

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE TIRADS SINIFLAMASININ
PATOLOJİK SONUÇLAR İLE OLAN UYUMU VE
SINIFLAMAYA ELASTOGRAFİ VE DOPPLER USG
BULGULARININ KATKISI**

Dr. Hakan BAŞ

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Evren ÜSTÜNER**

**ANKARA
2019**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Dr. Hakan Baş	Sınav tarihi: 12... / 6... / 201...9
Anabilim/Bilim Dalı: Radyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Evren Üstüner	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Tiroid nodüllerinde TİRADS sınıflamasının patolojik sonuçlar ile olan uyumu ve sınıflamaya Elastografi ve Doppler Ultrason bulgularının katkısı	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR

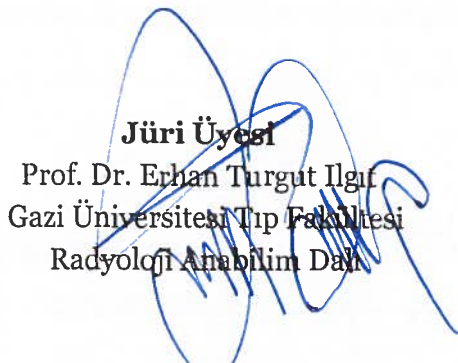
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	<input type="checkbox"/> Reddine
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

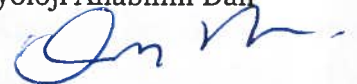


Jüri Başkanı
Prof. Dr. Serdar Akyar
Radyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erhan Turgut Ilgı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Evren Üstüner
Radyoloji Anabilim Dalı



ÖNSÖZ

İki bin altı yılından beri üyesi olduğum, fakültem, okulum, iş yerim ve ikinci evim olan, Cumhuriyetimizin ilk üniversitesi, Ankara Üniversitesi'nden belki de ayrılık vakti geldi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 7 yıllık hekimlik eğitimim ve 5 yıllık Radyoloji ihtisasım boyunca; ilk günden bugüne, üzerime giydiğim beyaz önlüğü; Ankara Tıp'lı meslek etiğinin ve ustalara saygının temsili olarak gururla üzerimde taşıdım ve taşımaya devam edeceğim. Tıp eğitimimde yer alan adlarını saymakla bitiremeyeceğim ustalarım, hocalarıma minnettarım.

Yapıcı eleştirileri ile meslek hayatımda yol gösterici olan, felsefik düşünmeyi ve öğrenmeyi aşılamaaya çalışan, radyoloji birimindeki ilk ustam, sevgili hocamız Prof Dr. Serdar Akyar'a, uzmanlık tezim için bu güzel ve güncel konuyu bana emanet eden, her konuda destekleyen tez danışmanım, Doç. Dr. Evren Üstüner hocama, üzerimde emeği olan değerli hocalarımla; Prof. Dr. Umman Sanlıdilek'e; Prof. Dr. İlhan Erden'e; Prof. Dr. Sadık Bilgiç'e; Prof. Dr. Gülden Şahin'e; Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya; Prof. Dr. Ayşe Erden'e; Prof. Dr. Suat Fitöz'a; Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz'a; Prof. Dr. Esra Özkavukçu'ya; Prof. Dr. Nuray Haliloğlu'na; Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a; Doç. Dr. Çağlar Uzun'a ve sevgili uzmanlarımıza,

Asistan listesinin en alt sırasında iken tanıştığım ve birlikte çalıştığım, memleketin çeşitli yerlerinde görev yapan, her biri iyi birer radyolog olmuş; ağabey ve ablalarıma, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, parlak fikirli genç asistan hekim arkadaşlarıma, kardeşlerime,

Her aşamada desteğini ve bilgisini esirgemeyen sevgili eşim Arzu'ya, bugünlere gelmemde emeği geçen sevgili anneme, babama, ablalarıma ve desteklerini esirgemeyen kayınvalidem ve kayınpederime,

Teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım. Ankara Tıp'ta hep hatırlanmak ve unutulmamak dileğiyle.

Dr. Hakan BAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TİROİD BEZİ	2
2.1.1. Tiroid Bezi Gelişimi	2
2.1.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	2
2.1.1.2. Tiroid Bezi Terminal Farklılaşması ve Hormon Sentezi	2
2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.1.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Tiroid Hormonları	4
2.1.4. Tiroid Bezi Hastalıkları	6
2.2. TİROİD NODÜLLERİ	8
2.2.1. Tiroid Nodüllerinin Sitopatolojisi	10
2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografisi	11
2.2.2.1. Tiroid Nodüllerinin Konvansiyonel Ultrasonografi Bulguları	12
2.2.2.1.1. Tiroid Nodüllerinin Ekojenitesi	13
2.2.2.1.2. Tiroid Nodüllerinin İçeriği	14
2.2.2.1.3. Tiroid Nodüllerinin Şekli	15
2.2.2.1.4. Tiroid Nodüllerinde Ekojenik Odaklar	16
2.2.2.1.5. Tiroid Nodüllerinin Kenar Özellikleri	19

2.2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Renkli Doppler Ultrasonografi	
Bulguları	21
2.2.2.3. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Elastografi	
Bulguları	25
2.2.2.3.1. “Strain” Elastografi	26
2.2.2.3.2. “Shear Wave” Elastografi	26
2.3. TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System)	28
3. MATERYAL-METOD	35
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ	38
4. BULGULAR	39
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	39
4.2. NODÜLLERİN SİTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	40
4.3. NODÜLLERİN KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFİ	
ÖZELLİKLERİ	40
4.4. NODÜLLERİN “SHEAR WAVE” ELASTOGRAFİ	
ÖZELLİKLERİ	43
4.5. NODÜLLERİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ	
ÖZELLİKLERİ	44
4.6. TI-RADS SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ	45
4.6.1. Kwak TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri	48
4.6.2. ACR TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri	48
4.6.3. EU TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri	49
4.6.4. ATA Sınıflamasının Özellikleri	50
4.6.5. Yeni TIRADS Sınıflamasının Özellikleri	50
4.6.6. Olgu Örnekleri	53
Olgu 1: 26 yaşında kadın hastanın ultrasonografi bulguları	53
Olgu 2: 62 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi	
bulguları	54
Olgu 3: 57 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi	
bulguları	55

Olgu 4.	34 yaşında kadın hastanın ultrasonografi bulguları.....	56
Olgu 5.	40 yaşında kadın hasta kronik böbrek yetmezliği ile takipli, tiroide nodül nedeniyle yapılan ultrasonografide izlenen bulguları	57
Olgu 6.	30 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları.....	58
Olgu 7.	40 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları.....	59
Olgu 8.	42 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları.....	60
Olgu 9.	82 yaşında kadın hasta nefes darlığı ve stridor kliniği ile yapılan tiroid ultrasonografi bulguları	61
Olgu 10.	40 yaşında erkek hastanın yapılan ultrasonografi bulguları.....	62
Olgu 11.	82 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları.....	63
Olgu 12.	25 yaşında erkek hasta Hashimoto tiroiditi ile takipli, tiroid ultrasonografi bulguları.....	64
Olgu 13.	69 yaş erkek hastanın ultrasonografi bulguları	65
Olgu 14.	30 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	66
Olgu 15.	20 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	67
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	68
ÖZET	74
SUMMARY	76
KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

AC	: Angle Correction
ACR	: American College of Radiology
ATA	: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Birliği)
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
CI	: Confidence Interval (Güven aralığı)
EAA	: Eğri altında kalan alan
Emax	: Maksimum elastisite
Emean	: Ortalama elastisite
Emin	: Minimum elastisite
EU-TIRADS	: European Thyroid Imaging Reporting and Data System
FNA	: Fine Needle Aspiration
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biopsisi
kPa	: Kilopaskal
NPD	: Negatif prediktif değer
Odds oranı	: Rölatif risk oranı
PPD	: Pozitif prediktif değer
PRF	: “Pulse Repetition Frequency”
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	: Resistivite indeksi

ROC	: “Receiver Operating Characteristic”
ROI	: “Region of Interest”
SS	: Standart sapma
SWE	: “Shear wave” elastografi
TIRADS	: “Thyroid Imaging Reporting and Data System”
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi
US	: Ultrason, Ultrasound
USG	: Ultrasonografik görüntüleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Ultrasonografi incelemesinde tiroid bezinin normal görünümü.....	11
Şekil 2.	Nodüllerin ekojenite özellikleri	13
Şekil 3.	Nodüllerin içerik özellikleri.....	15
Şekil 4.	Nodüllerin şekil özellikleri	16
Şekil 5.	Kuyruklu yıldız reverberasyon artefaktları.....	17
Şekil 6.	Makrokalsifikasyon	17
Şekil 7.	Cidar kalsifikasyonu	18
Şekil 8.	Mikrokalsifikasyon.....	19
Şekil 9.	Keskin kenar	20
Şekil 10.	Mikrolobüle kenar	20
Şekil 11.	Düzensiz kenar ve ekstratiroidal invazyon.....	21
Şekil 12.	Vaskülaritesi olmayan ve perinodüler vaskülaritesi olan nodüller.....	24
Şekil 13.	İntranodüler vasküleritesi olan nodüller.	24
Şekil 14.	Düşük dirençli akım paterni	25
Şekil 15.	Yüksek dirençli akım paternleri	25
Şekil 16.	Yumuşak nodüllerin elastografi görünümü	27
Şekil 17.	Sert nodüllerin elastografi görünümü	28
Şekil 18.	26 yaşında kadın hastanın ultrasonografik incelemesi	53
Şekil 19.	62 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi	54
Şekil 20.	57 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi	55
Şekil 21.	34 yaşında kadın hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi	56
Şekil 21.	40 yaşında kadın hasta kronik böbrek yetmezliği ile takipli, tiroidde nodül nedeniyle yapılan ultrasonografide izlenen bulgular.....	57

Şekil 23.	30 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	58
Şekil 24.	40 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	59
Şekil 25.	42 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	60
Şekil 26.	82 yaşında kadın hasta nefes darlığı ve stridor kliniği ile yapılan tiroid ultrasonografi görüntüleri	61
Şekil 27.	40 yaşında erkek hastanın yapılan ultrasonografi incelemesi	62
Şekil 28.	82 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	63
Şekil 29.	25 yaşında erkek hasta Hashimoto tiroiditi ile takipli, tiroid ultrasonografi bulguları	64
Şekil 30.	69 yaş erkek hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi	65
Şekil 31.	30 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	66
Şekil 32.	20 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları	67

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Tiroid hormonlarının metabolizma ve dokular üzerine etkileri	6
Tablo 2.	Tiroid Bezi Hastalıkları Sınıflandırması	7
Tablo 3.	Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı Tiroid Kanseri Sınıflaması.....	9
Tablo 4.	Konvansiyonel ultrasonografide benign / malign nodül özellikleri....	12
Tablo 5.	Nodülün vaskülarite paterni ve malignite ilişkisi.....	22
Tablo 6.	Hovarth ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi.....	31
Tablo 7.	Kwak ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi	32
Tablo 8.	Russ ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi	33
Tablo 9.	Hastaların demografik özellikleri.....	39
Tablo 10.	Nodüllerin konvansiyonel ultrasonografi özellikleri.....	43
Tablo 11.	Değişkenlerin tanı performansları	46
Tablo 12.	Tüm değişkenlerin ROC analizinde eğri altında kalan alanları	47
Tablo 13.	Sınıflandırma sistemlerinin tanı performanslarının karşılaştırılması ..	51

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1. Malign nodüllerin sitopatolojik alt tip dağılımları	40
Grafik 2. Tüm kategorik değişkenlerin ROC eğri grafiği.....	47
Grafik 3. TIRADS sistemlerinin ROC analiz eğrileri.....	52



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri çok yaygın bir endokrin hastalıktır. Son yıllarda insidansı giderek artmakta ve bu nodüllerin yaklaşık %5 ila %15'i malign nodüllerdir [1]. Konvansiyonel tiroid ultrasognografi, tiroid hastalıklarının tanısında ilk tercih edilen yöntem olmakla birlikte benign, malign nodül ayırımında sınırlamaları vardır [2]. İnce iğne aspirasyon biyopsisi benign malign nodül ayırımında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip önemli bir yöntemdir ancak invaziv bir yöntem olması ve non-diagnostik sonuçlar elde edilmesi gibi bir takım zayıflıkları da mevcuttur [3-5].

Tiroid nodüllerinin biopsi için seçimi konusunda farklı kriter ve şüpheli USG bulguları tanımlayan kılavuzlar bulunmaktadır [6, 7]. Klinisyen ve hastalar arasında kolay iletişim kurulması ve yaklaşım konusundaki karışıklığın giderilmesi için standardize edilmiş bir dil geliştirilmesi gerekmektedir. Bu noktada, BIRADS sınıflamasından ilham alınarak oluşturulan TIRADS (thyroid imaging reporting and data system) ilk olarak Horvath ve arkadaşları tarafından 2009 yılında kullanıma girmiştir. Daha sonraki yıllarda, her biri kendine özgü sınıflama sistemleri kullanılmıştır. Ancak; tiroid nodülleri için fikir birliğine varılmış standart bir sınıflandırma halen oluşturulamamıştır [8, 9].

“Shear wave” elastografi (SWE) yeni, umut vaat edici bir teknik olmakla birlikte halen yaygın olarak kullanılmamaktadır. Diğer elastografi yöntemlerine göre daha güvenilir ve daha objektif olduğu düşünülmektedir [10-12]. SWE dokuların elastisitesini gerçek zamanlı olarak hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirmemizi sağlayan, invaziv olmayan bir tekniktir. Ayrıca geçmişte renkli Doppler USG ile yapılan çalışmalarda tiroid malign nodüllerinin yüksek oranda ve özgün şekillerde damarlanma gösterdikleri bilinmektedir. Ancak TIRADS sınıflandırmasında elastografi ve Doppler bulguları yer almamaktadır. Tanısal katkılarının belirlenmesi TIRADS sınıflamasının geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızın esas amacı tiroid nodüllerinde TIRADS sınıflamasının patolojik sonuçlar ile olan uyumu ve sınıflamaya SWE ve Doppler USG bulgularının katkısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezi Gelişimi

Tiroid bezi insanda ilk gelişen endokrin bez olup gestasyonun 22. gününden sonra gelişir. Tiroid bezi gelişimi 2 aşamada ele alınabilir. Birinci aşama embriyogenez, ikinci aşama ise terminal farklılaşma ve hormon sentezidir [13].

2.1.1.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezinin 2 embriyolojik kökeni vardır. Ön barsak endodermi, median primordiyumu oluştururken, dördüncü faringeal keselerden türeyen ve ultimobrankial cisimler olarak da bilinen 2 adet lateral primordiyum, nöroektodermal kökenlidir [13].

İnsan embriyosunda, yaklaşık olarak gestasyonun 22. gününde, medyan primordiyum, farenks tabanında ve foramen çekumun ucunda kalınlaşmış endodermal epiteli oluşturmaya başlar. Endodermal plakadan aşamalı olarak gestasyonun 26. gününde ayrılır. Gestasyonun 32. gününde ise aortik arkus yanında kraniokaudal olarak boyunda göç etmeye başlar. Gestasyonun 37. gününde faringeal epitel ve foramen çekum ile arasındaki bağ tiroglossal kanal ile kesilir [13].

Lateral primordiyumlar kaudale göç eder ve son olarak gestasyonun 44. gününde median primordiyum ile birleşirler. Tiroid bezi en son pretrakeal pozisyonuna gestasyonun 48. gününde ulaşır [13].

2.1.1.2. Tiroid Bezi Terminal Farklılaşması ve Hormon Sentezi

Tiroid bezinin gelişimi, terminal farklılaşma ve ilk trimester sonunda hormonosentezin başlangıcı ile tamamlanır.

Tiroid bezinin yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelir. Median primordiyum, folikülleri oluşturacak foliküler hücrelerin çoğunu ihtiva eder. Lateral primordiyumlar, kalsitonin sentezleyen parafoliküler C-hücrelerinin ana kaynağıdır.

Primitif tiroidin yapısal farklanması, 7. gebelik haftasından sonra prekolloid, başlangıç kolloidal formasyon ve foliküler büyüme aşamasına göre sınıflandırılmış 3 adımdan oluşur [14].

İlk olarak 7. gestasyon haftasından 10. haftaya kadar olan prekoloidal faz sırasında, hücreler polarize olmadan kompakt bir şekilde organize olurlar. Gestasyonun 10-11. haftalarındaki kolloidal fazın başlangıcında, polarize tiroisitler içeren küçük foliküller ortaya çıkar. Gestasyonun 12. haftasından itibaren foliküller, iyot depolamaya ve tiroid hormon sentezine başlar, tiroid bezinin boyutu artar [15]. Fetal T4, 11. gestasyon haftasından sonra tespit edilir ve fetal plazma seviyeleri gebelik boyunca kademeli olarak artar [13].

2.1.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boyunun ön kısmında bulunur. Yaklaşık 25 gr ağırlığındadır. Bez, servikal trakeanın anterolateralinde tiroid kartilajdan 5. veya 6. trakea halkasına kadar uzanan her biri armut biçimli, iki loba sahiptir. Sağ lob genellikle soldan daha büyüktür ve istmus, iki lobu 2. ve 3. trakeal halkalar düzeyinde anteriorda birleştirir. İstmus, trakeanın ön yüzünü sıkıca kaplar. Bezin küçük bir kısmı olan piramidal lob, genellikle istmustan, orta hattın soluna doğru yukarı çıkıntı yapar. Bezin kendi kapsülü vardır. Bez kapsülü posteriorde kalınlaşmış, krikoid kartilaj ve üst trakeal halkalara bağlanmış bir pretrakeal fasya ile ilintilidir. Pretrakeal fasya ile bezin bu ilişkisi, yutma sırasında larinks ile tiroid bezinin birlikte yukarı ve aşağı hareketinden sorumludur [16].

Her bir lobun kraniokaudal uzunluğunun üst sınırı 5 cm, anterior-posterior uzunluğunun üst sınırı 2 cm ve transvers uzunluklarının üst sınır ise 3 cm'dir. İstmus ön arka uzunluğunun üst sınır ise 1.25 cm'dir [17].

Tiroid bezi her iki taraftan gelen ve kapsüler-intratiroidal anastomozları içeren çok vasküler bir organdır. Eksternal karotis arterinin ilk dalı olan süperior tiroidal arter, üst pole girer ve tiroservikal turunkusun dalı olan inferior tiroidal arter bezin orta/alt kısmının arka tarafına girer. Venöz drenajda 3 adet ven görev yapar. Bezin üst ve orta kesimlerini internal jugüler vene drene eden süperior ve orta tiroidal venler, bezin alt kısmını brakiosefalik vene drene eden inferior tiroidal venlerdir. Lenfatik damarlar, bez loblarını ayıran arteriyel dallar boyunca uzanır. Derin servikal zincire ait nodlara, pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal nodlara drene olurlar. Bezin nöronal innervasyonu, ağırlıklı olarak otonom ve vazomotor liflerle sağlanır. Bu lifler süperior, orta ve inferior servikal sempatik ganglionlardan kaynaklanır ve arteriyel dallar ile bez içine ilerlerler [18].

2.1.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Tiroid Hormonları

Üç ana bileşen, tiroid hormonlarının üretimini düzenlemede rol oynar. Birincisi, tiroid hormon sentez ve salınımından sorumlu işlevsel birimi olan tiroid folikülü ile tiroid bezinin kendisidir. Diğer iki bileşen ise hipofiz bezi ve hipotalamustur [19].

Tiroid fonksiyonunun en önemli düzenleyicilerinden biri, tiroid uyarıcı hormondur (TSH). TSH, hem hipotalamusta üretilen tirotropin salgılatan hormonun (TRH), hem de tiroid hormonunun etkisi altında bulunan, ön hipofiz bezinde üretilen peptid yapıda bir hormondur. TSH, serum tiroid hormon düzeyindeki küçük değişikliklere karşı çok hassastır. Bu “feed back” sistemi, hipotalamustan TRH üretimi ile düzenlenir. Tiroid hormonunun TRH üretimi üzerine doğrudan inhibitör etkisi vardır. Tiroid hormonunun azalması, hipotalamus üzerindeki inhibitör etkiyi azaltacağından, hipotalamustan portal dolaşıma salınan TRH’da artışa neden olur. TRH, hipofiz bezinde TSH üretimini uyararak, tiroid hormonunun serum düzeyinin artmasını ve aksın restorasyonunu sağlar. Serum TSH ölçümü, hipotiroidizm veya hipertiroidizm teşhisi için mümkün olan en hassas test olarak kabul edilir [20].

Hipofiz bezi veya hipotalamus hasarının neden olduğu hipotiroidizm sekonder/tersiyer hipotiroidizm olarak bilinir. Nadir durumlarda hipofiz tümörleri fazla TSH salgılanmasına ve sekonder hipertiroidizme yol açabilir [21, 22].

Tiroid bezinin fonksiyonel ünitesi tiroid folikülüdür. Bu folikül kistik bir yapı olup duvarı, tiroisit ya da folikül hücresi olarak da bilinen, tek sıra halindeki özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşur. Folikül içeriği kolloid olarak isimlendirilir. Bu yapının büyük çoğunluğunu oluşturan tiroglobulin, büyük bir glikoprotein olup tiroid hormonunun esas depo formudur.

Tiroid hormon sentez ve sekresyonu 6 temel basamakta gerçekleşir. Bu basamaklar; tiroisit hücrelerinin bazal membran yüzeylerinde iyodun tiroid içine transportu, iyodun okside edilerek tiroglobulin molekülüne bağlanması (organifikasyon), tiroglobulin üzerindeki iyodotirozinlerin çiftler halinde bağlanarak T3 ve T4 moleküllerini oluşturmaları, tiroglobulinlerin proteolizisi ve serbest iyodotirozinlerin dolaşıma verilmesi, tiroid hücresi içindeki iyodotirozinlerin deiyonidasyonu ile serbest iyodun korunması ve tekrar kullanılması, T4'ün T3'e 5'-deiyonidasyonudur [23].

İki ana tiroid hormonu bulunur; dört adet iyot atomu içerdiği için T4 olarak da anılan tiroksin ve üç adet iyot atomu içerdiği için T3 de denilen triiyodotironin. Normal şartlarda tiroid bezinden salınan hormonların %90'ını T4, %10'unu T3 oluşturur. T4 prohormon olarak ifade edilir ve aktif T3'e dönüşmesi ile metabolizma üzerine etkileri gözlenir [19].

Tiroid hormonlarının metabolizma ve dokular üzerine etkileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tiroid hormonlarının metabolizma ve dokular üzerine etkileri

Karaciğer	Kolesterol sentezinde artma Plazmadan kolesterol alımında artma Kolesterolün safra asitine çevriminde artma Yağ oksidasyonu ve sentezinde artma Glukoneogeneziste artma
Yağ Doku	Lipolizde artma
Kardiyak	Kalp hızında artış Miyokardiyal hipertrofi
Hipofiz Bezi	TSH'da baskılanma Büyüme hormonunda artma
Çizgili Kas	Protein katabolizmasında artma Glikoz kullanımında artma Yağ oksidasyonunda artma
Kemik	Büyüme ve maturasyonda artma Rezorpsiyonda artma

2.1.4. Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid bezinin fonksiyonel durumu tiroid hastalıkların tanı ve tedavisinin temelini oluşturur. Sınıflandırma temel olarak hastada; ötiroidi, hipotiroidi veya hipertiroidi varlığına göre yapılır [24]. Tiroid hastalıklarının tiroid bezinin fonksiyonel durumuna göre sınıflandırılması **Tablo 2'**de gösterilmiştir [25].

Tablo 2. Tiroid Bezi Hastalıkları Sınıflandırması

Ötiroidik Hastalıklar	<p>A. Ötiroid guatr</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diffüz (kronik)2. Nodüler (kronik)3. Diffüz (geçici) <p>B. Tümörler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Benign (tek nodül)2. Malign<ol style="list-style-type: none">a. Diferansiye (papiller ve foliküler)b. Undiferansiye (anoplastik)c. Medüller <p>C. Tiroiditler</p> <ol style="list-style-type: none">1. Akut tiroidit2. Subakut tiroidit (De Quervain)3. Kronik otoimmün tiroidit ya da ötiroidik Hashimoto hastalığı4. Postpartum ve sessiz tiroidit (ötiroidik fazı)5. Riedel tiroiditi
Hipertiroidik Hastalıklar	<p>A. Tiroid bezi hiperfonksiyonu</p> <ol style="list-style-type: none">1. Graves hastalığı, hipertiroidik guatr ve tiroid ilişkili oftalmopati2. Toksik multinodüler guatr3. Otonom nodül ilişkili hipertiroidi4. Nadiren; aşırı egzogen iyot maruziyeti, Hashimoto hastalığına bağlı hipertiroidi (Hashitoksikoz), postpartum tiroidit (hipertiroidi fazında), TSH-sekrete eden adenom, koryonik gonadotropin sekrete eden tümör, foliküler adenom ya da karsinom <p>B. Tirotoksikozis (Tiroid bezi hiperfonksiyonu olmadan)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aşırı egzogen tiroid hormon maruziyeti (tirotoksikozis factitia ve iyatrojenik)2. Postinflamatuvar ya da tiroid bezi yıkımı ile3. Amiodarone ilişkili <p>C. Geçici hipertiroidi</p>
Hipotiroidik Hastalıklar	<p>A. Tiroid bez hipofonksiyonu</p> <ol style="list-style-type: none">1. Primer hipotiroidi<ol style="list-style-type: none">a. Erişkin; iyatrojenik (cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi, eksternal radyoterapi), kronik otoimmün tiroidit (hipotiroidi fazında), Graves hastalığı (son dönem), diffüz nodüler guatr, iyot eksikliğib. Neonatal, konjenital (ektopi, agenezi, dishormonogenez)2. Sekonder: hipotalamik-hipofizer hipotiroidi (ya da santral)3. Dishormonogenetik konjenital guatr <p>B. Hipotiroidizm olmadan</p> <ol style="list-style-type: none">1. Jeneralize ya da periferik tiroid hormon direnci (reseptör ya da postreseptör defekt) <p>C. Geçici hipotiroidizm</p>

2.2. TİROİD NODÜLLERİ

Amerikan Tiroid Birliği (ATA), tiroid nodülünü tiroid bezi içinde ayrı bir lezyon olarak tanımlar. Tiroid nodülleri radyolojik olarak çevredeki tiroid parankiminden farklıdır [26]. Nodüller soliter veya çok sayıda, kistik veya solid olabilirler [27].

Erişkin popülasyonun %5-7'sinde sadece fizik muayene ile tiroid nodülü saptanabilir. Otopsi verilerine göre ise daha önce tiroid nodülü tanısı almamış kişilerde 1 cm'den büyük tiroid nodülü prevalansı %50 olarak saptanmıştır [28, 29]. Modern görüntüleme yöntemlerinin, başta ultrasonografi olmak üzere, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET), yaygın kullanımı nedeniyle tiroid nodülü saptanma sıklığı artmıştır [27].

Saptanılan tiroid nodüllerinin %90'dan fazlası klinik olarak önemsiz benign lezyonlar olsa da yaklaşık %4-6'sında tiroid kanseri saptanabilmektedir [29, 30]. Tiroid nodülü gelişiminde rol oynayan faktörler; iyonize radyasyon, sigara, obezite, metabolik sendrom, alkol ve artmış IGF-1 düzeyi olarak sayılabilir [31].

Tiroid nodülleri iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülmektedir. Ayrıca nodül sıklığı kadınlarda erkeklerden 4 kat fazla olmasına rağmen kanser görülme oranı erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazladır [32].

Bir tiroid nodülünün değerlendirilmesi, hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları, TSH ölçümü ve ultrasonografik özelliklerini içerir.

Tiroid nodülleri boyun ön kısmında ele gelen kitle olarak ya da başka bir sebeple yapılan görüntülemeler esnasında rastlantısal olarak saptanabilir. Çoğu tiroid nodülü asemptomatiktir. Birçok hastada ötiroidtir, %1'den azında nodül ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğu görülebilir. Bazı hastalarda nodül içine spontan kanama nedeniyle boyunda baskı hissi ya da ağrı yakınması gelişebilir [32].

Tiroid nodülleri neoplastik ve nonneoplastik olarak sınıflandırılır. Neoplastik nodüller benign ya da malign özellik gösterebilirler. Non- neoplastik nodüller ise hiperplastik ya da inflamatuvar nodüllerdir [27].

Kolloidal nodüller en sık görülen tiroid nodülleri olup malignite riski taşımayan adenomatöz benign neoplazilerdir. Foliküler adenomlar benign olmakla birlikte, foliküler karsinom ile benzer özellikleri taşırlar [32].

