



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE US SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ  
ELASTİSİTE DEĞERLERİNİN BENİGN-MALİGN NODÜL AYRIMINDA  
SİTOLOJİ SONUÇLARIYLA VE TI-RADS SKORLAMA SİSTEMİYLE  
KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ZAFER POLAT**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**SAMSUN-2021**

**ZAFER POLAT**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2020**





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE US SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ  
ELASTİSİTE DEĞERLERİNİN BENİGN-MALİGN NODÜL AYRIMINDA  
SİTOLOJİ SONUÇLARIYLA VE TI-RADS SKORLAMA SİSTEMİYLE  
KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zafer Polat  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Muzaffer ELMALI**

**SAMSUN - 2021**

## TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde ve tıpta uzmanlık eğitimim boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam, tez ve akademik danışmanım Prof. Dr. Muzaffer ELMALI'ya;

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında iyi bir çalışma ve eğitim ortamı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Meltem CEYHAN BİLGİCİ olmak üzere, Prof. Dr. Hüseyin AKAN, Prof. Dr. Lütfi İNCESU, Prof. Dr. Murat DANACI, Prof. Dr. Mehmet Selim NURAL, Prof. Dr. İlkay Koray BAYRAK, Doç. Dr. Ahmet Veysel POLAT, Doç. Dr. Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT, Doç. Dr. Kerim Aslan, Doç. Dr. Ayşegül İDİL SOYLU, Doç. Dr. İlkay ÇAMLIDAĞ, Dr. Öğretim Üyesi Fatih UZUNKAYA ve Dr. Öğretim Üyesi Aysu Başak ÖZBALCI'ya;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım ve bölümümüzün tüm çalışanlarına;

Beni bugünlere getiren, tüm hayatım ve tıpta uzmanlık eğitimim boyunca üzerimden desteğini esirgemeyen Aileme;

Sonsuz şükranlarımı sunarım...

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Zafer POLAT

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 24.05.1988 – Bulanık

### Öğrenim Durumu:

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Güllüova İlköğretim Okulu	1997
Lise	Bulanık Lisesi	2003
Lisans	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	2011

### Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Hekim	Tatvan Devlet Hastanesi	2011- 2014
Araştırma Görevlisi Doktor	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı	2015- 2021

### Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Türk Radyoloji Derneği

## **BEYAN**

Tiroid nodüllerinde US shear wave elastografi elastisite değerlerinin benign-malign nodül ayırımında sitoloji sonuçlarıyla ve TI-RADS skora sistemiyle karşılaştırmalı değerlendirilmesi başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka hiçbir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.



## ÖZET

### **Tiroid Nodüllerinde US Shear Wave Elastografi Elastisite Değerlerinin Benign-Malign Nodül Ayırımında Sitoloji Sonuçlarıyla ve TI-RADS Skorlama Sistemiyle Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi**

**Amaç:** US (Ultrasonografi) shear wave elastografi (SWE) elastisite değerlerinin benign- malign tiroid nodülü ayırımındaki etkinliğinin ve Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TI-RADS) skorlama sistemi ile olan korelasyon ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2019 – Kasım 2020 yılları arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Radyoloji bölümü ultrasonografi polikliniğine yönlendirilen ve US incelemede malignite açısından kuşkulu özellikler taşıyan nodül tespit edilip klinik olarak ince iğne biyopsisine karar verilen 18-70 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alındı. US incelemesi sırasında malignite şüpheli nodülün ACR TI-RADS skorlaması ve aynı zamanda nodüle Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ) tekniği kullanılarak SWE incelemesi yapıldı. Şüpheli nodülün shear wave velocity (SWV) değerleri ve TI-RADS skorları belirlendi. SWE ölçüm parametreleri ile TI-RADS kategorileri arasındaki korelasyon araştırılıp sitopatolojik sonuçlarla karşılaştırılarak benign-malign tiroid nodülü ayırımında tanısal değeri araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 308 hastada toplam 370 tiroid nodülü değerlendirildi. Sitopatoloji ve histopatoloji inceleme ile 135 nodül malign, 235 nodül benign tanı aldı. Nodüllerin 14'ü TI-RADS (kategori) 1, 34'ü kategori 2, 112'si kategori 3, 107'si kategori 4 ve 103'ü kategori 5'ti. Her bir kategori için malignite oranları kategori 1'den 5'e doğru sırayla %0, %5,9, %8, %35,5, %83,5 idi. Nodüllerin TI-RADS skorlamasına göre aldığı puanların ortalaması; benign nodüllerde  $3,57 \pm 1,83$ , malign nodüllerde  $7,38 \pm 2,69$  saptandı. Malign nodüllerin aldığı puan ortalaması, benign nodüllerin aldığı puan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). ROC eğrisi kullanılarak benign-malign ayırımında nodüllerin TI-RADS skorlamasına göre aldığı puanın cut-off değeri 4,5 olarak belirlendi ( $p < 0,001$ ). Kategori 1,2 ve 3'e alınan nodüller benign olma olasılığı yüksek

nodüller; Kategori 4 ve 5'e alınan nodüller malign olma olasılığı yüksek nodüller olarak değerlendirildiğinde benign-malign ayırımında ACR TI-RADS skorlamasının sensitivitesi %91,8, spesifitesi %63,4 olarak hesaplandı. Benign-malign nodül ayırımında ortalama SWV'nin cut-off değeri 2,945 m/sn olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Ortalama SWV 2,945 m/sn değeri için sensitivite %90,4, spesifite %89,9, pozitif prediktif değer (PPD) %81,3, negatif prediktif değer (NPD) %94,1'idi.

TI-RADS skorlama sistemi ile SWE ölçüm parametreleri arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu (korelasyon katsayısı 0,559,  $p < 0,001$ ). İstatistik analizde, ortalama SWV (SWVmean), maksimum SWV (SWVmax), minimum SWV (SWVmin), ortanca SWV (SWVmedian) ve SWV nodül ile parankim ortalaması oranı (SWVratio) TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırıldığında kategoriler arasında anlamlı fark bulunduğu saptandı (her biri için  $p < 0,001$ ).

SWE ve TI-RADS'nin birlikte kullanımı ile kategori 4 nodüllerin SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn değerinden küçük olanları kategori 3 grubuna indirgenerek; kategori 3 nodüllerin SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn değerine eşit ve büyük olanları kategori 4'e alınarak yapılan yeniden düzenleme sonrası TI-RADS için sensitivitede belirgin değişiklik olmazken (%91,8'den %92,6'ya); spesifitede belirgin artış (%63,4'ten %84,2'ye) olduğu saptandı. Bu da TI-RADS skorlamaya ilave edilecek olan SWE'nin biyopsiye karar vermede daha doğru sonuç verdiğini göstermektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** SWE parametreleri ile ACR TI-RADS kategorileri arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu. SWE sonuçlarına göre benign-malign nodül ayırımında SWVmean 2,945 m/sn cut off değeri için sensitivite %90,4, spesifite %88,9 idi. Rutin uygulamaya ek olarak uygun cihazlarda şüpheli nodüle SWE uygulanarak gereksiz biyopsilerin azaltılabileceğini ve ACR-TI-RADS skorlama sistemine ek olarak uygulandığında sensitivitede azalma olmadan spesifitenin artırılabilceğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Tiroid Nodülleri, ACR TI-RADS, SWE VTIQ, Sonoelastografi, İİAB, Sitopatoloji/Histopatoloji

## ABSTRACT

### **Comparative Evaluation of US Shear Wave Elastography Elasticity Values in Thyroid Nodules with Cytology Results and TI-RADS Scoring System in Differentiation of Benign-Malignant Nodules**

**Aim:** It was aimed to investigate the effectiveness of US (Ultrasonography) shear wave elastography (SWE) elasticity values in the differentiation of benign-malignant thyroid nodules and their correlation with the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) scoring system.

**Materials and methods:** Between June 2019 and November 2020, patients between the ages of 18-70, who were referred to the ultrasonography outpatient clinic of the Ondokuz Mayıs University (OMU) Faculty of Medicine, and whose nodules with suspicious features of malignancy were detected in the US examination and clinically decided for fine needle biopsy, were included in the study. During US examination, ACR TI-RADS scoring of the nodule with suspected malignancy and SWE examination of the nodule using Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ) technique were performed. Shear wave velocity (SWV) values and TI-RADS scores of the suspicious nodule were determined. The correlation between SWE parameters and TI-RADS categories was investigated and compared with cytopathological results, and its diagnostic value was investigated in distinguishing benign-malignant thyroid nodules.

**Results:** In our study, a total of 370 thyroid nodules were evaluated in 308 patients. With cytopathology and histopathology, 135 nodules were diagnosed as malignant and 235 nodules as benign. Of the nodules, 14 were TI-RADS (category) 1, 34 were category 2, 112 were category 3, 107 were category 4, and 103 were category 5. Malignancy rates for each category were 0%, 5.9%, 8%, 35.5%, and 83.5%, respectively, from category 1 to 5. The average of the scores of the nodules according to the TI-RADS scoring;  $3.57 \pm 1.83$  in benign nodules and  $7.38 \pm 2.69$  in malignant nodules. The average score obtained by malignant nodules was found to

be statistically significantly higher than the average score obtained by benign nodules ( $p = <0.001$ ). By using the ROC curve, the cut-off value of the score the nodules got according to the TI-RADS scoring in the distinction between benign and malignant was determined as 4.5 ( $p = <0.001$ ). Nodules included in categories 1, 2 and 3 are nodules with high probability of being benign; When the nodules included in categories 4 and 5 were evaluated as nodules with a high probability of being malignant, the sensitivity of the ACR TI-RADS scoring in the distinction between benign and malignant was calculated as 91.8% and specificity as 63.4%. The cut-off value of the mean SWV in the distinction between benign and malignant nodules was determined as 2.94 m/s ( $p = <0.001$ ). For the average SWV value of 2.94 m/s, sensitivity was 90.4%, specificity 89.9%, positive predictive value (PPV) 81.3%, negative predictive value (NPV) 94.1%.

There was a moderate correlation between the TI-RADS scoring system and the SWE measurement parameters (correlation coefficient 0.559,  $p = <0.001$ ). In statistical analysis, when mean SWV (SWV<sub>mean</sub>), maximum SWV (SWV<sub>max</sub>), minimum SWV (SWV<sub>min</sub>), median SWV (SWV<sub>median</sub>) and SWV nodule and parenchyma mean ratio (SWV<sub>ratio</sub>) were compared according to TI-RADS categories, a significant difference was found between the categories (each for one,  $p = <0.001$ ).

By using SWE and TI-RADS together, the SWV<sub>mean</sub> value of category 4 nodules with a cut off value of 2.94 m/s is reduced to category 3; While the SWV<sub>mean</sub> value of category 3 nodules is equal to and larger than the cut off value of 2.94 m/s, there is no significant change in sensitivity for TI-RADS after rearrangement (from 91.8% to 92.6%); There was a significant increase in specificity (from 63.4% to 84.2%). This shows that the SWE to be added to the TI-RADS scoring gives more accurate results in decision-making for biopsy.

**Discussion and Conclusion:** There was a moderate correlation between SWE parameters and ACR TI-RADS categories. According to SWE results, sensitivity was 90.4% and specificity was 88.9% for SWV<sub>mean</sub> cut off value of 2.94 m/s in the differentiation of benign and malignant nodules. In addition to routine practice, we think that by applying SWE to suspicious nodules in appropriate devices,

unnecessary biopsies can be reduced and specificity can be increased without a decrease in sensitivity when applied in addition to the ACR-TI-RADS scoring system.

**KEYWORDS:** Thyroid Nodules, ACR TI-RADS, SWE VTIQ, Sonoelastography, FNAB, Cytopathology / Histopathology



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZGEÇMİŞ.....	ii
BEYAN .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Ultrasonografi Fiziği.....	4
2.1.1 Ultrasonografi tanım ve özelliği.....	4
2.1.2 Sesin genel özellikleri.....	4
2.1.3 Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması .....	6
2.1.4 Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı.....	7
2.1.5 Ultrases ve Doku Arasındaki Etkileşimler .....	8
2.1.6 Ultrasonografi Cihazının Yapısı .....	11
2.1.7 Ultrasonografide Görüntü Kalitesi .....	16
2.1.8 Ultrasonografik Gösterim Metodları (MOD) .....	18
2.2 Sonoelastografi .....	19
2.2.1 Sonoelastografi Fiziği.....	20
2.2.2 Sonoelastografi Çeşitleri.....	24
2.2.3 Sonoelastografinin Tiroid Bezi Hastalıklarında Klinik Kullanımı .....	38
2.2.3.1 Strain Elastografi Kısıtlılıkları.....	38
2.2.3.2 SWE'nin Kısıtlılıkları.....	39
2.3 Tiroid Bezi ve Hastalıkları .....	40
2.3.1 Embriyoloji ve Histoloji .....	40
2.3.2 Tiroid Bezinin Nodüler Hastalıkları .....	45
2.4 Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS).....	51
2.4.1 Nodüllerin Ölçülmesi: Hataların Azaltılması .....	58
2.4.2 Raporlamaya İlişkin Konular.....	59
2.4.3 Büyüme ve Takip.....	62

2.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1 Araştırma Tekniği.....	65
3.2 Araştırmanın Yeri.....	65
3.3 Araştırmanın Örneklemi.....	65
3.4 Araştırmanın Değişkenleri.....	66
3.5 Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Araçları.....	68
3.5.1 Kullanılan Cihazın Özellikleri.....	68
3.5.2 TI-RADS Değerlendirme ve Puanlama.....	68
3.5.3 SWE Değerlendirme.....	68
3.5.4 İİAB işlemi.....	69
3.6 Araştırma ile İlgili İzinler.....	70
3.7 Verilerin Toplanması.....	71
3.8 Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz.....	71
4. BULGULAR.....	72
4.1 Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri.....	72
4.2. TI-RADS İnceleme Bulguları.....	75
4.2.1 TI-RADS incelemesinin Malign ve Benign Nodül Ayrımındaki Geçerliliğinin Değerlendirilmesi.....	76
4.3 SWE Ölçüm Sonuçları.....	77
4.3.1 SWE Ölçüm Sonuçlarının Malign ve Benign Nodül Ayrımındaki Geçerliliğinin Değerlendirilmesi.....	79
4.4.1 Nodüllerin TI-RADS Puanı ve Ölçülen SWVmean Değeri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi Shear-Wave Elastography Ölçüm Sonuçlarının TI-RADS İnceleme Sonuçları İle Karşılaştırılması.....	83
4.4.2 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre Yönetimi ve SWE Etkinliğinin TI-RADS ile Karşılaştırmalı İncelenmesi.....	83
4.4.3 ACR TI-RADS ve SWE İncelenmesinin Birlikte Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	83
4.5 Olgu Örnekleri.....	89
5. TARTIŞMA.....	97
6. SONUÇ.....	110
7. KAYNAKLAR.....	112

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- US : Ultrasonografi
- TI-RADS: Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
- ACR : Amerikan Radyoloji Koleji
- SE : Strain elastografi
- SWE : Shear wave elastografi
- SWV : Shear wave velocity
- VTIQ : Virtual Touch Tissue Imaging Quantification
- SW : Shear wave
- m/sn : metre/saniye
- kPa : Kilopaskal
- ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse
- ROI : Region of Interest
- FOV : Field of View
- İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- EFSUMB : The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
- ATA : American Thyroid Association
- KSThR : Korean Society of Thyroid Radiology

## **TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

- Tablo 1.** Tiroid sitopatolojisi Bethesda sınıflaması tanısal kategoriler ve malignite riskleri
- Tablo 2.** Araştırmada incelenen değişkenlerin tanımları ve tipleri
- Tablo 3.** Malign ve benign nodüllerin çalışma grubunun demografik özellikleri ve tiroidteki lokasyona göre karşılaştırılması
- Tablo 4.** Malign ve benign nodüllerin gri skala US bulgularına göre karşılaştırılması
- Tablo 5.** Malign ve benign nodüllerin gri skala US bulgularına göre karşılaştırılması
- Tablo 6.** Malign ve benign nodüllerin TI-RADS incelemesi ile yapılan puanlamanın sonuçlarına göre karşılaştırılması
- Tablo 7.** Malign ve benign nodüllerin Shear-Wave Elastography ölçüm sonuçlarına göre karşılaştırılması
- Tablo 8.** SWE sonuçlarının TI-RADS İnceleme Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması
- Tablo 9.** SWE ölçüm sonuçlarının birleştirilmiş TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırılması
- Tablo 10.** Nodüllerin TI-RADS puanı ve ölçülen ortalama SWV değeri arasındaki korelasyonun incelenmesi
- Tablo 11.** Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut off değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması
- Tablo 12.** Kategori 3 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut off değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması
- Tablo 13.** Kategori 4 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut off değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması
- Şekil 1.** Ses dalgasının genliği, dalga boyu, periyodu
- Şekil 2.** Ultrasesin çeşitli ortamlardaki yayılım hızları
- Şekil 3.** Ultrases demetinin doku ile etkileşimi
- Şekil 4.** Elastik modüller
- Şekil 5.** Mevcut elastografi teknikleri
- Şekil 6.** Dokuyu uyarmak için kullanılan yöntemlere göre strain elastografi tekniklerinin prensipleri
- Şekil 7.** Tiroid nodüllerinde strain elastografinin değerlendirilmesinde 5'li puanlanan Rago kriterleri

- Şekil 8.** Tiroid nodüllerinde strain elastografinin değerlendirilmesinde 4'lü puanlanan Asteria kriterleri
- Şekil 9.** Tiroid nodüllerinde ARFI görüntüleme için kullanılan derecelendirme
- Şekil 10.** Point shear-wave elastografi (pSWE) ve 2 boyutlu shear-wave elastografi (2-D SWE)
- Şekil 11.** 28 yaşında, patoloji sonucu tiroid papiller karsinomu olan kadın hastada Gri skala ve SWE inceleme sonuçları
- Şekil 12.** Shear dalgası tabanlı elastografi sürecini gösteren diyagram
- Şekil 13.** Tiroid anatomisi; Kesitsel, lateral ve anterior
- Şekil 14.** Tiroid bezinin US görüntüsü
- Şekil 15.** Tiroid malignitelerinin sınıflandırılması
- Şekil 16.** ACR TI-RADS 2017 teknik inceleme şablonu
- Şekil 17.** Speckle (benek) paternini temsileden çok küçük parlak noktalar
- Şekil 18.** Çalışmaya dahil edilen nodüllerin seçilmesi
- Şekil 19.** TI-RADS toplam puanı için ROC eğrisi
- Şekil 20.** SWVmin değeri için ROC eğrisi
- Şekil 21.** SWVmax değeri için ROC eğrisi
- Şekil 22.** SWVmedian değeri için ROC eğrisi
- Şekil 23.** SWVmean değeri için ROC eğrisi
- Şekil 24.** SWVratio değeri için ROC eğrisi
- Şekil 25.** 56 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 26.** 26 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 27.** 46 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 28.** 63 yaş erkek hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 29.** 66 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 30.** 66 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 31.** 56 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları
- Şekil 32.** 28 yaş kadın hastada gri skala ve SWE inceleme bulguları

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde en sık görülen endokrin bozukluklardan biri tiroidin nodüler hastalığıdır. Tiroid nodülü prevalansı toplumda %20 ile %76 arasında olup oldukça sık rastlanan bir durumdur (1). Otopsi serileri, nodül şüphesi olmayan bireylerin yaklaşık %50'sinde tiroid bezinde nodüllerin bulunduğunu göstermektedir. Son yıllarda özellikle US cihazlarının kullanımının hızla yaygınlaşması nedeniyle yapılan tiroid ultrasonografi görüntülemeleri ve buna paralel olarak tespit edilen tiroid nodülü sayısında artış olduğu gözlenmektedir. Fizik muayenede tespit edilemeyen küçük boyutlu ve derin yerleşimli nodüllerin tespit edilmesinde US sensitivitesi yüksektir (2).

