



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİMODAL ULTRASONOGRAFİ İNCELEMESİNİN TİROİD NODÜL
KARAKTERİZASYONUNDAKİ ROLÜ VE HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Barış ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİMODAL ULTRASONOGRAFİ İNCELEMESİNİN TİROİD NODÜL
KARAKTERİZASYONUNDAKİ ROLÜ VE HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Barış ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Naile Bolca TOPAL

BURSA – 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Tiroid Nodülleri	3
Epidemiyoloji	4
Klinik Değerlendirme	5
Laboratuvar Değerlendirme.....	6
Sitoloji.....	7
Moleküler Testler	7
Tiroid Nodüllerinin Yönetimi.....	9
Tiroid Maligniteleri.....	10
Tiroid Nodüllerinin Sonografik Değerlendirmesi.....	12
Nodül İçeriği	17
Ekojenite.....	21
Şekil	22
Sınır.....	22
Perinodüler Halo.....	22
Kalsifikasyon	22
Vaskülarite.....	23
Foliküler Neoplazmların Sonografik Görüntülemesi	24
Medüller Tiroid Karsinomunun Sonografik Görüntülemesi	25
Anaplastik Tiroid Karsinomunun Sonografik Görüntülemesi.....	26
Lenfoma ve metastazlar	26
Konvansiyonel USG'nin Sınırlılıkları	27
Tiroid Nodüllerinin Elastografi ile Değerlendirilmesi.....	28
Ultrason Elastografi İlke ve Yöntemleri.....	28
Tiroid Nodüllerinde Elastografi Kullanımı	29
Kompresyon Yöntemiyle Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi	30
Shear Wave Yöntemiyle Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi.....	33
Süper Mikrovasküler Görüntüleme	37
GEREÇ ve YÖNTEM	43
Etik Kurul Kararı	43
Çalışma Özellikleri ve Hasta Seçimi	43
Çalışmanın Yöntemi	43
Tiroid Nodüllerinin Sonografik Olarak Değerlendirilmesi.....	44
Gri Skala Ultrasonografi	44
Shear Wave Elastografi.....	45
Süper Mikrovasküler İnceleme	47
Histopatolojik Değerlendirme.....	48
İstatistiksel Analiz	49

BULGULAR.....	51
Sosyodemografik Özellikler	51
Gri Skala USG	51
Tiroid Nodüllerinin SWE ve SMI ile Değerlendirilmesi	52
Histopatoloji Sonuçları	53
TARTIŞMA ve SONUÇ	61
KAYNAKLAR	72
TEŞEKKÜR.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82



ÖZET

Benign ve malign tiroid nodüllerinin konvansiyonel ultrason görüntüleme (USG) ile ayrımı zor olabilmektedir. Bu çalışmada malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında multimodal USG ile değerlendirmenin katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

Tiroid nodülü nedeniyle sonografik olarak değerlendirilen ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan tiroid nodülleri retrospektif olarak değerlendirildi. SMI ile değerlendirilen vasküler indeks ve SWE ile değerlendirilen elastisite bulguları olan 77 hasta ve 81 tiroid nodülü ile çalışma gerçekleştirildi.

81 tiroid nodülünün patolojisi sonuçlarında 15'inin malign, 66'sının benign olduğu izlendi. Malign tiroid nodüllerinde gri skala USG bulgusu olan hipoekojenite, solid komponent, düzensiz kontur, nodül boyunun genişliğinden fazla olması, SWE bulgusu olan yüksek elastisite benign nodüllere kıyasla daha sık izlendi. ROC analizinde, malign tiroid nodüllerin tanısında SMI ile değerlendirilen vasküler indeks için en iyi eşik değer $\%9,2$ 'nin üzeri olduğu (AUC=0,637, sensitivite $\%60$, spesifite $\%96,6$), SWE ile değerlendirilen elastisite indeksi için en iyi eşik değer $43,9$ kPa üzeri olduğu (AUC=0,671, sensitivite $\%60$, spesifite $\%72,7$) izlendi. Üç USG yönteminin kombinasyonunun spesifitesi her yöntemin ayrı ayrı spesifitesinden yüksek bulundu. Multimodal USG'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla $\%6,6-40$, $\%98,4-100$ arasında değişmekteydi.

Bu çalışmanın sonucu gri skala, SMI ve SWE'den oluşan multimodal USG'nin kullanımının malign tiroid nodüllerinin dışlanmasına yardım edeceğine işaret etmekteydi.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülleri, multimodal ultrasonografi, shear wave, süper mikrovasküler görüntüleme.

SUMMARY

The Role of Multimodal Ultrasonography Evaluation in Thyroid Nodule Characterization and Retrospective Comparison of Histopathology Results

Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules can be difficult using conventional ultrasound (US). This study aimed to evaluate whether multimodal ultrasound imaging can improve differentiation and characterization of benign and malignant thyroid nodules.

Thyroid nodules assessed by grey scale US and fine needle aspiration biopsy were evaluated retrospectively. Study was conducted with 81 thyroid nodules in 77 patients with vascular index findings assessed by superb microvascular imaging (SMI), and elasticity assessed by shear wave elastography (SWE).

The pathology results of 81 thyroid nodules were 15 malignant thyroid nodules and 66 benign nodules. Gray-scale US features of hypoechogenicity, solid component, poorly defined margin, a shape that is taller than wide, and SWE features of high elasticity were more significantly seen in malignant nodules than benign nodules. In the ROC analysis, it was observed that the best cut-off value for the vascular index evaluated by SMI was above 9.2% (AUC=0.637, sensitivity 60%, specificity 96.6%), and for the elasticity evaluated by SWE was above 43,9 kPa (AUC=0.671, sensitivity 60%, specificity 72.7%) in the diagnosis of malignant thyroid nodules. The specificity of the combination of the three US methods was significantly higher than that of each of the three methods separately. The sensitivity and specificity of multimodal US were 6.6-40% and 98.4-100%, respectively.

The results of this study suggest that the application of multimodal US, including grey scale, SMI and SWE, may help rule out the diagnosis of malignant thyroid nodules.

Key words: Thyroid nodules, multimodal ultrasonography, shear wave, superb microvascular imaging.

GİRİŞ

Sadece palpasyonla tiroid nodülünün tespit edildiği zamanlarda %5-10 oranında tiroid nodülü izlenirken, görüntüleme tekniklerinde yaşanan gelişmeler ve ultrasonografik görüntülemenin (USG) daha sık kullanımı ile birlikte tiroid nodül sıklığında belirgin bir artış izlenmiştir, günümüzde genel popülasyonun %20-67'sinde tiroid nodülü saptandığı bildirilmiştir (1,2). İzlenen nodüllerin çoğu benign karakterdedir, ancak tiroid nodüllerinin kesin tanısı histopatolojik incelemelerle koyulmaktadır. Bununla birlikte tiroid nodüllerinin sıklığı dikkate alındığında her hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması uygulanabilir bir yaklaşım değildir.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde USG en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. USG ile tiroid nodüllerinin boyutu, lokalizasyonu, ekojenitesi, konturları, vaskülaritesi değerlendirilebilmektedir. Ancak bireysel bulguların tek başına tiroid malignitelerindeki belirleyiciliği istenen düzeyde değildir. Bu nedenle gri skala ultrasonografi ve Doppler akım görüntüleme ile değerlendirilen tiroid nodülleri için "American College of Radiology" tarafından önerilen "TI-RADS" ve "American Thyroid Association" tarafından önerilen "ATA" sınıflamaları kullanılmaktadır (2). Bu sınıflamalarla birlikte gri-skala USG'nin tanısal performansı artış göstermiştir. Gri-skala ve Doppler yöntemlerinin kendisine ait sınırlılıkları nedeniyle tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımı her zaman doğru yapılamamaktadır (3,4).

Tek başına konvansiyonel USG ile tiroid nodüllerinde tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısının yeterli yapılamaması nedeniyle multimodal USG kullanımı gündeme gelmiştir. Multimodal sonografik görüntülemenin özellikle TI-RADS4 nodüllerde tanı doğruluğunu artırabileceği yakın zamanda gösterilmiştir (1). Multimodal sonografik görüntülemede gri-skalaya ve Doppler akım görüntülemeye ek olarak elastografi ve süper mikrovasküler görüntüleme (SMI) tercih edilmektedir (1).

Doku sertliğinin değerlendirilmesini sağlayan elastografi "acoustic radiation force imaging (ARFI)" tekniklerinin kullanımı ile birlikte kantitatif değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Aynı cihazda elastografi ile tiroid nodülleri değerlendirilebilmektedir. Gri-skala ile kombine edildiğinde elastografinin

malign tiroid nodüllerinin saptanmasında daha yüksek sensitivite ve spesifite sağladığı bildirilmiştir (5).

Oldukça yeni bir yöntem olan SMI ise Doppler akım görüntülemenin sınırlılıklarından yola çıkarak geliştirilmiştir, küçük kan akımlarını kantitatif ölçebilmesi ve hareket artefaktlarını büyük oranda engellemesi nedeniyle tiroid nodülleri içerisindeki vaskülaritenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Benzer şekilde TI-RADS evrelemesine SMI bulguları entegre edildiğinde tanısal performansın artabileceği bildirilmiştir (6). Ancak tiroid nodüllerinde SMI etkinliği hakkındaki veriler kısıtlıdır.

Çalışmamızda bu nedenle tiroid nodüllerinde konvansiyonel sonografik görüntülemeyle birlikte elastografi ve SMI yöntemlerinin tanısal performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Metabolizmanın düzenleyicisi olan tiroid bezi en büyük endokrin organlardan birisidir. Tiroid bezini etkileyen benign veya malign hastalıklar önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Yetişkinlerin klinik incelemede %4-8'inde tiroid nodülleri saptanmaktadır, bu oran USG incelemede %10-41'e, otopsi incelemelerinde %50'ye çıkmaktadır. Yaşla birlikte artış gösteren tiroid nodülleri 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde daha çok malign olma eğilimindedir (7). Tiroid nodüllerinin biyopsi serilerinde %9,2-13'ü malign olarak bildirilmektedir, malign lezyonlar içerisinde en sık izlenen ise papiller karsinomadır (8).

Klinik incelemede boyunda kitle palpe edildiğinde, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik olduğunda, sintigrafi veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi diğer görüntüleme yöntemlerinde insidental bulgular izlendiğinde, hastanın daha önce boyun bölgesine radyasyon alması veya multipl endokrin neoplazi tip II gibi malignite risk faktörleri olması durumunda USG ile tiroid bezinin değerlendirilmesi istenmektedir (7).

Tiroid hastalıklarının gösterilmesinde ve tanınmasında USG maliyet-etkin, güvenilir, tekrarlanabilir ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Çoğu tiroid hastalığının USG incelemede patognomonik özellikleri bulunmaktadır. USG malign tiroid hastalıklarının benign lezyonlardan ayrılmasında ve nodüllerin USG rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması açısından yardımcıdır (9).

I. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri tiroid bezinin içindeki tiroid bezinden ayrı lezyonlardır ve radyolojik olarak tiroid parankiminden ayrılmaktadır (10). Tiroid nodüllerin tanısı ve sıklığı gelişen tanısal yöntemlerle birlikte giderek artış göstermektedir. Genel popülasyonda tiroid nodüllerinin sık görülmesine rağmen, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesindeki temel amaç klinik olarak anlamlı olan nodüllerin tanımlanmasıdır. Klinik açıdan anlamlı nodüller arasında malign nodüller (yaklaşık %10), kompresif semptomlara yol açanlar (yaklaşık %5) ve tiroid disfonksiyonuna yol açanlar (yaklaşık %5) yer

almaktadır. Tiroid nodüllerinin %90'ı benign özelliindedir ve büyük çoğunluğu asemptomatik seyretmektedir (10,11).

I.A. Epidemiyoloji

İyot eksikliği olmayan bölgelerde yaş ve cinsiyete bağılı olarak fizik muayene ile tiroid nodüllerinin izlenme sıklığı yaklaşık %5'tir (12). Ancak, klinisyenler tiroid nodülleri için çok sayıda hastayı konsülte etmektedir, genel popülasyonun yaklaşık %68'i tiroid nodülleri için konsülte edilmektedir. Bu farklılıkta tiroidle ilişkisiz tanısal görüntülemelerde rastgele saptanan asemptomatik nodüllerin (tiroid insidentaloma) etkisi büyüktür. Tiroid nodüllerinin prevalansı ve multinodülerite oranı ileri yaş, kadın cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile birlikte artmaktadır (13,14).

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %10'unda malignite riski izlenmektedir. Bu oran USG, BT veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) insidental saptanan lezyonlarda %5-13 arasında değişmektedir (15). PET görüntülemeye fokal tutulum olması ve maksimum standart tutulum miktarının artması durumunda malignite riski %55'e kadar artmaktadır (16). Malign tiroid nodülleri için risk faktörleri arasında çocukluk çağında radyoterapi öyküsü (başlıca boyun ve kafa bölgesine veya tüm vücut), çocukluk ve adölesan çağda radyasyon serpinisine maruz kalma, multipl endokrin neoplazi tip II, ailesel adenomatöz polipozis veya tiroid kanseri açısında aile öyküsü olması, hızlı büyüyen nodül ve ses kısıklığı olması yer almaktadır (17-19). Bununla birlikte tirotropin seviyeleri, tiroid otoantikörleri ve metabolik sendromları için malignite riski açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (11).

Asemptomatik bireylerde tarama programlarının etkinliğini değerlendiren "US Preventive Services Task Force (USPSTF)" yararları zararlarından daha az olduğu için hastalık semptom ve bulguları olmayan bireylerin tiroid kanseri açısından taranmasını önermemektedir (20). Ancak risk faktörleri olan bireylerde bu öneri geçerli değildir. Boyun radyasyonu veya ailesel non-medüller tiroid kanseri (ailede üçten fazla etkilenen birey varlığı, Cowden hastalığı, ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi gibi genetik sendromlar) öyküsü olanların taranması malignitelerin daha erken

saptanmasını sağlayabilir, ancak morbidite ve mortalitenin azalacağı hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır (10).

I.B. Klinik Değerlendirme

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tiroid nodülü veya tiroid büyümesinin semptomları içerisinde globus hissi (boğazda yabancı bir cisim varlığı hissi), disfaji, yutma şikayetleri (staz, odinofaji vb.), dispne, disfoni veya ses kısıklığı ve ağrı (nodül büyüklüğündeki akut artış veya nodül içine kanama durumunda) (11).

Tiroid nodülüne bağlı semptomlar büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlıdır. Globus hissinin nodül büyüklüğü 3 cm üzerinde olduğunda ve trakeaya yakın yerleşimli olduğunda (isthmus nodüllerinde paraisthmus nodüllerinden daha fazla) görülme ihtimali daha yüksektir (21). Hipotiroidizm veya tiroid nodülü olan hastalarda yutma şikayetleri yüksek oranda izlenmektedir. Ancak sol lobda posteriora doğru uzanım gösteren ve servikal özefagusu dışarıdan bası yapan nodüller yutma şikayetlerine neden olabilir (22). Fizik muayenede görünür nodüllerin inspeksiyonu, tiroidin ve servikal lenf nodlarının palpasyonu yapılabilir, sert veya yumuşak nodül varlığı aranabilir. Tablo-1'de palpe edilebilir anterior boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı verilmiştir. Sert, fikse ve hızlı büyüyen kitlelerin hızlı bir şekilde kapsamlı değerlendirilmesi gerekmektedir (23). Çoğu tiroid nodülü büyüklüğü nedeniyle palpe edilemez özellikte olması, nodüllerin bezin posterior lokalizasyonunda bulunması ve nodüllerin tiroid bezine benzemesi nedeniyle fizik muayene sıklıkla normaldir (24).

Tablo-1: Anterior boyun kitlelerinde ayırıcı tanı

Konjenital durumlar (brankiyal kleft kistleri, kistik higroma, tiroglossal duktus kisti)
İnflamatuvar/enfeksiyöz hastalıklar (lenfadenopati, sialadenit, boyun absesi, tüberküloz, Bartonella lenfadeniti)
Travma
Tiroid Nodülü
Diğer maligniteler

I.C. Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid nodülü olan hastaların ilk değerlendirmesi sırasında serum tirotropin seviyesi ölçülmelidir. Serum tirotropin seviyesi normal olmadığında serbest tiroksin ve total veya serbest triiyodotironin seviyesi ölçülmelidir. Bu şekilde özellikle hiperfonksiyon gösteren nodüller tanınabilir (tüm nodüllerin <5'i). Serum tirotropin seviyesi referans aralığından daha yüksek olduğunda, serbest tiroksin ve antitiroid peroksidaz antikoru ölçülerek tiroid hipofonksiyon derecesi ve Hashimoto gibi otoimmün tiroid hastalıkları tanımlanmalıdır (10,24).

Serum tiroglobulin seviyesinin rutin değerlendirmesi önerilmemektedir. Yüksek tiroglobulin seviyesinin malignite riskinde etkili olduğu hakkında az sayıda kanıt olmasına rağmen, tiroglobulin seviyesi birçok benign tiroid hastalığında yükselebilir. Bu nedenle testin tiroid maligniteleri açısından hassasiyeti düşüktür (10,11).

Medüller tiroid kanseri için bir serum belirteci olan kalsitonin tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilmektedir. Son rehberlerde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde serum kalsitonin seviyesinin ölçülmesi hakkında bir öneri bulunmamaktadır. Ancak kalsitonin seviyesinin rutin değerlendirilmesi medüller tiroid kanserinin erken evrede saptanmasını sağlayabilir, ancak erken tanının tiroid kanserine spesifik mortalite üzerindeki olumlu etkisi net olarak gösterilememiştir (10). Diğer taraftan testin performansı, spesifitesi ve maliyet etkinliği optimal değildir (25). Kalsitonin

seviyesinin 100 pg/mL üzerinde olması medüller tiroid kanseri için %60 sensitivite, %100 spesifite göstermektedir (26).

I.D. Sitoloji

Tiroid nodüllerin tanısında altın standart yöntem İİAB'dir (10). İİAB basit, güvenilir ve güvenli bir yöntemdir. Nodül palpe edilemediğinde veya kistik özellikte olduğunda, İİAB en iyi USG rehberliğinde yapılmaktadır. Tiroid nodüllerinin sitolojik sonuçları dünyanın çoğu yerinde kullanılan 2017 yılında güncellenen "Bethesda Sınıflama Sistemi" kullanılarak raporlanmaktadır (27). Bu sınıflama sistemi Tablo-2'de verilmiştir. Bu sınıflamaya göre kategori 1; tanısız olmayan, kategori 2; benign, kategori 5 ve 6 ise malign veya malign lezyon şüphesi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Klinisyenler arasında sitolojik yorumlama açısından farklılık olmasına rağmen, Bethesda kategori 2, 5 ve 6 için oldukça yüksek negatif prediktif değer (kategori 2 için %96,3) ve pozitif prediktif değer (kategori 5 için pozitif prediktif değer %75,2, kategori 6 için %98,6) bildirilmiştir (28). Ancak tüm biyopsilerin %20-30'unu oluşturan kategori 3 ve 4 sıklıkla karar verilemeyen yorumlamalar olup genellikle ek değerlendirme gerektirmektedir. Bu kategorilerde malignite riski %10-40 arasında değişmektedir. Birleşik Devletler'deki en yaygın yaklaşım, kategori 2'deki çoğu nodülün benign olması nedeniyle cerrahiden kaçınmaktır (29-31). Bu evrelerde kanser tanımlandığında çoğu zaman agresif olmayan özellikte olduğu izlenmektedir. Bu evrelerde papiller tiroid kanserinin agresif varyantı nadiren bulunmaktadır, papiller tiroid kanserlerinin %90'ı kategori 5 ve 6'da sınıflandırılmaktadır (32). Benzer şekilde bu evrelerde foliküler karsinom sıklığı da oldukça düşüktür (33).

I.E. Moleküler Testler

İİAB spesimenlerinin karar verilemeyen tiroid nodüllerinde moleküler testleri giderek daha çok kabul görmektedir (34). Mutasyonlar sıklıkla hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda görevli olan mitogen-activated protein kinaz (MAPK) proteinlerini kodlayan genlerde izlenmektedir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %40'unda, kötü diferansiye karsinomların %33'ünde, anaplastik kanserlerin %45'inde BRAF gen mutasyonu görülmektedir (35).

Tablo-2: Tiroid sitopatolojisinin raporlanmasında Bethesda Sistemi

Tanısal kategori	Malignite riski (%)	Yaklaşım ^a
Kategori 1: Tanısal olmayan Sadece kistik sıvı Aselüler spesimen Artefakt	0-5 ^b	USG rehberliğinde İİAB tekrarı
Kategori 2: Benign Benign foliküler nodül (adenomatoid, kolloid nodül vb) Kronik lenfosittik (hashimoto) tiroiditi Granülomatöz (subakut) tiroidit	0-3 ^c	Klinik ve sonografik takip ^c
Kategori 3: Önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon Fokal nükleer atipi Hurthle hücre hakimiyeti Hiposelüler spesimende mikrofoliküler patern	10-30 ^d	İİAB, moleküler test tekrar veya lobektomi
Kategori 4: Foliküler neoplazm veya Foliküler neoplazm şüphesi^f Mikrofolikül şeklinde dizilmiş foliküler hücre topluluğu	25-40 ^e	Moleküler test veya lobektomi
Kategori 5: Malignite şüphesi Papiller tiroid karsinom şüphesi Medüller tiroid karsinom şüphesi Metastatik karsinom şüphesi Lenfoma şüphesi	50-75	Total tiroidektomi veya lobektomi ^{g,h}
Kategori 6: Malign Papiller tiroid karsinomu Kötü diferansiye karsinom Medüller tiroid karsinomu Andiferansiye (anaplastik) karsinoma Skuamoz hücreli karsinom Mikst özellikte karsinom	97-99	Total tiroidektomi ^{h,i}

^a Gerçek yaklaşım İİAB haricinde klinik, sonografik vb faktörlere bağlı olabilir

^b Malignite riski nodülün tipi ve yapısına bağlı olarak değişebilir. Solid nodüllerin tanısal olmayan aspiratlarında malignite riski daha yüksektir

^c Biyopsi yapılan nodül ve cerrahi patoloji takibi arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalardan elde edilmiştir.

^d Büyük meta-analizler sonucunda derlenmiştir

^e Büyük meta-analizler sonucunda derlenmiştir

^f Onkositik özellik gösteren foliküler neoplazmlar dahil edilmiştir

^g Cerrahi yönteminin belirlenmesi için moleküler analizleri öneren çalışmalar mevcuttur

^h Metastatik tümör şüphesi veya metastatik tümöre işaret eden malign yorumlama durumunda cerrahi endike olmayabilir.

ⁱ Lobektomi estratiroidal uzanım, klinik veya radyolojik lenfadenopati gibi diğer özelliklerin eşlik etmediği 4 cm altındaki papiller tiroid kanserleri için uygundur

Papiller karsinomun bazı türlerinde (%13), foliküler karsinomda (%40-50) ve benign foliküler adenomlarda (%20-40) RAS gen ailesi mutasyonları izlenmektedir (35). Moleküler test stratejilerinden en yaygın olanları mutasyon analizi ve gen ekspresyon analizidir. Bu yöntemlerde İİAB ile elde edilen spesimen kullanılmaktadır. Mutasyon analizinde tiroid foliküler hücrelerinin DNA'sı izole edilmekte ve BRAF, RAS, TERT ve TP53 gibi muhtemel mutasyonlar için gen sekansı yapılmaktadır (36). İkinci yöntem olan gen ekspresyon analizi, 142 genlik bir panelde belirli genlerin ekspresyonunu analiz etmek için özel bir algoritma kullanır. Sonuçlar benign veya şüpheli malign şeklinde sınıflandırılır (malign tercih edilmez). Bu yöntem cerrahi gerektirmeyecek nodüllerin tanımlanması için tercih edilmektedir. On iki çalışmanın ve 1303 nodülün değerlendirildiği bir çalışmada negatif prediktif değeri %92 olduğu ifade edilirken, malign lezyon prevalansı %31 bildirilmiştir (37). Moleküler test yönteminin en büyük sınırlılığı maliyetinin yüksek olmasıdır (11).

I.F. Tiroid Nodüllerinin Yönetimi

Saptanan tiroid nodüllerinin %90'dan fazlası USG incelemede malign özellikte olmaması veya sitolojik incelemede benign olarak değerlendirilmesi nedeniyle klinik açıdan önemli değildir (38). Büyüklüğü en az 1 cm olan 2000'den fazla nodülün değerlendirildiği bir çalışmada, nodüllerin %58'i benign veya malignite açısından düşük riskli olarak raporlanmıştır (39). Sitolojik açıdan benign lezyonların sıklığı ise %39-73 arasında bildirilmiştir (28). Beş yıl hasta takibi olan, 992 hastanın ve 1597 benign karakterde nodülün incelendiği çalışmada, nodüllerin %85'inin büyüme göstermediği izlenmiştir (40). Büyüme izlenen nodüllerde ise beş yıllık ortalama büyüme miktarı 5mm olduğu ifade edilmiştir. Hasta yaşının genç olması, ilk nodül çapının büyük olması ve birden çok nodül olmasının nodülün büyümesinde belirleyici olduğu görülmüştür.