Tiroid karsinomları; diferansiye tiroid kanserleri (papiller ve foliküler tiroid kanseri), medüller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri ve tiroid lenfoması olarak sınıflandırılır. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında belirlediği tiroid kanseri sınıflaması **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı Tiroid Kanseri Sınıflaması

Tiroid Karsinomları
Papiller karsinom (PTK) Foliküler karsinom (FTK) Az differansiye karsinom İndifferansiye (anaplastik) karsinom (ATK) Medüller karsinom (MTK) Skuamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom Müsinöz karsinom Medüller-foliküler mikst tümör Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
Tiroid Adenomu ve Benzer Tümörler
Foliküler adenom Hyalinize trabeküler adenom
Diğer Tiroid Tümörleri
Teratom Primer lenfoma ve plazmositom Ektopik Timoma Anjiosarkom Düz kas tümörleri Periferik sinir kılı- tümörleri Paraganglioma Soliter fibröz tümör Foliküler dendritik hücreli tümör Langerhans hücreli histiyositozis
Sekonder Tiroid Tümörleri

2.2.1.Tiroid Nodüllerinin Sitopatolojisi

Tiroid nodüllerinin benign/malign ayrımında kesin tanı koydurucu altın standart yöntem sitopatolojik değerlendirmedir. Sitopatolojik değerlendirmede en sık kullanılan teknikler, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve ince iğne kapiller örneklemedir. Günümüzde sitolojik bulguların 6 kategoride gruplandırıldığı Bethesda sınıflama sisteminin kullanılması önerilmektedir [33, 34].

Tiroid sitopatolojisinde 2017 Bethesda sistemi tanı kategorileri şunlardır [34].

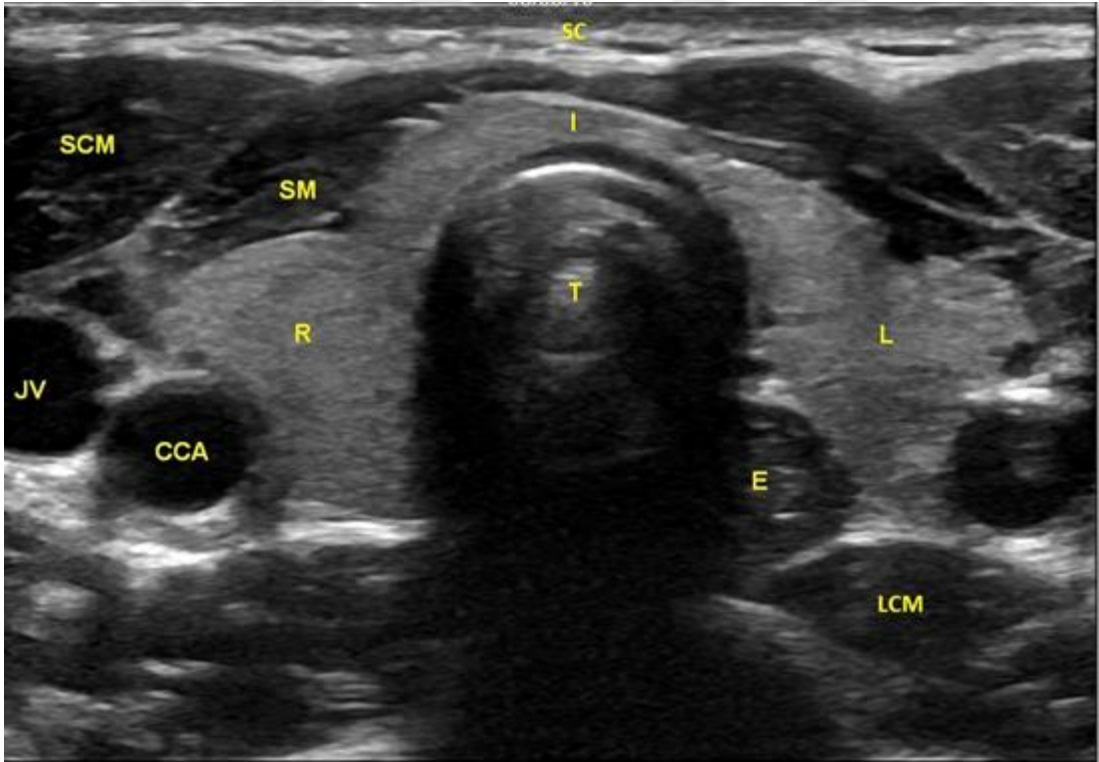
1. **Tanısal Değil:** Yetersiz sayıda foliküler hücre içeren; yetersiz örneği temsil eder.
2. **Benign:** normal tiroid dokusu, adenomatöz ya da multinodüler guatr nodülleri, Hashimoto tiroiditi ve subakut granüloamatöz tiroidit
3. **Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon ya da Önemi Belirsiz Atipi:** Kesin benignite bulguları olmayan lezyonlar için kullanılır. Önemi belirsiz atipi, nükleer atipili lezyonları ve aşırı onkositik değişiklik gösteren lezyonları temsil eder. Önemi belirsiz foliküler lezyon mikrofoliküler ve makrofoliküler paternin kombinasyonudur.
4. **Foliküler neoplazi ya da foliküler neoplazi şüphesi:** mikrofoliküler veya hücreli adenomları içerir. İİAB nodülün sadece bir kısmını örneklediğinden, mikrofoliküler lezyonun benign veya malign olup olmadığını belirlemek için cerrahi eksizyon gerekir.; mikrofoliküller izlenir, kolloid yoktur veya yetersizdir, hücreler makrofoliküler nodüllerdekinden daha kalabalıktır.
5. **Malignite şüphesi:** Tiroid kanseri için kesin olmayan, malign özellikli lezyonları içerir
6. **Malignite:** Sitoloji, farklı tiroid malignitelerinde farklılık gösterir. Papiller kanserlerde, buzlu cam sitoplazmalı, belirgin nükleolu ve intranükleer sitoplazmik inklüzyonları olan büyük hücreler izlenir. Medüller kanser eksantrik olarak dağılmış, deplase nükleuslar ve genellikle gözyaşı damlası konfigürasyonunda hafif granüler sitoplazmanın izlendiği

hücrelerden oluşur. Anaplastik kanser ise belirgin pleomorfizm gösteren, bizar dev hücreler ve iç hücrelerinden oluşur.

2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografisi

Ultrasonografide tiroid bezinin yüzeysel yerleşimli olması, tiroid parankimi ve tiroid lezyonlarının değerlendirilmesi için yüksek çözünürlük avantajı yaratmaktadır. Tiroid ultrasonografisi, tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmede ve İİAB'ye olan ihtiyacı belirlemede tercih edilen görüntüleme yöntemidir [35].

Tiroid ultrasonografisi için tercih edilen proplar; bu bölgede optimal rezolüsyon sağlayan yüksek frekanslı (10 MHz ya da daha yüksek) lineer proplardır. [36] Düşük frekanslı proplar düşük uzaysal rezolüsyon sağlamalarına rağmen, daha derin penetrasyon sağladıklarından obez hastaların ya da büyük tiroid bezlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilirler [35].



Şekil 1. Ultrasonografi incelemesinde tiroid bezinin normal görünümü.

(R: sağ lob, L: sol lob, I: istmus, T: trakea, E: özefagus, CCA: ana karotid arter, JV: jugüler ven, SM: strap kası, SCM: sternokleidomastoid kası, LCM: longus kolli kası)

Tiroid bezinin normal ultrasonografik görünümü 12 Mhz'lik lineer dizilimli prob ile **Şekil 1'** de gösterilmiştir.

Tiroid nodüllerinin ultrasonografi yardımıyla değerlendirilmesinde; konvansiyonel ultrasonografi, Doppler inceleme ve elastografi bulgularından yararlanılmaktadır.

2.2.2.1. Tiroid Nodüllerinin Konvansiyonel Ultrasonografi Bulguları

Ultrasonografi esnasında tiroid kapsülünü aşan lezyon ya da servikal lenf nodu metastazı saptandığında tiroid malignitesini tanımak kolaylaşır [36, 37]. Bu aşikâr bulgular olmadığında tiroid kanserini tanımda nodülün ultrasonografik özelliklerinin belirlenmesi önem taşımaktadır [37].

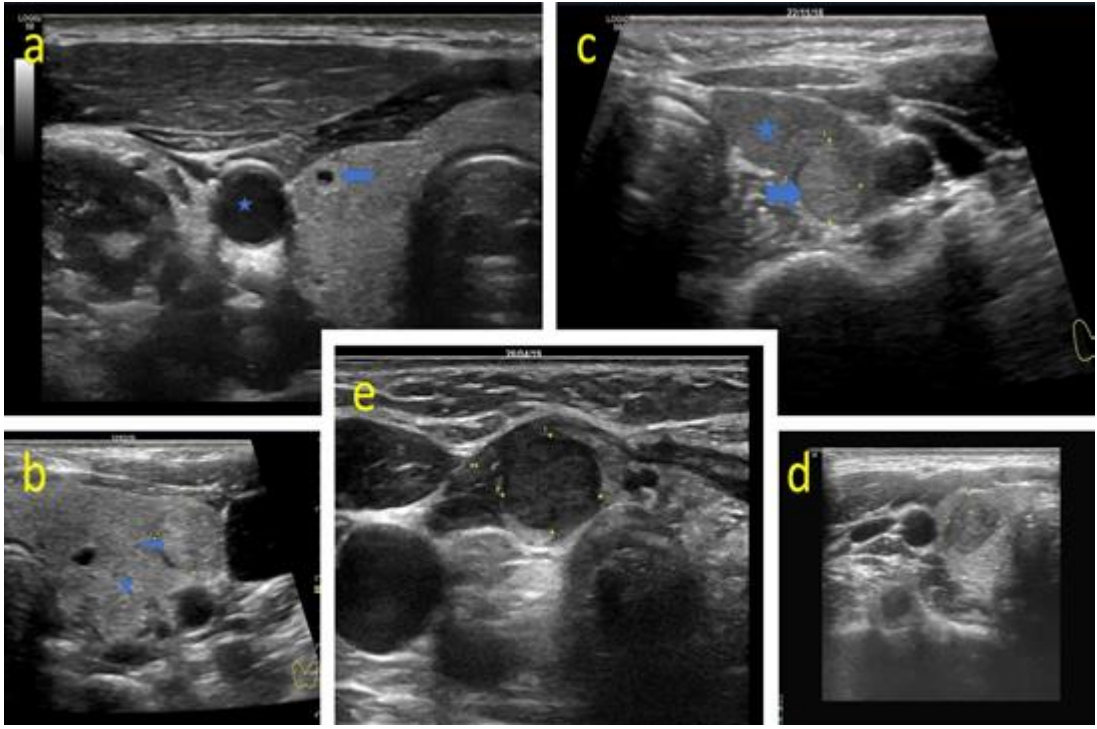
Tiroid ultrasonografisi gri skala incelemesinde tiroid nodülünün; boyutu, ekojenitesi, içeriği, şekli, kalsifikasyon varlığı ve sınır özellikleri değerlendirilir. Bu özelliklere göre nodülün benign /malign ayrımında değerli olan konvansiyonel ultrasonografi bulguları **Tablo 4'**te özetlenmiştir [35].

Tablo 4. Konvansiyonel ultrasonografide benign / malign nodül özellikleri

Benign Nodül Özellikleri	Malign Nodül Özellikleri
✓ Kistik nodül	✓ Kapsüler invazyon
✓ Süngerimsi görünüm	✓ Metastatik lenfadenopati varlığı
✓ Karışık kistik- solid nodüller	✓ Belirgin hipoekojenite
✓ Geniş kuyruklu yıldız reverbarasyon artefaktı	✓ Solid nodül
	✓ Anteroposterior çap> Transvers çap
	✓ İnfiltratif / lobüle kenar
	✓ Mikrokalsifikasyon
	✓ Düzensiz / kesikli periferik kalsifikasyonlar

2.2.2.1.1. Tiroid Nodüllerinin Ekojenitesi

Tiroid nodülünün ekojenitesi; nodülün solid komponentinin normal tiroid parankimine göre olan parlaklığını ifade eder. Tiroid nodülleri ekojenitelerine göre anekoik, izoekoik, hiperekoik, hipoekoik ve belirgin hipoekoik olarak sınıflandırılır. Belirgin hipoekoik nodül terimi strap kasa göre daha hipoekoik nodülleri ifade eder [37, 38]. Nodüllerin ekojenitelerine göre örnekler Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Nodüllerin ekojenite özellikleri

a) Mavi okla gösterilen anekoik özellikte nodül gösterilmiştir. Mavi yıldız nodül ekojenitesinin karotis lümenine benzer olduğunu göstermektedir. **b)** Mavi okla gösterilen izoekoik özellikteki nodül, mavi yıldız ile gösterilen parankim ile benzer ekodadır. **c)** Mavi okla gösterilen hiperekoik özellikteki nodül, mavi yıldız ile gösterilen parankimden daha yüksek ekodur. **d)** Parankimden daha düşük ekolu, hipoekoik nodül görülmektedir. **e)** Komşuluğundaki sarı yıldızlar ile işaretli strap kaslarından daha düşük ekolu, belirgin hipoekoik nodül izlenmektedir.

Klasik tip papiller ve medüller tiroid kanserleri yoğun hücresel özellikte olup genellikle hipoekoik, sıklıkla belirgin hipoekoik görünümündedirler. Ancak bazı benign

nodüller malign olmayan hücrel proliferasyon gösterdiklerinden, normal tiroid parankimine göre daha hipoekoik görülebilirler [38, 39].

Hipoekojenite değerli bir bulgu olmakla birlikte sadece orta duyarlılıkta (%80) bir bulgudur. Belirgin hipoekojenite ise daha az duyarlı (%41) ancak çok daha özgül (%90'dan fazla) bir bulgudur [40-44].

Benign adenom, foliküler karsinom ve foliküler varyant papiller kanseri içeren folliküler neoplaziler, normal parankimal ekojeniteye benzer akustik yansımaya neden olan küçük mikrofoliküller içerdiklerinden izoekoik ya da hiperekoik olma eğilimindedirler [45, 46].

2.2.2.1.2. Tiroid Nodüllerinin İçeriği

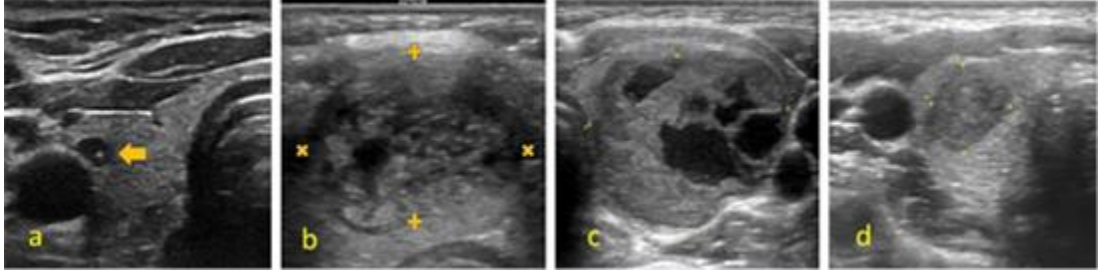
Tiroid nodüllerinin içeriği; kistik, süngerimsi (spongiform), solid ve karışık kistik-solid olarak tanımlanır [37, 38].

Kolloid, ultrasonografik olarak kistik görünümde olduğundan, benign nodüllerin büyük çoğunluğu karışık kistik-solid görünümlüdür [37, 38, 40].

Tiroid kanserleri çoğunlukla solid nodüllerdir, ancak adenomlarda olduğu gibi benign nodüller de solid görünümde olabilir. Bu nedenle tek başına solid içerikte olmak nodülün malignite riski açısından duyarlı ya da özgül bir bulgu değildir [39, 42-44].

Tiroid nodüllerinde dejenerasyon ya da nekroz sonucu bazı bölgelerde kistik görünüm gelişebilir. Kistik komponenti olan nodüller; hipoekoik solid komponent içeriyorsa, düzensiz kenarlıysa veya kalsifikasyon içeriyorsa malignite açısından şüpheli kabul edilmelidir. Tüm papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %6'sının kistik komponenti baskındır. Aksine solid komponent izoekoik ve düzgün sınırlı ise nodül sıklıkla benignidir [47, 48].

Saf kistik nodüller benign olarak değerlendirilir. Nodül hacminin %50'sinden fazlasını kapsayan çok sayıda mikrokistik alanı ifade eden; süngerimsi görünümdeki nodüllerin de malignite riski çok düşüktür [37, 40, 41, 46, 49]. Nodüllerin içeriklerine göre ultrasonografi görünümleri **Şekil 3**'te gösterilmiştir.

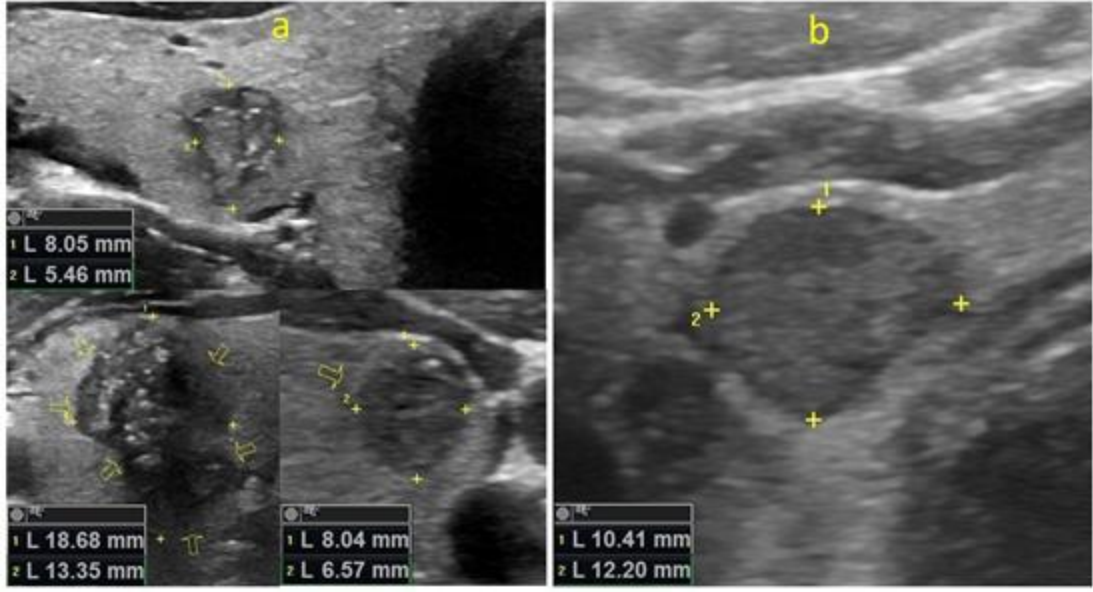


Şekil 3. Nodüllerin içerik özellikleri

a) Saf kistik, b) Süngerimsi c) Karışık kistik-solid, d) Solid içerikli nodüller izlenmektedir.

2.2.2.1.3. Tiroid Nodüllerinin Şekli

Transvers planda ölçülen anteroposterior çapın transvers çaptan uzun olması, agresif büyüme paterni olarak değerlendirilir. Bu bulgu malignite için duyarlı bir bulgu olmamakla birlikte spesifisitesi %82-93'tür. Bu özellik 1cm'in altındaki kanserlerde daha belirgindir [38, 50-52]. Nodüllerin şekilleri **Şekil 4**'te gösterilmiştir.

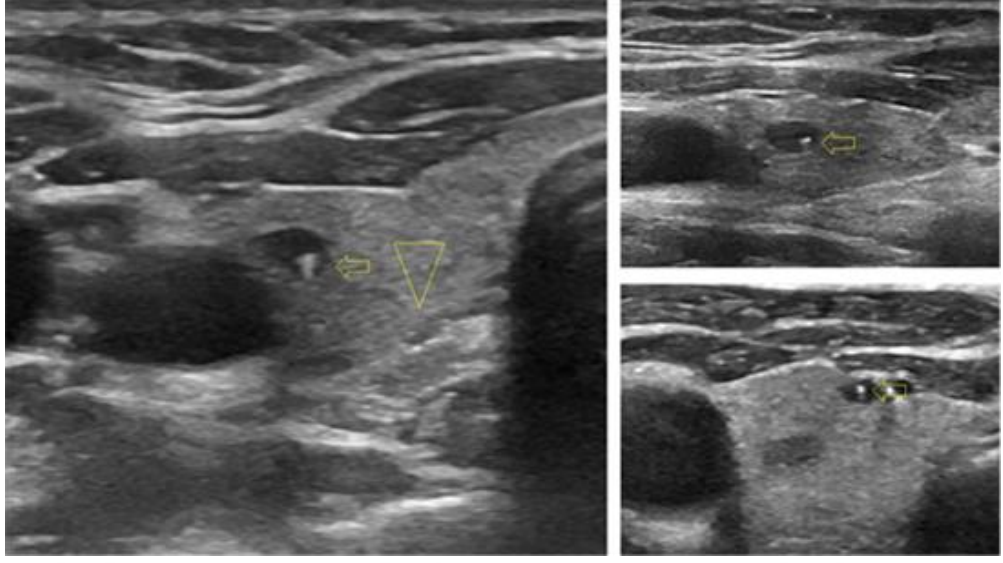


Şekil 4. Nodüllerin şekil özellikleri

a) Malignite riski daha yüksek olan, uzunlukları verilen anterior-posterior uzunluğu transvers uzunluğundan fazla olan, genişliğinden uzun şekilli nodüller izlenmektedir. b) Uzunlukları verilen anterior-posterior uzunluğu transvers uzunluğundan kısa olan, uzunluğundan geniş şekilli nodül izlenmektedir.

2.2.2.1.4. Tiroid Nodüllerinde Ekojenik Odaklar

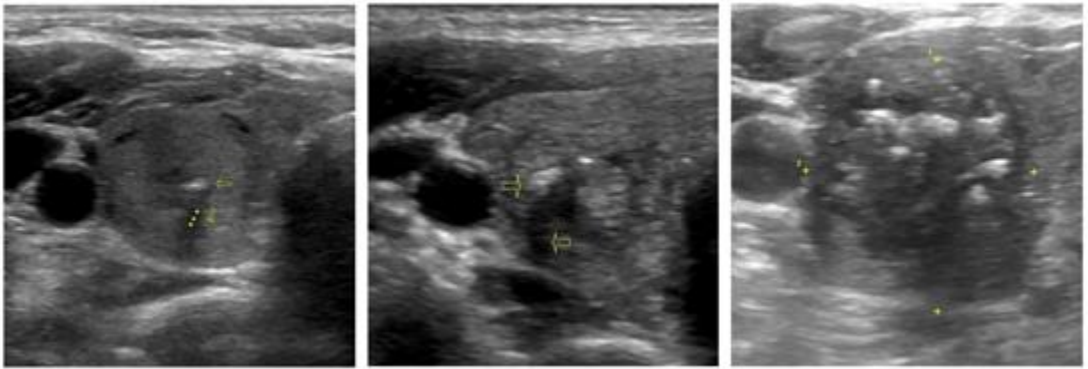
Ters üçgen görünümünde, 1mm'den uzun, geniş kuyruklu yıldız reverberasyon artefaktı ile ilişkili ekojenik odak sıklıkla kolloid içeren, büyük çoğunluğu benign olan nodüllerin güvenilir bir göstergesidir [53]. Kuyruklu yıldız reverberasyon artefaktı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Kuyruklu yıldız reverberasyon artefaktı

Sarı oklar ile gösterilen “kuyruklu yıldız” Büyük resimdeki ters üçgen artefaktın şeklini temsil etmektedir.

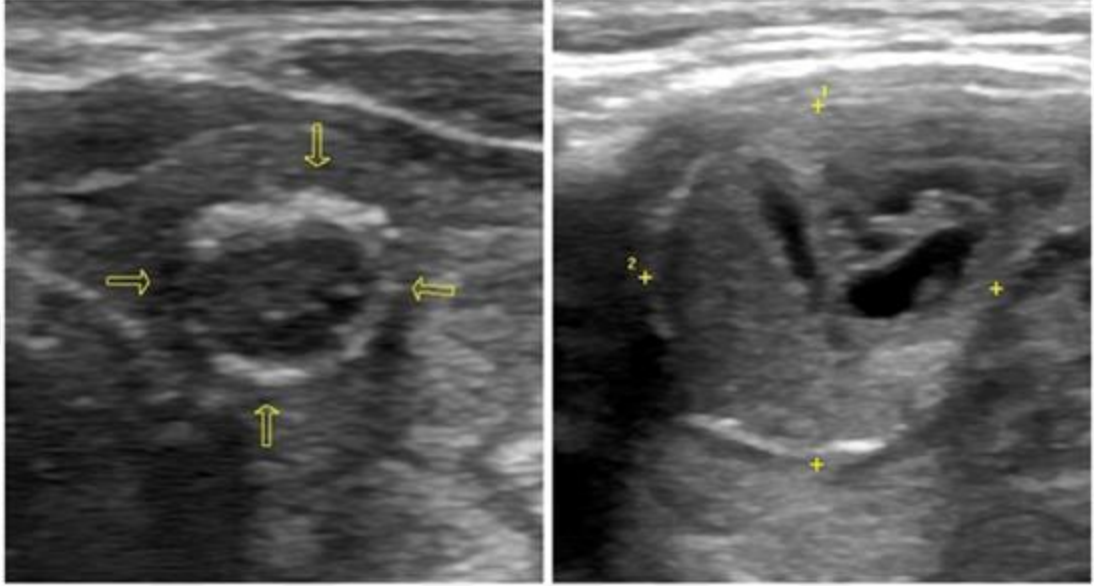
Makrokalsifikasyonlar derin akustik gölgelenme oluşturabilecek kadar büyük kalsifikasyonları ifade eder. Fibrozis ya da doku dejenerasyonu alanlarında biriken makrokalsifikasyonlar, malign ya da benign nodüllerde görülebilirler [41]. Solid ve / veya hipoekoik nodülde görülen büyük ve kaba kalsifikasyonlar malignite açısından şüphelidir [54, 55]. Makrokalsifikasyon örnekleri **Şekil 6**'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Makrokalsifikasyon

Soldan sağa doğru ilk resimde ok ile işaretli makrokalsifikasyon ve (yıldızlar ve okla yönü belirtilen) akustik gölge izlenmektedir. İkinci resimde benzer şekilde makrokalsifikasyon ve akustik gölgelenme mevcuttur. Üçüncü resimde daha büyük ve kaba şekilli makrokalsifikasyon ile uyumlu ekojeniteler izlenmektedir.

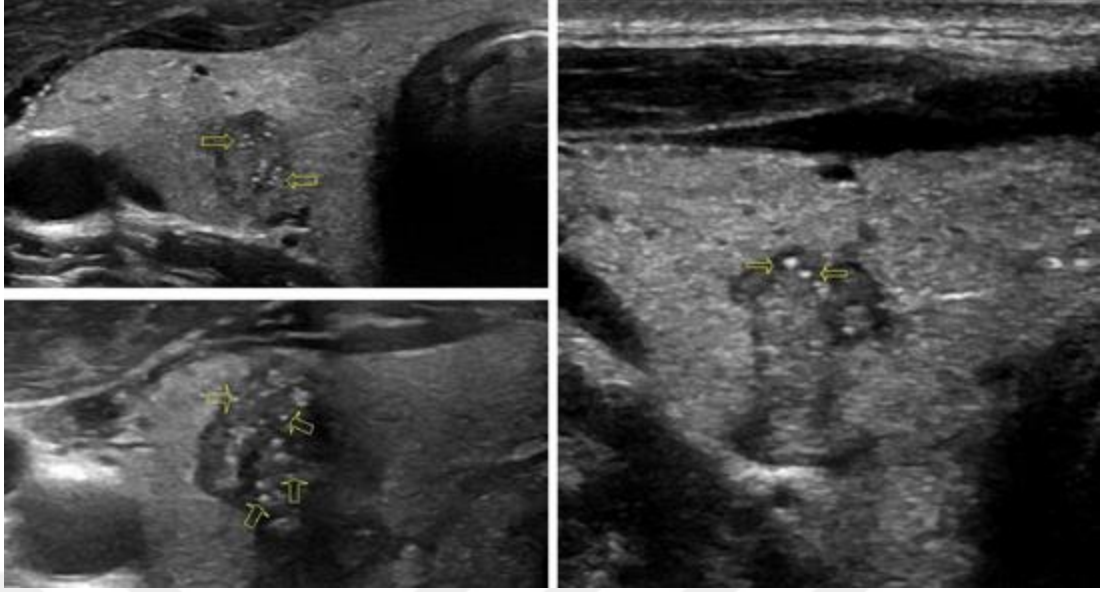
Nodül periferinde bulunan, yumurta kabuğu kalsifikasyonu olarak da adlandırılan ince ve düzenli kalsifikasyonlar genellikle benignidir [56, 57]. Buna karşın düzensiz ya da kesintili periferik kalsifikasyonlar daha çok malignite düşündürür [54, 56]. Nodüllerdeki periferik cidar kalsifikasyonları **Şekil 7**'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Cidar kalsifikasyonu

Soldan sağa ilk resimde sarı oklar ile gösterilen düzensiz, kalın ve devamlı cidar kalsifikasyonu izlenmektedir. İkinci resimde daha ince, düzenli ve kesikli cidar kalsifikasyonu mevcut olan nodül görülmektedir.

