH reseptör yolağındaki mutasyonlara bağlı olarak otonom fonksiyon gösteren hiperfonksiyone nodüller haline gelebilir. Bu durumda genellikle hafif bir tirotoksikoz tablosu ortaya çıkar ve adenom toksik adenom adını alır. Sintigrafik yöntemler ile hiperfonksiyone nodül ile tiroidin geri kalanında azalmış tutulum görülerek tanı konabilir (1). Tedavide radyoaktif iyot ablasyonu tercih edilir. Foliküler adenomların %20’sinde RAS mutasyonları görülür (17). Bu mutasyonun foliküler karsinomlarda da görülmesi bazı adenomların malign transformasyon geçirebileceğini düşündürmektedir (17). Tek, çevre parankimden net sınırlarla ayırt edilebilen kapsüllü lezyonlar olmaları histopatolojik olarak multinodüler guatrdan ayırma önemlidir (17). Adenom-karsinom ayrımı için tüm kapsülün invazyon açısından değerlendirmesi gerektiğinden bu ayrım İİAB ile yapılamaz (1). İİAB sonucu foliküler neoplazi olarak bildirildiğinde maligniteyi dışlamak için cerrahi gereklidir (15). Adenomların klinik seyri mükemmel olup metastaz ya da cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks izlenmez (17).

Tiroid nodülleri oldukça sık olmasına rağmen tiroid kanseri insidansı oldukça düşüktür (ABD’de yılda 40/1.000.000 olgu) (15). Ancak yine de tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem maligniteleridir (1). Tiroid kanserleri bir hücrenin çoğalma avantajı kazandığı mutasyonların sonucu olarak monoklonal orijinlidir (1). Ancak, benign den maligne doğru ilerleme gibi somatik mutasyonlara ait özelliklerin kanıtı yoktur. Yine de bazı mutasyonların tiroid neoplazileri ile ilişkileri bilinmektedir, hatta bu mutasyonlardan bazıları histolojik sınıflama ile de ilişkilidir.

Tablo 2.1. Tiroid neoplazileri ile ilişkili mutasyonlar.

TSH reseptörü	Hiperfonksiyone adenom, toksik adenom, diferansiye karsinomlar
Gsa	Hiperfonksiyone adenom, foliküler adenom
RET	Papiller karsinom
MET	Foliküler tiroid kanseri, ayrıca papiller kanserlerde ekspresyonu artmıştır
TRK1	Multinodüler guatr, ayrıca bazı papiller kanserlerde aktive olur
Ras	Foliküler adenom ve karsinom, papiller karsinom
PAX8/PPARγ1	Foliküler adenom ve karsinom
BRAF	Papiller karsinom (uzun hücreli ve kötü diferansiye), anaplastik
p53	Dediferansiye papiller karsinom, anaplastik
p16	Diferansiye karsinomlar
PTEN	Cowden sendromunda papiller karsinom; foliküler adenom ve karsinom
APC	Anaplastik kanser

Tiroid kanseri için bilinen çeşitli risk faktörleri ile klinik, sonografik, biyokimyasal ve moleküler diagnostik belirteçler bulunmaktadır (22). Tiroid kanseri yaş ile artış gösterir, yaş ayrıca prognostik bir faktör olup, 20 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar kötü prognoza sahiptir. Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat daha sıktır ancak erkek olmak kötü prognoza ile ilişkilidir (1). Baş-boyun bölgesine radyoterapi ve iyonizan radyasyon tiroid kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış bir risk faktörü olup bunların büyük kısmı papiller tiroid karsinomudur (1, 17, 22). Nodül boyutunun 4 cm ya da daha büyük olması, tümörün lokal fiksasyonu da diğer risk faktörleridir (1). Hipotiroidi, tiroid otoimmün hastalıkları ve gebelik de tiroid onkogenezinde rol oynayabilen başka unsurlardır (21). Ayrıca, iyot eksikliğine bağlı endemik guatr bölgelerinde foliküler karsinom sıklığı daha fazladır (17).

Tiroid kanserlerinin çok büyük kısmını epitel kökenli tümörler oluştururken mezenkimal tümörler oldukça nadirdir. Epitelyal tümörler foliküler ya da parafoliküler hücrelerden kaynaklanabilir. En sık görülen histolojik alt tipler sırasıyla papiller, foliküler ve medüler tiroid karsinomlarıdır. Daha nadir olarak

anaplastik karsinomlar da görülebilir. Ayrıca Hashimoto hastalığı olan kişilerde tiroide lenfoma riski artmıştır (3).

Papiller karsinom tiroid kanserlerinin en yaygın türü olup tiroid kanserlerinin %75-90'ını teşkil etmektedir (1, 17). Her yaşta görülebilir ve baş-boyun bölgesine iyonizan radyasyona maruz kalmış kişilerde sıklıkla görülen kanser tipidir. Kadınlarda 2 kat sık görülür ve 30-40 yaşlarında ortaya çıkarlar (15). Nonfonksiyone lezyonlar olup hastalar tanı anında genellikle ötiroiddir (1, 15). Tipik ortaya çıkış semptomu lezyonun kendisine ya da servikal lenf nodu metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkan ağrısız servikal kitledir. Disfaji, dispne, disfoni gibi semptomlar genelde lokal invazif hastalık varlığını gösterir. Lenf nodu metastazı sıktır. Patolojik olarak papiller odaklar izlenebilir, ancak bu yapılar olmadan da çekirdek özellikleri temel alınarak papiller karsinom tanısı konabilir. Nukleustaki buzlu cam ya da Orphan Annie görünümü ile konsantrik kalsifikasyonların oluşturduğu psammoma cisimcikleri patolojik tanı için önemli özelliklerdir. Multifokalite sık olup mikroskopik incelemelerde %85'e varan oranlarda saptanabilir (15). Lenf nodu metastazları da kalsifikasyon içerebilir. Papiller karsinomların çoğu erken evrede tanı aldığından beklenen prognoz mükemmeldir (17). Lenf nodu metastazlarının önemi tartışmalıdır. Genel olarak lenf nodu metastazı varlığı beklenen iyi seyirli olma özelliğini etkilememektedir (17), ancak özellikle yaşlı kişilerde nüks ve mortaliteyi artırıyor olabileceği de düşünülmektedir (1). Hematojen metastaz nadir olup en sık akciğeredir. Prognozu belirlemek için yaş, histolojik grade, tiroid dışı invazyon, metastaz ve tümör boyutunu ele alan AGES, yaş, tiroid dışı invazyon, metastaz ve tümör boyutunu ele alan AMES, bu parametreler dışında cerrahi rezeksiyonun komplet olup olmadığını da sisteme dahil eden MACIS gibi çeşitli skorum sistemleri mevcuttur. Tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir (15).

Papiller mikrokarsinomlar 1 cm'den daha küçük boyutlu olup, kapsül invazyonu ya da vasküler invazyon bulgusu olmayan, sıklıkla insidental olarak saptanan lezyonlardır. Prognozları genellikle daha büyük karsinomlardan daha iyidir, ancak düşünüldüğünden daha agresif seyretmeleri de mümkündür (15).

Foliküler karsinom tiroid kanserlerinin %10-20'sini teşkil ederler (17). Papiller karsinomdan daha ileri yaşlarda görülme eğilimindedir. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık olarak görülürler. RAS mutasyonları, hem foliküler adenomlarda hem de karsinomlarda görüldüğünden bu lezyonların birbiri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. En sık olarak tek soğuk nodül şeklinde izlenirler. Nadiren hiperfonksiyone olup tirotoksikozaya sebep olabilirler (15, 17). Tanı anında lenf nodu metastazı nadirdir, ancak uzak metastazlar izlenebilir (15). Hematojen yolla yayılım en sık akciğerler, kemikler ve karaciğerdir (17). Adenom-karsinom ayrımının yapılabilmesi için kapsül invazyonu ya da vasküler invazyon olup olmadığının değerlendirilmesi gerekli olduğundan tümör kapsülünün komşu tiroid parankimi ile birlikte yaygın olarak örneklenmesi gereklidir, bu nedenle foliküler neoplazilerin benign-malign ayrımı İİAB ile yapılamamaktadır (1, 17). Kısmen hastaların bir kısmının evre IV'te başvurması nedeniyle prognoz papiller karsinom kadar iç açıcı değildir. Tanı anında 50 yaş üstünde olmak, 4 cm'den büyük tümör, yüksek tümör derecesi, fazla miktarda vasküler invazyon, tiroid dışı invazyon ve uzak metastazların varlığı kötü prognoz göstergesidir (1, 15). Tedavi cerrahi olup, ayrıca olası uzak metastazlar için radyoaktif iyot ablasyonu ve iyi diferansiye karsinom odakları TSH stimülasyonuna yanıt verebileceği için TSH düzeylerinin baskılanması da tedavinin diğer unsurlarıdır (15, 17).

Foliküler karsinomların bir alt tipi de Hürthle hücreli karsinomlardır. Bu lezyonlara da tıpkı foliküler neoplaziler gibi İİAB ile tanı konulamaz. Foliküler karsinomlardan farkları arasında multifokal ve bilateral olma eğilimleri, %5'e varan oranlarda radyoaktif iyot uptake'inin izlenmemesi, lenf nodu metastazının %25 oranında izlenmesi, uzak metastazların foliküler karsinomdan daha sık olması sayılabilir (15). Prognozları diğer foliküler karsinom alt tiplerinden daha kötüdür (1). Tedavi yaklaşımı diğer foliküler karsinomlar ile benzerdir.

Medüller karsinom tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken alan tümörler olup tiroid kanserlerinin %5'ini oluştururlar (17). Normal C hücreleri gibi kalsitonin salgırlar, kalsitonin düzeylerindeki artış tanı ve tedavi sonrası takipte önemlidir. Ayrıca somatostatin, serotonin gibi başka polipeptid hormonlar da salgılayabilirler (17). Sporadik olabilecekleri gibi ailesel formları da mevcuttur. Hem ailesel, hem de sporadik formların onkogenezinde RET mutasyonu önem

taşımaktadır. Ailesel formlar MEN-2A, MEN-2B ve MEN sendromları ile ilişkisiz ailesel medüller tiroid karsinomu (FMTC) bulunur (1, 17). Sporadik formlar sıklıkla unilateralken ailesel formlarda %90'a varan oranlarda bilateral lezyonlar mevcuttur (15). Sporadik olduğu düşünülen formlarda bile RET mutasyonlarının incelenmesi olası genetik faktörlerin ortaya konması ve genetik danışmanlık için önemli olabilir. Prognoz hastalığın evresi ile ilişkilidir (15). Tedavi cerrahi olup, diğer iyi diferansiye tiroid karsinomlarından farklı olarak medüller karsinomlar foliküler hücrelerden kaynaklanmadıklarından radyoaktif iyot tutmazlar (1). Ayrıca ailesel formlarda profilaktik olarak total tiroidektomi endikasyonu vardır (15).

Anaplastik karsinom tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. Kötü diferansiye bir kanser olup insanda görülen en agresif tümörlerden biridir (1, 17). Diğer tiroid kanserlerinden daha ileri yaşta ortaya çıkarlar (15). Hastalarda multinoduler guatr ya da iyi diferansiye kanser öyküsü olabilir. Ayrıca hastaların %20-30'unda sıklıkla papiller tipte iyi diferansiye karsinom mevcuttur. Bu nedenle anaplastik karsinomun daha iyi diferansiye bir tümörün dediferansiasyonu ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir (17). Sağkalım sıklıkla 6 aydan kısadır (1). Radyoaktif iyot tutulumu sıklıkla önemsiz düzeydedir. Cerrahi, radyoterapi ya da kemoterapi tedavi seçenekleri arasındadır, ancak sonuçlar sıklıkla yüz güldürücü değildir.

Tiroid lenfoması tiroid kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturur (15). Sıklıkla Hashimoto tiroiditi zemininde hızla genişleyen tiroid kitlesi olarak izlenirler (1). En sık görülen tip diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Tiroide lokalize hastalıkta radyoterapi genellikle iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca yayılımı neden olabileceğinden lokalize hastalıkta cerrahiden kaçınılmalıdır. Eğer yayılım mevcutsa diğer lenfoma protokollerine benzer tedaviler uygulanabilir (1).

Tiroidin metastazları nadir olup tiroide en sık metastaz yapan primer maligniteler böbrek, meme, akciğer ve malign melanomdur (15). Hastanın öyküsü sıklıkla tanıya yönlendirici olup İİAB ile tanı konabilir. Primer tümörün durumuna göre bu hastalar tiroid rezeksiyonundan fayda görebilirler (15).

2.2.2. Normal tiroid bezi ultrasonografi bulguları

Tiroid bezinin ultrasonografik görüntülemesi için yüksek frekanslı (7.5-12 MHz) lineer dizilimli problar kullanılır (3, 19). Yüksek frekanslı problar ile 5 cm derinliğe ulaşan mükemmel uzaysal çözünürlüğe sahip görüntüler gerçek zamanlı olarak elde edilebilmektedir. Tiroid bezinin yüzeyel yerleşimi nedeniyle ultrason dalgalarının 5 cm'e ulaşması inceleme için hemen hemen her zaman yeterli olmaktadır. İnceleme için sektör problar da kullanılabilir, ancak yakın görüntü alanının daha geniş olması ve yüksek frekanslı gri skala görüntülemeye ek olarak Doppler US incelemelere de olanak tanıyan lineer dizilimli problar tercih edilmektedir (3).

İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda boyun ekstansiyon veya hafif hiperekstansiyondayken gerçekleştirilir.

Değerlendirme transvers ve longitudinal planlarda her iki tiroid lobu ve istmusun tamamı taranarak gerçekleştirilir. Lobların alt kısımlarının kraniale doğru yer değiştirilerek daha rahat vizualize edilebilmelerini sağlamak için hastaya yutkunması söylenebilir. Tiroidin retrosternal uzanım gösterdiği durumlarda bu kesimlerin konveks prob ile değerlendirilmesi mümkün olsa da, bu yöntem ile lineer probların mükemmel çözünürlüğüne erişilemez ve tiroid parankiminin ancak kaba bir değerlendirmesi mümkün olur. Her üç aksta boyut ölçümü mümkündür, bu ölçümler içerisinde anteroposterior çap tek başına en değerli ölçüm olarak kabul edilmektedir. Tiroid incelemesi bitirildikten sonra karotikojuguler zincir boyunca, submandibular alan ve supraklavikuler alanın patolojik lenf nodları için taranması önerilmektedir. Ayrıca tiroglossal kanal kistleri gibi bazı patolojileri ekarte etmek için sternal çentikten hyoid üstü seviyeye kadar boyun orta hattının taranmasını öneren yazarlar da mevcuttur (19).

İnceleme sırasında yapılan ölçümler, normal görüntüler ve varsa izlenen patolojilerin görüntüleri kaydedilmelidir. Görüntülerin, lezyonların natürünün daha net olarak değerlendirilebildiği kısa videolar şeklinde kaydedilmesi de faydalı olabilir. Bunlara ek olarak izlenen lezyonlar boyun anatomisini kabaca gösteren şematik şablonlar üzerinde işaretlenebilir. Bu uygulama lezyonların anatomik lokalizasyon ve komşuluklarının klinisyenler tarafından daha rahat

anlaşılmasını sağlamasının yanında radyologların takip incelemelerini de kolaylaştırabilir (19).

Sonografik anatomi ve normal sonografik görünüm

Normal tiroid parankimi homojen eko yapısında olup orta-yüksek ekojenite gösterir. Lobları çevreleyen ince hiperekoik çizgi kapsülü temsil eder ve lineer problemlerin yüksek çözünürlüğü sayesinde sıklıkla görüntülenebilir. Hastaların %10-40'ında istmustan yukarıya doğru tiroid kıkırdağının anteriorunda uzanan piramidal lob izlenebilir (3). Superior ve inferior tiroidal arter ve venler gri skalada anekoik olarak görülebilir, Doppler incelemede ise akım hız ve yönlerine göre renkli dolum gösterirler. Ayrıca tiroid parankiminin internal vaskülaritesi de Doppler inceleme ile değerlendirilebilir. Spektral değerlendirmede ana arterlerin sistolik tepe akım hızları 20-40 cm/sn, intraparakimal arterlerin ise 15-30 cm/sn arasında ölçülebilir, bu değerler vücudun yüzeysel organları besleyen arterler arasında izlenen en yüksek akım hızlarıdır (3).

Tiroid bezinin anteriorunda strap kaslar olarak da adlandırılan sternohyoid ve omohyoid kasları ince hipoeoik bantlar şeklinde izlenirler. Bu kasların ekojenitesi tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde önemli olup, aynı kesitteki strap kaslardan daha hipoeoik nodüllerde artmış malignite riski bildirilmektedir (23). Sternokleidomastoid kas daha geniş ve oval şekilli olarak anterolateralde izlenir. Longus colli kası ise posteriorda, prevertebral mesafe ile yakın ilişkide, diğer kaslara benzer olarak hipoeoik izlenir. Tiroidin lateralinde internal juguler ven ile karotid arterler bulunur. Bu vasküler yapılar boyunca izlenebilecek lenf nodlarının taranması da tiroid incelemesinin önemli bir kısmını oluşturur (3).

Trakea orta hatta, tiroid istmusunun posteriorunda yer alır. İçerdiği hava nedeniyle sonografik olarak değerlendirilemez.

Özafagus orta hatta izlenebilir, ancak çoğunlukla orta hattın solunda, tiroid sol lobunun posteriorunda görüntülenir. Transvers görüntülerde içerdiği farklı histolojik tabakalara bağlı hedef görünümü ve hastanın yutkunması ile peristaltik hareket ile yutulan havaya bağlı lümeninden geçen ekojenitenin izlenmesi ile heterojen parankimin izlendiği multinodüler guatr hastalarında nodüllerden ayırt edilebilir.

2.2.3. Tiroid nodüllerine genel ultrasonografik yaklaşım

Nodüler tiroid hastalığının değerlendirmesinde sonografi önemli rol oynar. Boyunda palpe edilen kitlelerinin konumu ve tiroid içinde olup olmadığı sonografik olarak belirlenebilir. Tiroid nodülü saptandığında bu nodülün ekojenite, iç yapısı, konturları gibi çeşitli unsurlar değerlendirilerek benign ve malign nodüller arasında ayırım yapılmaya çalışılarak riskli lezyonlar saptanabilir. Tiroid nodüllerinin son derece yaygın olduğu, ancak bunların çok az bir kısmının malign olduğu göz önüne alındığında, ileri tetkikleri maliyet-etkin bir biçimde doğru hastalara uygulayabilmek için riskli lezyonların doğru olarak belirlenmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tiroid kanseri için risk altında olan çocukluk çağında baş-boyun bölgesine iyonizan radyasyona maruz kalmış hastalarda ve ailede medüller karsinom öyküsü olan ya da MEN2A ve MEN2B sendromlu ancak tiroidektomi uygulanmamış hastalarda malignite taraması ultrasonografi ile yapılabilir. Bilinen tiroid maligniteli hastalarda uzanım sonografik olarak belirlenebilir, ancak bu durumlarda sıklıkla kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Malignite nedeniyle tiroidektomi yapılmış hastalarda operasyon lojunda rezidü veya nüks taraması için ultrasonografiden faydalanılır. Son olarak, tiroid nodüllerinin sitolojik değerlendirmesi için US kılavuzluğunda İİAB yaygın olarak kullanılmaktadır.

Fizik muayene ile erişkinlerin %4-7'sinde tiroid nodülü saptanabilir (1). Ancak, ultrasonun yaygın kullanımı ile bu oranlar ciddi artış göstermiştir. US incelemesinde insidental olarak saptanan, klinik olarak gizli nodüllerin nasıl ele alınması gerektiği tartışmalıdır. Oldukça sık izlenen nodüllerin tümüne İİAB yapılarak sitolojik tanıya gidilmesinin, yüksek maliyet getireceği ve tüm nodüller içerisinde oldukça az oranda saptanan tiroid kanserli olgulara fayda sağlayacağı açıktır. Ayrıca, tiroid kanserleri sıklıkla benign seyir göstermektedir. Bu nedenle, radyologlar arasında İİAB yapılacak nodüllerin belirlenmesi için çeşitli kriterlerin olması gerektiği görüşü hakimdir (3). Ancak, klinisyenler arasında soliter nodüllere ilk yaklaşımın İİAB olması gerektiği görüşü savunulmaktadır (1, 24).

Tiroid nodüllerinin patolojik- sonografik korelasyonu

Guatrda hücrel hiperplazi ve hipertrofiye bağlı olarak mikro ve makronodüller oluşur. Hiperplastik nodüllerin dejenerasyonu sonucunda nodül içerisinde kan, seröz sıvı ve kolloid birikir; bu nodüller hiperplastik, adenomatöz ya da kolloid nodül adını alır (3). Bu nodüller sıklıkla sonografik olarak normal tiroid parankimi ile izoekoik görünümündedir ancak hücreler ve kolloid arasında çok sayıda yansıtıcı yüzeye bağlı hiperekoik de olabilirler. Hipoekoik spongioz ya da bal peteği görünümünde olmaları daha nadirdir. Nodül çevresi damarlar, hafif ödem ya da normal parankime basıya bağlı olarak bu nodüllerin çevresinde hipoekoik halo bulunabilir. Nodül içerisindeki dejenerasyona bağlı olarak internal görünüm değişkenlik gösterebilir (3). Nodül içerisindeki anekoik kistik alanlar seröz ya da kolloidal içeriği yansıtırken ekojenik sıvı hemorajiyi temsil eder (3). Kuyruklu yıldız artefaktının eşlik ettiği punktat ekojeniteler mikrokristalleri yansıtır (3). Kistik dejenerasyona bağlı olarak sıklıkla kaba ve periferik kalsifikasyonlar izlenebilir. Bu kalsifikasyonlar ince ya da periferik yumurta kabuğu şeklinde de olabilir. Otonom, hiperfonksiyone nodüllerde Doppler incelemede yoğun vaskülarite izlenebilir, ancak bu durum malignitelerde ve adenomlarda da görülebildiği için ayırıcı tanı açısından pek faydalı değildir (3).