Sonografik paterne göre belirlenen malignite riski İİAB ihtiyacını, hasta takibini ve sıklığını belirlemektedir. Tiroid biyopsilerinin yalancı negatif oranları oldukça düşüktür (<%3) (41). Ancak sonografik özellikleri yüksek derecede şüpheli olan, sitolojik olarak benign izlenen nodüllerde yalancı negatiflik oranı yüksek bildirildiği için 12 ay içerisinde tekrar İİAB yapılması önerilmektedir

(10). Kwak ve ark'ının çalışmasında sitolojik olarak benign olan 1343 nodül değerlendirilmiştir. Sonografik olarak şüpheli lezyonlarda malignite oranı %20 izlenirken, sitolojik ve sonografik olarak benign lezyonlarda bu oran %0,6 bulunmuştur (41). Sonografik ve sitolojik olarak benign olan lezyonların daha önce anlamlı değişme izlenmediği için en erken 24 ay sonra değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu süre düşük-orta riskli nodüller için 12-24 ay olmalıdır. Nodül çapındaki minimal klinik olarak anlamlı değişme en az iki farklı çapta 2mm'den az olmamak şartıyla %20 artış olmasıdır, bu değer nodül volümünün %50 artışı anlamına gelmektedir (10).

İki benign sitoloji sonucundan sonra malignite riski sonografik görüntüden bağımsız şekilde neredeyse sıfıra inmektedir. Bu hastalar düzenli takip edilmeyebilir. Sonografik özellikleri ve büyüklüğü nedeniyle İİAB kriterlerini karşılamayan 1 cm'den büyük tiroid nodüllerinde, sonografik değerlendirme yüksek riskli nodüllerde 6-12 ay sonra, düşük-orta riskli nodüllerde 12-24 ay sonra tekrar yapılabilir. Nodüllerin tedavisinde tirotropin süprese edici tedavi önerilmemektedir (10,24).

Tiroid lobektomisi komplikasyonlarının düşük olmasının yanında histolojik tanı ve tümörün çıkarılmasını sağlamaktadır. Lobektominin komplikasyonları total tiroidektomiye benzerdir. Total tiroidektominin komplikasyonları arasında reküren laringeal sinir hasarı (yaklaşık %2,5), hipokalsemi (%8,1) ve hemoraji yer almaktadır (42). Lobektomi sonrasında kalan tiroid dokusunun çıkarılması için tekrar cerrahi gerekebilir (10). Sitolojik açıdan şüpheli veya malign lezyonlar (Bethesda kategori 5,6) genellikle cerrahiye sevk edilmektedir. Küçük intratiroidal tümörler (< 1cm) cerrahi yapılmaksızın sonografik olarak takip edilebilir (43). 4 cm'in altındaki Bethesda kategori 5 ve 6 tümörlerde lobektomi ve total tiroidektomi uygun yaklaşımlardır. 4 cm'den büyük olduğunda, klinik ve radyolojik olarak ekstratiroidal uzanım gösterenler, lenf nodu ve uzak metastaz izlenenlerde tercih edilmesi gereken yöntem total tiroidektomidir (44).

II. Tiroid Maligniteleri

İİAB veya histolojik olarak tanı koyulan tiroid maligniteleri dört ana kategoride değerlendirilmektedir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %70-80'ini

papiller tiroid karsinomu oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomu yavaş büyüme eğilimindedir ve metastaz potansiyeli düşüktür, bu nedenle en az agresif tiroid kanser tipidir. Multifokal papiller ve foliküler komponenti olan adenokarsinom alanlarından oluşmaktadır (45).

Foliküler tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomundan daha agresiftir. İyot eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Foliküler karsinomun bir varyantı olan Hurtle hücreli karsinom foliküler karsinom gibi tedavi edilmektedir (46).

Tiroidal olmayan hücrelerden kaynaklanan (C hücreleri) medüller tiroid karsinomu tiroid malignitelerinin %5'den az bir kısmını oluşturmaktadır. Sıklıkla multiple endokrin neoplazi tip II ile ilişkilidir. Medüller karsinom aşırı miktarda kalsitonin üretmektedir, kalsitonin bu nedenle tümör belirteci olarak kullanılabilir (47).

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan anaplastik tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin en agresif türüdür. Lenf nodlarında ve uzak lokasyonlara hızlı metastaz yapabilmektedir (48). Bu ana dört kanser türü haricinde lenfoma ve varyantları nadiren izlenebilmektedir. Klinik olarak tiroid maligniteleri ikiye ayrılmaktadır:

- İyi diferansiye tümörler: Papiller ve foliküler karsinomları
- Kötü diferansiye tümörler: Medüller ve anaplastik karsinomları

Tiroid karsinomu tanısından sonra preoperatif evreleme yapılması hastaların prognozu ve tedavi süreciyle ilişkili olduğu için önemlidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin %50'den fazlası primer tümör büyüklüğünden bağımsız olarak servikal lenf nodu tutulumu yapmaktadır. Bu nedenle servikal lenf nodlarının ve diğer tiroid lobunun boyun USG ile değerlendirilmesi önemlidir. Lenf nodu metastazları ultrason rehberliğinde yapılan İİAB ile tanınabilir (46).

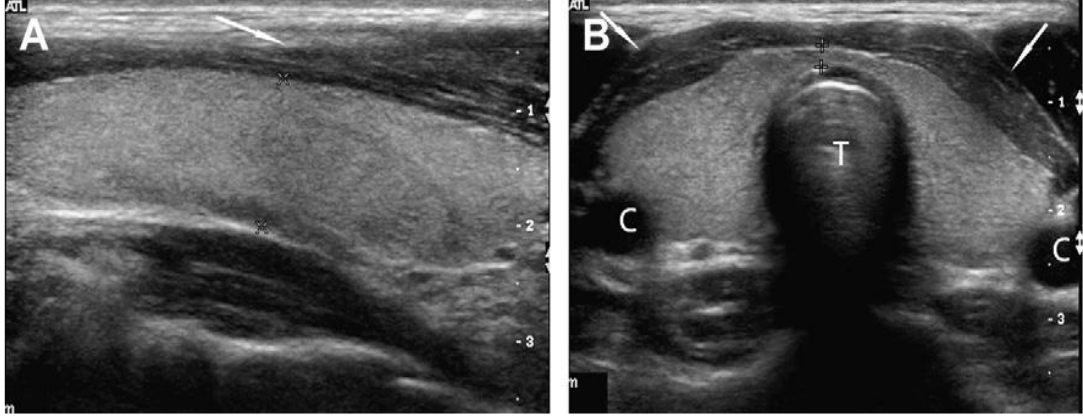
“American Joint Committee on Cancer” tarafından tiroid kanserlerinin Tumor, Nod, Metastaz (TNM) sınıflamasıyla değerlendirilmesini önermektedir. Ek olarak TNM sınıflaması içerisinde tiroid kanserleri k her malignite için ayrı ayrı evre I-IV arasında tekrar sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma Tablo-3'te gösterilmiştir (45).

III. Tiroid Nodüllerinin Sonografik Değerlendirmesi

USG tiroid bezinin değerlendirilmesinde en değerleri görüntüleme yöntemidir. Tiroid USG endikasyonları içerisinde palpe edilebilir tiroid nodülü varlığı, tiroid büyümesinden şüphelenilmesi ve insidental olarak tiroid nodüllerinin saptanması yer almaktadır. Nodüllerin saptanmasında tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir 4. Nodüllerin saptanması ve karakterizasyonunun yanında İİAB için rehberlik sağlamaktadır. Tiroid bezi hastanın boyun kalınlığına bağlı olarak 8-15 MHz yüksek frekanslı lineer transdüser kullanılarak görüntülenir. Her lobun gri skalada transvers ve sagittal görüntüleri kaydedilir. Boyun kısmı anatomik olarak büyük hastalarda 6-MHz lineer transdüser kullanımı ekstra katkı sağlayabilir. Tiroid bezinin büyüdüğü izlendiğinde konveks transdüser ile daha iyi ölçüm yapılabilir. Normal tiroid bezi homojen, orta derece gri ekojeniteye sahiptir (Şekil-1). Anatomik işaretler transvers kesitlerde daha iyi görüntülenebilir: tiroid bezi common carotid arter laterali ve trakeanın medialinde bulunmaktadır. Tiroid nodüllerinin ölçümü sagittal, transvers ve anteroposterior yönlerde yapılmalıdır (49).

Tablo-3: Tümör tiplerine göre TNM evrelerinde göre tiroid tümörlerinin kendi içerisinde klinik olarak sınıflandırılması ve tedavisi

Kanser tipi ve evresi		Tedavi
Papiller ve foliküler karsinom, hasta yaşı < 45 yaş		
Evre I	Tiroid bezine lokalize karsinom	Total tiroidektomi (tümör ≥1cm),
Evre II	Uzak yayılım olan karsinom	Lobektomi (tümör <1cm)
Papiller ve foliküler karsinom, hasta yaşı ≥ 45 yaş		
Evre I	Tiroid bezine lokalize karsinom	Total tiroidektomi (tümör ≥1cm),
Evre II	Tiroid bezine lokalize, 2 cm<tümör çapı<4cm	Lobektomi (tümör <1cm)
Evre III	Tümör çapı> 4cm ve tiroide sınırlı veya minimal tiroid dışı uzanım veya pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/delphian nodlarına sınırlı lenf nodu tutulumu	Total tiroidektomi + tutulan lenf nodlarının veya ekstratiroidal tutulumların eksizyonu, total tiroidektomi sonrası ¹³¹ I ablasyonu veya eksternal radyoterapi
Evre IV	Tiroid kapsülünün dışına boyun, servikal lenf nodları veya uzak dokulara metastaz, en sık yayılım akciğer ve kemikleredir	¹³¹ I ablasyonu veya eksternal radyoterapi, semptomatik metastazların rezeksiyonu, tiroksin ile TSH supresyonu
Medüller tiroid karsinomu		
Evre 0	Biyokimyasal provakatif testlerde açığa çıkan hastalık	Lokalize hastalıkta total
Evre I	Tümör çapı < 2cm	tiroidektomi, sonrasında
Evre II	2 cm<tümör çapı<4cm ve metastaz yoktur, veya >4 cm ve minimal ekstratiroidal uzanım vardır	radyoterapi, metastatik hastalıkta palyatif tedavi
Evre III	Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/delphian nodlarına sınırlı metastaz, tümör çapı değişken	
Evre IVA	Uzak metastaz olmadan lenf nodu tutulumunun eşlik ettiği, ancak uzak metastazın olmadığı eve (T4a)	
Evre IVB	Uzak metastaz yok, ancak ileri derecede lenf nodu tutulumu mevcut	
Evre IVC	Uzak metastaz	
Anoplastik tiroid karsinomu		
Evre IV	Tüm hastalar evre IV kabul edilir	Cerrahi: gerekirse trakeostomi; yerel alanla sınırlı ise total tiroidektomi, tümör cerrahi olarak çıkarılmazsa radyoterapi ve ¹³¹ I ablasyonu, ¹³¹ I ablasyonuna yanıt alınmazsa kemoterapi



Şekil-1: Normal tiroid bezinin sonografik görüntülenmesi

(A; Sagittal görüntüde sağ tiroid lobu homojen ve orta derecede gri ekojenite göstermektedir.

B; Transvers görüntüde her iki tiroid lobu görülmektedir. Hipoekoik görünen kas tabası anteriorda izlenmektedir (Oklar), C; karotid arter)

Sonografik incelemede tiroid nodüllü tespit edildiğinde en önemli işlemlerden birisi İİAB kararının verilmesidir. İİAB kısmen invazif olmasına rağmen hastalar üzerindeki anksiyete ve gereksiz maliyet artışı nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. Bu nedenle tiroid nodüllerinin sistematik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Tiroid nodüllerinin sonografik değerlendirilmesinde rasyonel yaklaşımda bulunmak için “American Thyroid Association (ATA)” “Society of Radiologists in Ultrasound (SRU)” ve “American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)” gibi tıp otoriteleri tarafından rehberler yayınlanmıştır. Bu rehberlerde tiroid nodülünün genişliği ve içeriğinin (solid, kompleks ve kistik) belirtilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Solid nodüller için nodülün ekojenitesi, şekli, sınırları (düzgün, nodüler), intranodüler kalsifikasyonlar ve perinodüler halo varlığı belirtilmelidir. Tablo-4’de bu sonografik kriterlerin tanısal performansı özetlenmiştir (49). Sonografik özellikler bireysel olarak malignitelerin tanısında yeterli performansta değildir. Bu nedenle tek başına kullanımları önerilmemektedir (49). Bireysel kullanımlarındaki tanısal performansın düşük olması nedeniyle çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerin başında Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) ve American Thyroid Association (ATA) sınıflamaları gelmektedir.

Tablo-4: Tiroid nodüllerinin sonografik bulgularının karşılaştırılması

Çalışma Sayı	Hipo-ekojenite				Sferik şekil/"Taller than wide" bulgusu				Spiküler kenarlar				Mikro-kalsifikasyonlar				
	Sen	Spe	PPV	NPV	Sen	Spe	PPV	NPV	Sen	Spe	PPV	NPV	Sen	Spe	PPV	NPV	
Takashima (50)	259	83	49	40	89	-	-	-	-	72	63	44	85	36	93	70	78
Kim (51)	155	26	94	68	73	33	92	67	75	55	83	60	80	55	83	60	80
Papini (52)	402	87	43	11	-	-	-	-	-	77	85	30	-	-	-	-	-
Nam-Goong (53)	317	68	53	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	85	39	-
Capelli (54)	701	79	53	15	96	84	81	32	98	48	74	16	93	73	69	20	96
Moon (55)	849	87	58	61	86	40	91	77	67	48	91	81	71	44	91	78	69

*Sen; Sensitivite, Spe; spesifite, PPV; pozitif prediktif değer, NPV; negatif prediktif değer P; palpe edilebilen, NonP; palpe edilemeyen

TI-RADS sınıflaması için bireysel sonografik özelliklerden daha başarılı olduğu, tiroid malignitelerini benign lezyonlardan ayırmada daha üstün olduğu ifade edilmiştir (56). TI-RADS sınıflamasının tanısal performansı beş binin üzerinde nodülde incelenmiştir, sonuçlar Tablo-5'de gösterilmiştir (56).

Tablo-5: TI-RADS sınıflamasının tanısal performansı

Performans parametresi	Katılımcı sayısı (Nodül sayısı)	Median (%)	Min-max değerler (%)
Sensitivite	4346 katılımcı (5360 nodül)	90	70,6 – 97,4
Spesifite	4346 katılımcı (5360 nodül)	57,4	29,3-90,4
PPV	4484 katılımcı (5632 nodül)	49,0	23,3 – 64,3
NPV	4346 katılımcı (5360 nodül)	91,0	87,1 – 99,0

*Sen; Sensitivite, Spe; spesifite, PPV; pozitif prediktif değer, NPV; negatif prediktif değer

American college of Radiology tarafından önerilen TI-RADS sınıflaması Şekil-2'de gösterilmiştir.

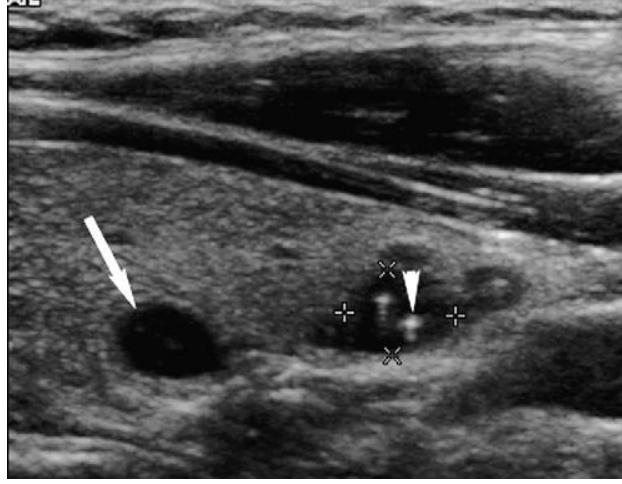
Tablo-6: Tiroid nodüllerinde ATA sınıflaması

Risk sınıfı	Nodül özelliği	Öneri
Yüksek risk (<i>Malignite riski %70-90</i>)	Hipoekoik solid nodül + şüpheli özelliklerden biri veya daha fazlası	1 cm'in üzerinde ise İİAB 1 cm'in altında lenf nodu veya uzak metastaz yoksa takip
Orta risk (<i>Malignite riski %10-20</i>)	Hipoekoik solid nodül	1 cm'in üzerinde ise İİAB
Düşük risk (<i>Malignite riski %5-10</i>)	İzoekoik veya hiperekoik solid nodül veya kistik nodülde izo/hipoekoik solid komponent varlığı	1,5 cm'in üzerinde ise İİAB
Çok düşük risk (<i>Malignite riski <%3</i>)	Spongiyiform nodül veya diğer sınıflara girmeyen kistik nodül	2 cm'in üzerinde ise İİAB
Benign (<i>Malignite riski <%1</i>)	Saf kistik nodül	Semptomatik ise aspirasyon

*ATA sınıflamasında bildirilen şüpheli özellikler nodülde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül ön-arka çapının mediolateral çapından büyük olması, nodül konturunda düzensizlik varlığı, nodülü çevreleyen ve yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği parçalı yumurta kabuğu tarzında kaba kalsifikasyon varlığı ve nodülün tiroid dışına uzanım göstermesidir

III.A. Nodül İçeriği

Yüksek çözünürlüklü yüksek frekanslı transdüser kullanımından önce USG'nin kistik ve solid nodüllerin ayırımındaki etkinliği sınırlıydı. Yüksek frekanslı transdüser kullanımı ile bu ayırım daha kolay yapılmaktadır. Tamamen kistik nodüller anekoik görüntülenmektedir. Bu nodüller çoğunlukla benigndir, sıklıkla kolloid kistlerdir. Bazı kolloid kistlerde posterior yansıma ve kuyruklu yıldız artefaktına neden olan ekojenik odaklar bulunabilir (Şekil-3) (49).



Şekil-3: Kuyruklu yıldız görüntüsü olan kolloid kist görüntüsü

(33 yaşında kadın hasta, sağ tiroid lobunun sagital görüntülemesinde kaliperler arasında, kuyruklu yıldız artefaktıyla birlikte 2 ekojenik odağı olan 7mm'lik kistik nodül görülmektedir [küçük ok]. Benign olan bu lezyonun yanında saf kistik nodül izlenmektedir [büyük ok])

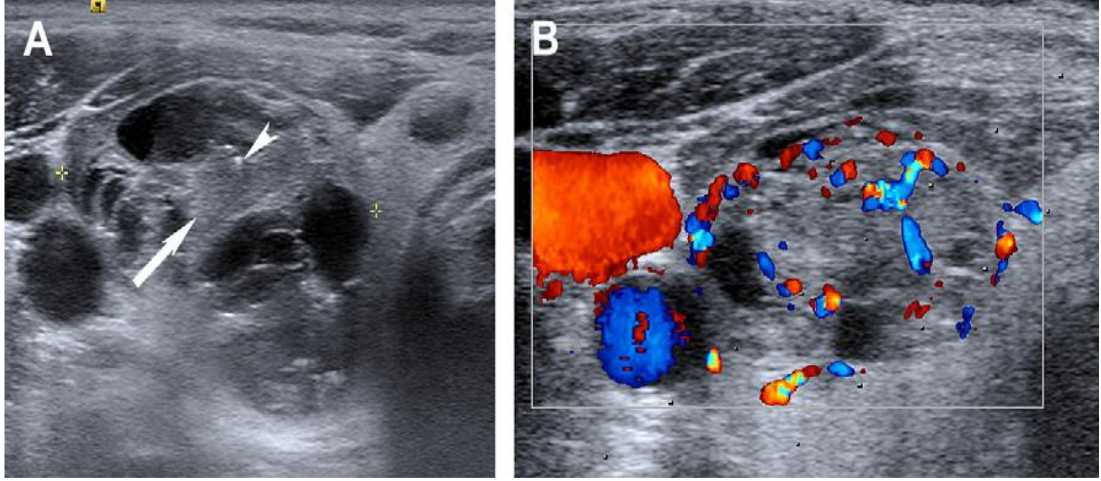
Kistik nodüller şerit benzeri veya bal peteği görünümü veren ince septalarla ayrılmış çok sayıda küçük kistten oluşabilir (Şekil-4). Bu görüntü paterni benign hiperplastik nodüllerle güçlü bir korelasyon gösterir ("Beni yalnız bırak" lezyonu). Sonuç olarak, kuyruklu yıldızın eşlik ettiği veya etmediği saf kistik nodüllerde ve bal peteği görünümü olan kistik nodüllerde İİAB gerekli değildir (49,58).



Şekil-4: Bal peteği paterni olan kistik nodül

(Hiperparatiroidizmi olan 54 yaşında akdın hasta, sağ tiroid lobunun transvers görüntüsünde ince ekojenik septayal ayrılan multipl küçük kistlerden oluşan 9 mm'lik nodül izlenmektedir, bal peteği görünümü benign hiperpalstik nodüllerle ilişkilidir)

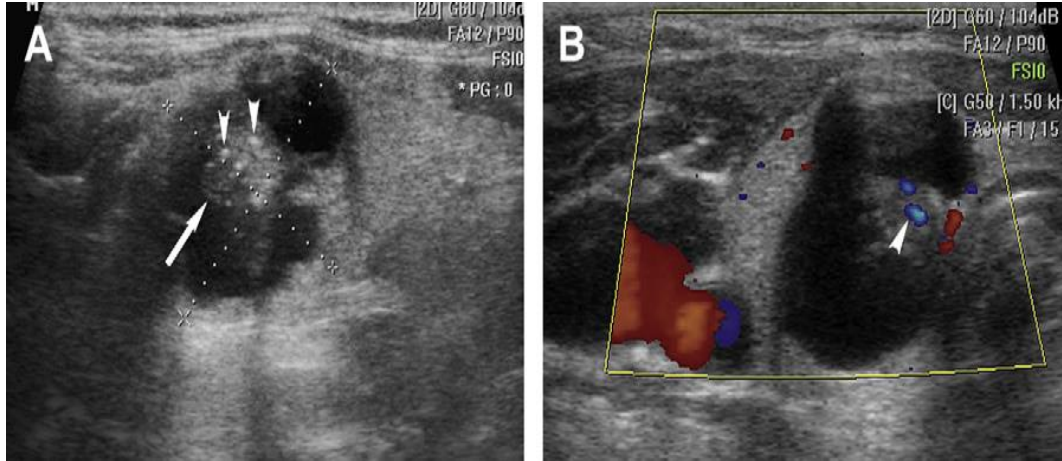
Ancak çoğu kistik tiroid nodülünün solid görünüm veren komponenti mevcuttur. Kistik papiller kanser endişesi nedeniyle sıklıkla İİAB yapılan bu kompleks nodüllerin altında yatan neden sıklıkla dejenere kolloid nodüldür (Şekil-5). Bu nodüller avasküler debris ve fibrozis içermesi nedeniyle İİAB için yeterli sayıda foliküler hücre vermezler ve bu nedenle İİAB ile tanınamayabilirler (58-60). Kistik nodülün içerisindeki solid alanın nadiren papiller tiroid kanseri olabileceği için dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir (Yaklaşık %2,5).



Şekil-5: Kompleks kistik nodül

(49 yaşında kadın hasta, sağ tiroid lobunun transvers görüntüsünde kaliperlerin arasında 3.5 cm'lik kompleks kistik nodül izlenmektedir. Nodül septalı kistik ve solid görünümündedir [büyük ok]. Kuyruklu yıldız artefaktıyla birlikte ekojenik fokus dikkat çekmektedir [küçük ok]. B'deki görüntüde, Doppler incelemede solid komponentteki vaskülarite izlenmektedir. USG rehberliğindeki İİAB ile adenomatöz nodül tanısı koyulmuştur)

Hatabu ve ark'ının çalışmasında “kist içerisinde mikrokalsifikasyonlarla birlikte solid komponentin olması” kalsifiye kistik nodül şeklinde tanımlanmış ve papiller tiroid kanserine spesifik olduğu belirtilmiştir (Şekil-6). Bu alanlardan İİAB yapılması gerekmektedir (61).