Mikrokalsifikasyonlar 1mm'den küçük, noktasal, akustik gölge oluşturmeyen ekojenik odaklardır. Mikrokalsifikasyonlar bir araya gelerek PTK'ların yaklaşık %40'da bulunan psammoma cisimciklerini oluşturur [37, 41]. Gerçek mikrokalsifikasyonlar hemen her zaman PTK'nın diğer ultrasonografik bulguları olan solid içerik, hipoekojenite, düzensiz kenarlar ile birliktelik gösterir [54]. Başta benign hiperplastik nodüller olmak üzere birçok benign nodül mikrokalsifikasyon olmayan ekojenik odak içerir. Bu ekojenik odaklar aslında kolloid ya da küçük kistik boşlukların arka duvardaki yansımalarıdır [37, 49, 53]. Nodüllerde bulunan mikrokalsifikasyon ile uyumlu ekojenik odaklar **Şekil 8**'te gösterilmiştir.



Şekil 8. Mikrokalsifikasyon

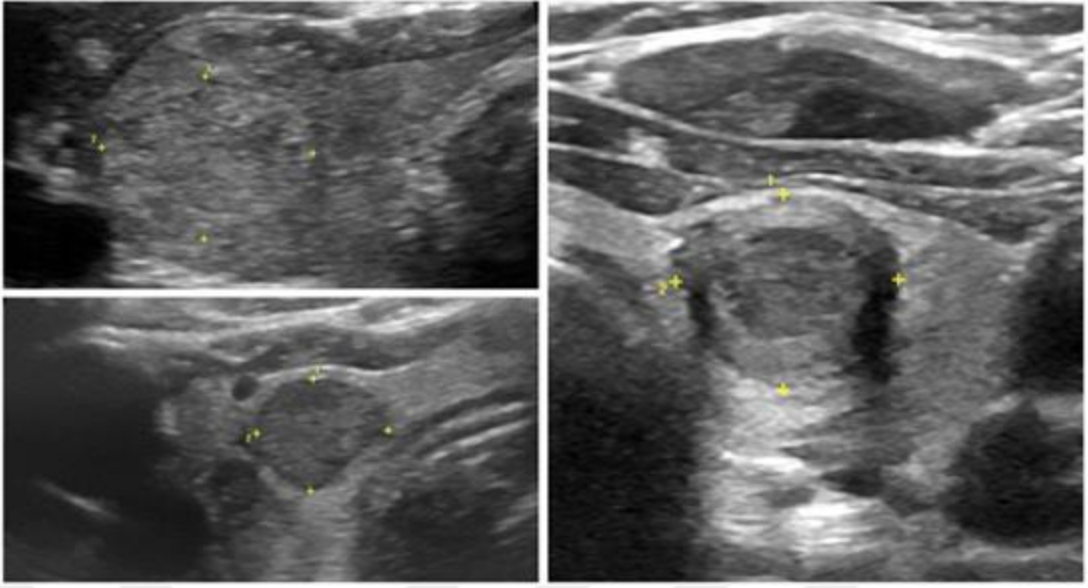
Nodüllerde sarı oklarla gösterilmiş akustik gölgelenme göstermeyen 1 mm'den küçük mikrokalsifikasyon ile uyumlu ekojenik odaklar izlenmektedir.

2.2.2.1.5. Tiroid Nodüllerinin Kenar Özellikleri

Nodül kenarı nodül ve komşu parankim arasındaki ara yüzey ya da sınırı ifade eder [36, 38]. Nodüller kenar özelliklerine göre keskin, mikrolobüle, düzensiz ve ekstratiroidal yayılan olarak sınıflandırılabilir.

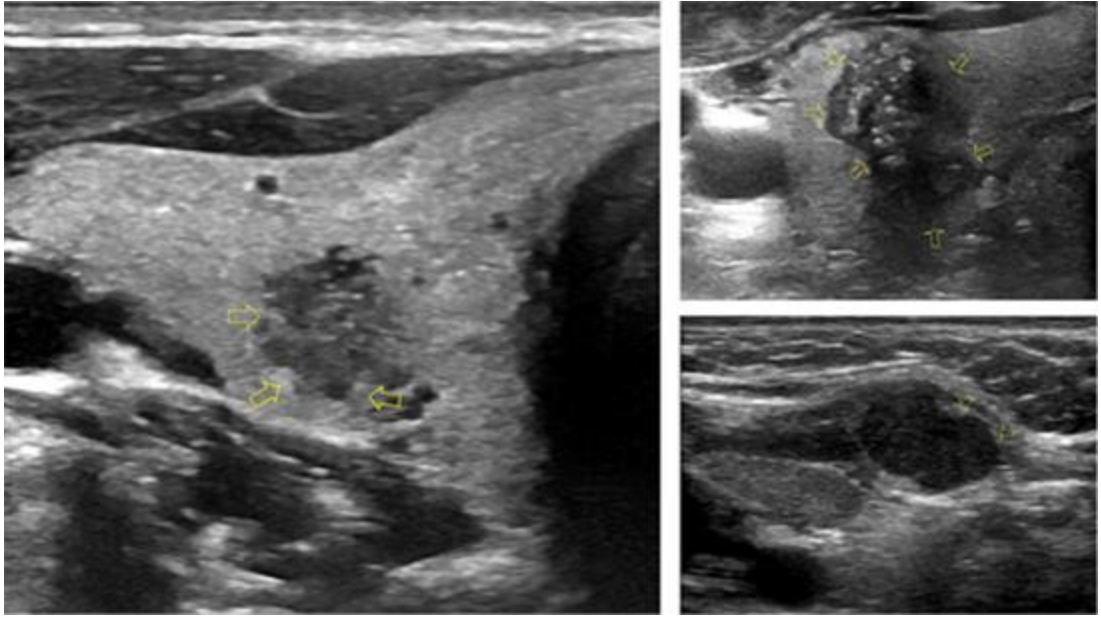
Keskin kenar; kesintisiz ve iyi sınırlı kenarı ifade eder ve sıklıkla benign nodüllerde görülür. Ancak malign nodüllerin üçte biri kadarında düzgün kenar görülebilir [36]. Keskin kenarlı nodül örnekleri **Şekil 9**'da gösterilmiştir.

Düzensiz veya infiltratif kenar, parankim içine uzanan pürüzlü veya spiküle yumuşak doku çıkıntılarını ifade eder. Komşu parankime uzanan fokal, yuvarlak yumuşak doku çıkıntıları lobüle marjini oluşturur. Lobüle ve infiltratif kenar agresif büyüme paternini gösterir ve tiroid malignitesi açısından rölatif olarak yüksek özgüllük ve düşük duyarlılık gösterir [36]. Mikrolobüle kenarlı nodül örnekleri **Şekil 10**'da, düzensiz kenarlı ve ekstratiroidal yayılan nodül örnekleri ise **Şekil 11**'de gösterilmiştir.



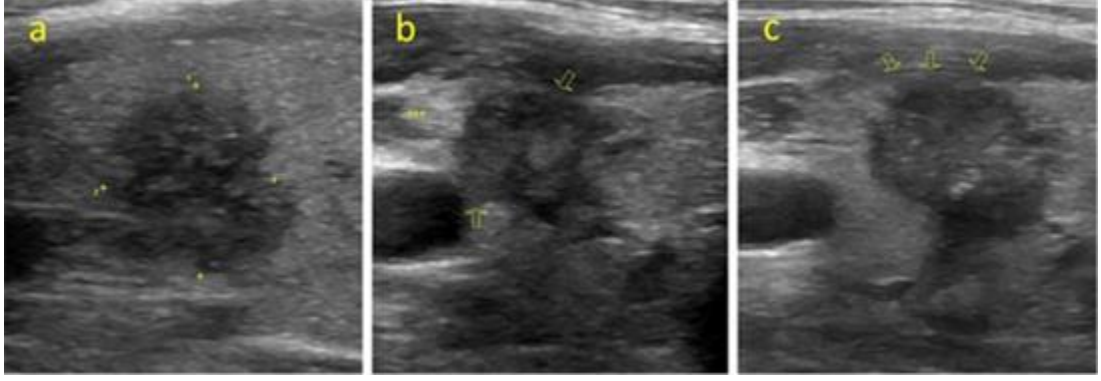
Şekil 9. Keskin kenar

Komşu parankim ile arasında kesintisiz ve iyi sınırlı kenarı bulunan nodüller gösterilmiştir.



Şekil 10. Mikrolobüle kenar

Sarı oklar ile gösterilen komşu parankime uzanan fokal, yuvarlak yumuşak doku çıkıntıları mikrolobüle kenarı temsil etmektedir.



Şekil 10. Düzensiz kenar ve ekstratiroidal invazyon

a) Spiküle konturlu, parankime ışınal tarzda uzantıların izlediği düzensiz kenarlı nodül,
b) Kapsüle ve karotise c) Kapsülü aşarak strap kaslara, (b ve c'de oklarla gösterilen alanlara) invazyonu olan nodülü göstermektedir.

2.2.2.2. Tiroid Nodüllerinin Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları

Renkli Doppler ultrasonografinin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde açıkça yardımcı olduğu belli durumlar vardır [36].

Renkli Doppler ultrasonografinin benign malign nodül ayırımındaki değeri tartışmalıdır. Birçok araştırmada tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni analiz edilmiştir. Çoğu çalışmada benign nodüllere göre, malign nodüllerde intranodüler vaskülarite saptanma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Benign nodüllerin, intranodüler vaskülarite de dahil olmak üzere geniş bir vasküler patern aralığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Benign ve malign nodüllerin vaskülarite paterninin çakışan kısımları olması nedeniyle nodüllerin ayırımında vaskülaritenin değeri kısıtlılık gösterir [36].

Konvansiyonel ultrasonografi bulgularından bağımsız olarak Doppler ultrasonografi ile nodüllerin vaskülaritesinin değerlendirildiği birçok çalışma **Tablo 5**'te özetlenmiştir [58-69].

Tablo 5. Nodülün vaskülarite paterni ve malignite ilişkisi

Çalışma	Kullanılan Kriter	Nodül Sayısı	Malignite (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Odds Ratio	Sonuç
Sharma 2011	Herhangi bir vaskülarite	67	23	75	60,8	37,5	88,60	3,3	Yararlı değil
	İntranodal Vaskülarite	1502	10,6	70	36	11,5	91	1,28	Yararlı değil
Rosario 2015	İzole/predominant intranodüler vaskülarite	1502	10,6	15	96	31,60	90,50	3,3	Yararlı değil
Cappelli 2006	İntranodal Vaskülarite	6135	4,6	62	50	5,6	96	1,4	Belirtilmemiş?
Popowicz 2009	İntranodal vaskülarite	316	8,5	51,9	56,7	8,9	92,7	1,2	Yararlı değil
Rago 1998	Belirgin intranodüler vaskülarite	104	28,8	49	67	34	78	1,5	Yararlı değil
Papini 2002	İntranodal Vaskülarite	402	7,7	74	80,8	24,50	97,40	9,4	Yararlı
	Yoğun intranodüler Vaskülarite	209	15,3	43,8	85,3	35	85,30	2,4	Yararlı olabilir
Frates 2003	Düşük /orta intranodüler Vaskülarite	209	15,3	62,50	57,10	20,80	79,50	1	Yararlı olabilir
	İntranodal vaskülarite (tüm nodüller)	86	53,5	62,20	52,50	61,20	56,80	1,4	Yararlı değil
Lyshchik 2007	İntranodal vaskülarite (2 cm'den küçük nodüller)	43	67,4	65,5	85,7	90,5	54,5	2	Yararlı değil
	İntranodal vaskülarite (2 cm'den büyük nodüller)	43	39,5	64,70	34,6	49,3	60	1,23	Yararlı değil
Lee 2011	İntranodal predominant vaskülarite	191	37,7	11,1	94,1	53,3	63,6	1,5	Yararlı değil
Ozel 2012	İntranodal Vaskülarite	363	6,1	63,6	34	10,1	96,4	2,8	Yararlı
	Herhangi bir vaskülarite	1083	24,8	40,1	43	11,9	68,5	0,6	Negatif korelasyon
Moon 2010	İntranodal Vaskülarite	1083	24,8	16,7	69,3	15,3	28,4	0,21	Negatif korelasyon

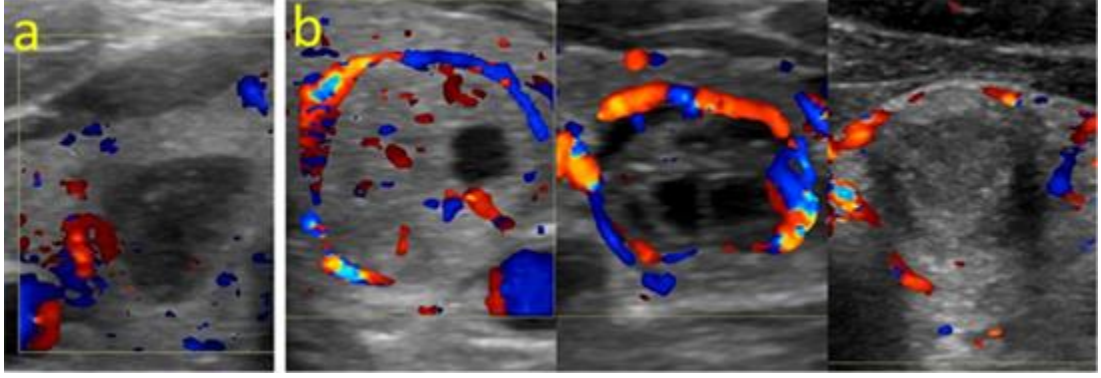
Tablo 5'te gösterildiği gibi rölatif risk oranının (odds ratio) 0,2 ile 9,4 arasında değiştiği görülmüştür. Birçok çalışmada rölatif risk oranı 2'nin altında bulunmuştur.

Diğer çalışmadan farklı olarak Papini ve arkadaşlarının 2002 yılında 31 malign nodülle yaptıkları çalışmada intranodüler vaskülarite malignite kriteri olarak kullanıldığında, 9,4 ile en yüksek rölatif risk oranı saptanmıştır. Bu çalışmada intranodüler vaskülariteyi malignite için eşik değer seçtiklerinde tanısal performanslarını gösteren sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %74, %80,8, %24.50, ve %97,40 olarak hesaplanmıştır [68].

Rezistivite indeksi de renkli Doppler inceleme ile değerlendirilen parametrelerden biridir. İlk kez 1960'larda Leandre Pourcelot tarafından tanımlanan "rezistivite indeksi" pulsatil akım gösteren arterlerin distalindeki dokuların mikrovasküler yatağında kan akımına olan direnci gösterir. Tiroid nodülündeki perinodüler ve intranodüler arterlerden yapılan spektral Doppler incelemede pik sistolik hız ve ortalama diyastolik hız değerlerini gösteren dalga formları oluşmaktadır. Rİ değeri; pik sistolik ve ortalama diyastolik hızlar arasındaki farkın pik sistolik hıza oranı ile hesaplanır [70].

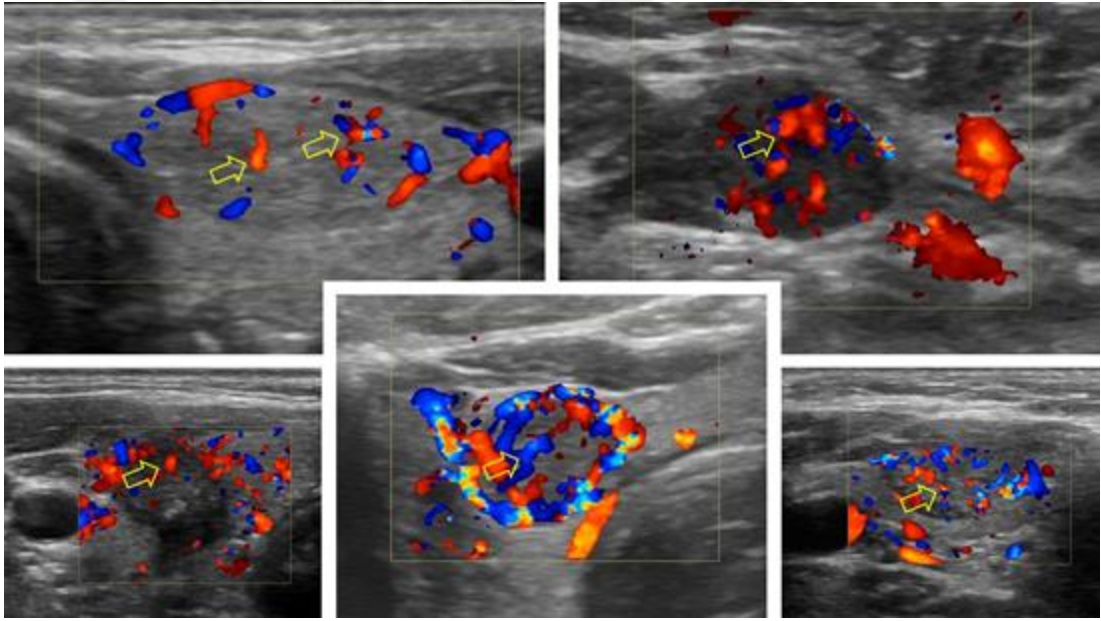
Tiroid nodüllerinin renkli Doppler ile değerlendirilmesinde vasküler paternin yanı sıra spektral Doppler incelemede hesaplanan rezistivite indeksinin (Rİ) değerinin de malign / benign nodül ayırımında kullanılabileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır. [36] Bugüne kadar, Rİ indeksi kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu parametrenin tiroid nodülünün benign / malign ayırımına katkısı tartışmalıdır [71-74].

Tiroid nodüllerinin RDUS'ta vaskülarite paternleri ve spektral incelemelerine örnekler **Şekil 12, 13, 14 ve 15**'te gösterilmiştir.



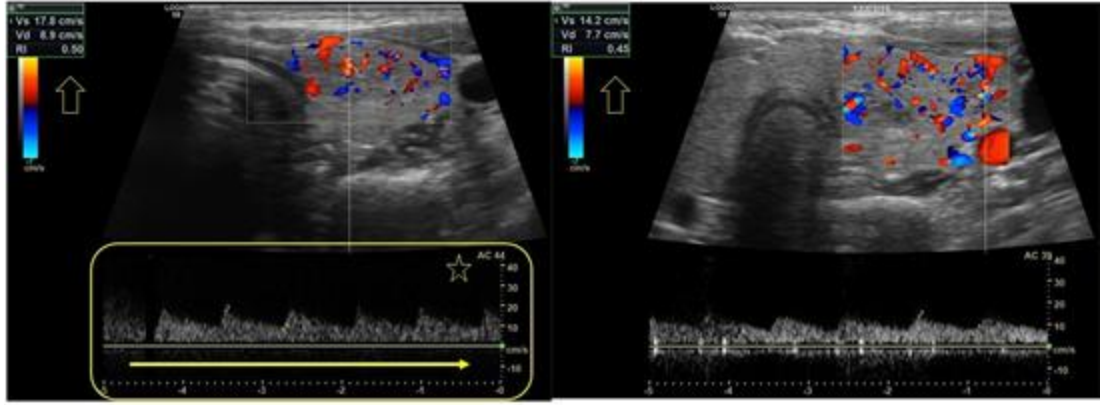
Şekil 12. Vaskülaritesi olmayan ve perinodüler vaskülaritesi olan nodüller

a) Aşikâr vaskülaritesi olmayan hipoeoik nodül, b) Perinodüler vaskülarite gösteren nodüller



Şekil 13. İntranodüler vaskülaritesi olan nodüller.

Nodüllerin içinde sarı oklar ile gösterilmiş vasküler yapılar



Şekil 14. Düşük dirençli akım paterni

Nodüllerin spektral incelemesinde; düşük dirençli akım paternleri. Sarı kısa oklar ölçülen düşük RI değerlerini göstermektedir. Sarı dikdörtgen spektral dalga formunu göstermekte ve uzun ok birbirini takip eden benzer arteryel akımları göstermektedir. Sarı yıldız ise “AC” olarak adlandırılan açılma açısını göstermektedir.

2.2.2.3. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Elastografi Bulguları

Elastografi ultrasonografi bazlı yeni bir teknik olup malign nodüllerin tespitinde başarılı olabileceği gösterilmiştir [75]. Tiroid nodülleri için klinik pratikte kullanılan iki farklı elastografi tekniği olup bunlar; “strain” elastografi ve “Shear wave” elastografidir.



Şekil 15. Yüksek dirençli akım paternleri

Nodüllerin spektral incelemesinde; yüksek dirençli akım paternleri. Sarı oklar ölçülen yüksek RI değerlerini göstermektedir.

2.2.2.3.1. “Strain” Elastografi

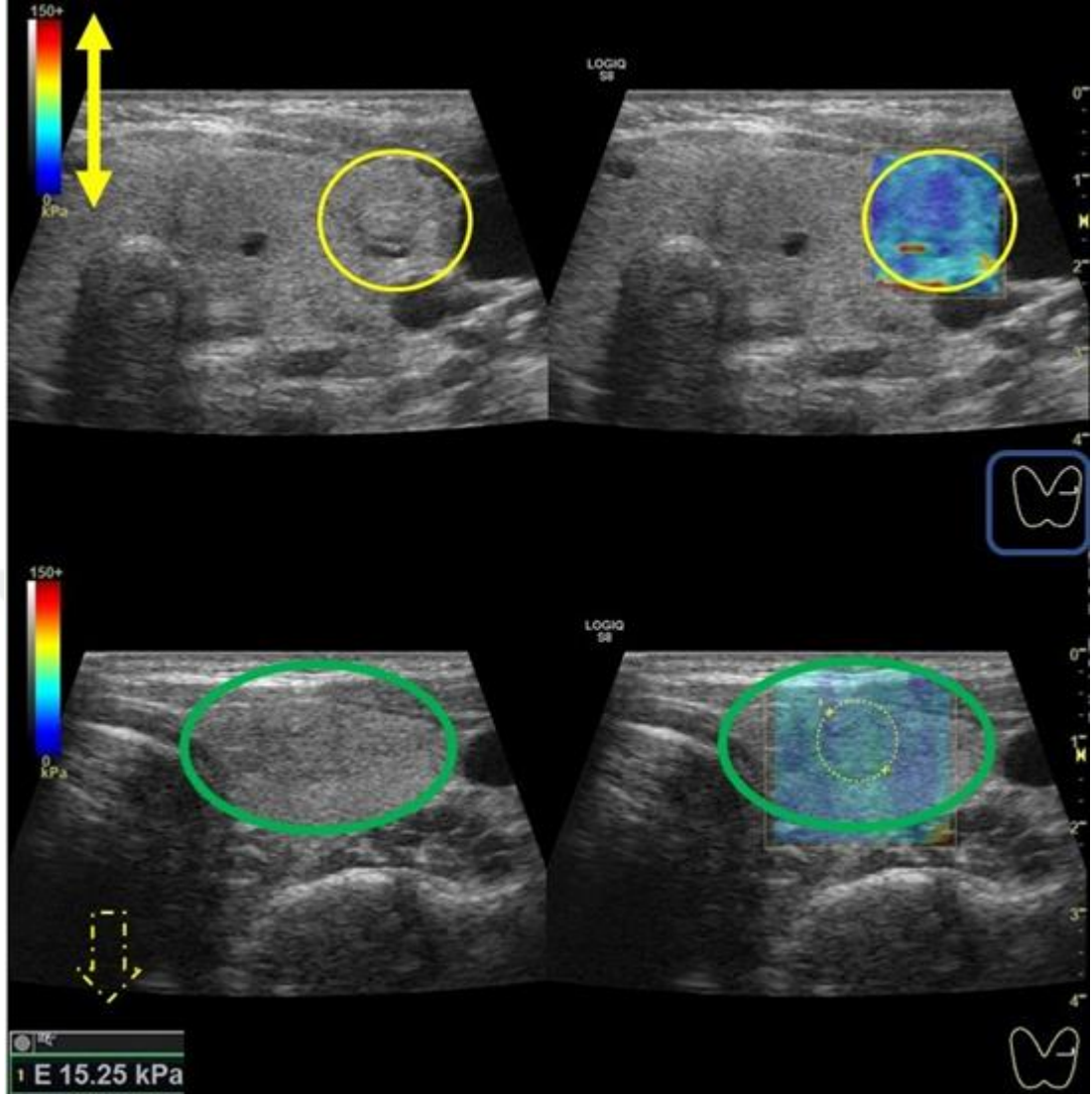
“Strain” elastografi tekniği dokuların elastik yapısının, doku gerilimi ve kompresyona karşı deformasyon yanıtını analiz ederek değerlendiren bir tekniktir. [76, 77] Teknik olarak dokuların aksiyel yer değiştirmesini sağlayacak; ultrason probuyla kompresyon gibi eksternal mekanik bir kuvveti ya da dokulara komşu damarların pulsatilitesi gibi endojen bir kuvveti gerektirir. Uygulanan kuvvet öncesi ve sonrasında oluşan doku deformasyonu ölçölür. Değerlendirilen doku bölgesindeki (ROI, region of interest) ölçölün doku sertliğinin çevre dokuya göre rölatif değerleri renkli bir skala üzerinde gösterilir [78-80].

Bu tekniğin kısıtlılıkları elastografi ölçölmlerinin rölatif olarak kalitatif özellikte olması ve uygulayıcı bağımlı olup uygulanan kompresyon miktarıyla ilişkili olmasıdır.

2.2.2.3.2. “Shear wave” Elastografi

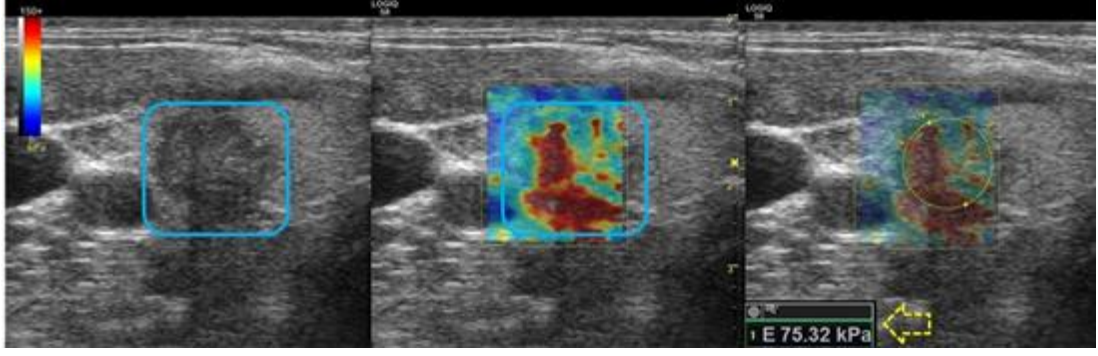
“Strain” elastografinin kısıtlılıklarının üstesinden gelebilmek adına doku elastisitesinin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan “Shear wave” elastografi geliştirilmiştir. Teknik olarak bir ultrason probundan oluşturulan akustik titreşimin dokular üzerindeki “Shear wave” (makaslama dalgası) yayılım hızının ölçölümüne dayanmaktadır. “Shear wave” elastografi ultrason probundan yayılan dalgaya bağımlı olup, ultrasonografiyi yapan kişinin dışardan yaptığı kompresyona bağımlı olmaması nedeniyle daha az uygulayıcı bağımlı ve daha çok tekrar edilebilirdir [81, 82].

“Shear wave” elastografi için iki farklı teknik vardır; süpersonik “shear wave” ve “ARFI” (acoustic radiation force impulse) [83]. Süpersonik “Shear wave” tekniğinde ROI'den gečen odaklanmış ultrasonografik dalgalar kullanır. ARFI tekniğinde ise ROI içindeki dokuları uyarmak için kısa süreli akustik titreşimler kullanır [75]. ARFI tekniğiyle yapılan elastografi tiroid nodüllerinde çalışılmış ve malignite tahmininde geğerli bir teknik olduğu onaylanmıştır [84-90]. Nodülleri “Shear wave” elastografi görünümleri ve sertlikleri **şekil 16** ve **17**'de gösterilmiştir.