Foliküler adenomlar solid kitle lezyonları şeklinde gözüküp izoekoik, hiperekoik ya da hipoekoik olabilirler. Bu lezyonların fibröz bir kapsülleri mevcut olup bu kapsüle bağlı olarak hipoekoik haloları bulunur. Doppler incelemede sıklıkla periferden santrale doğru ilerleyen vaskülarite izlenir (3).

2.2.3.1. Nodüllerin malignite açısından değerlendirilmesi

Nodüllerin benign-malign olarak sonografi ile ayırt edilmesine yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda sonografinin duyarlılığı %63-94, özgüllüğü ise %61-95 arasında değişmektedir (3). Benign-malign ayrımını sağlayan tek bir kriter olmadığından nodüllerin değerlendirilmesi için iç yapıları, sayıları, ekojeniteleri, konturları, şekilleri, halosunun olup olmaması, vaskülaritesi ve nodüllerde kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyonun şekli gibi çeşitli kriterler incelenir.

Nodül sayısı

Tiroid kanserleri soliter nodüllerde ortaya çıkabileceği gibi multinodüler guatr zemininde de gelişebilir. Aynı tiroid içerisinde hem benign hem de malign nodüller bulunabilir. Papiller karsinomlarda multisentrisite, ailesel medüller karsinomlarda multisentrisite ve bilateralite izlenebilir. Bu nedenlerle nodül sayısı benign-malign ayrımında faydalı değildir (25).

Nodüllerin iç yapısı

Pür kistik nodüller ile kistik komponenti dominant olan miks nodüller genellikle kolloid nodüllere ait olup benignidir (3). Bu tür nodüllerde kistik alan içerisindeki mikrokristallere bağlı olarak kuyruklu yıldız artefaktına neden olan punktate ekojeniteler izlenebilir. Bu artefaktın izlendiği 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların tümünde benign lezyonlar olduğu saptanmıştır (26). Kistik alanlar içerisinde seviyelenme gösteren ekojen kısım hemorajiye bağlı olabilir, bu durumda genellikle hızlı büyüme gösteren yumuşak bir kitle lezyonu mevcuttur (3). Mikrokistik alanların izlendiği spongiform görünümdeki nodüller de büyük oranda benign olup sünger benzeri görünüm malign nodüller için oldukça nadirdir (3).

Ancak, papiller karsinomların nadir de olsa kistik değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır. Kistik alan içine uzanım gösteren solid komponentler, mikrokalsifikasyon varlığı gibi ek bulgular bu tür kistik dejenerasyonlar için uyarıcı olmalıdır. Ayrıca, papiller karsinomun lenf nodu metastazları da kistik olabilir, bu nedenle servikal kistik lenfadenopati bulunması tiroidin papiller karsinomu (ya da olası nazofarenks karsinomu) varlığı açısından uyarıcı olmalıdır (3).

Ekojenite

Tiroid kanserleri çoğunlukla tiroid parankimine kıyasla hipoekoiktir. Nitekim tiroid kanserlerinin %80-90'ını papiller karsinomlar teşkil etmekte olup papiller karsinomların da %90'ı hipoekoik solid lezyonlardır (3). Ancak, yine de, sayı olarak daha fazla olmaları nedeniyle hipoekoik nodüllerin de büyük bölümünü benign nodüller oluşturur. Hiperekoik ve izoekoik nodüllerin ise malignite olasılıkları daha düşüktür.

Literatürde yakın zamanda ele alınmaya başlanmış bir kavram da belirgin hipoekojenitedir. Çevre strap kaslardan da hipoekoik olan nodüller belirgin hipoekoik olarak tanımlanmakta olup bu bulgu malign nodüllere özgü bir bulgu olarak dikkat çekmektedir (3). Kwak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, belirgin hipoekoik nodüllerin malignite için Odds Ratio'su yaklaşık 70 bulunmuş, buna karşılık yalnızca hipoekoik nodüllerde bu oranın 6.6 olduğu bildirilmiştir (2).

Nodülün şekli

Benign nodüller normal doku planlarına uyarak büyüme eğilimindedir. Buna karşılık malign lezyonlar normal planlara dik olarak büyüyebilir (3). Bu nedenle transvers kesitte nodül AP çapının transvers çapından daha büyük olması malign nodüllerin ayrımında özgün bir bulgudur (3). Kwak ve arkadaşlarının çalışmasında uzunluğun genişlikten fazla olmasının Odds oranı yaklaşık 24.5 olarak hesaplanmıştır (2)

Halo varlığı

Lezyon çevresinde hipoekoik halo, patolojik olarak kapsül, çevre dokuların kompresyonu ya da vasküleriteye karşılık geldiğinden halo varlığı hem benign hem de malign nodüllerde izlenebilen bir bulgudur. İnce, düzgün ve tam bir halo varlığı benign nodüller için doğruluğu oldukça yüksek bir bulgudur. Buna karşılık halonun kalın ve düzensiz olması, özellikle foliküler karsinomlar için şüphe uyandırıcı olmalıdır (3).

Nodülün konturları

Benign nodüller keskin ve iyi sınırlı, malign nodüller ise düzensiz, kötü sınırlı ya da spiküle konturlu olma eğilimindedir. Özellikle spiküle konturlar malign nodüllere özgü bir bulgudur (3). Kwak ve arkadaşlarının çalışmasında da mikrolobule konturların Odds oranı yaklaşık 20, düzensiz konturların ise yaklaşık 113.8 olduğu gösterilmiştir (2). Bir diğer önemli nokta da bu çalışmada tek başına ele alındığında malignite ile ilişkili bulunan faktörler içinde en yüksek Odds oranına sahip olan faktörün düzensiz kontur olduğudur (2).

Kalsifikasyon varlığı

Kalsifikasyon varlığı, tiroid nodüllerinde nispeten sık karşılaşılan bir bulgu olup nodüllerin %10-15'inde görülebilir (3). Dolayısıyla benign-malign ayrımında kalsifikasyonun varlığından çok yerleşim yeri ve niteliği önemlidir (3). Periferik, ya da yumurta kabuğu, kalsifikasyonlar nadir olmakla birlikte benign nodüller için karakteristiktir, ancak kalın ve kesintili periferik kalsifikasyonlar malignite için anlamlı olabilir (3, 27). Büyük ve kaba makrokalsifikasyonlar genellikle fibrozis ve dejenerasyona bağlı oluşur ve benign nodül lehine değerlendirilir. İnce ve punktate mikrokalsifikasyonlar ise malignite ile ilişkili olabilir. Özellikle papiller karsinomlarda psammoma cisimciklerine bağlı mikrokalsifikasyonlar izlenebilir. Medüller karsinomlarda ve bunların metastazlarında amiloid etrafındaki kalsifikasyona bağlı kalsifikasyonlar olabilir, ancak bu kalsifikasyonlar genelde papiller karsinomdakilerden daha kabadır. Genç hastalarda ve tek nodül varlığında kalsifikasyon saptanması ile tiroid malignitesi arasında sıkı bir ilişki mevcut olduğundan bu hastalarda kalsifikasyon varlığında daha dikkatli olunmalıdır (3). Kanserler ile bu ilişkilerine rağmen mikrokalsifikasyon varlığının maligniteyi saptamada duyarlılığı düşük olduğundan tek başına maligniteyi ayırt etmede yeterli değildir (3).

Nodül vaskülaritesi

Hiperplastik nodüller çoğunlukla hipovaskülerken iyi diferansiye tiroid karsinomları genellikle hipervaskülerdir. Kötü diferansiye karsinomlar ile anaplastik karsinomlar ise hızlı büyümeye bağlı yoğun nekroz içerdiklerinden hipovasküler olma eğilimindedir.

Nodüllerin vaskülaritesi iki temel paternde incelenebilir. Bunlardan ilki periferik, ikincisi ise internal vaskülaritedir. Eski çalışmaların benign nodüllerin çevresel, malign nodüllerin internal vaskülarite gösterme eğiliminde olduğunu bildirmesine rağmen cihazların artan hassasiyeti ve Power Doppler US kullanımının yaygınlaşması ile vaskülaritenin kalitatif değerlendirmesi benign-malign ayrımında yetersiz kalmaktadır. Kantitatif değerlendirme amacıyla rezistif indeks (RI) kullanımı çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalarda yüksek RI değerlerinin benign-malign ayrımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip

olduğu bildirilse de başka çalışmalara göre Doppler inceleme tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında güvenilir değildir (3).

Tüm bu unsurlar incelendiğinde, gri skala ve Doppler bulgularının tek başına benign-malign ayrımını yapmada yetersiz kaldığı görülmektedir. Ancak birden çok şüpheli bulgunun aynı lezyonda bulunması durumunda artan bir güven ile karar vermek mümkündür. Kwak ve arkadaşlarının çalışmasında solid lezyon, mikrokalsifikasyon varlığı, belirgin hipoekojenite, AP çapın transvers çaptan büyük olması ve mikrolobule ya da düzensiz kontur varlığı şüpheli bulgular olarak tanımlanmış ve bir lezyon bu bulgulardan ne kadar çoğuna sahipse malignite riskinin arttığı ve beş bulgunun hepsine sahip lezyonların çok büyük ihtimalle malign olduğu gösterilmiştir (2).

2.2.3.2. Tiroid bezi kanserlerinde ultrasonografi bulguları

Papiller tiroid kanserleri %90'a varan oranda hipoekoiktir (3). Histopatolojik olarak psammoma cisimciklerine karşılık gelen mikrokalsifikasyonlar sonografide ufak, punktat ekojeniteler şeklinde izlenir. Bu mikrokalsifikasyonlar neoplazinin tek sonografik bulgusu olabilir (3). Papiller karsinomlarda lenf nodu metastazları sık olup mikrokalsifikasyonlar bu lenf nodlarında da izlenebilir. Ayrıca metastatik nodlar dejenerasyona bağlı kistik görünümde olabilirler. Hem tiroiddeki lezyonda hem de lenf nodu metastazlarında Power Doppler US incelemede hipervaskülarite ve damarlarda anarşik yapılanma izlenebilir. Komşu yapılara invazyon nadirdir, ancak görüldüğü zaman maligniteyi gösterir. 1 cm'den küçük olan papiller mikrokarsinomlar kapsül kalınlaşması ve retraksiyonun eşlik ettiği küçük hiperekoik yamasal tarzda alan ya da belirsiz sınırlı küçük hipoekoik nodül şeklindedir (3).

Foliküler karsinom, tıpkı İİAB gibi sonografik olarak da foliküler adenomlardan ayırt edilemez. Lezyon kenarlarında düzensizlik, hipoekoik halonun kalın ve düzensiz olması ve Doppler incelemede anarşik vaskülarite izlenmesi nadir görülmekle birlikte karsinom lehine olduğu kabul edilen bulgulardır.

Medüller karsinom görünüm olarak papiller karsinoma benzer ve sıklıkla hipoekoik solid bir kitle olarak görülür. Biriken amiloidin kalsifikasyonu ile papiller

karsinomdakilere kıyasla daha kaba kalsifikasyonlar ortaya çıkar. Metastatik lenf nodları ya da hematojen metastazlarda da kalsifikasyon izlenebilir (3).

Anaplastik karsinom genellikle hipoekoiktir, tanı anında büyük boyutlarda olabilir ve çevre vasküler yapılara ve boyun kaslarına invazyon sıktır. Büyük boyut ve sık invazyon nedeniyle sonografi dışındaki görüntüleme teknikleri değerlendirmede kullanılabilir (3).

Tiroid lenfoması diffüz olabileceği gibi nodüler de olabilir, belirgin hipoekoik olması beklenir, genellikle Hashimoto tiroiditi zemininde geliştiği için parankim heterojen olabilir (3).

Tiroide metastazlar soliter nodül ya da diffüz tutulum şeklinde olabilir. Homojen, hipoekoik solid lezyonlar olarak izlenirler. Kalsifikasyon beklenmez.

2.2.4. Tiroid nodüllerinde tanı

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Laboratuvar testleri ise lezyonların natüründen çok tiroidin fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Nodülü olan hastaların çoğu ötiroiddir. Hiperfonksiyone nodül varlığında hipertiroidi ya da hafif bir tirotoksikoz tablosu izlenebilir. Medüller tiroid kanser şüphesi ya da aile öyküsü olan hastalarda serum kalsitonin düzeyleri tanıda faydalı olabileceği gibi postoperatif takipte de önemlidir. Medüller karsinomu olan hastalarda ayrıca RET onkojeni varlığı araştırılabilir ve MEN sendromu ile ilişkili diğer lezyonların saptanması için vanilmandelik asit (VMA), metanefrin ve katekolamin düzeylerine bakılabilir. Tiroglobulin düzeyleri benign-malign nodül ayırımında işlevsel değildir ancak postoperatif takipte nüks ya da metastazların saptanmasında değerlidir. Özetle, laboratuvar testleri ailesel sendromik tablolar gibi bazı istisnai durumlar dışında tiroid malignitelerinin saptanmasından çok takipte önem arz etmektedir (1).

Günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk yöntem olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır (24). İİAB klinisyenler tarafından US kılavuzluğu olmaksızın yapılabildiği gibi özellikle küçük boyutlu ve derin ya da vasküler yapılara yakın komşulukta yerleşmiş lezyonlarda US rehberliğinde de yapılabilir (24). Genel olarak İİAB işlemlerinin tümüne US kılavuzluğu önerilse de bu öneri üç klinik durumda özellikle kuvvetlidir. Bunlardan ilki nodülün tam

olarak palpe edilemediği durumlardır. İkincisi fizik muayene normal olsa da sonografide nodül varlığı gösterilmiş ve MEN2 sendromu, baş-boyun bölgesine ışınlama öyküsü gibi tiroid kanser riskini arttıran faktörlere sahip hastalardır. Üçüncü durum ise palpasyon eşliğinde örnekleme yapılan ancak sonucun nondiagnostik olduğu hastalardır (3).

Tiroidektomi geçirmiş hastalarda tiroid lojunda izlenen lezyonların rezidü ya da nüks açısından değerlendirilmesi ve patolojik lenf nodlarından örnek alınması amacıyla da US eşliğinde İİAB yapılmaktadır. Ayrıca standart sitolojik incelemelere ek olarak yıkama yapılan aspirasyon örneğinde tiroglobulin düzeylerine bakılması da metastatik papiller ve foliküler kanser tanısı için kullanışlı olabilir.

Birçok merkezde İİAB için 23 ya da 25 Gauge iğneler kullanılır. Bu iğneler ile nodüle girilerek nodül içerisinde ileri geri hareketler ile iğne ucu oynatılır. Bu harekete bağlı olarak hücrelerin iğne içerisindeki kapiller hareketine bağlı olarak sitolojik materyal elde edilir (15). İğneye takılı şırıngaya negatif basınç uygulanarak aspirasyon yapılması da kullanılan bir başka yöntem olup yeterli sitolojik materyal elde etmede hangi yöntemin daha üstün olduğu tartışmalıdır.

Elde edilen aspirasyon materyali lamele yayılır, bazıları %70'lik alkol solüsyonuna batırılırken kalanları havada kurumaya bırakılır. Ayrıca aspiratın bir kısmı da %90'lık alkol solüsyonuna bırakılır. Yaymalar Papanicolaou ya da Wright boyaları ile boyanarak mikroskopta incelenir (15).

Patolojik değerlendirme için Bethesda raporlama sistemi kullanılır. Bu sistemde sitopatolojik inceleme sonuçları Tablo 2.1'de belirtilen kategorilerden biri olarak raporlanır (28).

Bethesda kriterlerine göre sitopatolojik değerlendirme için, istisnai bazı durumlar dışında, en az 10 hücre içeren en az 6 grup gereklidir. Yeterli sayıya ulaşılmadığında sonuç yetersiz ya da nondiagnostik olarak raporlanmaktadır (28).

İİAB sonuçlarının %65'i benign, %20'si şüpheli, %5'i malign ve %10'u yetersiz olarak raporlanmaktadır (15). Yetersiz olarak sonuçlanan işlemler sonrası girişim tekrarlanabilir.

İİAB'nin en büyük dezavantajı, gerek aspirasyon işlemi gerekse sitopatolojik değerlendirme için deneyimli uzmanlar gerektirmesidir. Ancak,

tecrübeli ellerde %85'e varan duyarlılık ve %99'a varan özgüllüğe sahip, tanısal doğruluğu çok yüksek bir işlemdir (3). Yine de, sonuçlar değerlendirilirken %3-5 arasında değişen yanlış negatiflik ve %1 civarında yanlış pozitiflik oranı da göz önüne alınmalıdır (3, 15). Son olarak, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü ya da ailede tiroid kanseri öyküsü olan hastalarda multifokal lezyonlar ve okült kanser olasılığı nedeniyle İİAB sonuçları daha az güvenilir olmaktadır.

Tablo 2.2. Bethesda raporlama sistemi.

I. Nondiagnostik ya da yetersiz

- Sadece kist sıvısı
- Aselüler örnek
- Diğer (Kan, pıhtı varlığı gibi)

II. Benign

- Benign foliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül vs dahil)
- Uyumlu klinik bağlamda lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ile uyumlu
- Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
- Diğer

III. Önemi bilinmeyen atipi ya da önemi bilinmeyen foliküler lezyon

IV. Foliküler neoplazi ya da foliküler neoplazi için şüpheli

- Eğer Hürthle hücreli (onkositik) tip ise bunu belirtin

V. Malignite için şüpheli

- Papiller karsinom için şüpheli
- Medüller karsinom için şüpheli
- Metastatik karsinom için şüpheli
- Lenfoma için şüpheli
- Diğer

VI. Malign

- Papiller tiroid karsinomu
- Kötü diferansiye karsinom
- Medüller tiroid karsinomu
- Nondiferansiye (anaplastik) karsinom
- Yassı hücreli karsinom
- Miks özellikler barındıran karsinom
- Metastatik karsinom
- Non-Hodgkin lenfoma
- Diğer

2.3. TI-RADS

Tiroid lezyonlarının sonografik özelliklerine göre kategorize edilerek malignite risklerinin belirlenmesi ve uygun tanısal ve tedavi edici yöntemlerin seçilebilmesi amacıyla memedeki lezyonlar için uygulanan BI-RADS sistemine benzer bir TI-RADS sistemi ortaya koymuş yazarlar vardır.

Bu fikri ilk ortaya koyan çalışmalardan biri Horvath ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 10 farklı sonografik görünüm tariflenmiş ve nodüllerin görünümünün bu kategorilerden hangisine uyduğuna göre TI-RADS kategorisi belirlenmiştir (Tablo 2.3). Bu çalışmada TI-RADS 1 normal tiroid bezine, 2 benign durumlara, 3 muhtemelen benign nodüllere, 4 şüpheli nodüllere, 5 muhtemelen malign nodüllere, 6 ise biyopsi ile ispatlanmış malignitelere karşılık gelmektedir. Bu kategorilere göre TI-RADS 2’de malignite riski %0, 3’te %5, 4’te %5-80, %5’te %80 olarak hesaplanmaktadır. Kategori 4’ün geniş malignite risk aralığı nedeniyle isteğe bağlı olarak malignite riskinin %5-10 olduğu kategori 4a ve riskin %10-80 olduğu kategori 4b tanımlanmıştır (5). Bu yaklaşımın en büyük güçlüğü tariflenen 10 nodül görünümünü akılda tutmak, uygulamanın kolay olmaması ve nodülleri her zaman bu kategorilerden birine dahil etmenin mümkün olmamasıdır (2).

Park ve arkadaşları ise nodülleri 12 yönden inceleyerek sonuçta malignite olasılığını veren bir formül ortaya koymuş, bu formülün sonuçlarına göre tabakalandırma yaparak lezyonları kategorize etmişlerdir (6). Ancak, bu yöntem de rutin klinik kullanım için gerekli pratiklikten yoksundur. Kwak ve arkadaşları, daha pratik bir yaklaşım ortaya koymayı amaçlayarak yaptıkları değerlendirme sonucunda malignite ile ilişkili 5 parametre ortaya koymuşlardır. Bunlar, nodülün AP çapının transvers boyutundan büyük olması, mikrokalsifikasyonlar, solid lezyon, mikrolobule veya düzensiz konturlar ve strap kaslara göre daha hipoeoik nodül (belirgin hipoeoik) varlığıdır. Bu 5 şüpheli bulgudan hiçbirine sahip olmayan nodüller TI-RADS kategori 3, 1 tanesine sahip olanlar kategori 4a, 2 tanesine sahip olanlar kategori 4b, 3 veya 4 tanesine sahip olanlar kategori 4c, beşine birden sahip olanlar ise kategori 5 olarak tanımlanmıştır. Kategorilerin malignite riskleri, ufak farklılıklar olmakla birlikte Horvath ve arkadaşlarının

çalışması ile benzerdir. Russ ve arkadaşları da benzer bulgulara elastografi bulgularını da ekleyerek benzer bir kategorizasyon ortaya koymuştur (10).

Tablo 2.3. TI-RADS Sınıflamaları.