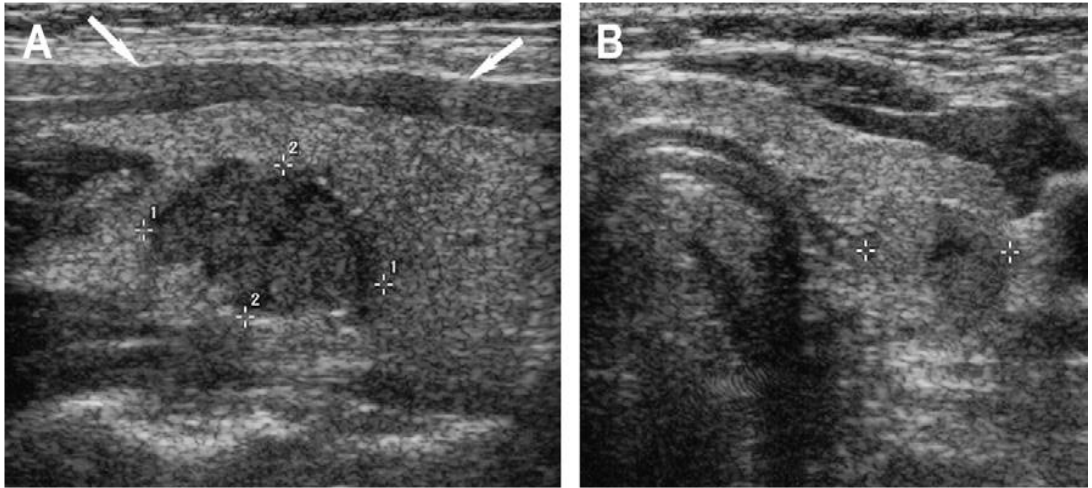


Şekil-6: Kistik görünüm veren papiller tiroid kansinomu

(Boynun sağ tarafında şişme olan 51 yaşında kadın hasta. A; sağ tiroid lobunun sagittal görüntülemesinde kaliperlerin arasında 2 cm'lik kompleks kistik nodül izlenmektedir. Küçük mikrokalsifikasyonları olan [küçük ok], küçük ekojenik odaklara sahip büyük solid komponent dikkat çekmektedir [büyük ok]. Solid komponent İİAB sırasında hedef alan olmalıdır. B; sağ tiroid lobunun Doppler incelemesinin transvers görüntüsünde solid komponentin vaskülaritesi görülmektedir [küçük ok]. USG rehberliğindeki İİAB ile papiller tiroid kansinomu tanısı koyulmuştur)

III.B. Ekojenite

Solid nodüllerin ekojenitesi nodüllerin analiz edilmesinde dikkat edilmesi gereken diğer bir kriterdir. Nodülün ekojenitesi etrafındaki tiroid parankimi ve kas dokusuyla karşılaştırılmalıdır (Şekil-7). Bu inceleme sonucunda nodül izoekoik (tiroid parankimi ile aynı gri tonda), hipoeoik (tiroid parankiminden daha koyu) veya belirgin hipoeoik (çevre kas dokudan daha koyu) şeklinde tanımlanabilir. Hipoeoik ve belirgin hipoeoik nodüller şüpheli olarak tanımlanır ve İİAB uygulanabilir. Yapılan bir çalışmada malign nodüllerin %26,5'inin belirgin hipoeoik olduğu ifade edilmiştir (51). Bu oran benign nodüllerde %5,6 olarak bildirilmiştir. Bu nodüllerin altında yatan patoloji genellikle papiller tiroid karsinomudur. Papiller tiroid karsinomunun yoğun sellülerite göstermesi nedeniyle ses dalgalarına karşı az geçirgen olması nedeniyle hipoeoik görüntü elde edildiği ileri sürülmektedir. Foliküler neoplazmlar (benign adenom veya foliküler karsinom) kolloid ve mikروفoliküler yapıda olabilir ve genellikle ekojeniktir veya mikst ekojenite gösterir. Patolojik olarak kapsül içerisindedir, bu nedenle sonografik incelemede etraf tiroid parankiminden keskin sınırlarla ayrılmaktadır (58).



Şekil-7: Papiller tiroid karsinomu ve adenomatoid nodül

(37 yaşında kadın hasta, A; sağ tiroid lobunun sagittal görüntüsünde kaliperler arasında 1.6 cm çapında hipoeoik nodül izlenmektedir. Nodül etrafındaki kas dokusundan (oklar) daha hipoeoiktir ve kenarları spiküler özelliğindedir. Papiller tiroid kanseri İİAB ile koyulmuştur. B; sol tiroid lobunun transvers görüntüsünde kaliperlerin arasında tiroid bezine neredeyse izoekoik 1 cm'lik nodül izlenmektedir. İİAB ile adenomatoid nodül tanısı koyulmuştur)

III.C. Şekil

Nodül uzunluğunun fazla olması geniş olmasına kıyasla maligniteye daha spesifik olduğu bildirilmiştir (51,54). Sferik şekle sahip nodüller (anteroposterior aksın transvers aksa oranı $>1,5$) için kanser riski %18 ifade edilmiştir (62). Tam tersine anteroposterior aksın transvers aksa oranının 2,5'den fazla olması malignite için %100 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Kanserlerin oksijen kaynaklarını arttırmak için doku planlarına doğru büyüme gösterdiği ve sferik şekle sahip olduğu, bununla birlikte benign lezyonların tiroid parankiminde değişikliğe yol açmadığı düşünülmektedir (49).

III.D. Sınır

Spiküler ve nodüler sınırlar malignite açısından daha riskli bulunmuştur (Şekil-6). Kapsüle olmayan veya kötü kapsüle olan papiller tiroid karsinomu çevre tiroid dokusunu işgal etmektedir. Tiroid kanserlerinin %48,3'ünün spiküler sınırlı olduğu, %32,5'inin düzgün sınırlı olduğu, benign lezyonların ise %75,9'unun düzgün sınırlı olduğu, sadece %8,2'inin spiküler sınırlara sahip olduğu ifade edilmiştir (55). Solid nodülün kenarında akustik gölgelenmenin olması İİAB ile değerlendirmeyi gerektiren şüpheli bir bulgudur (58).

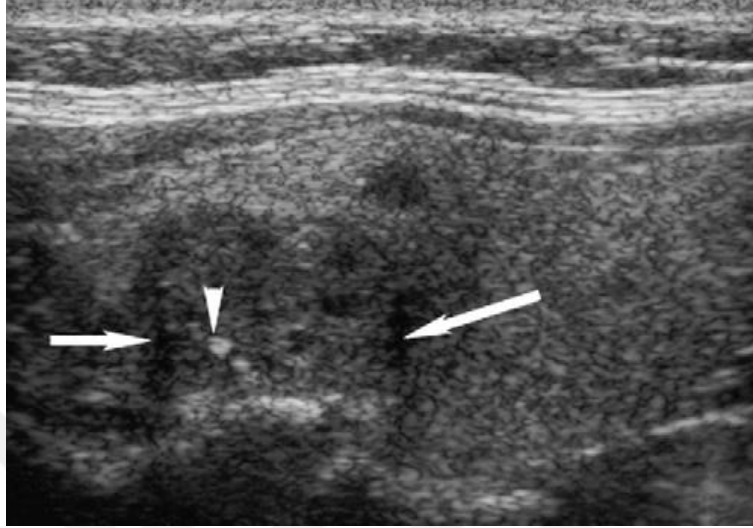
III.E. Perinodüler Halo

Bazı tiroid nodülleri hipoeoik bir halo ile çevrelenmiştir. Önceleri bu hipoeoik halkanın tiroid parankiminin yavaş büyümenin etkisiyle komprese olmasından kaynaklandığı düşünülmekteydi, bu nedenle benign kabul edilmekteydi, ancak histoloji çalışmalarında foliküler adenom ve karsinomların iyi şekilde kapsüle olduğu ve kenarları seçilebilen ince bir hipoeoik halkaya neden olduğu ifade edilmiştir (63). Bu nedenle halo varlığının benign bir sürece işarete eden sonografik bir kriter olmadığı söylenebilir (12).

III.F. Kalsifikasyon

Tiroid nodüllerinin yaklaşık üçte birinde kalsifikasyon izlenmektedir. Mikrokalsifikasyonlar 2 mm'den küçük noktasal ekojenik odaklar şeklinde tanımlanmaktadır. Küçük çapları nedeniyle akustik gölgelenmeye neden olmamaktadır. Mikrokalsifikasyonların papiller tiroid karsinomunda sıkça izlenen psammoma cismi ve kalsifiye laminalı odakları temsil ettiği düşünülmektedir. Solid bir nodülde mikrokalsifikasyon varlığının malignite için

yüksek sensitivite (%91,3-96,3) ve pozitif prediktif değer gösterdiği (%74,8) ifade edilirken, sensitivitesi oldukça düşük seviyede bildirilmiştir (%29-51,4) (Şekil-8) (49).



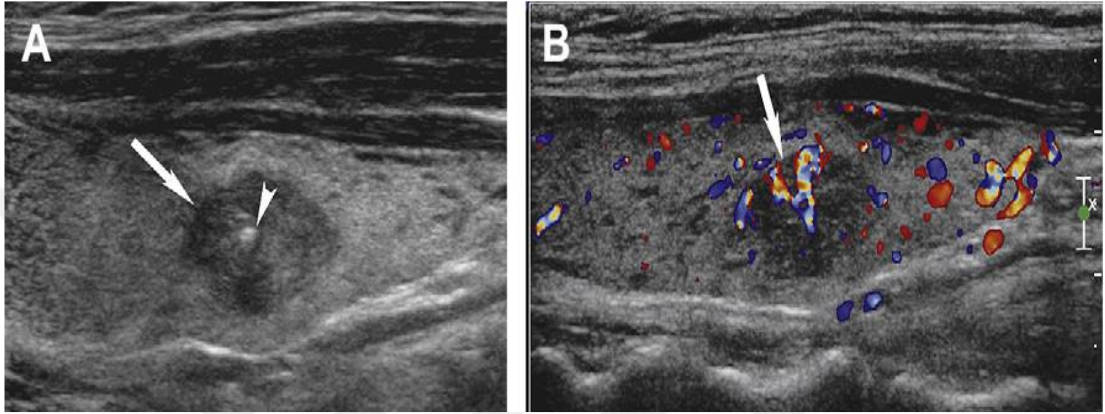
Şekil-8: Papiller tiroid karsinomunda mikrokalsifikasyon odakları (52 yaşında kadın hasta. Sağ tiroid lobunun sagittal görüntüsünde iyi sınırlı hipoekoik nodül görülmektedir. Nodül birkaç adet mikrokalsifikasyon içermektedir (küçük ok). Nodülün kenarında akustik gölgelenme dikkat çekmektedir, gölge kırılması malignitenin göstergesi olabilir)

Tiroid nodülünün içerisindeki dejenerasyon ve nekroz alanları daha büyük kaba kalsifikasyonlara neden olur. USG'de bu kalsifikasyonlar distal akustik gölgelenmesi olan ekojenik fokuslar şeklinde izlenir. Büyük kalsifikasyonlar hem benign hem de malign lezyonlarda görülebilir. En sık uzun süreli medüller tiroid karsinomunda izlenmektedir. Bu nedenle hipoekoik solid lezyonlardaki kaba büyük kalsifikasyonların varlığı İİAB gerektirmektedir (58).

III.G. Vaskülarite

Renkli ve power Doppler USG ile nodüler vaskülarite gösterilerek solid nodülün karakterizasyonu hakkında kullanışlı bilgiler elde edilebilir. Malign nodüller sıklıkla organize olmayan internal vaskülarite göstermektedir. Tiroid maligniteleri genellikle komşu tiroid parankimine kıyasla hipervasküler olma eğilimindedir (Şekil-9). Renkli Doppler USG incelemede şüpheli intranodüler vasküler paternin malignite için %74,2 sensitivite, %80,8 spesifite gösterdiği ifade edilmiştir (52). Benign karakterdeki nodüller sadece perinodüler vaskülarite göstermektedir veya avasküler özelliktedir. Power Doppler

yönteminin ortalama velositeden ziyade Doppler sinyalinin amplitüdünü ölçmesi nedeniyle küçük damarlardaki yavaş akımlarda daha sensitif olduğu ileri sürülmektedir (64). Ancak bir çalışmada malign nodüllerin %14'ünün izovasküler veya hipovasküler olduğu ifade edilmiştir. Benign nodüller internal vaskülarite gösterebileceği için malignitenin tahmininde gri-skala görüntü internal vaskülariteden daha çok yardımcıdır (49).



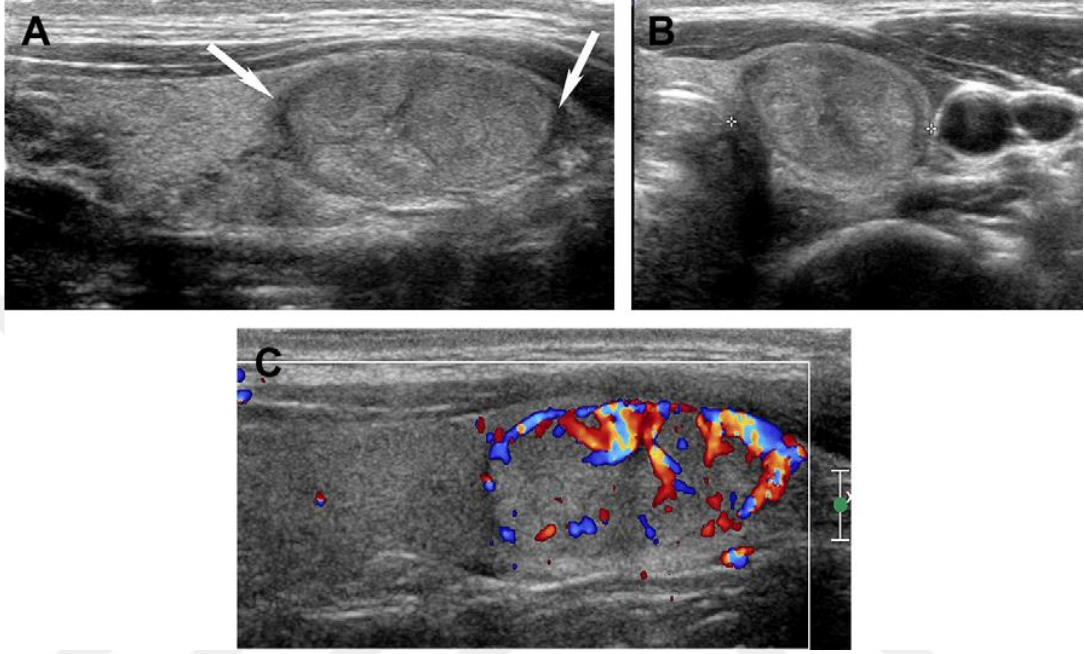
Şekil-9: Medüller tiroid karsinomunda vaskülarite

(medüller tiroid karsinomu öyküsü olan 36 yaşında erkek hasta. A; sağ tiroid lobunun sagittal görüntüsünde kaba santral kalsifikasyonun (küçük ok) eşlik ettiği hipoekoik nodül (büyük ok), B; sağ tiroid lobunun renkli Doppler sagittal görüntüsünde hipervasküler hipoekoik nodül (ok). İİAB ile medüller tiroid karsinomu teşhis edilmiştir)

III.H. Foliküler Neoplazmların Sonografik Görüntülemesi

Tiroid malignitelerinin yaklaşık %70'ini papiller tiroid karsinomu oluşturmaktadır. Foliküler neoplazmları malignitelerin küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen klasik malign sonografik özellikler göstermeyebilir. Foliküler neoplazmların %65,2'si tiroid parankimiyle izoekoiktir, %72,7'si oval görünümündedir, %86,6'sı kalın veya ince bir hipoekoik halkaya sahiptir. Mikrokalsifikasyonlar sıklıkla izlenmemektedir (63). Benign foliküler adenomlar gri skala USG'de benzer sonografik özelliklere sahiptir. Solid, homojen oval nodül şeklindeki hipoekoik kapsüle sahip nodüller foliküler neoplazm olabileceği için İİAB önerilmektedir (Şekil-10) (58). Foliküler adenomlara kıyasla foliküler karsinomlar daha çok internal vaskülarite göstermektedir, ancak bir arada görülebilmeleri nedeniyle radyolojik ve hatta sitolojik ayrımları yapılamayabilir. Hurtle hücreli neoplazmlar foliküler karsinomların varyantı olarak kabul edilmektedir, ancak moleküler analiz çalışmalarında bu tümörlerin

ayrı bir sınıf olduğu ifade edilmiştir. Sonografik görüntüsü foliküler karsinoma benzemektedir (65). Papiller tiroid karsinomlarının %9-22'sini oluşturan foliküler varyantın da sonografik görüntüsü foliküler karsinoma benzeyebilmektedir (66).



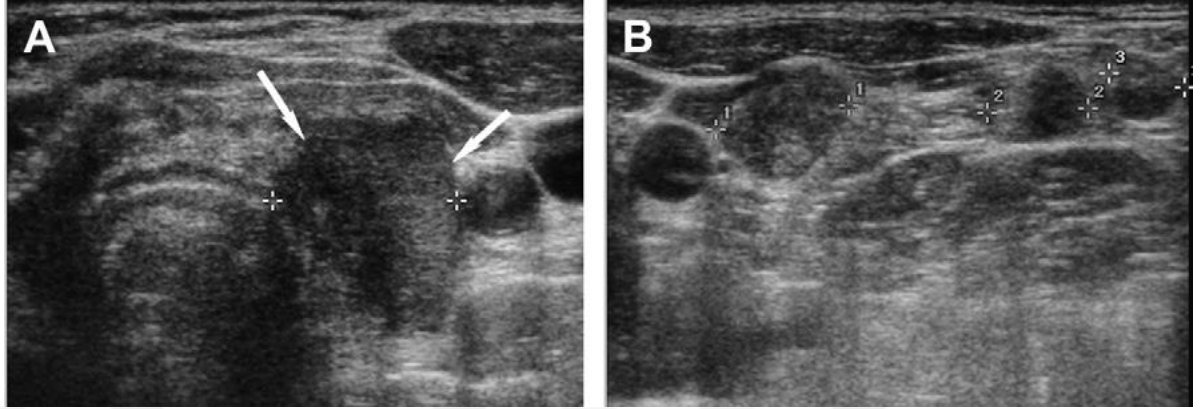
Şekil-10: Foliküler neoplazmin sonografik görüntüsü

(38 yaşında, kadın hasta A; sol tiroid lobunun sagittal görüntüsünde hipoeoik halkası olan (ok), iyi sınırlı izoeoik solid nodül izlenmektedir. Bu görüntü foliküler neoplazm ile ilişkili olup, İİAB önerilmelidir, B; sol tiroid lobunun transvers görüntüsünde bulgular doğrulanmıştır, C; sol tiroid lobunun renkli Doppler ile sagittal görüntüsünde nodüldeki vaskülaritenin artış gösterdiği izlenmektedir. İİAB sonucunda foliküler neoplazm açısından şüpheli bulunmuştur, cerrahi ekzizyon sonrasında foliküler adenom tanısı koyulmuştur.

III.J. Medüller Tiroid Karsinomunun Sonografik Görüntülemesi

Medüller tiroid karsinomları kalsitonin sekrete eden "C" hücrelerinden kaynaklanmaktadır ve tiroid malignitelerinin %5'ini oluşturmaktadır. Medüller kanserlerin ailesel bir formu bulunmaktadır, multiple endokrin neoplazi tip II hastalarını da etkilemektedir. USG'de medüller tiroid karsinomunu papiller tiroid karsinomundan ayırmak zordur. Çoğu zaman medüller tiroid karsinomu hipoeoik nodül şeklinde izlenmektedir. Kalsifikasyonlar olduğunda genellikle kaba ve santral lokalizasyonda olma eğilimdedir ve altta yatan fibrozis ve amiloid birikimiyle ilişkilidir (Şekil-11) (58). Ancak medüller tiroid karsinomu çok

daha yaygın olan papiller tiroid karsinomunu taklit edebilir veya solid kalsifiye olmayan bir kitle gibi izlenebilir (49).



Şekil-11: Medüller tiroid karsinomunun sonografik özellikleri

(64 yaşında kadın hasta, lateral kompartmanda nodal metastazı mevcut. A; sol tiroid lobunun transvers görüntüsünde büyük hipoeoik kitle izlenmektedir (oklar). "Taller than wide" bulgusu izlenen nodül sınırları seçilmektedir, malignite için yüksek risklidir, B; boyun sol tarafında level III bölgesinin transvers görüntülemesinde üç adet heterojen nodül izlenmektedir. İİAB sonucunda medüller tiroid karsinomu teşhis edilmiştir)

III.K. Anaplastik Tiroid Karsinomunun Sonografik Görüntülemesi

Tüm tiroid kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır. Sıklıkla yaşlı hastalarda izlenmektedir. Tiroid kanserlerinin en agresif ve en ölümcül tipidir. Beş yıllık mortalitesi %95'in üzerindedir. Sonografik görüntülemede büyük hipoeoik kitle, komşu kasların veya trakeanın invazyonu şeklinde izlenmektedir (49).

III.L. Lenfoma ve metastazlar

Non-Hodgkin lenfoma tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturmaktadır. Sıklıkla Hashimoto tiroiditi ile ilişkilidir. Hastalarda büyüme gösteren boyun kitlesi izlenmektedir. USG'de büyük, hipoeoik, homojen ve vasküler bir kitle olarak izlenmektedir (Şekil-12) (67). Tiroid bezine metastaz oldukça nadirdir. Melanom, meme kanseri, renal hücreli karsinom en sık metastaz yapan tümörlerdir (49).



Şekil-12: Tiroid bezinde B-hücreli lenfoma görüntüsü

(67 yaşında erkek hasta, sürekli büyüyen boyun kitlesi mevcut. Tiroid bezinin transvers görüntüsünde bezin hipoekoik parankimi ve oldukça büyüdüğü izlenmektedir. İİAB ile B-hücreli lenfoma teşhis edilmiştir.

III.M. Konvansiyonel USG'nin Sınırlılıkları

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid USG'nin sağladığı yararların yanında dikkate alınması gereken önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Sonografik bulgular tek başına malignitenin tahmininde orta derecede sensitivite ve spesifite göstermektedir. Malignite açısından şüpheli olarak ifade edilen lezyonlar benign süreçlere eşlik edebilir. Histolojik olarak benign olduğu gösterilen tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'ine en az bir tane şüpheli sonografik görüntü eşlik etmektedir (68). Ancak malign lezyonlarda sıklıkla birden fazla şüpheli lezyon bir arada bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada malign lezyonlarda ortalama 2,6 şüpheli lezyon bulunduğu ifade edilmiştir. Solid hipoekoik bir nodüle mikrokalsifikasyonların eşlik etmesi durumunda malignite riski 6,5'den 13,1'e çıkmaktadır (53).

Palpe edilen lezyon nedeniyle yönlendirilen hastalarda dahi USG ile hastaların %45'inde başka nodüller de izlenmektedir (69). Ancak tiroid kanser prevalansı soliter nodül ve multinodüler tiroid hastalarında benzer düzeydedir. 1985 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 1 cm üzerindeki soliter ve multipl nodüller değerlendirilmiştir. Çalışmada soliter nodül grubunda tiroid kanser prevalansı %14,8, multinodüler grupta ise %14,9 ifade edilmiştir (70).

Tiroid nodülünün büyüklüğü ile malignite riski arasında korelasyon yoktur. Tiroid kanser prevalansı palpe edilebilir ve palpe edilemeyen

nodüllerde benzer düzeydedir. Buna 10 mm veya daha küçük insidental keşfedilen nodüller de dahildir (52). Ancak papiller tiroid karsinomunun 1 cm altında tespit edildiğinde daha az agresif olduğu yönünde veri bulunmamaktadır (71). İnsidental saptanan papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %70'inde ekstratiroidal uzanım ve nodal metastaz izlenmiştir. ATA ve SRU rehberleri 1 cm üzerindeki nodüllerin İİAB öncesinde tetkik edilmesini ve USG ile değerlendirilmesini önermektedir (72,73). AACE/ Associazione Medici Endocrinologi (AME) rehberleri çok küçük ancak agresif potansiyeli olabilecek tümörlerin kaçırılmaması için bir eşik değer önermemektedir. Sonuç olarak karar bireyselleştirilmeli, hastanın yaşı, komorbidite ve tiroid kanseri açısından aile öyküsü, multipl endokrin neoplazi tip II, boyun radyasyon öyküsü gibi risk faktörleri dikkate alınmalıdır (49).