Tiroid nodülü yüksek prevalansına rağmen sadece %1.6 ila %12'si maligndir (2). Malign özellikteki nodülü erken tespit etmek erken tedavi için önemlidir. Tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) altın standart yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olması, yanlış negatif olasılıklarının bulunması ve yetersiz veya belirsiz sonuçların sık olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur (3,4). Patolojik olarak net sonuç elde edilemeyen nodüllerde tekrarlayan biyopsiye ihtiyaç duyulmakta hatta ameliyat gerekebilmektedir. Bu nedenle özellikle son yıllarda tiroid nodüllerin tanısı ve takibinde, İİAB'ye yönlendirilecek nodüllerin seçiminde etkili olabilecek alternatif yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (5-7).

Tiroid nodülerinin değerlendirilmesinde ilk tercih edilen ve en sık kullanılan yöntem konvansiyonel ultrasonografi (US) incelemesidir. Konvansiyonel US parametreleri klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu parametreler tek başlarına malignite riski için iyi bir öngörü değeri göstermese de, değerlendirilen parametrelerin birleşiminden oluşan algoritmalar daha iyi sonuçlara sahiptir (8-10). US incelemelerde tiroid bezinin parankim yapısı, tiroid nodüllerinin sayısı, yerleşim yeri, boyutu, şekli ve kenar özellikleri, iç yapısı, ekojenitesi ve kalsifikasyon varlığı gibi özellikler bakımından değerlendirmeler yapılır (11-13).

Son zamanlarda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve raporlanmasında standardizasyon sağlamak ve ortak bir dil oluşturabilmek amacıyla TI-RADS

(Thyroid imaging reporting and data system) skorlama sistemi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. TI-RADS skorlama sistemi; meme lezyonlarının radyolojik olarak tanımlanmasında ve yönetiminde ortak bir dil oluşturmak için kullanılan BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sisteminden esinlenilerek oluşturulmuş ve terminolojik olarak ilk defa Horvath ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (1,16).

Horvath ve arkadaşları tiroid nodüllerinin 10 temel US özelliğini tarif etmiştir. Sonraki süreçte bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. 2017 yılında American College of Radiology (ACR) kendi TI-RADS kriterlerini yayınlamıştır (3,14).

TI-RADS'da, nodüller 1 ile 5 arasında kategorize edilir. Bu sistemde tiroid nodülü; içeriği (solid, kistik), ekojenitesi, konturu, ekojenik fokus varlığı, anterior posterior (AP) çap artışı olmak üzere 5 ana parametrede değerlendirilir ve her parametreden aldığı puanlar toplanarak nodülün skoru belirlenir. Literatürde, TI-RADS skorlamasının nodüllerin benign-malign ayırımında etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (14-17).

Sonoelastografi benign-malign tiroid nodüllerin değerlendirilmesinde ek bilgi veren US temelli görüntüleme metodudur. Elastisite, kuvvet karşısında maddenin şekil değiştirebilme ve kuvvet yokluğunda önceki morfolojisini ve boyutlarını kazanabilme yeteneğini ifade etmektedir. Sonoelastografi yumuşak dokuların değişik elastisite özelliği temel alınarak kompresyon altında, dokuda ortaya çıkan küçük yer değişikliklerini tespit ederek dokuların elastikiyetini ölçen, tanısal görüntüleme yöntemidir (1).

Sonografik elastografi karaciğer, prostat, memedeki kitlelerin benign-malign tespitinde ek katkı sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde sonoelastografinin benign-malign tiroid nodüllerin tespitinde US incelemesinin tanısal değerini artırdığına yönelik araştırmalar mevcuttur(18-20).

Sonoelastografinin kalitatif ve kantitatif yöntemleri vardır. Kalitatif sonoelastografide (Strain elastografi yöntemi); elastogram yumuşak doku kırmızı, sert doku mavi renge karşılık gelecek şekilde kırmızı ve mavi renk tonlarından oluşan renk spektrumu biçiminde B-mod sonogram içinde gösterilir.

Diğer yöntem olan shear wave elastografi (SWE) yeni nesil US cihazlarında uygulanabilen bir tekniktir ve strain elastografiye göre daha pahalıdır. SWE yönteminde strain elastografide kullanılan dış kompresyon yerine prop tarafından üretilen dokuda minimal yer ve şekil değişikliğine sebep olan yüksek güçlü kısa süreli akustik itici radyasyon kuvveti kullanılır. Daha sonra dokudan elde edilen sinyallere göre dokunun esnekliği; gerçek zamanlı olarak verifiye edilerek kalitatif ve kantitatif olarak hesaplanabilir. Bu yöntemde probun cilde hafif basısı dışında ek bir kompresyona ihtiyaç olmadığından kullanıcılar arasındaki farklılıklar büyük oranda giderilmiştir. Bu bakımdan hesaplanan elastisite değerleriyle daha nesnel sonuçlar elde edilebilmektedir. Elde edilen “shear wave” hızı dokunun sertliği ile paralellik göstermektedir (21,22).

Günümüze kadar, SWE'nin tiroid nodülünde benign-malign ayrımındaki tanısal başarısını ortaya çıkaran az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın temel amacı, tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standardı olarak kabul edilen sitolojik ve histopatolojik sonuçları referans standardı olarak doku sertliğini ölçen SWE'nin benign-malign nodül ayrımındaki duyarlılığını ve 2017 ACR TI-RADS skorlaması arasındaki korelasyonu analiz etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ultrasonografi Fiziği

#### 2.1.1 Ultrasonografi tanım ve özelliği

Ultrasonografi uzun süredir pratik kullanımda yer alan özellikle radyasyon içermemesi nedeniyle çocuklarda ve gebelerde güvenle kullanılabilen görüntüleme tekniğidir. Gerçek zamanlı görüntülemeye imkân sağladığından kardiyak ve fetal görüntülemelerde önemli yere sahiptir (23).

Ultrasonografi temel olarak ses dalgaları kullanarak görüntüleme sağlamaktadır. Ultrasonografinin tanısal amaçlı kullanımında dokuya gönderilen ses dalgaları, dokular ile etkileşime girdikten sonra geri yansımaktadır. Yansıyan ses dalgalarının geri dönüş süresi ve amplitüdü cihaz tarafından algılanarak görüntü oluşumu sağlanmaktadır. Yansıyan ses dalgalarının hangi derinlikten geldiğinin hesaplanabilmesi için ses dalgaları dokuya kısa atımlar şeklinde periyodik olarak gönderilir. İki puls arasında, dokudan gelen ses dalgasının kaydedilmesine imkân sağlayacak zaman kadar beklenilmelidir. Bu yöntem puls-eko sistemi olarak adlandırılmaktadır (24).

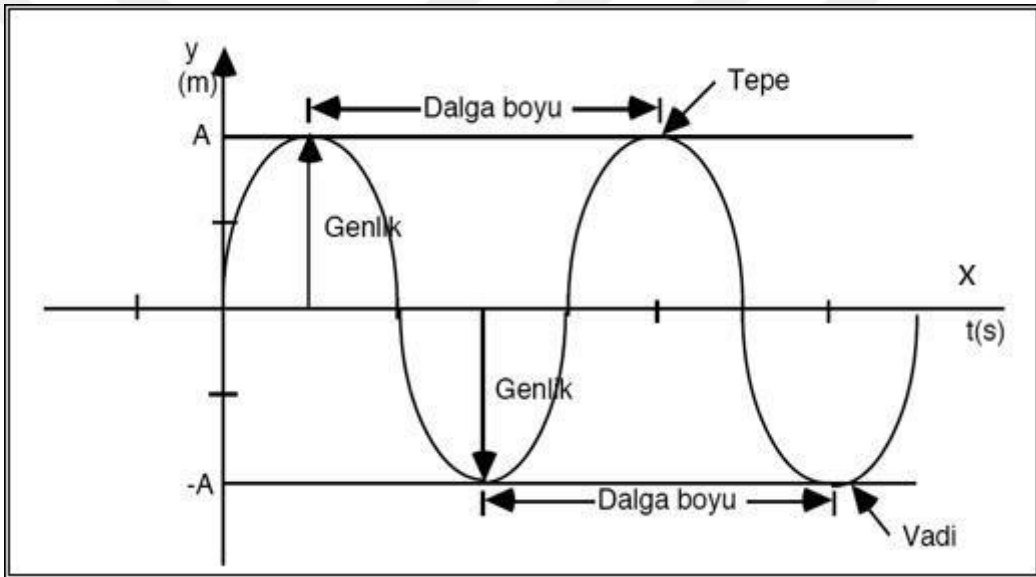
#### 2.1.2 Sesin genel özellikleri

Ses mekanik bir enerji olup maddesel ortamlarda kompresyon (sıkışma) ve de-kompresyon (gevşeme) şeklinde basınç dalgaları oluşturarak yayılır. Bu basınç dalgaları sesi ileten maddenin küçük parçalarında titreşimler oluşturarak yayılır. Sesin yayılımı sinüzoidal dalga formu şeklindedir (Şekil 1). Ses dalgası eğrisinde Y eksenini basınç değerlerini, X eksenini zamanı göstermekte olup eğride iki tepe ya da iki çukur arasındaki uzaklık dalga boyu ( $\lambda$ ), en yüksek basınç ile en düşük basınç arasındaki dikey büyüklük amplitüd (genlik), bir döngü için geçen zaman periyod (T) ve birim zamandaki dalga sayısı frekans ( $f$ ) olarak ifade edilir. Frekans ile periyod arasında ters ilişki mevcuttur. Periyot (T) birimi saniye olarak kabul edilirse  $f=1/T$  denklemiyle gösterilir. Ses frekans birimi hertz (H) olup saniyede gerçekleşen 1dalga 1 Hz'ye karşılık gelir. Diğer frekans birimleri kilohertz (kHz; 1 kHz=1000 Hz), megahertz (MHZ; 1 MHZ=1000000 Hz), gigahertz (GHz=1000000000 Hz)'tir

(24). İnsan kulağı ancak 20-20000 Hz aralığındaki sesleri duyabilir. 20000 Hz'den yüksek frekanslı sesler ultrasonik, 20 Hz'den düşük frekanslı sesler infrasonik sesler olarak adlandırılır. Tanısal işlemlerde ise insanların duyamayacağı çoğunlukla 2-15 MHz aralığındaki yüksek frekanslara sahip ultrasesler kullanılır (25). Genellikle ultrasonografide dopplere göre daha yüksek frekanslı seslerden faydalanılır. Frekans değişse de genel akustik esaslar değişmez. Ses dalgasının amplitüdü, dalga boyu, hızı, periyodu ve frekansı yayıldığı ortama göre değişkenlik gösterir.

Sesin hızı ( $c$ )= $\lambda \times f$ (m/sn) denklemiyle ifade edilir.

( $c$ : ses hızı  $\lambda$ : dalga boyu  $f$ : frekans)



Şekil 1. Ses Dalgasının Genliği, Dalga boyu, Periyodu

US'de dokuya gönderilen sesin pik basıncı 1 Paskaldır (24). Ultrasonun intensitesi ( $I$ ) birim zamanda ses dalgasının yönüne dik belli bir yüzeye iletilen enerjiyi ifade etmekte olup birimi Watt/cm<sup>2</sup>'dir. Bir Watt ise bir saniyedeki bir joule'lük enerji akımıdır. Ultrason cihazlarında tanısal amaçlı elde edilen sesin intensitesi 1-40 miliWatt/cm<sup>2</sup>'dir (24).

### 2.1.3 Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması

US cihazlarında dokuya yönlendirilen ses, 1980'de Pierre ve Jacques Curie tarafından bulunan piezo-elektrik (basınç-elektrik) mekanizma ile elde edilir. Piezo-elektrik mekanizma; quartz benzeri kristallere, alternatif akım yönlendirildiğinde kristallerin periyodik kasılıp gevşerek titreşmesi sonucu ses oluşturması, basınç altında ise olayın tersine dönerek elektrik üretmesi olarak açıklanabilir. Bu enerji dönüşümünü sağlayan maddeler transduser (çevirici) olarak adlandırılır (24). Sesin dokudaki hızı dokunun elastisite modülü (B) ve dansitesi tarafından belirlenir: (p):

$$c(m/sn) = \sqrt{B/\rho}; B: kg/(m - sn^2); \rho: kg/cm^3.$$

Elastisite maddenin sertliğini ve basınca karşı dayanıklılığını ifade etmekte olup maddeyi oluşturan yapı taşlarının birbirleriyle bağlanma özellikleriyle belirlenir. Dansite ise atom yoğunluğuna bağlıdır. Ses; hava da olduğu gibi basınçla sıkıştırılabilir ortamlarda ya da maddelerde daha yavaş; kemik gibi daha az sıkıştırılabilir dokularda daha hızlıdır (24). Ses hızı, ortamın ya da maddenin dansitesi ile ters orantılıdır (Şekil 2). Ancak tanısal ultrasonografide kullanılan cihazlarda ses dalgasının tüm dokularda aynı hızda (1540 m/sn), doğrusal olarak yayıldığı varsayılır (25).

DOKU	Hız(m/sn)
Hava	330
Yağ	1450
Su	1480
Y.Doku(ortalama)	1540
Karaciğer	1550
Böbrek	1560
Kan	1570
Kas	1580
Kemik	4080

Şekil 2. Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları (26)

#### 2.1.4 Ses Demetinin Yapısı ve Uzanımı

US cihazlarında transdüser (çevirici) puls şeklinde voltaj uygulandığında transdüseri oluşturan maddenin yapısına ve transdüserin kalınlığına bağlı olarak belli frekansta titreşim meydana gelir. Bu titreşim frekans bandı şeklinde olup hem düşük hem yüksek frekanslarda ses dalgası karışımından oluşur. Transdüserin ürettiği titreşimin frekans aralığı bant genişliği olarak ifade edilir. Ultrason bant genişliği; cihaz tarafından üretilen ve algılanabilen frekans genişliği olarak tanımlanır (27).

Her dokunun farklı frekanslara yanıtı farklı olup dokuya özgüdür. Ultrases yönlendirilen dokudan kayanaklanan frekanslar dokunun frekans spektrum bant genişliği olarak tanımlanır ve dokunun kimliğini yansıtır. Modern US cihazlarında tercih edilen geniş bant teknolojisi; ses dalgalarının yönlendirildiği dokunun frekans spektrumunun büyük oranda algılanmasını, ses bilgisinin ve doku kimliğinin uygun şekilde aktarılmasını sağlar. Geniş bant teknolojisi aracılığıyla ses demeti üreten US cihazları; benek artefaktını, frekans birleştirme uygulamasıyla azaltarak kontrast çözünürlüğünü artırır. US cihazlarında ses kısa pulslar şeklinde üretilip inceleme alanına ses demeti olarak yönlendirilir. Puls kısaldıkça bant genişliği, çözümleme gücü ve dolayısıyla kontrast rezolüsyonu artar. Pulsun uzunluğunu pulsu oluşturan siklus sayısı belirler Genellikle puls 2-3 siklustan oluşur. Puls uzunluğunu ayarlamak ve pulslar arasında transdüser titreşimini kesebilmek için prob içine durdurucu (damping) adı verilen maddeler yerleştirilir (27).

Puls, dokuda ses çizgisi adı verilen doğrultuda yayılır. Bu ses çizgileriyle ilgilenilen alan taranak ultrasonografik görüntü elde edilir (24). Tek ve düz bir transdüser; kesiti transdüser boyutuna uygun üç boyutlu ses demeti üretir. Bu ses demeti belli bir derinliğe kadar şeklini korur ancak bu seviyenin altında ses çizileri giderek genişler. Transdüserin yüzeyi ile genişlemenin başladığı seviye arası “yakın alan” veya “Fresnel zon”, daha derinde kalan genişleyen bölüm “uzak alan” veya “Fraunhofer zon” olarak adlandırılır.

Tek elemanlı transdüser içeren problemlerde demet formu transdüserin çapına ve sesin frekansına bağlıdır. Sesin Frekansı ve transdüserin çapı arttıkça yakın zon boyutu aksiyal planda büyür. Görüntü çözünürlüğü (aksiyal-lateral) yakın zonda daha

yüksektir. Uzak zonda ses demeti yelpaze gibi genişleyerek paralellliğini kaybetmesi sonucu rezolüsyon gittikçe azalır ve özellikle bu alanın periferinde kalan doku distorsiyone olarak görüntülenir (28).

Ses demeti dokudan geçerken absorpsiyon, saçılma ve yansıma nedenleriyle enerjisini kaybederek atenüe olur ve bu durum ekoda azalma şeklinde izlenir. Demet çapının azaltılması; sesin intensitesini, eko sinyalinin ve lateral çözünürlüğü artırır. Bu sebeplerden dolayı demet çapının oldukça dar olması istenir. Demet çapının azaltılması ise demetin foküslenmesi ile mümkündür (28,29).

Tek elamanlı transduserlerde foküsleme basit olarak transduserin istenen foküs mesafesinde konkav şekilde üretilmesiyle veya transduserden çıkan demeti foküse eden bir tür lens kullanılarak sağlanabilir. Bu iki yöntemde foküs mesafesi kullanıcı tarafından değiştirilemez. Modern US cihazlarında ise transduser eleman sayısı artırılmış olup bu elemanlar voltaj ile birbiri ardına sırasıyla uyarılarak ses demeti foküse edilip yönlendirilir (24).