	TI-RADS Kategorisi				
	1	2	3	4	5
Horvath ve ark.					
Tanım	Normal	Benign	Muhtemelen benign	4a: belirsiz 4b: şüpheli	Malignite ile uyumlu
Öne sürülen malignite riski	0	0	<5	4a:5-10 4b:10-80	>80
Malignite riski	0	0	14.1	45	89.6
Park ve ark					
Tanım	Kuvvetle muhtemelen benign	Muhtemelen benign	Belirsiz	Muhtemelen malign	Kuvvetle muhtemel malign
Malignite riski	1.8	9.6	31.1	76.8	100
Kwak ve ark					
Tanım	Negatif	Benign	Muhtemelen benign	4a:Düşük malignite şüphesi 4b:Orta malignite şüphesi 4c: Malignite için şüpheli ancak klasik bulgulara sahip değil	Yüksek malignite kuşkusu
Malignite riski	0	0	1.7	4a:3.3; 4b:9.2, 4c: 44.4-72.4	87.5

Yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle Kwak ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem ve buna benzer sınıflamaların gözlemciler arası uyumunun oldukça iyi olduğu ve tecrübeli olmayan radyologların bile tutarlı sınıflamalar yapabildikleri gösterilmiştir. Yöntemlerin pratikliği de düşünülünce benign-malign nodül ayırımında, ya da en azından İİAB ve ileri tanı yöntemlerinin kullanılmasının

gerekli olabileceği hastaları doğru bir biçimde ayırt etmede kullanışlı olabilecekleri açıktır. Ancak, unutulmaması gereken bir nokta bu kategorizasyon sistemlerinin hiçbirinin henüz ulusal ya da uluslararası düzeydeki radyoloji topluluklarınca resmen tanınmamış olduğudur. Bu nedenle, TI-RADS sınıflaması kullanılırken sistemin olası eksikleri açısından dikkatli olunmalıdır.

2.4. US - Elastografi

Ultrason elastografi (US - elastografi) dokuların sertliklerini uygulanan bir kuvvet ile dokulardaki yerdeğiştirme miktarı üzerinden görüntülemeyi sağlayan noninvazif bir tekniktir. Elastografinin temel mantığı, fizik muayenenin unsurlarından olan palpasyon ile benzerdir. Nasıl ki palpasyonda lezyonların sertliği değerlendiriliyorsa, elastografide de ultrasonda izlenen lezyonların sertlikleri incelenir. Kuvvetin uygulanma şekli yöntemden yönteme farklılık gösterebilse de temel olarak kuvvete bağlı yerdeğiştirme miktarı üzerinden hesaplanan gerinim (strain) gri skala görüntüsü üzerine farklı sertlik dereceleri farklı renklerde gösterilecek şekilde yerleştirilir. Bu şekilde elde edilen renk haritaları lezyonun sertliğini değerlendirmeye olanak tanır. Elastografik değerlendirme özellikle meme lezyonlarında önemi rol oynamakta olup karaciğer, böbrek gibi daha derin yerleşimli organlardaki lezyonların da benign-malign ayrımı açısından kullanımı halen araştırılmakta olup tiroid nodüllerinin değerlendirmesi için kullanımı da aktif olarak çalışmalara konu olmaktadır (29).

2.4.1. US - Elastografi fiziği

Bir materyalin sertliği o nesne üzerine deforme edici güç uygulanmasını takiben orijinal boyut ve şeklini koruması, esnekliği ise kuvvet uygulanmasını takiben orijinal boyut ve şekline dönmesi olarak tanımlanır. Birim yüzeye uygulanan kuvvet “stres”, buna bağlı olarak ortaya çıkan şekil değişikliği gerinim “strain” adını alır. Bu iki nitelik arasındaki oran sabit olup “esneklik katsayısı”nı verir.

$$\text{Esneklik katsayısı} = \text{Stres} / \text{Gerinim (strain)}$$

Stres birim alana uygulanan kuvvet olarak tanımlanır ve birimi Pascal/inç² olarak tanımlanır (psi). Stresin nesneye dik olan bileşeni kompresyona neden

olup, nesnenin boyunda kısalmaya yol açarken nesnenin yüzeyine paralel bileşeni shear stress adını alır ve deformasyonu yol açar.

Bir nesne strese maruz kaldığında başlangıçtaki boyut ve şeklinde deformasyon meydana gelir, bu deformasyon miktarı gerinim (strain) olarak adlandırılır. Longitudinal gerinim tıpkı kompresyon gibi bir objenin uzunluğunda değişikliğe yol açarken shear gerinim objenin açılarında değişime sebep olur. Gerinim birimsiz bir nicelik olup nesnenin birim uzunluğundaki uzunluk değişimi olarak ifade edilir. Bu nedenle sert nesnelerin gerinim değeri yumuşak nesnelerden daha küçüktür.

Bir nesnenin, stres ortadan kaldırıldıktan sonra tekrar eski şekline dönme özelliği esneklik olarak adlandırılır. Esnek (ya da elastik) maddeler stres uygulandığında hemen gerinime uğrar ve stres ortadan kaldırıldığında hızlı bir şekilde eski boyut ve şekillerine döner.

Viskozite shear stress ya da tensil strese (kompresyon ya da uzama) maruz kalan bir akışkanın gösterdiği direncin ölçüsüdür.

Viskoelastisite nesnelerin hem viskozite, hem de esneklik özellikleri sergileme niteliğidir. Yumuşak dokular gibi viskoelastik objelerde kuvvet uygulanması ile şekil veya yer değiştirme arasında belli bir süre geçer. Stres uygulandığında yumuşak dokulardaki serbest sıvılar ortamdan uzaklaşırken gerinim hızla artar, bunu takiben stres ile gerinim arasındaki ilişki, ufak değişiklikler için, lineer bir hal alır. Poroelastik maddelerde ise solid bir matriks içerisinde birbiriyle ilişkili, akışkan dolu porlar mevcuttur. Eğer incelenen nesnedeki maddelerin dizilimi belli bir yöne eğilim gösteriyorsa buna anizotropi, yönsel bir eğilim yoksa izotropi adı verilir. Kas ve sinir liflerinin belli bir yönde uzanım göstermesi anizotropiye güzel bir örnektir. Vücuttaki dokular viskoelastik, poroelastik, anizotropik, kontraktıl ya da bunların bir karışımı olabilir ve bu özellikleri patolojik süreçler ile değişebilir.

Homojen izotropik dokularda stres ile gerinim arasında doğru orantı olup bu iki nicelik arasındaki ilişki, incelenen nesnenin esneklik sınırları içinde kalmak koşuluyla, lineerdir. Bu nedenle homojen izotropik dokularda stres ile gerinim arasındaki oran sabittir. Bu oran dokunun kompresyona direncini ölçer ve gerinimin birimi olmayan bir nicelik olması nedeniyle birimi stres ile aynıdır.

Stres / Gerinim = Sabit

Bu eşitliğe Hooke yasası adı verilir. Bu denklemdeki sabit Young modülü (E) olarak adlandırılır.

Yağ gibi yumuşak dokularda stres uygulandığında (örneğin palpasyon sırasında uygulanan kompresyon ile) daha fazla deformasyon, yani gerinim, görülür. Bu, daha düşük bir Young modülü anlamına gelmektedir. Kas, fibröz dokular gibi daha sert dokularda ise gerinim daha azdır, yani Young modülü daha büyüktür.

Vücuttaki dokuların gelişimleri boyunca fonksiyonlarının gerektirdiği değişikliklere sekonder, özellikle ekstraselüler matriks yapısına bağlı olarak ortaya çıkan karakteristik doku sertlikleri ve elastik modülleri vardır.

Eğer uygulanan stres nesne yüzeyine dik değilse, bu stresin dik bileşeni yukarıda anlatıldığı gibi Hooke yasasına uygun etki yaratacaktır. Stresin yüzeye paralel bileşeni ise kuvvet yönünde harekete neden olacak, ancak bu hareket eğilimine karşılık nesnenin iç yapısındaki maddeler ters yönde direnç gösterecektir. Böylece ortaya shear gerinimi çıkacaktır. Nesneye uygulanan shear stres ve shear gerinimi arasındaki orana shear modülü (G) ya da rijidite modülü adı verilir.

Bir nesneye stres uygulandığında, nesnenin bir boyutu küçülüp bir başka boyutu artış gösterebilir, örneğin üst ucu sabit bir maddenin alt ucuna bir ağırlık bağlanırsa nesnenin boyu uzarken incelendiği gözlenebilir. Boyutlardaki bu değişimi yansıtan nicelik Poisson oranı olarak adlandırılır ve birim genişlikteki lateral kontraksiyon/birim uzunluktaki longitudinal uzama şeklinde hesaplanır. Normal yumuşak dokuların Poisson oranı 0.5 olarak kabul edilir.

Elastisite görüntülemesi gerinim, stres, Young modülü, kayma modülü ya da kayma dalgası hızının görüntülenmesi şeklinde olabilir. Kullanılan yöntemler viskoelastisite ya da poroelastisiteyi tahmin edebildiği taktirde doku özelliklerini gerinim, stres ya da Young modülünün ölçüldüğü durumlardan daha iyi yansıtabilir, zira gerinim, stres ve Young modülü ölçümlerinde dokuların homojen izotropik yapıda olduğu varsayılmaktadır.

2.4.2. US - Elastografide görüntüleme teknikleri

Quasi-Statik Elastografi

Quasi-Statik Elastografi (QSE) en popüler tekniklerden biri olup dokunun eksternal bir kuvvet ya da internal endojen bir kuvvet tarafından kompresyonuna dayanır (30). Doku deformasyonu sırasında birkaç görüntü elde edilir ve kompresyon sırasında ardışık iki görüntü arasındaki yer değiştirme ve hareket kaydedilir. Bu görüntülerdeki farklılıklardan hareketle her piksel için bir değer hesaplanır. Yöntem uygulanan mekanik kuvvet ve çevre dokulara bağlı olduğundan bu yolla kalitatif değerlendirme yapılabilir (30, 31). Her piksel için elde edilen hesaplama sonuçları çeşitli şekillerde görselleştirilebilir: elastografik renk haritaları gri skala görüntüler ile yan yana ya da üst üste olarak görüntülenebilir. Elde edilen renk haritası genellikle 4 ya da 5 kategoriden oluşan skorlama sistemleri ile kategorize edilir (9, 32). Bu yöntemin dezavantajlarından biri incelemeyi gerçekleştiren kişinin tecrübe ve tekniğine bağımlı olmasıdır. Kompresyonun doğru açı ile uygulanması hatalı yorumlara neden olabilecek artefaktların ortaya çıkmaması için önemlidir. Ayrıca, yeterli kuvvet uygulanması gereklidir. Ölçümlerin yeniden üretilebilirliği için kompresyonun en az iki kere uygulanması önerilmektedir (30, 33).

Aynı prensiple çalışan gerinim indeks elastografi (strain index elastography) de rutin kullanıma girmektedir. Bu yöntem semi-kantitatif yöntemlerin bir örneği olup cihazın yazılımı tarafından renk haritaları oluşturulurken kullanıcının seçtiği iki alanın gerinimleri arasındaki oran da cihaz tarafından hesaplanmaktadır. Ancak, elde edilen gerinim indeksinin de rölatif bir değer olduğu ve viskoelastik parametrelerin kesin bir ölçümünü yansıtmadığı unutulmamalıdır (30).

Vibro-Akustografi (VA)

VA ultrason radyasyon basıncına dayanan dinamik bir elastografi yöntemidir (34). Radyasyon basıncı momentumun ortam içerisinde transferinin yarattığı hacimsel bir kuvvettir. Bu momentum ultrason dalgasının absorpsiyonu ile ilişkilidir. VA frekansları arasında ufak farklılık olan iki konfokal ultrason dalgası kullanır. Bu dalgaların frekansları sırasıyla ω_0 ve $\omega_0 + \omega'$ 'dir. Bu da ω frekansına sahip atımlara ve yalnızca fokal noktada ω frekanslı modüle bir kuvvete sebep

olur. Böylece her şey ω frekansı ile titreşiyormuş gibi görünür. Bu noktadan sonra hedefin başta sertlik olmak üzere mekanik özelliklerini bulmak için bu eksitasyonun neden olduğu sesi dinlemek yeterlidir. Bu amaçla hedefin ω frekansındaki yanıtını kaydeden bir hidrofon kullanılabilir. Görüntü oluşturabilmek için tüm alan fokal noktayı değiştirip yanıt olarak gelen sesi dinleyerek nokta nokta taranır. Ancak, bu tarama işlemi ortamda yüksek miktarlarda enerji birikmesine ve uzun bir görüntü elde süresine neden olmaktadır, bu nedenle bu tekniğin gerçek zamanlı in vivo kullanımı güçtür. Ayrıca, ölçülen parametre bölgenin sertliğinin yanında oluşan kuvvetin amplitüdü ve titreşen nesnenin geometrisine de bağlıdır. Bu nedenle elde edilen görüntüler elastisite dahil birkaç fiziksel parametrenin bir karışımıdır. Bu yöntemi meme kanserinin tanısı için mamografi sistemleri ve normal ultrason cihazlarında kullanılabilir hale getirmek için çalışmalar sürmektedir (34).

Transient Elastografi (TE)

Kantitatif yöntemlere bir örnek olan TE başlangıçta bir bölgeden tek bir elastisite değeri veren tek boyutlu bir yöntemdir (30). Bu yöntemde hem ultrason dalgaları hem de mekanik olarak ortaya çıkan düşük frekanslı (50 Hz) shear dalgaları kullanılır. Shear dalgalarının ilerleme hızı doku elastisitesi ile doğru orantılı olup yumuşak bir dokuda bu ilerleme sert bir dokuya kıyasla daha yavaştır. Başlangıçtaki tek boyutlu olmasına rağmen bu yöntemin iki boyutlu varyasyonu da geliştirilmiştir. Bu yöntemin genel kısıtlamaları arasında yalnızca küçük bir hacmi inceleyebilmesi, ultrason görüntülemenin olmaması nedeniyle ölçümlere kılavuzluğun mümkün olmaması, obezite ve asit gibi bazı durumlarda muhtemel ölçüm güçlükleri ve görüntüleme rehberliği olmaması nedeniyle yöntemi öğrenmenin güçlüğü sayılabilir (30).

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

ARFI tekniğinde akustik radyasyon kuvveti kullanılır ancak VA'dan farklı olarak ARFI yalnızca bir tane fokalize ultrason dalgası kullanır. Radyasyon kuvveti fokal noktadaki dokuda Hooke Yasası ile uyumlu biçimde hafif bir yer değişikliğine yol açar. Daha sonra transduser görüntüleme moduna geçerek ultrason sinyalinin takip ederek yer değişikliklerini tespit eder. Ultrason beneğinin (speckle) takibi

ultrason sinyalinin tüm sinyal boyunca bir mikrometreden daha küçük yer değişikliklerini saptayacak şekilde korelasyonunu mümkün kılar. Böylece radyasyon kuvvetine bağlı olarak dokudaki yer değişikliği ve relaksasyonu takip etmek olasıdır. Bu sayede relaksasyon eğrilerinin temporal özellikleri ile fokal noktadaki dokunun elastisite ve viskozitesi hesaplanabilir (34).

ARFI tekniği ile tam bir görüntü, tıpkı VA gibi, tüm alan taranarak elde edilebilir. Ancak bu durumda da tıpkı VA gibi dokuda fazla enerji birikmesi ve tetkikin uzun sürmesi dezavantajları ortaya çıkmaktadır. Yine VA ile benzer biçimde ARFI ile ölçülen parametreler de ilgili bölgenin Young modülü dışında başka faktörleri de içermektedir, bu nedenle ölçülen parametreler Young modülü ile çok yakın ilişkili olsa da, Young modülünün kantifikasyonu mümkün olmamaktadır. Yine de bu yöntem birçok ticari ultrason sisteminde kullanılmaktadır.

Shear Wave Elastografi (SWE) ve Supersonik Elastisite Görüntüleme (Supersonic Elasticity Imaging, SSI)

Bu yöntemler shear dalgasının yumuşak dokudaki ilerleme hızını ölçmeye dayanır (30). Ultrason probu çok lokalize bir radyasyon kuvveti yaratır, bu kuvvet fokal noktadan doğrudan ilgilenilen doku içerisinde ilerleyen shear dalgaları oluşturur. Fokusun derinliğindeki değişiklik shear dalgalarının etkileşimine ve konik şekilli bir shear dalgası oluşumuna yol açar. Bu yöntemlerde ultrason görüntülerinin çok hızlı eldesini gerektirir, zira yöntem için saniyede en azından 5000 görüntüye ihtiyaç vardır, bu hız saniyede 20000 görüntüye kadar çıkabilmektedir (30). Bu kadar hızlı görüntü eldesi hasta veya tetkiki yapan hekimin hareketlerinin neden olduğu artefakt riskini azaltmaktadır. Bu yöntemler sayesinde iki boyutlu bir renk haritası ortaya çıkarılabilir. Buradaki renk kodları metre/saniye cinsinden dalga hızı ya da kilopaskal cinsinden doku elastisitesine karşılık gelir. Böylece bu gerçek zamanlı görüntüleme metodu aynı zamanda kantitatif elastografik yöntemlere de örnek teşkil etmektedir. Her iki yöntemde de mekanik ve termal bio-etkilerden kaçınmak için kullanılan intensite değerleri kısıtlıdır, bu nedenle daha derin dokuların değerlendirilmesinde güçlükler olasıdır.

2.4.3. US - Elastografinin kullanım alanları ve yenilikler

Elastografi başlangıçta özellikle meme lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmış olup, ayrıca prostat kanserini göstermedeki başarısı da çalışmalar ile ortaya konmuştur. Günümüzde karaciğer, böbrek gibi daha derin yerleşimli organlardaki lezyonların ayırıcı tanısında, karaciğer sirozu gibi parankim sertliğini değiştiren patolojilerin değerlendirilmesinde kullanımları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (30). Bunun dışında yüzeysel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve tiroid nodüllerinin incelenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Ayrıca sonoelastografinin bazı varyasyonları da mevcuttur. Örneğin endoskopik ultrason elastografi ile lenf nodu ve pankreas kanseri tanısında ya da inflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında yüksek özgüllük bildirilmiştir (30, 35, 36). İntravasküler ultrason elastografi (IVUSE) da ateroskleroz plaklarının değerlendirmesinde potansiyel bir yöntem olarak ortaya atılmış oldukça yeni bir yöntemdir (35). Üç boyutlu shear wave elastografi (3D SWE) de yeni bir yöntemdir. Her ne kadar meme lezyonlarının ayırıcı tanısında B mod ultrasonografi ile birleştirilmiş 2 boyutlu shear wave elastografiye üstünlüğü gösterilmiş olmasa da sonuçların daha yüksek yeniden üretilebilirliği gibi bazı eşsiz özellikleri nedeniyle bu yöntem de gelecek vaat etmektedir (30). Var olan teknolojilerin geliştirilmesi ve yeni teknolojilerin ortaya konmasıyla elastografinin kullanım alanının artacağını öngörmek mümkündür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2015 - Nisan 2015 tarihleri arasında 65 olguda bulunan 66 tiroid nodülü değerlendirildi. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 'İç Hastalıkları Anabilim Dalı' Endokrinoloji Polikliniği'nin veya 'Radyoloji Anabilim Dalı' Girişimsel Radyoloji Polikliniği'nin tiroid nodülü için İİAB planladığı ve 'Genel Cerrahi Anabilim Dalı' Endokrinoloji Polikliniği'nin tiroidektomi planladığı olgular alındı. Olgular Tablo 3.1'de belirtilen kriterlere göre belirlendi.

İİAB sonucu 13 hastada tanısal olarak yetersiz olarak raporlandığı için ve üç hastada tiroid parankimi belirgin heterojen yapıda olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 49 hastada 50 nodül çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 10 tanesi erkek (%20,0), 39 tanesi kadındı (%80,0). Hastaların yaş ortalaması $48,5 \pm 10,5$ olarak hesaplandı.

Tablo 3.1. Tiroid nodüllerinin çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri.

<i>Çalışmaya alınma kriterleri</i>	<i>Çalışmaya alınmama kriterleri</i>
18-75 yaş arasında olması Tiroid bezinde en az bir solid nodül bulunması	4 cm'den büyük çaplı solid nodüller Pür kistik nodüller Hareketsiz duramayan olgular Nodülün cidarında "yumurta kabuğu" kalsifikasyonu içermesi Boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olgular Tiroid ameliyatlı olgular

Tüm olgulara yapılacak işlem anlatıldı ve aydınlatılmış onam formları alındı. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 23.07.2014 ve 338 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

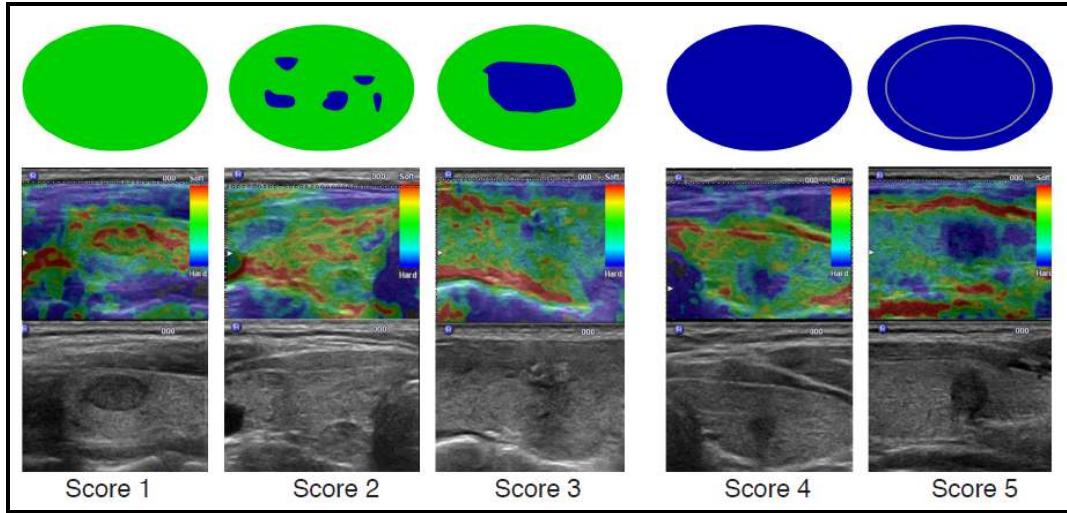
İİAB'den önce, olgulara tiroid ultrasonografisinde (US) üç yıl, US-Elastografide bir yıl tecrübesi olan çalışmacı tarafından, supin pozisyonunda baş hafif ekstansiyonda, gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan US cihazı (Esaote MyLab 70XVG) ve 4-9 MHz arası frekansa sahip, geniş bant, yüksek

çözünürlüklü lineer prob kullanılarak tiroid US yapıldı. US'de nodüller, B- Mod Gri Skala, Power Doppler ve US- Elastografi özelliklerine göre değerlendirildi. Bulgular olgu değerlendirme formuna kaydedildi.