IV. Tiroid Nodüllerinin Elastografi ile Değerlendirilmesi

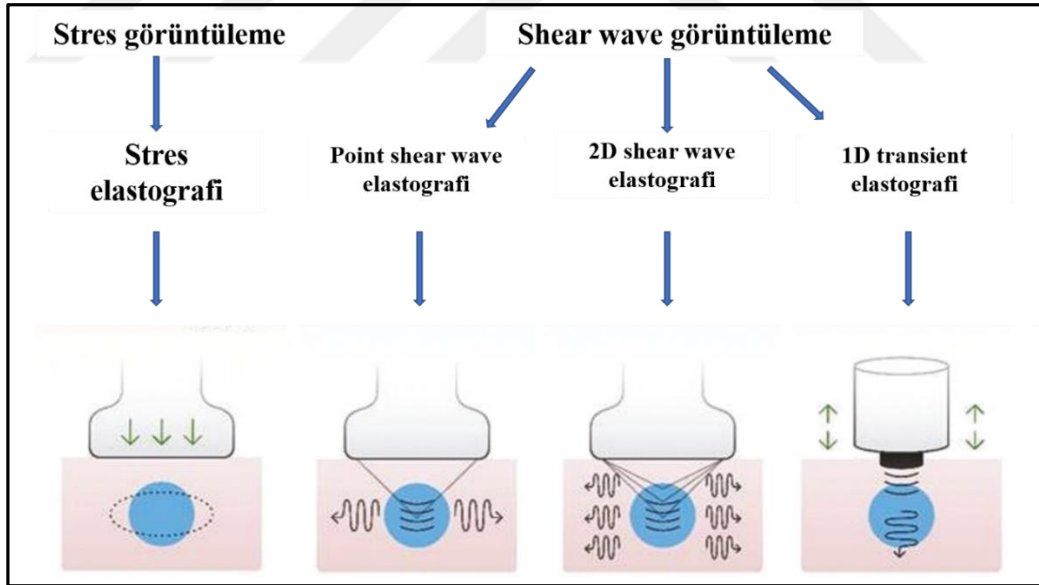
Ultrason elastografi çeşitli hastalıklarda tanısal amaçlar için kullanılabilecek kantitatif ve kalitatif bilgiler sağlamak amacıyla dokunun elastisitesini ölçen bir yöntemdir. Ölçümler uygulanan mekanik güce (kompresyon veya shear wave) yanıt olarak doku sertliğini saptayabilecek özel görüntüleme modları kullanmaktadır. Ultrason elastografi yöntemleri internal veya eksternal deformasyon uyarısı kullanan kompresyon yöntemi ve ultrasonla üretilen "shear dalga" uyarısı kullanan shear wave elastografi (SWE) şeklinde ikiye ayrılmaktadır (74). Şekil-13'te elastografi çeşitleri gösterilmiştir. 1990 yılında tanımlanan elastografi klinik pratikte giderek daha sık tercih edilmektedir (75).

IV.A. Ultrason elastografi ilke ve yöntemleri

Elastografide kullanılan iki elastik modül bulunmaktadır. Bu yöntemler kullanılan deformasyon yöntemlerine göre kategorize edilmektedir (76):

1. Young modülü; yüzeye dik şekilde normal bir stres yanıtı oluşturmak için uygulanan eksternal stres seviyesi şeklinde tanımlanmaktadır.
2. Yüzeye teğet "shear dalgası" oluşturmak için gereken shear (dinamik) stres şeklinde tanımlanmaktadır.

Shear dalgaları dalganın yayılımı doğrultusuna dik olacak şekilde partikül hareketine sahiptir, bu durum dokularda büyük farklılıklar oluşturmaktadır ve elastografi ölçümleri için yeterli doku kontrastı sağlamaktadır. İlk elastografi tekniklerinde (Strain veya kompresyon elastografi diye bilinmektedir) operatörün ultrason probunu ilgili bölgeye bastırması gerekmektedir. Ancak kompresyon elastografisinin çeşitli sınırlılıkları bulunmaktaydı. Manuel kompresyonun operatör bağımlı olması, derin nodüllerin değerlendirilememesi, pulsasyonların ölçümleri etkilemesi bu sınırlılıklar arasındadır (77,78). Akustik radyasyon güç dalgalarının (ARFI) geliştirilmesiyle birlikte dokunun mekanik özelliklerinin akut dalgalarla değerlendirilebilmesi sağlanmıştır. Bu yöntemde operatörün manuel güç uygulaması gerekmemektedir. Akustik frekans artış gösterdikçe analiz edilen dokuda bir yer değişikliği izlenmekte, bu yer değişikliği uygulanan güç aksına dik ve paralel şekilde shear dalgası oluşturmaktadır. Dalgaların çeşitli pozisyonlardaki yer değiştirmeleri ölçülerek dokunun sertlik derecesi kantitatif olarak ölçülmektedir (76).



Şekil-13: Ultrason elastografi yöntemleri

IV.B. Tiroid Nodüllerinde Elastografi Kullanımı

USG yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte genel popülasyonda tanımlanan tiroid nodüllerinin sayısında hızlı bir artış meydana gelmiştir. Rastgele seçilen hastalarda tiroid nodül oranı %60'lara kadar çıkmaktadır

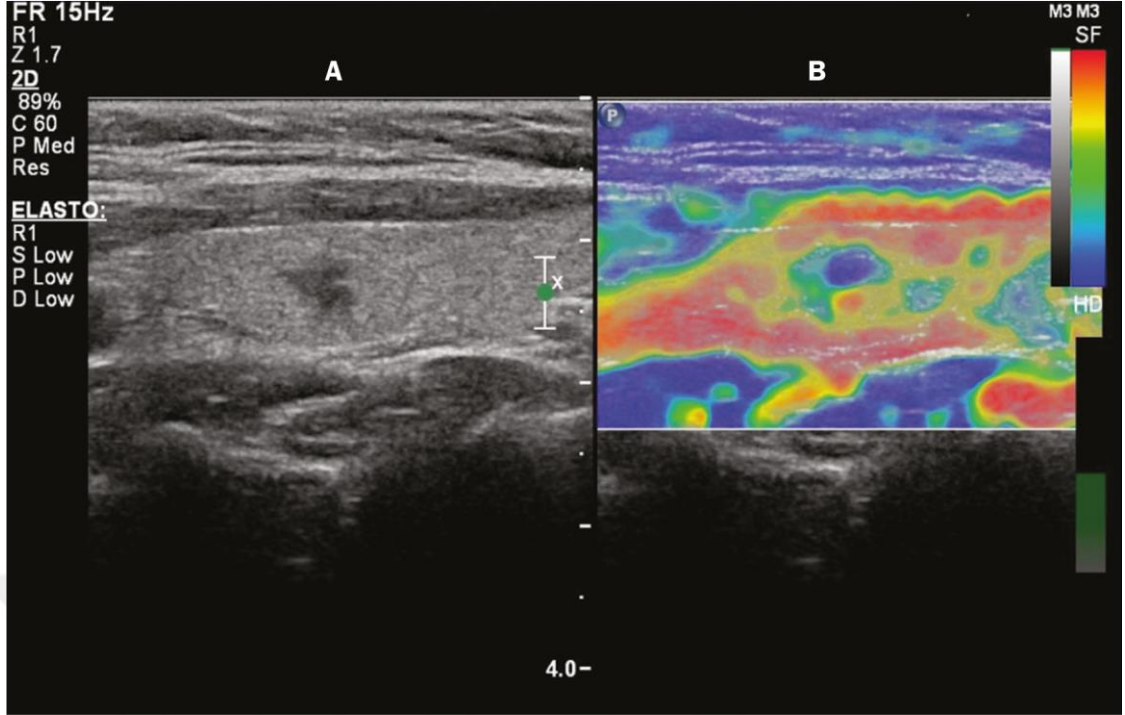
(79,80). Tiroid nodüllerinin preoperatif yaklaşımında altın standart yöntem İİAB ve histopatolojik incelemedir. Tiroid nodüllerinin yüksek prevalansına rağmen İİAB örneklerinin sadece %4-8'i malign çıkmaktadır (81,82). Ancak USG'de tanımlanan tüm nodüllere İİAB uygun bir yaklaşım değildir. Bu nedenle konvansiyonel USG (B mod) ve Doppler USG görüntülemeler için kriterler geliştirilmiştir. Doppler görüntülemelerde malignite riskinin belirlenmesinde nodül hipoekojenitesi, periferik hipoekoik halonun olmaması, mikrokalsifikasyon varlığı, anteroposterior çapın transvers çaptan fazla olması, düzensiz kontürler, marjinlerin seçilememesi gibi sonografik özellikler kullanılmaktadır. Doppler akım çalışmalarında merkez vaskülaritesinin periferden fazla olması maligniteye işaret etmektedir (83). Foliküler tiroid adenomu ve foliküler tiroid karsinomunda olduğu gibi spesifik durumlarda İİAB ile benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Çoğu vakada İİAB tekrarlanması ile sonuç alınamamaktadır. İlk İİAB sonucu belirsiz olan nodüllerden tekrar İİAB yapıldığında yaklaşık yarısı aynı şekilde sonuçlanmaktadır (81). Bu nedenle konvansiyonel yöntemlerin yetersiz kaldığı yerlerde tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımının yapılmasında ultrason elastografi kullanılabilir. Bu şekilde cerrahi uygulanan hasta sayısında ve ilişkili komplikasyon ve sağlık harcamalarında azalma sağlanabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte ultrason elastografinin sınırlılıkları bulunmaktadır. Tiroid nodüllerinde sık izlenen kalsifikasyonlar nodül sertliğinin değerlendirilmesini engelleyebilir, periferik kalsifikasyonlar ARFI'nin daha derin dokulara ulaşmasını engelleyebilir. Yaygın kistik alanları olan bölgeler artefaktlara neden olabilir (76).

IV.C. Kompresyon Yöntemiyle Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Kompresyon elastografi ile tiroid bezinin değerlendirilmesi uygulanan stimülusa göre sınıflandırılabilir. En yaygın kullanılan uyarı operatör tarafından transducer'ın dışarıdan bastırılması ile gerçekleştirilmektedir. Alternatif bir yöntem ise karotid arter pulsasyonunun tiroid hareketi sağlamak için kullanılmasıdır (84). Şekil-14'te kompresyon elastografi görüntüsü gösterilmiştir.

Kalitatif elastisite skorları için kabul görmüş iki yöntem bulunmaktadır: 1-4 arası skorlama kullanan Asteria skoru (85) ve 1-5 arası skorlama kullanan Rago skoru (86). Asteria skorunda nodül dokunun sertliğine göre dörde ayrılmaktadır. Yumuşak nodüller “1” şeklinde skorlanırken, orta derecede sertliğe sahip nodüller “2 ve 3” şeklinde skorlanmaktadır. Sert nodüller ise “4” şeklinde skorlanmaktadır (87). Rago skorunda skorlar 1’den (tamamen aynı elastisite) 5’e kadar (nodülde elastisite yok veya bölgede posterior gölgelenme mevcut) skorlanmaktadır. Her iki skorlama sisteminde de elastografi paterni İİAB ve patoloji sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir.

Tiroid nodüllerini değerlendirmek için kompresyon elastografi kullanan çalışmaların çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bir meta-analizde 639 tiroid nodülü değerlendirilmiş, malignitelerin değerlendirilmesinde kompresyon elastografinin %92 sensitivite, %90 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (88). Ancak yakın zamandaki retrospektif bir çalışmada 703 nodülde Rago skoru için %15,7 sensitivite, Asteria skoru için %65,4 sensitivite bildirilmiştir. Gri skala ultrasonografinin sensitivitesi ise daha üstün bulunmuştur (%91,7) (89). 912 nodülün değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise kompresyon elastografinin malignite tahmininde gri skala ultrasonografiden daha başarılı olduğu, sensitivitesinin %80,2, spesifitesinin %70,3 olduğu bildirilmiştir (90).



Şekil-14: Tiroid nodüllerinin kompresyon elastografi ile değerlendirilmesi

(A; Gri skala ultrasonografi görüntüsü, B; aynı tiroid nodülünün kompresyon elastografi görüntüsü. Gri skala ultrasonografide nodül hipoekoik görünmekte ve sınırları seçilememektedir. Elastogramda kırmızı renk (yumuşak doku) ile kodlanan normal tiroid dokusu görünmektedir ve nodül mavi boyanma (sert doku) göstermektedir, mavi boyanma maligniteye işaret etmektedir. Histoloji sonucunda papiller tiroid karsinomu teşhis edilmiştir)

Gri skala ultrasonografi ve elastografi birbirinden bağımsız ölçümler olduğu için iki yöntemin kombinasyonu teorik olarak daha başarılı sonuçlar sağlayacaktır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada iki yöntem bir arada kullanıldığında %97 sensitivite, %97 spesifite izlenmiştir. Kombine yöntemin tanısal performansı sadece elastografiden veya gri skala ultrasonografiden üstün bulunmuştur (tek başına elastografi sensitivite %81, spesifitesi %91, tek başına ultrasonografi sensitivite %85, spesifitesi %91) (91). Tam tersine başka bir çalışmada gri skala ve elastografi kombinasyonunun sadece gri skala kullanımından üstün olmadığı gösterilmiştir. Malign tiroid lezyonlarının tanısında kompresyon elastografi sonuçları Tablo-7’de gösterilmiştir (76).

Tablo-7: Malign tiroid lezyonlarının tanısında kompresyon elastografi çalışmalarının sonuçları

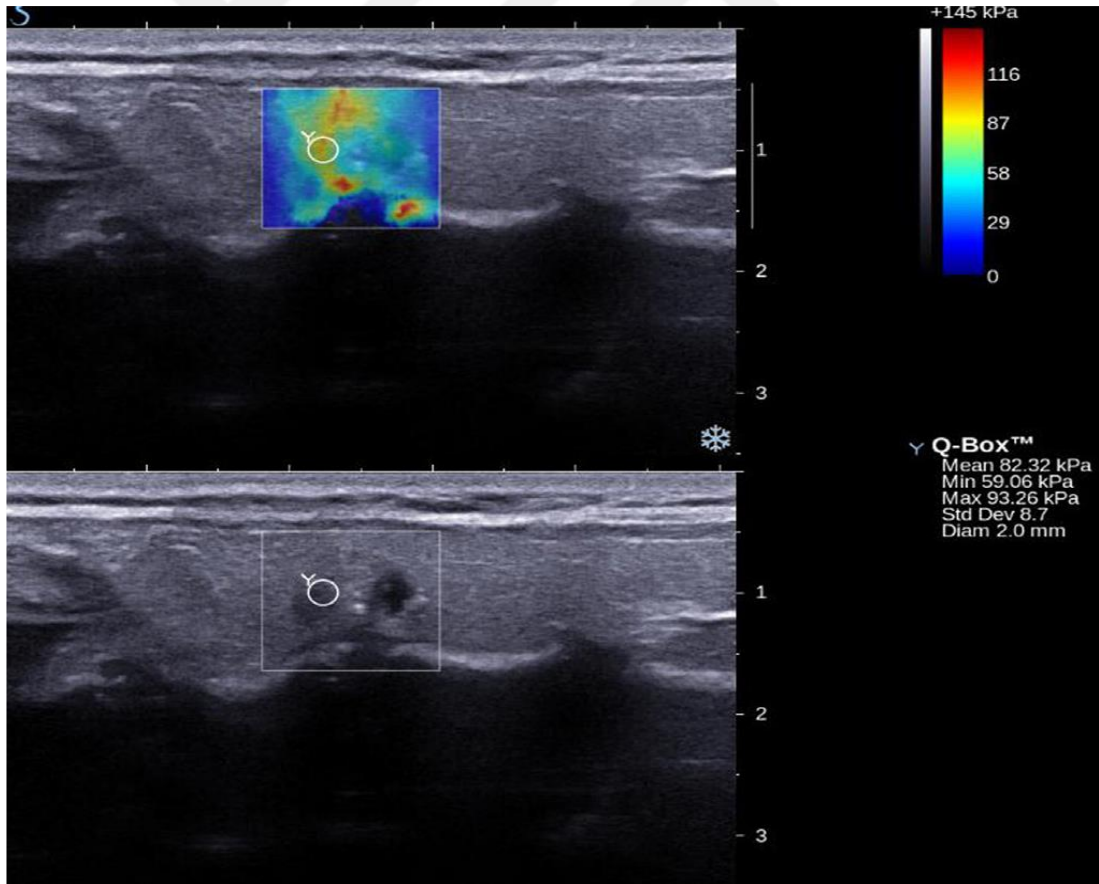
Çalışma	Hasta sayısı	Lezyon sayısı	Malin lezyon sayısı	Teknik	Parametre	Sensitivite	Spesifite
Bojunga ve ark (88)	530	639	153	Strain elastografi	Strain oranı	92,0	90,0
Moon ve ark (89)	676	703	217	Strain elastografi	Strain oranı	65,4	58,2
					(Asteria) Strain oranı	15,7	95,3
Azizi ve ark (90)	706	912	86	Strain elastografi	Strain oranı	80,2	70,2
					(Rago)		
Trimboli ve ark (91)	446	498	126	Strain elastografi	Strain oranı	81,0	62,0

Kompresyon elastografinin çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır (92,93). Manuel eksternal kompresyon uygulayıcılar arasında değişebilmektedir. Ek olarak doku sertliğinin doğrusal olmaması daha yüksek kompresyon derecelerinde daha yüksek doku sertliği sonuçlarına neden olmaktadır. Ek olarak fibrozis benign ve malign nodüllerin sertliğini artırabilmektedir. Ek olarak teknik parametrelerin tam standardize edilememesi (renk skalası ve eşik değerler vb) sonuçlara etki edebilmektedir (76).

IV.D. Shear Wave Yöntemiyle Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Kompresyon elastografinin aksine SWE tiroid nodüllerinin elastisitesini kantitatif olarak göstermektedir. Shear dalgaları dokular tarafından hızlıca yavaşlatılan yer değiştiren partiküllerin transvers komponentleridir. Dalganın

hızı Young modülü ile yakından ilişkilidir. Shear wave yayılım hızıyla dokunun elastisitesi ölçülebilmektedir (94). SWE ultrason probunun akustik dalgalarının dokuyu stimüle etmesinden yola çıkarak elastisiteyi kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir (95). SWE probun dokuyu stimüle etmesine bağımlı olduğu için operatör bağımlılığı daha düşüktür. Süpersonik shear wave ve ARFI yöntemleriyle uygulanabilmektedir. İlgili bölgede (ROI) her piksel için shear wave hızını (m/sn) veya esnekliği (kilopaskal, kPa) gösteren renk kodlu bir görüntü elde edilir. ROI içerisinde sertliğin ortalama, maksimum ve standart sapma değerleri elde edilebilir. Strain elastografinin askine yumuşak dokular mavi, sert dokular kırmızı gölgelenmektedir (96). ARFI yönteminde ise kısa süreli akustik dalgalar dokuyu uyarmaktadır. Elastisite m/sn şeklinde ifade edilmektedir ve renk kodlu görüntüler kullanılmamaktadır. Şekil-15'de shear wave elastografi gösterilmiştir (97).



Şekil-15: Shear wave elastografi ile doku sertliğinin kantitatif ölçümü (Ölçüm yapılan nodülün elastisitesi kilopascal cinsinden ölçümü Q-box'da gösterilmiştir)

SWE point shear wave elastografi (pSWE), 2D shear wave elastografi (2D-SWE) ve özellikle karaciğer fibrozisinin hızlı değerlendirmesini sağlayan 1D transient elastografi (1D-TE) yöntemleriyle uygulanabilmektedir (76). Tablo-8'de shear wave görüntüleme teknikleri özetlenmiştir (74).

Tablo-8: Shear wave elastografi yöntemlerinin başlıca özellikleri

pSWE	2D-SWE	1D-TE
Eksitasyon yöntemi: ARFI ile dinamik stres, normal yönde, tek bir fokal yön	Eksitasyon yöntemi: ARFI ile dinamik stres, normal yönde multiple fokal zonlarda	Eksitasyon yöntemi: Mekanik bir vibrasyon cihazıyla dinamik stres
Shear dalgaları eksitasyon planına dik şekilde ölçülür	Shear dalgaları ARFI uygulamasına dik şekilde ölçülür	Shear dalgaları eksitasyon planına paralel şekilde ölçülür
Doku elastisitesini kantitatif değerlendirmek için shear dalga hızı direkt bildirilebilir veya Young modülüne çevrilebilir	Multiple fokal zonlarda silindirik bir shear dalga konisi oluşturularak gerçek zamanlı görüntüleme ile dalga hızı ve Young modülü hesaplanabilir	Ultrasonik A-hattı ile sertlik hesaplanabilir
Operatör direkt ROI seçimi ve görüntülemesi için gri skala kullanabilir	Operatör hem anatomik hem de doku sertliği bilgisine ulaşabilir, gerçek zamanlı görüntüleme ile kalitatif elastogram gri skala görüntülerin üzerinde izlenebilir	Operatör time-motion ultrason ile multiple mod çizgilerini temel alarak görüntüleme alanını seçebilir. Aynı prob A-mod ultrason ile hız ve Young modülü hesaplaması yapabilir
Sertlik görüntüsü oluşturmaz	En yeni SWE yöntemidir	Ticari olarak kullanıma sunulan ilk sistemdir. Karaciğer fibrozisinde en sık tercih edilen yöntemdir
Standart ultrason probu kullanan konvansiyonel USG cihazında yapılabilir		Konvansiyonel USG ile birlikte kullanılamaz
2008 yılından beri kullanılmaktadır		

pSWE

pSWE gri skala ultrasonografiyle birlikte kullanılabilen elastisite için ARFI yöntemini kullanan bir elastisite tekniğidir. Yakın zamanda yapılan meta-analizlerde pSWE'nin olumlu sonuçlar gösterdiği ifade edilmiştir (98-101). 2436 tiroid nodülünün değerlendirildiği meta-analizde benign ve malign lezyonları ayırmada pSWE'nin kullanışlı olduğu, sensitivitesinin %80, spesifitesinin %85 olduğu bildirilmiştir (98). Başka bir meta-analizde 1617 tiroid nodülünde pSWE'nin malign nodülleri saptamadaki sensitivitesi %86,3, spesifitesi %89,5 bulunmuştur (101).

2D-SWE

pSWE sonuçlarına benzer şekilde yakın zamanda yapılan çalışmalarda 2D-SWE yönteminin malign tiroid nodüllerini saptamada yüksek hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada tiroid nodülünün elastik indeks eşik değerinin 62-69 kPa olduğu, bu değerler üzerinde malignite riskinin artış gösterdiği ifade edilmiştir (95,102-104). Bu eşik değerler İİAB sonrası sitoloji ve histoloji sonuçlarıyla kıyaslandığında %66,6-85,2 sensitivite, %71,1-93,9 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Tablo-9'de bu çalışmalar özetlenmiştir.

Yakın zamanda 2D-SWE'nin malign foliküler lezyonları saptamadaki etkinliği değerlendirilmiştir (81). İİAB ile foliküler neoplazm tanısı alan 35 hasta gri skala ve 2D-SWE ile değerlendirilmiştir. Çalışmada gri skala ultrasonografi bulgularının foliküler malignitelerde belirleyici olmadığı, 2D-SWE görüntüleme ise Young modulus değerlerinin yüksek olmasının foliküler maligniteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmada 22,3kPa eşik değeri için %82 sensitivite, %88 spesifite bildirilmiştir (81) .

Kompresyon elastografiye kıyasla SWE tekniğinde operatöre bağımlılık daha azdır ve tekrarlanabilir özelliktedir. Ancak çeşitli firmaların sunduğu farklı kalibrasyonlar ve teknik standardizasyonunun olmaması bu yöntemin sınırlılıkları arasındadır (76).

Tablo-9: Tiroid nodüllerini 2D-SWE ile değerlendiren çalışmalar ve sonuçları

Çalışma	Hasta sayısı	Lezyon sayısı	Malign lezyon	Teknik	Parametre	Eşik değer (kPa)	AUC	Sen	Spe	PPV	NPV
Hang ark (102)	244	289	170	2D-SWE	YM (kPa)	69	0,76	75,3	74,8	-	-
Sebag ark (103)	93	146	29	2D-SWE	YM (kPa)	65	0,93	85,2	93,9	80	95,9
Veyrieres ve ark (104)	148	297	35	2D-SWE	YM (kPa)	66	0,85	80	90,5	-	97,1
Kim ve ark (95)	99	99	21	2D-SWE	YM (kPa)	62	0,76	66,6	71,6	40,6	85,7

*YM; Young modülü, AUC; Eğri altında kalan alan, Sen; sensitivite, Spe; spesifite, PPV; pozitif prediktif değer, NPV; negatif prediktif değer

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kompresyon elastografi, pSWE ve 2D-SWE teknikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada ARFI yöntemini kullanan tekniklerin malignite riski için daha üstün sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Kompresyon elastografiye kıyasla pSWE ve 2D-SWE yöntemlerinin AUC değerleri daha yüksek bulunmuştur (105).

V. Süper Mikrovasküler Görüntüleme

Klinik olarak yaygın şekilde kullanılan önemli bir tanısal araç olan konvansiyonel USG ile benign ve malign tümörleri ayırmak zor olabilmektedir. Renkli Doppler akım görüntüleme ve power Doppler akım görüntüleme teknikleri intratümöral neoanjiyogenezisin gösterilmesinde sıkça tercih edilmektedir (106), ancak Doppler görüntüleme çapı 0,1 mm'den küçük olan özellikle derin lokalizasyonlu damarlarda detaylı görüntüleme yapılamamaktadır (107). Kontrastlı USG tümör içerisindeki kan dağılımının değerlendirilmesini kolaylaştırmakta, perfüzyon hakkında bilgi sağlamaktadır (108,109). Ancak kontrastlı USG invazif bir yöntemdir ve hastanın tıbbi durumlarına bağlıdır. Ek olarak kontrastlı USG maliyeti yüksektir. Süper Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) 2D USG'nin tanısal performansını arttıran, renkli ve power Doppler görüntüleme tekniklerinin sınırlılıkları nedeniyle geliştirilmiş, önemli bir görüntüleme yöntemidir (110).