Fokal zon; ses demetinin en dar olduğu kesimdir. Fokal zonun uzunluğuna foküs derinliği, fokal zonun transduserin uzaklığına transduserin fokal mesafesi denir. Transduser elemanları titreşerek sesi üretir. Bu titreşim tüm transduser yüzeyinde gerçekleştiği gibi yanlarda da oluşur. Yanlarda oluşan radyal titreşim çevresel ses yayılımına sebep olur. Bu yayılıma bağlı olarak ana ses demetinin yan taraflarında dışa doğru açılarak yayılan sekonder ses demetleri meydana gelir. Bu demetlerden içte olana yan parça ("side lobe"), daha geniş açı ile yanlara doğru yayılan dış kesimdekine ise ızgara parça ("grating lobe") adı verilir. Görüntülemeye faydalı olmayan, artefakt oluşturan grating lob Q faktörü ile orantılı olarak büyür ya da küçülür. Side-grating lobe oluşumu, transduserin eni küçültülerek ya da uçlarda yer alan transduser elemanlarının uyarılma miktarı düşürülerek azaltılabilir. Ancak bu durum sesin amplitüdünü de azaltır (24).

### **2.1.5 Ultrases ve Doku Arasındaki Etkileşimler**

Ultrases demeti doku ya da herhangi bir maddeden geçerken yansıma, kırılma ve saçılma gibi temel akustik etkileşim gösterir. Bu etkileşim maddenin akustik direnç (Z) tarafından oluşturulur. Akustik direnç, maddenin yoğunluğuna ve elastisitesine

bağlı olarak değişir. Akustik direnç, sesin maddedeki hızı ile maddenin yoğunluk değerinin çarpımı olarak formülize edilir:

$$Z = (\rho/B)1/2$$

$$Z = \rho \cdot c$$

$$c \text{ (hız)} = 1540 \text{ m/sn}$$

$$Z \text{ (rayls)} = \text{kg/m}^2 \text{ sn}$$

Akustik impedans (akustik direnç), dokuya bağlı olup frekanstan etkilenmez (26).

Yansıma (Refleksiyon)

Sesin yansıma şekli; akustik empedansa, geliş açısına, arayüz özelliklerine, dalga boyuna bağlıdır. Ses dalgası; akustik empedans farklılığı bulunan iki doku arayüzüne geldiğinde bir bölümü yansır, bir bölümü iletilir. Eko şiddeti yansımaya bağlı olarak değişir ve bu değişim

$$I = (Z_2 - Z_1)^2 / (Z_2 + Z_1)^2$$

I: yansıma katsayısı

Şeklinde formülize edilir. Formülden anlaşılacağı üzere akustik direnç farkı ne kadar yüksekse yansıyan eko o derece artar, direnç farkı olmayan ara yüzde yansıma meydana gelmez (25). Yumuşak doku arayüzleri arasında yansıma az, yumuşak-sert doku arayüzlerinde yansıma daha fazla gerçekleşir.

Geliş açısı, ses demeti ile yansıtıcı arayüz arasında kalan açıdır. Yansıma en fazla 90° geliş açısında gerçekleşir. Ses dalgası; ara yüzeye geliş açısı kritik açının üzerinde ise geldiği açıyla yansiyarak prob alanı dışına çıkar; kritik açının altındaysa kırılarak yoluna devam eder (26).

Yansıtıcı arayüz geniş ve nispeten düzgünse gelen ses geldiği açıyla yansır. Bu tür yansıma ayna yansıması (“specular reflection”) denir. Arayüzey, ses dalgasının dalga boyundan küçük ve düzensiz yüzeyleyse gelen ses demeti tüm yönlere izotropik saçılır. Böyle yansıtıcı yüzeylere “diffüz yansıtıcılar”, saçılma tipine

Rayleigh saçılması denir. Solid organ görüntülemesinde zemin dokunun karakteristiğini gösteren ultrason beneğinin (“speckle”) oluşumu diffüz yansıtıcılar zemininde Rayleigh saçılmasıyla açıklanabilir (29, 30). Rayleigh saçılmada ekoların sinyali belirgin düşüktür. Geliş açısı Rayleigh saçılmasını etkilenmez. Ses dalgasının frekansı ile Rayleigh saçılması doğru orantılıdır. Ancak frekansın ayna yansımada (“specular reflection”) etkisi kısıtlıdır (24).

#### 2.1.5.1 Kırılma (Refraksiyon)

Arayüze 90° ile gelen sesin bir kısmı yansır, bir kısmı ise geldiği doğrultuda yoluna devam eder. Ses demeti; ara yüze dik açıdan farklı, kritik açıdan daha küçük açılarla gelirse ses kırılarak ilerler. Kırılma yönü, sesin hızı geçtiği dokuda artıyorsa dışa doğru; azalıyorsa içe doğru olur. Bu arayüzü oluşturan dokulardaki ses hızı aynı ise kırılma gerçekleşmez. Kırılmaya bağlı olarak; artefakt, distorsiyon ve çözünürlükte bulanıklaşma oluşur. Kırılma, bir anatomik oluşumun derinlik ve konumunun hatalı algılanmasına yol açar. Bu durum US cihazlarının dokudan dönen ses dalgasının doğrusal olduğu varsayımından kaynaklanır (25).

#### 2.1.5.2 Soğurulma (Absorbsiyon)

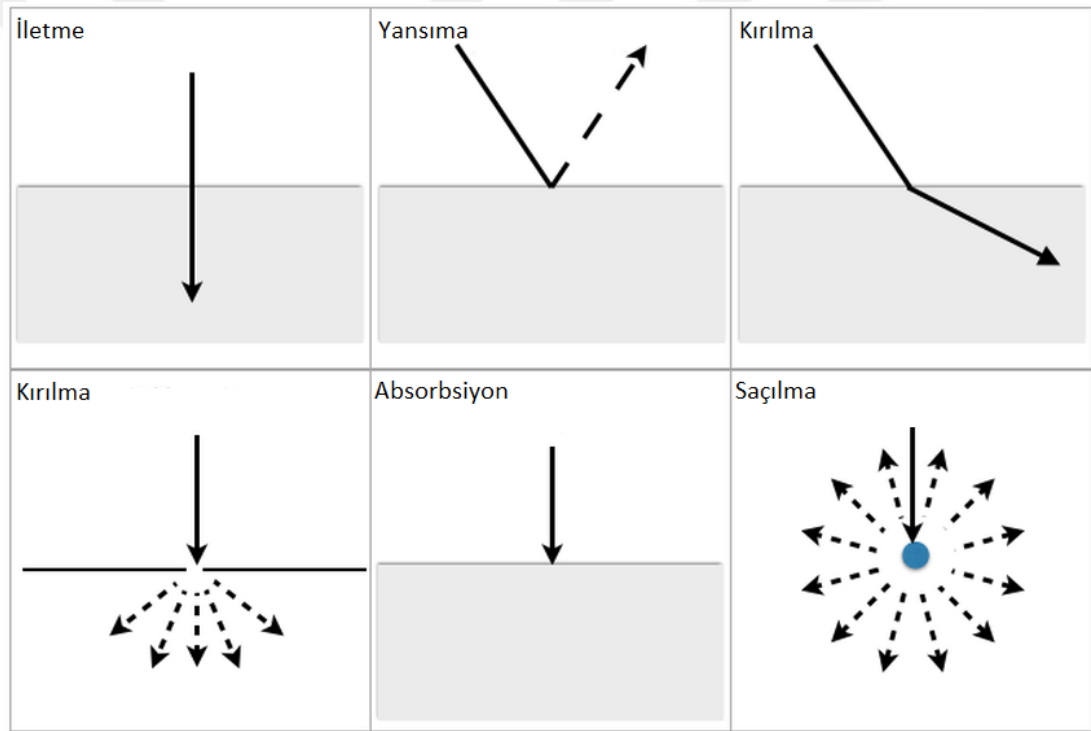
Ses demeti soğurmaya (absorbsiyon) bağlı olarak dokuda zayıflayarak yayılır. Soğurulmayla ses enerjisi ısıya dönüşür. Soğurulma, ilgili dokuda minimal ısı artışına sebep olur. Ultrases frekansı arttıkça, dokuda sertlik ve kollojen miktarı arttıkça soğurulma artar (Şekil 3). Düşük frekanslı ses demetinin dokunun daha derin noktalarına ulaşabilmesi bu durumla ilişkilidir (25).

#### 2.1.5.3 Zayıflama (Atenuasyon)

Ses demeti dokudan geçerken dokuya ısı şeklinde enerji aktarımı gerçekleşir ve bunun sonucunda bir iş yapılmış olur. Bu iş kapasitesi transduser tarafından dokuya gönderilen akustik enerjinin miktarıyla ilişkilidir. Birim zamanda elde edilen akustik enerji miktarına akustik güç denir ve watt veya miliwatt ile gösterilir. Birim alandaki güç ise intensite (I) olarak tanımlanır:

$$I(\text{Watt/cm}^2) = \text{Güç} \times (\text{W/alan}(\text{cm}^2))$$

Ultras ses demetinin, dokuda ilerlerken soğrulma (absorbsiyon), yansıma, saçılmaya bağı olarak gücünün azalması atenüasyon olarak tanımlanır. Güçte azalma oluşturan baş faktör soğrulmadır (absorbsiyon). Soğrulmayı belirleyen temel faktör ses demetinin frekansıdır. Frekans artışı akustik enerjinin dokuya emilimini (atenüasyon) artırır, dokuya geçme (penetrasyon) kapasitesini azaltır. Bu sebeple kalın dokuları incelemek için düşük frekanslı ses demetlerinden faydalanılmalıdır (28). Atenüasyon bilgi alınabilen doku derinliğini saptar. Atenüasyon nispi olarak hesaplanır. Desibel (dB) sistemi ultras ses demetlerinin güç veya intensitelerini karşılaştırmaya yarar. Desibel (dB) sistemi; ultras ses demetlerinin güç veya intensite ölçülerinin oranının logaritmasınının (log10) 10 katıdır (31).



Şekil 3. Ultras ses demetinin doku ile etkileşimi

## 2.1.6 Ultrasonografi Cihazının Yapısı

### 2.1.6.1 Çevirici (Transduser)

Çevirici, ses dalgasını üreten, dokudan dönen sesi elektrik enerjisine dönüştüren ultrason probunun temel parçasıdır. Çeviricinin bu enerji dönüşümünü sağlayan bileşeni kristal maddelerdir. Kristaller piezo-elektrik (basınç-elektrik) mekanizmayla

alternatif voltaj altında titreşim şeklinde kasılıp gevşeyerek ses oluşturur. Dokudan dönen sesin kristaller üzerinde basınç oluşturmasıyla elektrik oluşur (32). Doğal piezo-elektrik olan quartz ve günümüzde daha sık kullanılan kurşun zirkonat titanyum (PZT) önemli kristal maddelerdir. Plastik polyvinylidene difluoride (PVDF) de bu amaç için kullanılan bir diğer kristaldir. Bu kristallerde çok düzgün dipol dizilim mevcuttur. PZT seramik normal şartlarda elektromekanik özellik göstermez. Ancak 328-365 C° ısıda elektrik verilerek soğuması sağlandığında dipol dizilimi kazanır. Bu yöntem ile elektromekanik vasıf kazanan seramiğe özel biçimler verilerek transduser yapımında kullanılır (33)

Prob, ana parçasını oluşturan çevirici ve diğer destekleyici parçalardan oluşur. Seramik kalınlığı ile frekans değişimi birbirine antiparaleldir. İstenilen frekansta ultrases demeti oluşturabilmek için seramik kristal kalınlığı doğru seçilmelidir (25).

Ultrasonografik incelemeler ilk zamanlarda “compound” skanner adı verilen cihazlar ile uygulanmıştır. Bu cihazlarda transduserler mekanik bir destek ünitesine tespit edilmiştir. Ses dalgasının dokudaki hızı (1540 m/sn) kullanılarak sesin geldiği noktanın derinliği bulunur. Böylelikle dokudan gelen tüm ekolar iki boyutlu görüntü üzerinde uygun koordinatlarına yerleştirilir. Mekanik destek ünitesine sabitlenmiş prob incelenen vücut yüzeyinde gezdirilmesiyle B-Mod çizgiler şeklinde kazanılan veriler birleştirilerek iki boyutlu imaj elde edilir. Fokal zon akustik lens veya aynalar kullanılarak ayarlanır, kullanıcı tarafından değiştirilemez. Bu cihazlar ile gerçek zamanlı tetkik yapılamamaktadır.

Günümüzde artık gerçek zamanlı görüntüleme yapabilen cihazlar ile tetkik yapılmaktadır. Bu teknikte transduserin oluşturduğu ses demetleriyle incelenen bölgede seri şekilde tarama yapılarak bir saniye gibi kısa süre içerisinde birbiri ardına gelen 15-60 kadar iki boyutlu görüntüler elde edilebilir. Günümüz US cihazlarında çerçeve hızı belirgin yükselmiştir (23).

Gerçek zamanlı (real time) görüntüleme poplar ya da transduserler ses demetini yönlendirme tekniğine göre gruplandırılabilir. Ses demetini yönlendirme transduserin mekanik olarak döndürülmesi veya salınım oluşturulması şeklinde ya da elektronik sistem kullanılarak yapılabilir. Elektronik demet yönlendirme; lineer dizimli ve faz

dizilimli proplarla yapılabilir. Mekanik demet yönlendirme sabit odaklı tek elamanlı transduserlerle ya da elektronik olarak odaklama yapabilen birbirinin içine halkalar biçiminde yerleştirilmiş transduser elemanlarıyla sağlanır. Gerçek zamanlı incelemelerde mekanik ve elektronik problemlerle dikdörtgen veya prizma formatında imajlar elde edilir. Mekanik sektör problemlerde odak sabittir. Ancak iç içe geçmiş halkalardan oluşan elemanları bulunan çeviriciler ile bu problem giderilmiştir. Mekanik sektör problemler real time incelemenin yapıldığı ilk zamanlarda yaygındı fakat elektronik dizilimli problemlerdeki gelişmeyle birlik kullanımını belirgin azalmıştır (24).

Elektronik dizilimli problemlerde piezo-elektrik materyalin ince bölümlere ayrılarak bu bölümlerin her birine ait özel elektrodu bulunacak şekilde tasarlanmış çok sayıda elemanların bir araya gelmesinden oluşan transduserler kullanılmaktadır. Genel olarak bir transduser 128-512 elemandan oluşur. Her biri belli bir kalınlıkta, yükseklikte ve genişlikte yer kaplar. Bu transduserlerin dizilimleri; lineer, konveks, faz farklı, halka şeklinde anüler ve yüksek yoğunluklu 2-D dizilimler şeklinde değişik konfigürasyonlarda bulunabilirler. Bu dizilimlerde her bir eleman grupları doğru zamanlama ile aktifleşerek her elemanın ses çizgilerinin birbirleriyle etkileşimi kullanılarak ses demetinin yönü ayarlanabilir. Böylelikle lineer veya sektör problemler real time imaj sağlamak üzere yönü ayarlanabilir bir ses demeti oluşturmak için faydalanılabilir (34).

Lineer dizilimli problemlerde elemanlar lineer yerleşimlidir. Transdüser elemanlarını bir bir veya kümeler halinde birbiri ardına aktifleşerek tümü transduser yüzeyine dik çizgiler şeklinde paralel pulslar elde edilir. Bu çizgiler işlenerek görüntü oluşumu sağlanır. Lineer dizilimli problemlerle dikdörtgen formatında imaj elde edilir. Bu problemler, yüzeyel doku, obstetrik incelemeler ve periferik damar görüntülemelerinde tercih edilir.

Konveks dizilimli problemler, lineer dizilimli problemlerin yüzeyinin konveks şekle getirilmesiyle oluşur. Sektör formatında imaj oluştururlar. Abdominal incelemelerde kullanılabilir.

Faz farklı dizilimli problemler ile sektör formatında görüntü; çok sayıda çevirici elemanın elektronik olarak denetlenen, duyarlı bir şekilde sırası ile aktifleşmesi ile oluşur. Tüm bu çevirici elemanların aktifleşme zamanı ve düzeni denetlenerek ses dalgaları değişik yönlerde doğrultulabilir ve incelenen alanın farklı seviyelerine odaklama yapılabilir. Ses demeti prob yüzeyi boyunca değişen açılarla görüş hatları meydana getirecek biçimde doğrultularak sektör imaj şekli sağlanabilir. Bu teknik sayesinde yüzeyi dar, inceleme alanı geniş ve derin problemler yapılabilir (35) Bu problemler küçük boyutlu olduğundan interkostal bakılarda veya ulaşılması güç farklı bölgelerin görüntülenmesinde kullanılır.

İki boyutlu dizilimli problemlerde, transducer dizimleri iki yöntemle sağlanabilir. Birinci yöntemde dikdörtgen biçimindeki çevirici materyalin uzun kenarına dik olacak şekilde dilimlere bölünerek küçük dikdörtgen elemanlar oluşturularak yapılabilir. İkinci yöntemde yuvarlak bir piezoelektrik materyalin içine bir dizi elemanı anuler şekilde içi içe geçirilmesiyle halka şeklinde dizilim oluşturularak yapılabilir. İki boyutlu dizilimli transducerlerin diğer transducere göre en önemli üstünlüğü hem elevasyon düzleminde, hem lateral düzlemde odaklama yapabildiği ve düzgün iyi yönlendirilmiş ses demeti üretebilmesidir. Bu transducerlerle yapılan görüntülemelerde uzaysal ve kontrast çözünürlüğü artar, gürültü azalır. Ayrıca iki boyutlu dizilimli transducerler, 3 boyutlu inceleme için doku hacminden data toplamaya imkan sağlar (26).

Transducerler iki şekilde aktive edilir. Sekansiyal aktivasyonlu transducerlerde 256-512 transducer elemanı bulunur. 15-20 eleman birlikte aktive olarak bir ses demeti üretir. Bu aktive edilmiş eleman grubuna birkaç eleman dahil olarak üretilen yeni ses demetleriyle inceleme alanı tümüyle taranır. Sonradan aktive edilmiş eleman grubuna dahil olan eleman sayısı kadar eleman çıkarılır. Böylelikle ses demeti oluşturan eleman sayısı sabit kalır (24).

Faz aktivasyonlu transducerler 64-128-256 eleman içerir. Taban genişliği 3-5 cm'dir. FOV'u konveks transducerlerde küçüktür. Ses demeti tüm elemanların uyarılmasıyla üretilir. Transducer elemanları minimum gecikmeli aktive edilmesiyle ses demetine doğru verilerle inceleme alanı boydan boya görüntülenir (24).

Multifrekans transduserlerde geliştirilmiş transduser olup bant genişliği fazladır. Bant genişliği santral frekansın %80'ine kadar artabilir. Bu transduserler düşük frekanslı ses demeti yollayıp yüksek frekanslı harmonik sinyalleri algılayabilir ve harmonik görüntülemeye imkan sağlayabilir (24). Bu transduser elemanlarının yüzeyinde destek katmanı yoktur. Bu sebeple doku ile daha iyi temas ve yakınlık sağlanarak daha efektif ses iletimi sağlanır.