Şekil 16. Yumuşak nodüllerin elastografi görünümü

Üstteki resimde gri skala ve elastosu gösterilen sarı daire içinde nodül izlenmektedir. İki uçlu sarı ok elastografideki renk skalasını göstermekte, mavi renk yumuşak dokuları, kırmızı renk ise sert dokuları kodlamaktadır. Mavi kare içinde tiroid bezini temsil eden şekil, porbun bulunduğu lobu ve taradığı planı göstermektedir. Buna göre üstteki resimde aksiyel planda taranmış, sol lobda yumuşak bir nodül izlenmektedir. Alttaki resimde yeşil elips içinde gösterilmiş yumuşak nodül ve kesikli okla elastisite değeri (E_{mean}) gösterilmiştir.



Şekil 17. Sert nodüllerin elastografi görünümü

Mavi dikdörtgen içinde gösterilen sağ lobda yerleşik elastografide sert (kırmızı) kodlanan nodül izlenmektedir. Son resimde aynı nodülün kesikli okla elastisite değeri (Emean) gösterilmiştir.

2.3. TI-RADS (THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM)

Tiroid nodüllerinin risk sınıflamasında ultrasonografik paternin kullanıldığı birkaç sistem bulunmaktadır [36].

İlk kez 2005 yılında Reading ve arkadaşları yayınladıkları makalede patern tanıma konseptini tanımlamışlardır. Yayınlarında günlük pratikte görülen, sık karşılaşılan bazı benign ve malign nodüllerin klasik görünümelerini tanımlamışlardır. Tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi gerektiren dört ve gerektirmeyen beş adet patern sunmuşlardır. Bu tanımlama bir nodül alt grubunda uygulanmamış ve geçerliliği onaylanmamış nitel verilerden oluşmaktadır [91].

Sonraki yıllarda, birçok merkezden yapılan yayınlarda, nodülün ultrasonografik paternlerinin malignite riskini kantitatif olarak skorlayan sınıflama sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemler genellikle sınırlı bir popülasyon üzerinden yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Sınıflandırma sistemlerini farklı popülasyonlara uygulayan ikincil yayınların çoğunda benzer sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır. Bununla birlikte, hiçbir sistem evrensel olarak tam anlamıyla kabul görmediği gibi, bu sistemler ultrasonografi uygulayıcıları için bazı karışıklıklara yol açmıştır [36].

İlk TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) 2009 yılında Horvath ve arkadaşları tarafından kanser riskine göre mamografik kategorilerinin tanımlandığı BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) konseptinden esinlenerek geliştirilmiştir [8]. Patern tanıma kullanılarak geliştiren TI-RADS sınıflamasının amacı sadece İİAB ihtiyacı olan tiroid nodüllerini saptamak değil, aynı zamanda İİAB'nin gereksiz olduğu ihmal edilebilir malignite riski bulunan nodülleri belirlenmek olmuştur [36].

Horvath ve arkadaşlarının tanımladığı ilk TI-RADS'ta 6 kategori vardır. Bunlar TIRADS 1 normal tiroid bezi, TIRADS 2 benign nodül, TIRADS 3 olası benign nodül, TIRADS 4 şüpheli nodül, TIRADS 5 olası malign nodül ve TIRADS 6 malignite tanımlı nodülü temsil etmektedir [8]. Tiroid nodüllerine esasen, sadece TIRADS 2–5 kategorilerini içeren, 4 ana kategori uygulanır. Gri skala ve Doppler ultrasonografi bulgularından oluşun 10 adet patern belirlenmiştir [8]. Bu 10 paternin karmaşık algılanması orijinal TI-RADS'ın uygulanabilirliğini ve klinik kullanımını kısmen kısıtlamıştır [36].

Park ve arkadaşları yine 2009 yılında, yayınladıkları makalede, 1694 adet nodül içeren veri tabanlarından elde ettikleri verileri ile kanser riskini tahmin etmek için lojistik regresyon denkleminin dayanan raporlama sistemini önermişlerdir [92]. Park ve arkadaşları tiroid nodüllerinin, kendi tanımladıkları 12 adet ultrasonografi özelliğinin varlığı ya da yokluğuna göre skorlayarak elde edilen beş kategori de tanımlanan TUS 1-5 (thyroid ultrasound) raporlama sistemini kullanmışlardır. TUS 1 ve TUS 2 kategorileri için İİAB önerilmemiştir. Bu sistemde, çoklu ultrasonografik özelliklerin kategorize edilmesi ve İİAB kararı için logaritmik bir denklem kullanılmasıyla ortaya çıkan karmaşıklık, sistemin evrensel olarak uygulanabilirliğini kısıtlamıştır [36].

Kore'de 2011 yılında, Kwak ve arkadaşları İİAB endikasyonunu da belirleyebilen, malignite riskinin tespitinde daha pratik ve daha az karmaşık olan farklı bir TIRADS geliştirmişlerdir [9]. Kwak ve arkadaşları kendi veri tabanlarından elde ettikleri, malignite ile ilişkili, solid içerik, hipo- ya da belirgin hipoekojenite, düzensiz ya da mikrobüle kenar, mikrokalsifikasyon ve anteroposterior çapın transvers çaptan uzun olması gibi 5 ultrasonografik özelliği tanımlamışlardır. Kwak'ın yeni TIRADS

sınıflamasına göre; şüpheli özellik yok ise TIRADS 3, 1 şüpheli özellik var ise TIRADS 4a, 2 şüpheli özellik var ise TIRADS 4b, 3 ya da 4 şüpheli özellik var ise TIRADS 4c, 5 şüpheli özelliğin tamamı var ise TIRADS 5 olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflama sistemindeki temel kısıtlılık her bir şüpheli ultrasonografik özelliğin, diğer yazarlara göre malignite riski bakımından farklı rölatif risk değerlerine sahip olmasına rağmen, bu sistemde benzer etki gücüne sahip olmalarıdır [36].

Kore Tiroid Radyoloji Cemiyeti 2013 yılında Kwak'ın sınıflamasını çok merkezli retrospektif bir çalışmayla modifiye etmiştir. Bu kez şüpheli ultrasonografik özelliklerin rölatif risk oranlarına göre her biri için, maligniteyi ön görecektir farklı risk skorlamaları tayin edilmiştir. Yeni sınıflamada solid içerik özelliği için risk skorlaması tayin edilmemiştir [93].

Russ ve arkadaşları 2013 yılında üçüncü TI-RADS sınıflandırma şemasını yayınlamışlardır. Fransız sistemi olarak da bilinen 2016 yılında güncellenen yeni sistemde şüpheli ultrasonografik özelliklerden solid içerik çıkarılmıştır. İlk kez bir TI-RADS sınıflandırma sisteminde elastografi bulgularına da yer verilmiştir. Ancak Russ ve arkadaşları 2017 de yayınladıkları EU-TIRADS sınıflandırma sisteminde elastografiyi skorlamadan yeniden çıkartmışlardır [94-96].

Tablo 6, 7 ve 8 'de farklı TI-RADS sınıflandırma sistemlerinin özellikleri özetlenmiştir [36].

Tablo 6. Horvath ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi

sistem		TIRADS 2	TIRADS 3	TIRADS 4a	TIRADS 4b	TIRADS 4c	TIRADS 5
Horvath 2009	Patern	Benign	“Olası benign”	Tanımlanmamış	Şüpheli	Bulunmuyor	Malignite ile uyumlu
		Tip 1 kolloid nodül; hiperekoik noktalar içeren aneokik avasküler nodül	Pseudonodüler Hashimoto; periferik vaskülarizasyonlu hiper, hipo ya da izoekoik nodül	Basit neoplazik patern; ince kapsüllü, hiper, hipo ya da izo; solid ya da karışık nodül	Malign patern A; Kalsifikasyonlu ya da kalsifikasyonsuz; kapsülsüz, düzensiz şekilli ve düzensiz kenarlı, damar duvarlarına penetre hipoekoik nodül		Malign patern B; Çok sayıda mikrokalsifikasyon içeren kapsülsüz, vasküler, izo ya da hipoekoik nodül
		Tip 2 kolloid nodül; hiperekoik noktalar içeren kapsülsüz, karışık, vasküler nodül (süngerimsi)		DeQuervain paterni; kötü sınırlı, kalsifiye olmayan hipoekoik lezyon			
	Tip 3 kolloid nodül; hiperekoik noktalar ve izoekoik solid vasküler parçası olan kapsülsüz karışık nodül	Şüpheli neoplazik patern; kalın kapsüllü, kaba ya da mikrokalsifikasyon içeren, hipervaskülarize, hiper, hipo ya da izoekoik lezyon					
Malignite oranı		%0	<%5	%5-10	%10-80		>%80

Tablo 7. Kwak ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi

Sistem		TIRADS 2	TIRADS 3	TIRADS 4a	TIRADS 4b	TIRADS 4c	TIRADS 5
Kwak 2011	Patern	Bulunmuyor	Olası benign	Malignite için düşük şüpheli	Malignite için orta şüpheli	Artmış şüphe ancak malignite için tipik değil	Şiddetli malignite şüphesi
			Şüpheli özelliği olmayan nodül	Bir şüpheli özellikli nodül	İki şüpheli özellikli nodül	Üç ya da dört şüpheli özellikli nodül	Beş şüpheli özellikli nodül
1. Solid yapı 2. Hipo ya da belirgin hipoekiok 3. Düzensiz ya da mikrolobüle kenarlar 4. Mikrokalsifikasyon 5. Eninden daha uzun şekil	Malignite oranı		%1,7	%3,3	%9,2	% 44-72	%88

Tablo 8. Russ ve ark. TIRADS sınıflandırma sistemi

SİSTEM		TIRADS 2	TIRADS 3	TIRADS 4a	TIRADS 4b	TIRADS 4c	TIRADS 5
Russ 2013, 2016	Patern	Benign	Yüksek olasılıkla benign	Düşük olasılıkla malign	Malignite için yüksek şüpheli	Bulunmuyor	Mutlak malign
Yüksek şüphe göstergesi bulgular		Basit ya da septalı kist, süngerimsi nodül, izole makrokalsifikasyon	Şüpheli bulgu yok	Şüpheli bulgu yok	Bir ya da iki şüpheli bulgu, metastatik lenf nodu yok		Üç – beş şüpheli bulgu ve /veya metastatik lenf nodu varlığı
			İzo ya da hiperekoik	Hipoekoik nodül			
1. Eninden daha uzun şekil 2. Düzensiz (spiküle / mikrolobüle) sınırlar 3. Mikrokalsifikasyonlar 4. Belirgin hipoeoik 5. Elastografi ile artmış sertlik	Hesaplanan Malignite oranı	%0	%0,25	%6	%69	%100	

Mevcut TIRADS sınıflandırmalarının hiçbirinin Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş çapta uyarlanmadığı bilinmektedir. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), TIRADS sisteminin geliştirilmesine İİAB veya takibine karar için nodüllerin sınıflandırılmasına öncelik vermiştir [97]. İlk olarak tiroid lezyonunu tanımlamak için kullanılabilir hem benign hem de malign özelliklerini tanımlayan ultrasonografik özellikler sözlüğünün geliştirilmesiyle başlamışlardır. Sözlükte altı ultrasonografik özellik tanımlanmıştır. Bunlar nodül içeriği, ekojenite, anterior posterior çapının transvers çaptan uzun olması, maksimum çapa dayalı boyut, kenar özellikleri ve ekojenik odaklardır. ACR TIRADS hala geliştirilme aşamasındadır ve klinik uygulamaya hazır değildir [36].

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2015 yılında radyolog olmayanlar için karmaşık gelen ve henüz yaygın olarak benimsenememiş TIRADS sistemlerinin yerine, 15 nodülün ultrasonografik resimleri bulunan bir atlas yayınlayarak, patern tanıma işlemini daha basit ve tekrarlanabilir hale getirmeye çalışmıştır [98].

Kore TIRADS sistemi ile ATA 2015 kılavuzunun tanı performanlarının retrospektif olarak karşılaştırıldığı 2016 yılında bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada Kore TIRADS sınıflandırma sistemi ile ATA 2015 sınıflaması arasında yüksek korelasyon bulunmuştur [9, 99].

Bütün bu veriler bir arada değerlendirildiğinde günümüzde halen; tiroid nodüllerinde malignite riskinin belirlenmesinde renkli Doppler ultrasonografi ve elastografi bulgularının net faydasını ortaya koyabilen ya da konvansiyonel ultrasonografi bulgularına dayalı evrensel kabul edilen bir ultrasonografik sınıflama sistemi bulunmamaktadır.

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamız prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Etik kurul onayı Aralık 2017’de alınmıştır. US ünitemize Aralık 2017- Nisan 2019 tarihleri arasında rutin tiroid US için başvuran 318 hastada tespit edilen toplam 350 nodülden, takiben 216 tanesi TİİAB ya da cerrahi ile sitopatolojik olarak incelenmiş olup 6 nodülde önemi belirsiz atipi saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sitopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş 210 nodül çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya kabul edilme ölçütleri; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri kapsamında değerlendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18 yaş üstü hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışma; hastalara çalışma hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilmesini takiben çalışmaya katılmak isteyen hastalardan yazılı onam formu alınarak yapılmıştır.

Çalışmada GE LOGIQ S8 ultrasonografi cihazı kullanılmıştır. (GE Healthcare, Wauwatosa, WI). Tiroid nodüllerinin konvansiyonel ultrasonografi özelliklerinde; nodül boyutu, nodül yerleşimi, nodül içeriği, nodül ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı ve tipi, sınır özellikleri ve nodül şekil özellikleri değerlendirilmiştir.

TI-RADS sınıflandırmasında kullanılan gri skala bulgularının yanı sıra “Shear wave” elastografi tekniği ile doku elastisitesini yansıtan parametreler (Emax, Emin, Emean) ve Renkli Doppler inceleme ile nodüllerin vaskülaritesi (vaskülarite yok, perinodüler vaskülarite, intranodüler vaskülarite) ve Rezistivite İndeksi (RI) değeri ölçülmüştür. Toplam 210 nodülün 10’unun vaskülaritesi olmamasından dolayı RI değeri ölçülemediği görülmüştür.

Kwak ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları TI-RADS sınıflandırma sistemine göre malignite şüpheli nodüller için 5 özellik belirlenmiştir. Bu özellikler; solid komponent varlığı, hipoekojenite ya da belirgin hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, sınır düzensizliği ve nodülün anteroposterior çapının transvers çapından uzun (genişliğinden uzun şekilli) olmasıdır. TI-RADS 1 ve 2 benign nodülleri ifade eder. Malignite şüphesi olan nodüller için geçerli olan

sınıflandırma sisteminde, şüpheli nodül özelliği yok ise TI-RADS 3, 1 şüpheli nodül özelliği var ise TI-RADS 4a, 2 şüpheli nodül özelliği var ise TI-RADS 4b, 3 veya 4 şüpheli nodül özelliği var ise TI-RADS 4c, 5 şüpheli nodül özelliğinin tamamı var ise TI-RADS 5 olarak kategorize edilir. Çalışmamızdaki nodüller bu sisteme uyarlanarak tamamı kategorize edilmiştir.

ACR'de 2017 yılında yayınlanan TI-RADS sınıflandırma sisteminde nodüllerin konvansiyonel ultrasonografi bulgularının her biri skorlanarak toplam skor üzerinden kategorilere ayrılmaktadır. Nodüller, içeriğine göre kistik veya spongioform (süngerimsi) ise 0; karışık kistik-solid ise 1, solid ise 2 puan alır. Ekojenitesine göre, anekoik 0, hiperekoik veya izoekoik 1, hipoekoik 2 ve belirgin hipoekoik 3 puan alır. Nodüller şekillerine göre, uzunluğundan geniş ise 0, genişliğinden uzun ise 3 puan alır. Sınır özelliklerine göre; keskin veya belirsiz sınırlı ise 0, lobüle veya düzensiz ise 2 ve ekstratiroidal uzanım var ise 3 puan alır. Nodüllerin içerdiği ekojenik odaklara göre; ekojenik odak yok ise veya geniş kuyruklu yıldız artefaktı var ise 0, makrokalsifikasyon var ise 1, periferik kalsifikasyon var ise 2 ve mikrokalsifikasyon var ise 3 puan alır. Ekojenik odak dışındaki ultrasonografi özelliklerinin her biri için alt gruplardan sadece bir özellik seçilebilirken; ekojenik odak özelliğinde alt grupta birden fazla uygun özellik seçilebilmekte ve toplam puana eklenmektedir. Toplam puan 0 ise TR1, 2 ise TR2, 3 ise TR3, 4-6 ise TR4 ve 7 ve üzeri puanlarda TR5 olarak nodüller kategorize edilir.

Russ ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı EU TI-RADS sınıflandırma sisteminde, nodüllerin konvansiyonel ultrasonografide yüksek riskli bulguların varlığına göre düzenlenmiştir. Yüksek riskli ultrasonografi özellikleri, düzensiz şekil (genişliğinden uzun nodül), düzensiz sınır özellikleri (mikrolobüle veya düzensiz), mikrokalsifikasyon varlığı ve belirgin hipoekojenite (solid olmak koşuluyla) olarak tanımlanmıştır. EU1 kategorisinde nodül yoktur. EU2 kategorisinde kistik veya spongioform nodül vardır. EU3'te ovoid, keskin kenarlı izoekoik veya hiperekoik özellikleri olan ve yüksek riskli özelliği bulunmayan nodül vardır. EU4 kategorisinde ovoid, keskin kenarlı, hipoekoik özellikte ve yüksek riskli özelliği bulunmayan nodül vardır. EU5'te ise en az bir yüksek riskli özellik bulunan nodül mevcuttur.

ATA'nın 2015 yılında yayınlanan kılavuzunda tiroid nodülleri konvansiyonel ultrasonografik paternlere göre sınıflandırılmıştır. Benign kategorideki nodüller, solid komponenti olmayan pür kistik nodül olarak tanımlanmaktadır. Çok düşük riskli kategori; ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk kategorilerde yer almayan, spongiform (süngerimsi) veya kısmen kistik nodülleri tanımlamaktadır. Düşük risk kategorisindeki nodüller, mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanım ve genişliğinden uzun şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında üniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül olarak tanımlanmıştır. Orta risk kategorisinde nodüller, mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanım ve genişliğinden uzun şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller olarak tanımlanmıştır. Yüksek riskli kategorisinde ise, solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül ve düzensiz sınır (infiltratif, mikrolobüle, düzensiz), mikrokalsifikasyon, genişliğinden uzun şekil ve ekstratiroidal uzanım gibi özelliklerden herhangi birini içeren nodüller tanımlanmıştır.

Çalışmamız doğrultusunda 210 nodülün tamamı yukarıda tanımlanan farklı TIRADS sistemlerine göre ayrı ayrı sınıflandırılmış ve sitopatolojik tanılarına göre skorlama sistemi ve malignite tespiti arasındaki korelasyon karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda toplam 210 nodülden 3'ü skorlamadan sadece 1 puan aldıklarından herhangi bir ACR TI-RADS kategorisinde yer almamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen istatistiksel analizler doğrultusunda konvansiyonel ultrasonografiye ek "Shear wave" elastografi ve Doppler özelliklerinin de yer aldığı yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Buna göre nodül içerik özelliklerinden sadece solid olan nodüllere 1, ekojenite özelliklerinden hipoekoik ve belirgin hipoekoik olan nodüllere sırası ile; 1 ve 3, kalsifikasyon özelliklerinden sadece mikrokalsifikasyon içerenlere 2, düzensiz sınır özelliği bulunan nodüllerde mikrolobüle özelliktekilere 1, düzensiz veya ekstratiroidal uzanımı bulunan nodüllere 2, intranodüler vaskülaritesi olan nodüllere 1, RI değeri 0,64'e eşit veya büyük nodüllere 1, Emean değeri 33 kPa'a eşit veya büyük nodüllere 3, nodül boyutu 10 mm'den küçük ve aynı zamanda genişliğinden uzun şekilli nodüllere ise 1 puan verildi. Nodüller tanımlanan özelliklerde değil ise 0 puan alır. Toplam puan 2'ye eşit veya

daha az ise TR1, 3 veya 4 ise TR2, 5 ise TR3, 6 ise TR4 ve 7'e eşit veya büyük ise TR5 olarak kategorize edilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışma başlangıcında; ROC analizi sonucunda 0,65'lik alanın istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için en az 37'si malign, 148'i ise benign olmak koşulu ile en az 185 nodül örneklem hacmi olarak hesaplanmıştır. p değeri Tip1 hata için 0,05, Tip 2 hata için ise 0,20 olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 paket programında yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılan nicel değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (minimum – maksimum), kategorik değişkenler için ise sıklık ve yüzde kullanılmıştır.

Nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılması normal dağılım sağlandığında Student's t testi ile normal dağılım sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher'in Kesin Ki-kare testinden uygun olanı kullanılmıştır. Çoklu lojistik regresyon analizi ile iki sonuçlu bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

Tanı testlerinin performanslarının analizinde ve uygun eşik değerini belirlemede ROC analizi kullanılmıştır. Tanı testinin performansını belirlemek için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda 318 hastada tespit edilen toplam 350 nodülden, takiben 216 tanesi TİİAB ya da cerrahi ile sitopatolojik olarak incelenmiş olup 6 nodülde önemi belirsiz atipi saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sitopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş 210 nodül çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya kabul edilen 210 nodülden 164'ü (%78,1) benign, 46'sı (%21,9) ise malignite tanısı almıştır. Malignite insidansı yaklaşık %22 olarak bulunmuştur.

Hastaların; 173'ü (%82,4) kadın ve 37'si (%17,6) erkektir. Kadınların 138'i (%79,8) benign nodüle sahip iken; 35'i (%20,2) ise malign nodüle sahiptir. Erkeklerin 26'sı (%70,3) benign nodüle sahip iken; 11'i (%29,7) ise malign nodüle sahiptir. Kadın ve erkek cinsiyette malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

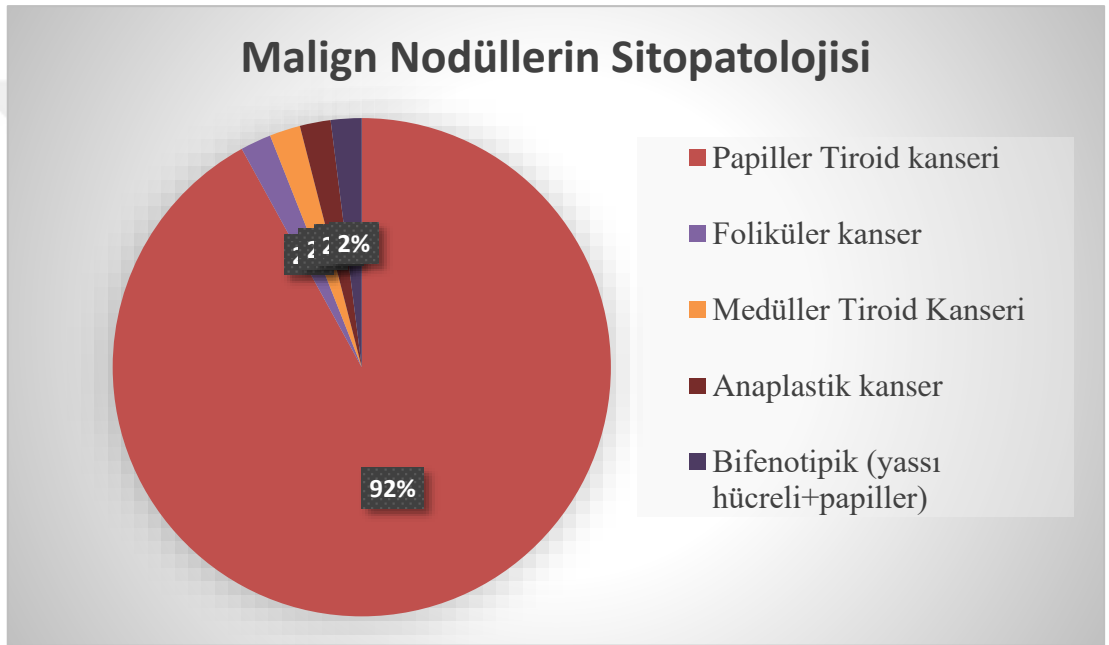
Hastaların; yaş ortalaması $53,97\pm 12,89$ 'dir. Benign nodüle sahip 164 hastanın yaş ortalaması $56,50\pm 11,61$ iken; malign nodüle sahip olanların yaş ortalaması $44,93\pm 13,29$ bulunmuştur. Benign ve malign gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$) Malign nodüle sahip hastaların yaş ortalamasının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Demografik bulgular **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

	<i>Patolojik bulgular</i>		<i>p-değeri</i>
	Benign	Malign	
<i>Nodül sayısı</i>	164	46	
<i>Yaş (ortalama± ss)</i>	56,50±11,61	44,93±13,29	<0,001
<i>Cinsiyet</i>			>0,05
<i>Kadın</i>	138 (%79,8)	35 (%20,2)	
<i>Erkek</i>	26 (%70,3)	11 (%29,7)	

4.2. NODÜLLERİN SİTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızdaki 210 nodülden 164'ü (%78,1) benign, 46'sı (%21,9) ise malign tanısı almıştır. Malignite insidansı yaklaşık %22 bulunmuştur. Bu nodüllerden 42'si (%92) papiller tiroid kanseri, 1'i (%2) foliküler tiroid kanseri, 1'i (%2) anaplastik tiroid kanseri, 1'i (%2) medüller tiroid kanseri ve 1'i (%2) ise yassı hücreli ve papiller özellikler gösteren bifenotipik özellikte kanser tanısı almıştır. Nodüllerin malignite alt tipi dağılımları **Grafik 1**'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Malign nodüllerin sitopatolojik alt tip dağılımları

4.3. NODÜLLERİN KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFİ ÖZELLİKLERİ

Sağ lobda yerleşik 93 nodülden 78'i (%83,9) benign, 15'i (%16,1) ise maligndir. Sol lobda yerleşik 89 nodülden 73'ü (%82) benign, 16'sı (%18) maligndir. İstmusta yerleşik 28 nodülden 13'ü (%46,4) benign, 15'i (%53,6) maligndir. Nodüllerin yerleşim yerlerine göre malignite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$). İstmus yerleşimli nodüllerin malignite oranları diğerlerine göre fazladır.

Nodüllerin uzun boyutu ortalama $15,62 \pm 7,805$ mm bulunmuştur. Benign ve malign nodüllerin uzun boyutlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nodüller uzun boyutlarına göre sınıflandırıldığında, 1 cm ve/veya 1 cm'den büyük grupta 179 nodülden 150'si benign (%83,8) ve 29'u (%16,2) malign, 1cm'den küçük grupta ise 31 nodülden 14'ü (%45,2) benign ve 17'si (%54,8) malign olduğu saptanmıştır. Nodüllerin uzun boyutunun 1 cm'den küçük olduğu gruptaki nodüllerde malignite oranının diğer gruba göre yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Kistik ve spongioform içerikli 5 nodülden tamamının (%100) benign olduğu saptanmıştır. Karışık kistik-solid içerikli 58 nodülden 52'si (%89,7) benign, 6'sı (%10,3) ise malign olduğu saptanmıştır. Solid içerikli 147 nodülden 107'si (%72,8) benign, 46'sı (%27,2) ise maligndir. Nodül içeriklerine göre malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,05$). Buna göre solid içeriğe sahip nodüllerin malignite oranı diğerlerine göre daha yüksektir.

Anekoik özellikte 2 adet nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. Ekojenite özelliği izoekoik olan 99 nodülden 91'i (%91,1) benign, 8'i (%8,1) ise malign nodüldür. Hiperekoik özellikteki 20 nodülün tamamı (%100) benign nodüldür. Hipoekoik 57 nodülden, 46'sının (%80,7) benign, 11'inin (%19,3) ise malign olduğu anlaşılmıştır. Belirgin hipoekoik özellikteki 32 nodülden 5'i (%15,6) benign nodül, 27'si (%84,4) malign nodüldür. Nodüllerin ekojenite özelliklerine göre malignite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$) Belirgin hipoekoik nodüllerin malignite oranları diğer ekojenite özelliklerine oranla daha yüksektir.

Kalsifikasyon içermeyen veya geniş, kuyruklu yıldız artefaklı 164 nodülün 144'ü (%87,8) benign, 20'sinin (%12,2) ise malign olduğu saptanmıştır. Makrokalsifikasyon içeren 18 nodülün 14'ü (%77,8) benign, 4'ü (%22,2) ise maligndir. Periferik kesikli cidar kalsifikasyonu bulunan 2 nodülün 1'i (%50) benign ve 1'i (%50) maligndir. Mikrokalsifikasyonun izlendiği 26 nodülden 5'inin (%19,2) benign, 21'nin (%80,8) ise malign olduğu saptanmıştır. Nodüllerdeki

kalsifikasyonların varlığına ve tipine göre malignite oranları açısından oldukça anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin malignite oranları daha yüksektir.