Gerçek zamanlı B- Mod gri skala'da tiroid parankimi, nodül boyutları, nodülün ekojenitesi, sınırları, kalsifikasyon varlığı (1 mm'den küçük kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon olarak kabul edildi), solid - spongiöz ya da miks yapıda olup olmadığı ve şekli (transvers çap > AP çap ya da AP çap > transvers çap) değerlendirildi, TI-RADS skorları merkezden merkeze değişen ufak değişiklikler olmakla birlikte, yaygın kabul görmüş skrolama sistemi olan Kwak ve arkadaşlarının kullandığı sisteme göre belirlendi (Bkz. Tablo 2.3).

Power Doppler modunda nodüllerde vaskülarite saptanıp saptanmadığı, vaskülarite mevcutsa niteliği (periferik, intranodüler düzenli ya da anarşik) değerlendirildi.

Elastografi modunda aynı prob aracılığı ile dual faz, gerçek zamanlı elastografi görüntüleri elde edildi. İnceleme sırasında prob ile tiroide dik olacak şekilde hafif ve sabit bası uygulandı. Ekranın sol altında yer alan basının yeterli olduğunu gösteren, kalite faktörünün yeşil renkte olduğu görüntüler değerlendirmeye alındı. Axial ve longitudinal planda en az üçer elastogram görüntüsü kaydedildi. Tiroid nodüllerinin kalitatif değerlendirmesi, Rago skalasına göre belirlendi (2, 9) (Tablo 3.2, Şekil 3.1). Semi-kantitatif değerlendirmede statik elastogram görüntüsü üzerinden ROI yardımıyla nodülün, komşu normal tiroid dokusunun ve parankimin en yumuşak yerinin gerinim değerleri sayısal olarak ölçüldü ve cihaz tarafından otomatik olarak oranlandı. Normal tiroid dokusunun geriniminin, nodülün gerinimine ve tiroid parankiminin en yumuşak alanının nodülün gerinimine bölünmesi ile elde edilen gerinim oranları (strain index, SI) her nodül için üç kez ölçüldü ve kaydedildi. İlk ölçüm için ilgi alanının (ROI) büyüklüğü, nodül ve normal doku için birbirine yakın büyüklükte ve yaklaşık eşit derinlikten olmasına; ikinci ölçümde ROI'nin nodülü tamamen kapsamasına ve her bir nodül için parankimdeki en yumuşak alanın ROI büyüklüğünün aynı olmasına dikkat edildi (37).



Şekil 3.1. Elastografi renk skalası (Rago'ya göre).

Tablo 3.2. Rago elastisite skoruması.

Elastografi Derecesi	Tanım
1	Çizili alanda sert “mavi” kodlu alan yok
2	Çizili alanda az miktarda sert “mavi” kodlu alan var
3	Çizili alanda santralinin sert “mavi” olması
4	Çizili alanda tamamının sert “mavi” olması
5	Çizili alanın tümünün ve çevre dokunun sert “mavi” olması

Axial ve longitudinal plandaki elastografi görüntüleri, patolojik tanıları bilmeyen çalışmacı tarafından bir kez değerlendirildi. Her nodülden alınan elastografi görüntüleri içinden en yüksek elastografi derecesi baz alınarak nodüller Rago skorumasına göre sınıflandırıldı. Elastografi Derece 1, 2 ve 3 nodüller benign, Elastografi derecesi 4 ve 5 olan nodüller malign olarak kabul edildi.

İİAB steril şartlarda, US eşliğinde, 21 Gauge 5 cc enjektör iğnesi ile çalışmacı tarafından yapıldı. İğne nodülün farklı alanlarına doğru dört-beş kez ileri - geri hareket ettirildikten sonra negatif basınçta tutularak aspirasyon yapıldı. Aspirasyon kesilerek iğne geri çekildi ve alınan materyal hem özel solüsyon içine ('cytospin' toplama sıvısı) püskürtüldü, hem de yayma preparatları (en az dört lam %70'lik alkol solüsyonunda fikse edildi) hazırlandı. Bu işlem iki kez yapıldı.

Sitopatolojik değerlendirmede (2007 tarihli Bethesda Sistemine göre) sonuçlar beş grupta toplandı;

1. Benign
2. nemi belirlenemeyen atipi
3. Malignite yönünden kuşku
4. Malign
5. Tanısal olarak yetersiz (nondiagnostik)

İİAB sonucu, “tanısal olarak yetersiz” olarak değerlendirilen olgular ve tiroid parankimi belirgin heterojen yapıda olan olgular çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistik analiz, Akdeniz Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı’nda, araştırma görevlisi olan Selen Bozkurt tarafından SPSS 20.0 for Windows® programı kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel nemlilik kategorik değişkenler için, Ki-kare ve Fisher’s Exact Test ile, sürekli değişkenler için ‘Student t’ ve ‘Mann - Whitney U’ test ile, korelasyon ise Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

Elastisite indekslerinin etkinliklerinin karşılaştırılması ve eşik değerlerin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi yapıldı ve eğri altında kalan alanlar hesaplandı. İstatistiksel nemlilik seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada, yaşları 23-67 arasında değişen 65 hastada toplam 66 nodül değerlendirildi. İİAB sonucu 13 hastada tanısız olarak yetersiz olarak raporlandığı için ve üç hastada tiroid parankimi belirgin heterojen yapıda olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 49 hastada 50 nodül çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 10 tanesi erkek (%20,0), 39 tanesi kadındı (%80,0). Hastaların yaş ortalaması $48,5 \pm 10,5$ olarak hesaplandı.

Elli nodülün 45 tanesi benign (%90,0), beş tanesi malign (%10,0) tanısı aldı. Nodüllerin 44'ünün (%88) tanısı İİAB sonrası sitopatolojik değerlendirme ile, altısının (%12) ise operasyon sonrası histopatolojik değerlendirme ile konuldu.

Sitopatolojik değerlendirmede, benign nodüllerin 34 tanesi (%81) kolloidal nodül, dört tanesi (%10) kistik dejenerasyon gösteren kolloidal nodül, bir tanesi (%2) lenfositik (Hashimoto) tiroidit, üç tanesi (%7) ise önemi belirlenemeyen atipi ve üç nodül malign olarak değerlendirildi.

Histopatolojik tanısı malign olan nodüllerin iki tanesi papiller karsinoma olarak değerlendirildi. Bunlardan bir tanesi (%50) papiller karsinom onkositik varyantı, bir tanesi (%50) klasik tip papiller karsinoma olarak raporlandı.

Gri Skala Ultrasonografi Bulguları

Tiroid parankimi 43 (%88) olguda homojen, 6 (%12) olguda ise hafif heterojen yapıdaydı.

Nodüllerin transvers boyutları 6-25 mm (ortalama $13,3 \pm 4,7$ mm), anteroposterior boyutları 5-19 mm ($9,9 \pm 3,9$ mm), longitudinal boyutları ise 6-39 mm ($15,9 \pm 6,8$ mm) arasında değişmekteydi.

Benign nodüllerin transvers boyutları 6-25 mm (ortalama $13,0 \pm 4,6$ mm), anteroposterior boyutları 5-19 mm (ortalama $9,6 \pm 3,8$ mm), longitudinal boyutları ise 6-28 mm (ortalama $15,6 \pm 6,2$ mm) olarak ölçüldü.

Malign nodüllerin ise transvers boyutları 10-21 mm (ortalama $16,6 \pm 4,6$ mm), anteroposterior boyutları 7-18 mm (ortalama $12,8 \pm 4,3$ mm), longitudinal boyutları ise 9-39 mm (ortalama $19,4 \pm 11,7$ mm) arasında değişmekteydi.

Benign ve malign grupların boyutları değerlendirildiğinde, transvers, anteroposterior ve longitudinal boyutların hiçbirisi için iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,10, 0,08, 0,24; ‘Mann - Whitney U’ Test).

Nodüllerin iki tanesi (%4,0) hiperekoik, 23 tanesi (%46,0) izoekoik, 21 tanesi (%42,0) hipoekoik ve dört tanesi (%8,0) belirgin hipoekoikti. 45 tane benign nodülün iki tanesi hiperekoik (%4,4), 22 tanesi (%48,9) izoekoik, 20 tanesi (%44,4) hipoekoik ve bir tanesi (%2,2) belirgin hipoekoikti. Beş adet malign nodülün ise bir tanesi (%20,0) izoekoik, bir tanesi (%20,0) hipoekoik ve üç tanesi (%60,0) belirgin hipoekoikti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Ekojenitelerine göre benign ve malign nodüllerin dağılımı.

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	Toplam
Belirgin hipoekoik	1 (%2,2)	3 (%60,0)	4 (%8,0)
Hipoekoik	20 (%44,4)	1 (%20,0)	21 (%42,0)
İzoekoik	22 (%48,9)	1 (%20,0)	23 (%46,0)
Hiperekoik	2 (%4,4)	0 (%0)	2 (%4,0)

Nodüllerin yedi tanesi (%14,0) düzensiz sınırlı, kalan 43 tanesi (%86,0) ise iyi sınırlıydı. Benign nodüllerin üç tanesi (%6,7) düzensiz, 42 tanesi (%93,3) iyi sınırlıydı. Malign nodüllerin ise dört tanesi (%80,0) düzensiz sınırlı, bir tanesi (%20,0) ise iyi sınırlıydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontür özelliğine göre benign ve malign nodüllerin dağılımı.

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	Toplam
Düzensiz sınırlı	3 (%6,7)	4 (%80,0)	7 (%14,0)
İyi sınırlı	42 (%93,3)	1 (%20,0)	43 (%86,0)

Nodüllerin 31 tanesinde (%62,0) halo izlenirken 19 tanesinde (%38,0) halo izlenmedi. Benign nodüllerde ise 30 nodülde (%60,0) halo izlenirken 15 tanede (%40,0) halo izlenmedi. Malign nodüllerin bir tanesi (%20,0) dışında tümünün (n=4, %80,0) halosu mevcuttu. Benign ve malign gruplar arasında halo izlenmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,062$; Fisher's Exact Test) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Halo varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı.

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	<i>p</i> Değeri	Toplam
Halo var	30 (%60,0)	4 (%80,0)	0,062	31 (%62,0)
Halo yok	15 (%40,0)	1 (%20,0)		19 (%38,0)

39 nodülde (%78,0) kalsifikasyon izlenmezken nodüllerin beşinde (%10,0) mikrokalsifikasyon, altısında (%12,0) makrokalsifikasyon izlendi. Benign nodüllerin 37 tanesinde (%82,2) kalsifikasyon saptanmadı, üç tanesinde (%6,7) mikrokalsifikasyon, beş tanesinde (%11,1) makrokalsifikasyon mevcuttu. Malign nodüllerin ise bir tanesinde (%20,0) makrokalsifikasyon, iki tanesinde de (%40,0) mikrokalsifikasyon izlenirken iki tanesinde (%40,0) kalsifikasyon saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kalsifikasyon varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı.

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	Toplam
Kalsifikasyon yok	37 (%82,2)	2 (%40,0)	39 (%78,0)
Makrokalsifikasyon	5 (11,1)	1 (%20,0)	6 (%12,0)
Mikrokalsifikasyon	3 (%6,7)	2 (%40,0)	5 (%10,0)

Nodüllerin 26 tanesi (%52,0) solid, dokuz tanesi (%18,0) spongiöz, 15 tanesi (%30,0) ise miks yapıdaydı. Benign nodüllerin 21 tanesi (%46,7) solid, dokuz tanesi spongiöz (%20,0) 15 tanesi (%33,3) miks yapıdaydı. Malign nodüllerin ise tümü (n=5, %100) solid yapıda izlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İç yapısına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı.

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	Toplam
Solid	21 (%46,7)	5 (%100)	26 (%52,0)
Spongiöz	9 (%20,0)	0	9 (%18,0)
Miks	15 (%33,3)	0	15 (%30,0)

Değerlendirilen nodüllerin tümünün (n=50, 45 benign, 5 malign) transvers çapı anteroposterior çapına eşit ya da daha büyüktü. AP çapın transvers çaptan daha büyük olduğu nodül izlenmedi.

Ele alınan gri skala bulgularının malignite için duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirildiğinde, malignite için düzensiz sınırlı olmak %80,0 duyarlılık ve %93,3 özgüllüğe; halo varlığı %80,0 duyarlılık ve %40,0 özgüllüğe; solid yapıda olmak %100 duyarlılık, %53,3 özgüllüğe; mikrokalsifikasyon varlığı %40,0 duyarlılık ve %93,3 özgüllüğe; hipoekoik olmak %80 duyarlılık ve %53,3 özgüllüğe; belirgin hipoekoik olmak ise %60 duyarlılık ve %97,8 özgüllüğe sahip olarak hesaplandı.

Power Doppler US Bulguları

Nodüllerin 46 tanesinde (%92,0) PDUS ile vaskülarite saptanırken dört tanesinde (%8,0) saptanmadı. Benign nodüllerin 41 tanesinde (%91,1) vaskülarite izlendi, ancak dört tanesinde (%8,9) vaskülarite saptanmadı. Malign nodüllerin tümünde (n=5, %100) vaskülarite mevcuttu (Tablo 4.6). Vaskülarite varlığı açısından benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,65$; 'Fisher's Exact Test).

Tablo 4.6. Vaskülarite varlığına göre benign ve malign nodüllerin dağılımı

	Benign (n:45)	Malign (n:5)	<i>p</i> Değeri	Toplam
Vaskülarite var	41 (%91,1)	5 (%100)	0,65	46 (%92,0)
Vaskülarite yok	4 (%8,9)	0		4 (%8,0)

Nodüllerin 26 tanesinde (%56,5) yalnızca periferik vaskülarite izlenirken 20 tanesinde (%43,5) periferik ve düzenli intranodüler vaskülarite izlendi. Benign nodüllerin 24 tanesinde (%58,5) yalnızca periferik vaskülarite izlenirken 17 tanesinde (%41,5) periferik ve düzenli intranodüler vaskülarite izlendi. Malign nodüllerin iki tanesinde (%40,0) yalnızca periferik vaskülarite izlenirken üç tanesinde (%60,0) periferik ve düzenli intranodüler vaskülarite izlendi. Nodüllerin hiçbirinde anarşik vaskülarite ya da periferik kanlanma olmaksızın intranodüler vaskülarite izlenmedi (Tablo 4.7). Sadece vasküler nodüller ele alınıp vaskülaritenin niteliği açısından değerlendirme yapıldığında da benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,37$; Fisher's Exact Test).

Tablo 4.7. Nodüllerin vaskülarite niteliği. Parantez içindeki değerler vaskülarite izlenen nodüller içindeki yüzdeyi ifade etmektedir.

	Benign (n:41)	Malign (n:5)	<i>p</i> Değeri	Toplam
Periferik vaskülarite	24 (%58,5)	2 (%40,0)	0,37	26 (%56,5)
Periferik ve düzenli intranodüler vaskülarite	17 (%41,5)	3 (%60,0)		20 (%43,5)

TI-RADS Bulguları

Tüm nodüllerin 11 tanesi (%22,0) TI-RADS kategori 2, 14 tanesi (%28,0) kategori 3, 15 tanesi (%30,0) kategori 4a, beş tanesi (%10,0) kategori 4b ve beş tanesi (%10,0) kategori 4c olarak değerlendirildi. Onbir tane (%24,4) TI-RADS kategori 2, 14 tane (%31,1) kategori 3, 14 tane (%31,1) kategori 4a, beş tane (%11,1) kategori 4b ve bir tane (%2,2) kategori 4c nodül benign olarak raporlandı. Bir tane (%20,0) kategori 4a ve dört tane (%80,0) kategori 4c nodül ise malign olarak raporlandı. Sonografik değerlendirmede kategori 5 lezyon saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tüm nodüller, benign ve malign nodüllerin TI-RADS kategorilerine göre dağılımı.

TI-RADS Kategori		Patoloji tanısı		Toplam
		Benign (n:45)	Malign (n:5)	
2		11 (%24,4)	0	11 (%22,0)
3		14 (%31,1)	0	14 (%28,0)
4	4a	14 (%31,1)	1 (%20,0)	15 (%30,0)
	4b	5 (%11,1)	0	5 (%10,0)
	4c	1 (%2,2)	4 (%80,0)	5 (%10,0)
5		0	0	0

TI-RADS 4b ve 4c kategorileri malign, diğer kategoriler benign kabul edilirse benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$; Fisher's Exact Test). Bu durumda TI-RADS 4b ve 4c gruplarının malignite için duyarlılığı %80, özgüllüğü %86.7 olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. TI-RADS kategorisine göre benign ve malign nodüllerin ilişkisi.

	Patoloji tanısı		<i>p</i> Değeri	Toplam
	Benign (n:45)	Malign (n:5)		
TI-RADS Benign	39 (%86,7)	1 (%20,0)	0,004	40
TI-RADS Malign	6 (%13,3)	4 (%80,0)		10

Yalnızca TI-RADS 4c grubunu malign kabul edersek duyarlılık %80, özgüllük %97.8 olarak bulundu.

US-Elastografi Bulguları

Toplam 50 nodülün 38 tanesi (%76,0) Rago sınıflamasına göre kategori 2, on tanesi (%20,0) kategori 3, bir tanesi (%2,0) kategori 4, bir tanesi (%2,0) ise kategori 5 olarak değerlendirildi. Bu dağılım benign nodüllerde 36 (%80,0) kategori 2, dokuz (%20,0) kategori 3; malign nodüllerde ise iki (%40,0) kategori 2, bir (%20,0) kategori 3, bir (%20,0) kategori 4 ve bir (%20,0) kategori 5

şeklindeydi (Tablo 4.10). Çalışmaya dahil edilen tüm nodüllerde kategori 1, benign nodüllerde kategori 4 ya da 5 nodül saptanmadı.

Kategori 1, 2 ve 3 nodüller benign, kategori 4 ve 5 nodüller malign olarak kabul edildiğinde ise nodüllerin dağılımı 48 (%96,0) benign, iki (%4,0) malign; patolojisi benign nodüllerin tümü (n=45, %100) Rago'ya göre benign; patolojisi malign olan nodüllerin üç tanesi (%60,0) Rago'ya göre benign, iki tanesi (%40,0) Rago'ya göre malign olarak değerlendirildi (Tablo 4.11). Bu durumda Rago kategori 4 veya 5 olmanın maligniteyi saptama açısından duyarlılığı %40,0, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı.

Tablo 4.10. Benign ve malign nodüllerin Rago kategorilerine göre dağılımı (2, 9).

Rago Kategorisi	Patoloji tanısı		Toplam
	Benign (n:45)	Malign (n:5)	
2	36 (%80,0)	2 (%40,0)	38 (%76,0)
3	9 (%20,0)	1 (%20,0)	10 (%18,0)
4	0	1 (%20,0)	1 (%2,0)
5	0	1 (%20,0)	1 (%2,0)

Tablo 4.11. Patolojisi benign ve malign nodüllerin Rago kategorilerine göre karşılaştırılması.

	Patoloji tanısı		Toplam
	Benign (n:45)	Malign (n:5)	
Rago'ya göre benign	45 (%100,0)	3 (%60,0)	48 (%96,0)
Rago'ya göre malign	0	2 (%40,0)	2 (%4,0)

Transvers planda nodül ile aynı seviyedeki parankimden hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları alınarak elde edilen indekslerin ortalamaları kategori 2 nodüllerde $1,3 \pm 0,3$, kategori 3 nodüllerde $1,6 \pm 0,4$ olarak hesaplandı. Kategori 4 ve 5 birer adet nodül mevcut olup bu şekilde hesaplanan elastisite indeksi kategori 4 nodülde 2,38, kategori 5 nodülde ise 3,02 olarak bulundu.

Longitudinal planda nodül ile aynı seviyedeki parankimden hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları alınarak elde edilen indekslerin ortalamaları kategori 2 nodüllerde $1,1\pm0,3$, kategori 3 nodüllerde $1,4\pm0,3$ olarak hesaplandı. Kategori 4 ve 5 birer adet nodül mevcut olup bu şekilde hesaplanan elastisite indeksi kategori 4 nodülde 2,96, kategori 5 nodülde ise 2,03 olarak bulundu.

Elastisite indeksleri yapılan üç ölçümün ortalaması yerine en yüksek olan değer kullanılarak aynı analizler gerçekleştirildiğinde transvers planda kategori 2 lezyonların ortalaması $1,5\pm0,4$, kategori 3 lezyonların ortalaması $1,9\pm0,4$; longitudinal planda kategori 2 lezyonların ortalaması $1,3\pm0,3$, kategori 3 lezyonların ortalaması $1,7\pm0,4$ bulundu. Kategori 4 nodülün transvers plandaki indeksi 2,53 longitudinal plandaki indeksi 3,33; kategori 5 nodülün transvers ve longitudinal indeksleri ise sırasıyla 2,23 ve 3,13 bulundu.

Transvers planda nodül ile aynı planda parankimin en yumuşak kesimi kullanılarak hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları alınarak elde edilen indekslerin ortalamaları kategori 2 nodüllerde $2,2\pm0,4$, kategori 3 nodüllerde $2,9\pm0,9$ olarak hesaplandı. Kategori 4 ve 5 birer adet nodül mevcut olup bu şekilde hesaplanan elastisite indeksi kategori 4 nodülde 5,16, kategori 5 nodülde ise 5,60 olarak bulundu.

Longitudinal planda nodül ile aynı planda parankimin en yumuşak kesimi kullanılarak hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları alınarak elde edilen indekslerin ortalamaları kategori 2 nodüllerde $2,1\pm0,5$, kategori 3 nodüllerde $3,0\pm0,9$ olarak hesaplandı. Kategori 4 ve 5 birer adet nodül mevcut olup bu şekilde hesaplanan elastisite indeksi kategori 4 nodülde 7,88, kategori 5 nodülde ise 5,15 olarak bulundu.