2014 yılında kullanıma sunulan SMI düşük akım sinyallerini korumak için kendine ait algoritmalar kullanmaktadır (111). Kullanılan hareket supresyon algoritmasında yapıların pozisyonundaki değişimler dışlanmakta ve sadece renkli görüntüleme kısımları kalmaktadır. Doppler sinyalleri kan akımı ve doku hareketlerinden oluşmaktadır (karışık). Doppler teknikleri gerçek kan akımı sinyallerinden kaynaklanan hareket artefaktlarını ayıramamaktadır. Yüksek çözünürlükte kan akımını görüntülemek için, doku hareketi ve karışık sinyallerin neden olduğu artefaktların duvar filtresiyle elimine edilmesi yavaş kan akımı sinyallerinin kaybolmasıyla sonuçlanmaktadır. Tam tersine SMI komşu yapılardan kaynaklanan hareket artefaktının özelliklerini analiz etmekte ve klinik olarak anlamlı bulguları seçmektedir. Sonrasında SMI flash artefaktını en aza indirmek ve ses karışıklığını bastırmak için başka bir duvar filtresi kullanmaktadır. Sonuç olarak SMI lezyon içerisindeki oldukça düşük hızlı kan akımlarını saptayabilmektedir (112). Tablo-10'da renkli Doppler, power Doppler ve SMI teknikleri karşılaştırılmıştır (107).

Tablo-10: Renkli Doppler, power Doppler, kontrastlı ultrason ve SMI teknikleri karşılaştırılması

Özellik	Renkli Doppler	Power Doppler	Kontrastlı USG	SMI
Küçük damarları gösterebilme	Çok düşük	Düşük	Çok yüksek	Yüksek
Kalitatif /kantitatif	Kalitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kantitatif
İnvazif/noninvazif	Noninvazif	Noninvazif	İnvazif	Noninvazif
Maliyet	Düşük	Düşük	Yüksek	Düşük

İki çeşit SMI vasküler görüntüleme yöntemi bulunmaktadır: monokrom ve renkli modlar. SMI sadece vasküler sisteme odaklanmaktadır, arka planın baskılanması nedeniyle vasküler yapılara sensitivitesi yüksektir. Sonuç çıktısı bir gri-skala görüntüdür. Renkli SMI hem gri skala hem de renkli bilgi sağlamaktadır (111). Daha iyi görüntülerin elde edilmesi için bazı teknik yöntemler önerilmiştir

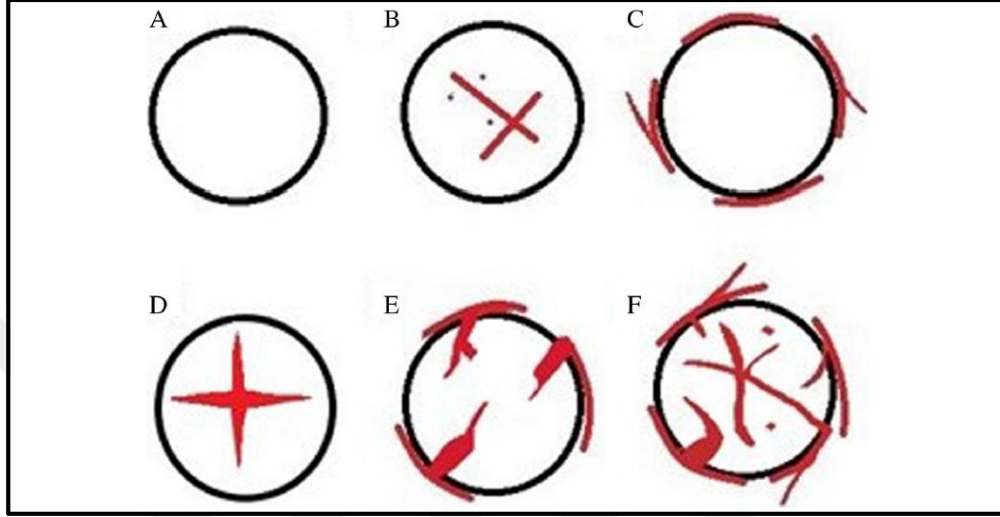
- Damar bütünlüğünün değerlendirilmesi için “smoothing time” artırılması (bu şekilde kan akımı sinyalleri birikimi ile temporal çözünürlük artırılabilir)
- Yüksek kaliteli görüntülerin elde edilmesi için görüntüleme parametrelerine uygun ayarların yapılması
- Mikrodamarların kollapsını engellemek için transdüser hafifçe bastırılmalıdır (107).

SMI ile karaciğer hastalıkları (hemanjiyom, malign hepatik tümörler vb.), meme tümörlerinde vaskülaritenin değerlendirilmesi, muskuloskeletal hastalıklar (eklem hastalığının aktivitesinin gösterilmesi, yumuşak dokularda anjiyogenezisin gösterilmesi, tuzak nöropatilerin indirekt incelemesi vb.) ve karotid plaklarında neovaskülarizasyonun gösterilmesinde daha önce tercih edilmiştir. Bir diğer kullanım alanı ise Doppler tekniklerinin sınırlı olduğu tiroid nodülleridir (107).

SMI lezyon içerisindeki vaskülariteyi hem kantitatif hem de kalitatif olarak değerlendirebilmektedir. Kantitatif yöntemde vasküler indeks (VI) hesaplanmaktadır. VI kan akımı sinyal piksellerinin tüm lezyona oranlanmasıyla elde edilmektedir (113). Kalitatif değerlendirmede kan akımının şiddetine ve morfolojik paternine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Bu sınıflama şu şekildedir (114):

- Kan akımına göre:
 - Grade 0; kan akımı sinyali yok
 - Grade 1; bir veya iki nokta benzeri akım veya ince-kısa kan akımı sinyali
 - Grade 2; üçe kadar nokta benzeri veya bir adet uzun kan akımı sinyali
 - Grade 3; beşten fazla nokta benzeri sinyal veya iki uzun kan akımı sinyali
- Morfolojik özelliklerine göre (Şekil-16);
 - a. Sinyal yok
 - b. Nokta benzeri veya lineer akım sinyali
 - c. Nodüler halka sinyali

- d. Spoked-wheel (telli tekerlek) akım sinyali
- e. Residual-root (ağaç kökü) veya crab-claw (yengeç pençesi) akım sinyali
- f. Düzensiz akım sinyali



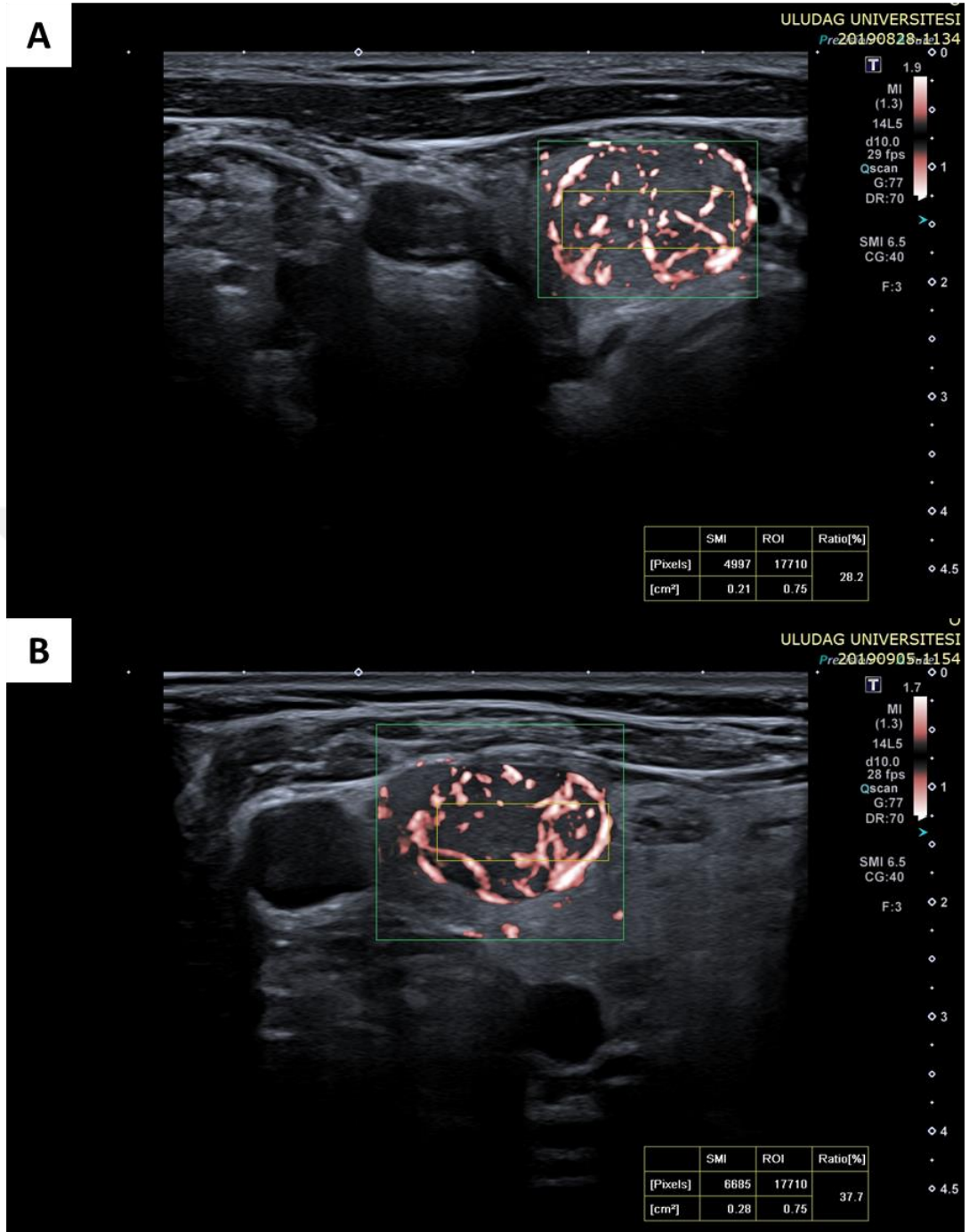
Şekil-16: SMI ile morfolojik özelliklere göre kalitatif değerlendirme

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde USG ile tiroid nodüllerinin çapı, lokalizasyonu, marjinleri, kalsifikasyon varlığı ve büyüklüğü, ekojenitesi gibi temel özellikler değerlendirilmektedir (115,116). Ancak tiroid nodüllerindeki vaskülarite nodüllerin spesifik bir özelliği olmayıp hem benign hem de malign lezyonlarda izlenmektedir (117). Nodül içerisindeki vaskülarite hakkında daha kapsamlı bilgilere sahip olunması hücreyel çoğalmayla ilişkili olan neoplastik durumlarla ilişkili olabileceği için önemli faydalar sağlamaktadır (118). İlk çalışmalarda SMI yönteminin renkli ve Power Doppler tekniklerinden tiroid nodüllerindeki kan akımı hakkında daha detaylı bilgiler sağladığı, ancak yeni olan bu yöntemin tanısal değerinin henüz bilinmediği ifade edilmiştir (119).

Tiroid nodüllerindeki mikrovasküler yapıların daha iyi gösterilmesine rağmen, SMI ile benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında konvansiyonel US, konvansiyonel USG + strain elastografi ve konvansiyonel USG+SMI karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel USG+SMI en yüksek AUC değerleri sağlamasına rağmen veri setleri arasında anlamlı

farklılık izlenmemiştir. Yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada tek bir cihazla tiroid nodülleri elastografi, SMI ve renkli Doppler teknikleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmada SMI ve renkli Doppler teknikleri ile konvansiyonel USG arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Diğer taraftan US rehberliğinde İİAB yapılacak hastaların belirlenmesinde 2D görüntülemeye kıyasla SMI daha başarılı sonuçlar vermiştir (120). Bir başka çalışmada konvansiyonel USG ile kombine edildiğinde malign lezyonların tahmininde renkli Doppler tekniği için %67,3, SMI için %86,5, kontrastlı USG için %92,3 tanı doğruluğu bildirilmiştir. Çalışmada SMI doğruluğunun renkli Doppler tekniğinden üstün olduğu, kontrastlı USG ile benzer olduğu ifade edilmiştir (121). Bu bulgular tiroid nodüllerindeki mikrovasküler yapıların gösterilmesinde SMI'nin ekonomik bir yöntem olduğuna işaret etmektedir. Ek olarak SMI kullanımı ile kontrast ajan kullanımı ile ilişkili yan etkilerden kaçınılmaktadır (107).

SMİ ile Vİ'nin kantitatif değerlendirilmesi Şekil-17'de verilmiştir.



Şekil-17: SMİ ile Vİ'nin kantitatif değerlendirilmesi
(A-İzoekoik nodül, SMİ görüntüsü, Vİ: %28,2, B-hipoekoik nodül, SMİ görüntüsü, Vİ:%37,7)

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Etik Kurul Kararı

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 22.07.2020 tarihinde 2020-13/17 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirisi'ne uyumlu olarak gerçekleştirilmiştir.

II. Çalışma Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2019-29.05.2020 tarihleri arasında 18 yaşından büyük, tiroid nodülü açısından yönlendirilen, gri skala, SWE ve SMİ ile sonografik olarak değerlendirilen, malignite şüphesi nedeniyle girişimsel radyoloji departmanında İİAB yapılmış hastaların dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler içerisinde tiroid nodülü için İİAB yapılmış 120 hastaya ulaşıldı. Hastaların gri skala, SWE, SMİ ve histopatoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. 15 hastanın İİAB sonucunda yetersiz numune olması, 14 hastanın SWE ve SMİ görüntülerinin optimal olmaması, 10 hastanın histopatoloji sonucunun önemi belirsiz atipi olması, 4 hastanın 18 yaş altında olması nedeniyle çalışma 77 hasta ile gerçekleştirildi.

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olması
- Gri skala incelemede malignite şüphesi olması nedeniyle İİAB yapılması

Dışlama kriterleri

- 18 yaşın altında olması
- İİAB sırasından alınan numunenin yetersiz olması
- Sitopatolojisi önemi belirsiz atipi şeklinde raporlanan hastalar
- Gri skala, SWE ve SMİ bulgularının optimal olmaması

III. Çalışmanın Yöntemi

Tiroid nodülü nedeniyle sonografik inceleme için yönlendirilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Gri skala görüntülemeye malignite şüphesi olan ve İİAB'ye yönlendirilen hastalar arasından SWE ve

SMİ görüntülemesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Birden fazla tiroid nodülü olması durumunda her nodül ayrı ayrı değerlendirilerek kaydedildi.

Hastaların dosyalarından yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Gri skala görüntüleri retrospektif olarak incelenerek ekojenite (hipoekoik, izoekoik ve hiperekoik), nodül komponenti (solid, kistik, mikst), nodül kontürü (düzgün, düzensiz, lobüle), kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyon tipi (makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyon), nodülün boyutu (vertikal çap, horizontal çap, en/boy oranı) analiz edildi. SWE ile doku sertliği kilopaskal (kPa) cinsinden değerlendirildi. SMİ ile vasküler indeks yüzde şeklinde hesaplandı. Tiroid nodüllerinin histopatolojik sonuçlarına hastaların hastane kayıtları üzerinden ulaşıldı. İİAB numunelerinden tekrar değerlendirme yapılmadı. Histopatoloji sonuçları benign ve malign şeklinde gruplandırıldı. Gri skala, SWE ve SMİ bulgularının benign-malign olduğu bildirilen lezyonlardaki tanısal performansı değerlendirildi.

IV. Tiroid Nodüllerinin Sonografik Olarak Değerlendirilmesi

IV.A. Gri Skala Ultrasonografi

Hastalar sırtüstü yatarken, baş 15 derece ekstansiyonda iken inceleme gerçekleştirildi. Gri skala sonografik değerlendirmede Canon Aplio i600 (Canon®, Canon Medical Systems USA) cihazıyla 3,8-10 MHz'lik lineer transdüser 14L5 (Model no: PLT-1005BT, Canon®, Canon Medical Systems USA) prob kullanıldı. Bu cihaz ve prob aynı zamanda SWE ve SMİ değerlendirmede de tercih edilmiştir.

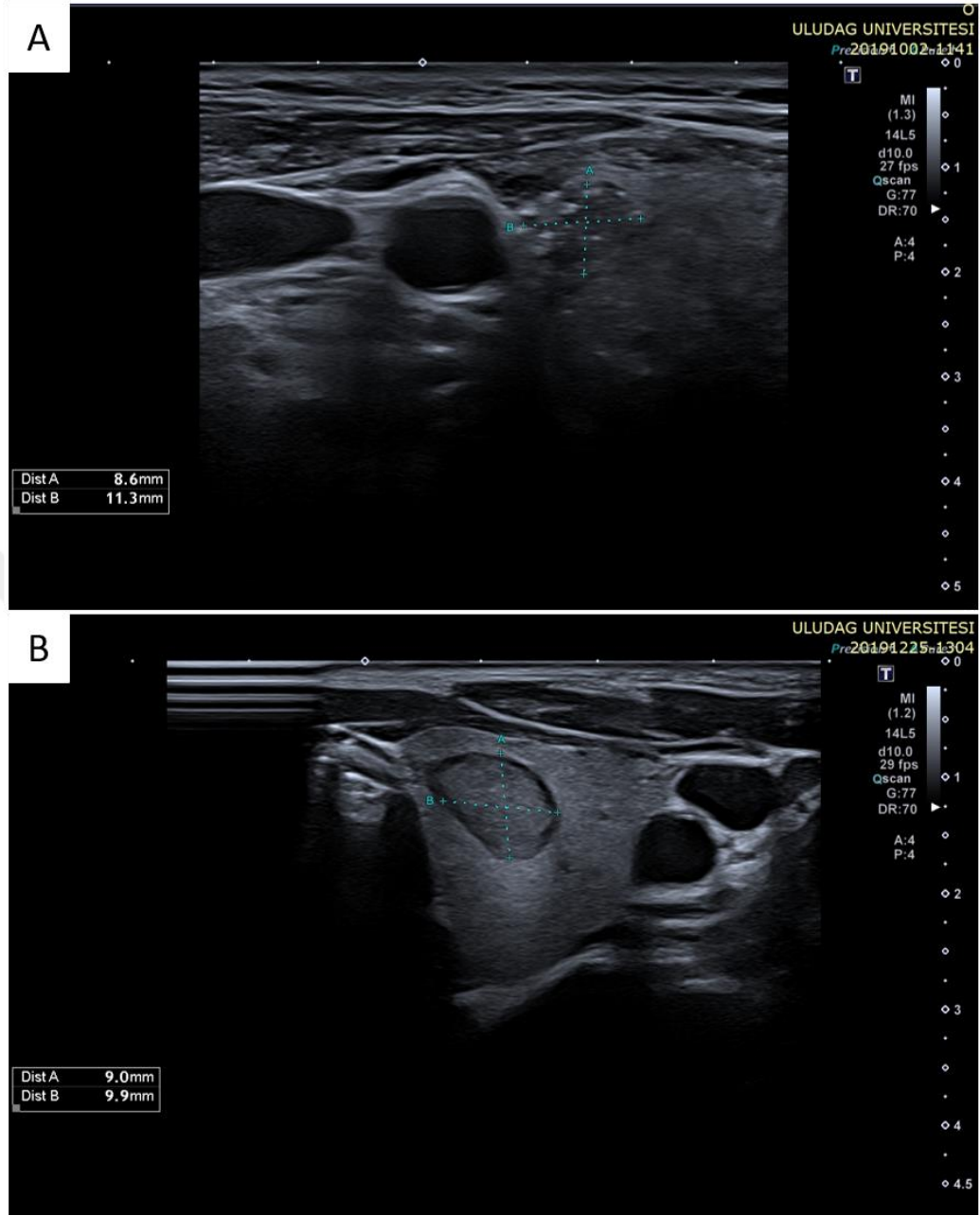
Gri skala incelemede ekojenite, nodül komponenti, nodül kontürü, kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyon tipi, nodülün boyutu analiz edildi. Nodül boyutunda horizontal ve vertikal yönde yapılan nodül çapından en büyük olanları tercih edildi. Nodül komponenti solid, mikst ve kistik olarak üç grupta incelendi. Solid komponent miktarı %75 ve üzerinde olduğunda ve milimetrik kistik dejenerasyon alanları olan nodüller solid olarak değerlendirilirken, solid komponenti %50 olduğunda ise nodül mikst olarak değerlendirildi. Posterior akustik gölgelenmesi olan ve iki milimetreden küçük kalsifikasyonlar (Punktat) mikrokalsifikasyon şeklinde isimlendirildi. İki milimetreden büyük kalsifikasyonlar makrokalsifikasyon olarak isimlendirildi. Nodülün sınırları

belirli olmayan veya sınırlarda mikrolobülasyon izlenen nodüller düzensiz sınırlı, tiroid parankimi ile nodül sınırları net olarak ayrılabilen ve düzenli olanlar ise düzgün sınırlı olarak sınıflandırıldı. Kenarlarında lobülasyon belirgin olan nodüller ise lobüle şeklinde isimlendirildi.

IV.B. Shear Wave Elastografi

Gri skala görüntüleme için tercih edilen aynı cihaz ve prob ile SWE ölçümleri gerçekleştirildi. SWE yöntemi transvers planda gerçekleştirildi. Ölçümlerde kompresyon uygulanmadı. Ölçümlerde hareket artefaktını en aza indirmek için hastanın nefesini tutması istendi.

SWE ölçümleri dual pencerede gri skala görüntülerle birlikte gerçekleştirildi. Gri skala ile nodülün sınırları belirlendi. SWE penceresinde ise renk kodlamalı ROI'ler cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. Tiroid nodüllerinin incelemesine komşu tiroid parankimini de içine alacak şekilde, maviden kırmızıya kadar değişebilen sabit bir renk kodlaması görülünceye kadar en az 5 sn devam edildi. Tiroid nodüllerinin görsel olarak daha sert olan ve shear dalgalarının birbirine paralel olduğu bölgelere ROI yerleştirildi. ROI boyutu üretici firma tarafından 1,5 x 1,5 mm şeklinde belirlenmişti. Kalsifikasyonlar ve kistik alanlar üzerinden ölçüm yapılmamasına dikkat edildi. Nodülün en sert yerinden yapılan üç ölçümün ortalaması alındı. Veriler kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edildi.