#### 2.1.6.2 Ekoların Kaydı ve Analizi

US cihazları dijital (sayısal) ve analog metotların farklı kombinasyonlarını içerir. Zaman geçtikçe dijital metotların kullanımı ağırlık kazanmaktadır. Modern cihazların hepsi dijital metottan yararlanır. Ses demeti, bilgisayar destekli sistemlerle üretilir ve toplanır. Ses demetinin üretiminden, toplanmasına ve işlenmesine kadar olan tüm sürecin akışı ve yönetimi bilgisayar denetimindedir. Günümüz US aygıtında mevcut temel sistemler genel olarak; demet şekillendirir (beam former), pulser (transmitter), verici/alıcı ("transmit/receiver") anahtar, ön-yükseltici ("pre-amplifier"), analog dijital çevirici (ADC), alıcı ("receiver") ve tarama çeviricisi ("scan converter") sıralanabilir (36).

Demet şekillendiricisi ("beam former"): Çevirici elemanlarının birbiri ardına aktifleşmesinde elektronik duraklamayı düzenleyerek verici ve alıcı odaklamayı ve ses demet yönünün ayarlanmasını temin eder. Günümüz cihazlarında kullanılan dijital demet şekillendirirler; her bir çevirici elemanın özel alıcı/verici anahtarının, analog-dijital çeviricilerin (ADC) ve dijital analog çeviricilerin (DAC), ön yükselticilerin ve TGC devrelerinin kontrolünü sağlar. Bu sistem çoğunlukla prob içerisinde çevirici elemanın yakınında bulunur (37).

Pulser (transmitter), demet şekillendirici sistemle koordine olarak çeviriciyi uyaran elektrik voltajını sağlar. Verici/alıcı ("transmit/receive") anahtar, pulserle senkronizedir. Pulser 150 V değerinde şütlama oluşturur. Çevirici yaklaşık 1-2  $\mu$ V eko alışı değerine sahiptir. İşte verici/alıcı anahtarın işlevi bu derece değişken hassasiyetteki işlemlerin birbirlerini etkilemelerinin önüne geçmektir (37).

Dokudan çeviriciye gelen sesin basıncı ve buna bağlı olarak çeviricide üretilen voltaj azdır. Ön-yükseltici (pre-amplifier), çevirici tarafından üretilen bu az miktardaki

voltajı sesin geldiği derinliği hesaba katarak işlenebilir düzeye artırır. Bu aslında sabit bir ‘time-gain compensation-TCG’ işlemidir.

Analog-Dijital Çevirici (ADC); ölçülen analog fiziksel büyüklüğün dijital sistemin işleyebileceği sayısal verilere çevrilmesini sağlar. Ultrason cihazlarında kullanılan tipik ADC’nin örnekleme hızı 20-40 MHz, çıkışı 8-12 bittir. Sıfır ile sonsuz arasında değişen büyüklüğe analog büyüklük adı verilir. Görülen, duyulan büyüklüklerin hepsi analog bilgidir.

Eko alımı: Yansıtıcıdan dönen ses demetleri merkezdeki çevirici elemanlarına erken, kenardaki elemanlarına geç gelir. Bu sebeple dinleme fazında kenardaki çevirici elemanları rötarlı uyarılır. Ayrıca yansıtıcıdan gelen ses demetleri geldiği derinliğe bağlı olarak faz farkı oluşturur. Çevirici elemanları saptadığı ekonun fazına göre faz sıralaması oluşturulduktan sonra uyarılmış çevirici elemanlarından gelen sinyaller kaydedilir. Bu kazanılan sinyal bir PRP sürecinde gönderilen ses demetinden elde edilen akustik veridir ve işlenmek üzere alıcıya (“receiver”) iletilir. Alıcı (“receiver”) kendine gelen sinyalleri işlemden geçirerek görüntü için uygun hale getirir (37).

Tarama çeviricisi (“scan converter”); dijital arayüz olup, görüntüyü meydana getirir, görüntü için bellek sağlar. Günümüz US aygıtlarında probun yapısında; her çevirici elemanın bir pulseri ve dönen ekoların meydana getirdiği düşük voltajı artıracak ön yükselticisi ve bu artırılan voltajı (analog büyüklük) sayısal verilere dönüştürecek ADC’si mevcuttur (37).

### **2.1.7 Ultrasonografide Görüntü Kalitesi**

Görüntü kalitesini, US cihazının nitelikleri, tercih edilen inceleme kriteri ve tetkiki yapanın tecrübesi belirler. Uzaysal çözünürlük, kontrast çözünürlüğü ve gürültü başlıklarıyla incelenir.

#### **2.1.7.1 Uzaysal çözünürlük**

Uzaysal çözümleme pulsların hacmine bağlıdır. Puls hacmi küçüldükçe uzaysal çözümleme kapasitesi artar. Puls uzunluğu aksiyel eksenindeki, eni lateral yöndeki, derinliği kesit kalınlığındaki (elevasyonel) uzaysal çözümlemeği sınırlar. Aksiyel

çözümleme temelinde spatial puls uzunluğu (SPL) ile ilişkilidir, derinlikten etkilenmez. Lateral ve elevasyonel çözümleme; ses demeti kalınlığından, transduserin eni ve yüksekliğinden ve derinlikten etkilenir. Lateral ve elevasyonel çözümleme çeviriciye yakın bölgede ve fokal zonun distalinde derin alanlarda zayıftır ve aksiyel çözümlenmeye göre 3-5 kat daha zayıftır (24).

#### 2.1.7.2 Aksiyel Çözümleme

Aksiyel çözünürlük; ses demeti yönünde birbiri ardına yakın yerleşimli iki yansıtıcı noktayı ayrı olarak gösterebilme başarısıdır. Fizik yasasına göre iki nokta arasındaki mesafe dokuya yönlendirilen pulsun dalga boyunun yarısından büyükse bu noktalar ayrı ayrı gösterilebilir. Frekans ile puls zamanı ters orantılıdır. Frekans arttıkça, dalga boyu küçüldükçe ve puls zamanı azaldıkça aksiyel çözünürlük artar. Derinlik etkilemez (24).

#### 2.1.7.3 Lateral Çözümleme

Lateral çözümleme dokuya yönlendirilen ses demetine dik olan herhangi bir düzlemdeki iki noktanın ayrı ayrı gösterilebilme başarısıdır. Çeviricinin çapı, ışın demetinin çapı, demet ve prob frekansı ve derinlik lateral çözümlenmeyi etkileyen faktörlerdir. Küçük prob, yüksek frekans, dar demet genişliği lateral çözünürlüğü artırır. Frekansın artması çözünürlüğü iyileştirir ancak; dalganın penetrasyonu düşer. Fokal zonda lateral çözünürlük en üst seviyededir. Fokal zonda ses demetinin çapı çeviricinin yarı çapına eşittir (24,38).

#### 2.1.7.4 Elevasyonel (Azimuth) Çözümleme

Kesit kalınlığındaki çözümlenmeyi gösterir. Görüntü düzlemine dik yüzeydeki çözünürlüktür. Çevirici elementlerin yüksekliğine bağlı olarak değişir, uygulayıcı tarafından ayarlanamaz (26). US cihazlarının bütün ekonun ses demetinin santralinden kaynaklandığı varsayımı, demetin kalınlığı boyunca dokudan gelen ekonun dolayısıyla verilerin birbirinin üstüne bindirilmesine neden olur. Bu da US imajında demet kalınlığı boyunca her bir noktanın, ilgili düzlemindeki tüm noktaların ortalamasını gösterir. Vücuttaki yapıların çoğunluğu sferik şekilde olduğu için görüntülerin kenar keskinliği zayıftır. Elevasyonel çözümleme, elevasyonel fokal zon

oluşturularak iyileştirilebilir. Elevasyonel fokal zon çevirici yüksekliği konkavlaştırılarak yapılır (24).

#### 2.1.7.5 Kontrast Çözünürlüğü ve Gürültü

Kontrast çözünürlük bir arada bulunan yansıtıcıların eko amplitüdündeki farklılıkların ayırt edilebilme yeteneğidir. Kontrast çözünürlüğünü ekonun amplitüdü ile atenüasyon etkiler. Frekansın artırılması uzaysal çözünürlüğü artırır, kontrast çözünürlüğünü azaltır. Bu nedenle uzaysal ve kontrast çözünürlüğünü dengeli bir şekilde optimum seviyede tutabilecek frekans ayarlanması yapılmalıdır. Kesit geniş ve kalın olursa (lateral ve elevasyonel) küçük ölçekli nesnelere; bu kesitteki tüm noktaların eko ortalaması alınacağı için atlanabilir. Yansıyan ekonun amplitüdü ile lezyonun tespit edilmesi bire bir bağlantılıdır. Yüksek kontrast çözünürlüğü sağlamak için gürültü düşük tutulmalıdır. Derin dokulardan yansıyan ekolar ilk başta güçlü olabilir. Ancak, çeviriciye ulaşıncaya kadar soğrulmaya bağlı amplitüdü düşer. Time gain compansion (TGC) ile ses intensitesi (“gain”) yükseltılarak amplitüd artışı sağlanır. Ancak gain yükseltilmesi gürültüye yol açar (26). Bu bağlamda SNR düşer imaj “karlı” izlenim verir ve lezyon atlanır. Gürültüyü oluşturan ana etmen sistemin elektronik yükseltmedir. Bu durum elektrik dalgalanmasından ya da bir transduser elementinden kaynaklanabilir. Zamansal ve uzaysal ortalama oluşturma gibi postprosesing süreçler SNR’yi yükseltir; ancak pencere hızı ve uzaysal çözünürlük azalır. Dokuya iletilen ses demetinin gücü ve /veya PRP’ nin artması kontrast çözünürlüğünü artırabilir, fakat ses gücü oluşturma çeviricinin kapasitesine bağlıdır. Buna ek olarak yüksek enerji uygulamak dokuda artan enerji aktarımına ve biyolojik hasara sebep olacağından sınırlandırılmıştır (24).

#### 2.1.8 Ultrasonografik Gösterim Metodları (MOD)

Tanısal incelemede ilgili vücut bölgesine yönlendirilen ses demetinden yansıyan eko sinyallerin gösterimi üç farklı şekilde yapılmaktadır.

##### 2.1.8.1 A-MOD (Amplitüd Mod)

A-MOD (Amplitüd) metodunda yansıyan eko grafik olarak görüntülenir. Eko amplitüdü eko şiddetini, ekoların birbirlerine olan uzaklıkları vücutta hangi derinlikte

olduğunu gösterir. Günümüzde kullanımı sınırlı olan bu yöntem daha çok gözde duyarlı mesafe ölçümünde faydalanılmaktadır. A MOD yönteminde elde edilen data niceldir. İncelenen anatomik yapı görülmez. Modern cihazlarda kullanılmamaktadır (26).

#### 2.1.8.2 B-MOD (Brightness, Parlaklık Modu)

B-mod metodunda ekolar, şiddetlerine göre parlaklık derecesi belirlenen noktalar biçiminde gösterilir. Fakat bu yöntemde belli seviyenin altında kalan eko amplitüdü kodlanamayıp, belli seviyenin üstünde kalan eko amplitüdü aynı parlaklıkta kodlanır. Buna bağlı olarak parlak kodlanan beyaz, kodlanamayanlar siyah olarak gösterilir. Burada imaj yalnızca siyah ve beyazdan oluşur. Bu şekilde oluşan veri kaybı ve karmaşasını ortadan kaldırmak için gri skala tekniği bulunmuştur. Bu teknikte yansıyan her eko, amplitüdüne karşılık gelen gri ton ile gösterilir. Günümüz US cihazlarında ekranda gösterilebilen gri ton sayısı 128'den fazladır (27).

#### 2.1.8.3 M-MOD (Motion, Hareket Modu)

M-mod metodunda hareketli oluşumlardan dönen ekolar zaman/konum grafiği formatında görüntülenir. Kalbin tetkik metodudur (ekokardiyografi) (24).

## 2.2 Sonoelastografi

US cihazları, ultrases demetlerini dokuya gönderip dokudan yansıyan ekoların kaydedilmesini temel alarak dokuların yapısal olarak görüntülenmesini sağlar. Fakat doku sertliği ile ilgili olarak kalitatif ya da kantitatif veri sağlamaz. Doku sertliği; eski Mısır medeniyeti döneminden günümüze kadar halen tıpta uygulanan muayene yöntemi palpasyon ile değerlendirilmektedir. Karaciğer, meme, prostat gibi orgaların muayenesinde palpasyon tekniği günümüzde halen önemini korumaktadır. Dokuları incelemeye sonoelastografiden faydalanılabileceği ilk kez 1987 yılında bahsedilmiştir(39). US elastografisi ilk olarak 1991 yılında Ophir ve ark. tarafından önerilmiş ve ilk olarak 2005 yılında Lyschik ve arkadaşları tarafından tiroid uygulamaları için kullanılmıştır. Ayrıca tiroid nodüllerinin tanısı için shear-wave

elastografi'nin (SWE) kullanımı ilk olarak 2010 yılında Sebag ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır (40).

Bir dokunun sertliği, dokunun yapısal özellikleri ile belirlenir. Tümör varlığı veya inflamasyon gibi patolojik değişiklikler doku iç yapısını değiştirir ve dokunun sertliğini artırır (41). Dolayısıyla, US elastografisi doku elastikiyetinin mekanik özelliklerini değerlendirmek için kullanılabilir.

Tiroid nodülleri klinikte sık olarak rastlanılan bir durum olup standart incelemesi US muayenesi ve ince iğne aspirasyonun biyopsisidir (İİAB). Son zamanlarda, bazı klinik uygulama kılavuzlarında tiroid nodülleri için US elastografisinden bahsedilmiştir. 2015 yılında yayımlanan Amerikan Tiroid Derneği Yönetim Kılavuz'unda US elastografinin ameliyat öncesi risk değerlendirme için yararlı bir araç olabileceği belirtilmiştir (42). 2013'te yayımlanan Avrupa Tıp ve Biyoloji Ultrason Dernekleri Federasyonu (EFSUMB) kılavuzunda (43), İİAB'de iyi huylu olarak teşhis edilen lezyonların izlenmesinde yol gösterici olarak US elastografinin kullanılabilirliği belirtilmiştir. 2017 yılında, Tıp ve Biyolojide Ultrason için Dünya Federasyonu (WFSUMB) tiroid için elastografi tekniklerinin kullanımına yönelik prosedürün ayrıntılı açıklamasını, tekrarlama bilirliliğini, sonuçlarını ve sınırlılıklarını içeren bir kılavuz yayımlamıştır (41).

### **2.2.1 Sonoelastografi Fiziği**

İnsan bedenindeki farklı morfolojik özellikteki dokular farklı viskoelastik yapıdadırlar. Visköz yapıdaki dokular, basıya maruz kaldığında basıncı yayarak düşürürler. Elastik yapıdaki dokular kuvvete maruz kaldığında şekil değişikliği gösterip kuvvet ortadan kaldırıldığında eski şeklini tamamen kazanır. Elastik yapıların kuvvete karşı verdiği yanıt esneklik katsayısına bağlıdır.

Dokuda elastik şekil değişikliğinin oluşabilmesi için gerekli düzeyde kuvvet uygulanmalıdır(44). Stres (gerilme), etki eden kuvvetin etkilenen yüzey alanına oranı olarak tanımlanabilir. Diğer bir deyişle birim alana etkiyen kuvvet miktarıdır(45). Strain (gerinim), dokuya kuvvet uygulanmasına bağlı dokuda uzaysal yer değiştirme oranıdır (46). Bir doku kuvvet altında komprese edilirse doku içinde yer değiştirme (strain, gerinim) meydana gelir (47).

Elastisite; Bir dokunun, kuvvet etkisi altında şekil ve boyut değişikliği gösterebilme, kuvvet geri çekildiğinde eski şeklini ve boyutunu kazanabilme yeteneğidir. Kuvvet etkisinde dokudaki şekil ve boyut değişiklik miktarı ile dokunun sertliği arasında ters orantılı ilişki mevcuttur. Genel olarak yağ gibi yumuşak dokular daha kolay şekil değişikliği gösterip eski haline hızlı dönebilirken, fibröz veya kanser gibi sert dokular daha zor şekil değişikliği gösterip eski haline yavaş dönerler (48).

#### 2.2.1.1 Esneklik Katsayısı

Kuvvet etkisi altında maddenin atom ve moleküllerinde esneme meydana gelmesine bağlı olarak maddede ya da dokuda şekil ve boyut değişikliği izlenir. Katı maddelerde gözlenen morfolojik değişim sırasında atomlar arasında bağlar kopmaz yeni bağ kurulmaz, yalnızca atomlar arası mesafe değişikliği meydana gelir. Madde ya da dokuya uygulanan kuvvete stres, meydana gelen şekil değişikliği gerinim (strain), stres ile gerinim arasındaki orana esneklik katsayısı denir. Esneklik kat sayısı ayrıca Young katsayısı (young modülü) olarak da tanımlanabilir (48) (Şekil 4). Esneklik kat sayısı, gerinim ve stres arasındaki ilişki şöyle formülize edilir:

Gerinim (strain)=Stres/Esneklik Kat sayısı

Dokuların esneklik katsayısı arttıkça aynı kuvvet karşısındaki şekil değiştirme miktarı azalır. Tersine esneklik katsayısı azaldıkça şekil değişme (gerinim) miktarı artar.

Esneklik katsayısı tetkik edilen dokunun şekil ve boyutundan etkilenmez. Esneklik katsayısı, dokunun biyomekaniği konusunda veri elde edilmesini ve farklı esneklikleri bulunan dokuları karşılaştırma imkanı sağlar.

Kompresyon veya kuvvet uygulanmasıyla boyut ve şekil değişimi gösteren; kompresyon veya kuvvet uygulaması sonlandırıldığında normal şekil ve boyutunu geri kazanabilen maddeler esnek (elastik); şekil ve boyutunu geri kazanamayan maddeler plastik; kompresyon veya kuvvet uygulandığında şekil ve boyut değişiminin gerçekleşmediği kabul edilen maddeler katı (rijit) madde olarak tanımlanır. Tüm katı maddeler belli sınırlar dahilinde esnek değişiklik gösterebilir. Küçük kuvvet etkisinde esnek değişiklik gösteren madde, kuvvet artırıldığında

plastik değişim gösterebilir. Çubuk benzeri esnek bir obje uzun eksenini yönünde bir kuvvete maruz bırakıldığında, uygulanan kuvvet ile objedeki boyca değişim miktarı paralellik gösterir. Bu durum Hooke Yasası olarak tanımlanabilir (48).

$$F/A = Y \times \Delta L / L$$

F: Uygulanan kuvvet Y: Young modülü  $\Delta L$ : İlk ve son boy arasındaki farkı A: Kesit alanı L: Boy

#### 2.2.1.2 Burkulma

Kuvvet altındaki cismin boyutunda oluşan değişikliğin normal boyutuna göre yüzde olarak ifadesidir. Boydaki değişikliğin, normal boyuna bölünmesiyle elde edilir.

$$\text{Burkulma (e)} = \Delta L / L$$

#### Poisson Oranı

Dikdörtgen prizma şeklindeki bir cisim F kuvveti ile cisim uzun eksenini doğrultusunda uzatıldığında, bu uzun eksene dik olan boyutlarında sıkışma meydana gelir. Yükseklik (h) ve genişlikteki (w) bağlı değişmelerin ( $\Delta h/h$  ve  $\Delta w/w$ ), boyca değişim ile ilişkili olarak;

$$\Delta h/h = \Delta w/w = \sigma \Delta L/L \text{ şeklinde formülize edilebilir.}$$

$\sigma$  madde özelliğidir ve Poisson oranı olarak isimlendirilir.