Keskin sınır özelliğinde 167 nodülün 151'i (%90,4) benign ve 16'sı (%9,6) ise maligndir. Mikrolobüle sınırlı 30 nodülün 13'ü (%43,3) benign, 17'si (%56,7) ise malign olduğu saptanmıştır. Ekstratiroidal yayılan ve düzensiz sınırlı sırası ile 2 ve 11 nodülün tamamı (%100) maligndir. Nodüllerin sınır özelliklerine göre malignite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Nodüllerin aksiyel planda ölçülen transvers çapının, anterior-posterior çapından uzun olduğu (uzunluğundan geniş) 155 nodülden 124'ü (%80) benign ve 31'i (%20) malign patolojiye sahiptir. Anterior-posterior çapının transvers çapından fazla olduğu (genişliğinden uzun) 55 nodülden 40'ı (%72,7) benign, 15'i (%27,3) ise maligndir. Nodüllerin uzunluğundan geniş veya genişliğinden uzun şekilde olmasına göre malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) Ancak uzun boyutu 1 cm'den küçük nodüllerde, genişliğinden uzun şekilli 7 nodülden 1'i (%14,3) benign, 6'sı (%85,7) ise maligndir. Genişliğinden uzun şekilli, boyutu 1 cm'den küçük olan nodüllerde malignite oranları yüksek bulunmuş olup; istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır. ($p<0,001$) Nodüllerin konvansiyonel US bulguları **Tablo 10**'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Nodüllerin konvansiyonel ultrasonografi özellikleri*Patoloji bulguları*

Nodüllerin Konvansiyonel ultrasonografi özellikleri		<i>Benign</i>	<i>Malign*</i>	<i>p değeri**</i>
<i>Nodüllerin uzun boyutu (ortalama±ss)</i>		15,82±6,60	14,93±11,15	>0,05
<i>Nodüllerin uzun boyutuna göre</i>	<1 cm	14 (%45,2)	17 (%54,8)	<0,001
	>=1 cm	150 (%83,8)	29 (%16,2)	
<i>Nodüllerin yerleşim yeri</i>	-Sağ	78 (%83,9)	15 (%16,1)	<0,001
	-Sol	73 (%82)	16 (%18)	
	-İstmus	13 (%46,4)	15 (%53,6)	
<i>Nodül içeriği</i>	-Kistik+Süngerimsi	5 (%100)	-	<0,05
	-Karışık kistik-solid	52 (%89,7)	6 (%10,3)	
	-Solid	107 (%72,8)	46 (%27,2)	
<i>Nodül ekojenitesi</i>	-Anekoik	2 (%100)	-	<0,001
	-İzoekoik	91 (%91,1)	8 (%8,1)	
	-Hiperekoik	20 (%100)	-	
	-Hipoekoik	46 (%80,7)	11 (%19,3)	
	-Belirgin hipoekoik	5 (%15,6)	27 (%84,4)	
<i>Nodüllerdeki ekojenik odaklar</i>	- yok+ kuyruklu yıldız	144 (%87,8)	20 (%12,2)	<0,001
	-Makrokalsifikasyon	14 (%77,8)	4 (%22,2)	
	- Cidar kalsifikasyonu	1 (%50)	1 (%50)	
	-Mikrokalsifikasyon	5 (%19,2)	21 (%80,8)	
<i>Nodül sınır özellikleri</i>	-Keksin	151 (%90,4)	16 (%9,6)	<0,001
	-Mikrolobüle	13 (%43,3)	17 (%56,7)	
	-Düzensiz	-	13 (%100)	
	+ekstratiroidal yayılım	-	13 (%100)	

*: Malignite oranları yüksek olanlar, **: istatistiksel olarak anlamlı p değerleri, kalın puntuyla yazılmıştır.

4.4. NODÜLLERİN “SHEAR WAVE” ELASTOGRAFİ ÖZELLİKLERİ

“Shear wave” elastografi ile 210 nodülden elde edilen Emin, Emax ve Emean değerlerinin ortalamaları sırası ile; 16,75 ± 18,68 kPa, 44,60 ± 41,74 kPa ve 28,52 ± 27,29 kPa olarak saptanmıştır. Emin değerlerinin ortalamaları benign nodüllerde 11,16 ± 8,34 kPa ve malign nodüllerde ise 36,69 ± 29,11 kPa olarak bulunmuştur. Emax

değerlerinin ortalamaları benign nodüllerde $28,20 \pm 21,85$ kPa ve malign nodüllerde ise $103,05 \pm 43,49$ kPa olarak saptanmıştır. Emean değerlerinin ortalaması ise benign nodüllerde $17,43 \pm 11,88$ kPa ve malign nodüllerde ise $68,04 \pm 30,03$ kPa olarak saptanmıştır. Benign ve malign gruptaki Emin, Emax ve Emean değerlerinin ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) Emax, Emin ve Emean değişkenlerinin ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) sırası ile 0,853, 0,941 ve 0,959 olarak ölçülmüş olup; istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p < 0,001$).

Eğri altında kalan alanı en yüksek olan Emean parametresinin malignite eşik değeri 33 kPa bulunmuştur. Emean için 33 kPa eşik değerinin sensitivitesi %95,6 (%95 CI: 0,85-0,98) ve spesifisitesi %95 (%95 CI:0,90-,097) olarak saptanmıştır. Eşik değer olan 33 kPa'a eşit veya büyük değerler ile 33 kPa'dan küçük değerlerinin malignite oranları arasında oldukça anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p < 0,001$) Emean değeri 33 kPa'a eşit veya yüksek gruptaki 52 nodülden 8'i (%15,4) benign, 44'ü (%84,6) ise malign olduğu saptanmıştır. Emean değeri 33 kPa'dan küçük gruptaki 158 nodülün 156'sı (%98,7) benign ve 2'si (%1,3) ise maligndir. Emean eşik değerinin PPD'si %83,8 (%95 CI:0,71-0,91) ve NPD'si %98,7 (%95 CI:0,95-0,99) bulunmuştur. Doğruluk oranı ise; %95 olarak hesaplanmıştır.

4.5. NODÜLLERİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ ÖZELLİKLERİ

Vaskülaritesi olmayan 10 nodülden 9'unun benign (%90) ve 1'inin (%10) ise malign olduğu saptanmıştır. Perinodüler vaskülarite gösteren 129 nodülden, 119'u (%92,2) benign, 10'u (%7,8) ise malign patolojiye sahiptir. Vaskülaritesi intranodüler olan 71 nodülün, 36'sı (%50,7) benign ve 35'i (%49,3) ise maligndir. Nodüllerin vaskülarite paternlerine göre malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

Toplam 210 nodülden 10'u vaskülaritesi bulunmadığından RI değerleri ölçülemedi. Geri kalan 200 nodülün ortalama RI değeri $0,60 \pm 0,11$ bulunmuştur. RI değişkeninin ROC analizinde eğri altında kalan alanı (AUC) 0,776 olarak ölçülmüş olup; istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) RI değeri için eşik

değer 0,64 olarak belirlenmiştir. RI için 0,64 eşik değerinin sensitivitesi %73,3 (%95 CI:0,59-0,83) ve spesifisitesi %80 (%95 CI:0,73-0,85) olarak saptanmıştır. RI eşik değerinin PPD'si %50,7 (%95 CI:0,38-0,62) ve NPD'si %91,4 (%95 CI:0,85-0,95) bulunmuştur. Doğruluk oranı ise; %78,5 olarak hesaplanmıştır.

RI 0,64 eşik değerine eşit veya büyük değerler ile 0,64'den küçük değerlerinin malignite oranları arasında oldukça anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$) RI değeri 0,64'e eşit veya yüksek gruptaki 65 nodülden 32'i (%49,2) benign, 33'ü (%50,8) ise malign olduğu saptanmıştır. RI değeri 0,64'ten küçük gruptaki 145 nodülün 132'si (%91) benign ve 13'ü (%9) ise maligndir.

4.6. TI-RADS SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

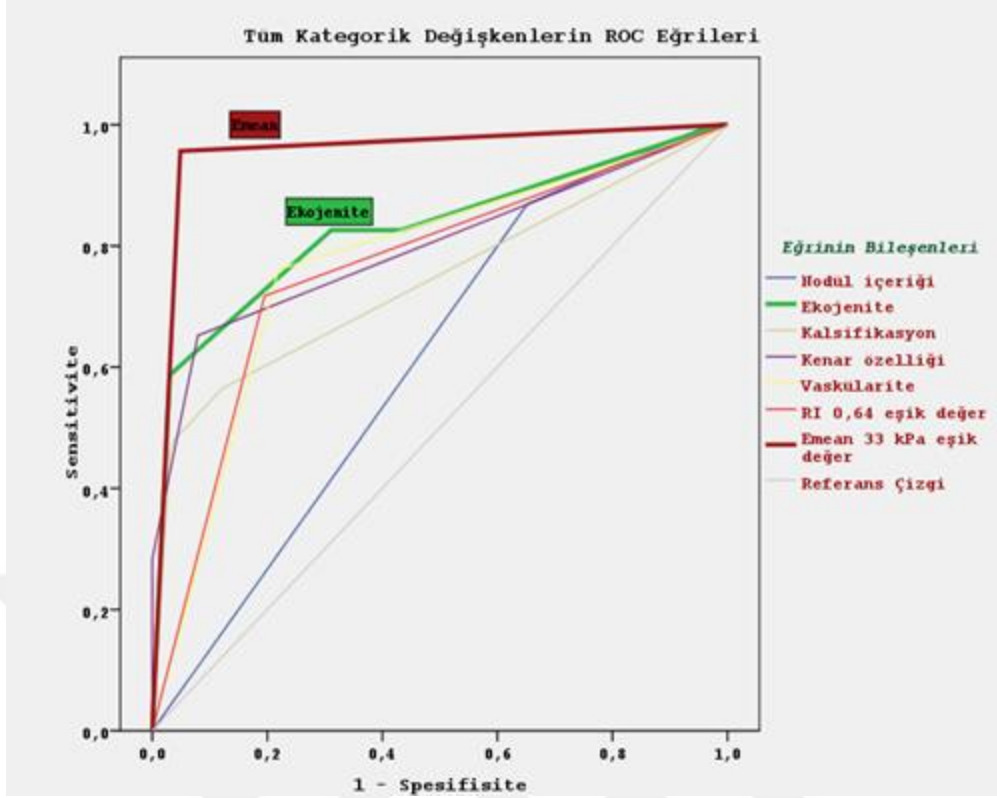
Çalışmamızdaki nodül özellikleri; 2011 yılında kullanıma giren Kwak ve arkadaşlarının puanlama sistemine, ACR'nin 2017 tarihinde yayınladığı puanlama sistemine, 2015'de yayınlanan ATA sınıflama rehberine ve EU-TIRADS puanlama sistemine uyarlanarak, nodüllerde risk sınıflaması yapılmıştır.

Tarafımızca yeni oluşturulan sınıflandırma sisteminde konvansiyonel ultrasonografi özelliklerinden nodül şekli yalnızca 1cm'den küçük nodüllerde malignite riskinin belirlenmesinde anlamlı bulunmuş ($p<0,001$) olup risk belirlemede 1 cm'den büyük nodüllerin dahil edildiği durumda istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle "nodül şekli" yeni oluşturulan sınıflama modelinden çıkarılmış olup, sadece 1 cm'den küçük nodüllerde modele dahil edilmiştir. Tüm kategorik değişkenlerin patoloji ile aralarındaki ilişki Lojistik Regresyon analizi ile araştırılmıştır. Buna göre sadece belirgin hipoekoik ekojeniteye sahip olmak ve Emean değerinin 33 kPa'a eşit veya 33 kPa'dan yüksek olması istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır. ($p<0,001$). Yeni TIRADS sınıflandırılmasında, bu iki özelliğin diğer özelliklere göre daha yüksek puan aldığı bir model geliştirilmiştir.

Kategorik değişkenlerinin ROC analizindeki tanı performansları **Tablo 11**'de karşılaştırılmıştır. Ayrıca tüm kategorik değişkenlerin yer aldığı ROC eğrileri **Grafik 2**'de, eğri altında kalan alanları **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Değişkenlerin tanı performansları

	<i>Malignite için eşik değer</i>	<i>Sensitivite (%)</i>	<i>Spesifisite (%)</i>	<i>PPD (%)</i>	<i>NPD (%)</i>	<i>Doğruluk (%)</i>	<i>EAA</i>	<i>Rölatif risk oranları</i>	<i>p değeri</i>
<i>Nodül içeriği</i>	Solid	87	65	41	94	70	0,611	1,2	<0,05
<i>Nodül ekojenitesi</i>	Hipoekoik	59	97	84	89	88	0,827	4,5	<0,001
<i>Kalsifikasyon varlığı ve tipi</i>	Periferik kalsifikasyon	48	96	78	86	85	0,742	2,3	<0,001
<i>Nodül sınır özellikleri</i>	Mikrolobüle	65	92	70	90	86	0,798	2,1	<0,001
<i>Vaskülarite</i>	Intranodüler vaskülarizasyon	76	78	49	92	77	0,769	1,1	<0,001
<i>RI değeri</i>	0,64	73	80	50	91	78	0,776	1	<0,001
<i>Emean</i>	33	96	95	83	98	95	0,957	40	<0,001



Grafik 2. Tüm kategorik değişkenler ROC eğri grafiği

Eğri altında kalan alanın en fazla olduğu Emean 33 kPa eşik değeri ile Ekojenite kalın punto ile çizilmiş ve eğri üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 12. Tüm değişkenlerin ROC analizinde eğri altında kalan alanları

<i>Değişkenler</i>	<i>Alan*</i>	<i>p değeri</i>	<i>%95 Güven aralığı</i>	
			<i>Üst sınır</i>	<i>Alt sınır</i>
<i>Nodül içeriği</i>	,611	,022	,525	,696
<i>Ekojenite</i>	,827	,000	,746	,907
<i>Kalsifikasyon</i>	,742	,000	,647	,836
<i>Kenar özelliği</i>	,798	,000	,710	,885
<i>Vaskülerite</i>	,769	,000	,688	,850
<i>RI 0,64 eşik değeri</i>	,761	,000	,678	,845
<i>Emean 33 kPa eşik değeri</i>	,954	,000	,915	,993

* Eğri altında kalan en büyük iki alan, kalın olarak yazılmıştır.

4.6.1. Kwak TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri

Kwak ve arkadaşlarının skorlama sistemine uyarlanarak elde edilen TIRADS 2 kategorisinde toplam 5 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. TIRADS 3 kategorisinde toplam 30 nodülün 27'si (%90) benign ve 3'ü (%10) ise maligndir. TIRADS 4a kategorisinde toplam 71 nodülün 67'si (%94,4) benign, 4'ü (%5,6) ise malign olduğu saptanmıştır. TIRADS 4b kategorisinde toplam 55 nodülün 48'i (%87,3) benign, 7'si (%12,7) ise maligndir. TIRADS 4c kategorisinde toplam 37 nodülün 16'sı (%43,2) benign, 21'i (%56,8) ise malign patolojiye sahiptir. TIRADS 5 kategorisinde toplam 12 nodülün 1'i (%8,3) benign patolojide iken; 11'i (%91,7) ise maligndir.

Kwak TIRADS sistemindeki kategorilerinin malignite oranları TIRADS 2, 3, 4a, 4b, 4c, 5 sırası ile %0, %10, %5,6, %12,7, %56, %91,7 saptanmış olup; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$)

Kwak TIRADS sınıflaması için ROC eğrisinde "4c kategorisi" malignite için en iyi eşik değer olarak saptanmıştır. Kwak sınıflamasının tanısallık performansını gösteren parametreler sırası ile; sensitivite, spesifisite PPD, NPD, doğruluk, eğri altında kalan alan ve odds oranı; %69,5 (%95 CI:0,55-0,81), %89,5 (%95 CI:0,83-0,93), %65 (%95 CI:0,51-0,76), %91,3 (%95 CI:0,85-0,94), %85,1, 0,823 (%95 CI:0,74-0,90), 19 olarak hesaplanmıştır.

4.6.2. ACR TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri

ACR'nin 2017 yılında yayınladığı skorlama sistemi uyarlanarak elde edilen TR 1 kategorisinde toplam 2 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. TR 2 kategorisinde toplam 27 nodülün 26'sı (%96,3) benign ve 1'i (%3,7) ise maligndir. TR 3 kategorisinde toplam 60 nodülün 56'sı (%93,3) benign, 4'ü (%6,7) ise malign olduğu saptanmıştır. TR 4 kategorisinde toplam 68 nodülün 59'u (%86,8) benign, 9'u (%13,2) ise maligndir. TR 5 kategorisinde toplam 50 nodülün 18'si (%36) benign, 32'si (%64) ise malign patolojiye sahiptir.

ACR TIRADS sistemindeki kategorilerinin malignite oranları TR 1, 2, 3, 4, 5 sırası ile %0, %3,7, %6,7, %13,2, %64 saptanmış olup; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

ACR TIRADS sınıflaması için ROC eğrisinde “TR 5” malignite için eşik değer olarak saptanmıştır. ACR sınıflamasının tanısal performansını gösteren parametreler sırası ile; sensitivite, spesifisite PPD, NPD, doğruluk, eğri altında kalan alan ve odds oranı; %69,5 (%95 CI:0,55-0,81), %89 (%95 CI:0,83-0,93), %63 (%95 CI:0,49-0,75), %91,2 (%95 CI:0,85-0,94), %84,6, 0,827 (%95 CI:0,75-0,89), 18 olarak hesaplanmıştır.

4.6.3. EU TI-RADS Sınıflamasının Özellikleri

Russ ve arkadaşları 2017 skorlama sistemine uyarlanarak elde edilen EU2 kategorisinde toplam 5 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. EU3 kategorisinde toplam 81 nodülün 76’sı (%93,8) benign ve 5’i (%6,2) ise maligndir. EU4 kategorisinde toplam 36 nodülün 31’i (%86,1) benign, 5’i (%13,9) ise malign olduğu saptanmıştır. EU5 kategorisinde toplam 88 nodülün 52’si (%59,1) benign, 36’sı (%40,9) ise maligndir.

EU TIRADS sistemindeki kategorilerinin malignite oranları EU, 2, 3, 4, 5 sırası ile %0, %6,2, %13,9, %40,9 saptanmış olup; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

EU TIRADS sınıflaması için ROC eğrisinde malignite için “EU5” eşik değer olarak saptanmıştır. EU TIRADS sınıflamasının tanısal performansını gösteren parametreler sırası ile; sensitivite, spesifisite, PPD, NPD, doğruluk, eğri altında kalan alan ve odds oranı; %78,2 (%95 CI:0,64-0,87), %67,8 (%95 CI:0,60-0,74), %40 (%95 CI:0,30-0,50), %91,7 (%95 CI:0,85-0,95), %70, 0,746 (%95 CI:0,67-0,82) olarak hesaplanmıştır.

4.6.4. ATA Sınıflamasının Özellikleri

ATA'nın 2015'te belirlediği rehber uyarlanarak elde edilen "benign" kategorisinde toplam 2 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. "Çok düşük şüpheli" kategorisinde toplam 3 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. "Düşük şüpheli" kategorisinde toplam 90 nodülün 84'ü (%93,3) benign, 6'sı (%6,7) ise malign olduğu saptanmıştır. "Orta düzeyde şüpheli" kategorisinde toplam 28 nodülün 23'ü (%82,1) benign, 5'i (%17,9) ise maligndir. "Yüksek şüpheli" kategorisinde toplam 87 nodülün 52'si (%59,8) benign, 35'i (%40,2) ise malign patolojiye sahiptir.

ATA 2015 sınıflama rehberindeki kategorilerinin malignite oranları "benign, çok düşük şüpheli, düşük şüpheli, orta düzeyde şüpheli, yüksek şüpheli" sırası ile %0, %0, %6,7, %17,9, %40,2 saptanmış olup; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

ATA 2015 sınıflaması için ROC eğrisinde malignite açısından "yüksek şüpheli" kategorisi eşik değer olarak saptanmıştır. ATA 2015 sınıflamasının tanısal performansını gösteren parametreler sırası ile; sensitivite, spesifisite, PPD, NPD, doğruluk, eğri altında kalan alan ve odds oranı; %76 (%95 CI:0,62-0,86), %67,8 (%95 CI:0,60-0,74), %40 (%95 CI:0,30-0,50), %91 (%95 CI:0,84-0,94), %70, 0,739 (%95 CI:0,66-0,81), 6 olarak hesaplanmıştır.

4.6.5. Yeni TIRADS Sınıflamasının Özellikleri

Çalışmamızdan elde olunan veriler doğrultusunda yeni TIRADS skorlama sistemine uyarlanarak elde edilen TR 1 kategorisinde toplam 135 nodülün tamamı (%100) benign patolojiye sahiptir. TR 2 kategorisinde toplam 21 nodülün 18'i (%85,7) benign, 3'ü (%14,3) ise malign olduğu saptanmıştır. TR 3 kategorisinde toplam 6 nodülün 4'i (%66,7) benign, 2'si (%33,3) ise maligndir. TR 4 kategorisinde toplam 9 nodülün 2'si (%22,2) benign, 7'si (%77,8) ise malign patolojiye sahiptir. TR 5 kategorisinde toplam 39 nodülün 5'i (%12,8) benign patolojide iken; 34'ü (%87,2) ise maligndir.

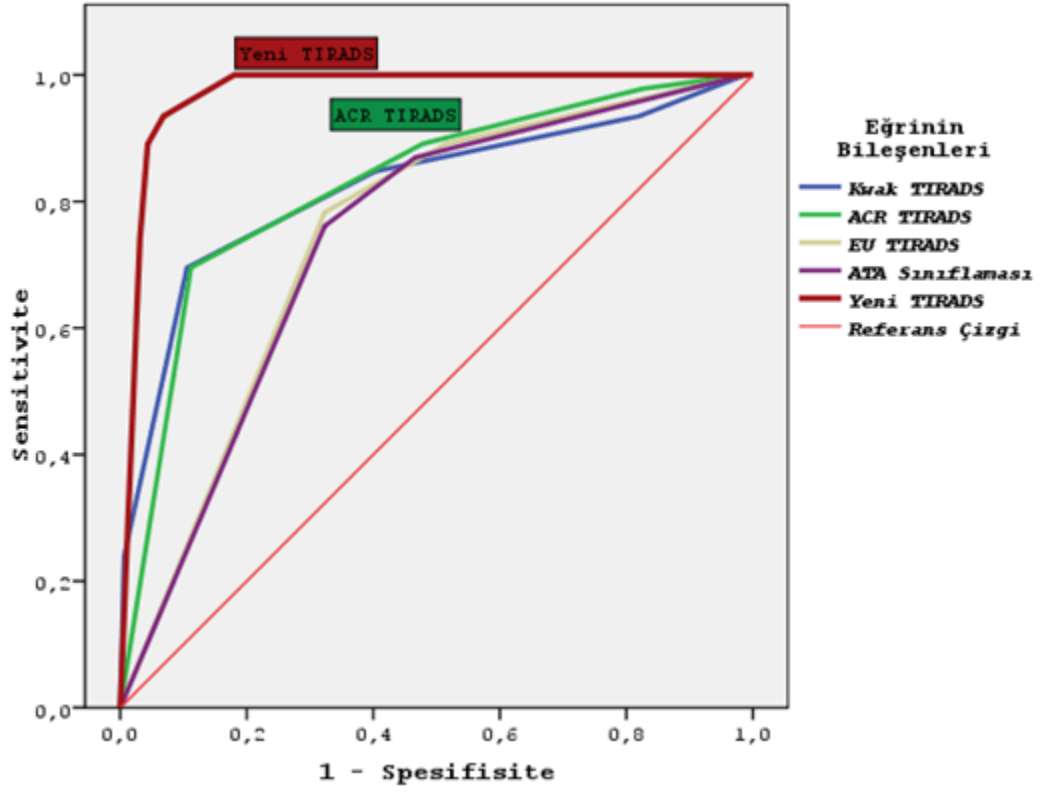
Yeni TIRADS sistemindeki kategorilerinin malignite oranları TIRADS 1, 2, 3, 4, 5 sırası ile %0, %14,3, %33,3, %77,8, %87,2 saptanmış olup; oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Yeni TIRADS sınıflaması için ROC eğrisinde malignite açısından “TIRADS 4” kategorisi eşik değer saptanmıştır. Yeni TIRADS sınıflamasının tanısal performansını gösteren parametreler sırası ile; sensitivite, spesifisite, PPD, NPD, doğruluk, eğri altında kalan alan ve odds oranı; %93,4 (%95 CI:0,82-0,97), %93,2 (%95 CI:0,88-0,96), %79,4 (%95 CI:0,66-0,88), %98 (%95 CI:0,94-0,99), %93,2, 0,972 (%95 CI:0,95-0,99), 193 olarak hesaplanmıştır.

Tüm TIRADS sınıflandırma sistemlerinin tanı performanslarının karşılaştırılması **Tablo 13**'te gösterilmiştir. Ayrıca sınıflandırma sistemlerinin ROC analizi **Grafik 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Sınıflandırma sistemlerinin tanı performanslarının karşılaştırılması

Sınıflandırma sistemi	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)	EAA	Rölatif risk oranları
Kwak-TIRADS	69,5	89,5	65	91,3	85	0,823	19
ACR-TIRADS	69,5	89	63	91,2	84,6	0,827	18
EU-TIRADS	78,2	67,8	40	91,7	70	0,746	7
ATA Sınıflaması	76	67,8	40	91	70	0,739	6
Yeni TIRADS	93,4	93,2	79,4	98,1	93,2	0,972	193

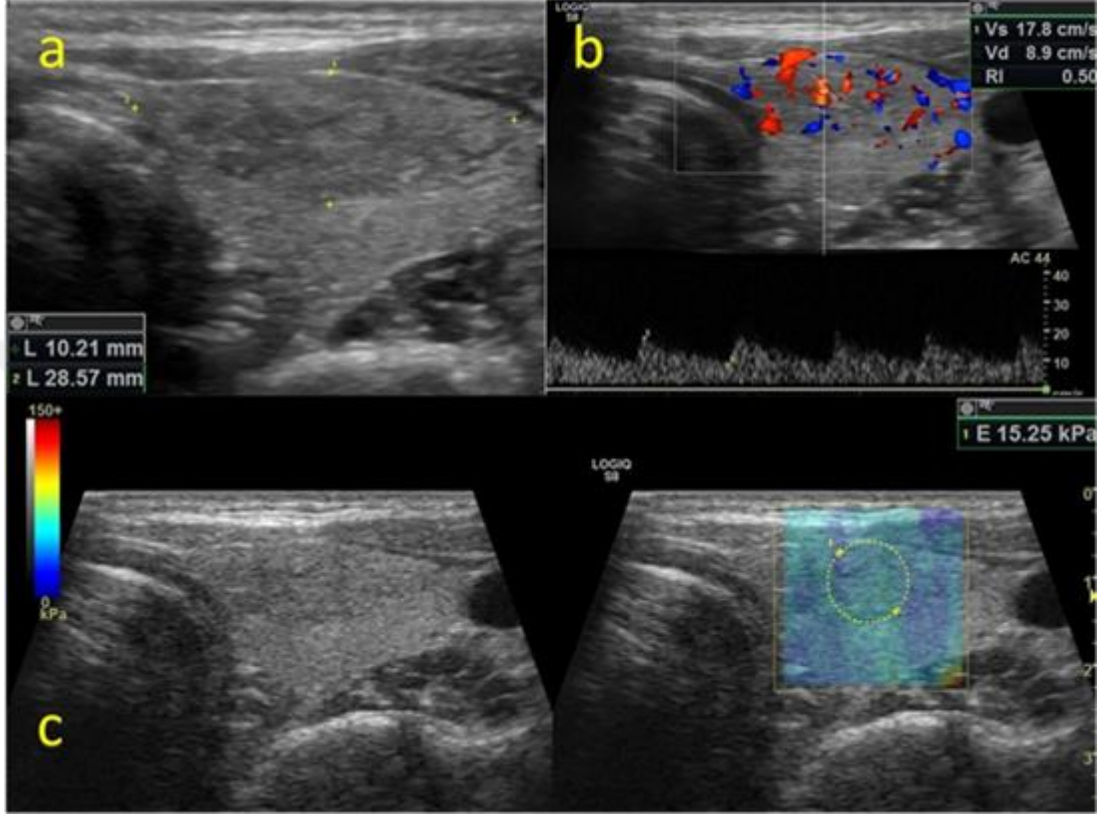


Grafik 3. TIRADS sistemlerinin ROC analiz eğrileri

Eğri altında kalan alanı en yüksek iki sistem (Yeni TIRADS, ACR TIRADS) eğri üzerinde belirtilmiştir.