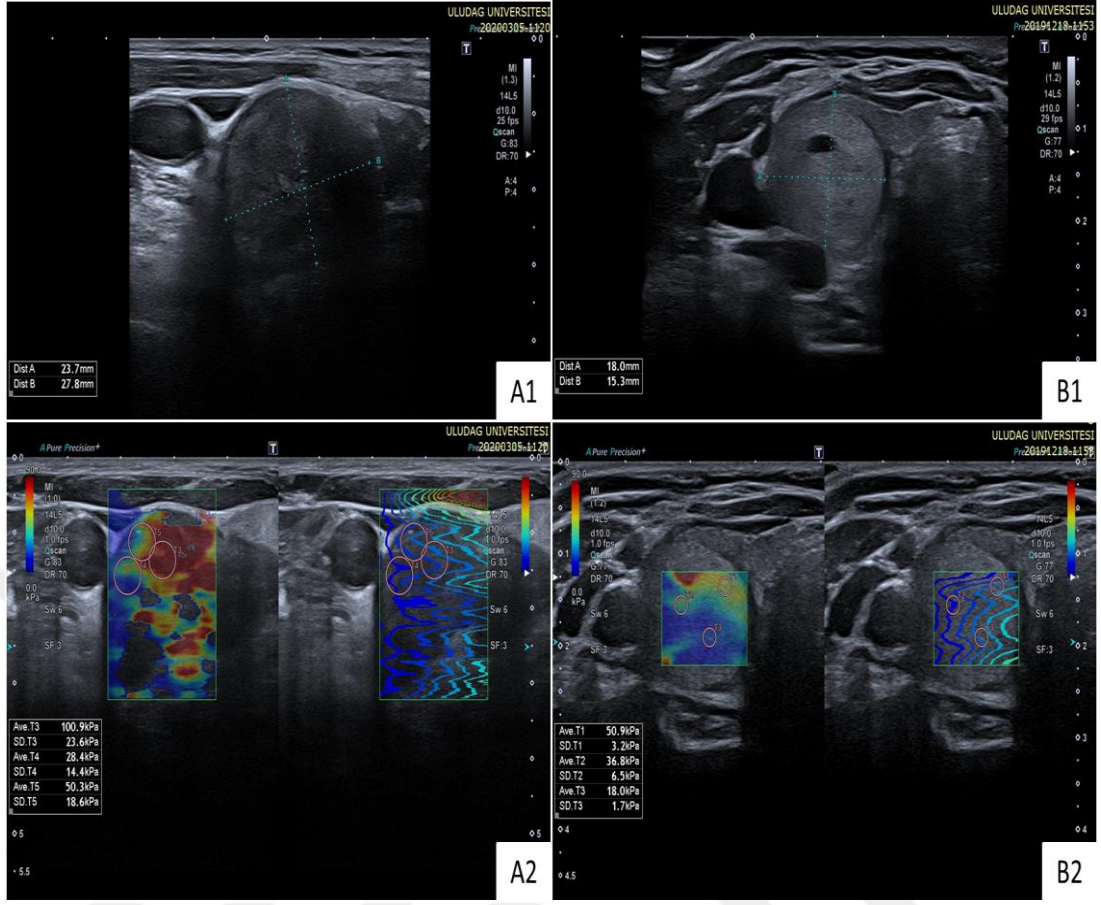


Şekil-18: Tiroid nodüllerinin gri skala görüntüleme ile değerlendirilmesi

(A-67 yaş, erkek hasta, tiroid bezi sağ lob anterior kısmında periferik yerleşimli, 9 x 11 mm boyutlarında, düzgün konturlu, Mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik solid nodül görülmektedir, histopatolojik değerlendirme ile papiller karsinom tanısı doğrulanmıştır. B-45 yaş, kadın hasta, sol lob süpero-anteriorunda 9 x 10 mm boyutlarında, düzgün konturlu, perinodüler halosu olan izoekoik solid nodülün histopatolojik olarak folliküler karsinom olduğu anlaşılmıştır)

IV.C. Süper Mikrovasküler İnceleme

Gri skala değerlendirme sonrasında SMI fonksiyonu olan aynı cihaz ve prob ile vasküler indeks ölçümleri gerçekleştirildi. Pulse tekrarlama frekansı 150-180 Hz şeklinde ayarlandı. Yeterli miktarda jel koyulan prob deriye bastırılmadan konumlandırıldı. İnceleme sırasında hastanın hareket etmemesi istendi. Renkli SMI vasküler görüntüleme mümkün olduğunca büyütülmüş pencerelerde gerçekleştirildi. Nodül sınırları içerisinde tekrar ROI çizilerek cSMI modunda vasküler indeks algoritması ile otomatik olarak vasküler akım ölçüldü ve nodül üzerindeki vasküler akımın sinyal pikselleri tüm ROI içerisindeki renkli ve gri piksellere oranı ile vasküler indeks hesaplandı. Vasküler indeks yüzde (%) şeklinde ifade edildi.

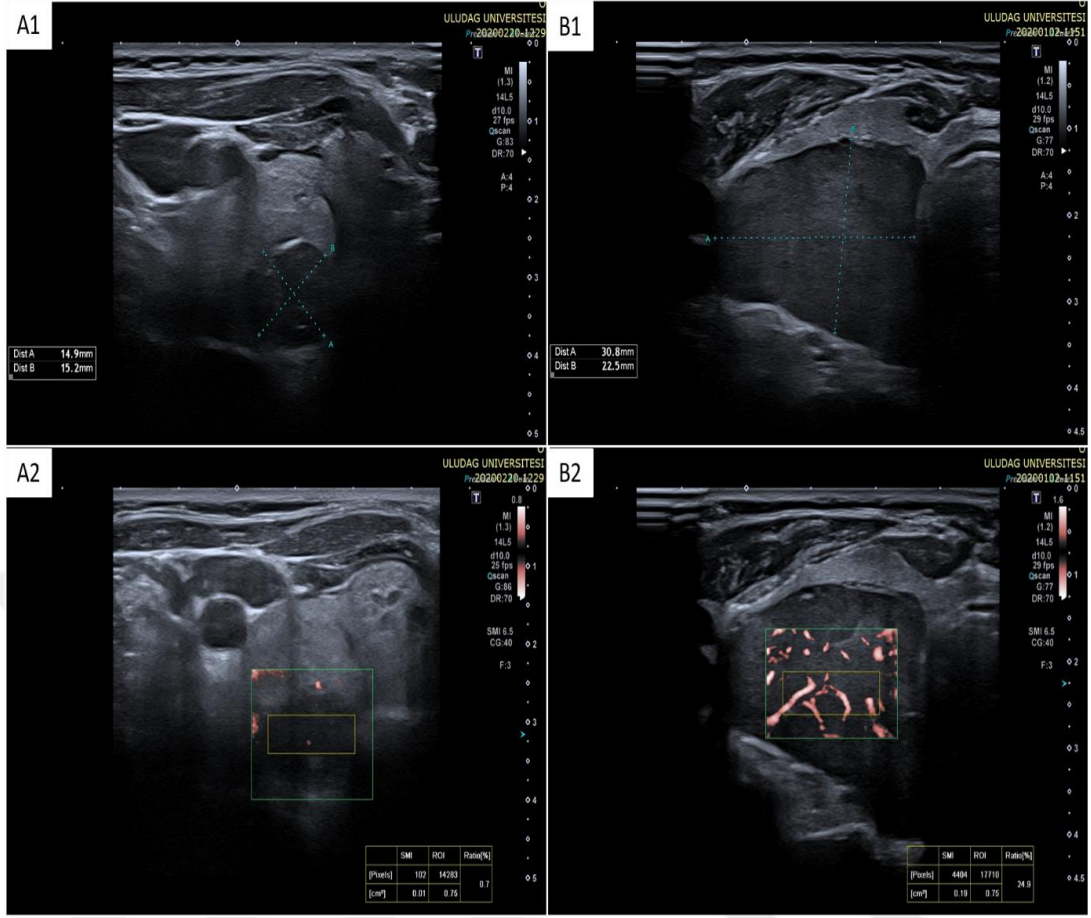


Şekil-19: Tiroid nodüllerinin SWE ile değerlendirilmesi

(A1- 65 yaş, kadın hasta, tiroid bezi sağ lob orta polde 27 x 28 mm boyutunda, düzgün konturlu, hipoekoik solid nodül, histopatoloji: Papiller karsinom, B1- 67 yaş, kadın hasta, sağ lob orta pol lateralinde 18 x 15 mm boyutunda, düzgün konturlu, perinodüler halosu olan hiperekojenik solid nodül, histopatoloji: kolloidal nodül, A2-B2: Tariflenen nodüllere üç farklı ROI yerleştirilerek elde edilen SWE değerleri (kPa)

IV.D. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme hastanemizin patoloji bölümünde deneyimli bir patolog tarafından gerçekleştirildi. Tiroid nodüllerinin histopatolojik olarak benign ve malign ayrımı yapıldı.



Şekil-20: Tiroid nodüllerinin SMİ ile değerlendirilmesi

(A1- 43 yaşında, kadın hasta, tiroid bezi sağ lob posteriorunda 14 x 16 mm boyutunda, düzgün konturlu, hipoeoik solid nodül, histopatoloji: koloidal nodül, B1- 60 yaş kadın hasta, sağ lob alt pol posteriorunda 22 x 31 mm boyutunda, düzensiz konturlu, hipoeoik solid nodül, histopatoloji: papiller karsinom, A2-B2: Tariflenen nodüllere cSMİ modunda ROI yerleştirilerek ölçülen Vaskuler İndeks değerleri (%))

V. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca (min-max) şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında “bağımsız gruplarda t testi” kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve “Fisher’s

exact test” kullanıldı. Sonografik modalitelerinin malign tiroid nodüllerindeki tanısal performansı ROC analizleriyle değerlendirildi. Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralığı şeklinde (%95 GA) ifade edildi. ROC analizlerinde SMİ ve SWE için malign tiroid nodüllerindeki en iyi tanısal performans gösteren eşik değeri bulundu. Gri skala bulgularının, SMİ ve SWE sonuçlarının malign nodüllerdeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değerinin (NPD) hesaplanmasında MedCalc® (MedCalc Software Ltd., Ostend Belgium) programı kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

I. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmada 77 hasta 81 tiroid nodülü değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $51,4 \pm 11,1$ yılı (22-73 yaş aralığında). Hastaların %79'u (n=64) kadın, %21'i (n=17) erkekti. Tablo-11'de hastaların sosyodemografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo-11: Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik		Değer
Yaş (yıl)	Ort \pm SS	$51,4 \pm 11,1$
Cinsiyet	n (%)	
	Kadın	64 (79)
	Erkek	17 (21)

II. Gri Skala USG

Konvansiyonel ultrasonografide nodüller ekojenitelere göre değerlendirildiğinde %60,5'inin (n=49) hipoekoik, %34,6'sının (n=28) izoekoik, %4,9'unun (n=4) hiperekoik olduğu görüldü. Nodüllerin içeriği %82,7'sinde (n=67) solid komponent ağırlıklıyken, %17,3'ünde (n=14) mikst komponent (solid+kist) ağırlıklıydı. Nodüllerin %72,8'i (n=59) düzgün kontürlü, %22,2'si (n=18) düzensiz kontürlü, %4,9'u (n=4) Lobüle kontürlüydü. Hastaların %22,2'sinde (n=18) tiroid nodüllerinde kalsifikasyon izlenmişti. Kalsifikasyon izlenen nodüllerin %50'sinde (n=9) Makrokalsifikasyon, %50'sinde (n=9) Mikrokalsifikasyon görüldü. Tiroid nodüllerinin en uzun median vertikal çapı 10 mm (3-34 mm aralığında), en uzun horizontal çapı 11 mm idi (5-39 mm). Nodüllerin %34,6'sı (n=28) boyu eninden fazla, %65,4'ü (n=53) eni boyundan fazlaydı. Tablo-12'de nodüllerin gri skala USG değerlendirmesi gösterilmiştir.

Tablo-12: Tiroid nodüllerinin gri skala USG analizi

Özellik		Değer
Ekojenite	<i>n (%)</i>	
	Hipoekoik	49 (60,5)
	İzoekoik	28 (34,6)
	Hiperekoik	4 (4,9)
Komponent	<i>n (%)</i>	
	Solid	67 (82,7)
	Mikst	14 (17,3)
Kontur	<i>n (%)</i>	
	Düzgün	59 (72,8)
	Düzensiz	18 (22,2)
	Lobüle	4 (4,9)
Kalsifikasyon	<i>n (%)</i>	
	Yok	63 (77,8)
	Var	18 (22,2)
	Mikrokalsifikasyon	9 (50)
	Makrokalsifikasyon	9 (50)
Nodül boyutu (mm)	<i>Med (min-max)</i>	
	Vertikal çap	10 (3-34)
	Horizontal çap	11 (5-39)
En/boy oranı	<i>n (%)</i>	
	Eni boyundan fazla	53 (65,4)
	Boy u eninden fazla	28 (34,6)

III. Tiroid Nodüllerinin SWE ve SMI ile Değerlendirilmesi

Tiroid nodüllerinin SWE ile değerlendirildiğinde nodüllerdeki ortalama doku sertliği $38,6 \pm 25,5$ kPa idi (5-113,3 kPa aralığında). SMI tekniğinde ise ortalama vasküler indeks $16,3 \pm 11,6$ (%0-52,2 aralığında) idi.

Tablo-13: Tiroid nodüllerinin SWE ve SMI ile analizi

Özellik		Değer
SWE (kPa)	Ort ± SS	38,6 ± 25,5
SMİ (%)	Ort ± SS	16,3 ± 11,6

*SWE; Shear Wave Elastografi, SMİ; Süper vasküler görüntüleme

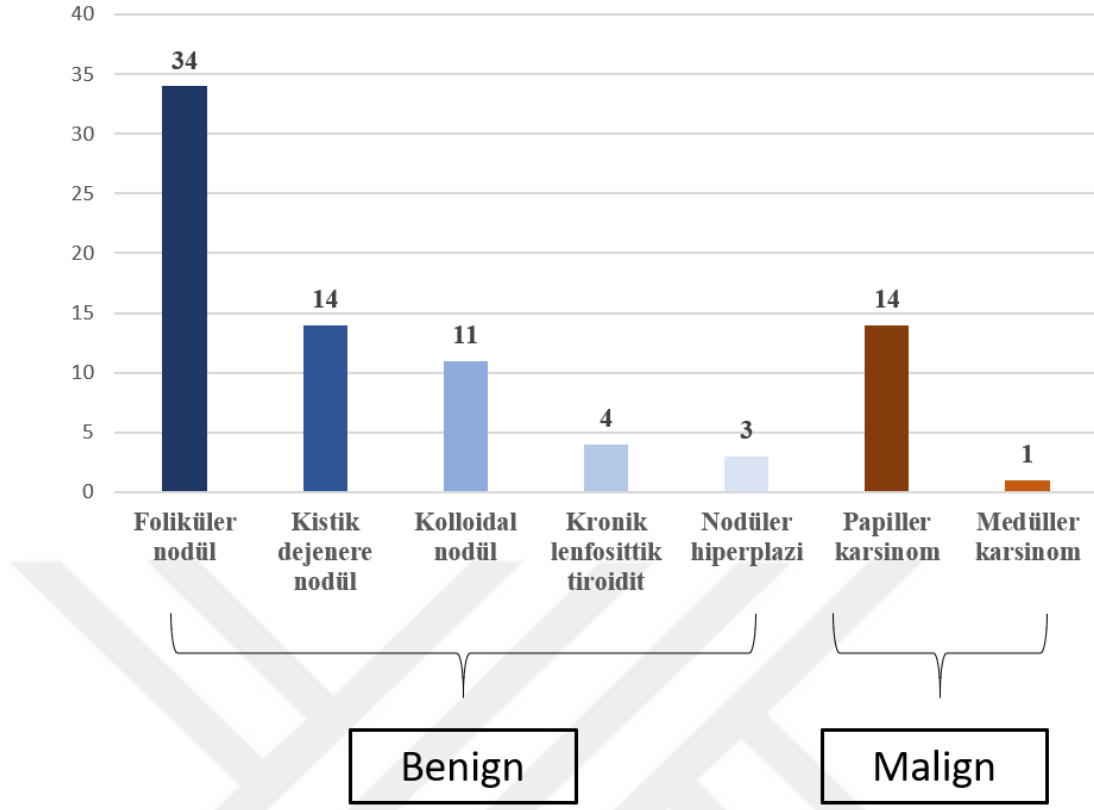
IV. Histopatoloji Sonuçları

İİAB sonrası histopatolojik inceleme yapılan tiroid nodüllerinin %81,5'i (n=66) benign, %18,5'i (n=15) malign olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak benign izlenen lezyonların %51,5'i (n=34) foliküler nodül, %21,2'si (n=14) kistik dejenere nodül, %16,7'si (n=11) koloidal nodül, %6,1'i (n=4) kronik lenfosittik tiroidit, %4,5'i (n=3) nodüler hiperplazi idi. Histopatolojik olarak malign olarak izlenen lezyonların %93,3'ü (n=14) papiller karsinom, %6,7'si (n=1) medüller karsinomdu (Tablo-14).

Tablo-14: Tiroid nodüllerinin histopatoloji sonuçları

Histopatoloji sınıfı	Tanı	Sayı (yüzde)
Benign		66 (81,5)
	Foliküler nodül	34 (51,5)
	Kistik dejenere nodül	14 (21,2)
	Koloidal nodül	11 (16,7)
	Kronik lenfosittik tiroidit	4 (6,1)
	Nodüler hiperplazi	3 (4,5)
Malign		15 (18,5)
	Papiller karsinom	14 (93,3)
	Medüller karsinom	1 (6,7)

Histopatoloji sonuçları Şekil-21'de şematize edilmiştir.



Şekil-21: Tiroid nodüllerinin histopatoloji sonuçları

Benign ve malign tiroid nodülleri sosyodemografik özellikler ve sonografik bulgular açısından karşılaştırıldı. Malign lezyonlarda ekojenitenin hipoekoik olması ($p=0,001$), solid komponent varlığı ($p=0,042$), konturların düzensiz olması ($p<0,001$), nodül boyunun eninden fazla olması ($p=0,022$) anlamlı derecede daha sık izlendi. Ayrıca malign lezyonların SWE ile değerlendirilen ortalama doku sertliği benign lezyonlardan anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,021$). Benign tiroid nodüllerinde ise izoekoik ekojenite ($p=0,002$), düzgün kontur ($p<0,001$), nodül eninin boyundan fazla olması ($p=0,022$) anlamlı derecede daha sık izlendi. Ayrıca benign nodüllerin en uzun horizontal çapı malign lezyonlardan daha uzundu ($p=0,006$). Bununla birlikte malign ve benign tiroid nodülleri arasında yaş ($p=0,279$), cinsiyet ($p=0,550$), hiperekoik ekojenite ($p=0,433$), lobüle kontür ($p=0,567$), kalsifikasyon varlığı ($p=0,066$), en uzun vertikal çap ($p=0,066$) ve SMİ ile değerlendirilen vasküler indeks ($p=0,086$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo-15).

Tablo-15: Benign ve malign tiroid nodüllerinde sosyodemografik ve sonografik özelliklerin karşılaştırılması

		Benign tiroid nodülleri (n=66)	Malign tiroid nodülleri (n=15)	p değeri
Sosyodemografik özellikler				
Yaş	Ort ± SS	52,1 ± 10,9	48,6 ± 11,7	0,279 [†]
Cinsiyet	n (%)			0,550 ^{††}
	Kadın	53 (80,3)	11 (73,3)	
	Erkek	13 (19,7)	4 (26,7)	
Gri skala USG				
Ekojenite	n (%)			
	Hipoekoik (+)	34 (51,5)	15 (100)	0,001^{††}
	İzoekoik (+)	28 (42,4)	0	0,002^{††}
	Hiperekoik (+)	4 (6,1)	0	0,433 ^{†††}
Komponent	n (%)			0,042^{†††}
	Solid	52 (78,8)	15 (100)	
	Mikst	14 (21,2)	0	
Kontur	n (%)			
	Düzgün (+)	57 (86,4)	2 (13,3)	<0,001^{††}
	Düzensiz (+)	6 (9,1)	12 (80)	<0,001^{††}
	Lobüle (+)	3 (4,5)	1 (6,7)	0,567 ^{†††}
Kalsifikasyon	n (%)			0,073 ^{†††}
	Var	12 (18,2)	6 (40)	
	Yok	54 (81,8)	9 (60)	
Kalsif. tipi				0,066 ^{†††}
	Mikrokalsifikasyon	4 (33,3)	5 (83,3)	
	Makrokalsifikasyon	8 (66,7)	1 (16,7)	
Nodül boyutu	Med (min-max)			
	Vertikal çap (mm)	11 (3-34)	9 (5-27)	0,066 ^{††††}
	Horizontal çap (mm)	12,5 (5-39)	8 (5-31)	0,006^{††††}
En/boy oranı	n (%)			0,022^{††}
	Eni boyundan fazla	47 (71,2)	6 (40)	
	Boyu eninden fazla	19 (28,8)	9 (60,0)	
SMI (%)	Ort ± SS	17,4 ± 11,8	11,7 ± 9,6	0,086 [†]
SWE (kPa)	Ort ± SS	35,5 ± 23,4	52,3 ± 30,7	0,021[†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher Exact Test, ^{††††}Mann Whitney U testi

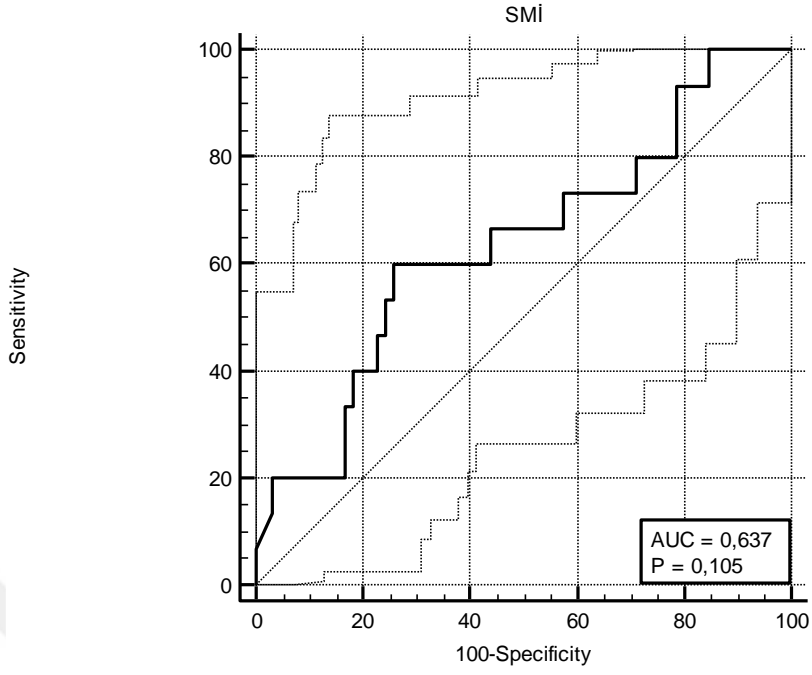
Gri skala, SMI ve SWE sonuçlarının malign tiroid lezyonlarında tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde, gri skala bulguları arasından ekojenitenin hipoekoik olması (AUC=0,742), konturların düzensiz olması (AUC=0,855), SWE ile değerlendirilen doku sertliğinin fazla olmasının (AUC=0,671) malign tiroid nodüllerinde belirleyici olduğu izlendi. Bununla

birlikte komponentin solid veya mikst olması, kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyon tipi, vertikal nodül çapı, nodülün eninin boyundan fazla olması ve SMİ ile değerlendirilen vasküler indeksin malign tiroid lezyonlarında tek başına belirleyici olmadığı görüldü. Ekojenitenin izoekoik olması (AUC=0,288), konturların düzgün olması (AUC=0,135), horizontal çapın fazla olması (AUC=0,273) benign tiroid nodüllerinde belirleyiciydi. Tablo-16'da sonografik bulguların malign lezyonlardaki tanısal performansı gösterilmiştir.

Tablo-16: Sonografik bulguların malign tiroid nodüllerinde belirleyiciliği

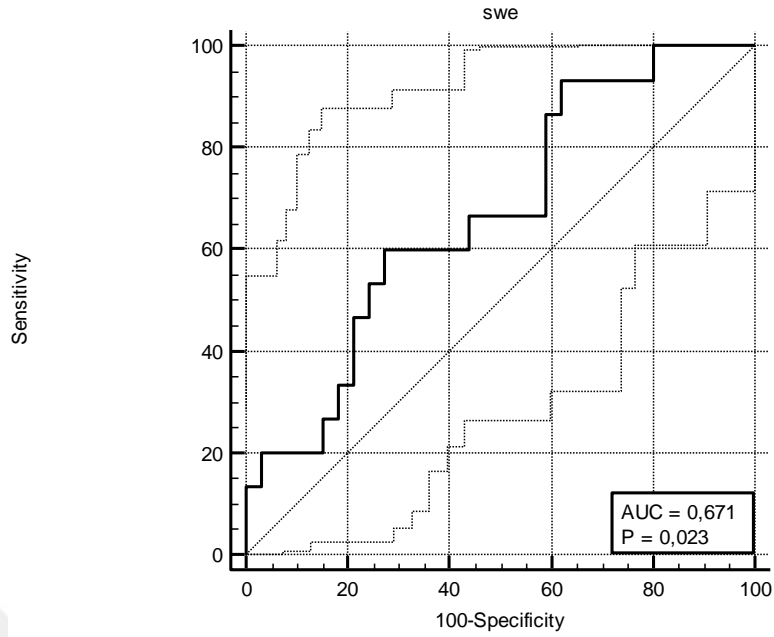
		AUC	%95 GA	p değeri
Gri skala USG				
Ekojenite				
	Hipoekoik	0,742	0,633-0,852	0,004
	İzoekoik	0,288	0,171-0,405	0,011
Komponent				
	Solid	0,606	0,465-0,747	0,202
	Mikst	0,394	0,253-0,535	0,202
Kontur				
	Düzgün	0,135	0,024-0,246	<0,001
	Düzensiz	0,855	0,729-0,980	<0,001
Kalsifikasyon				
(+)				
Kalsifikasyon tipi				
	Mikrokalsifikasyon	0,750	0,507-0,993	0,092
	Makrokalsifikasyon	0,250	0,007-0,493	0,092
Nodül boyutu				
	Vertikal çap	0,348	0,178-0,518	0,067
	Horizontal çap	0,273	0,115-0,431	0,006
En/boy oranı				
	Eni boyundan fazla	0,344	0,186-0,502	0,060
	Boyu eninden fazla	0,656	0,498-0,814	0,060
SMİ				
SWE				
	Vasküler indeks	0,637	0,523-0,741	0,105
	Doku sertliği	0,671	0,526-0,815	0,023

†Tüm analizlerde ROC analizi tercih edildi. AUC; Eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı
ROC analizinde malign tiroid nodüllerinin tanısında, SMİ ile değerlendirilen vasküler indeks için en iyi eşik değer %9,2 üzeri (sensitivite %60, spesifite %96,6) olduğu izlendi (Şekil-22).