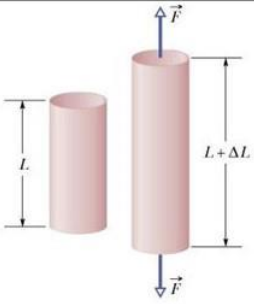
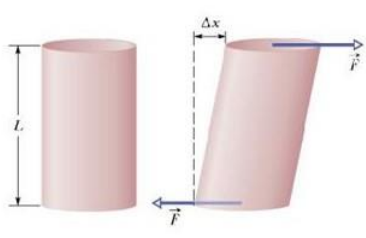
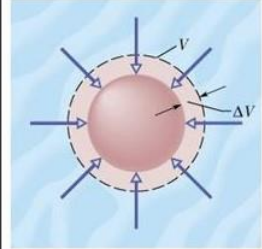
#### 2.2.1.3 Sıkışma Esnekliği

Basınç altında tüm eksenleri boyunca sıkıştırılmaya zorlanan bir nesnenin hacmi göreceli olarak azalır. Hacim zorlaması basınçla paralel değişim gösterir:

$$P = B \times \Delta V/V$$

P: Basınç V: Hacim  $\Delta V$ : Hacimsel değişim B: Sıkışma esnekliği modülü (Bulk Modulus). Sıkışma esnekliği modülünün katılarda;  $B = Y / (1 - 2 \nu)$  olduğu kanıtlanmıştır. Katı maddelerin esnekliği çoğunlukla Y ve B türünden tanımlanır. Katılarda, uzama ve sıkışma benzeri esnek morfoloji değişikliklerine ilave eğilme ve bükülme benzeri morfoloji değişimleri de bulunabilmektedir. Eğilme ve bükülme ile

ilgili değişkenlerin de Young modülü ve Poisson oranı türünden gösterilebilmektedir(49). Elastik modüller Şekil 4'te özetlenmiştir.

Young's modulus	Shear modulus	Bulk modulus
Under tension and compression	Under shearing	Under hydraulic stress
		
Strain is $\Delta L / L$	Strain is $\Delta x / L$	Strain is $\Delta V / V$
$E = \frac{Stress}{Strain} = \frac{F}{A} \frac{L}{\Delta L}$	$G = \frac{Stress}{Strain} = \frac{F}{A} \frac{L}{\Delta x}$	$B = \frac{Stress}{Strain} = p \frac{V}{\Delta V}$

Şekil 4. Elastik modüller (Slideplayer.com internet sitesinden alınmıştır.)

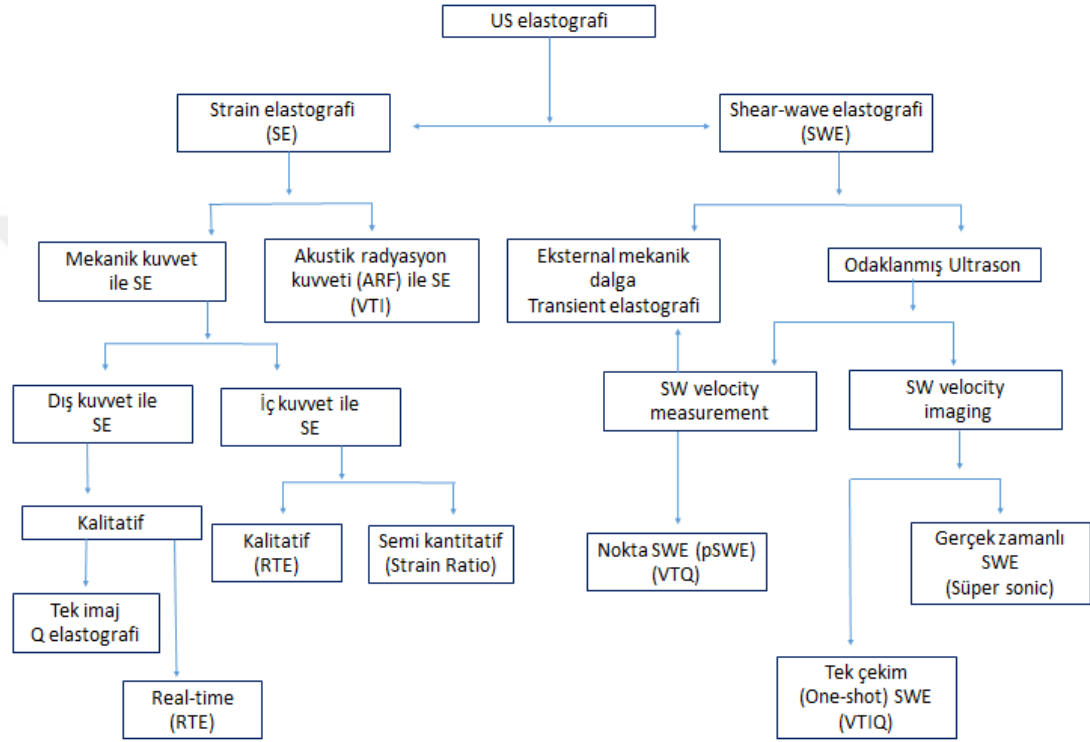
#### 2.2.1.4 Kayma Esnekliği

Katı nesnelere birbiriyle aynı doğrultuda zıt yönde birer kuvvet etki ettiğinde nesnenin iç yapısında birtakım hareketler oluşur. Kuvvet doğrultusunda oluşan harekete zıt yönde kaymaya engel olma (kayma gerinimi) kendini gösterir (49, 50).

Esne ve gerinim miktarı yumuşak dokularda fazla iken, sert dokularda azdır. Elastografinin benign-malign ayrımındaki katkısı, bu temel ilkeye dayanır (21).

## 2.2.2 Sonoelastografi Çeşitleri

Sonoelastografi; dokuya yönlendirilen kuvvet kaynağına göre, uygulanan kuvvet sonrası dokuda oluşan fiziksel değişikliğin nasıl ölçüldüğüne ve sertliğin nasıl ifade edildiğine bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Şekil 5)



Şekil 5. Mevcut elastografi teknikleri

### 2.2.2.1 Yarı Statik Yöntemler

#### Strain Elastografi (Quasi-Statik)

Strain elastografi kalitatif, semi-statik yöntemdir. Bu incelemenin temel mekanizması olan strain, teknik olarak kuvvet veya kompresyon uygulamasıyla birlikte dokuda meydana gelen sıkışma ve sonrasında gevşeme olarak tanımlanabilir. Dokuya etki edecek kuvvet, uygulayıcı tarafından probun ilgili vücut alanına basısı

(kompresyon) ve geri çekmesi (dekompresyon) ile sağlanır. Strain elastografide proba kompresyon yapılmadan hemen önce dokudan gelen imajı oluşturacak ekolar toplanır, saklanır ve ekranın bir yarısında gösterilir. Benzer şekilde kompresyondan hemen sonra doku sıkıştırılma süreci boyunca oluşan seri görüntüleri oluşturacak ekolar toplanır ve saklanır. En sonunda bu iki fazda elde edilen görüntüyü oluşturacak sinyaller kıyaslanarak aradaki uzaysal fark, hız değeri ve deformasyon tespit edilir ve elastogram olarak ekranın diğer yarısında gösterilir. Bu şekilde dokuda meydana gelen hareketin hız değeri ve dokunun deforme olma derecesi strain olarak tanımlanır (21). Kompresyon ve dekompresyon miktarı ve süresi de sinüzoidal eğri şeklinde monitörize edilir. Bu da uygulayıcının prob manipülasyonunu daha doğru yapmasına olanak tanır.

Dekompresyon fazı dokunun kompresyon sonrası eski haline gelme süreci olup dokunun kendi iç dinamikleriyle oluşur. Bu fazda dışardan kompresyon uygulanmaz. Bu sebepten dolayı de-kompresyon fazı, kompresyon fazına göre doku elastisite özelliklerini daha iyi yansıttığı varsayılır ve strain ölçümünde de-kompresyon fazı tercih edilir.

Dokunun sertliği ile dokunun kuvvet altında yapısal deformasyonu ve hareket miktarı arasında ters ilişki mevcuttur (51). Beklenildiği gibi sert dokular, yumuşak dokulara kıyasla uygulanan kuvvetten daha az etkilenir ve bu nedenle sert dokularda yapısal deformasyon, yer değiştirme daha az görülür. Kısaca sert dokuların strain değeri yumuşak dokulara göre daha küçüktür. Buna ek olarak sert dokuların natürü yumuşak dokulara kıyasla daha homojendir ve kompresyona yanıt olarak sert dokular nispeten daha homojen sinyal oluşturur. Yumuşak dokular, sert dokulara göre; proba yakın bölgeler uzak bölgelere göre daha fazla deformasyona uğrar ve heterojen sinyal oluşturur (52).

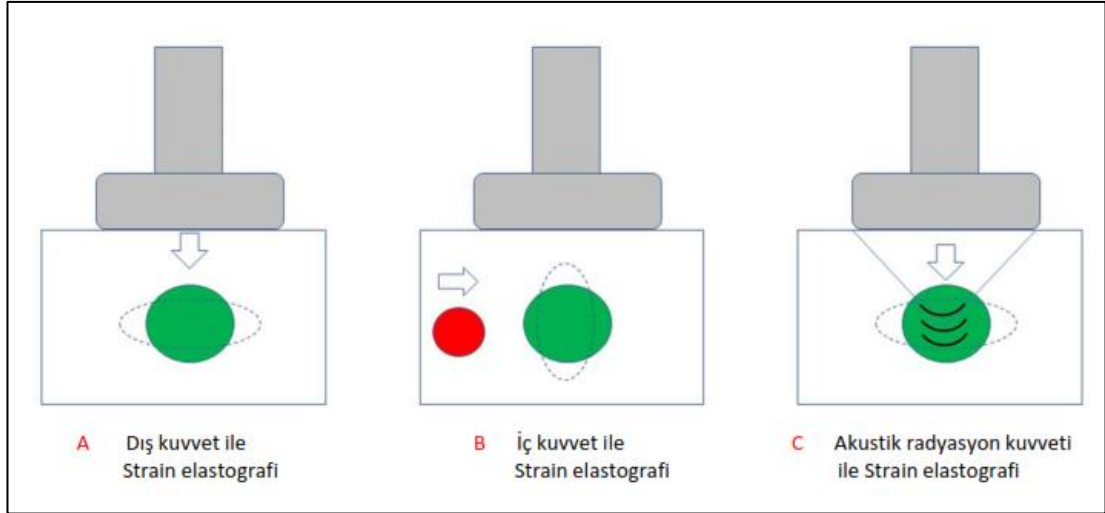
Strain elastografide doku sertliğini içeren veriler iki farklı yöntem ile analiz edilir. Birinci yöntem kalitatif değerlendirme sağlayan renk haritaları veya gri-skala haritalarının kullanılmasıdır. İkinci yöntem semi-kantitatif değerlendirmeye olanak tanıyan semi-kantitatif strain elastografidir. Kalitatif değerlendirmede lezyonun sertliğini gösteren renk haritalaması yapılır. Bu haritaların objektif değerlendirilebilmesi için de farklı skorlama sistemlerinden faydalanılmaktadır.

Bunlar içerisinde Tsukuba skorlama sistemi, ilk zamanlarda meme lezyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiş sonrasında yaygınlaşan ve günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemidir (53). Diğer skorlama sistemleri Rago ve Asteria'dır. Semi-kantitatif yöntemde değerlendirme, gerinim oranı (strain ratio, strain indeks) bulunarak yapılır. Strain indeksi (Sİ); inceleme alanında saptanan lezyonun çevresindeki normal parankim strain değerinin, incelen lezyonun strain değerine oranı yapılarak bulunur. Strain indeksi; incelenen lezyona, lezyonu tama yakın kapsayan genişlikte bir inceleme alanı-region of interest (ROI) konular, lezyon komşuluğundaki normal parankime ya da kas gibi referans dokuya da ROI konularak ölçüm yapılır ve en sonunda elde edilen referans dokunun ya da normal parankim sonucunun, lezyon sonucuna oranlanarak hesaplanır (54). Sert dokular, komşu normal parankime kıyasla daha az komprese edilebildiğinden Sİ yüksektir. Sİ, strain elastografide farklı lezyonların elastisitetlerini kıyaslamada ana kriteridir (52).

Strain elastografide görüntü kalitesini; pencere genişliği, uygulayıcı tarafından sağlanan prob bası kuvveti ve hızı belirler (52). Gürültünün azaltılması için manipülasyon ile kompresyon oluştururken prob hareketi düzenli, doğru hızda ve tek doğrultuda yapılmalı ve elastografi penceresi ilgili alana doğru konumlandırılmalıdır. Prob kompresyonunun eşit aralıkla yavaş yapılmasına dikkat edilmelidir. Doley ve arkadaşları bir saniyede 0,5 kompresyon, Havre ve arkadaşları saniyede 1,3-2 kompresyon ile daha iyi sonuçlar alınabileceğini saptamışlardır (55,56). Doğru bir inceleme için prob ile hedef arası 4 cm'den küçük tutulmalıdır. Karaciğer gibi homojen dokular incelenmelidir. İnceleme alanı ile prob arasına kompresyonu sönmüleyecek büyük vasküler yapılar gibi oluşumların girmesini engelleyecek açılardan tetkik yapılmalıdır (36). Strain elastografinin ana dezavantajları; prob ile kompresyonun kullanıcı bağımlı olması ve standardizasyonun yapılamaması, pulsasyon ve solunumdan belirgin etkilenmesi ve derin dokuların değerlendirmesinin sınırlı olmasıdır (57).

### **Strain Elastografi Teknikleri**

Dokuda gerinim oluşturacak kuvvetin kaynağına göre farklı adlandırılırlar (Şekil 6).



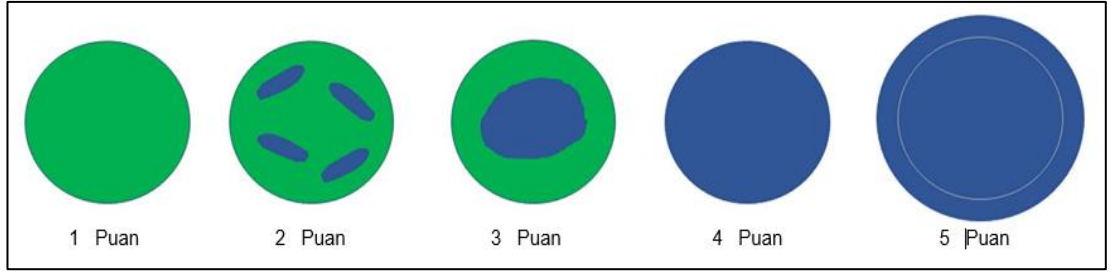
Şekil 6. Dokuyu uyarmak için kullanılan yöntemlere göre strain elastografi tekniklerinin prensipleri. A. Elastografik görüntü, bir transdüser yardımı ile dokunun sıkıştırılması sonucu elde edilir. B. Görüntü, karotis arter pulsasyonunun dokuda yol açtığı sıkışma kullanılarak üretilir. C. Görüntü, transdüser tarafından üretilen akustik radyasyon kuvvetinin dokuda meydana getirdiği sıkışma kullanılarak üretilir (58).

### Harici Kuvvet Uygulama ile Gerinim Elastografisi

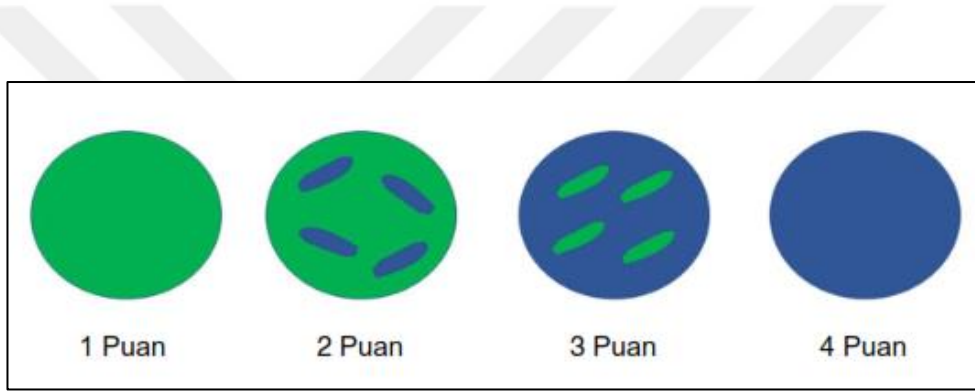
Elastografik görüntüler elde etmek için bir transdüser ile lezyona dik olarak serbest sıkıştırma uygulanır, ardından dekompresyon yapılır (59). Doku sertliği, monitörde kırmızı (yumuşak) ile yeşil (orta) ve mavi (sert) arasındaki renkler şeklinde görüntülenir, ancak bazı cihazlar renk skalasını ters olarak gösterebilir. Operatörün uyguladığı basıncın kalitesi, sayısal bir ölçek veya gerçek zamanlı sinüzoidal şekilli bir eğri ile monitörde gösterilir.

### Nitel değerlendirme: Strain Elastografi

Strain Elastografi genellikle, nodülün baskın renk desenine dayanarak 5'li puanlanan Rago kriterleri (Şekil 7) veya 4'lü puanlanan Asteria kriterleri (Şekil 8) kullanılarak değerlendirilir. Rago ölçeğinde 3 ve 4 ile Asteria ölçeğinde 2 ve 3 arasındaki kesim, iyi huylu ve habis nodülleri ayırt etmek için yaygın olarak kabul edilen değerlerdir.



Şekil 7. Tiroid nodüllerinde strain elastografinin değerlendirilmesinde 5'li puanlanan Rago kriterleri: 1 puan, tüm nodülde eşit esnekliği gösterir; 2 puan, nodülün büyük bir kısmında elastikiyet varlığını gösterir; 3 puan sadece nodülün periferal kısmında elastikiyet varlığını gösterir; 4 puan nodülde elastikiyet olmadığını gösterir ve 5 puan nodülde veya posterior gölgeleme gösteren alanda elastikiyet olmadığını gösterir (60).