Elastisite indeksleri yapılan üç ölçümün ortalaması yerine en yüksek olan değer kullanılarak aynı analizler gerçekleştirildiğinde transvers planda kategori 2 lezyonların ortalaması $2,4\pm0,5$, kategori 3 lezyonların ortalaması $3,2\pm1,0$; longitudinal planda kategori 2 lezyonların ortalaması $2,3\pm0,5$, kategori 3 lezyonların ortalaması $3,2\pm0,9$ bulundu. Kategori 4 nodülün transvers plandaki indeksi 5,60, longitudinal plandaki indeksi 8,39; kategori 5 nodülün transvers ve longitudinal indeksleri ise sırasıyla 5,79 ve 5,68 bulundu.

Transvers planda aynı seviyede parankimle, longitudinal planda aynı seviyede parankimle, transvers planda aynı kesitte en yumuşak parankimle ve longitudinal planda aynı kesitte en yumuşak parankimle nodül oranlanarak hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları Rago'ya göre benign nodüllerde sırasıyla $1,3\pm0,3$, $1,1\pm0,3$, $2,2\pm0,4$ ve $2,1\pm0,5$; malign nodüllerde ise sırasıyla $1,8\pm0,6$, $1,6\pm0,5$, $3,3\pm1,3$ ve $3,6\pm1,7$ olarak bulundu. Benign ve malign grupların ortalamaları arasında tüm ölçüm yöntemleri için anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0,015, 0,010, 0,011 ve 0,012). Aynı değerler ortalamalar yerine en yüksek değerler kullanılarak hesaplandığında benign nodüller için sırasıyla $1,5\pm0,4$, $1,3\pm0,3$, $2,4\pm0,5$ ve $2,3\pm0,5$; malign nodüller için sırasıyla $2,0\pm0,6$, $1,9\pm0,6$, $3,6\pm1,3$ ve $3,8\pm1,8$ bulundu. Benign ve malign grupların bu şekilde hesaplanan elastisite indeksleri arasında tüm ölçüm yöntemleri için anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0,009, 0,005, 0,009 ve 0,015) (Tablo 4.12).

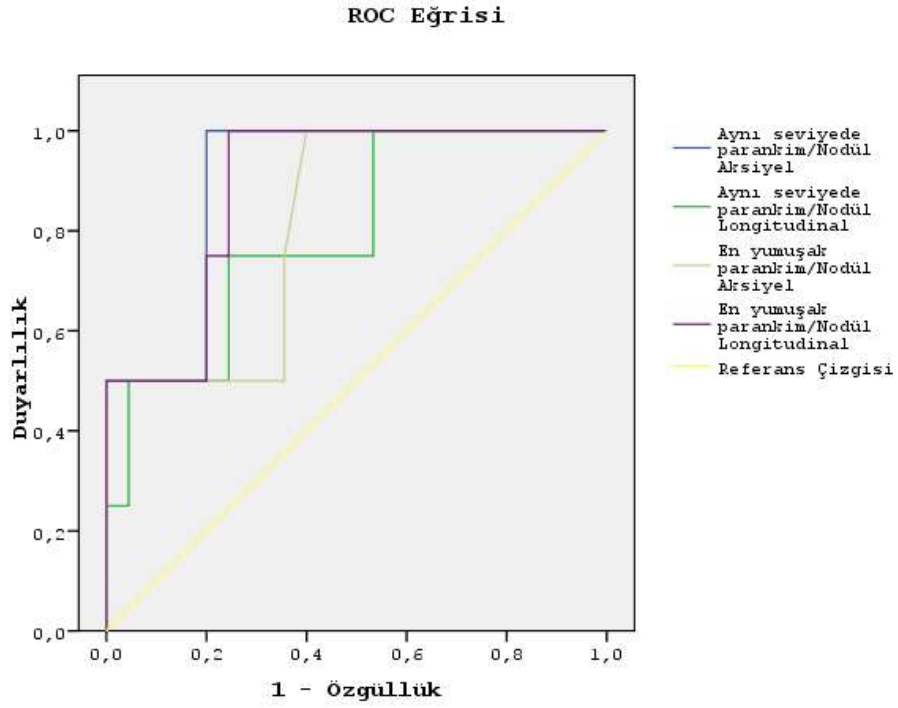
Transvers planda aynı seviyede parankimle, longitudinal planda aynı seviyede parankimle, transvers planda aynı kesitte en yumuşak parankimle ve longitudinal planda aynı kesitte en yumuşak parankimle oranlanarak hesaplanan elastisite indekslerinin ortalamaları için ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,838, 0,740, 0,787, 0,883, cutoff değerleri sırasıyla 1,59 (duyarlılık %80,0, özgüllük %77,8), 1,18 (duyarlılık %80,0, özgüllük %57,8), 2,38 (duyarlılık %100, özgüllük %62,2) ve 2,50 (duyarlılık %100, özgüllük %71,1) bulundu. Aynı değerlendirme ortalama değerler yerine en büyük değer kullanılarak yapıldığında eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,893, 0,729, 0,782, 0,889, cutoff değerleri sırasıyla 1,79 (duyarlılık %100,0, özgüllük %80,0), 1,59 (duyarlılık %60,0, özgüllük %75,6), 2,53 (duyarlılık %100, özgüllük %60,0) ve 2,73 (duyarlılık %100, özgüllük %75,6) olarak hesaplandı (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Transvers ve longitudinal planda elde olunan P/N (parankim/nodül) ve Y/N (parankimin en yumuşak yeri/nodül) elastisite indekslerinin benign-malign nodüllerde ortalamaları ve *p* değerleri.

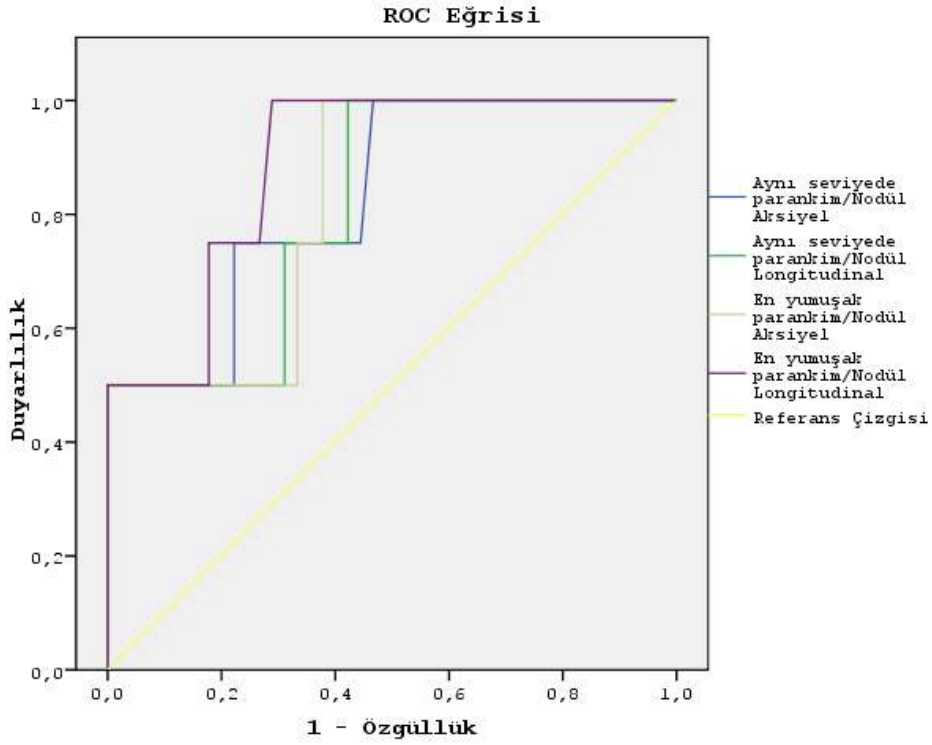
	Patoloji tanısına göre		<i>P</i> Değeri
	Benign	Malign	
Trans P/N ort	1,3±0,3	1,8±0,6	0,015
Long P/N ort	1,1±0,3	1,6±0,5	0,010
Trans Y/N ort	2,2±0,4	3,3±1,3	0,011
Long Y/N ort	2,1±0,5	3,6±1,7	0,012
Trans P/N max	1,5±0,4	2,0±0,6	0,009
Long P/N max	1,3±0,3	1,9±0,6	0,005
Trans Y/N max	2,4±0,5	3,6±1,3	0,009
Long Y/N max	2,3±0,5	3,8±1,8	0,015

Tablo 4.13. Transvers ve longitudinal planda elde olunan P/N (parankim/nodül) ve Y/N (parankimin en yumuşak yeri/nodül) elastisite indekslerinin eğri altında kalan ve eşik değer ile bu eşik değerlerin maligniteyi saptamada duyarlılık ve özgüllükleri.

	Eğri altında kalan alan	Eşik değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Trans P/N ort	0,838	1,59	80,0	77,8
Long P/N ort	0,740	1,18	80,0	57,8
Trans Y/N ort	0,787	2,38	100	62,2
Long Y/N ort	0,883	2,50	100	71,1
Trans P/N max	0,893	1,79	100	80,0
Long P/N max	0,729	1,59	60,0	75,6
Trans Y/N max	0,782	2,53	100	60,0
Long Y/N max	0,889	2,73	100	75,6



Şekil 4.1. Yapılan üç ölçümün en yüksek olanı alınarak elde edilen elastisite indekslerinin ROC analizi.



Şekil 4.2. Yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak elde edilen elastisite indekslerinin ROC analizi.

TI-RADS ve US-Elastografi Bulgularının Karşılaştırması

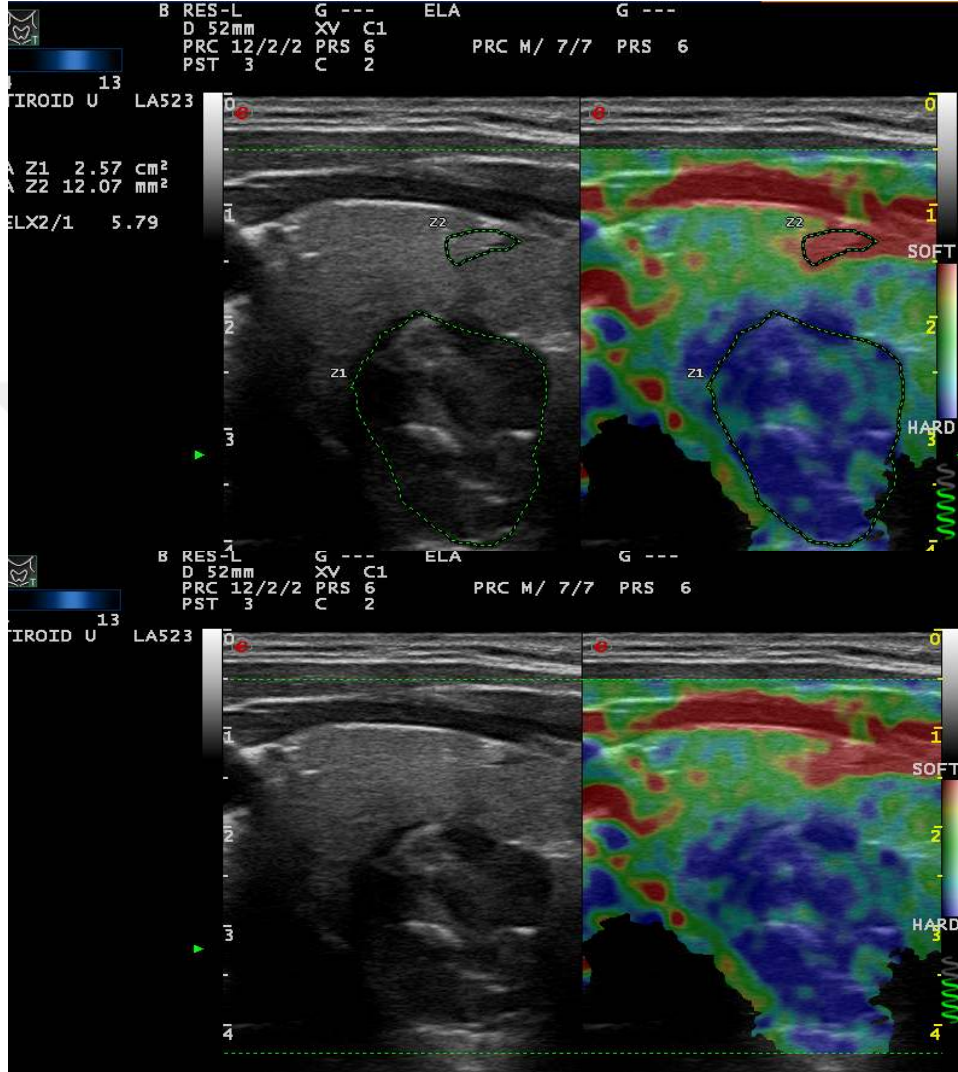
Nodüllerin TI-RADS ve Rago kategorileri Tablo 4.12’de özetlenmiştir. İki skorlama sisteminin korelasyonu değerlendirildiğinde orta derecede korelasyon olduğu görüldü ($r=0.505$).

Tablo 4.14. Nodüllerin TI-RADS ve Rago kriterlerine göre dağılımı. * İşareti patolojik tanısı malign olan her bir nodülü işaret etmektedir.

RAGO TI-RADS	2	3	4	5	Toplam
2	11	0	0	0	11 (%22.0)
3	11	3	0	0	14 (%28.0)
4a	14 *	1	0	0	15 (%30.0)
4b	1	4	0	0	5 (%10.0)
4c	1 *	2 *	1 *	1 *	5 (%10.0)
Toplam	38	10	1	1	50

OLGU ÖRNEKLERİ

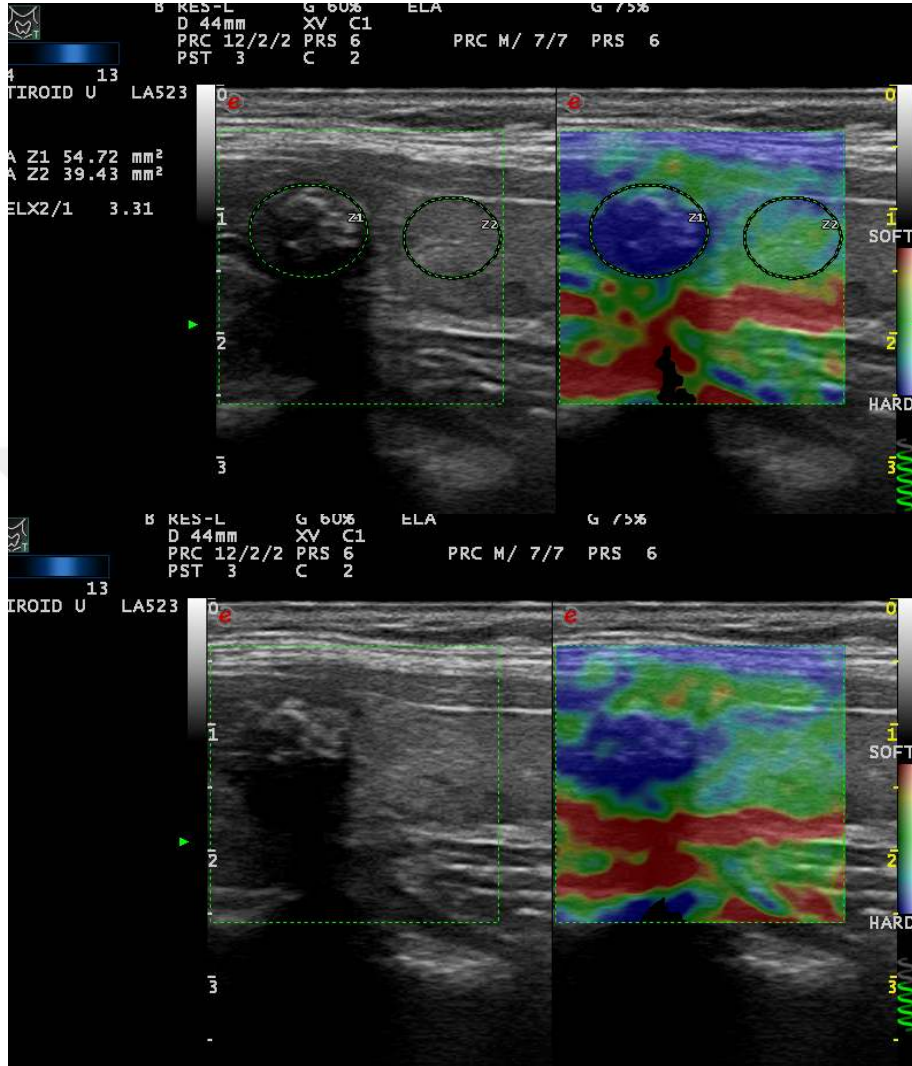
OLGU 1.



Şekil 4.3. 45 yaşında erkek olgu. Üstteki resimde transvers planda parankimin en yumuşak yerinin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 5,79). Altındaki resimde transvers planda nodülün US - elastografi görünümü, kalitatif değerlendirme. Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 5; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 4c olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu malign olarak raporlandı.

OLGU 2.

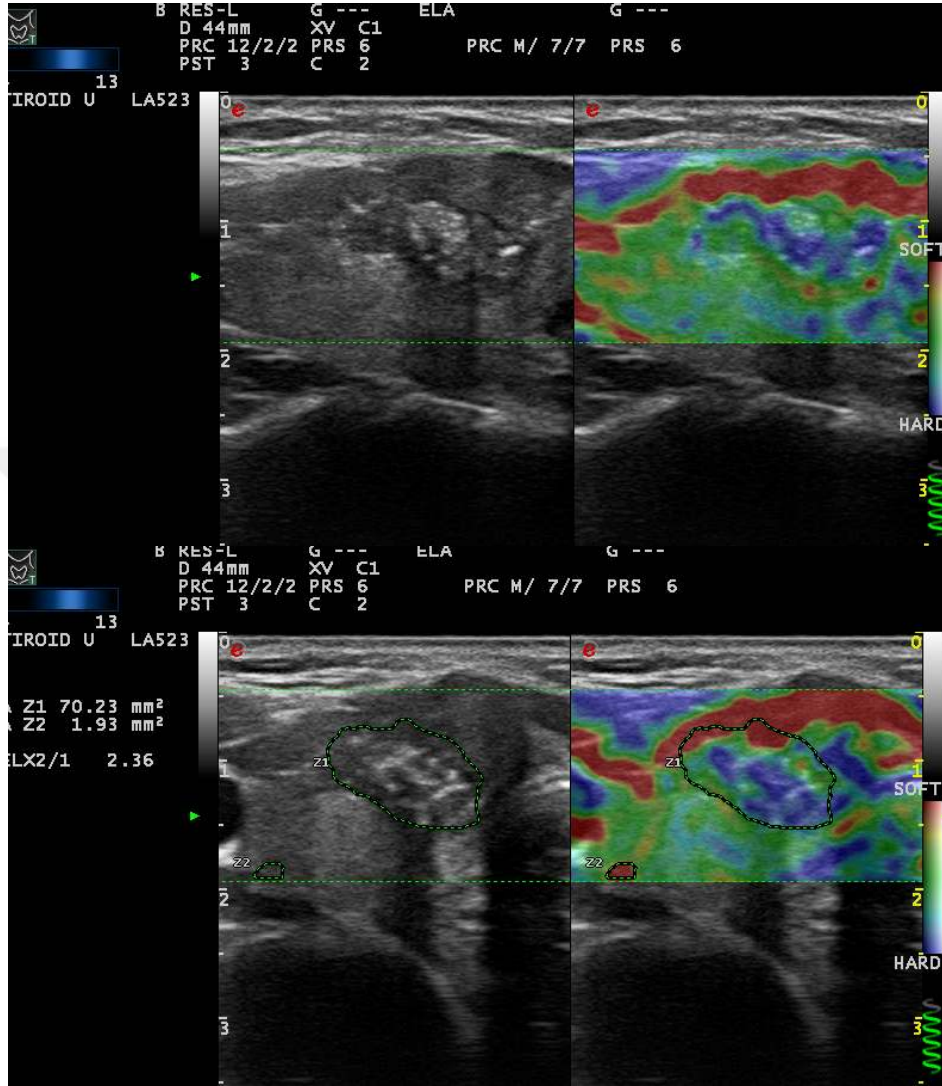


Şekil 4.4 62 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde longitudinal planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 3,31). Altındaki resimde longitudinal planda nodülün US - elastografi görünümü, kalitatif değerlendirme.

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 4; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 4c olarak değerlendirildi.

Histopatoloji sonucu klasik tip papiller karsinoma olarak raporlandı.

OLGU 3.