Şekil-22: SMI ile değerlendirilen vasküler indeksin malign lezyonlardaki tanısal performansının ROC analizi

Malign tiroid nodüllerinin tanısında, SWE ile değerlendirilen doku sertliği için en iyi eşik değerin 43,9 kPa üzeri olduğu görüldü (sensitivite %60, spesifite %72,7) (Şekil-23).



Şekil-23: SWE ile değerlendirilen doku sertliğinin malign lezyonlardaki tanısal performansının ROC analizi

Malign tiroid nodülü tanısında en iyi sensitivite sırasıyla hipoekoik ekojenite (%100), solid komponent (%100) ve düzensiz kontur (%80) varlığında izlendi. En iyi spesifite ise SMİ ile değerlendirilen vasküler indeksin %9,2 üzerinde olması (%96,6), düzensiz kontur (%90,1) ve kalsifikasyon varlığında (%81,8) izlendi (Tablo-17).

Tablo-17: Malign tiroid nodüllerinde sonografik bulguların tanısal performansı

Bulgu	Sensitivite (%)	Spefisite (%)	PPD	NPD	Doğruluk (%)
Gri skala					
Hipoekoik ekojenite	100	48,5	30,6	100	58
Solid komponent	100	21,2	22,4	100	35,8
Düzensiz kontur	80	90,1	66,7	95,2	88,9
Kalsifikasyon (+)	40	81,8	33,3	85,7	74
Boyutu eninden fazla	60	71,2	32,1	88,6	69,1
SMİ > %9,2	60	96,6	80,2	91,4	-
SWE > 43,9 kPa	60	72,7	33,3	88,9	-

Malign tiroid nodüllerinin tanısında gri skala bulgularının SMİ (eşik değer > %9,2) ile kombine edildiğinde en iyi tanısal performans düzensiz kontür ve SMİ birlikteliğinde izlendi (AUC=0,759, %95 GA 0,594-924, p=0,002). En iyi sensitivite (%60) hipoekoik ekojenite+ SMİ ve solid komponent + SMİ birlikteliğinde görülürken, en iyi spesifite (%98,4) düzensiz kontür+SMİ ve kalsifikasyon+SMİ birlikteliğinde görüldü (Tablo-18).

Tablo-18: Malign tiroid nodüllerinde gri skala bulgularının SMİ ile kombinasyonunda tanısal performans

Bulgu	AUC	Sen (%)	Spe (%)	PPD	NPD
Hipoekoik ekojenite + SMİ	0,732*	60	86,3	50	90
Solid komponent + SMİ	0,709*	60	81,8	42,8	90
Düzensiz kontür + SMİ	0,759*	53,3	98,4	88,8	90,2
Kalsifikasyon + SMİ	0,592	20	98,4	75	84,4
Boyutu eninden fazla + SMİ	0,670*	40	93,9	60	87,3
SWE + SMİ	0,685*	40	96,9	75	87,6

*p<0,05, analizlerde SMİ >%9,2 eşik değerleri kullanıldı. Sen;sensitivite, Spe; spesifite

Malign tiroid nodüllerinin tanısında gri skala bulgularının SWE (eşik değer > 43,9 kPa) ile kombine edildiğinde en iyi tanısal performans hipoekoik ekojenite ve SWE birlikteliğinde izlendi (AUC=0,739, %95 GA 0,582-897, p=0,004). En iyi sensitivite (%60) hipoekoik ekojenite + SWE ve solid komponent + SWE birlikteliğinde görülürken, en iyi spesifite (%100) düzensiz kontür+SWE birlikteliğinde görüldü (Tablo-19).

Tablo-19: Malign tiroid nodüllerinde gri skala bulgularının SWE ile kombinasyonunda tanısal performans

Bulgu	AUC	Sen (%)	Spe (%)	PPD	NPD
Hipoekoik ekojenite + SWE	0,739*	60	87,8	52,9	90,6
Solid komponent + SWE	0,694*	60	78,7	39,1	89,6
Düzensiz kontur + SWE	0,700*	40	100	100	88
Kalsifikasyon + SWE	0,529	13,3	92,4	28,5	82,4
Boyu eninden fazla + SWE	0,703*	46,6	93,9	63,6	88,5

*p<0,05, analizlerde SWE > 43,9 kPa eşik değerleri kullanıldı. Sen;sensitivite, Spe; spesifite

Malign tiroid nodüllerinin tanısında gri skala bulgularının SMİ (eşik değer > %9,2) ve SWE (eşik değer > 43,9 kPa) ile kombine edildiğinde en iyi tanısal performans hipoekoik ekojenite+SWE+SMİ ve solid komponent+SWE+SMİ birlikteliğinde izlendi (AUC=0,692, %95 GA 0,519-0,866, p=0,021).

En iyi sensitivite (%40) hipoekoik ekojenite+SMİ ve solid komponent+SMİ+SWE birlikteliğinde görülürken, en iyi spesifite (%100) düzensiz kontür+SMİ+SWE ve boyu eninden fazla+SMİ+SWE birlikteliğinde görüldü.

Gri skala bulgularının SMİ ve/veya SWE ile kombine edilmesi malign lezyonların saptanmasında sensitiviteyi arttırmazken, spesifiteyi arttırmaktaydı (Tablo-20).

Tablo-20: Malign tiroid nodüllerinde gri skala bulgularının SMİ ve SWE ile kombinasyonunda tanısal performans

Bulgu	AUC	Sen (%)	Spe (%)	PPD	NPD
Hipoekoik ekojenite + SWE + SMİ	0,692*	40	98,4	85,7	87,8
Solid komponent + SWE + SMİ	0,692*	40	98,4	85,7	87,8
Düzensiz kontur + SWE + SMİ	0,667*	33	100	100	86,8
Kalsifikasyon + SWE + SMİ	0,526	6,6	98,4	50	82,2
Boyu eninden fazla + SWE + SMİ	0,667*	33,3	100	100	86,8

*p<0,05, analizlerde SMİ >%9,2 ve SWE > 43,9 kPa eşik değerleri kullanıldı. Sen;sensitivite, Spe; spesifite

TARTIŞMA VE SONUÇ

USG kullanımının artmasıyla birlikte saptanan tiroid nodüllerinde dramatik bir artış yaşanmıştır (1). Bu nedenle tiroid nodüllerinin konvansiyonel USG ile değerlendirilmesinde TI-RADS ve ATA gibi standart yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Ancak TI-RADS ve ATA sınıflandırmalarının malign lezyonların belirlenmesindeki sensitivite ve spesifitesinin yeterli düzeyde olmadığı dikkati çekmektedir (56). Her iki sınıflandırma sisteminde ara kategorilerde konvansiyonel USG bulgularının kompleks olduğu, benign özellikteki nodüllerin histopatolojik değerlendirmede malign özellikte izlendiği bildirilmiştir (122). Bu nedenle hem gereksiz İİAB ve cerrahilerin engellenmesi, hem de malign lezyonların daha yüksek doğrulukta saptanabilmesi için multimodal sonografik değerlendirmeler gündeme gelmiştir (56). Sınırlı sayıda çalışmada multimodal sonografik değerlendirmenin malign tiroid nodüllerindeki tanısal performansı değerlendirilmiştir (1). Ancak malign lezyonlarda multimodal sonografik görüntüleme için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Gri skala ultrason bulguları arasında sırasıyla düzensiz kontur, hipoeoik ekojenite, solid komponent varlığının tek başına malign tiroid lezyonlarında belirleyici olduğu görüldü. Ancak nodül boyunun eninden fazla olması ve mikrokalsifikasyon varlığı tek başına malign lezyonlarda belirleyici değildi. Tam tersine izoekoik ekojenite, düzgün kontür, horizontal çapın büyük olması benign tiroid nodüllerinde belirleyiciydi. Gri skala görüntüleme için daha önce bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte daha yüksek veya daha düşük tanısal performans bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Ma ve ark'ının (123) çalışmasında çeşitli gri skala ultrason bulguları içerisinde düzensiz kontür, nodül boyunun eninden fazla olması, hipoeoik ekojenite ve mikrokalsifikasyon varlığının malign lezyonlarda benign lezyonlardan daha çok izlendiği ifade edilmiştir. Popli ve ark'ı (124) inceledikleri 240 tiroid nodülünde, malign tiroid nodüllerde solid komponent, mikrokalsifikasyon, düzensiz kontur ve hipoeoik ekojenitenin daha sık olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmada malign lezyonlar için en iyi sensitivite sırasıyla solid komponent (%88,6), düzensiz kontur (%84) ve nodül boyunun eninden fazla olması (%77,2) için

izlenirken, en iyi spesifite mikrokalsifikasyon (%97,9), düzensiz kontur (%88,7) ve hipoekoik ekojenite için izlenmiştir. Salehi ve ark'ı (125) değerlendirdikleri 64 tiroid nodülünde gri skala sonografik bulguları içerisinde malign nodüllerde hipoekojenite (sensitivite %56, spesifite %76,9) ve mikrokalsifikasyon varlığının (sensitivite %72, spesifite %69,2) benign nodüllerden daha sık izlendiğini bildirmiştir. Gri skala bulguları içerisinde literatürde hipoekojenite için bildirilen sensitivite %56-86, spesifite %45,6-87,2, düzensiz kontur için sensitivite %33,3-86,6, spesifite %66,7-92,5, solid komponent varlığı için sensitivite %55-88,6, spesifite %38,4-79, mikrokalsifikasyon için sensitivite %27,9-77,7, spesifite 69,2-100, nodül boyunun eninden fazla olması için sensitivite %68,2-90,7, spesifite %59,6-80,1 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda da gri skala bulguları için benzer oranlar bulunmuştur. Bu bulgular ışığında gri skalanın tiroid nodüllerinde malign-benign ayrımında oldukça kullanışlı olduğuna işaret etmektedir, ancak gri skala bulgularının tek başına kullanılması malign lezyonların belirlenmesinde istenen performansı gösterememektedir. Tablo-21'de gri skala ile değerlendirilen tiroid nodüllerinde bireysel bulguların sensitivite ve spesifiteleri özetlenmiştir. Tabloda çalışmalar arasında gri skala bulguları için birbirinden farklı sonuçlar bildirildiği dikkat çekmektedir. Bu durumu açıklayacak en muhtemel neden, gri skala bulgularının diğer sonografik yöntemlerde olduğu gibi kullanıcılar arasında ve kullanıcılar içerisinde farklılık göstermesidir (126).

Tablo-21: Çeşitli çalışmalarda gri skala bulgularının malign tiroid nodülleri için bildirilen tanısal performansı

Bulgu	Kaynak	Tiroid nodül sayısı	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Hipoekoje nite	Salehi ve ark 2015 (125)	64	56	76,9
	Popli ve ark 2012 (124)	240	65,9	87,2
	Ma ve ark 2014 (123)	172	77,7	79,5
	Palaniappan ve ark 2016 (127)	194	86	79,4
	Moon ve ark 2012 (89)	703	77,8	45,6
	Kalantari 2018 (128)	63	66,7	79,6
Düzensiz kontür	Popli ve ark 2012 (124)	240	84	88,7
	Ma ve ark 2014 (123)	172	84	66,7
	Palaniappan ve ark 2016 (127)	194	62,7	82,7
	Moon ve ark 2012 (89)	703	86,6	71,4
	Kalantari 2018 (128)	63	33,3	92,5
	Solid komponent	Popli ve ark 2012 (124)	240	88,6
Palaniappan ve ark 2016 (127)		194	72	38,4
Kalantari 2018 (128)		63	55	79
Mikrokalsifikasyon	Salehi ve ark 2015 (125)	64	72	69,2
	Popli ve ark 2012 (124)	240	65,9	97,9
	Ma ve ark 2014 (123)	172	66	94,9
	Palaniappan ve ark 2016 (127)	194	27,9	100
	Moon ve ark 2012 (89)	703	36,4	94,4
	Kalantari 2018 (128)	63	77,7	81,4
Boy > en	Popli ve ark 2012 (124)	240	77,2	80,1
	Palaniappan ve ark 2016 (127)	194	90,7	59,6
	Moon ve ark 2012 (89)	703	68,2	79,6

Çalışmamızda tiroid nodülleri SMİ ile değerlendirildiğinde vasküler indeksin malign lezyonların saptanmasında %60 sensitivite, %96,6 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Bu sonuç SMİ yönteminin özellikle malign lezyonların dışlanmasında çok önemli olabileceğine işaret etmekteydi. En iyi tanısal performans gösteren eşik değer %9,2 olduğu izlenmiştir. Ancak ROC analizinde %9,2 eşik değerinin tek başına malign lezyonlarda belirleyici olmadığı görülmüştür. Literatürde sınırlı sayıda çalışmada tiroid nodülleri SMİ ile değerlendirilmiştir (6). Ancak bu çalışmalarda SMİ ile vasküler indeks değerlendirmesinden ziyade akım paternine göre kategorik değerlendirme yapılmıştır (6). Chen ve ark'ının (6) yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında gri-skala ile TI-RADS değerlendirmeleri SMİ ile kombine edilmiştir. Bu kombinasyon ile sadece TR4 tiroid nodüllerinde tanısal performansın arttığı

izlenmiştir. Çalışmada SMİ ile vasküler akım paterninin ayrıca tanısal performansı bildirilmemiştir. Zhao ve ark'ının (129) 2019 yılındaki çalışmasında ise TI-RADS evrelemesine SMİ ve kontrastlı USG'nin eklenmesinin tiroid nodüllerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada SMİ için malign nodüllerin belirlenmesinde %75,5 sensitivite, %86,6 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda TI-RADS evrelemesine SMİ eklendiğinde malign nodüllerin daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür. Yongfeng ve ark'ı (130) tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada 102 tiroid nodülü SMİ ile değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece SMİ ile değerlendirildiğinde tiroid karsinomları için %82,2 sensitivite, %79,3 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Lu ve ark'ı (121) konvansiyonel USG'ye SMİ eklendiğinde tiroid nodüllerinin %86,5'inin saptandığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece 52 tiroid nodülü değerlendirilmiştir. Çalışmada SMİ için malign nodüllerdeki bireysel sensitivite ve spesifitesi bildirilmemiştir. Zhu ve ark'ı (131) 76 tiroid nodülünü gri skala, renkli Doppler ve SMİ ile değerlendirmiştir. Çalışmada SMİ ile değerlendirilen akım paternlerinin malign lezyonların ayrılmasında anlamlı farklılık gösterdiği izlenmiştir. Çalışmada SMİ ile malign lezyonların %76,6 sensitivite, %46,8 spesifite ile yakalanabildiği görülmüştür.

Malign tiroid nodüllerinin SWE ile değerlendirilen elastisite indeksinin benign lezyonlardan daha yüksek olduğu izlenen çalışmamızda, malign tiroid nodülleri için 43,9 kPa eşik değerinin %60 sensitivite, %72,7 spesifite gösterdiği izlendi. Malign nodüllerde SWE'nin tek başına belirleyici olduğu izlendi. Bu nedenle çalışmamızda malign nodüllerin belirlenmesinde SWE'nin kullanılabileceği düşünüldü. SWE hakkında yapılan çok sayıda çalışmada farklı eşik değerler bildirilmesine rağmen, yöntemin tanısal performansı açısından bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Park ve ark'ının (132) retrospektif dizayndaki çalışmasında İİAB öncesinde 476 tiroid nodülü gri skala ve SWE ile değerlendirilmiştir. Malign lezyonlarda SWE'nin %43,6 sensitivite, %88,7 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Sebag ve ark'ı (103) 146 nodülde SWE'nin etkinliğini değerlendirmiştir. Malign lezyonlarda ortalama elastisitesinin daha yüksek olduğu ifade edilen çalışmada SWE'nin tek başına %85,2 sensitivite, %99 spesifite gösterdiği

izlenmiştir. Veyrieres ve ark'ının (104) çalışmasında 297 tiroid nodülünde malign tiroid nodüllerinde SWE ile değerlendirilen elastisite benign lezyonlardan daha yüksek bulunmuştur. SWE için %80 sensitivite, %90,5 spesifite bildirilmiştir. Bhatia ve ark'ı (96) 81 tiroid nodülünde SWE'nin malign nodüller için tek başına %76,9 sensitivite, %71,1 spesifite gösterdiğini bildirmiştir. Kim ve ark'ının (95) çalışmasında 99 tiroid nodülünde elastisite indeksinin malign lezyonlarda daha yüksek olduğu izlenmiştir. SWE için malign lezyonlarda %66,6 sensitivite, %71,6 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Szczepanek-Parulska ve ark'ı (133) 393 tiroid nodülünde SWE için farklı eşik değerlerde sensitivitenin %81-95,2, spesifitenin %67,1-81,3 arasında değiştiğini bildirmiştir. Regresyon analizinde SWE'de doku sertliği izlenmesinin malignite riskini farklı eşik değerlere göre 14,5 ila 47,4 kat arttırdığı ifade edilmiştir. SWE'nin tiroid nodüllerindeki etkinliğini değerlendiren Lin ve ark'nın (100) yapmış olduğu meta-analizde 15 çalışma ve 1867 tiroid nodülünde SWE'nin spesifitesi %84,3, sensitivitesi %88,4 bildirilmiştir. Meta-analizde malign tiroid nodüllerinin tanımlanmasında SWE'nin kullanılabileceği, rutin görüntüleme protokollerine SWE'nin entegre edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda malign lezyonların belirlenmesinde SWE yöntemi için en iyi eşik değerin 43,9 kPa olduğu görüldü. 43,9 kPa değerlerinin üzerinde malignite riski artmaktaydı. US elastografi doku sertliğini değerlendiren yeni ve kompleks bir yöntemdir. Önceki çalışmalarda kompresyon elastografi ile tiroid nodülleri değerlendirilmiş ve sert nodüllerde malignite riskinin arttığı bildirilmiştir (89,134). Kantitatif değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan SWE için de benzer bulgular bildirilmiştir (103). Kantitatif değerlendirme yapılabilmesi nedeniyle sonuçlar çalışmalar arasında karşılaştırılabilmektedir. Ancak, farklı çalışmalarda SWE eşik değerleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Park ve ark'nın (132) çalışmasında ortalama elastisite için en iyi eşik değeri 85,2 kPa, maksimum elastisite için 94,0 kPa, minimum elastisite için 54,0 kPa bildirilmiştir. Bu çalışmada daha yüksek eşik değeri bildirilmesinde incelenen tiroid nodüllerinin yaklaşık %80'inin malign olması önemli bir neden olabilir.

Sebag ve ark'ının (103) çalışmasında en iyi eşik değeri 65 kPa, Veyrieres ve ark'ının (104) çalışmasında 66 kPa, Bhatia ve ark'ı (96) 34,5 kPa,

Kim ve ark'ı (95) 65 kPa, Szczepanek-Parulska ve ark'ı (133) 50 kPa bulunmuştur. Çalışmalar arasında eşik değerlerin farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir. Lin ve ark'nın (100) meta-analizinde değerlendirilen 15 çalışmada SWE için bildirilen eşik değerlerin 28,9 kPa ile 66 kPa arasında değiştiği bildirilmiştir. Malign tiroid nodüllerinde elastisite indeksinin arttığı çok sayıda çalışmada bildirilmiş olmasına rağmen optimal eşik değerin çalışmalar arasında farklılık göstermesinde farklı standartların tercih edilmesi önemli bir neden olabilir. Çalışmaların bir kısmında maksimum elastisite, bir kısmında ve bizim çalışmamızda ortalama elastisite, bazılarında ise minimum elastisite indeksleri tercih edilmiştir (135).

Çalışmamızda gri skala bulguları ile birlikte SMİ tercih edildiğinde malign tiroid nodüllerinin saptanmasında sensitivite azalırken, spesifitenin arttığı izlendi. Düzensiz kontür ve SMİ birlikteliğinin %53,3 sensitivite, %98,4 spesifite gösterdiği izlendi. Bulgularımız gri skala bulguları ile birlikte SMİ kullanıldığında malign lezyonların çok yüksek olasılıkla dışlanabileceği yönündeydi. Ek olarak, tiroid nodüllerinin öncelikle gri skala ile değerlendirilmesi, gri skalada malign olduğu düşünülen lezyonların SMİ ile tekrar değerlendirilmesi sonucunda benign olduğu düşünülen nodüllerde malignite ihtimali çok düşük olacağı için, gri skala ve SMİ birlikteliği ile İİAB yapılacak nodül sayısında anlamlı bir azalma sağlanabilir. Tiroid nodüllerinin SMİ ile değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmada sıklıkla gri skalaya eklendiğinde SMİ yönteminin olumlu sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. Zhu ve ark'ının (131) çalışmasında tek başında gri skalanın malign lezyonlardaki sensitivitesi %72, spesifitesi %82 bulunurken (AUC=0,847), gri skala ve SMİ için sensitivite %86, spesifite %85 bulunmuştur (AUC=0,918). Bu nedenle gri skala ile birlikte SMİ kullanımının malign lezyonların saptanma olasılığını arttırdığı ifade edilmiştir.

Yeni bir yöntem olan SMİ ile tiroid nodüllerindeki kan akımının değerlendirilmesi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir (6,121,129-131). Yöntemin yeni olması, tiroid nodüllerindeki etkinliği hakkında sınırlı sayıda veri olması bu yöntemin tek başına kullanımını sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda da tek başında kullanıldığında SMİ yönteminin malign tiroid nodüllerinde

belirleyici olmadığı izlenmiştir. Ek olarak, çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak vasküler akım paternlerinden ziyade vasküler indeks ile vasküler akımın yoğunluğu değerlendirilmiştir. Malign tiroid nodüllerinin vasküler akım paternlerinin benign lezyonlardan daha farklı morfolojik özellikler gösterdiği ifade edilmiştir. Malign lezyonlarda sıklıkla santral akım paterni izlenirken, benign lezyonlarda hem santral hem de periferik akım paterni izlenmektedir. Benign lezyonlarda noktasal veya lineer akım paternleri görülebilmektedir (131). Bu nedenle sadece vasküler indeksle veya sadece akım paterni ile yapılan değerlendirmelerden ziyade hem kan akımı yoğunluğu hem de kan damarlarının dağılımının birlikte incelenmesi ile daha doğru sonuçlar alınabilir.

Gri skala bulgularına SWE bulguları eklendiğinde en yüksek AUC değeri hipoekoik ekojenite ve SWE birlikteliğinde izlendi (AUC=0,739). Hipoekoik ekojenite ve SWE birlikteliğinin %60 sensitivite, %87,8 spesifite gösterdiği görüldü. Ancak tek başına hipoekoik ekojenitenin malign lezyonlardaki belirleyiciliğinde (AUC=0,742) SWE bulgularının eklenmesiyle anlamlı artış görülmedi. Ancak hipoekoik ekojenitenin %48,5 olan spesifitesi SWE'nin eklenmesiyle birlikte %87,8'e yükselmişti. Bu nedenle özellikle malign lezyonların dışlanmasında gri skala ve SWE birlikteliğinin güvenle kullanılabileceği düşünüldü. Literatürde SWE ile ilgili bulgularımıza benzer şekilde yüksek spesifite bildiren çalışmalar olmasına rağmen (95,135), yüksek sensitivite bildiren sonuçlar da bulunmaktaydı (103,104,132).

Kim ve ark'ının (95) çalışmasında gri skala ve SWE birlikteliğinin %50 sensitivite, %80 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (AUC=0,650). Çalışmada bulgularımıza benzer şekilde gri skala ile SWE birlikteliğinin gri skalanın spesifitesinde artışa neden olduğu izlenmiştir. Liu ve ark'nın (135) 2017 yılındaki çalışmasında 313 tiroid nodülünde TI-RADS sisteminde SWE'nin eklendiğindeki tanısal performans değerlendirilmiştir. TI-RADS ile birlikte tercih edildiğinde SWE'nin %76,2 sensitivite, %95,8 spesifite gösterdiği izlenmiştir. İki yöntemin birlikte kullanımının benign ve malign tiroid nodüllerinin ayrılmasında daha iyi bir tanısal performans gösterdiği izlenmiştir. Bu çalışmaların aksine gri skala ve SWE birlikteliği için daha yüksek sensitivite bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı.

Park ve ark'ının (132) çalışmasında gri skala ile SWE bulguları kombine edildiğinde malign tiroid nodüllerinin belirlenmesinde %95 sensitivite, %56,7 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Sebag ve ark'ı (103) gri skalayla birlikte SWE kullanımının %81,5 sensitivite, %97 spesifite gösterdiğini bildirmiştir. SWE için 0,936 olan AUC değeri, gri skala ile kombine edildiğinde 0,934 bulunmuştur. Veyrieres ve ark'ının (104) çalışmasında gri skala ve SWE birlikteliğinin %97,1 sensitivite, %55,3 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Tek başına SWE için 0,852 olan AUC değeri gri skala ve SWE birlikteliğinde 0,762'ye düşmüştür.