Şekil 8. Tiroid nodüllerinde strain elastografinin değerlendirilmesinde 4'lü puanlanan Asteria kriterleri: 1 puan incelenen alanın tamamındaki esnekliğin varlığını; 2 puan incelenen alanın büyük bir kısmında esnekliğin varlığını; 3 puan incelenen alanın büyük bir kısmında esnekliğin kaybını ve 4 puan esnekliği olmayan nodülü gösterir (60).

#### **Yarı Kantitatif Değerlendirme: SR**

İkinci nesil strain elastografi cihazları ile SR (parankim-nodül veya kas-nodül SR [MNSR]) değerlendirilebilir. Nodülün bitişiğinde normal tiroid dokusu yoksa MNSR de kullanılabilir (54). SR yönteminde, uygulanan stres miktarını ölçmenin zorluğu nedeniyle elastikiyet değerleri verilmez (61).

#### **Karotis Arter Nabzı Kullanılarak Yapılan Gerinim Elastografisi**

Bu teknikte, sıkıştırma kaynağı karotis arter (CA) pulsasyonudur, operatör probu hareketsiz tutar. Sıkıştırma öncesi ve sonrası sinyaller izlenir ve gerinim görüntüleri

oluşturulur. Sertlik; tiroid sertlik indeksi (TSI) veya elastikiyet kontrast indeksi (ECI) olarak ifade edilir (60).

### **Yarı Kantitatif Değerlendirme: TSI**

Bu yaklaşımda hem tiroid hem de karotis arterin görüldüğü enine görüntülerde 2x2 mm'lik ROI kullanılır. Karotis arterin yakınındaki gerinim (en yüksek gerinim alanı) tiroid nodülü gerinimine (en düşük gerinim alanı) bölünür. Karşılaştırma sonucunda, sert nodüller yüksek indeks değeri verir (62).

### **Yarı Kantitatif Değerlendirme: ECI**

Bu yaklaşımda, bir gerinim osilasyon haritası elde edilmektedir. Sonrasında, bir matris yardımı ile ECI hesaplanır. Kötü huyu tiroid nodüllerinde yüksek kontrast görülürken, iyi huylu tiroid nodüllerinde kontrast yoktur veya düşük kontrast elde edilir (62,63).

### **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Strain Elastografisi Değerlendirmesi (VTI/ARFI)**

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) görüntüleme olarak bilinen bir yöntem ile odaklanmış US demetleri kullanılarak doku deformasyonu görüntülenebilir (Şekil 3C). Odaklanmış ARF pulsasyonlarının uygulanmasından önceki ve sonraki görüntüler, ilgili bölgedeki dokunun yer değiştirmesini (deformasyonun bir ölçüsü) değerlendirmek için kullanılır. ARF, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanır:

$$F = \frac{2\alpha I}{c}$$

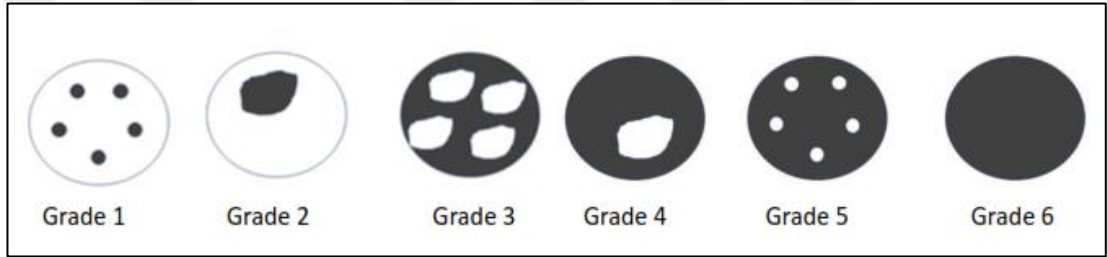
Burada F ARF,  $\alpha$  akustik emilim, I akustik demetin ortalama zamansal yoğunluğudur ve c ses hızıdır. Aynı transdüser hem kompresyon pulsasyonunu üretmek hem de neden olduğu doku yer değiştirmesini izlemek için kullanılır. Meydana gelen gerinim değişiklikleri monitörde gerinin tonlarında görüntülenir. Parlak tonlar görece yumuşak dokuyu ifade ederken daha koyu tonlar ise sert dokuyu gösterir (64,65).

### Nitel değerlendirme: Strain Elastografi

Xu ve ark. tarafından geliştirilen ve 6'lı puanlamanın kullanıldığı bir ölçek ile lezyonun ARFI görüntüleme baskın renk örüntüsü (şekil 9) değerlendirilmektedir. Malign nodüllerden benign nodülleri ayırt etmek için yaygın olarak 3 ve 4 arasındaki kesim kabul edilmektedir.

### Yarı Kantitatif Değerlendirme: Strain ratio (SR)

ARFI görüntüleme alan oranı, ARFI görüntüleme tiroid nodülü alanının geleneksel US'de saptanan alana bölünmesiyle elde edilir. Bu yaklaşım, tiroid kanserlerinin infiltratif sınırlara sahip olabileceği hipotezine dayanmaktadır [20].



Şekil 9. Tiroid nodüllerinde ARFI görüntüleme için kullanılan derecelendirme: Grade 1'de lezyon homojen olarak beyaz veya birkaç nokta benzeri siyah alanlar görüntülenir; Grade 2'de neredeyse tüm lezyon beyaz olarak görüntülenirken küçük büyüklükte siyah alan mevcuttur; Grade 3'te lezyondaki siyah ve beyaz alanlar hemen hemen eşit büyüklüktedir. Grade 4'te neredeyse tüm nodül siyah olarak görülürken küçük büyüklükte beyaz alan mevcuttur; Grade 5'te lezyonda birkaç nokta benzeri beyaz alan mevcuttur; Grade 6'da lezyon homojen olarak siyah görünür (58).

### Dinamik Yöntemler (Shear Dalga Yöntemi)

Dinamik ve yarı statik elastografi tekniklerinin hepsinde kuvvet karşısında doku hareketinden sağlanan veriler değerlendirilir. Dinamik sonoelastografi yöntemlerinin yarı statik yöntemlerden farkı dokuda kompresyon oluşturan kuvvetin kaynağı ve dokunun kompresyona oluşturduğu yanıtın ölçülme şeklidir. Dinamik sonoelastografi yöntemlerinde dokuya kompresyon yapan kuvvet, prob tarafından üretilen ARFI dalgalarıdır. Dinamik elastografi yönteminde ARFI dalgalarının üretiminde, probun çevirici elemanlarına tanısal ultrases demetlerinin üretimine göre çok daha yüksek voltaj uygulanmakta ve buna bağlı olarak çevirici elemanlarında ısı artışı gerçekleşmektedir. Bu durum, art arda gelen iki inceleme için yeni bir ARFI

üretilmesine imkan tanıyacak bir soğuma süresi (cooling time) kadar beklemeye neden olur (57). ARFI dalgaları tanısal US demetine göre dokudaki atenüasyonu 1014 kat daha fazladır. Bu durum, elastografi incelemesini, doku derinliğine inildikçe daha duyarlı hale getirerek zorlaştırmaktadır.

ARFI'ya yanıt olarak dokuda, shear wave dalgalarını meydana gelir. Dinamik yöntemlerde doku yanıtı olarak shear wave hızı değerlendirilir. Shear wave dalgaları ultrason dalgaları gibi mekanik dalgadır (66). Shear wave dalgaları; dokuya kompresyon sağlayan ARFI dalgalarına ve tanısal ultrases demetine dik horizontal planda yayılır. Shear wave dalgaları dokuda 1-10 m/sn hızla yayılır ve US cihazı tarafından hızı ölçülebilir. Ayrıca shear wave dalgaları yalnızca elastik ortamda yayılabilir. Shear wave hızına göre doku elastisiteleri; siyah-beyazdan oluşan skalada veya renk haritasında nitel olarak görselleştirilebilir.

### **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Tekniği**

ARFI, US probunun tanısal ses demetlerine ek olarak oluşturduğu milisaniyeden kısa süreli (0,03-0,4 msn), hedeflenen dokuya odaklanabilen ve bu doku alanında 1-20 µm gibi çok küçük ölçülerde yer değiştirme şeklinde dalgalanma oluşturan, yüksek enerjili akustik impulstur. Bu yer değiştirme şeklinde izlenen dalgalanmaya bağlı olarak dokuda shear dalgaları oluşur ve oluşan bu dalgalar, hızlı görüntüleme teknikleri kullanılarak tespit edilir (67,68). ARFI tekniğinde kalitatif ya da kantitatif inceleme yapılabilir. Kalitatif incelemede shear dalgalarının hızı ölçülmeksizin dokuda oluşan yer değiştirme hesaplanarak yapılır. Bu şekilde elde edilen verilerle yumuşak dokular parlak, sert dokular siyah olarak görüntülenir. Bu yöntem ARFI strain elastografi (VTI/ARFI) olarak adlandırılır, yukarıda açıklanmıştır. Kantitatif incelemede ise dokuda meydana gelen shear dalgaları 1x0,5 cm boyutlu ROI kullanılarak hız m/sn cinsinden ölçülür ve bulunan bu değer doku elastisitesinin kareköküne karşılık gelir. Bu yöntem ise point shear wave elastography (pSWE/VTQ) olarak adlandırılır, aşağıda açıklanmıştır.

### 2.2.2.2 Shear Wave Elastografi (SWE)

Dinamik yöntem olan SWE, yarı statik sonoelastografi tekniğine kıyasla daha maliyetlidir. Bu yöntemde kullanılan probdan üretilen ARFI, hedef dokuyu uyarır ve geleneksel US dalgalarına dik hareket eden bir shear vawe (SW) yani kayma dalgası oluşturur. SW'ler, doku tarafından hızla soğurulan parçacık yer değiştirmesinin enine bileşenleridir. Bu enine bileşen sayısal bir değer olarak izlenebilir ve ölçülebilir. Shear wave velocity (SWV), doku esnekliğinin shear dalgalarının yayılma hızı kullanılarak değerlendirilebildiği Young modülü ile yakından ilişkilidir (48,52). Aşağıda formülize edilmiştir:

$$E \approx 3\mu, \quad \mu = \rho c^2, \quad E = 3\rho c^2,$$

Bu denklemde E Young modülü,  $\mu$  kayma modülü,  $\rho$  doku yoğunluğu ve c SWV'dir. SWE, prob tarafından üretilen ARFI'ya bağlı olduğundan, operatörden bağımsız, tekrar üretilebilir ve kantitatifdir.

Shear wave dalgasının hızı doku sertliğinin göstergesidir ve doku sertliği arttıkça oluşan shear wave hızı ya da kPa da artar (69). SWE'de dokular elastisite sonuçları ile uyumlu olacak şekilde sert dokular kırmızı, yumuşak dokular mavi renkle kodlanarak haritalandırılır. SWE' kompresyon uygulayan kuvvet prob tarafından üretildiğinden kullanıcıya bağlı kısıtlama azalmıştır. Ancak uygulayıcı probu doku yüzeyine fazla bastırırsa yanlışlıkla yüksek shear wave hızı; prob ile doku yüzeyi arasında yeterli temas sağlanamazsa yanlışlıkla düşük shear dalga hızı ölçülebilir. SWE'de kistler sinyal defekti oluşturarak sinyalsiz kodlanır ve bu özellik yoğun içerikli kistleri belirgin hipoeoik lezyonlardan ayırt etmede faydalıdır (70-72).

SWE'nin shear-wave speed measurement (Transient Elastografi, point SWE) ve shear wave speed imaging (tek çekim SWE=VTIQ, spersonic imaging=gerçek zamanlı SWE) ana alt tipleri mevcuttur.

Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesi için iki yöntem kullanılabilir: point SWE (pSWE) ve 2 boyutlu (2-D) SWE teknikleri (Şekil 10).

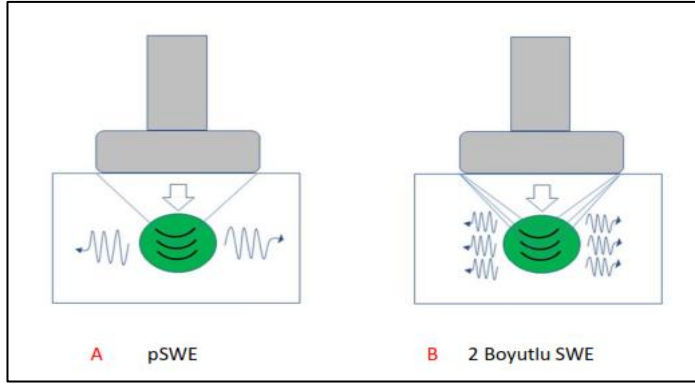
## **Transient Elastografi**

Ticari olarak temin edilen ilk SWE sistemi, karaciğerin değerlendirilmesi için 1D-TE sistemi FibroScan™ (Echosens, Paris, Fransa)'dır (73). Fibroscan™ probu, hem bir ultrason dönüştürücü hem de bir mekanik titreşim sağlayan aparat içeren tek parça cihazdır. 1D-TE, ultrason tabanlı bir teknik olmasına rağmen, doğrudan B modu görüntü kılavuzluğu olmadan kullanılır. Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve onaylanan tekniktir ve sıklıkla klinisyenler tarafından kullanılır.

Operatör, cilt yüzeyinin 2,5- 6,5 cm derinlikte bir karaciğer parankimine zaman alanlı ultrason kullanarak (düşük kaliteli bir görüntü oluşturmak için monte edilen farklı proksimal konumlarda zaman içinde birden fazla A modu çizgisine dayanarak) görüntüleme alanını seçer. Daha sonra mekanik titreşimli cihaz, doku boyunca yayılan kesme dalgaları oluşturmak için vücut yüzeyinde kontrollü bir titreşim uygular. Aynı prob daha sonra kayma dalgası hızını ölçmek için A-modu kullanır ve Young modülü E hesaplanır (74). Doğrulama kriterleri şöyle sıralanabilir: Tekrarlanan ölçümlerden en az 10 geçerli ölçüm yapılabilmesi, geçerli ölçüm sayısının toplam ölçüm sayısına oranının  $\geq 60\%$  olması, çeyrekler arası aralık (IQR) ölçümlerin değişkenliği, karaciğer sertliği ölçümlerinin medyan değerinin  $\geq 30$ 'undan daha az olması olarak sıralanabilir.

## **Point shear wave elastografi (Virtual Touch™ Quantification/VTQ/ARFI)**

pSWE tekniğinde sabit boyutlu bir ROI içindeki dokuyu mekanik olarak uyarıp lateral bir SW'yi indükleyerek lokal yer değiştirmeler yaratan kısa süreli (yaklaşık 262 mikrosaniye) ARFI kullanılır. Bu shear wave (SW)'lerin genliği çok küçük olmasına rağmen, yanal olarak konumlandırılmış US alıcıları ile tespit edilebilir ve zirve zamanı ölçülerek analiz edilebilir. Elastisite saniyede metre (m/sn) olarak ifade edilir. Bu teknikte renk haritası oluşturulmaz (Şekil 10) (75,76). Hasta ya da kullanıcı kaynaklı hareket ölçüm yapmayı engeller. Konveks prob ile 8 cm'ye ulaşan derinlikten ölçüm yapılabilir. Transient elastografiden (TE) farklı olarak pSWE, standart bir ultrason probu kullanılarak geleneksel bir ultrason makinesinde gerçekleştirilebilir.



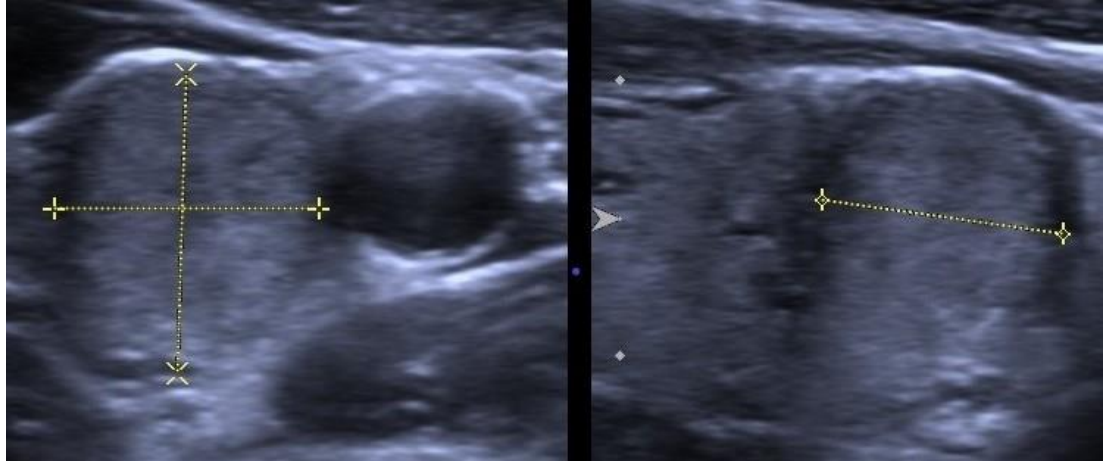
Şekil 10. Point shear-wave elastografi (pSWE) ve 2 boyutlu shear-wave elastografi (2-D SWE). pSWE’de, hedef dokudaki tek bir odağa ARF uygulanırken 2 boyutlu SWE’de gözlenen tüm alana ARFI uygulanır (60).

### **2-Boyutlu Shear-Wave Elastografi (2-D SWE)**

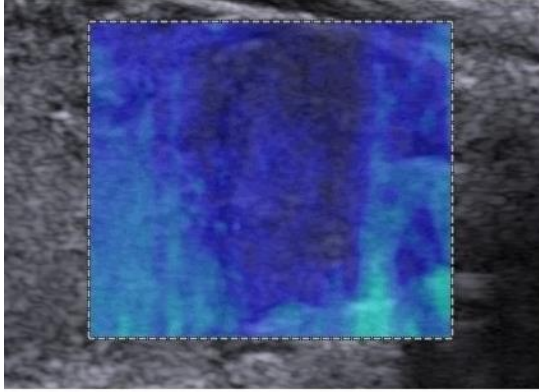
2-Boyutlu shear-wave elastografi (2D-SWE) incelemesinde incelenen alana pSWE incelemesinden daha büyük bir ROI yerleştirilir ve istendiğinde görüntü alanında yani ‘field of view’ (FOV)’de renk kodlu bir harita oluşturulabilir. Bu durumda, bir veya daha fazla ölçüm ROI’si bu FOV içine yerleştirilebilir (52,66). 2-D SWE, "tek çekim" tekniği veya "gerçek zamanlı" teknik kullanılarak gerçekleştirilebilir.