4.6.6. Olgu Örnekleri

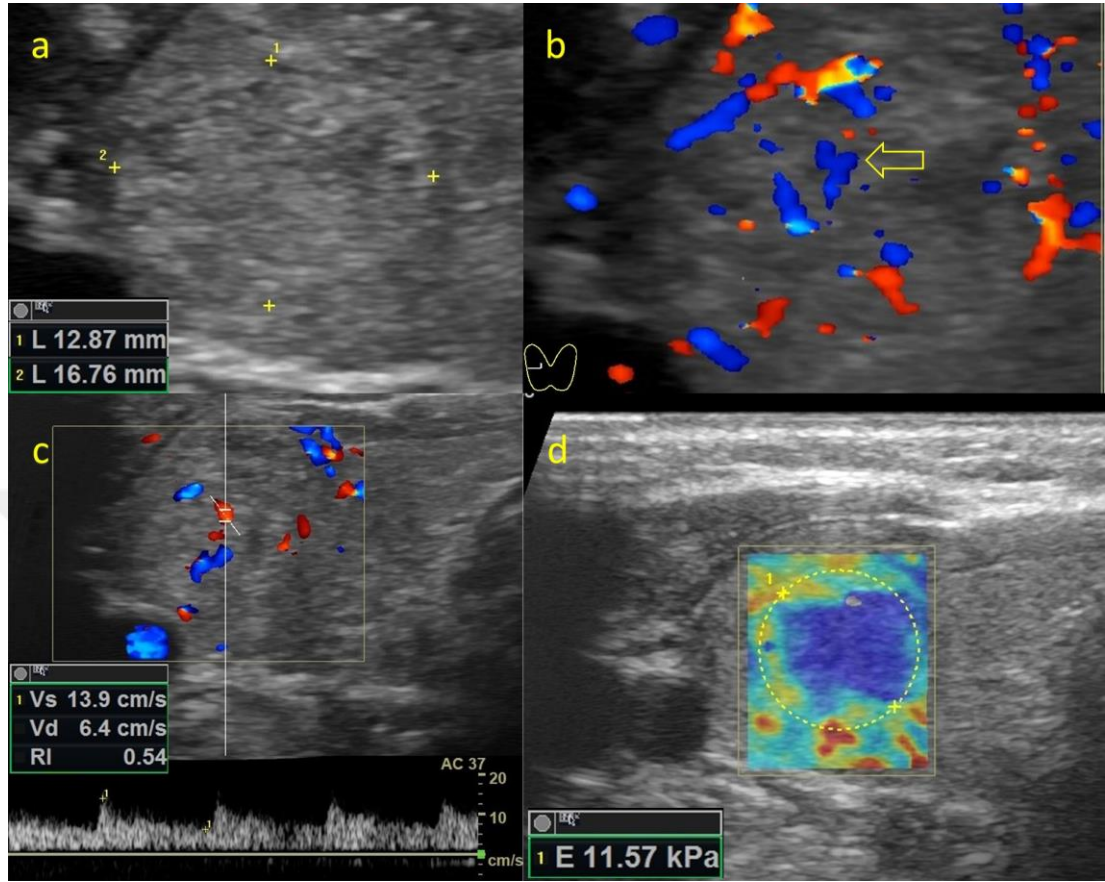
Olgu 1: 26 yaşında kadın hastanın ultrasonografik incelemesi Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18. 26 yaşında kadın hastanın ultrasonografik incelemesi

a) sol lobda 10x28 mm boyutlarında izoekoik keskin kenarlı, kalsifikasyon göstermeyen nodül izlenmektedir. b) nodülde ağırlıklı olarak intranodüler vaskülarite ve spektral incelemede düşük dirençli akım paterni mevcuttur. RI değeri 0,50 ölçülmüştür. c) SWE’de nodülde mavi kodlanma görülmekte ve Emean değeri 15,25 kPa ölçülmüştür. Bu nodül Kwak TIRADS’a göre 4a, ACR TIRADS’a göre TR3, EU TIRADS’a göre EU3, ATA sınıflamasına göre düşük şüpheli ve yeni TIRADS’a göre TR1 olarak kategorize edilmiştir. İİAB sonucunda nodülün, benign olduğu anlaşılmıştır.

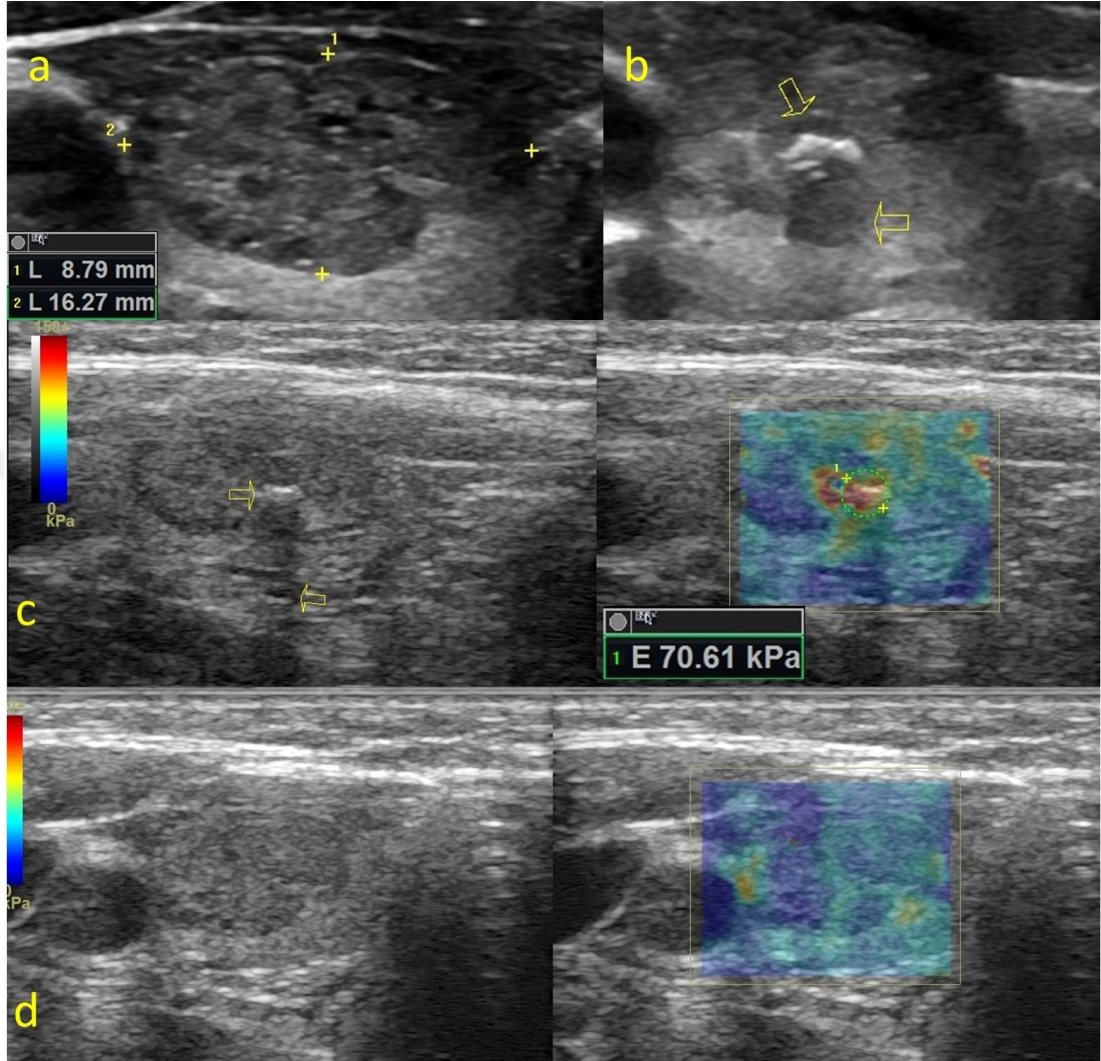
Olgu 2. 62 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi **Şekil 19'**da gösterilmiştir.



Şekil 19. 62 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi

a) Sağ lobda 12x16 mm boyutlarında genişliği uzunluğundan fazla, izoekoik, kalsifikasyon göstermeyen düzgün sınırlı nodül izlenmektedir. **b)** Nodülde sarı ok ile gösterilen intranodüler vaskülarizasyon izlenmektedir. **c)** Spektral incelemede düşük dirençli akım patern mevcut olup, RI değeri 0,54 ölçülmüştür. **d)** SWE'de nodülde ağırlıklı olarak mavi kodlanma ve ROI ile ölçülen Emean değeri 11,57 kPa bulunmuştur. Bu nodül Kwak TIRADS'a göre 4a, ACR TIRADS'a göre TR3, EU TIRADS'a göre EU3, ATA sınıflamasına göre düşük şüpheli ve yeni TIRADS'a göre TR1 olarak kategorize edilmiştir. İİAB sonucunda nodülün, benign olduğu anlaşılmıştır.

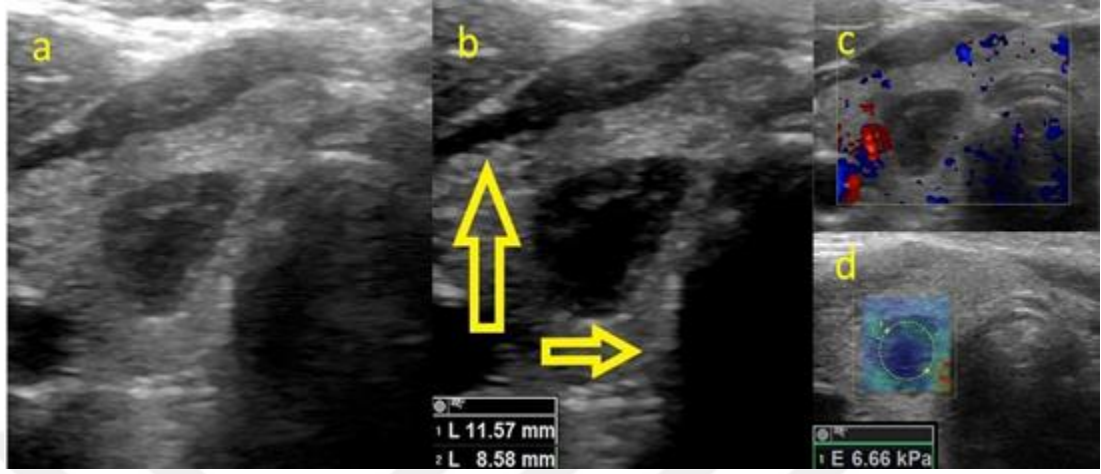
Olgu 3. 57 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi **Şekil 20'**de gösterilmiştir.



Şekil 20. 57 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografisi

a) Sağ lobda mikrolobüle konturlu, 8x16 mm boyutlarında süngerimsi belirgin hipoekoik nodül izlenmektedir. **b)** nodülde makrokalkasyon ve neden olduğu akustik gölge sarı oklarla gösterilmiştir. **c)** SWE'de solda gri skalada makrokalkasyon ve neden olduğu akustik gölge sarı oklarla gösterilmiştir. Bu düzeyden yapılan ölçümde Emean değeri yalnızca olarak yüksek bulunmuştur. Emean 70,61 kPa ölçülmüştür. **d)** Makrokalsifikasyondan uzak durarak gerçekleştirilen elastografide, nodülün sert olmadığını gösteren mavi kodlanma izlenmektedir. Bu örnekte SWE'nin sınırlılığı olan; makrokalsifikasyonların yalnızca yüksek Emean değerlerine neden olabileceğini akılda tutmak açısından iyi bir örnektir. Ölçümler makrokalsifikasyonlardan kaçınarak yapılmalıdır.

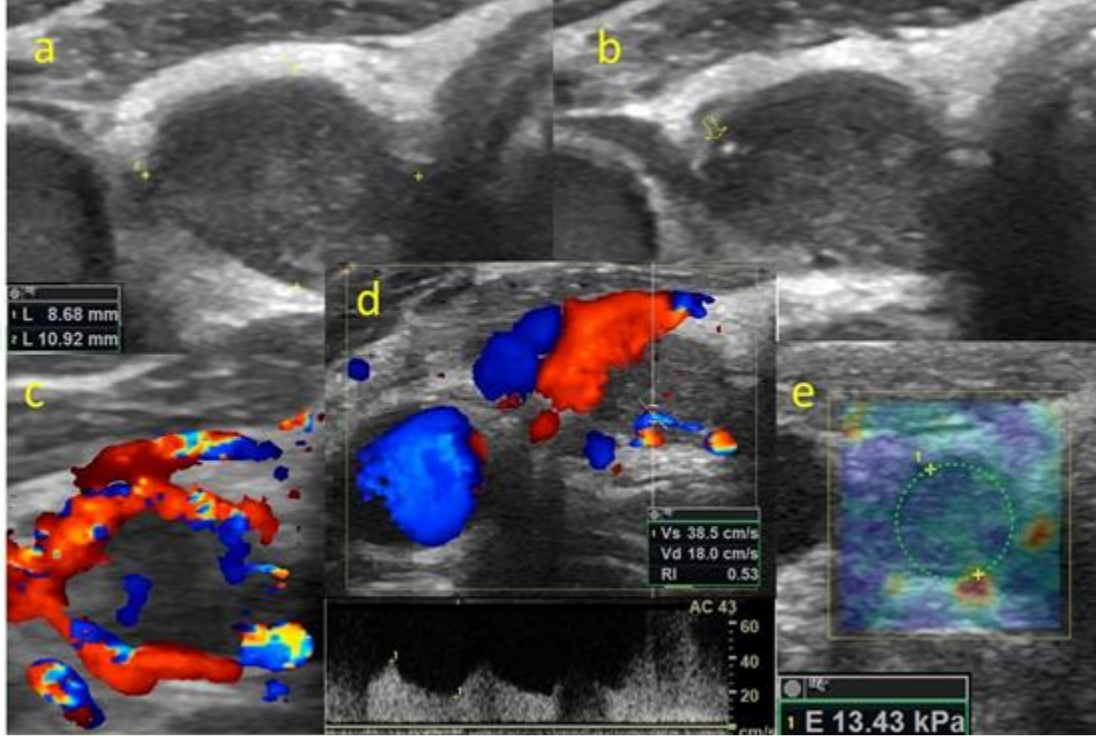
Olgu 4. 34 yaşında kadın hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi **Şekil 21**'de gösterilmektedir.



Şekil 21. 34 yaşında kadın hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi

a) Sağ lobda keskin kenarlı, belirgin hipoekoik solid nodül izlenmektedir. **b)** Nodül boyutu 11x8 mm ölçülmüş olup; aksiyel planda genişliğinden uzun şekillidir. (Sarı oklar anterior-posterior uzunluğunun transvers uzunluktan fazla olduğunu göstermektedir.) Ayrıca nodülde mikrokalsifikasyon ile uyumlu küçük ekojenik odaklar da izlenmektedir. **c)** Renkli Doppler incelemede, belirgin vaskülarite saptanmamıştır. **d)** “Shear wave” elastografi tekniği ile, nodülde yumuşak olduğunu gösteren mavi kodlanma mevcuttur. Bu nodül Kwak-TIRADS, ACR-TIRADS, EU-TIRADS ve ATA sınıflamasına göre sırası ile; “4c”, TR5”, “EU5” ve “yüksek şüpheli” olarak kategorize edilmiştir. Geliştirdiğimiz yeni TIRADS modeline göre nodül “TR2” olarak sınıflandırılmıştır. İİAB’inde sitolojik olarak benign olduğu saptandı. Bu olgu elastografinin yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermesi açısından güzel bir örnektir.

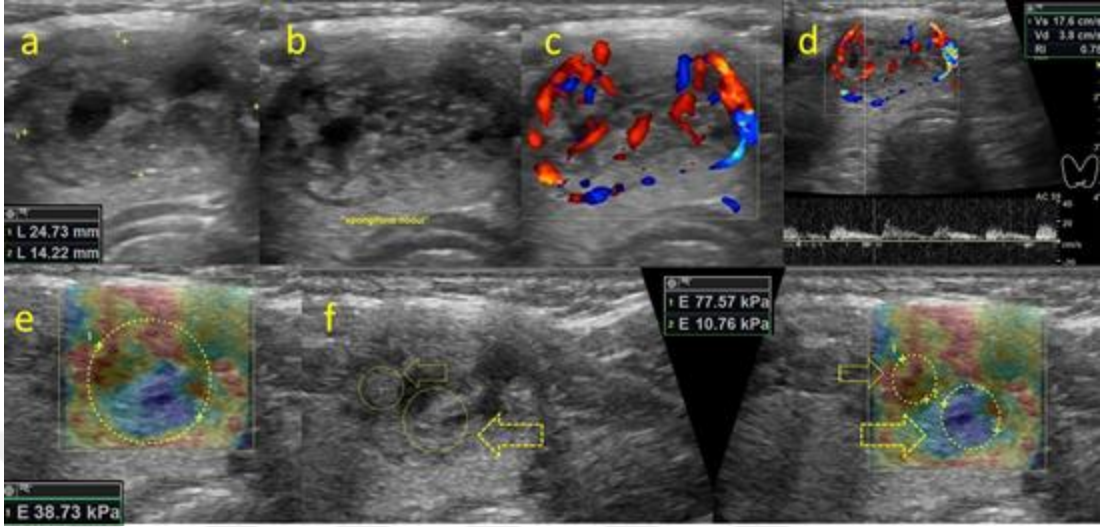
Olgu 5. 40 yaşında kadın hasta kronik böbrek yetmezliği ile takipli, tiroidde nodül nedeniyle yapılan ultrasonografide izlenen bulgular **Şekil 22'**de gösterilmiştir.



Şekil 21. 40 yaşında kadın hasta kronik böbrek yetmezliği ile takipli, tiroidde nodül nedeniyle yapılan ultrasonografide izlenen bulgular

a) Sağ lobda keskin kenarlı, 8x10 mm boyutunda, belirgin hipoekoik nodül izlenmiştir. b) Sarı ok ile gösterilen mikrokalsifikasyon mevcuttur. c) Ağırlıklı olarak perinodüler kanlanma izlenmektedir. d) Spektral incelemede RI değeri 0,53 olarak ölçülmüş olup düşük dirençli akım paterni görünmektedir. e) SWE'de nodülün sert olmadığını gösteren mavi kodlanma izlenmiş olup Emean değeri 13,43 kPa ölçülmüştür. Bu nodülün Kwak TIRADS'a göre 4c, ACR TIRADS'a göre TR 5, EU- TIRADS'a göre EU 5, ATA sınıflamasına göre yüksek riskli, yeni geliştirilen TIRADS modeline göre ise TR 4 olarak kategorize edilmiştir. Malignite şüphesi ile opere edilen hastanın patolojisinde ilgili dokunun intratiroidal paratiroid adenomu olduğu gösterilmiştir.

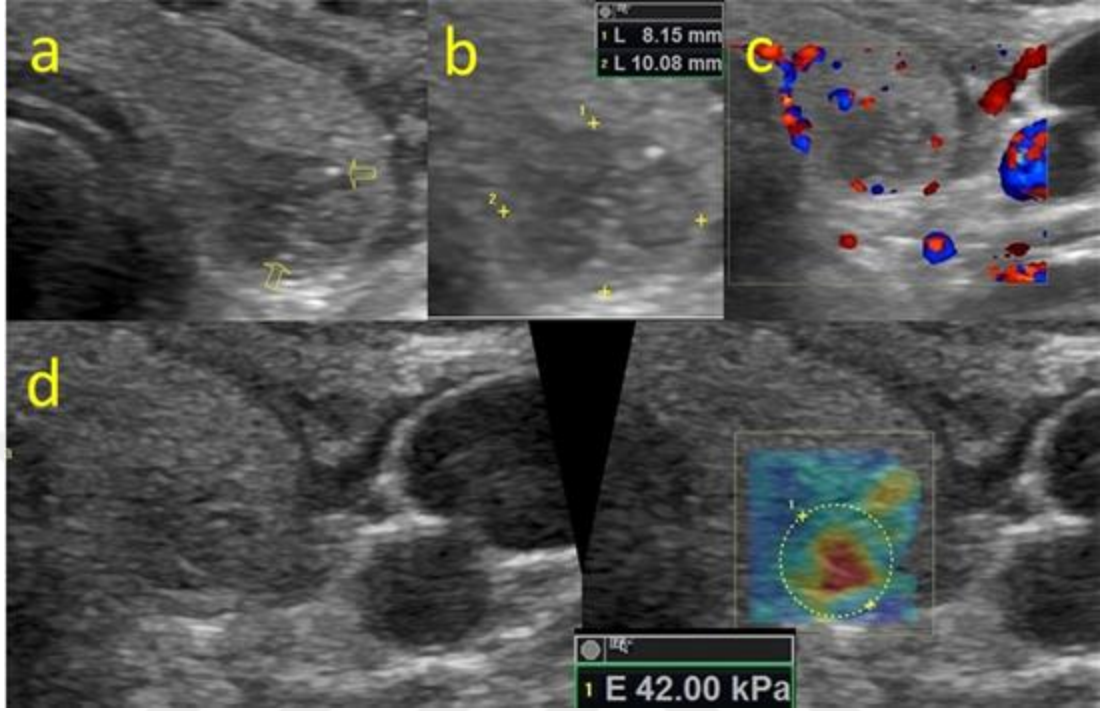
Olgu 6. 30 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları Şekil 23'de gösterilmiştir.



Şekil 23. 30 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) İstmus yerleşimli 14x24 mm boyutlarında keskin kenarlı izoekoik nodül izlenmiştir. **b)** Nodül içeriği süngerimsi (spongiform) görünümündedir. **c)** Belirgin intranodüler vaskülarite izlenmektedir. **d)** RI değeri 0,78 ölçülmüş olup spektral inceleme yüksek dirençli akım paternini göstermemektedir. **e-f)** SWE'de yapılan ölçümde Emean değerinin kistik alanların periferinde çevre dokuya yaptığı bası nedeniyle yalancı yüksek ölçüldüğü izlenmektedir. Bu örnek SWE'nin kistik yapıların ölçümündeki kısıtlılığını ifade etmekte olup yapılacak ölçümlerde bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

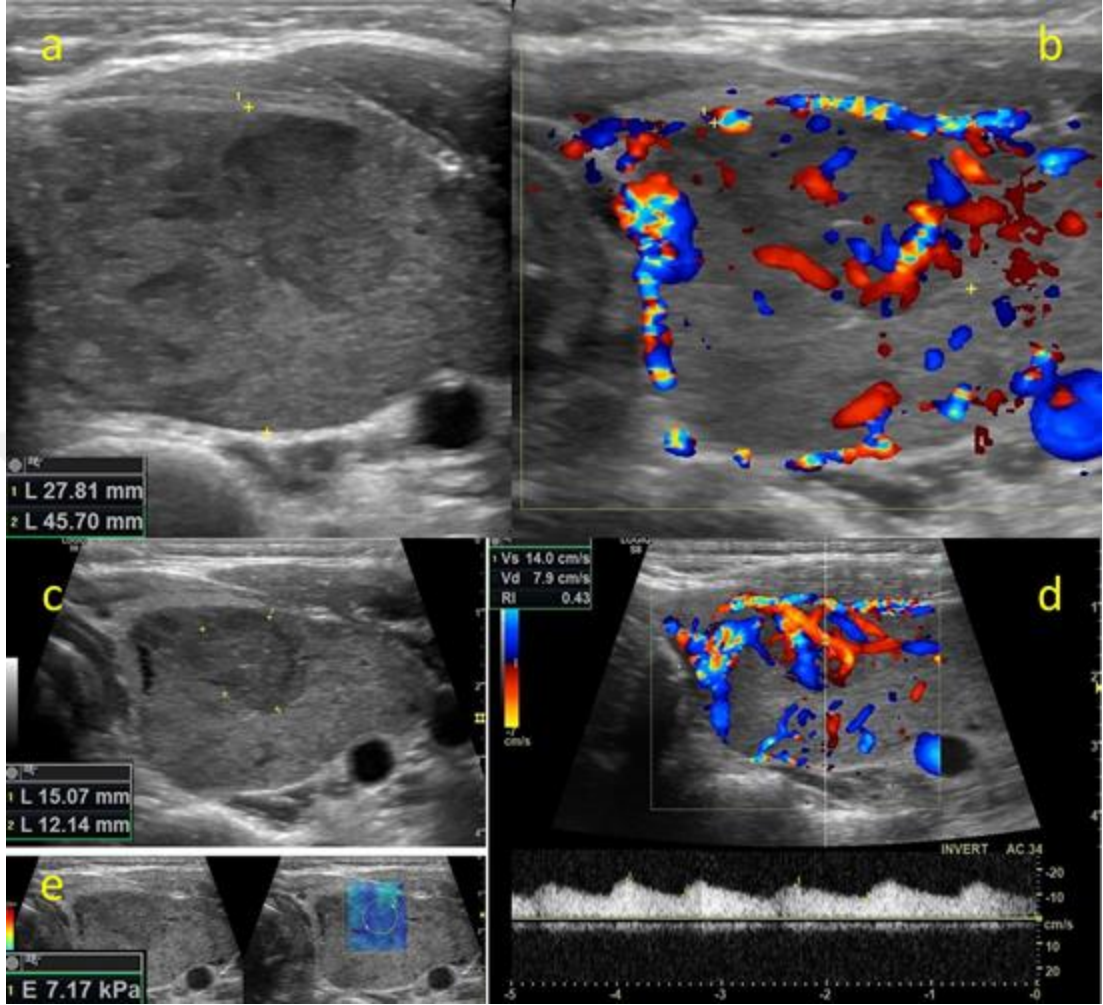
Olgu 7. 40 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları **Şekil 24**'de gösterilmiştir.



Şekil 24. 40 yaşında erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) Sol lobda keskin sınırlı mikrokalsifikasyonlar izlenen (sarı oklar) hipoekoik nodül izlenmektedir. **b)** Nodül boyutu 8x10 mm ölçülmüştür ve aksiyel planda uzunluğundan geniş şekillidir. **c)** Belirgin vaskülarite saptanmamıştır. **d)** SWE'de nodülün sert kodlandığı Emean değerinin 42 kPa olarak ölçüldüğü görülmektedir. KWAK TIRADS sınıflamasına göre 4c, ACR sınıflamasına göre TR5, EU- TIRADS'a göre EU 5, yeni sınıflandırma sistemine göre TR 5 olarak kategorize edilmiştir. İnce iğne aspirasyon biopsisi sonucu patolojisi papiller tiroid kanser olarak görülmüştür.

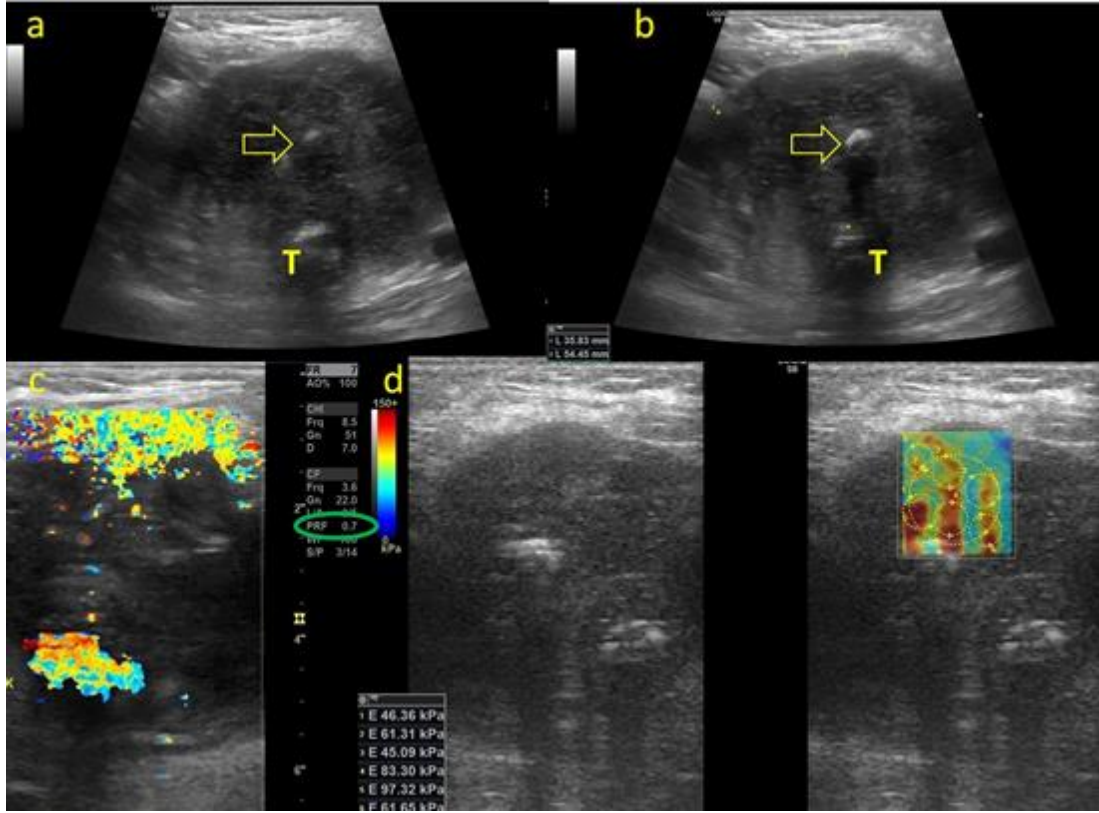
Olgu 8. 42 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları Şekil 25'de gösterilmiştir.