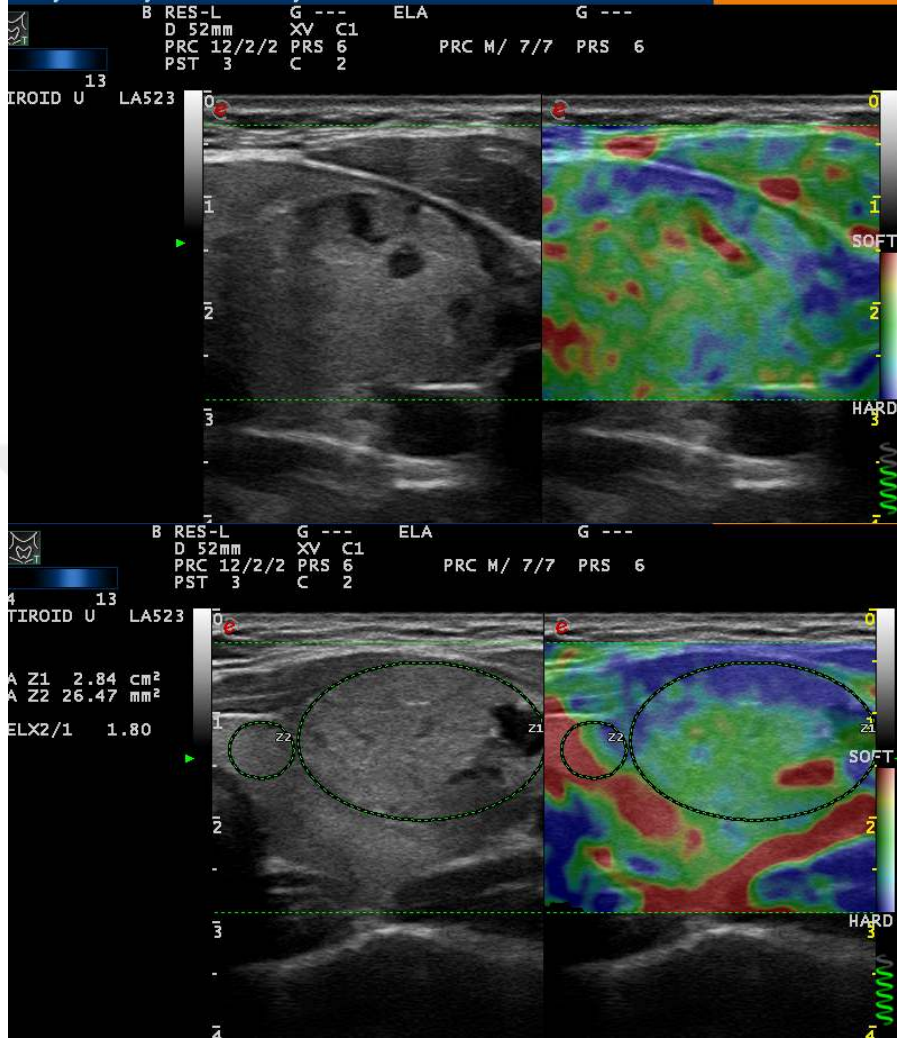


Şekil 4.5. 25 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde longitudinal planda nodülün US - elastografi görünümü, kalitatif değerlendirme. Altteki resimde transvers planda parankimin en yumuşak yerinin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 2,36).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 3; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 4c olarak değerlendirildi.

Histopatoloji sonucu onkositik varyant papiller karsinoma olarak raporlandı.

OLGU 4.

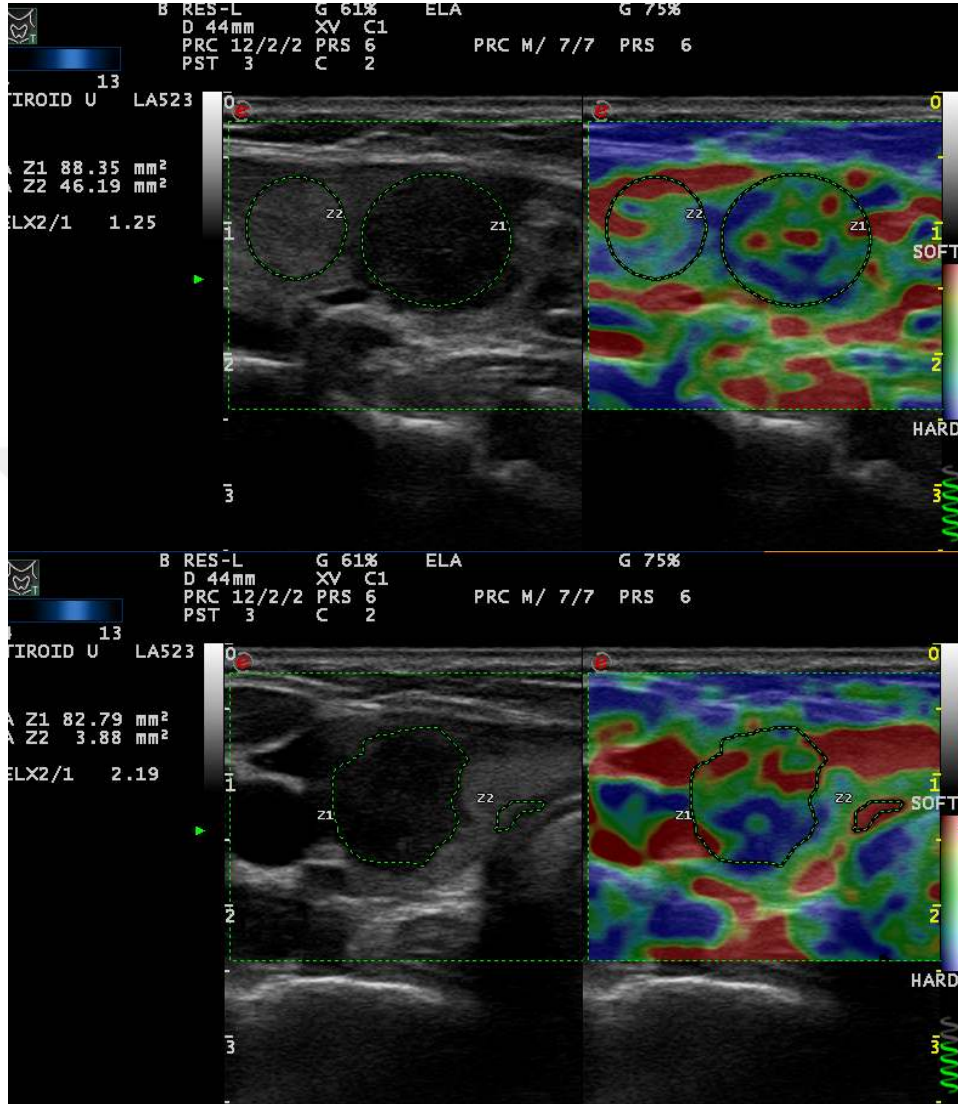


Şekil 4.6. 23 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde longitudinal planda nodülün US - elastografi görünümü, kalitatif değerlendirme. Altteki resimde transvers planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 1,80).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 2; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 4a olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu malign olarak raporlandı.

OLGU 5.

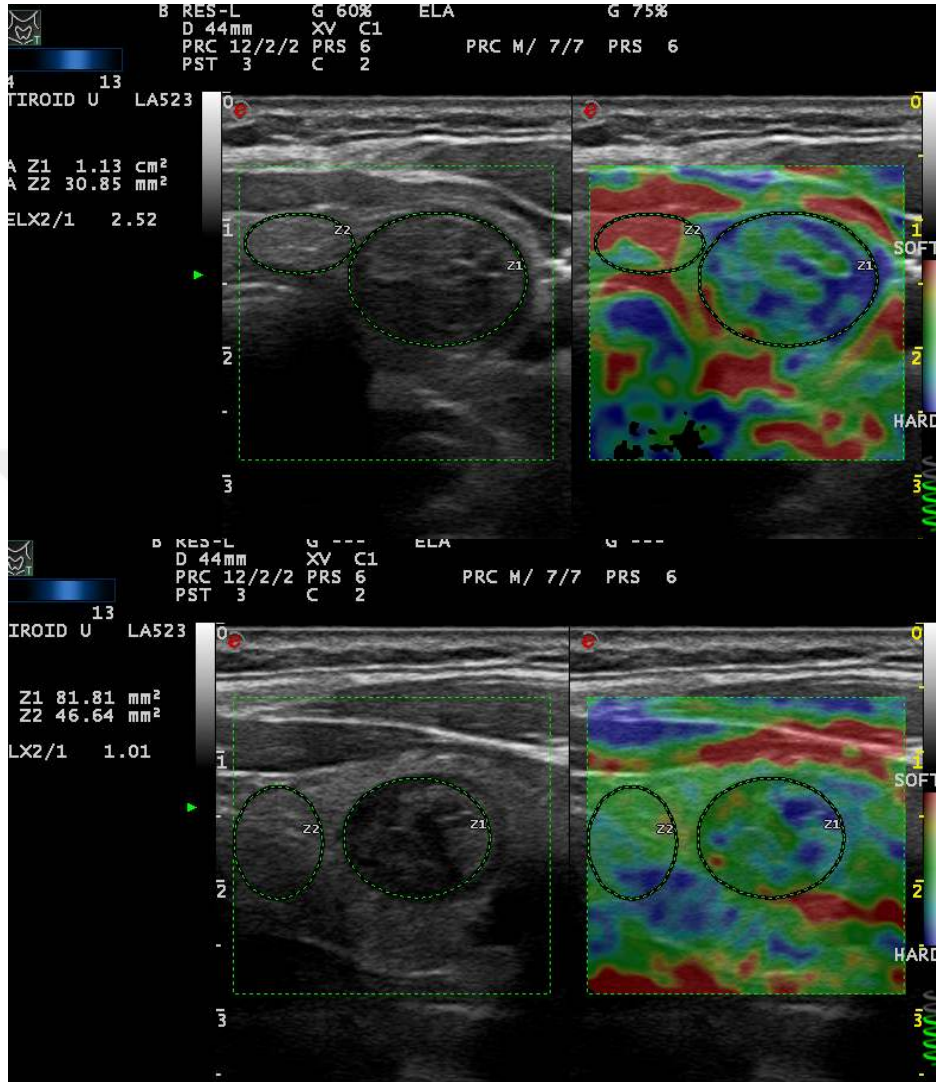


Şekil 4.7. 33 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde longitudinal planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 1,25). Altteki resimde transvers planda parankimin en yumuşak yerinin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 2,19).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 2; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 4c olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu malign olarak raporlandı.

OLGU 6.

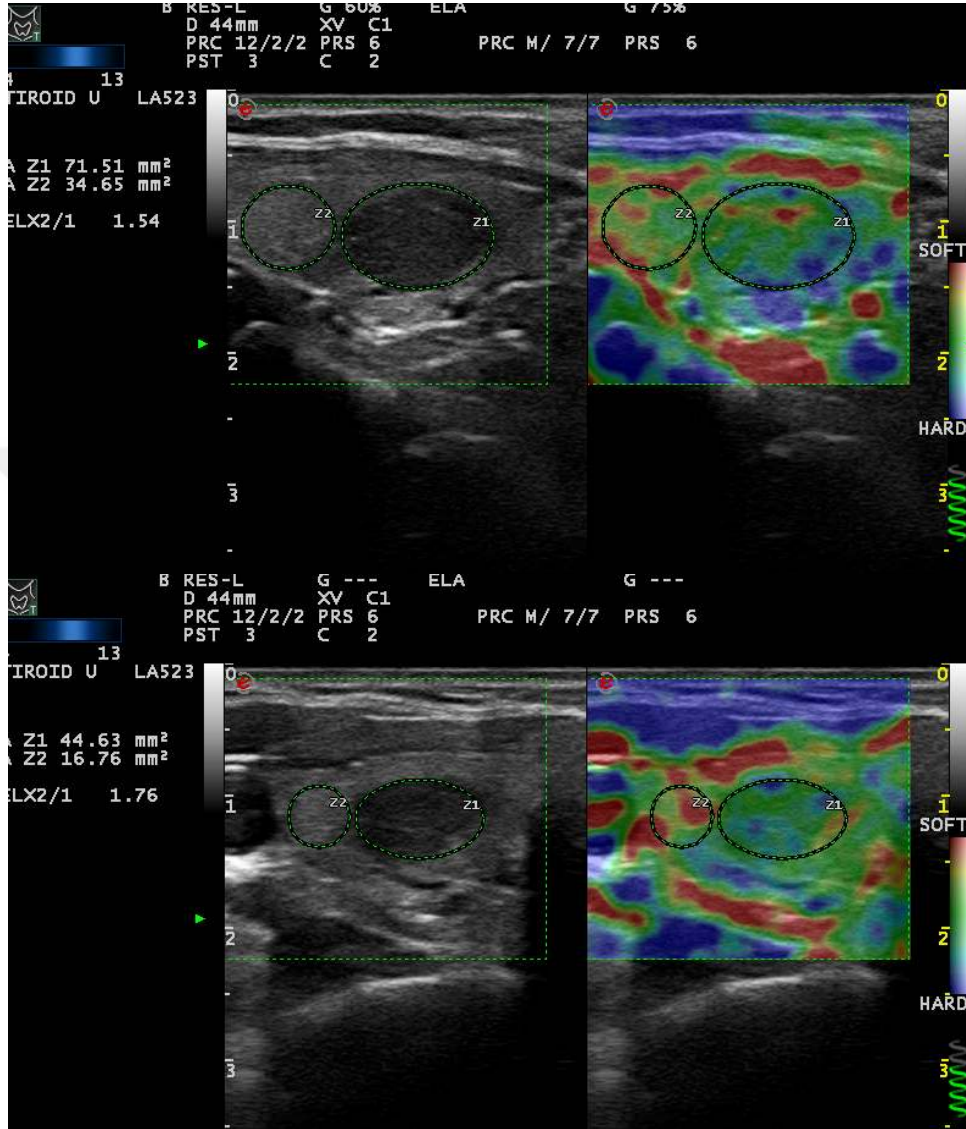


Şekil 4.8. 49 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde transvers planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 2,52). Altteki resimde longitudinal planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 1,01).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 2; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 2 olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu kolloidal nodül olarak raporlandı

OLGU 7.

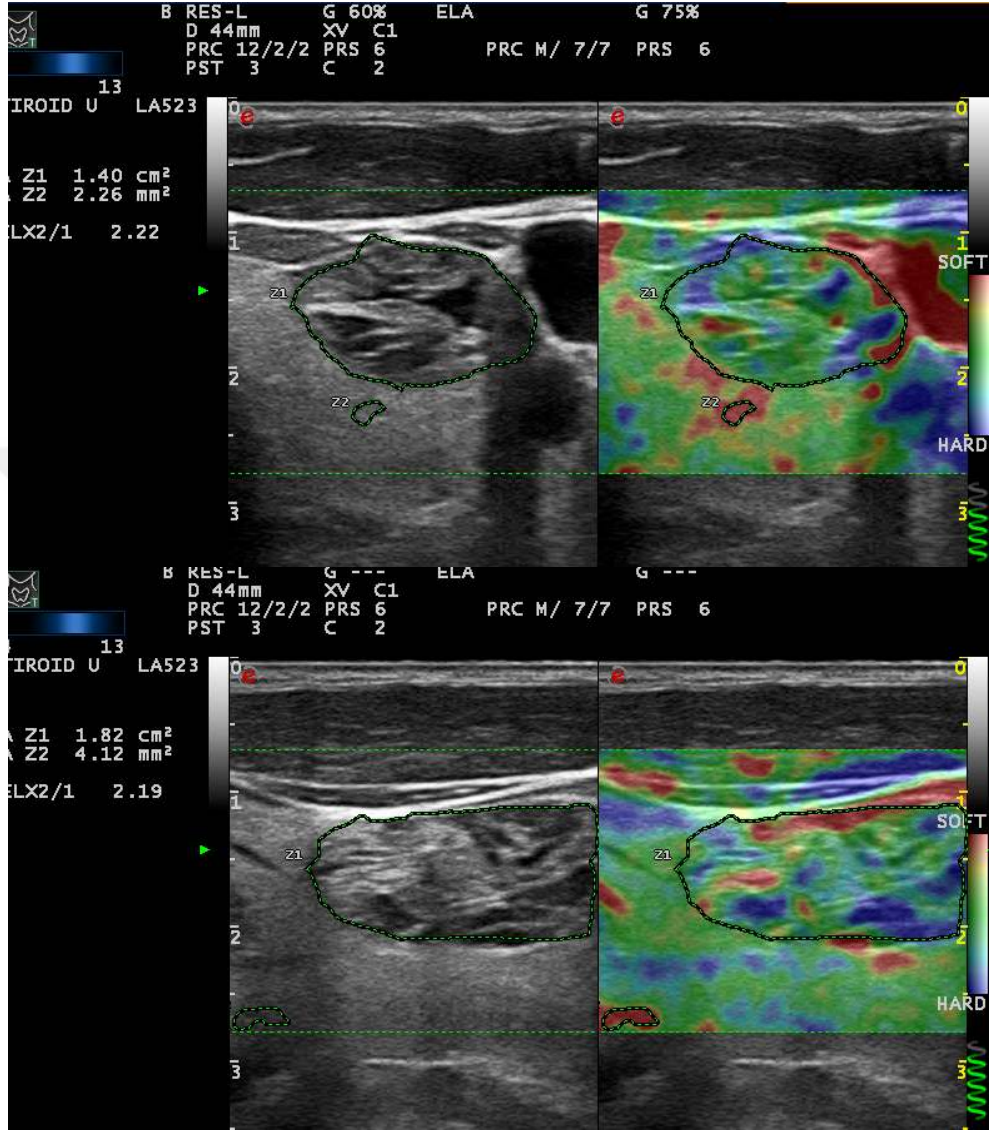


Şekil 4.9. 47 yaşında kadın olgu. Üstteki resimde longitudinal planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 1,54). Altteki resimde transvers planda parankimin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 1,76).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 2; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 2 olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu koloidal nodül olarak raporlandı.

OLGU 8.



Şekil 4.10. 62 yaşında erkek olgu. Üstteki resimde transvers planda parankimin en yumuşak yerinin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 2,22). Altındaki resimde longitudinal planda parankimin en yumuşak yerinin nodüle oranı, semikantitatif değerlendirme (Strain indeks: 2,19).

Nodül, elastografi renk skalasında (Rago'ya göre) kategori 2; TI-RADS sınıflamasında (Kwak'a göre) ise kategori 3 olarak değerlendirildi.

Sitopatoloji sonucu kolloidal nodül olarak raporlandı.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri toplumda oldukça sık görülen lezyonlardır. Fizik muayene ile görülme sıklıkları %3-7 arasındadır (1). Ancak, tiroidin değerlendirilmesinde ultrasonografinin yaygınlaşması ile asemptomatik nodüllerin görülme sıklığı da artmıştır. Çalışmalarda, yaşla birlikte artacak şekilde, erişkin toplumda nodül sıklığının %25-76 arasında olduğu bildirilmektedir (3, 4, 22). Buna karşılık tiroid maligniteleri oldukça nadir olup, insidansları 100.000'de 40 olarak bildirilmektedir (15). Bu nedenle tiroid nodülleri içinde oldukça az rastlanan malign lezyonları doğru biçimde saptayıp bu hastaları ileri tetkiklere yönlendirmek oldukça önemlidir.

Nodüllerin değerlendirilmesinde tercih edilen yöntem olarak İİAB kullanılmaktadır. Amerikan Tiroid Birliği'nin (American Thyroid Association, ATA) 2009 yılında yayınlanan kılavuzunda İİAB'nin tiroid nodüllerini değerlendirmede en doğru sonuçları veren ve en maliyet etkin yöntem olduğu belirtilmektedir (24). Nodüllere İİAB palpasyon ile ya da ultrason rehberliğinde yapılabilir. Diagnostik ultrasonografide palpe edilen nodüle karşılık gelen büyük oranda solid bir nodül mevcutsa İİAB'nin US rehberliğinde ya da palpasyon ile yapılabilir, ancak ağırlıklı olarak kistik yapıya bağlı nondiagnostik sitoloji olasılığı, posteriora yerleşme veya zor palpe edilmeye bağlı örnekleme hatası gibi risklerin olduğu nodüllerde US rehberliği tercih edilmektedir (24). Retrospektif çalışmalarda US rehberliğinde yapılan İİAB sonuçlarında nondiagnostik ve yalancı negatiflik oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (5,24,38). Danese ve arkadaşlarının çalışmasında US rehberliğinde yalancı negatiflik oranı %2,3'ten %1'e; nondiagnostik aspirasyon oranı ise %8,7'den %3,5'e düşmüştür (38). Benzer biçimde Carmeci ve arkadaşları da US kılavuzluğu ile başarısız biyopsi oranının %16'dan %7'ye düştüğünü bildirmiştir (5).

Ancak, nodüllerin sıklığı nedeniyle tüm nodüllere İİAB yapılmasının ciddi bir maliyet gerektireceği ortadadır. Örneğin, ABD'de bir tiroid İİAB'nin toplam maliyeti 1500 Dolara yaklaşmaktadır (3). Ayrıca bu işlemin US kılavuzluğunda bir radyolog tarafından yapılması ciddi bir zaman kaybına da neden olacaktır. Bu

nedenle klinisyenler arasında ilk yaklaşım olarak İİAB kabul görse de özellikle radyoloji camiasında yalnızca şüpheli lezyonlara ve yüksek riskli hastalara İİAB yapılması yaklaşımı öne çıkmaktadır (3). Bu durumun doğal bir sonucu olarak benign-malign nodül ayrımını belli bir güvenilirlikle yapabilen görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Ultrasonografik değerlendirmede nodülün hipoekoik olması, düzensiz sınırlı olması, transvers görüntüde ön-arka çapın transvers çaptan büyük olması, mikrokalsifikasyon barındırması ve artmış vaskülarite Cooper ve ark. tarafından şüpheli bulgular olarak kabul edilmekte olup bu durumlarda nodül boyutu açısından İİAB endikasyonları değişmektedir (24). Ultrasonografik gri skala bulguları ne yazık ki tek başlarına ele alındıklarında gerekli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Radyoloji kaynaklarında da benign-malign ayrımı için nodülün ekojenitesi, sınırları, şekli, natürü, Doppler US bulguları, nodülde kalsifikasyon ve halo varlığı değerlendirilmektedir (3). Ancak ne yazık ki ele alınan parametrelerin hiçbirisi bu ayırmda yeterli duyarlılık ve özgüllüğe erişememektedir. Ayrıca tüm bu parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermektedir (39).