### **"Tek çekim" 2-D SWE Tekniği**

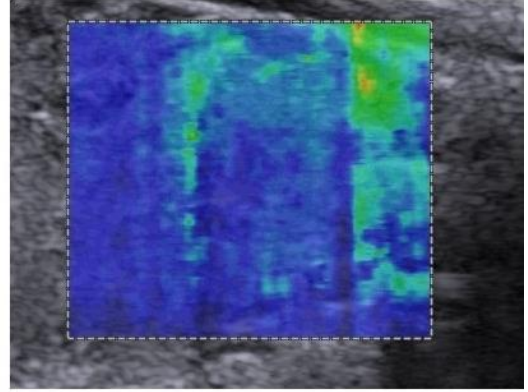
The Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification (VTIQ, Siemens Medical Systems, Mountain View, CA, ABD) sistemi; "one shot" 2-D SWE tekniğinin kullanıldığı temel sistemdir. VTIQ sistemi, “detection pulse” sayesinde ARFI çevresine yayılan bir dizi SWV’yi ölçmek için kullanılabilir. Görüntü, belirlenen FOV’da 700 milisaniye içinde (38 mm elastogram box genişliği ile) 256 ‘acquisition line’ı kapsayacak şekilde elde edilir. Bir görüntü elde edildikten sonra başka bir görüntü oluşturulmadan önce transdüserin soğuması için zaman gerekmektedir. “One shot” 2-D SWE Tekniği (VTIQ), PSWE ile karşılaştırıldığında; VTIQ, SWV dağılımının çeşitli renklerde 2 boyutlu görselleştirilmesi ve daha küçük SW ROI’leri oluşturulabilmesi nedeniyle tiroid nodüllerinde sertliğe ilişkin daha hassas bilgi sağlar. Bu yöntemde, hız haritasına ek olarak SWV yayılımının güvenilirliğini veya yeterliliğini değerlendirmek için; kalite haritası, zaman haritası ve yer değiştirme haritası da elde edilebilir (Şekil 11) (77,78).



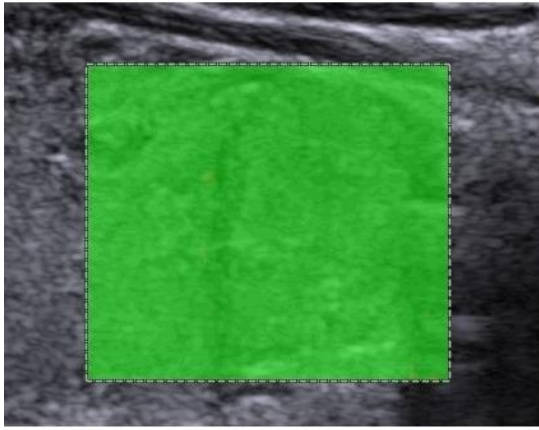
A



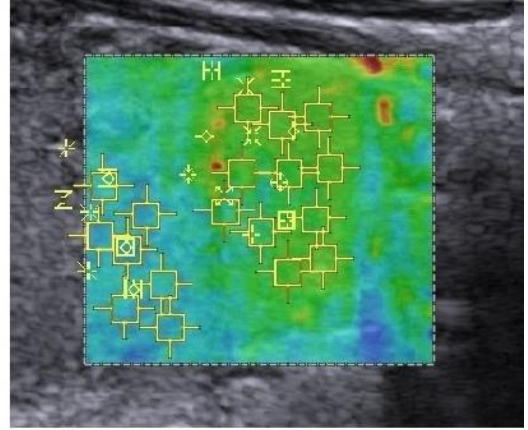
B



C



D



E

Şekil 11. 28 yaşında, patoloji sonucu tiroid papiller karsinomu olan kadın hastada Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sol lobta 10x11x9 mm boyutlarında, AP çapı artmış izoekoik, solid nodül izlenmektedir. SWE dört mod görüntüsünde: Yer değiştirme haritası (B), zaman haritası (C), kalite haritası (D) ve hız haritası (E) izlenmektedir. Hız haritasında; nodülün SWVmax değeri 3,85 m/sn, SWVmin değeri 3,03 m/sn olup nodülün sertliği m/sn cinsinden nicel olarak ölçümü görülmektedir.

2-D SWE tekniği, dokuların viskoelastik özelliklerini değerlendirmek için SW'ler kullanan Toshiba US sistemi (T-SWE, Toshiba Medical System, Tochigi, Japonya) kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Bu sistemde, SWE ekran haritaları "gerçek zamanlı" modda görüntülenebilir; bununla birlikte, nicel analiz için daha yüksek kalitedeki "tek çekim" modu seçilmektedir. Bu yöntemde elde edilen özgün yayılma haritası, dokudaki farklı noktalara SW'lerin varış süresini gösterir. "one shot" modu, operatörlerin "one shot"ların uygunluğunu daha iyi değerlendirmesine ve ROI'yi en iyi şekilde belirlemesine olanak tanıyacak şekilde tasarlanmıştır (79,80). Bizim çalışmamızda VTIQ tekniğinden faydalanılmıştır.

### **"Gerçek zamanlı" 2-D SWE Tekniği**

SuperSonic SWE (S-SWE; SuperSonic Imagine [SSI], Aix-en-Provence, Fransa), tekniğinde, titreşim kaynağı (dokuya kompresyon yapan ses dalgası) belirli bir doğrultuda süpersonik hızda hareket ederek bu hareket boyunca bir nokta üzerinden dokuya farklı derinliklere odaklanmış ARFI gönderilir ve dokuda shear dalgaları oluşturulur (22,81). Yumuşak dokuda; hem ARFI'nın yüksek hızda hareketi, hem de ARFI kaynağının bir doğrultuda süpersonik hareketi nedeniyle ortaya çıkan yer değiştirme alanı bir "Mach" konisi içinde sınırlandırılır. Titreşim kaynağı belirli bir doğrultuda süpersonik hızda hareketi ve ortaya çıkan kesme dalgaları, Eason ve ark. Tarafından geliştirilen teoriye göre Mach konisi boyunca yapıcı bir şekilde etki eder. Böylece iki yoğun düzlemsel kesme dalgası oluşur. Bu fenomen, süpersonik bir uçak, yüksek hızlı bir yatın ürettiği Kelvin gemi dalgası ve yüksek enerjili yüklü parçacık geçişinin neden olduğu Cherenkov etkisiyle oluşturulan "sonik patlamaya" benzer. Dolayısıyla Bercoff ve ark. (22,82) deneylerinde gözlemlenen fenomeni elastik Cherenkov etkisi (ECE) olarak adlandırmış ve süpersonik kesme görüntüleme (SSI) tekniğinin teorik temelini oluşturmuştur.

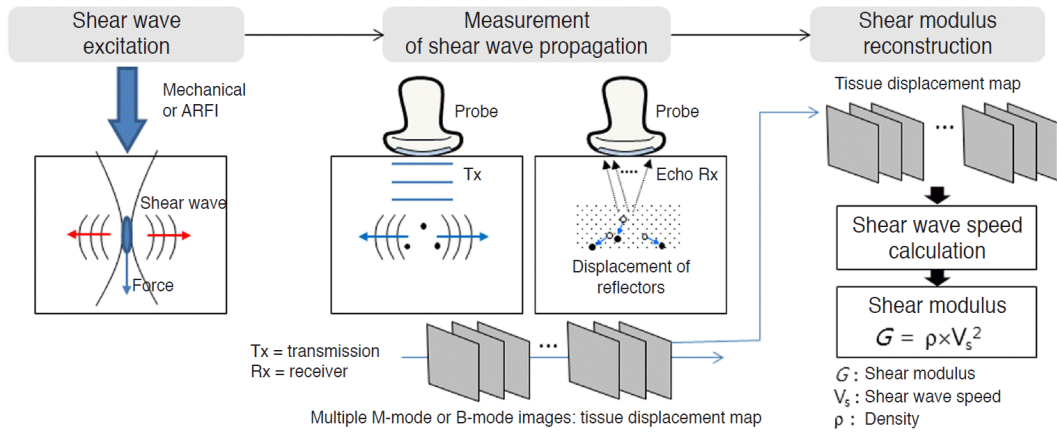
SSI tekniğinde, birbirine karışan kesme (shear) dalga cephesinin ilerlemesi bir ultra hızlı görüntüleme tekniği kullanılarak görüntülenir. Ayrıca, kayma dalgası hızı time-of-flight algoritması (81,83) kullanılarak ölçülür ve ilgili yumuşak dokuların elastik modülleri oluşturulur. Bu veriler kullanılarak doku esnekliği kantitatif olarak tahmin edilebilir. Bu yöntemle, ortalama sertlik (E<sub>mean</sub>), maksimum sertlik (E<sub>max</sub>) ve standart sapma dahil olmak üzere belirli bir ROI'nin sertliği, m/sn veya kPa olarak

ifade edilebilir. Ayrıca yumuşak doku mavi renkte, sert doku kırmızı renkte gösterilir (84,85).

The comb-push ultrasound shear elastography (CUSE; GE Healthcare, Wauwatosa, WI, ABD), çok sayıda eşzamanlı yanal aralıklı ARF demetinin, SW'lerin her iki yanal yönde hareket ettiği tam bir FOV oluşturmasına dayanan, son zamanlarda geliştirilmiş bir tekniktir. Bu yöntemde, derin alanlarda SW daha az soğurulur ve bu durum shear wave velocity (SWV) ölçümlerinin daha güvenilir ve doğru olmasını sağlar. Daha da önemlisi, SWV haritasının tam bir FOV rekonstrüksiyonu sadece 25 milisaniyede elde edilebilir. Bu özelliğinden dolayı, CUSE tiroid uygulamalarında önemli bir rol oynayabilir. Çünkü karotis pulsasyonundan (saniyede yaklaşık 1-2 atım) kaynaklanan parazit hızlı ölçüm ile önlenir (86,87).

Üç boyutlu (3D) SWE ise görece yeni bir teknolojidir. Yüksek çözünürlüklü 3-D SWE görüntüleri ile tüm lezyonlar ve çevresindeki dokunun 3-D esneklik haritası 3-D volümetrik prob kullanılarak elde edilebilir (52,88).

Shear dalga tabanlı elastografi süreci Şekil 12'de özetlenmiştir.



Şekil 12. Shear dalgası tabanlı elastografi sürecini gösteren diyagram. Doku üzerinde shear dalgasını indüklemek için hedef organa dik bir gerilim kuvveti uygulanır (mekanik ya da ARFI). Shear dalgasının hızı da dahil olmak üzere ilerleyen shear dalgası üzerindeki bilgi ve dokudaki yer değiştirme; yüksek kare hızına sahip Multiple M-mod ya da B-mod görüntüleri ile haritalandırma yapılır. Daha sonra elastik özellik; shear dalgasının yayılma hızı kullanılarak nicel olarak hesaplanır (89).

### 2.2.3 Sonoelastografinin Tiroid Bezi Hastalıklarında Klinik Kullanımı

Tiroid nodülleri, genel popülasyonda yaygın bir durumdur, B-modu US ile yetişkinlerin %67'sinde ve otopsi serilerinin ~%50'sinde bulunur (90-92). Tiroid kanserlerinin evresi yükseldikçe morbidite ve mortalite arttığından, malign olan tiroid nodüllerini erken tespit etmek ve kanser tipini belirlemek önemlidir. Tiroid nodüllerinin yüksek prevalansına rağmen, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile örneklenen nodüllerin sadece%4-8'inin malign olduğu bulunmuştur (90,93).

Her ne kadar İİAB tanı için altın standart olarak görülse de örneklerin %15-30'una kadar tanısız olmayan veya belirsiz sonuçlar vermesi gibi sınırlılıkları mevcuttur (90, 91, 94). Tekrarlayan İİAB, bu nodüllerin çoğunda kesin sonuçlar sağlamasına rağmen yine de başlangıçta tanısız olmayan sitolojiye sahip nodüllerin %9,9-50'sinde ve başlangıçta belirsiz sitolojiye sahip nodüllerin %38,5-43'ünde sonuç elde edilememiştir (79). Sonuç elde edilmeyen İİAB; teknik faktörlere bağlı yetersiz örneklemeden veya foliküler neoplazmin İİAB ile net karakterize edilememesinden kaynaklanmaktadır. Foliküler neoplazmin İİAB ile benign-malign ayrımının yapılamadığı kesimi toplam İİAB sonuçlarının %6,7'sine veya sonuçsuz İİAB sonuçlarının %22'sine karşılık gelmektedir (81). Foliküler neoplazilerin %15-30'u malign olup, total tiroidektomi gerektirir (90).

Tiroid ultrason elastografisi, B-mod US ve İİAB'ye tamamlayıcı bilgi sağlayan invaziv olmayan bir yöntemdir. Tiroid US elastografinin B-mod US ile kombine kullanımı, iyi huylu malign tiroid nodüllerini ayırt etmeyi ve gereksiz İİAB'lerin sayısını azaltmayı sağlar. Tiroid ultrason elastografi incelemesi; strain elastografi, point shear wave elastografi ve 2D SWE teknikleri kullanılarak yapılabilmektedir.

#### 2.2.3.1 Strain Elastografi Kısıtlılıkları

Manuel harici sıkıştırma operatöre bağlı farklılığa yol açar (61). Doku sertliğinin doğrusal olmayışı, yüksek sıkıştırma derecelerinde daha fazla sertlik ölçümü ile sonuçlanır (95). Hem benign hem de malign nodüller içindeki fibroz komponent sertliği artırabilir (95). Çapı 3 cm'den büyük tiroid nodülleri, strain görüntülemeye yeterince sıkıştırılamayabilir (61). Strain elastografide; sıvı hareketi katı bileşenin sertliğini yansıtmadığından, kistik bileşenlere sahip nodüllerde yeterli bilgi

sağlanamaz (96,97). Ultrason elastografisi, yoğun rim şeklinde kalsifikasyon gösteren nodüller üzerinde santrale yeterli düzeyde nüfuz edemeyeceği için değerlendirme sağlıklı yapılamaz (96). Ayrıca iyi huylu tiroid nodüllerindeki kaba kalsifikasyonlara bağlı artmış sertlik malignite lehine yanıltıcı ölçümlere yol açabilir (59). Derin yerleşimli nodüllerin ve çok yüzeysel yerleşimli nodüllerin değerlendirmesi sınırlıdır. İstmusta yerleşimli nodüller yanlışlıkla sert ölçülmeye meyillidir. Hasta hareketi, karotis pulsasyonu, solunuma bağlı hareket yanılgılara sebep olabilir. ROI seçimindeki standardizasyon eksiklikleri değerlendirmeleri güçleştirmektedir.

### 3.2.3.2 SWE Kısıtlılıkları

SWE, strain elastografiye göre daha az operatör bağımlı olmasına rağmen dokuya uygulanan dış basınç SW yayılımını etkileyebilir. Operatör hatası SWE incelemesinde görülen en yaygın artefakt kaynağıdır (98). Strain elastografide olduğu gibi çok yoğun makrokalsifikasyon ve rim şeklinde kalsifikasyon bulunduran nodüllerin değerlendirilmesi sağlıklı yapılamaz. Pretrakeal nodüllerin değerlendirilmesi basınç artefaktları nedeniyle yanlış değerlendirmelere ve incelemede güçlükler sebep olabilmektedir (99). Yüzeysel yerleşimli nodüllerde, yakın alan artefaktına; derin yerleşimli nodüllerde ise “ARFI puls decay fenomenine” bağlı olarak yanlış değerlendirmeler yapılabilmektedir (41,58). Kistik nodüller SWE’de sinyalsiz olarak izlenir. Bu durum yoğun içerikli kistleri belirgin hipoeoik nodüllerden ayırt etmede faydalı olabilir.

### 2.2.3.3 Sonoelastografi ve Güvenlik

Dokuda meydana gelen ısı artışı Termal indeks (TI), ses dalgasının dokuda olası kavitasyon oluşturması mekanik indeks (MI) olarak açıklanır. Bu kıstaslar US güvenilirliğini belirler. ARFI dalgalarının mekanik indeksi ( $1,0 < MI < 1,9$ ) güvenli aralıktadır ve erişkinlerde şimdiye kadar tespit edilmiş biyolojik bir etki bulunmamaktadır. ARFI dalgalarının fetüs üzerine etkisi ve güvenirliliği hakkında net bilgi mevcut değildir. Bu nedenle gebelerde kullanım endikasyonuna ALARA kriterlerine göre dikkatlice karar verilmelidir (100).

## 2.3 Tiroid Bezi ve Hastalıkları

### 2.3.1 Embriyoloji ve Histoloji

Embriyonik 20. günde, primitif farenksin ventral orta hattındaki endodermin bir bölümü tiroid bezi haline gelecek şekilde farklılaşmaya başlamaktadır. Sonrasında, bu primordiyal yapı ikinci faringeal ark seviyesinde solunum divertikülüne doğru uzanan bir divertikül oluşturmaktadır. Tiroid divertikülü, 24. günde hyoid kemiğin arkasından veya önünden geçip 50. günde matür tiroid bezi olarak şekillenmekte ve trakea önündeki son konumuna ulaşmaktadır. Tiroid bezinin son konumuna ulaşmasına aracılık eden divertikül genellikle kaybolursa da insanların yaklaşık %50'sinde orta hatta tiroid isthmusundan hyoid kemiğe uzanan değişken uzunluktaki piramidal lob olarak kalabilmektedir. Ayrıca divertikül, uzandığı bölgelerde dağınık hücre kalıntıları bırakabilmekte ve total tiroidektomi sonrası bile tiroid aktivitesinin devam etmesine neden olabilmektedir (101).

Normal tiroid gelişimi için gerekli olduğu belirtilen FGF10, FOXE1, HHEX, HOXA3, NKX2-1 VE PAX8 gibi birçok transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerin üretiminde sorumlu genlerde mutasyonlar veya bu genlerin etkilerini gösterdiği yollardaki sorunlar tiroid tümörlerinin oluşması ile ilişkilidir. Papiller tiroid karsinomunun gelişmesine yol açan TRK-PI3K-Akt yolağındaki anormallikler buna örnektir (102).

Oluşan ilk endokrin bezi olmasına rağmen, fetal tiroid 18-20. gebelik haftasına kadar tiroid hormonu üretmemektedir. Bu nedenle, gebeliğin ilk yarısı için fetus plasentayı geçen maternal tiroid hormonlarına bağımlı kalmaktadır. Bu maternal tiroid hormonu desteği, özellikle erken nörolojik gelişim için kritik öneme sahiptir (103).

Tiroid, bir kapsülle çevrili çok sayıda küre biçimindeki folikülden oluşmaktadır. Gebeliğin ikinci ayının başlangıcında, tiroid bezinde foliküller yapılar görülmeye başlamakta ve gebeliğin dördüncü ayının sonunda bu foliküllerin büyük bölümü oluşumunu tamamlamaktadır. Bir folikül, kolloid içeren bir boşluğu (foliküler lümen) çevreleyen tek sıra halindeki tiroid foliküler epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Kolloid, tiroid hormonlarının bağlanarak taşındığı büyük bir protein olan tiroglobulin için rezervuar görevi gören amorf bir sıvı maddedir. Her 20-40

folikül diğerlerinden bağ dokusu septa ile ayrılmaktadır. Genel olarak, tiroid hücrelerinin köken olarak monoklonal olduğuna inanılmasına rağmen, yeni kanıtlar tiroidin farklı kısımlarının, farklı malign potansiyele sahip farklı öncüllerden kaynaklanıyor olabileceğini göstermektedir. Foliküller arasında kalsitonin üreten parafoliküler hücreler C hücre grupları, kan damarları ve destekleyici bağ dokusu bulunmaktadır (101,104).