Üç sonografik yöntemin kombine edilmesi çalışmamızda mükemmel spesifite oranlarıyla sonuçlanmıştır. Düzensiz kontür veya nodül boyunun eninden fazla olmasına SWE ve SMİ yöntemleri eklendiğinde %100 spesifiteyle sonuçlandığı görüldü. Ancak sensitivite değerleri %40'ın altındaydı. Bununla birlikte PPD ve NPD değerlerinin oldukça yüksek olduğu görüldü (sırasıyla %100, %86,8). Multimodal USG kullanımının malign nodüllerin tanısından ziyade dışlanmasında çok yüksek belirleyiciliğe sahiptir. Tiroid nodüllerinde multimodal USG kullanımı oldukça sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (1). Mevcut çalışmalar daha çok iki sonografik yöntemi değerlendirmektedir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda gri skala, SMİ ve SWE bulguları kombine edilmiştir.

Pei ve ark'ının (1) çalışmasında 196 TI-RADS 4 nodülü gri skala, SMİ ve gerçek zamanlı elastografi ile değerlendirilmiştir. SMİ ve gerçek zamanlı elastografik değerlendirmede kalitatif yöntemlerin tercih edildiği çalışmada, TI-RADS 4 nodüllerde multimodal soografik değerlendirmenin %94 sensitivite, %87,1 spesifite gösterdiği izlenmiştir. Çalışmada multimodal USG kullanımının sonografik yöntemlerin tek başına kullanımlarından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen sensitivite değerlerinin bulgularımızdan daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ancak tam tersine çalışmamızda izlenen spesifite değerleri ise bu çalışmadan üstün bulunmuştur. Bu farklılıkta bazı nedenlerin rolü olabilir. Birincisi çalışmamızda kalitatif değerlendirmeden ziyade, SWE ile elastisite indeksi ve SMİ ile vasküler indeks kantitatif şekilde değerlendirilmiştir. İkincisi, sonografik yöntemlerin birleştirilmesinde kullanılan istatistiki yöntemler farklılık

göstermektedir. İki sonografik yöntem “paralel” yöntemiyle kombine edilebileceği gibi “tandem” yöntemiyle de kombine edilebilmektedir (135). Bunun yanında sonografik yöntemlerin eş zamanlı yapılması veya sıralı olarak yapılmasına göre kombinasyon yöntemleri tekrar değişebilmektedir (simültan test, sekansiyal test vb.) (136). Bu yöntemlerin bir kısmında kombinasyon sonucu sensitivite artarken spesifite azalmakta, bir kısmında ise spesifite artarken sensitivite azalmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda sonografik yöntemlerin kombinasyonu ile mükemmel bir spesifite oranı ile yüksek olmayan sensitivite oranları elde edilmiştir. Ancak her iki yöntemde de kazanç sağlanmaktadır.

Tiroid nodüllerinin tanısında farklı sonografik yöntemlerin kullanıldığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. Zhao ve ark'nın (137) yakın zaman önce yaptıkları çalışmada tiroid nodülleri multimodal sonografik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Çalışmada 367 tiroid nodülünün görüntülenmesinde gri skala, kontrastlı USG ve kompresyon elastografi birlikteliği tercih edilmiştir. Çalışmada yaş, düzensiz kontur, hipoekoik patern, belirgin hipoekoik patern, düzensiz kan akımı dağılımı, heterojen kontrast tutulumu ve elastik skordan oluşan bir regresyon modeli oluşturulmuş ve bu modelin tiroid nodüllerinin tanısında %93,5 sensitivite, %77,3 spesifite gösterdiği bildirilmiştir.

Tiroid nodülleri farklı sonografik yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. Ancak her sonografik yöntemin kendine ait sınırlılıkları bulunmaktadır. Gri skala tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinde önemli bilgiler sağlamaktadır, ancak bireysel bulguların malign lezyonların benign lezyonlardan ayrılmasında yeterli performansı göstermemesi nedeniyle TI-RADS ve ATA gibi sınıflandırmalar oluşturulmuştur (56). Ancak bu evrelemelerin belirli kategorilerinin tanısasal hassasiyeti düşük değildir. Gri skala haricinde SWE için de sınırlılıklar bildirilmiştir. SWE ile değerlendirilen elastisite özellikle tiroid nodülü karotid artere yakın olduğunda arteriyel pulsasyon elastografik değişimlere neden olabileceği için etkilenebilmektedir. Ek olarak nodülde kalsifikasyon varlığı shear dalgalarını etkilemektedir (103). Nodülün küçük boyutlu olması elastisite ölçümlerini değiştirebilmektedir (95). Gri skala ve SWE'den farklı olarak SMİ

kısmen daha yeni bir tetkiktir. Tiroid nodüllerini SMİ ile değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ise SMİ ile akım paterni değerlendirilmiştir. Malign lezyonlarda akım paternlerinin benign lezyonlardan daha farklı olduğu ifade edilmiştir (6). Ancak, bildiğimiz kadarıyla SMİ ile vasküler indeksin tiroid nodüllerindeki tanısal önemi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu nedenle tiroid nodüllerine SMİ yöntemin tek başına kullanılabilmesi için daha çok çalışma ve veriye ihtiyaç vardır. Ek olarak sonografik yöntemlerin kullanıcılar arasında ve içerisinde farklılıklar göstermesi (126), sonografik yöntemlerin bireysel kullanımından ziyade, multimodal görüntülemenin önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızda histopatoloji sonucunda tiroid nodüllerinin %18,5'inin malign olduğu izlenmişti. İİAB yapılan tiroid nodüllerinde daha önce malign lezyon oranı benzer bildirilen çalışmalar olmasına rağmen (103,124,128), bu bulgular tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğunda İİAB'nin gereksiz yapıldığına işaret etmekteydi. Gereksiz yapılan İİAB ise sağlık harcamalarında önemli artışlara neden olmaktadır. Çalışmamızda İİAB kararında gri-skala bulguları temel alınmıştı. Ancak gri skala bulgularında TI-RADS ve ATA gibi sınıflandırma sistemlerinin kullanılmasının yanında, özellikle SWE gibi yöntemlerle kombine değerlendirme gereksiz İİAB yapılmasını azaltabilir. Ancak diğer taraftan malign lezyonlarda histopatolojik incelemenin geciktirilmesi malignitenin invazyon ve metastaz ihtimalini arttıracaktır. Bu nedenle sonografik değerlendirmelerde öncelikle malign lezyonların saptanması hem erken tanıyı hem de İİAB'nin doğru hastalara uygulanmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamız retrospektif dizaynda olduğu için retrospektif çalışmaların sınırlılıklarını taşımaktadır. Ayrıca çalışmamızda gri skala bulguları sık tercih edilen TI-RADS ve ATA sınıflaması altında gruplanmamış, bireysel olarak değerlendirilmiştir. Bireysel sonuçları olan SWE ve SMİ ile daha doğru bir karşılaştırma yapılması istendiği için gri skala bulguları bireysel olarak değerlendirilmiştir. Son olarak çalışmamızda incelenen nodül sayısının kısmen az olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda tiroid nodülleri gri skala, SMİ ve SWE yöntemlerinden oluşan multimodal sonografik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Gri skala bulguları arasından hipoekojenite, solid komponent varlığı, düzensiz kontür ve nodül boyunun eninden fazla olması malign nodüllerde belirleyici bulunmuştur. SMİ yöntemi tek başına belirleyici değilken, vasküler indeksin %9,2'nin üzerinde olması %60 sensitivite, %96,6 spesifite göstermiştir. SWE yöntemiyle değerlendirilen elastisite indeksi için en iyi eşik değer 43,9 kPa olduğu görülmüştür. Elastisite indeksinin 43,9 kPa üzerinde olması %60 sensitivite ve %72,7 spesifite göstermiştir. Bu nedenle gri skala bulguları ve elastisite indeksinin malign lezyonlarda tanısal performansının iyi olduğu, ancak SMİ ile değerlendirilen vasküler indeksin tek başına kullanılamayacağı düşünüldü.

Sonografik yöntemlerin birarada kullanılmasıyla spesifite değeri artarak %100'e yakın değerler göstermiştir. Sonografik yöntemlerin kombine edilmesinin özellikle malign lezyonların dışlanması oldukça kullanışlı olduğu görüldü. Gri skala ile malign olduğu düşünülen lezyonların SWE veya SMİ gibi sonografik yöntemlerle değerlendirilmesi ile gereksiz İİAB veya cerrahiye yönlendirilecek hasta sayısında anlamlı bir azalma sağlanabilir. Aynı cihazda üç yöntemin de uygulanabilir hale gelmesi, multimodal sonografik değerlendirmelerin pratik uygulanmasını sağlayabilir, multimodal görüntülemelerle sağlık harcamaları azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Pei S, Cong S, Zhang B, et al. Diagnostic value of multimodal ultrasound imaging in differentiating benign and malignant TI-RADS category 4 nodules. *Int J Clin Oncol* 2019;24(6):632-9.
2. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surg Clin North Am* 2019;99(4):571-86.
3. Menzilcioglu MS, Duymus M, Avcu S. Sonographic Elastography of the Thyroid Gland. *Pol J Radiol* 2016;81:152-6.
4. Chng CL, Tan HC, Too CW, et al. Diagnostic performance of ATA, BTA and TIRADS sonographic patterns in the prediction of malignancy in histologically proven thyroid nodules. *Singapore Med J* 2018;59(11):578-83.
5. Dighe MK. Elastography of Thyroid Masses. *Ultrasound Clin* 2014;9(1):13-24.
6. Chen L, Zhan J, Diao XH, et al. Additional Value of Superb Microvascular Imaging for Thyroid Nodule Classification with the Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(8):2040-8.
7. Oyedeji F, Giampoli E, Ginat D, Dogra V. The sonographic appearance of benign and malignant thyroid diseases and their histopathology correlate: demystifying the thyroid nodule. *Ultrasound Q* 2013;29(3):161-78.
8. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 2006;22(4):231-8.
9. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(3):463-78.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
11. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018;319(9):914-24.
12. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328(8):553-9.
13. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39 (8):699-706.
14. Kwong N, Medici M, Angell TE, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434-40.
15. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013;347:4706.
16. Sharma SD, Jacques T, Smith S, Watters G. Diagnosis of incidental thyroid nodules on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: are these significant? *J Laryngol Otol* 2015;129(1):53-6.
17. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(7): 2207-17.

18. Aldrink JH, Adler B, Haines J, et al. Patients exposed to diagnostic head and neck radiation for the management of shunted hydrocephalus have a significant risk of developing thyroid nodules. *Pediatr Surg Int* 2016;32(6):565-9.
19. Land CE, Kwon D, Hoffman FO, et al. Accounting for shared and unshared dosimetric uncertainties in the dose response for ultrasound-detected thyroid nodules after exposure to radioactive fallout. *Radiat Res* 2015;183(2):159-73.
20. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;317 (18):1882-7.
21. Nam IC, Choi H, Kim ES, et al. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272(5): 1181-8.
22. Pernambuco L, Silva MP, Almeida MN, Costa EB, Souza LB. Self-perception of swallowing by patients with benign nonsurgical thyroid disease. *Codas* 2017;29(1):e20160020.
23. Lee J, Fernandes R. Neck masses: evaluation and diagnostic approach. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008;20(3):321-37.
24. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the. the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622-39
25. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5(1):35-44.
26. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):450-5.
27. Baloch ZW, Cooper DS, Gharib H, Alexander EK. Overview of diagnostic terminology and reporting. In: Ali SZ, Cibas ES, eds. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. New York, NY: Springer; 2017.
28. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56(4):333-9.
29. Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol* 2010;38(10):731-9.
30. Ustun B, Chhieng D, Van Dyke A, et al. Risk stratification in follicular neoplasm: a cytological assessment using the modified Bethesda classification. *Cancer Cytopathol* 2014;122(7):536- 45.
31. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 2015;25(9):987-92.
32. Evranos B, Polat SB, Baser H, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for

diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology* 2017;28(4):259-67.

33. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(6):500-14.

34. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV, Vietor NOA. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2853-62.

35. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(5):569-77.

36. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract* 2017;23(8):979-88.

37. Al-Qurayshi Z, Deniwar A, Thethi T, et al. Association of malignancy prevalence with test properties and performance of the gene expression classifier in indeterminate thyroid nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(4):403-8.

38. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(7):384-94.

39. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 2016;26(4):562-72.

40. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313(9):926-35.

41. Kwak JY, Koo H, Youk JH, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 2010;254(1):292-300.

42. Randolph GW, Shin JJ, Grillo HC, et al. The surgical management of goiter, II: surgical treatment and results. *Laryngoscope* 2011;121(1): 68-76.

43. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34(1):28-35.

44. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:1-122.

45. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, et al. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(1):30-40.

46. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: . the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19: 1167–214

47. National Cancer Institute. Thyroid cancer treatment (PDQ). Updated July 11, 2014.

<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional>. Accessed January 12, 2021.

48. Fitzgerald PA. Thyroid cancer. In: Papadakis MA, McPhee SJ, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2013. 52nd ed.US: McGraw-Hill Companies; 2013:1126–34.

49. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2):239-55.

50. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995;23:179–84.
51. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):687–91.
52. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941–6.
53. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(1):21–8.
54. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):27–31.
55. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247(3):762–70.
56. Mistry R, Hillyar C, Nibber A, Sooriyamoorthy T, Kumar N. Ultrasound Classification of Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Cureus* 2020;12(3):7239.
57. Rocha TG, Rosario PW, Silva AL, et al. Ultrasonography Classification of the American Thyroid Association for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules >1cm with Indeterminate Cytology: A Prospective Study. *Horm Metab Res* 2018;50(8):597-601
58. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, et al. Sonography of thyroid nodules: a “classic pattern” diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005;21(3):157–65.
59. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia (“leave me alone” lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol* 2009;50(4):383–8.
60. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, et al. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99–110.
61. Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K, et al. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol* 1991;43(2):121–4.
62. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004;14(11):953–8.
63. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, et al. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007;8(3):192–7.
64. Cerbone G, Spiezia S, Colao A, et al. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res* 1999;52(1):19–24.
65. Maizlin ZV, Wiseman SM, Vora P, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: sonographic appearance and histologic characteristics. *J Ultrasound Med* 2008; 27(5):751–7.
66. Yoon JH, Kim EK, Hong SW, et al. Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2008;27(10):1431–7.
67. Kwak JY, Kim EK, Ko KH, et al. Primary thyroid lymphoma: role of ultrasound-guided needle biopsy. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1761–5.

68. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, et al. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003;22(10):1027–31.
69. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004;10(3):246–52.
70. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411–7.
71. Kim JY, Lee CH, Kim SY, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008;27(2):215–23.
72. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2): 109–42.
73. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3):794–800.
74. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics* 2017;7:1303–29.
75. Kamaya A, Machtaler S, Safari Sanjani S, et al. New technologies in clinical ultrasound. *Semin Roentgenol* 2013;48:214–23.
76. Moraes PHM, Sigrist R, Takahashi MS, Schelini M, Chammas MC. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules: evolution of a promising diagnostic tool for predicting the risk of malignancy. *Radiol Bras* 2019;52(4):247-53.
77. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–34.
78. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med* 2011;3:433–44.
79. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226–31.
80. Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:18–20.
81. Samir AE, Dhyan M, Anvari A, et al. Shear-wave elastography for the preoperative risk stratification of follicular-patterned lesions of the thyroid: diagnostic accuracy and optimal measurement plane. *Radiology* 2015;277:565–73.
82. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016;124:181–7.
83. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IRS, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:874–82.

84. Bae U, Dighe M, Shamdasani V, et al. Thyroid elastography using carotid artery pulsation: a feasibility study. *Proc IEEE Ultrason Symp* 2006;1:614–7.
85. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18:523–31.
86. Rago T, Vitti P, Chiovato L, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41–6.
87. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125–33.
88. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010;20:1145–50.
89. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, et al. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012;262:1002–13.
90. Azizi G, Keller JM, Mayo ML, et al. Thyroid nodules and shear wave elastography: a new tool in thyroid cancer detection. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2855–65.
91. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4524–30.
92. Cantisani V, Grazhdani H, Drakonaki E, et al. Strain US elastography for the characterization of thyroid nodules: advantages and limitation. *Int J Endocrinol* 2015;2015:908575.
93. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *Eur J Radiol* 2014;83:420–8.
94. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169–84.
95. Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. *Eur Radiol* 2013;23:2532–7.
96. Bhatia KS, Tong CS, Cho CC, et al. Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy. *Eur Radiol*. 2012;22:2397–406.
97. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014;33(2):75-82.
98. Zhan J, Jin JM, Diao XH, et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules-a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2015;84:2181–6.
99. Liu BJ, Li DD, Xu HX, et al. Quantitative shear wave velocity measurement on acoustic radiation force impulse elastography for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:3035–43.
100. Lin P, Chen M, Liu B, et al. Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:2729–38.

101. Dong FJ, Li M, Jiao Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for detecting thyroid nodules: a systematic review and pooled meta-analysis. *Med Ultrason* 2015;17:192–9.
102. Hang J, Xue HY, Deng HY, et al. Investigation of the maximum Young's modulus of thyroid nodules using two-dimensional shear wave elastography in thyroid nodules. *Biomed Res* 2017;28:3537–44.
103. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5281–8.
104. Veyrieres JB, Albarel F, Lombard JV, et al. A threshold value in shear wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: a reality? *Eur J Radiol* 2012;81:3965–72.
105. Kyriakidou G, Friedrich-Rust M, Bon D, et al. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 2018;13:020.
106. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. *Eur Radiol* 2003; 13: 68– 79.
107. Jiang ZZ, Huang YH, Shen HL, Liu XT. Clinical Applications of Superb Microvascular Imaging in the Liver, Breast, Thyroid, Skeletal Muscle, and Carotid Plaques. *J Ultrasound Med.* 2019;38(11):2811-20.
108. Lekht I, Gulati M, Nayyar M, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of thermal ablation zone. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1511– 21.
109. Ishii T, Numata K, Hao Y, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma tumor vascularity using contrast-enhanced ultrasonography as a predictor for local recurrence following radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 2017; 89: 234– 41.
110. Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: Superb Microvascular Imaging and contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasonography* 2018; 37: 98– 106.
111. Hata J. Seeing the Unseen New Techniques in Vascular Imaging: Superb Microvascular Imaging. Otawara, Japan: Toshiba Medical Systems Corporation; 2014.
112. Zhan J, Diao XH, Jin JM, Chen L, Chen Y. Superb Microvascular Imaging—a new vascular detecting ultrasonographic technique for avascular breast masses: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2016; 85: 915– 21.
113. Cai SM, Wang HY, Zhang XY, et al. The Vascular Index of Superb Microvascular Imaging Can Improve the Diagnostic Accuracy for Breast Imaging Reporting and Data System Category 4 Breast Lesions. *Cancer Manag Res* 2020;12:1819-26.
114. Yang F, Zhao J, Liu C, et al. Superb microvascular imaging technique in depicting vascularity in focal liver lesions: more hypervascular supply patterns were depicted in hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging* 2019;19(1):92.
115. Zhuang Y, Li C, Hua Z, Chen K, Lin JL. A novel TIRADS of US classification. *Biomed Eng Online* 2018; 17: 82-8.

116. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587– 95.
117. Kim DW, Jung SJ, Eom JW, Kang T. Color Doppler features of solid, round, isoechoic thyroid nodules without malignant sonographic features: a prospective cytopathological study. *Thyroid* 2013; 23: 472– 6.
118. Akslen LA, Livolsi VA. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance. *Hum Pathol* 2000; 31: 439– 42.
119. Machado P, Segal S, Lyshchik A, Forsberg F. A novel microvascular flow technique: initial results in thyroids. *Ultrasound Q* 2016; 32: 67– 74.
120. Ahn HS, Lee JB, Seo M, Park SH, Choi BI. Distinguishing benign from malignant thyroid nodules using thyroid ultrasonography: utility of adding Superb Microvascular Imaging and elastography. *Radiol Med* 2018; 123: 260– 70.
121. Lu R, Meng Y, Zhang Y, et al. Superb Microvascular Imaging (SMI) compared with conventional ultrasound for evaluating thyroid nodules. *BMC Med Imaging* 2017; 17: 65.
122. Zhang Y, Zhou P, Tian SM, et al. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules. *Eur Radiol* 2017;27(4):1527– 36.
123. Ma JJ, Ding H, Xu BH, Xu C, Song LJ, Huang BJ, Wang WP. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2014;24(2):355-63.
124. Popli MB, Rastogi A, Bhalla P, Solanki Y. Utility of gray-scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging* 2012;22(1):63-8.
125. Salehi M, Nalaini F, Izadi B, et al. Gray-scale vs. color doppler ultrasound in cold thyroid nodules. *Glob J Health Sci* 2014;7(3):147-52.
126. Lee HJ, Yoon DY, Seo YL, et al. Intraobserver and Interobserver Variability in Ultrasound Measurements of Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 2018;37(1):173-8.
127. Palaniappan MK, Aiyappan SK, Ranga U. Role of Gray Scale, Color Doppler and Spectral Doppler in Differentiation Between Malignant and Benign Thyroid Nodules. *J Clin Diagn Res* 2016;10(8):1-6.
128. Kalantari S. The Diagnostic Value of Color Doppler Ultrasonography in Predicting Thyroid Nodules Malignancy. *Int Tinnitus J* 2018;22(1):35-9.
129. Zhao Y, Zhou P, Peng H, et al. Application of superb microvascular imaging and contrast enhanced ultrasound in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;44(6):649-56.
130. Yongfeng Z, Ping Z, Hong P, Wengang L, Yan Z. Superb microvascular imaging compared with contrast-enhanced ultrasound to assess microvessels in thyroid nodules. *J Med Ultrason* 2020;47(2):287-97.
131. Zhu YC, Zhang Y, Deng SH, Jiang Q. A Prospective Study to Compare Superb Microvascular Imaging with Grayscale Ultrasound and Color Doppler Flow Imaging of Vascular Distribution and Morphology in Thyroid Nodules. *Med Sci Monit* 2018;24:9223-31.

132. 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. *Eur J Radiol* 2015;84(3):407-12.
133. Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, et al. Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One* 2013;8(11):e81532.
134. Azizi G, Keller J, Lewis M, et al. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid* 2013;23(6):734–40.
135. Liu Z, Jing H, Han X, et al. Shear wave elastography combined with the thyroid imaging reporting and data system for malignancy risk stratification in thyroid nodules. *Oncotarget* 2017;8(26):43406-16.
136. Macaskill P, Walter SD, Irwig L, Franco EL. Assessing the gain in diagnostic performance when combining two diagnostic tests. *Stat Med* 2002;21(17):2527-46.
137. Zhao RN, Zhang B, Jiang YX, et al. Ultrasonographic Multimodality Diagnostic Model of Thyroid Nodules. *Ultrason Imaging* 2019;41(2):63-77.

TEŞEKKÜR

Radyoloji uzmanlık eğitimi süresince yetişmemde ve tezi hazırlamamda emeği olan, gülerüzlü, pozitif ve enerjik kişiliğine hayran kaldığım tez danışmanım Prof. Dr. Naile Bolca Topal'a, Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın gelişiminde öncü rol oynayan Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, değerli bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime katkıda bulunup yön veren Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Prof. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Gökhan Gökalp, Doç. Dr. Ömer Fatih Nas, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih İncikli'ye, bilgi ve deneyimleri ile bana radyolojide farklı bakış açıları kazandırıp yol gösteren Dr. Öğr. Görevlisi Başak Gürsel Erdemli, Dr. Öğr. Görevlisi Rifat Özpar, Dr. Öğr. Görevlisi Gökhan Öngen, Dr. Öğr. Görevlisi Hasan Emin Kaya'ya, gerek tıp eğitimim boyunca gerekse tez hazırlık sürecinde beni her zaman yönlendirip benden desteğini esirgemeyen kıymetli dostum Uzm. Dr. Adem Savur'a, her zaman yardımlaştığım, yorucu iř yükünü eğlenceli hale getiren ve beraber çalışmaktan keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm radyoloji personeline teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Beni gönülden destekleyerek her zaman yanımda olan ve bu süreçte büyük bir sabır ve anlayış gösteren sevgili eşim Ayşe Eda Eminağaoğlu Çağlar'a, bu günlere gelmemde büyük emek harcayan ve fedakarlık gösteren annem, babam ve kardeşim Dr. Mehmet Çağlar'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Sivas'ın Gürün ilçesinde doğdum. İlkokulu Kocaeli Çayırova Mehmetçik İlköğretim Okulu, ortaokulu Kocaeli Çayırova Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu ve lise öğrenimini ise Kocaeli Gebze Anadolu Lisesi'nde tamamladım.

2006 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi, 2013 yılı kasım ayında bitirdim. Devlet Hizmet Yükümlülüğü kapsamında 2014 yılında Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde 1 ay, 2015-2016 yılları arasında ise İstanbul Silivri 112 Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu'nda görev yaptım. 19 Ağustos 2016'da başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.