Literatürde nodülün hipoekoik olmasının malignite ayrımı açısından duyarlılığı %55-86, özgüllüğü ise %16-80 arasında değişmektedir (40, 41, 42, 43). Bizim çalışmamızda hipoekoik olmanın maligniteyi saptamak için duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %53,3 bulunmuş olup, değerlerimiz literatür ile uyumludur. Ancak, literatürde nodülün hipoekoik olmasından ziyade strap kaslardan daha hipoekoik olması şeklinde tanımlanan “belirgin hipoekojoenite” kavramı ön plana çıkmaktadır (2, 44). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında belirgin hipoekoik olmanın duyarlılığı %26,5 olsa da %94,3 gibi oldukça yüksek bir özgüllük bildirilmektedir. Kwak ve arkadaşlarının çalışmasında da hipoekojoenitenin Odds oranı 1,955 olarak bildirilirken belirgin hipoekojoenitede bu oran 3,828’e çıkmakta olup bu yazarlar belirgin hipoekojoeniteyi TI-RADS sınıflamaları için bir kriter olarak kullanmıştır. Literatürde bu bulgunun duyarlılığı %26-41 aralığında bildirilirken özgüllüğü %90’ın üzerindedir (45). Bizim çalışmamızda belirgin hipoekoik olmanın duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %97,8 olarak bulundu. Özgüllük değerimiz literatür ile uyumlu olmakla birlikte duyarlılık değerimiz

literatür verilerinden daha yüksekti. Bu durumun nedeni malign olgu sayımızın yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Düzensiz sınırlı olmanın da duyarlılığı %25-92, özgüllüğü %42-90 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (41-44). Bizim sonuçlarımızda da düzensiz konturlu olmanın duyarlılığı %80, özgüllüğü %53,3 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Hipoekoik halo varlığı benign nodüllerin %60-80' inde, malign nodüllerin de %15'inde izlenebilir (3, 46, 47). Bu nedenle halo varlığı ya da yokluğu benign-malign nodül ayırımında fazla kullanılmamakla birlikte kalın, düzensiz bir halo varlığının nadir görölse de, foliküler karsinom için anlamlı bir bulgu olduğu bilinmektedir (3). Çalışmamızda halo varlığının duyarlılığı %80, özgüllüğü %40 olarak bulundu. Bu değerler literatürdeki %61 -100 duyarlılık ve %14-82 özgüllük değerleri ile uyumludur (9, 32).

Mikrokalsifikasyon varlığının bildirilen duyarlılığı %31-100, özgüllüğü %29-98 arasında olmakla birlikte bildirilen duyarlılık oranları genellikle %50'den yüksektir (9, 42, 43, 44). Ayrıca mikrokalsifikasyon varlığı Kwak ve arkadaşlarının TI-RADS sınıflamalarındaki kriterlerden biridir (2). Çalışmamızda mikrokalsifikasyon varlığının duyarlılığı %40, özgüllüğü %93,3 bulundu. Bulduğumuz değerler literatürde bildirilen değer aralığındadır.

Literatürde ayrıca malignite ayırımında değerli bir parametre olarak ön-arka çapın transvers çaptan büyük olması bildirilmektedir (2, 3). Bu bulgu da Kwak ve arkadaşlarının kriterlerinden biridir (2). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında bu bulgunun duyarlılığı %32,7, özgüllüğü ise %92,5 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm nodüllerin ön-arka çapı transvers çaplarından daha büyüktü. Yüksek özgüllüğü nedeniyle bu özelliğin malign nodüllerde görülmesi beklenmektedir, çalışmamızdaki malign nodül sayısının az olması bu özelliğe rastlamamamızın nedeni olabilir.

Nodülün solid olması da literatürde malignite açısından anlamlı olduğu bildirilen bir bulgudur. Tiroid malignitelerinin hemen hepsi solid yapıda olup kistik maligniteler nadiren bazı papiller karsinomlarda görülmektedir (3). Ancak benign nodüllerin de önemli bir kısmı solid olduğundan bu bulgu ayırıcı tanı açısından çok anlamlı değildir. Çalışmamızda da bu bilgiler ile uyumlu olarak

tamamen solid olmanın malignite için %100 duyarlılık ve %53,3 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.

TI-RADS sistemi ilk olarak Horvath ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (5). Bu çalışmanın ilk basamağında tiroid nodülleri sonografik görünümüne göre on kategoriye ayrılmış ve 8 yılda 1959 nodülün İİAB sonuçları değerlendirilerek bu kategorilerin malignite oranları ışığında TI-RADS kategorileri belirlenmiştir. TI-RADS kategorilerinin malignite oranları BI-RADS'da tanımlandığı şekilde kullanılmış olup TI-RADS kategori 2 lezyonlar için %0, kategori 3 lezyonlar için %5'ten az, kategori 4 lezyonlar için %5-80 ve kategori 5 lezyonlar için %85'ten büyük olarak kullanılmıştır (5). Ancak bu yaklaşım kullanımının pratik olmaması ve sınıflamanın tüm nodülleri kapsamaması nedeniyle eleştirilmiştir (2, 7). Park ve arkadaşları ise 12 US özelliğini değerlendirerek bu parametreler üzerinden malignite riskini hesaplayan bir formül ortaya koyarak formül sonucu üzerinden TI-RADS sınıflamasını oluşturmuştur (6). Kwak ve arkadaşlarının sınıflamasında nodüllerde mikrokalsifikasyon varlığı, ön-arka çapın transvers çaptan büyük olması, solid olması, belirgin hipoekoik olması ve düzensiz sınırlı olması şeklinde beş kriter değerlendirilmiş olup nodüller bu bulguların kaç tanesine sahip olduğuna göre sınıflanmaktadır (2). Russ ve arkadaşları benzer bir sınıflamaya ek olarak servikal lenfadenopati varlığı ve mevcutsa elastografi bulgularını da eklemiştir (10). Yapılan çalışmalarda Kwak ve arkadaşlarının sınıflaması ve ona benzer sınıflamaların yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerleri ile yüksek gözlemciler-arası uyum gösterdiği ortaya konmuştur (2, 5, 7, 10). Ancak, TI-RADS'ın faydalı fakat optimal olmayan bir yaklaşım olduğunu, özellikle nodül boyutu arttığında gözlemciler arası uyum ve diagnostik performansın düştüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur (48). Bu sınıflamaları kullanarak nodüllerin risk değerlendirmesinin yapılmasının gereksiz girişimleri azaltan ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu Horvath ve arkadaşlarıncı belirtilmiştir. Ayrıca, Kwak ve arkadaşlarının güncel bir çalışmasında TI-RADS sınıflamasının sitopatolojisi nondiagnostik olan nodüllerde sonografik takip ya da İİAB tekrarı kararı vermede kullanılabileceğini bildirmiştir (49). Yazarlar patoloji sonucu Bethesda sınıflamasına göre nondiagnostik olan nodüllerin TI-RADS kategorisi 3 ya da 4a

ise sonografik olarak takip edilebilecekleri sonucuna varmışlardır. Maia ve arkadaşları da TI-RADS 3 ya da 4a olan lezyonların sitopatolojisi Bethesda III ise malignite açısından %90 negatif öngörü değeri bildirmiştir (50). Aynı çalışmada TI-RADS 4b ya da 5 olan nodüllerin sitopatolojisi Bethesda IV ya da V ise malignite riskinin arttığı belirtilmiştir. Moon ve arkadaşları kategori 4b, 4c veya 5 nodüllerde boyuttan bağımsız olarak sitopatoloji sonucu benign geldiğinde İİAB'nin tekrarını önermektedir (51). Ko ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid görüntüleme tecrübesi bir yıldan az olan radyologların TI-RADS skorları değerlendirilmiş ve TI-RADS sisteminin daha az tecrübeli radyologlarca da risk belirlemesi için etkin bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (52).

Biz çalışmamızda pratik olması nedeniyle Kwak ve arkadaşlarının TI-RADS skorlamasını kullandık. Çalışmamızda TI-RADS kategori 4b ve 4c lezyonları sonografik olarak malign kabul ettik. Olgularımızda kategori 5 nodül mevcut değildi. TI-RADS bulguları İİAB sonuçları ile karşılaştırıldığında duyarlılığın %80, özgüllüğün ise %86,7 olduğu görüldü. Russ ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık %95,7, özgüllük %61; Horvath ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık %88, özgüllük ise %49 olarak bildirilmiştir (5, 10). Wei ve arkadaşlarının 2014 tarihli meta-analizleri sonucunda ise duyarlılık %75, özgüllük %69 olarak bildirilmiştir. Duyarlılık değerimiz literatür bilgileri ile uyumlu olmakla birlikte özgüllük değerimiz literatürden daha yüksek çıkmıştır. Bu durum nodüllerimizin sayısal dağılımının homojen olmaması ve çoğunluğunun TI-RADS kategori 2,3 ve 4a olması ile açıklanabilir.

US-elastografinin bildirilen duyarlılık ve özgüllük değerleri de tıpkı gri skala bulguları gibi oldukça geniş bir aralıktadır. Literatürdeki duyarlılık değerleri %65-100, özgüllük değerleri ise %74-100 arasındadır (9, 32, 53). Bu durumun sebebi çalışmalarda dahil edilme ve çıkarılma kriterlerinin değişkenlik göstermesi olabilir. Ayrıca renk haritalarının kalitatif değerlendirmesinde bir fikir birliği sağlanmamış olup bu çalışmalarda 2 kategorili değerlendirmelerden 6 kategorili skorlamaya kadar değişen çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden sık kullanılan biri Ueno ve Ito'nun meme elastografisi için geliştirdikleri sistemdir (54, 55). Rago ve arkadaşlarının sınıflaması da bu temele dayanmaktadır (9). Rago ve arkadaşlarının çalışmasında skor 1-3'ün lezyonun benign olması, 4-5'in

ise malign olması için öngörü değerlerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (9). Hong ve arkadaşları Ueno ve Ito'nun skarlama sistemini değiştirerek 6 skorlu bir sistem oluşturmuşlardır. Bu sistemin duyarlılığı %88, özgüllüğü %90 olarak bildirilmiştir (41). Asteria ve arkadaşlarının 4 basamaklı skarlama sisteminde ise duyarlılık %94,1, özgüllük %81,1 bulunmuştur (32). Akçay ve arkadaşları skor 4'ü malignite için eşik kabul ettiklerinde %100 duyarlılık ve %95 özgüllük bildirmiştir (56). Sun ve arkadaşlarının meta-analizinde elastisite skarlama sisteminin %77 duyarlılık ve %79 özgüllüğe sahip olduğu, Wolinski ve arkadaşlarının meta-analizinde ise elastografinin malign nodül tespitinde değerli bir araç olduğu ve elastografik incelemenin Odds oranının 7.9 olduğu gösterilmiştir (12, 57). Ghajarzadeh ve arkadaşlarının meta-analizinde elastisite skoru 1 olan bir nodülün hemen her zaman benign olduğu ve bu bulgunun birçok hastada daha ileri invazif işlemlerden kaçınmak için kullanılabileceği sonucuna varmıştır (58). Yine aynı meta-analizde elastisite skoru 1'den yüksek olan nodüller malign kabul edilirse %98.3 duyarlılık ve %19.6 özgüllük, 2'den yüksek olanlar kabul edilirse %86.0 duyarlılık ve %66.7 özgüllük, skoru 4 olanlar kabul edilirse duyarlılık %66.8, özgüllük %83.9 olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü üzere, elastografi renk haritalarının değerlendirilmesinde genel kabul görmüş bir yöntem yoktur. Biz, çalışmamızda taradığımız literatürdeki en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğu için Rago ve arkadaşlarının skarlama sistemini kullandık, ve onların sonuçlarından hareketle kategori 4 ve 5 lezyonları elastografik olarak malign kabul ettik (9). Bu durumda elastografinin duyarlılığı %40, özgüllüğü ise %100 olarak bulundu. Özgüllük değerimiz literatürde bildirilmiş oldukça yüksek değerler ile uyumludur. Ancak, duyarlılık değerimiz literatüre oranla oldukça düşük kalmaktadır. Bunun nedeninin çalışmamızda az sayıda malign olgu olması olabilir. Az sayıdaki malign olgu içerisinde Rago kategori 2 ve 3 çıkan malign nodüller duyarlılığı ciddi biçimde düşürmektedir. Ayrıca bulgularımız meta-analizlerde belirtilen elastografinin tamamen yumuşak nodüllerde benigniteyi ön görmedeki mükemmel negatif öngörü değeri ile çelişmemektedir (59).

Elastografi skorlarının kalitatif değerlendirmesi pratik olmakla birlikte özellikle daha karmaşık skarlama sisteminin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumu

azalttığını düşünen bazı yazarlar mevcuttur (53, 55). Objektiviteyi arttırabilmek adına daha az basamaklı skorlamalar kullanılması önerilebilir (53, 55). Alternatif olarak, renk haritasındaki seçilen iki alanın gerinim değerlerinin oranlanmasıyla semi-kantitatif bir değer olan elastisite indeksi kullanılabilir. Guazzaroni ve arkadaşlarının çalışmasında elastisite indeksinin kalitatif değerlendirmeye ek bilgi vermediği gösterilmiştir (60). Benzer biçimde Chong ve arkadaşları da elastisite indeksinin renk haritalarının ötesinde bilgi vermediğini bulmuştur (53). Ancak, Ning ve arkadaşlarının çalışmasında elastisite indeksinin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan renk haritasından daha yüksek bulunmuş ve yazarlar bu indeksin ayrıca kantitatif veri sağlama ve diagnostik güveni arttırma açısından da faydalı olduğunu ileri sürmüştür (61). Wang ve arkadaşları da 52'si malign 168 nodüllük çalışmalarında elastisite indeksinin duyarlılığı kalitatif değerlendirmeye benzer olsa da özgüllüğünün anlamlı oranda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (62). Bu çalışmalardaki farklı sonuçların temel nedenleri incelenen nodüllerin niteliği ve indeks hesaplamasında kullanılan yöntemlerin farklılıkları olabilir. Elastisite indeksinin hesaplanması için çeşitli yöntemler mevcuttur; a) İndeks transvers ya da longitudinal düzlemde hesaplanabilir; b) nodülün sertliği aynı seviyedeki normal parankime, en yumuşak parankime, sternokleidomastoide (SKM) ya da strap kaslara oranlanabilir; c) üç ölçüm yapılarak bunların ortalaması alınabilir ya da en yüksek değerleri indeks değeri kabul edilebilir. Kagoya ve arkadaşları nodül/SKM oranının optimal performans sağlamadığını belirtmiş olup bunun sebebi olarak hasta pozisyonlarının üniform olduğu hallerde bile SKM geriniminin çok değişkenlik göstermesini öne sürmüşlerdir (40). Transvers planda sabit ve homojen bir kuvvet uygulanması tiroidi çevreleyen damarlar ve trakea nedeniyle oldukça zordur. Bu durum aksiyel ölçümlerle elde edilen elastografi indekslerini etkilemektedir (40, 63, 64). Aydın ve arkadaşları kas/nodül ve parankim/nodül oranlarının arasında benign-malign ayrımı açısından anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (39). Bu bulgular ışığında biz çalışmamızda parankim/nodül oranını kullandık. Hem transvers hem de longitudinal ölçümler yaparak bu oranların etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Biz, yaptığımız ölçümler sonucunda %60-100 arası duyarlılık ve %57,8-80,0 arası özgüllük hesapladık. ROC analizi sonucunda eğri altında kalan

alanın en büyük olduğu yöntem **hem 3 ölçümün ortalamasının alındığı durumda, hem de en yüksek ölçümün alındığı durumda longitudinal planda parankimin en yumuşak alanına ve aksiyel planda aynı seviyedeki normal parankime oranlandığı durumlardı.** Her bir durum için hesaplanan eşik değerler Tablo 4.13'te özetlenmiştir. Transvers plandaki eşik değerlerin 2'den küçük, ancak longitudinal plandaki eşik değerlerin 2'den büyük olduğu dikkat çekmiştir. Bu durum, yukarıda da değinildiği gibi aksiyel planda üniform ölçüm yapmanın daha güç olmasına ve bu nedenle gereğinden fazla ya da az kuvvet uygulanmış olabileceğine bağlı olabilir. Literatürde bildirilen longitudinal eşik değerler 1,21- 4,0 arasında değişmekte olup %65-97 arasında değişen duyarlılık ve %53-96 arasında değişen özgüllükler bildirilmektedir. Eşik değer olarak Magri ve arkadaşları 2,905, Wang ve arkadaşları 3,855, Chong ve arkadaşları ise 1,21 değerini öne sürmüştür (37, 53, 62). Eğri altında kalan alanlar hem ortalama hem de maksimum değerleri kullandığımızda birbirine benzerdi. Ancak, en yüksek skorun dikkate alındığı durumda unutulmaması gereken bir nokta bu değer nodülün gerçek elastikliğini yansıtmayabileceğidir. Eğer kompresyon gereğinden fazla olursa stres ve gerinim arasındaki lineer ilişkinin bozulmasına bağlı olarak doku gerçekte olduğundan daha sert sanılabilir (65). Bu nedenle literatür verileri ve ölçümlerimiz sonucunda elastisite indeksini longitudinal planda nodülün gerinimini o kesitteki en yumuşak tiroid parankimine oranlayarak yapılan birkaç ölçümün ortalamasını alarak hesaplamanın en doğru sonuçları vereceği görüşündeyiz. Bu şekilde hesapladığımız eşik değer 2.50 olup duyarlılığı %100, özgüllüğü %71.1 olarak bulundu. Bulduğumuz sonuçlar literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızda Rago kriterleri ile elastografi skorlamasına kıyasla semikantitatif ölçümlerin özgüllükte bir miktar azalmaya rağmen duyarlılıkta ciddi bir artış sağladığı görülmüştür.

Literatürde gri skala US bulguları ile elastografinin etkinliğini karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, Shuzhen ve arkadaşlarının çalışmasında gri skala bulgularının duyarlılık ve pozitif öngörü değerinin, elastografinin ise özgüllük ve negatif öngörü değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuş olup yazarlar bu iki tekniğin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu sonucuna varmıştır (66). Bu çalışmaların çoğu elastografiyi tek tek ya da bir arada gri skala bulguları

ile karşılaştırmaktadır. Ancak klinik pratikte yaygın kabul gören görüş elastografinin tek başına bir tetkik olarak değil, ultrasonografinin tamamlayıcısı olarak sonografik incelemeyi takiben yapılması gerektiği şeklindedir. Bu nedenle elastografinin etkinliğini gri skala bulguları ile karşılaştırmak klinik pratiğe uymamaktadır. Nitekim etkinlik değerlendirmesi için bu yaklaşımı hatalı bulan yazarlar da vardır (67). Literatür verileri ışığında elastografinin etkin bir yöntem olduğu kesindir, ancak klinik kullanımı daha doğru yansıtması açısından gri skala bulgularının elastografi ve gri skala bulgularının birlikte ele alındığı değerlendirme ile karşılaştırarak elastografinin gri skala değerlendirmeye ek bilgi verip vermediğinin ortaya konulması gereklidir. Moon ve arkadaşlarının 676 hastada 703 nodülü içeren, bu şekilde tasarlanmış bir çalışmada elastografinin hem tek başına hem ultrason bulgularına ek olarak benign-malign ayrımında yalnızca gri skala bulgularından daha iyi sonuç vermediği gösterilmiştir (51). Ancak Shao ve arkadaşları 297 hastada yaptıkları değerlendirmede konvansiyonel US incelemesine eklenen elastografinin yalnızca elastografi ya da yalnızca gri skala bulgularından daha yüksek doğruluğu olduğu sonucuna varmıştır (13). Benzer bir sonuç Shweel ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (68).

Elastografi bulgularının ancak gri skala bulgularına ek olarak kullanıldığı durumlarda fayda sağladığı kabul gören yaklaşım olsa da TI-RADS yöntemi ile US-Elastografi bulgularını karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Russ ve arkadaşları Kwak ve arkadaşlarının sistemine benzer bir skorlama sistemine elastografi bulgularını da dahil etmiş ve bu kombinasyonun duyarlılık ve özgüllüğü arttırabileceği, gözlemciler arası uyum ve gereksiz biyopsi miktarındaki azalmanın kayda değer olduğunu belirtmiştir (10). Friedrich-Rust ve arkadaşları TI-RADS ve elastografinin gözlemciler arası uyumunu değerlendirmiş ve her iki yöntemin de maligniteyi dışlamak için yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğunu bildirmiştir (8). Aynı çalışmada elastografinin gözlemciler arası uyumu TI-RADS'tan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada Horvath'ın TI-RADS sistemi kullanılmış olup bu yöntem zaten uygulama güçlüğü ve tüm nodülleri kategorize etmenin mümkün olmaması nedeniyle eleştirilmiştir. Elastografi ile gri skala bulgularını karşılaştıran birçok çalışma da TI-RADS

skorlamamızda kullandığımız parametreleri irdelemekte, ancak bu parametrelerin benzer bir skorlama sistemi çerçevesindeki etkinliğini değerlendirmemektedir

Çalışmamızda TI-RADS ya da elastografi sonuçlarından biri bile malign olan nodülleri malign kabul ettiğimizde %80 duyarlılık ve %86,7 özgüllük bulurken yalnızca elastografi skorlarında bu oranlar sırasıyla %40 ve %100, yalnızca TI-RADS değerlendirmesinde ise %80 ve %86,7 bulunmuştur. Çalışmamızdaki malign nodül sayısının az olması nedeniyle az sayıdaki aynı nodül hem TI-RADS hem de elastografi ile başarıyla saptandığından TI-RADS ve TI-RADS+Elastografinin duyarlılık ve özgüllük değerleri aynı bulunmuştur. Bu durum elastografinin ek bilgi sağlayıp sağlamadığı konusunda bir sonuca varmayı güçleştirmektedir. Bu konuda malign nodül sayısının daha fazla olduğu çalışmalara gerek vardır. Ancak, elastografi tek başına değerlendirildiğinde duyarlılığı %40, özgüllüğü %100 bulunmuştur. Elastografinin gri skala değerlendirme olmaksızın tek başına bir tetkik olarak kullanımı kabul gören bir yaklaşım değildir, bulduğumuz düşük duyarlılık değeri de elastografi tek başına kullanıldığı takdirde malign nodülleri kaçırma olasılığının yüksek olduğunu vurguladığı için önemlidir.