Şekil 25. 42 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) Sol lobda 27x48 mm boyutlu nodül mevcuttur. **b)** Nodül içerisinde belirgin hipoekoik intranodüler belirgin vaskülarite gösteren bir başka nodül daha mevcuttur. **c)** Nodül içindeki ikinci nodülün boyutları 12x15 mm ölçülmüş ve aksiyel planda uzunluğundan geniş şekillidir. **d)** Yapılan spektral incelemede RI değeri 0,43 ölçülmüş olup düşük dirençli akım paternindedir. **e)** SWE'de nodülün Emean değeri düşük saptanmıştır. Nodülün TİAB sonucu foliküler neoplazi olarak görülmesi üzerine yapılan cerrahi sonrası patolojik incelemesi foliküler tiroid kanseri olarak değerlendirilmiştir. Hastanın gri skala bulguları malignite açısından şüpheli olmasına rağmen elastografi ve Doppler inceleme bulguları malignite açısından düşük risk özelliği göstermektedir. Bu olgu örneği nodüllerin malignite risk değerlendirilmesine SWE ve RDUS bulgularının tek başına değil, gri skala ile kullanımının önemini vurgulamaktadır.

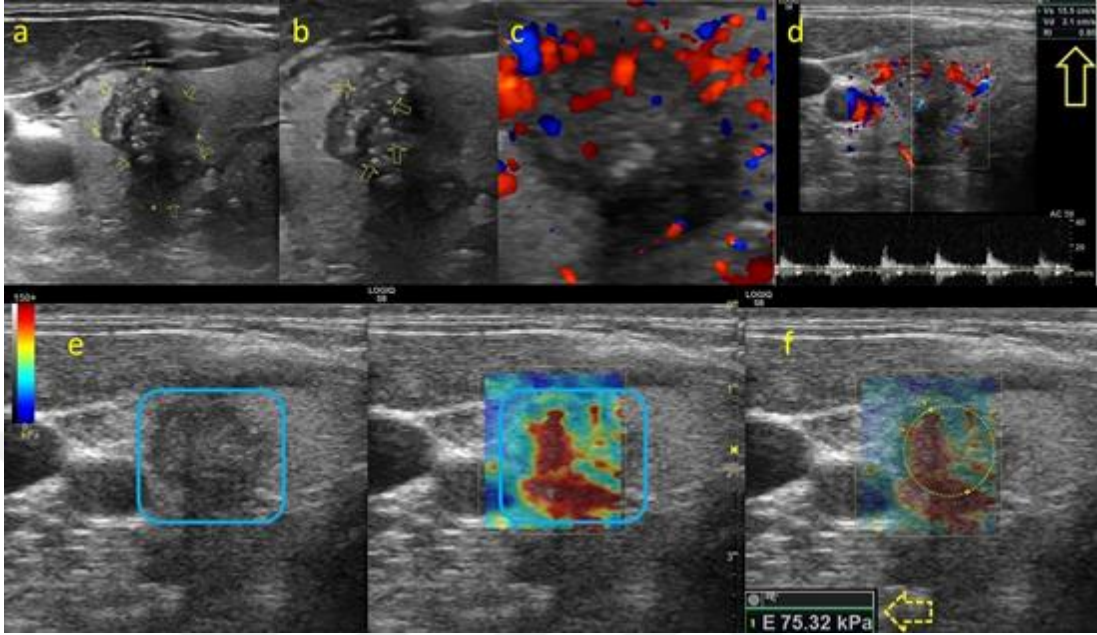
Olgu 9. 82 yaşında kadın hasta nefes darlığı ve stridor kliniği ile yapılan tiroid ultrasonografi görüntüleri **Şekil 26**'da gösterilmiştir.



Şekil 26. 82 yaşında kadın hasta nefes darlığı ve stridor kliniği ile yapılan tiroid ultrasonografi görüntüleri

a) İstmusu ve her iki lobu infiltrate eden agresif büyüme paterni gösteren, T ile gösterilen trakeayı anteriorda saran ve hafif sol deviyeye eden sınırları belirsiz belirgin hypoekoik kitle izlenmektedir. **a-b)** Sarı oklar makrokalsifikasyonu göstermektedir. **b)** en geniş yerinde kitle lezyon 35x54 mm boyutlarındadır. **c)** Yeşil elips ile gösterilen düşük PRF değerlerine rağmen kitle lezyonda vaskülarite saptanmamıştır. **d)** SWE'de kitle lezyonun sert olduğu anlaşılmaktadır. İİAB sonucu Anaplastik Tiroid Kanseri olarak raporlanmıştır.

Olgu 10. 40 yaşında erkek hastanın yapılan ultrasonografi incelemesi **Şekil 27'**de gösterilmiştir.



Şekil 27. 40 yaşında erkek hastanın yapılan ultrasonografi incelemesi

a) sağ lobda aksiyel planda genişliğinden uzun şekilli mikrolobüle konturlu belirgin hipoekoik nodül izlenmektedir. **b)** sarı oklar ile gösterilen ekojenik odaklar mikrokalsifikasyonlardır. **c)** nodülde intranodüler vaskülarite izlenmektedir. **d)** Spektral incelemede RI değeri 0,80 bulunmuş olup yüksek dirençli akım paterni göstermektedir. **e-f)** SWE'de E mean değeri 75,32 kPa olarak ölçülmüş olup serttir. İİAB sitoloji sonucu papiller tiroid kanseri olarak rapor edilmiştir.

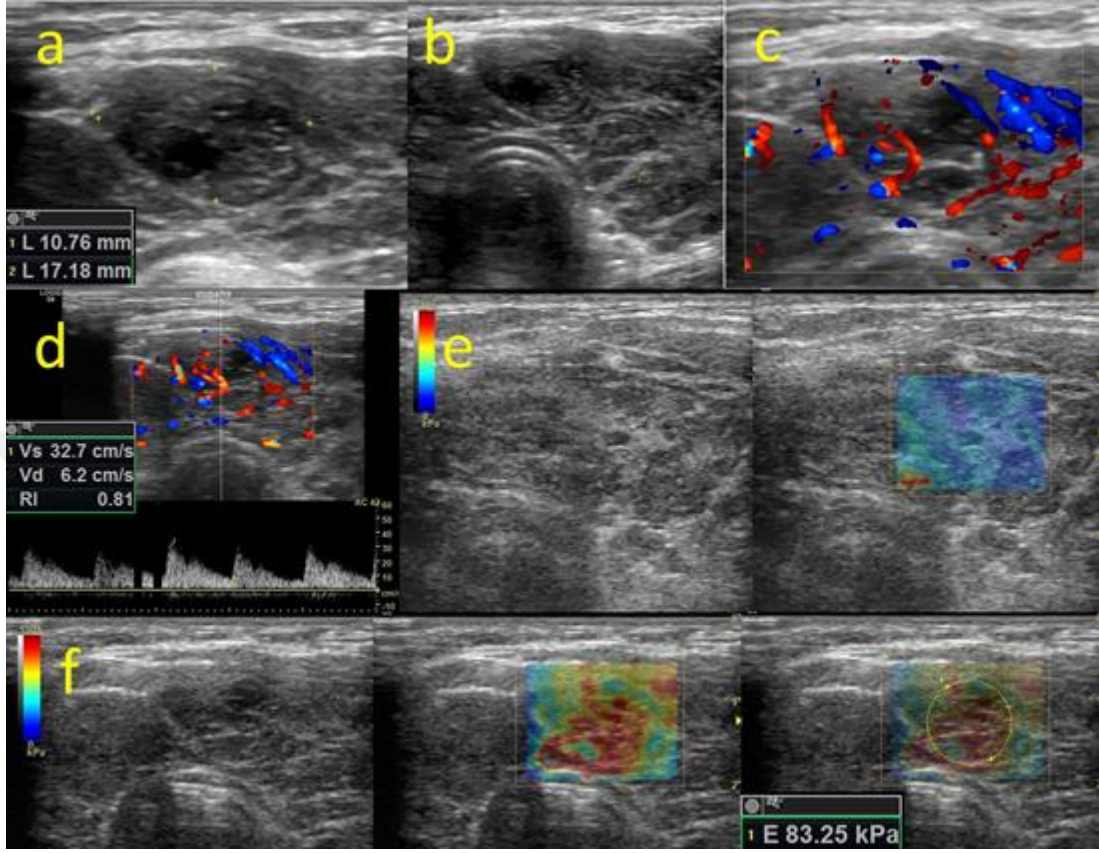
Olgu 11. 82 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları Şekil 28’de gösterilmiştir.



Şekil 28. 82 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) İstmusta yerleşik belirgin hipoekoik mikrolobüle nodülün boyutları 30x23 mm olarak ölçülmüş olup aksiyel planda genişliğinden uzun şekillidir. **b)** İntranodal vaskülarite izlenmiş olup spektral incelemede hastanın kardiyak aritmisi nedeniyle farklı akım paternleri görülmüştür. Bu nedenle RI değeri için çoklu ölçüm yapılarak ortalama değer alınmıştır. Ortalama RI değeri 0, 86 olarak hesaplanmıştır. Yüksek dirençli akım paterni mevcuttur. **c)** SWE’de Emean değeri 93,34 kPa olarak ölçülmüştür. İİAB sitoloji sonucu papiller tiroid kanseri olarak görülmesi üzerine total tiroidektomi yapılan hastanın patolojisi papiller tiroid kanseri olarak raporlanmakla birlikte sağ servikal lenf nodu diseksiyonunda patolojik incelemede bifenotipik özellik; yassı hücreli kanser ve papiller tiroid kanseri özellikleri görülmüştür. Hastada patoloji tarafından ön planda papiller tiroid karsinoma zemininde skuamöz hücreli karsinoma transformasyonunu/yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren papiller tiroid karsinomu metastazını düşünülmele beraber, daha düşük bir olasılıkla aynı lenf noduna iki ayrı tümör metastazı/tumor to tumor metastasis" (konvansiyonel papiller tiroid karsinomu+ skuamöz hücreli karsinoma) söz konusu olabileceği de düşünülmüştür.

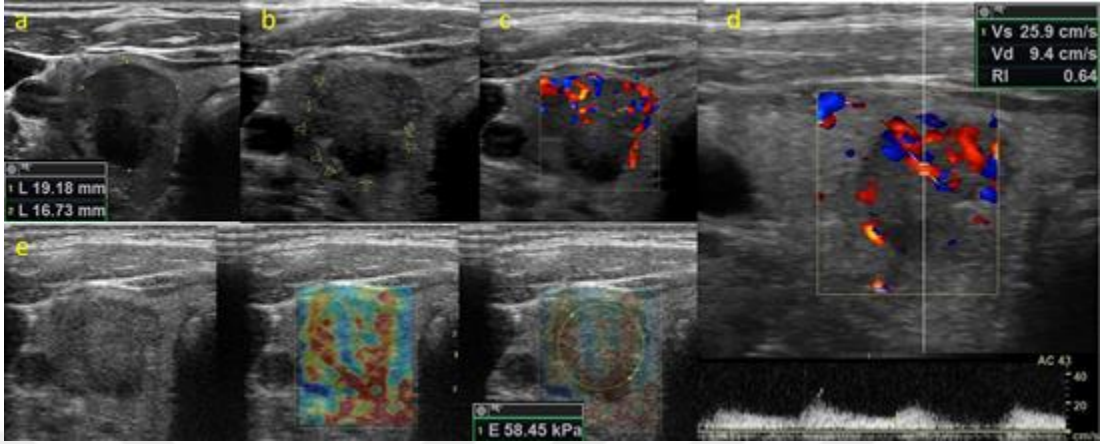
Olgu 12. 25 yaşında erkek hasta Hashimoto tiroiditi ile takipli, tiroid ultrasonografi bulguları **Şekil 29**'da gösterilmiştir.



Şekil 29. 25 yaşında erkek hasta Hashimoto tiroiditi ile takipli, tiroid ultrasonografi bulguları

a-b) İstmusta yerleşik 10x17 mm boyutlarında belirgin hipoekoik nodül izlenmektedir. b'de sarı okla gösterilen ekojenik septa ve parankim ekosunda tiroidit ile uyumlu diffüz azalma mevcuttur. **c)** Belirgin intranodüler vaskülarite izlenmektedir. **d)** Yapılan spektral incelemede RI değeri 0,81 ölçülmüş olup yüksek dirençli akım mevcuttur. **e-f)** Zeminde tiroidit bulunan normal parankimden yapılan SWE ölçümlerinde Emean değeri düşük olmakla beraber F'de izlenen nodülde Emean değeri 83,25 kPa olarak ölçülmüş olup sert özelliktedir. İİAB sonucu papiller tiroid kanseri olarak raporlanmıştır. Literatürdeki bilgiler doğrultusunda tiroiditlerde zemindeki inflamasyon ve fibrozis nedeniyle, Emean değerinin yanıltıcı olarak yüksek ölçülebileceği gösterilmiş olsa da olgumuzda görüldüğü gibi Hashimoto zemininde malignite riski taşıyan nodül varlığında elastografinin faydasını gösteren yayınlar da mevcuttur.

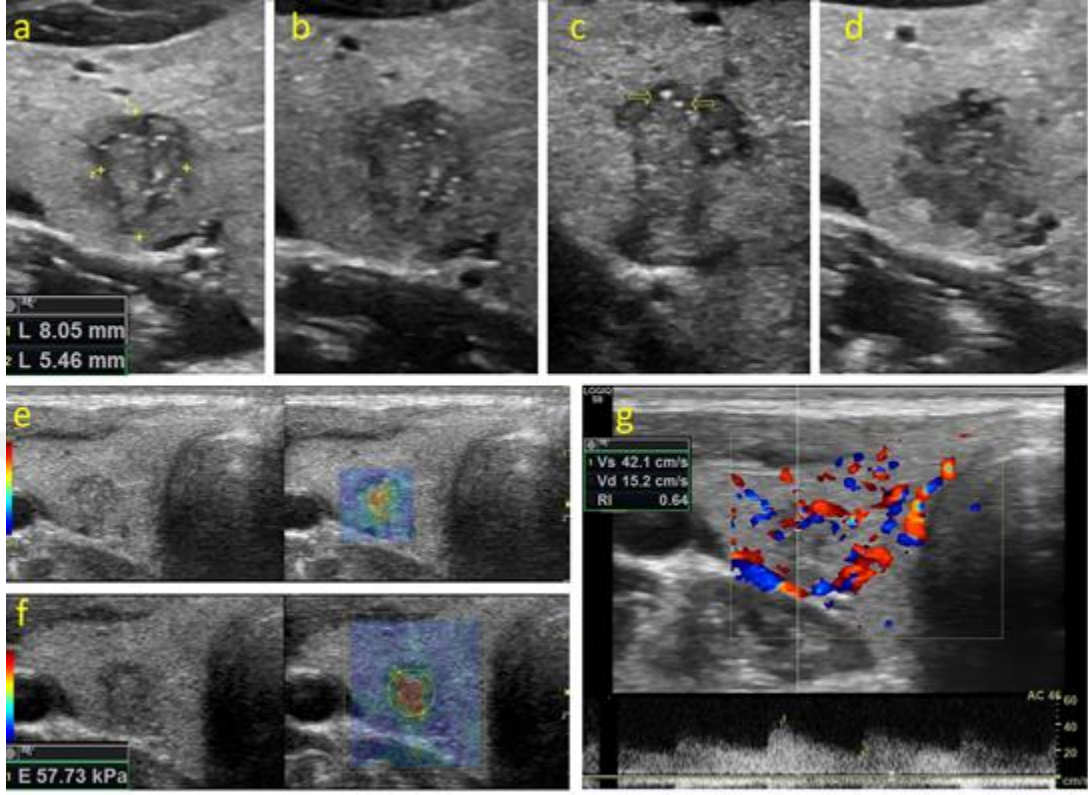
Olgu 13. 69 yaş erkek hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi Şekil 30'da gösterilmiştir.



Şekil 30. 69 yaş erkek hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi

a-b) Sağ lobda 19x16 mm boyutlarında lobüle konturlu, aksiyel planda genişliğinden uzun şekilli belirgin hipoeoik nodül gösterilmiştir. **c)** İntranodal vaskülarite görülmektedir. **d)**RI değeri 0,64 ölçülmüştür. **e)** Nodülünün Emean değeri: 58,45 kPa olarak ölçülmüştür. Hastanın İİAB sonucu medüller tiroid kanseri ile uyumludur.

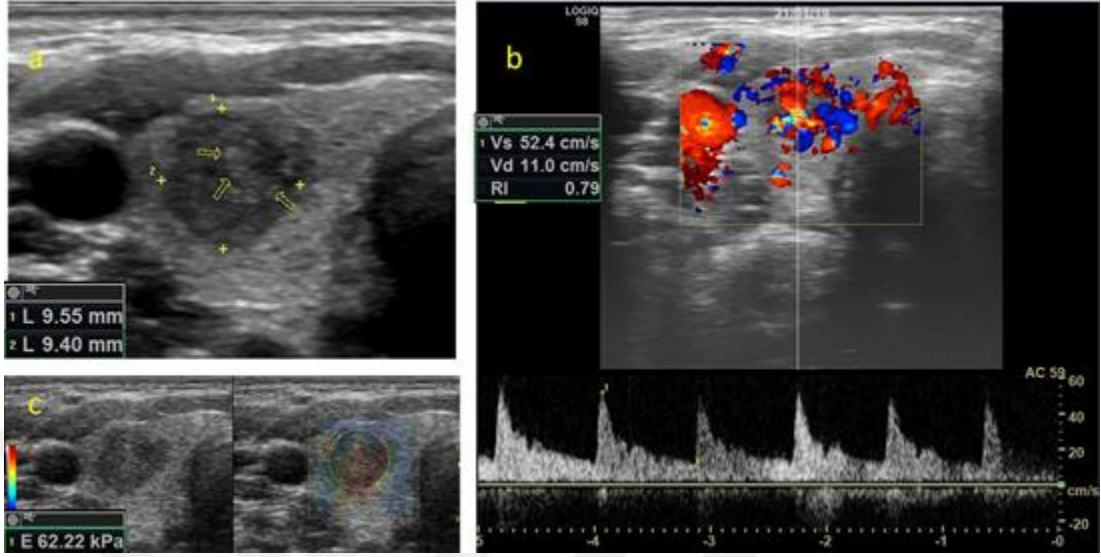
Olgu 14. 30 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları **Şekil 31**'de gösterilmiştir



Şekil 31. 30 yaş erkek hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) Tiroid bezi sağ lobda 8x5 mm boyutlarında aksiyel planda genişliğinden uzun şekilli nodül gösterilmiştir. **b-c)** Mikrokalsifikasyon odakları mevcuttur. **d)** Nodülün mikrolobüle kenar özelliği izlenmektedir. **e-f)** Nodül SWE incelemesinde sert kodlanmakta olup Emean değeri 57,73 kPa olarak ölçülmüştür. **g)** İntranodal vaskülarite paterni izlenmektedir olup RI değeri 0,64 ölçülmüştür. TİAB sonucu papiller tiroid kanseri olarak raporlanmıştır.

Olgu 15. 20 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları **Şekil 32'**de gösterilmiştir.



Şekil 32. 20 yaşında kadın hastanın tiroid ultrasonografi bulguları

a) Sağ lobda 9,5x9,4 mm boyutunda aksiyel planda genişliğinden uzun, mikrokalsifikasyon içeren (sarı oklar), keskin kenarlı, belirgin hipoekoik nodül izlenmiştir. **b)** Spektral incelemede yüksek dirençli akım paterni izlenmiş olup RI değeri 0,79 ölçülmüştür. **c)** SWE'de nodül sert kodlanmış olup Emean değeri 62,22 kPa ölçülmüştür. İİAB sonrası hasta tiroid papiller kanseri tanısı almıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid nodüllerinin kanser insidansı çeşitli yayınlarda farklı olarak bildirilmiştir. ATA 2015 sınıflama rehberinde insidansın %7-15 olduğu bildirilmiştir [98]. Çalışmamızda 210 nodülden 46'sı (insidans %21,9) malignite tanısı almıştır. Çalışmadaki nodüllerin kanser insidansının literatüre göre yüksek olması, günümüzde 1 cm'den daha küçük kanserlerin tanınmasının artmasından ve baş boyun ultrasonografisinin yaygın kullanılıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Toplam 210 hastanın 173'ü (%82,4) kadın ve 37'si (%17,6) erkektir. Tiroid nodülleri çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazla görüldüğü kaydedilmiştir [100].

Yapılan bazı çalışmalarda erkeklerde tiroid malignite insidansının kadınlardan 2 kat fazla olduğu saptanmıştır [101]. Ancak çalışmamızda; literatürün aksine cinsiyete göre malignite oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

ACR ve EU TIRADS gibi sınıflandırma sistemlerinde ince iğne aspirasyon biyopsi kararı verilirken nodül boyutlarının TIRADS kategorilerine göre değişkenlik gösteren eşik değerler belirlenmiştir. [96, 102] Çalışmamızda benign ve malign nodüllerin uzun boyutunun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$). Nodüllerin uzun boyutlarına göre yapılan gruplandırmada; 1 cm ve/veya 1 cm'den büyük grupta 179 nodülden 150'si benign (%83,8) ve 29'u (%16,2) malign, 1cm'den küçük grupta ise 31 nodülden 14'ü (%45,2) benign ve 17'si (%54,8) malign olduğu saptanmıştır. Nodüllerin uzun boyutunun 1 cm'den küçük olduğu gruptaki nodüllerde malignite oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$) Bulgular doğrultusunda biyopsi kararı için eşik nodül boyutu değeri belirlemenin tanısal gecikmeye yol açabileceği düşünülmüştür.

Nodüllerin konvansiyonel ultrasonografi bulgularına (ekojenite, içerik, sınır özellikleri, kalsifikasyon varlığı ve tipi) göre malignite oranları arasındaki farklar, diğer çalışmalarla paralel olarak bulunmuştur [103]. Nodül şekillerine göre malignite oranları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Uzun boyutu 1 cm'den küçük

nodüllerden genişliğinden uzun 7 nodülden 1'i (%14,3) benign, 6'sı (%85,7) ise maligndir. Genişliğinden uzun şekilli ve boyutu 1 cm'den küçük olan nodüllerde malignite oranları yüksek bulunmuş olup; literatürdeki bazı çalışmalara paralel olarak istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p<0,001$) [50-52]. Bu doğrultuda nodül malignite riskinin belirlenmesinde nodül şeklinin, 1 cm'nin altındaki nodüllerde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Literatürde elastografi parametrelerinden eşik değerler Emax için 51,93 kPa ve Emean için 22,3 kPa olarak belirlendiği yayınlar vardır. [75, 104] Çalışmamızda elastografi parametrelerinin kendi aralarındaki tanı performanslarının ROC eğrileri ile değerlendirilmesinde en efektif verinin Emean değeri olduğu anlaşılmıştır. Yine ROC eğrileri ile belirlenmiş yüksek sensitivite (%96) ve spesifisiteye (%95) sahip 33 kPa eşik değer olarak belirlenmiştir. Bu değer sensitivitesi ve spesifisitesi hemen tüm konvansiyonel ultrasonografi özelliklerinden daha iyi bulunmuştur.

Tüm kategorik değişkenlerin malignite ile aralarındaki ilişki Lojistik Regresyon analizi ile araştırılmıştır. Buna göre sadece belirgin hipoekoik ekojeniteye sahip olmak ve Emean değerinin 33 kPa'a eşit veya 33 kPa'dan yüksek olması istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır. ($p<0,001$). Sınıflandırma sistemlerinde, bu iki özelliğin diğer özelliklere göre daha yüksek puan aldığı modeller geliştirilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Tarafımızca yeni oluşturulan sınıflandırma isteminde konvansiyonel ultrasonografik özelliklerden "nodül şekli" boyutundan bağımsız tüm nodüller göz önünde bulundurulduğunda malignite riski tespitinde istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlamadığı için modelden çıkarılmış olup sadece 1 cm'den küçük nodüllerde risk belirleme konusunda istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p<0,001$) katkısı bulunduğundan, sadece 1 cm'den küçük nodüllerde modele dahil edilmiştir.

Tablo 13'de görüldüğü üzere Kwak-TIRADS ile ACR-TIRADS'ın ve EU-TIRADS ile ATA sınıflamasının tanı performanslarının benzer olduğu dikkati çekmektedir. Kwak-TIRADS ile ACR-TIRADS'ın spesifisiteleri benzer ve yüksek iken; EU-TIRADS ile ATA sınıflamasının sensitiviteyi benzer ve yüksektir. Bu gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki bu farklılıkların konvansiyonel

ultrasonografide malignite riski gösteren özelliklerin her birinin eşit puan almasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sınıflandırma modellerinde özelliklerin etki gücüne göre kademelendirilmemesi, EU-TIRADS ile ATA sınıflamasında olduğu gibi sensitiviteyi artırır iken spesifisiteyi azaltmaktadır. Kwak-TIRADS'ta nodülde bulunan malign özellik sayısına, ACR TIRADS'ta ise her bir özellikten aldığı puanın toplamına göre, kademeli olarak kategorize edilmesiyle, spesifisite değerleri artmıştır. Ancak hem ACR hem de Kwak TIRADS'ta sensitivitede tatmin edici düzeylere ulaşamamıştır. Sensitivitenin tatmin edici düzeyde olmamasının nedeni sadece konvansiyonel ultrasonografi özelliklerinin baz alınmasından kaynaklanabilir. Sensitivitedeki düşüklük, konvansiyonel ultrasonografik özelliklere ek, Elastografi ve Doppler gibi destekleyici ve risk belirleyici birtakım ek özelliklere olan ihtiyacı da yansıtıyor olabilir.

Emean değişkenine benzer şekilde **Tablo 11**'de de gösterildiği gibi yeni TIRADS modelinde Emean gibi, vaskülarite durumu ve RI değerinin de tanıya yaptıkları katkıların göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Konvansiyonel ultrasonografi özellikleri ile Elastografi ve Doppler bulgularının birlikte değerlendirildiği yeni TIRADS modelinde hem sensitivitede hem de spesifisitede tatmin edici düzeylere ulaşılmıştır. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan belirgin artmıştır.

“Strain” Elastografinin kısıtlılıkları elastografi ölçümlerinin rölatif olarak kalitatif özellikte olması ve uygulayıcı bağımlı olup; uygulanan kompresyon miktarıyla ilişkili olmasıdır. Bu yüzden elastografi tekniği olarak, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde “Shear wave” elastografi tekniğinin seçilmesi gerekmektedir. “Shear wave” elastografi ile yapılan elastografi tiroid nodüllerinde çalışılmış ve malignite tahmininde geçerli bir teknik olduğu onaylanmıştır [84-90].

“Shear wave” elastografi ultrason probundan yayılan dalgaya bağımlı olup, ultrasonografiyi yapan kişinin dışardan yaptığı kompresyona bağımlı olmaması nedeniyle daha az uygulayıcı bağımlı ve daha çok tekrar edilebilir özelliktedir [81, 82].

Çalışmamızdaki elastografi ölçümleri tanısal anlamda daha efektif olduğu için transvers planda yapılmıştır. Samir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, transvers

planda yapılan ölçümlerin tanısal performansının diğer planlardan daha iyi olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişlerdir [75].

Lin ve arkadaşları tarafından benign ve malign tiroid nodüllerinin tanısında “Shear wave” elastografinin tanı performansını değerlendirmek için 15 çalışma ve 1867 tiroid nodülünü içeren bir meta-analiz yapılmıştır. Buna göre SWE'nin sensitivitesi ve spesifisitesi sırası ile %84,3 ve %88,4 olarak bildirilmiştir. Bir tarama aracı olarak, tiroid nodüllerinde %5-10 malignite insidansı ile hesaplanan pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %27,7-44,7 ve %98,1-99,1 olarak hesaplanmıştır [11]. Çalışmamızda SWE değerlendirmesinde eşik değer 33 kPa olarak belirlendiğinde malignite tanı performansı sensitivitesi ve spesifisitesi sırasıyla; %96 ve %95 bulunmuştur. Çalışmamızdaki %21,9 malignite insidansı ile pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %83 ve %98 olarak hesaplanmıştır. ATA 2015 sınıflamasında belirtilen %7-15 malignite insidansına göre, en yüksek malignite insidansı %15 olarak çalışmamıza uyarlandığında pozitif ve negatif prediktif değerleri sırası ile; %76, %99 olarak hesaplanmıştır [98]. Çalışmamızda Emean 33 kPa eşik değerine göre yapılan analizde hem sensitivitesi ve spesifisitesi hem de pozitif ve negatif prediktif değerleri Lin ve arkadaşlarının meta-analizine göre yüksek bulunmuştur.

“Shear wave” elastografi uygulayıcıdan bağımsız ve tekrarlanabilir bir yöntem olmasına rağmen, hastanın boynuna uygulanan dış basınç elastografi parametrelerini etkileyebilir. “Shear wave” elastografide dokuların sertliği uygulanan basınçtaki artışla artabileceği gösterilmiştir [105]. Bu dezavantajı azaltmak adına uygulayıcıların bu konuda eğitilmiş ve deneyimli olmaları ve gereklilik halinde sabit kompresyon oluşturan cihazlar geliştirilmesi önemli olacaktır.

“Shear wave” elastografinin bir diğer dezavantajı ise inflamasyon ve fibrozistir. İnflamasyon ve fibrozis tiroid bezinde çok yaygın olmakla birlikte; genellikle tiroid nodülleri ile bulunur. Eşlik eden tiroiditin, tiroid nodüllerinin elastografi parametreleri üzerindeki etkisi tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda, Hashimoto tiroiditi veya kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda bulunan nodüllerin elastografi parametreleri önemli ölçüde etkilenmediği saptanmıştır [12, 106]. “Shear wave” elastografinin tanısal anlamda inflamasyon ve fibrozisten etkilenmediği gösteren, Hashimoto tiroiditli bir hastada izlenen nodülün tiroiditten etkilenmiş

parankimden daha yüksek Emean değerine sahip olduğu ve İİAB sonucu papiller tiroid kanseri gelen olgu örneği **Şekil 29**'da gösterilmiştir. Öte yandan akut ve subakut tiroiditlerde elastografi parametrelerinin etkilendiğini gösteren yayınlar vardır [106]. Doğru ölçümler için, akut ve subakut tiroiditin iyileşmesi beklenebilir.

Tiroid nodülündeki kistik alanlar elastografi ölçümlerini etkileyebilir. Kistik bileşene sahip benign nodüllerin sertliği katı olanlardan daha yüksek çıktığı çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda nedenin kistik bölümde yer alan sıvının uyguladığı basınçla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [107, 108]. Bu dezavantaj **Şekil 23**'te gösterilmiştir.

Nodüllerde makrokalsifikasyon varlığı, tiroid nodüllerinin sertliğini etkileyebilir. Özellikle, bir nodül etrafındaki veya içindeki bir makrokalsifikasyon, elastografi parametrelerinde artışa yol açabileceğini ve yanlış-pozitif sonuç olasılığı nedeniyle kaba kalsifikasyonlu tiroid nodüllerin, elastografik değerlendirme için uygun olmayabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur [108, 109]. Çalışmamızda bu dezavantaj **Şekil 20**'de sunulan olgu örneği ile gösterilmiştir. Bu dezavantajların önüne geçmek adına nodüller elastografide değerlendirilirken kaba kalsifikasyon alanlarından ve kistik alanlardan uzak ölçümler yapılmalıdır.

Papini ve arkadaşlarının 2002 yılında 31 malign nodülle yaptıkları çalışmada intranodüler vaskülariteyi malignite için eşik değer seçtiklerinde eşik değer tanısallık performansını gösteren sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %74, %80,8, %24.50, ve %97,40 olarak hesaplanmıştır [68]. Çalışmamızda nodüllerin vaskülarite paternlerine göre malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Intranodüler vaskülarite malignite için eşik değer seçtiğimizde eşik değer tanısallık performansını gösteren sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %76, %78, %49, ve %92 olarak hesapladık.

Tiroid malignite riskini belirlemede RI değerinin rolünü araştıran çok az sayıda çalışma vardır. DeNicola, tiroid nodüllerinde yaptığı çalışmada RI değerinin malignite belirtisi olarak, 0,75 değerini eşik değer olarak kabul ederek tanısallık performans anlamında %40 sensitivite, %97 spesifisite, %67 PPD ve %92 NPD

değerlerine ulaşmıştır [74]. Çalışmamızda RI değişkeninin ROC analizinde eğri altında kalan alanı (AUC) 0,776 olarak ölçülmüş olup; istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$) RI değeri için eşik değer 0,64 olarak belirlenmiştir. RI için 0,64 eşik değerinin sensitivitesi %73,3 ve spesifisitesi %80 olarak saptanmıştır. RI eşik değerinin PPD'si %50,7 ve NPD'si %91,4 olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre RDUS ile saptanan vaskülarite paterni ve RI değeri tiroid nodüllerinin malignite riskinin saptanmasında faydalı olduğunun gösterilmesi nedeniyle tarafımızca yeni oluşturulan sınıflandırma sistemine bu bulgular da dahil edilmiştir.

Nodüllerin malignite risklerinin belirlenmesinde konvansiyonel ultrasonografi özelliklerinin yanı sıra "Shear wave" elastografi ve Doppler incelemelerinin kullanılması gerekliliği tarafımızca benimsenmiştir. Elastografi ve Doppler bulgularının konvansiyonel ultrasonografi özellikleri kadar belirleyici olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu alanda ortak bir konsensus ve dil oluşturmak adına daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

TİROİD NODÜLLERİNDE TIRADS SINIFLAMASININ PATOLOJİK SONUÇLAR İLE OLAN UYUMU VE SINIFLANDIRMAYA ELASTOGRAFI VE DOPPLER USG BULGULARININ KATKISI

Giriş ve Amaç: Tiroid nodülleri sık karşılaşılan endokrin patolojiler olup yaklaşık %5-15'ini malign nodüller oluşturur. Konvansiyonel tiroid ultrasonografi, tiroid hastalıklarının tanısında ilk tercih edilen yöntem olmakla birlikte benign, malign nodül ayırımında sınırlılıkları vardır.

Tiroid nodüllerinin USG bulgularını tanımlamada ve biyopsi kararının verilmesinde ilgili kriterleri tanımlayan birkaç kılavuz ve sınıflandırma modeli vardır. Hovarth ve arkadaşlarının 2009 yılında ortak bir sınıflandırma sistemi oluşturmak amacıyla TIRADS'ı tanımlanmasından sonra, diğer sınıflandırma sistemleri (Kwak, ACR ve EU-TIRADS ile ATA kılavuzu) de yıllar içinde tanımlanmıştır. Ancak standart bir sınıflandırma sistemi henüz oluşturulamamıştır.

“Shear wave” elastografi (SWE) yeni umut vaat edici bir teknik olmakla birlikte halen yaygın olarak kullanılmamaktadır. Renkli Doppler USG ise tiroid nodüllerinin vaskülerite paternlerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir tekniktir. Elastografi ve renkli Doppler US (RDUS) bulguları TIRADS sınıflamasına dahil edilmemişlerdir. Çalışmamızın amacı TIRADS sınıflama sistemlerinin nodüllerin patolojik tanısı ile uyumluluğu ile “Shear wave” elastografi (SWE) ve RDUS bulgularının tiroid nodüllerinin sınıflandırmasına katkısını araştırmaktır.

Materyal-Metod: Çalışmamız prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Etik kurul onayı Aralık 2017’de alınmıştır. US ünitemize Aralık 2017-Nisan 2019 tarihleri arasında rutin tiroid US için başvuran 318 hastada tespit edilen toplam 350 nodülden, takiben 216 tanesi TİİAB ya da cerrahi ile sitopatolojik olarak incelenmiş olup 6 nodülde önemi belirsiz atipi saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Sitopatolojik olarak tanısı kesinleşmiş 210 nodül çalışmaya dahil edilmiştir.

TIRADS sınıflamasında kullanılan konvansiyonel US bulgularına ek olarak, doku elastisitesini yansıtan parametreler SWE ile ölçülmüş olup nodül vaskülaritesi ve rezistivite indeksi (RI) ise RDUS ile ölçülmüştür. Nodüller KWAK, ACR, EU-

TIRADS, ATA kılavuzu ve tarafımızca geliştirilen skorlama bazlı yeni sınıflandırma sistemine göre ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Malignite tespitindeki önemi açısından diğer çalışmalar ile paralellik gösteren çoğu konvansiyonel US bulgusunun (ekojenite, içerik, sınır ve kalsifikasyon) aksine, çalışmamızda genişliğinden uzun şeklin malignite tespitinde yalnızca 1 cm'den küçük nodüllerde faydası gösterilebilmiştir.

SWE ile ölçülen Emean eşik değeri 33 kPa olarak belirlenmiştir. Emean eşik değerinin sensitivitesi %95,6 (%95 CI: 0,85-0,98) ve spesifisitesi %95 (%95 CI:0,90-0,97) bulunmuştur. RI eşik değeri 0,64 olarak belirlenmiştir. RI için 0,64 eşik değerinin sensitivitesi %73,3 (%95 CI:0,59-0,83) ve spesifisitesi %80 (%95 CI:0,73-0,85) olarak saptanmıştır.

Tarafımızca skorlama bazlı tasarlanan, SWE ve RDUS bulgularının dahil edildiği yeni sınıflandırma modelinde, TR 1, 2, 3, 4, 5 kategorilerinde malignite oranları sırasıyla: %0, %14,3, %33,3, %77,8 ve %87,2 olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p <0.001)

Yeni TIRADS sistemi ile diğer sınıflandırma sistemleri ROC eğrisi ile karşılaştırıldığında; yeni sınıflandırma sisteminin sensitivitesi, spesifisitesi, PPD, NPD, EAA, doğruluk ve rölafif risk oranı diğerlerinden yüksek bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Literatürdeki birçok çalışmada SWE ve RDUS bulguları ile konvansiyonel US bulgularının birbirlerine olan üstünlükleri araştırma konusu olmuştur. Çalışmamız sonucunda tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında; SWE ve RDUS bulgularının konvansiyonel ultrasonografi özellikleri kadar belirleyici olabileceği kanaatine varılmıştır. Yeni TIRADS sınıflandırma modeli ile; SWE ve RDUS bulgularının TIRADS'da dengeleri değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu alanda ortak bir fikir birliği ve dil oluşturmak adına daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid Nodülü, Tiroid Kanseri, Ultrasonografi, Sonoelastografi, ARFI Görüntüleme, Renkli Doppler Ultrasonografi, TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi

SUMMARY

THE COMPLIANCE OF TIRADS CLASSIFICATIONS WITH THE PATHOLOGICAL RESULTS IN THYROID NODULES AND THE CONTRIBUTION OF ELASTOGRAPHY AND DOPPLER USG FINDINGS TO CLASSIFICATION

Introduction: Thyroid nodules are common endocrine pathologies and approximately 5-15% of them are malignant. Conventional thyroid ultrasonography is the first choice in the diagnosis of thyroid diseases, but it has limitations in the differentiation of benign and malignant nodules.

There are a few guidelines that define different suspicious USG findings and criterias for the selection of thyroid nodules for biopsy. After the definition of TIRADS in 2009 in order to create a common classification system by Hovarth et al, other classification systems have also been put forward by KWAK, ACR, ATA and EU-TIRADS over the years, however a standardized classification system consensus has not been established yet.

“Shear wave” elastography (SWE) is a new and promising elastography technique, though not routinely used in the evaluation of thyroid nodules. Color Doppler USG is a technique that allows the evaluation of vascularity patterns of thyroid nodules. However, elastography and Doppler findings are not included in the TIRADS classification.

The aim of our study was to investigate the compatibility of TIRADS classification with the pathological diagnosis of nodules and evaluate contribution of the SWE and Doppler USG findings to the classification of thyroid nodules.

Patients and Method: This study was planned as a prospective, observational study. A total of 350 nodules were detected in 318 patients who applied to our US unit between December 2017 and April 2019 for routine thyroid US. Only 216 nodules were examined cytopathologically by either FNA or surgery and 6 nodules were

excluded from the study due to the atypia of undetermined significance. A total of 210 nodules, diagnosed cytopathologically as benign or malign, were included in the study.

In addition to the gray-scale findings used in the TI-RADS classification, parameters reflecting tissue elasticity were measured by Shear Wave elastography technique and vascularity of the nodules and resistance index (RI) were measured by color Doppler ultrasonography.

Nodules were classified separately according to KWAK, ACR, EU-TIRADS, ATA and new scoring system according to the criterias put defined in the study.

Results: Although significance of most of the conventional US findings, such as echogenicity, composition, border characteristics and presence of calcification, were similar to the other studies; presence of taller-than-wide shape was not significant.

Emean cut-off value was found as 33 kPa and its sensitivity and specificity were determined as 95,6% (95% CI: 0,85-0,98) and 95% (95% CI:0,90-0,97) respectively. Cut off values greater than or equal to 33 kPa and a value less than 33 kPa were significantly different indetermination of malignancy rates. ($p < 0.001$) RI cut-off value was found as 0.64 and its sensitivity and specificity were determined as 73,3% (95% CI:0,59-0,83) and 80% (95% CI:0,73-0,85) respectively. RI cut off values greater than or equal to 0,64 and a value less than 0,64, significantly differentiated between malignancy rates. ($p < 0.001$)

The new identification system was created by including elastography and Doppler US findings. In this new classification system, malignancy rates of the categories TIRADS 1, 2, 3, 4, 5 were determined as 0%, 14.3%, 33.3%, 77.8% and 87.2% respectively and statistically significant differences were found between the ratios. ($p < 0.001$)

Kwak TIRADS, ACR TIRADS, EU-TIRADS, ATA classification and new TIRADS system were compared by ROC curve analysis. We found that, new system has high sensitivity, specificity, PPV, NPV, AUC, accuracy and odds ratios compared to others.

Discussion and Conclusion: In many studies in the literature, conventional US findings and RDUS or SWE findings's superiority to each other has been the subject of research. As a result of our study, in the classification of thyroid nodules; It was concluded that SWE and RDUS findings may be as determinant as conventional ultrasonography features. With the new TIRADS categorization, it has been shown that SWE and RDUS findings may alter the categorization in TIRADS. In order to create a common consensus and language in this area, more extensive and multi-center studies are needed.

Keywords: Thyroid Nodule, Thyroid Cancer, Ultrasonography, Sonoelastography, ARFI Imaging, Color Doppler Ultrasonography, Thyroid Imaging Reporting and Data System, Fine Needle Aspiration Biopsy

KAYNAKLAR

1. Guth, S., et al., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination*. Eur J Clin Invest, 2009. **39** (8): p. 699-706.
2. Tan, G.H. and H. Gharib, *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging*. Ann Intern Med, 1997. **126** (3): p. 226-31.
3. Yeh, M.W., et al., *False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma*. Thyroid, 2004. **14** (3): p. 207-15.
4. Raab, S.S., et al., *Errors in thyroid gland fine-needle aspiration*. Am J Clin Pathol, 2006. **125** (6): p. 873-82.
5. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19** (11): p. 1167-214.
6. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations*. Endocr Pract, 2010. **16** (3): p. 468-75.
7. Frates, M.C., et al., *Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement*. Ultrasound Q, 2006. **22** (4): p. 231-8; discussion 239-40.
8. Horvath, E., et al., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94** (5): p. 1748-51.
9. Kwak, J.Y., et al., *Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk*. Radiology, 2011. **260** (3): p. 892-9.

10. Kim, H., et al., *Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy*. Eur Radiol, 2013. **23** (9): p. 2532-7.
11. Lin, P., et al., *Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2014. **24** (11): p. 2729-38.
12. Magri, F., et al., *Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76** (1): p. 137-41.
13. Stoupa, A., et al., *Update of Thyroid Developmental Genes*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016. **45** (2): p. 243-54.
14. Shepard, T.H., H. Andersen, and H.J. Andersen, *Histochemical studies of the human fetal thyroid during the first half of fetal life*. The Anatomical Record, 1964. **149** (3): p. 363-379.
15. Szinnai, G., et al., *Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92** (1): p. 70-6.
16. Sinnatamby, C.S., *Last's Anatomy, International Edition: Regional and Applied*. 2011: Elsevier Health Sciences.
17. Standring, S., *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice*. 2005: Edinburgh: Churchill - Livingstone, 2005.39 th.ed..
18. Hillary, S. and S.P. Balasubramanian, *Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands*. Surgery (Oxford), 2017. **35** (10): p. 537-541.
19. Stathatos, N., *Thyroid physiology*. Med Clin North Am, 2012. **96** (2): p. 165-73.
20. Spencer, C.A., et al., *Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70** (2): p. 453-60.
21. Losa, M., et al., *Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: biological and molecular features, diagnosis and therapy*. Minerva Endocrinol, 2008. **33** (4): p. 329-40.

22. Yamada, M. and M. Mori, *Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4** (12): p. 683-94.
23. Gürsoy A, E.M., *Tiroid bezi anatomi, histoloji ve fizyoloji*, in *A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji (1. baskı)*. E.M. Gürsoy A, Editor. 2012, Ömür Matbaacılık A.Ş.; . p. 1-13.
24. Werner, S.C., *Classification of thyroid disease. Report of the Committee on Nomenclature. The American Thyroid Association. I*. J Clin Endocrinol Metab, 1969. **29** (6): p. 860-2.
25. Monaco, F., *Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88** (4): p. 1428-32.
26. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, 2016. **26** (1): p. 1-133.
27. Pemayun, T.G., *Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules*. Acta Med Indones, 2016. **48** (3): p. 247-257.
28. Bomeli, S.R., S.O. LeBeau, and R.L. Ferris, *Evaluation of a thyroid nodule*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43** (2): p. 229-38, vii.
29. Durante, C., et al., *The natural history of benign thyroid nodules*. Jama, 2015. **313** (9): p. 926-35.
30. Popoveniuc, G. and J. Jonklaas, *Thyroid nodules*. Med Clin North Am, 2012. **96** (2): p. 329-49.
31. Kameyama, K., K. Ito, and H. Takami, *[Pathology of benign thyroid tumor]*. Nihon Rinsho, 2007. **65** (11): p. 1973-8.
32. Welker, M.J. and D. Orlov, *Thyroid nodules*. Am Fam Physician, 2003. **67** (3): p. 559-66.

33. Bounacer, A., et al., *High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation*. *Oncogene*, 1997. **15** (11): p. 1263-73.
34. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid*, 2017. **27** (11): p. 1341-1346.
35. Langer, J.E., *Sonography of the Thyroid*. *Radiol Clin North Am*, 2019. **57** (3): p. 469-483.
36. Mazzaglia PJ, M.L., *Advanced thyroid and parathyroid ultrasound*, M.S. Milas M, Langer JE, Editor. 2017, Springer: Cham (Switzerland).
37. Frates, M.C., et al., *Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement*. *Radiology*, 2005. **237** (3): p. 794-800.
38. Grant, E.G., et al., *Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee*. *Journal of the American College of Radiology*, 2015. **12** (12, Part A): p. 1272-1279.
39. Panunzi, C., et al., *Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87** (5): p. 1941-1946.
40. Morris, J.C., et al., *The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. **99** (4): p. 1253-1263.
41. R., H.B., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26** (1): p. 1-133.
42. Ahn, S.S., et al., *Biopsy of Thyroid Nodules: Comparison of Three Sets of Guidelines*. *American Journal of Roentgenology*, 2010. **194** (1): p. 31-37.

43. Kim, E.-K., et al., *New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid*. American Journal of Roentgenology, 2002. **178** (3): p. 687-691.
44. Moon, W.-J., et al., *Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation—Multicenter Retrospective Study*. Radiology, 2008. **247** (3): p. 762-770.
45. Kim, D.S., et al., *Sonographic Features of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinomas in Comparison With Conventional Papillary Thyroid Carcinomas*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2009. **28** (12): p. 1685-1692.
46. Jeh, S.-k., 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): p. 192-197.
47. Henrichsen, T.L., et al., *Cystic change in thyroid carcinoma: Prevalence and estimated volume in 360 carcinomas*. J Clin Ultrasound, 2010. **38** (7): p. 361-6.
48. Kim, D.W., et al., *Sonographic Differentiation of Partially Cystic Thyroid Nodules: A Prospective Study*. American Journal of Neuroradiology, 2010. **31** (10): p. 1961-1966.
49. Bonavita, J.A., et al., *Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone?* American Journal of Roentgenology, 2009. **193** (1): p. 207-213.
50. Ren, J., et al., *A Taller-Than-Wide Shape Is a Good Predictor of Papillary Thyroid Carcinoma in Small Solid Nodules*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2015. **34** (1): p. 19-26.
51. Chen, S.-P., Y.-P. Hu, and B. Chen, *Taller-Than-Wide Sign for Predicting Thyroid Microcarcinoma: Comparison and Combination of Two Ultrasonographic Planes*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2014. **40** (9): p. 2004-2011.
52. Moon, H.J., et al., *A Taller-Than-Wide Shape in Thyroid Nodules in Transverse and Longitudinal Ultrasonographic Planes and the Prediction of Malignancy*. Thyroid, 2011. **21** (11): p. 1249-1253.
53. Malhi, H., et al., *Echogenic Foci in Thyroid Nodules: Significance of Posterior Acoustic Artifacts*. American Journal of Roentgenology, 2014. **203** (6): p. 1310-1316.

54. Reading, C.C., et al., *Sonography of Thyroid Nodules: A "Classic Pattern" Diagnostic Approach*. *Ultrasound Quarterly*, 2005. **21** (3): p. 157-165.
55. Benson, C.B., et al., *Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91** (9): p. 3411-3417.
56. Taki, S., et al., *Thyroid calcifications: Sonographic patterns and incidence of cancer*. *Clinical Imaging*, 2004. **28** (5): p. 368-371.
57. Park, Y.J., et al., *Thyroid Nodules with Macrocalcification: Sonographic Findings Predictive of Malignancy*. *Yonsei Med J*, 2014. **55** (2): p. 339-344.
58. Lyshchik, A., et al., *Quantitative analysis of tumor vascularity in benign and malignant solid thyroid nodules*. *J Ultrasound Med*, 2007. **26** (6): p. 837-46.
59. Rosario, P.W., et al., *Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules?* *Arch Endocrinol Metab*, 2015. **59** (1): p. 79-83.
60. Brito, J.P., et al., *The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99** (4): p. 1253-63.
61. Ozel, A., et al., *The diagnostic efficiency of ultrasound in characterization for thyroid nodules: how many criteria are required to predict malignancy?* *Med Ultrason*, 2012. **14** (1): p. 24-8.
62. Lee, Y.H., et al., *Differentiation between benign and malignant solid thyroid nodules using an US classification system*. *Korean J Radiol*, 2011. **12** (5): p. 559-67.
63. Sharma, A., et al., *Subcentimeter thyroid nodules: utility of sonographic characterization and ultrasound-guided needle biopsy*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. **197** (6): p. W1123-8.
64. Moon, H.J., et al., *Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?* *Radiology*, 2010. **255** (1): p. 260-9.

65. Popowicz, B., et al., *The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size*. Eur J Endocrinol, 2009. **161** (1): p. 103-11.
66. Cappelli, C., et al., *Thyroid nodule shape suggests malignancy*. Eur J Endocrinol, 2006. **155** (1): p. 27-31.
67. Frates, M.C., et al., *Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules?* J Ultrasound Med, 2003. **22** (2): p. 127-31; quiz 132-4.
68. Papini, E., et al., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87** (5): p. 1941-6.
69. Rago, T., et al., *Role of conventional ultrasonography and color flow-Doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules*. Eur J Endocrinol, 1998. **138** (1): p. 41-6.
70. George, P., et al., *[The Doppler effect and measurement of the blood flow]*. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D, 1965. **261** (1): p. 253-6.
71. Tamsel, S., et al., *Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules*. Clin Radiol, 2007. **62** (3): p. 245-51.
72. Bakhshae, M., et al., *Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules*. Laryngoscope, 2008. **118** (12): p. 2182-6.
73. Algin, O., et al., *Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules*. Korean J Radiol, 2010. **11** (6): p. 594-602.
74. De Nicola, H., et al., *Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms*. J Ultrasound Med, 2005. **24** (7): p. 897-904.
75. Samir, A.E., 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** (2): p. 565-73.

76. Ophir, J., et al., *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues*. Ultrason Imaging, 1991. **13** (2): p. 111-34.
77. Kwak, J.Y. and E.K. Kim, *Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances*. Ultrasonography, 2014. **33** (2): p. 75-82.
78. Itoh, A., et al., *Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis*. Radiology, 2006. **239** (2): p. 341-50.
79. Aguilo, M.A., et al., *An inverse problem approach for elasticity imaging through vibroacoustics*. IEEE Trans Med Imaging, 2010. **29** (4): p. 1012-21.
80. Sarvazyan, A., et al., *AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING*. Curr Med Imaging Rev, 2011. **7** (4): p. 255-282.
81. Tanter, M., et al., *Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging*. Ultrasound Med Biol, 2008. **34** (9): p. 1373-86.
82. Rago, T., et al., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92** (8): p. 2917-22.
83. Zhang, Y.F., et al., *Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules*. PLoS One, 2012. **7** (11): p. e49094.
84. Zhang, F.J., R.L. Han, and X.M. Zhao, *The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules*. Eur J Radiol, 2014. **83** (11): p. 2033-40.
85. Liu, B.-J., et al., *Acoustic radiation force impulse elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules with concurrent Hashimoto's thyroiditis*. Medical oncology (Northwood, London, England), 2015. **32** (3): p. 50-50.
86. Xu, J.M., et al., *Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules*. Radiology, 2014. **272** (2): p. 577-86.

87. Xu, J.M., et al., *Solid hypo-echoic thyroid nodules on ultrasound: the diagnostic value of acoustic radiation force impulse elastography*. *Ultrasound Med Biol*, 2014. **40** (9): p. 2020-30.
88. Bojunga, J., et al., *Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules*. *PLoS One*, 2012. **7** (8): p. e42735.
89. Zhang, Y.-F., et al., *Acoustic radiation force impulse imaging: a new tool for the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma*. *BioMed research international*, 2014. **2014**: p. 416969-416969.
90. Zhang, Y.F., et al., *Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules*. *J Ultrasound Med*, 2014. **33** (4): p. 585-95.
91. Reading, C.C., et al., *Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach*. *Ultrasound Q*, 2005. **21** (3): p. 157-65.
92. Park, J.Y., et al., *A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2009. **19** (11): p. 1257-64.
93. Kwak, J.Y., et al., *Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study*. *Korean J Radiol*, 2013. **14** (1): p. 110-7.
94. Russ, G., *Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections*. *Ultrasonography*, 2016. **35** (1): p. 25-38.
95. Russ, G., et al., *Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography*. *Eur J Endocrinol*, 2013. **168** (5): p. 649-55.
96. Russ, G., et al., *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS*. *European Thyroid Journal*, 2017. **6** (5): p. 225-237.
97. Grant, E.G., et al., *Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee*. *J Am Coll Radiol*, 2015. **12** (12 Pt A): p. 1272-9.

98. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26** (1): p. 1-133.
99. Yoon, J.H., et al., *Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines*. *Radiology*, 2016. **278** (3): p. 917-24.
100. Mazzaferri, E.L., *Management of a Solitary Thyroid Nodule*. *New England Journal of Medicine*, 1993. **328** (8): p. 553-559.
101. Belfiore, A., et al., *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity*. *Am J Med*, 1992. **93** (4): p. 363-9.
102. Tessler, F.N., 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** (5): p. 587-595.
103. Gao, L., et al., *Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules*. *Endocrine*, 2019. **64** (1): p. 90-96.
104. Liu, Z., 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): p. 43406-43416.
105. Bhatia, K.S., et al., *Shear wave elastography of thyroid nodules in routine clinical practice: preliminary observations and utility for detecting malignancy*. *Eur Radiol*, 2012. **22** (11): p. 2397-406.
106. Ruchala, M., et al., *Ultrasound sonoelastography in the evaluation of thyroiditis and autoimmune thyroid disease*. *Endokrynol Pol*, 2014. **65** (6): p. 520-6.
107. Bhatia, K.S., et al., *Cystic change in thyroid nodules: a confounding factor for real-time qualitative thyroid ultrasound elastography*. *Clin Radiol*, 2011. **66** (9): p. 799-807.
108. Szczepanek-Parulska, E., et al., *Biochemical and ultrasonographic parameters influencing thyroid nodules elasticity*. *Endocrine*, 2014. **47** (2): p. 519-27.

109. Vorlander, C., et al., *Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules*. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. **395** (7): p. 865-71.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid nodüllerinde TİRADS sınıflamasının patolojik sonuçlar ile olan uyum ve sınıflamaya Elastografi ve Doppler USG bulgularının katkısı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Evren ÜSTÜNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Gözlemsel Prospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî

ASLI GİBİDİR



14.04.2012