Çalışmamızın en büyük eksikliği malign nodül sayımızın azlığıydı. Bu durum nedeniyle bazı duyarlılık ve özgüllük değerlerimiz literatür verilerinden daha düşük çıkmıştır. Ayrıca malign olgularımızın sayısının az olması nedeniyle elastografinin TI-RADS sistemine katkılarını değerlendirmek mümkün olmamıştır. Malign nodül sayımızdaki bu eksiğin en önemli nedenlerinin tiroid malignitelerinin nispeten nadir olması ile İİAB'nin en önemli eksikliklerinden biri olan nondiagnostik aspirasyonlar olduğunu düşünüyoruz. Daha geniş hasta serileri ve aspirasyondan hemen sonra bir patoloğun değerlendirmesi ile gereği halinde yetersiz aspirasyonların tekrarlanması ile bu eksiklik giderilebilir. Malign olgu sayımız az olduğu için gerçek prevalansı yansıtmayacağını, bu nedenle yanıltıcı sonuç verebileceğini düşünerek prevalans bağımlı değerler olan pozitif ve negatif öngörü değerleri çalışmamızda hesaplanmamış, bunun yerine yalnızca prevalanstan bağımsız nicelikler olan duyarlılık ve özgüllük bildirilmiştir.

Sonuç olarak, gri skala bulguları benign-malign tiroid nodüllerinin ayırımında halen en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. TI-RADS gibi pratik bir skorlama sistemi hem nodüllerin güvenilir bir biçimde değerlendirilmesini hem de standardize raporların yazılması sayesinde klinisyenlerin nodülün malignite riskini daha sağlıklı biçimde değerlendirebilmesini sağlayabilir. Elastografinin duyarlılığı bizim sonuçlarımızda %40, özgüllüğü ise %100 olarak saptanmıştır. TI-RADS ya da elastografi sonuçlarından herhangi biri malign ise %80 duyarlılık ve %86,7 özgüllük değerlerine ulaşılmaktadır. Diğer bir deyişle US-elastografi veya TI-RADS gri skala değerlendirmeye eklendiğinde başarı artmaktadır. Bizim çalışmamızda elastografinin konvansiyonel ultrason incelemesini tamamlayıcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. TI-RADS benzeri bir sisteme elastografinin entegre edilmesi nodüllerin benign-malign ayırımı ve ileri tetkik için uygun hastaların yüksek doğrulukla belirlenmesi için faydalı olabilir. Bu konuda geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımında TI-RADS ve US elastografinin etkinliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada şu sonuçlara vardık:

1. Gri skala bulgularının sistematik bir şekilde bir arada ele alındığı TI-RADS skorlaması oldukça pratik olup kategori 4b ve 4c nodüller malign kabul edildiğinde %80 duyarlılık ve %86,7 özgüllüğe sahip olmaktadır.
2. US-Elastografinin renk haritaları ile kalitatif değerlendirmesi benign-malign ayrımında %40 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip bulunmuştur. TI-RADS ya da elastografi sonuçlarından herhangi biri malign ise %80 duyarlılık ve %86,7 özgüllük değerlerine ulaşılmaktadır. Elastografinin konvansiyonel ultrason incelemesini tamamlayıcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.
3. Elastisite indeksi hesaplayarak yapılan semikantitatif ölçümler içinde ROC analizi sonucunda, longitudinal planda nodül en yumuşak normal parankime (bu işlemi üç kez tekrar ederek üç sonucun ortalamasını aldığımızda) ve aksiyel planda nodül aynı derinlikteki normal parankime oranlandığında (bu işlemi üç kez tekrar ederek maksimum değeri aldığımızda) en yüksek eğri altında kalan alanlara ulaşıldı (0,883 ve 0,893).
4. Semikantitatif ölçüm için longitudinal planda nodül ve aynı kesitteki en yumuşak normal parankimi oranlayarak elastisite indeksini hesapladığımızda (bu işlemi üç kez tekrar ederek üç sonucun ortalamasını aldığımızda) 2,50 eşik değeri ile %100 duyarlılık ve %71,1 özgüllüğe ulaşılmaktadır.
5. Semikantitatif ölçümler, renk haritasından skorlamaya kıyasla bir miktar daha düşük özgüllüğe sahip olsa da duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır.
6. US-Elastografi'nin TI-RADS'a katkısını değerlendirebilmek için daha geniş hasta serilerinin ele alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN - MALİGN AYIRIMINDA US- ELASTOGRAFİ VE TI-RADS SKORLAMA SİSTEMİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Tiroid nodüllerinin benign-malign ayırıcı tanısında TI-RADS skorlama sistemi ve US- Elastografi'nin maligniteyi saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirip karşılaştırarak, tek başlarına ve birlikte etkinliklerini ortaya koymayı amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2015 - Nisan 2015 tarihleri arasında 49 hastadaki 50 nodül çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular Esaote MyLab 70XVG ultrasonografi cihazı kullanılarak gri skala, power Doppler ve elastografi bulgularına göre değerlendirildi. Belirgin hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kontur, solid olmak ve ön arka çapın transvers çaptan daha büyük olması şüpheli unsurlar kabul edilerek TI-RADS skorlaması yapıldı. Power Doppler incelemede vaskülarite periferik, intranodal ve anarşik olmasına göre gruplandı. Gerinim elastografi yöntemi ile transvers ve longitudinal planlarda gerinim renk haritaları elde edilerek Rago skalasına göre kalitatif değerlendirme yapıldı. Semi-kantitatif değerlendirmede nodül gerinimi aynı derinlikte normal parankim ve aynı kesitteki en yumuşak parankime oranlanarak elastisite indeksleri hesaplandı. ROC eğrisi analizi yapıldı. İstatistiksel önemlilik kategorik değişkenler için, ki-kare ve Fisher's Exact Test ile, sürekli değişkenler için 'Student t' ve 'Mann - Whitney U' test ile, korelasyon ise Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde önemlilik seviyesi $P < .05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR: Nodüllerin 45'i benign, beş tanesi ise maligndi. Malignite için düzensiz sınırlı olmak %80,0 duyarlılık ve %93,3 özgüllüğe; halo varlığı %80,0 duyarlılık ve %40,0 özgüllüğe; solid yapıda olmak %100 duyarlılık, %53,3 özgüllüğe; mikrokalsifikasyon varlığı %40,0 duyarlılık ve %93,3 özgüllüğe; hipoekoik olmak %80 duyarlılık ve %53,3 özgüllüğe; belirgin hipoekoik olmak ise %60 duyarlılık ve %97,8 özgüllüğe sahip olarak hesaplandı. Vaskülaritenin

niteliği açısından benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (ki-kare test $p=0,37$). Maligniteyi saptamada TI-RADS 4b ve 4c olmanın duyarlılığı %80, özgüllüğü %86,7 olarak, Rago kategori 4 ve 5 olmanın duyarlılığı %40,0, özgüllüğü %100 olarak bulundu. Transvers ve longitudinal planda üç ölçüm yapılarak, Tiroid/Nodül, Parankimin en yumuşak yeri/Nodül elastisite oranları ölçüldü. ROC eğrisi analizinde, elastisite indekslerinin eşik değerleri üç ölçümün ortalamasının alındığı durumda sırasıyla 1,59, 1,18, 2,38, 2,50; üç ölçümün en yüksek olanının alındığı durumda sırasıyla 1,79, 1,59, 2,53, 2,73 bulundu. Eğri altında kalan alanlar 0,729 -0,893 arasında değişmektedir. TI-RADS ve Rago skorlarından en az birinde malign olarak gruplanan nodüller malign kabul edildiğinde, %80 duyarlılık ve %86,7 özgüllük bulundu. TI-RADS ve Rago skorlama sisteminin korelasyonu değerlendirildiğinde orta derecede korelasyon olduğu görüldü ($r=0.505$).

SONUÇ: Gri skala US bulgularını bir arada ele alan TI-RADS skorlama sistemi nodülleri değerlendirmede pratik ve etkili bir yöntemdir. US-Elastografi tek başına %40 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahipken gri skala bulgularına ek olarak kullanıldığında bu değerler %80 ve %87 ye çıkmaktadır. Semikantitatif ölçümler kullanıldığında, kalitatif değerlendirmeye göre özgüllük bir miktar düşse de (%100'den %71,1'e) duyarlılık önemli ölçüde arttırmaktadır (%40'tan %100'e). TI-RADS ve US-Elastografinin birlikte kullanıldıklarında etkinliklerini değerlendirmek için daha geniş hasta serilerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: TI-RADS, elastografi, tiroid, nodül, İİAB.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFICACY OF US-ELASTOGRAPHY AND TI-RADS SCORING SYSTEM FOR THE DIFFERENTIATION OF BENIGN-MALIGNANT THYROID NODULES

PURPOSE: In this study, we aimed to evaluate and compare the sensitivity and specificity of the TI-RADS scoring system and US-Elastography for differentiation of benign-malignant thyroid nodules and evaluate their efficacy on their own, and in combination.

MATERIALS and METHOD: 50 thyroid nodules in 49 patients between January 2015-April 2015 were included in the study. All cases were evaluated by gray scale, power Doppler and elastography findings with an Esaote MyLab 70XVG system. Marked hypoechogenicity, microcalcifications, irregular borders, solid nature and taller-than-wide appearance were considered suspicious findings for purpose of TI-RADS scoring. In Power Doppler examination, vascularity of the nodules were categorized into peripheral, intranodular and anarchic vascularity. Using strain elastography method, color maps were acquired in transverse and longitudinal planes, which were then evaluated qualitatively according to the Rago scale. Semi-quantitative evaluation was performed via elasticity indices, which were calculated as the ratio of the strain of the nodule to the strain of the normal thyroid parenchyma at the same level and to the softest parenchyma at the same level. ROC analysis was performed. Statistical significance was evaluated with chi-square and Fisher's exact test for categorical variables; and Student's t test and Mann-Whitney U test for continuous variables. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

FINDINGS: 45 nodules were benign and 5 were malignant. For the purpose of detecting malignancy, irregular borders was 80,0% sensitive and 93,3% specific; the presence of a halo 80,0% sensitive and 40,0% specific; being solid 100% sensitive and 53,3% specific; microcalcifications 40,0% sensitive and 93,3% specific; being hypoechoic 80,0% sensitive and 53,3% specific; being markedly hypoechoic 60,0% sensitive and 97,8% specific. There was no

significant difference between benign and malignant groups with respect to vascularity (chi-square test, $p=0,37$). Being TI-RADS 4b and 4c was 80% sensitive and 86,7% specific in detecting malignancy, whereas being Rago category 4 or 5 was 40,0% sensitive and 100% specific. Elasticity indices of thyroid/nodule and softest parenchyma/nodule were measured three times in both transverse and longitudinal planes. When the average of these three measurements were considered the index, cut-off values as calculated in ROC analysis were 1,59, 1,18, 2,38 and 2,50 respectively; whereas when only the maximum index was considered they were 1,79, 1,59, 2,53 and 2,73 respectively. The areas under the curve varied between 0,729-0,893. When nodules that were categorized as malignant either by TI-RADS or Rago scores were considered malignant, a sensitivity of 80% and specificity of 86,7% was calculated. There was moderate correlation between TI-RADS and Rago scoring systems ($r=0,505$).

CONCLUSION: TI-RADS scoring system, which evaluates gray scale US findings collectively, is a practical and efficient method for evaluation of thyroid nodules. US-Elastography, alone, is 40% sensitive and 100% specific for detection of malignancy; however, these values increase to 80% and 87% when combined with gray scale findings. Semi-quantitative measurements, compared to qualitative analysis, decrease specificity (from 100% to 71,1%) but increase the sensitivity significantly (from 40% to 100%). More studies with larger patient series are required to evaluate the efficiency of TI-RADS and US-Elastography when used in combination.

Key words: TI-RADS, elastography, thyroid, nodule, FNAB.

9. KAYNAKLAR

1. Jameson JL. Harrison Endokrinoloji, In: Sholomo Melmed, J Larry Jameson editörler, çeviri: Doç. Dr. Tülay Güran Nobel Kitabevi 2013; s62-98.
2. Kwak JY, Han KH, Yoon JH. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. Radiology 2011; Volume 260: Number 3.
3. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D. In: Luigi Solbiati, J. William Charboneau, Carl C. Reading, E. Meredith James, Ian D. Hay Çeviri: Sadık Tamsel Tanısal Ultrasonografi 4. Baskı. Güneş Kitabevi 2013; Bölüm 18, s708-47.
4. Dighe MK. Elastography of Throid Masses. Ultrasound Clin 2014; 9(1): 13–24. doi:10.1016/j.cult.2013.08.001
5. Horvath E, Majlis S, Rossi R. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1748-51.
6. Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim JA, Park CS. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. European Journal of Radiology 2015; 84: 407–12.
7. Fernández Sánchez J. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy. Rev Argent Radiol 2014; 78(3): 138-48.
8. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, et al. Interobserver Agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and Strain Elastography for the Assessment of Thyroid Nodules. PLOS ONE www.plosone.org 2013; Volume 8, Issue 10, e77927
9. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2917–22.
10. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. European Journal of Endocrinology 2013; 168: 649–55.
11. Garino F, Deandrea M, Motta M, Mormile A, Ragazzoni F, Palestini N, et al. Diagnostic performance of elastography in cytologically indeterminate thyroid nodules. Endocrine 2015; 49:175–83. DOI 10.1007/s12020-014-0438-0

12. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time Ultrasound Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 495-502, 0278-4297.
13. Shao J, Shen Y, Jieqiong L, Wang J. Ultrasound scoring in combination with ultrasound elastography for differentiating benign and malignant thyroid nodules. *Clinical Endocrinology* 2014; doi: 10.1111/cen.12589
14. Gert- Horst Schumacher, Gerhard Aumüller. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. Bölüm 3, Çeviri: S. T. Karahan, A. Cömert, A. Elhan. Türkçe 1. baskı İstanbul: Deomed, 2010; s159-160.
15. Schwart's Principles of Surgery Ninth Edition. 2010 ; Chapter 38, p1344-1388.
16. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, Bölüm 9, Çeviri: Dr. Belgin Can, Bizden Sabuncuoğlu, Oya Evirgen. Türkçe 2. Baskı Nobel Kitabevi 2009; s173-176.
17. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Robins Temel Patoloji. Bölüm 20. Anırbhan Maitra, Mbbs Çeviri editörü: Prof. Dr. Uğur Çevikbaş Türkçe 8.Baskı, Nobel Kitabevi 2008; s758-71.
18. Copstead LEC, Banasik JL. Pathophysiology, Fourt Edition, Chapter 40; 927-31.
19. Gourin CG, Terris DJ. Tiroid ve Paratroid Hastalıkları, Çeviri editörleri: Atila Güngör, Muammer Urhan Habitat Kitabevi 2010; s3-134.
20. García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Mendoza-Vázquez G, Alexánderson E, Tovilla-Canales JL. Orbital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging findings in graves ophthalmopathy. *BMC Research Notes* 2013; 6: 353.
21. Kirscha E, Hammer B, von Arxc G. Graves' orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(43-44): 618-23.
22. Kratky J, Vitkova H, Bartakova J, Telicka Z, Antosova M, Limanova Z, Jiskra J. Thyroid Nodules: Pathophysiological Insight on Oncogenesis and Novel Diagnostic Techniques. *Physiol Res* 2014; 63 (Suppl. 2): 263-75.
23. Seo H, Na DG, Kim JH, Kim KW, Yoon JW. Ultrasound-Based Risk Stratification for Malignancy in Thyroid Nodules: A Four-Tier Categorization System. *Eur Radiol* 2015; PMID: 25680723.
24. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. [www. endocrine practice.org](http://www.endocrinepractice.org) on May 24, 2010. DOI: 10.4158/10024.GL

25. Ahuja A. Thyroid and parathyroids. In: Ahuja A and Evans R, editors. Practical head and neck ultrasound. London: Greenwich Medical Media Limited 2000; 35-64.
26. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of comet-tail artifact in thyroid ultrasound. J Clin Ultrasound 1996; 24: 129-33.
27. Kim BM, Kim MJ, Kim EK. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. J Ultrasound Med 2008; 27: 1425-30.
28. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009; 132: 658-65.
29. Gupta AK, Chowdhury V, Khandelwal N (eds). Sonoelastografinin Prensipleri (Diagnostic Radiology: Recent Advances and Applied Physics in Imaging. Bölüm yazarları Singla V, Singh T, Sinha A. Ultrasound Elastography: principles and application. Jaypee Brothers 2013, New Delhi, India. 2nd edition 2013; 3: 37-54.
30. Zaleska-Dorobisz U, Kaczorowski K, Pawluś A, Puchalska A, Inglot M. Ultrasound Elastography – Review of Techniques and its Clinical Applications. Adv Clin Exp Med 2014; 23(4): 645–55.
31. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. An overview of elastography – an emerging branch of medical imaging. Curr Med Imaging Rev 2011; 7: 255–82.
32. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A. US-Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. Thyroid 2008; 18 (5): 523-31.
33. Aguilo MA, Aquino W, Brigham JC, Fatemi M. An inverse problem approach for elasticity imaging through vibroacoustics. IEEE Trans Med Imaging 2010; 29: 1012–21.
34. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. Diagnostic and Interventional Imaging 2013; 94: 487-95.
35. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, Genevieve M, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. World J Gastroenterol 2009; 7(15): 1587–93.
36. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. Radiology 1997; 202: 79–86.
37. Magri F, Chytiris S, Zerbini F, Capelli V, Gaiti M, Carbone A, Fonte R, et al. Stiffness Evaluation by Real Time Ultrasound Elastography, An Improved Tool for the Differential Diagnosis of Thyroid Nodules. Endocr Pract 2015; 1-22.

38. Cappelli C, Castellano M, Pirola I. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 27-31.
39. Aydın R, Elmali M, Polat AV, Danaci M, Akpolat I. Comparison of muscle-to-nodule and parenchyma-to-nodule strain ratios in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: Which one should we use? *European Journal of Radiology* 2014; 83: e131– e136.
40. Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2010; 143: 230.
41. Hong Y, Liu X, Li Z. Real-time Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. 2009 by the American Institute of Ultrasound in Medicine. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 861–7.
42. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S. Ultrasound Sensitivity for Thyroid Malignancy Is Increased by Real-Time Elastography: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4524–30.
43. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E. Real-time Elastography A Useful Tool for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules With Nondiagnostic Cytologic Findings *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1777–82.
44. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New Sonographic Criteria for Recommending Fine Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *AJR* 2002; 178: 687–91.
45. Anil G, Hegde A, Vincent Chong FH. Thyroid nodules: risk stratification for malignancy with ultrasound and guided biopsy. *Cancer Imaging* 2011; 11: 209-23 DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0030
46. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 187-91.
47. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, Dekker A. The non-specificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 129-32.
48. Cheng SP, Lee JJ, Lin JL, Chuang SM, Chien MN, Liu CL. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) *Head Neck* 2013; 35(4):541-7. doi: 10.1002/hed.22985. Epub 2012 Apr 19.
49. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Thyroid Nodules: Nondiagnostic Cytologic Results according to Thyroid Imaging Reporting and Data System before and after Application of the Bethesda System. *Radiology* 2015; 142308. [Epub ahead of print]

50. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Zantut-Wittmann DE. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82(3): 439-44. doi: 10.1111/cen.12525.
51. Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with benign results on cytology: combination of thyroid imaging reporting and data system and Bethesda system. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6): 1898-903. doi: 10.1245/s10434-014-3556-2.
52. Ko SY, Lee HS, Kim EK, Kwak JY. Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians. *Ultrasonography* 2014; 33(1): 49-57. doi: 10.14366/usg.13016.
53. Chong Y, Shin JH, Ko ES, Han BK. Ultrasonographic elastography of thyroid nodules: Is adding strain ratio to colour mapping better?. *Clinical Radiology* 2013; 68: 1241-6.
54. Itoh A, Ueno E, Tohno E. Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *RSNA 2006*.
55. Xing P, Wu L, MD, Zhang C, Li S, Liu C, Wu C. Differentiation of Benign From Malignant Thyroid Lesions Calculation of the Strain Ratio on Thyroid Sonoelastography. 2011 by the American Institute of Ultrasound in Medicine. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 663-9.
56. Akcay MA, Semiz-Oysu A, Ahiskali R, Aribal E. The value of ultrasound elastography in differentiation of malignancy in thyroid nodules. *Clinical Imaging* 2014; 38: 100-103.
57. Wolinski K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, Ruchala M. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124(3): 97-104.
58. Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M. Diagnostic Accuracy of Sonoelastography in Detecting Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroradiology/Head and Neck Imaging AJR* 2014; Volume 202, Number 4.
59. Nell S, Kist JW, Debray TP, de Keizer B, van Oostenbrugge TJ, Borel Rinkes IH, Valk GD, Vriens MR. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2015 Apr;84(4):652-61. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.003. Epub 2015 Jan 16.
60. Guazzaroni M, Spinelli A, Coco I, Del Giudice C, Girardi V, Simonetti C. Value of strain-ratio on thyroid real-time sonoelastography. *Radiol Med* 2014; 119: 149-55 DOI 10.1007/s11547-013-0320-9

61. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 286–91.
62. Wang H, Brylka D, Sun LN, Lin YQ, Sui GQ, Gao J. Comparison of strain ratio with elastography score system in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Clinical Imaging* 2013; 37: 50–55.
63. Ünlütürk U, Erdoğan MF, Demir Ö, Güllü S, Baskal N. Ultrasound Elastography Is Not Superior to Grayscale Ultrasound in Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. *Thyroid* 2012; 22(10): 1031-8.
64. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of Elastography for the Evaluation of Thyroid Nodules: A Prospective Study. *Thyroid* 2013; 23(6): 734-40.
65. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Gao M, Lecomte P. Elastosonography of thyroid lesions. *J Radiol* 2008; 89(1 Pt 1): 35-9.
66. Shuzhen C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 1806–11.
67. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014; 33: 75-82.
68. Shweel M, Mansour E. Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *European Journal of Radiology* 2013; 82.