### **Anatomi**

Yetişkinlerde tiroid ağırlığı 20-30 g arasındadır ve yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve birkaç mm kalınlığında iki lobu bulunmaktadır. Bu iki lob orta hatta isthmus tarafından bağlanmaktadır. Tiroid bezi, sternokleidomastoid (SCM) kasların ön sınırları arasında, trakeanın önünde ve boynun ön üçgenindedir, C5-T1 vertebral seviyesinde yerleşimlidir. Tiroid bezinin anterior komşuluğunda sternotiroid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternokleidomastoid kaslarından oluşan “strap” kasları bulunur. Tiroidin isthmusu 2- 4. trakeal halkaları örtmektedir (101).

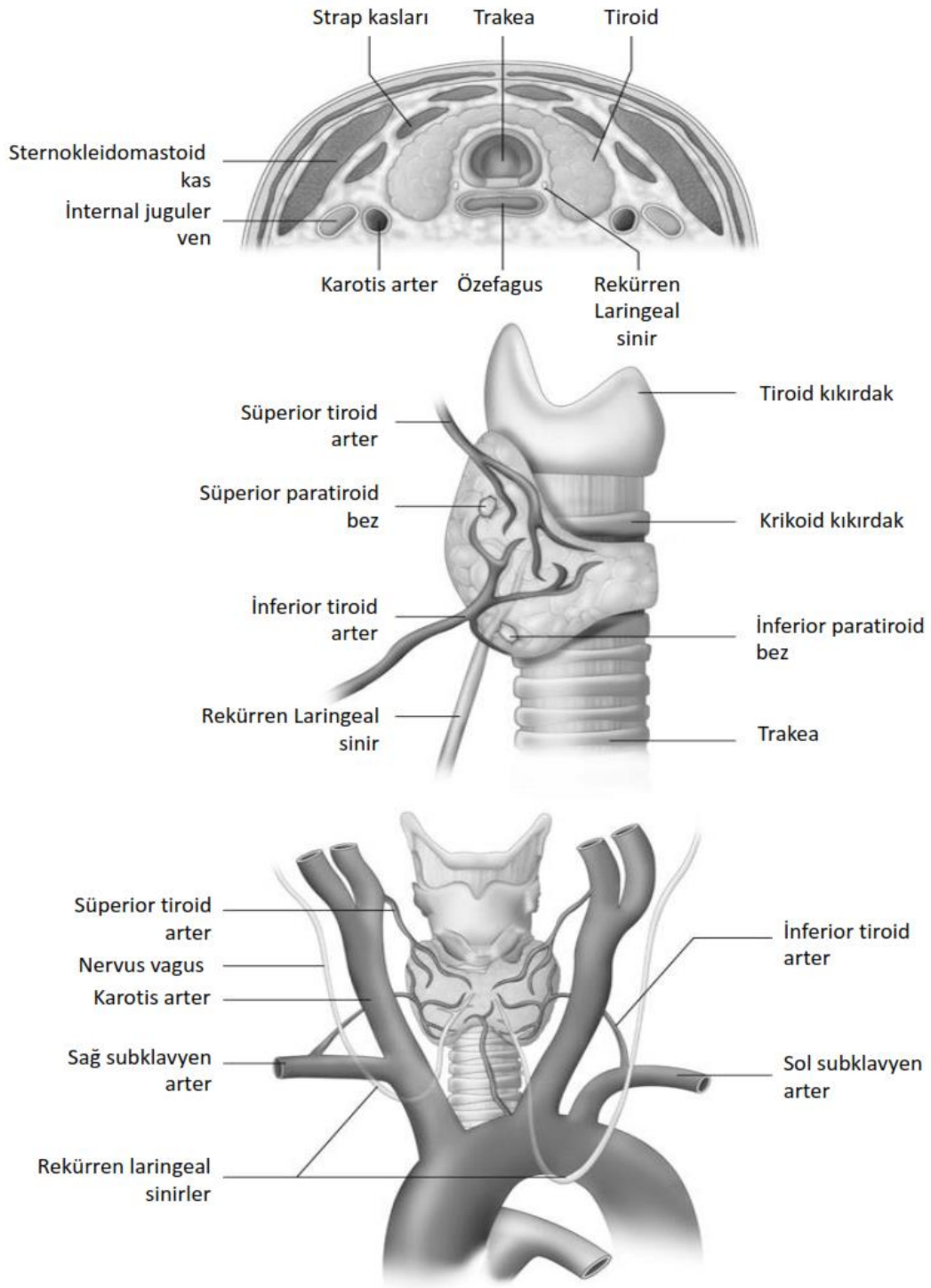
Yuvarlak yapıdaki trakea ile çok yakın anatomik ilişkisi nedeniyle, bezin posteriorundan kaynaklanan nodüllere genellikle muayene ile erişilemez ve bu nedenle sıklıkla rutin klinik muayenede atlanırlar. Klinik uygulamada, tiroid bezinin anatomik varyasyonları ile karşılaşmaktadır. En yaygın görülen varyasyonlardan biri, sadece bir lobun ve isthmusun bulunması ile karakterize olan tiroid hemigenezidir (105).

Fibröz kapsülü tiroid bezinin dış yüzeyini kaplamaktadır. Bu kapsül ile ilişkili bazı önemli yapılar bulunmaktadır. Paratiroid bezleri ve rekürren laringeal sinir gibi bu yapılar, tiroid cerrahisi açısından çok önemlidir. Bezin parankiminde gelişen nodüllerde de ayrıca kapsül veya psödokapsül bulunabilmektedir (105).

Bezin kanlanması her iki tarafta bulunan iki arter grubu ile sağlanmaktadır. Süperior tiroid arterler eksternal karotid arterlerden köken almakta olup süperior laringeal sinir eşliğinde tiroid bezinin üst bölümüne doğru inmektedir. İnférieur tiroid arter tiroservikal trunkusun dalıdır, rekürren laringeal sinire yakın seyredir. Bazen, tiroservikal trunkustan veya arkus aortadan ayrılan tiroidea ima arteri de tiroid bezinin kanlanmasını sağlayabilir.

Tiroid bezinin venöz drenajı üst, orta ve alt olmak üzere üç damarsal yapıdan oluşmaktadır. Süperior ve orta tiroid venleri internal juguler venlere bağlanmaktadır. İnférieur tiroidal venler ise trakeanın önünde anastamoz yaptıktan sonra brakiosefalik vene bağlanmaktadır (Şekil 13). Tiroid bezinin lenfatik drenajı, esas olarak santral kompartımanda bulunan derin servikal lenf düğümlerine olmaktadır. Paratrakeal lenf nodlarına da az bir miktarda drenaj olmaktadır (105).

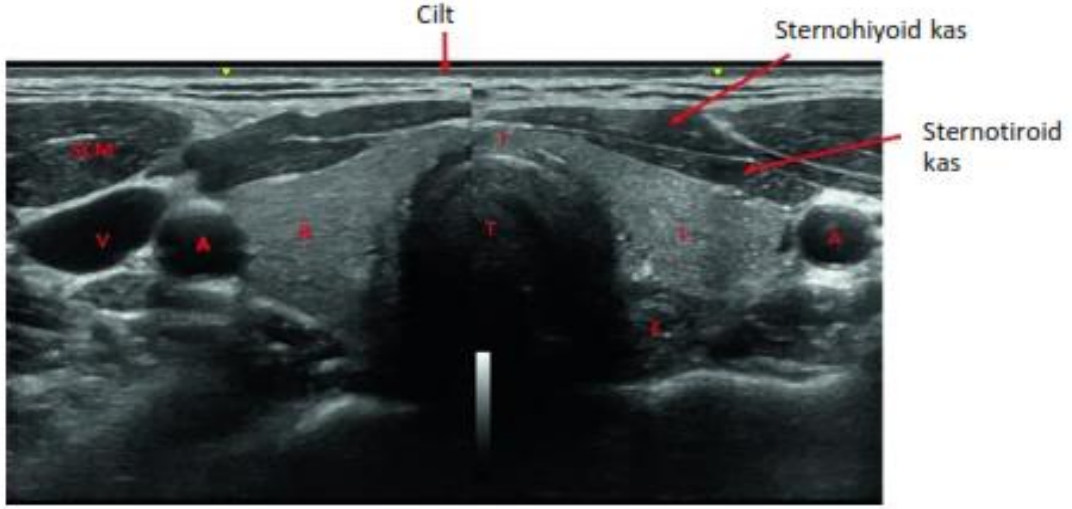




Şekil 13. Tiroid anatomisi; Kesitsel, lateral ve anterior (105).

Boyun alt bölgesinde yüzeysel olarak yerleşen tiroid bezi, US görüntülemeye hiperekojenik görünümlü ciltten ince, hipoekoik kas grupları ile ayrılır. Bu kaslar tiroid bezinin önünde bulunan içten dışa sırasıyla; sternohyoid sternotiroid ve

sternokleidomastoid kaslarıdır. Karotis arterler ve juguler venler tiroid bezinin lateralinde sonolüsent boşluklar olarak görüntülenir. Arka-yan duvarında longus kolli kası yer alır (Şekil 14) (11).



Şekil 14. Tiroid bezinin US görüntüsü. T: trakea, R: sağ tiroid lob, L: sol tiroid lob, I: isthmus, A: karotis arter, SCM sternokleidomastoid kas, E: özefagus, V: juguler ven (106).

### Fizyoloji

Tiroid bezi, metabolik hız, enerji tüketimi ve kalp ve beyin gibi organların fonksiyonu başta olmak üzere birçok aktivitenin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Tiroid bezindeki foliküler hücrelerden metabolizma ve büyüme üzerine etkili tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) ile parafoliküler hücrelerden kalsiyum metabolizmasında etkisi bulunan kalsitonin hormonu sekresyonu olmaktadır. Tiroid hormonu sentezi, hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) ve tiroid bezinin otheregölasyonu ile düzenlenmektedir. Tiroid hücreleri, yeterli miktarda tiroid hormonu sentezleyebilmek için, iyodu dolaşımdan çekmek, yoğunlaştırmak ve depolamak için karmaşık bir mekanizma geliştirmiştir. Özel bir transport sistemi olan sodyum-iyot simporter (NIS) sistemi, bu hücrelerin bazal membranında bulunmaktadır. Bu sistem ile hücrelerin içindeki iyot konsantrasyonu, serum iyot seviyesinin 20-40 katı olacak şekilde düzenlenmektedir (107).

İyot, tiroid hücrelerine alındıktan hemen sonra tiroid peroksidaz tarafından oksidasyon işlemiyle elementel iyoda dönüştürülür. Sonrasında, kolloid içerisinde

bulunan tiroglobulinin aminoasit dizisindeki tirozin kalıntılarına bağlanarak organifiye edilir. Tiroglobulin, foliküler hücreler tarafından üretilip ekzositoz ile kolloide salınan bir glikoproteindir. Elementel iyodun tirozine bağlandığı bölgeye bağlı olarak monoiyodotironin (MIT) veya diiyodotironin (DIT) oluşur. İki DIT'nin birleşmesi sonucu T4, Bir DIT ve bir MIT'nin birleşmesi sonucu ise T3 meydana gelir. Üretilen hormonlar, kolloid içerisinde tiroglobuline bağlı bir şekilde depolanmaktadır (108).

Dolaşımdaki T4 ve T3'ün %99'undan fazlası proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Bu hormonların %75'i T4 tiroid bağlayıcı globüline (TBG), %15'i tiroid bağlayıcı prealbümine (TBPA) ve %10'u albümine bağlıdır. Tiroid hormonları vücuttaki hemen hemen her hücreyi etkilemekte ve bu hücelere taşıyıcı sistemler ile alınmaktadır. Birçok hücre tipi kendine has tiroid hormonu taşıyıcı sistemine sahiptir. Ayrıca tiroid hormonlarının hücre içine alınmasını ve dönüştürülmesini sağlayan enzimler selenyuma ihtiyaç duymaktadır, bu nedenle selenyum eksikliği tiroid fonksiyonunda bozulmaya yol açmaktadır. T3, hücre fonksiyonunu düzenleyen temel hormondur. Nükleer tiroid reseptörlerine (TR) bağlanarak hedef genlerin çalışmasını düzenler (101).

### **2.3.2 Tiroid Bezinin Nodüler Hastalıkları**

#### **Epidemiyoloji**

Tiroid hormonu üretiminin önemli bir bileşeni olan iyotun tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Yetersiz iyot alımı ile birlikte sigara kullanımının guatr/nodül riskini daha fazla artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun yetersiz iyot alımı sorunu bulunmaktadır. İyotun yetersiz olduğu bölgelerde, iyot desteğinin guatr ve nodül prevalansını azalttığı saptanmıştır. Radyasyona maruz kalma da tiroid nodüllerinin gelişmesi ve artmış kanser riski ilişkilidir. Mesleki maruziyet en önemli kaynaklardan biridir. Ayrıca ailesel geçişli bazı sendromlar da tiroid malignitesi riskinde artış ile ilişkilidir. Hashimoto tiroiditi, akut tiroidit ve subakut tiroidit zemininde de tiroid nodülleri gelişebilir. Özellikle Hashimoto tiroiditi nedeniyle oluşan nodüllerde tiroid karsinomu ve B hücreli lenfoma riskinin yükseldiği belirtilmektedir (26,109).

Toplumlardaki nodüler tiroid hastalığı prevalansı, görüntüleme tekniklerindeki ilerleme nedeniyle zamanla artmıştır. Yüksek çözünürlüklü US kullanımından önce palpasyonla toplumun %4-7'sinde tiroid nodülleri saptanabilirken 1-3 mm boyutundaki nodülleri gösterebilen hassas US cihazlarının kullanılması ile nodül prevalansı %50-70'e yükselmiştir (109).

### **Diffüz Toksik Olmayan Guatr**

Diffüz toksik olmayan guatr (yaygın hiperplazi), parankimde herhangi bir lezyon veya fokal değişiklik olmadan tüm bezin boyutunda üniform artışı ile karakterize patolojik bir durumdur. Genellikle ciddi iyot eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve hipertiroidizm, hipotiroidizm, inflamasyon veya malignite ile ilişkisi bulunmamaktadır. Nüfusun %1-5'inde başka patolojiler ile bir arada bulunmaksızın görülmektedir (110).

### **Nodüler Guatr**

Nodüler guatr (kolloid guatr, toksik olmayan nodüler guatr, basit guatr), normal hücreler ve kolloid içeren ve bir veya birden fazla nodül içeren benign bir tiroid hastalığıdır. Genellikle iyot eksikliği ile ilişkilidir ve tüm tiroid lezyonlarının %60-75'ini oluşturmaktadır. US incelemede, iyi belirgin olarak ayırt edilebilen sınırlar ve hem nodül hem de tiroid bezinin kapsülü sağlam olması ile tanımlanmaktadır (111).

Erkeklerde ve fonksiyonel olmayan tiroid nodüllerinde daha fazla risk bulunmakla beraber, bu lezyonların %10-16 kadarında malignite gelişme riski bulunmaktadır (112)

### **Adenomlar**

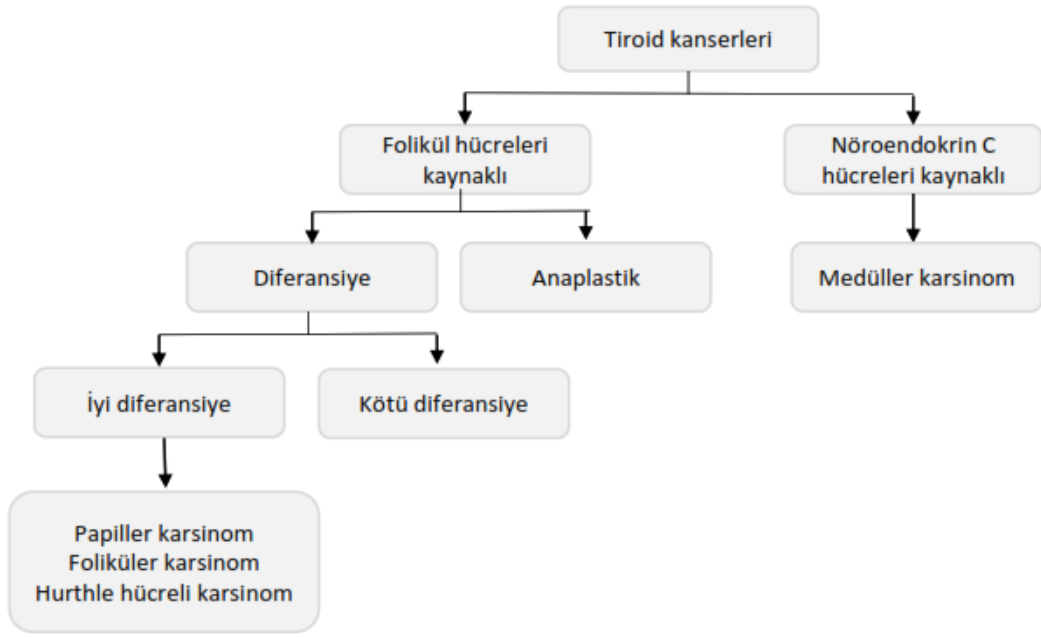
Adenomlar, tek bir öncü hücrede genetik anormallik nedeniyle meydana gelen proliferasyon sonucu gelişen lokal tiroid hiperplazisi ile karakterize iyi huylu tiroid tümörleridir. Toksik adenomlar (Plummer hastalığı) otonom (TSH'dan bağımsız) aşırı tiroid hormonu üretimi sonucu klinik tirotoksikoz semptomları ile birlikte görülmektedir (111).

Adenomlar tüm tiroid lezyonlarının %16-25'ini oluşturmaktadır. Genellikle tek bir nodül olarak saptanmakta olup çoklu lezyonlara nadir olarak rastlanmaktadır. Adenom tipleri sonografik olarak ayırt edilememektedir. Foliküler adenom, tiroid bezindeki tüm benign neoplazmların %85'inden fazlasını oluşturan benign kitlelerdir. Tiroid adenomları hızlı büyüme eğilimindedir, bu nedenle teşhis edildiklerinde 2-3 cm'den büyüktürler. Adenomlar kistik veya hemorajik değişiklikler veya kalsifikasyon ile dejenerasyona uğrayabilir. US'de ekojenitesi önemli ölçüde azalmış olarak görülen adenomları kolloid nodüllerden ve malign tümörlerden ayırmak genellikle zordur (111).

### **Karsinomlar**

Tiroid kanseri, tiroid bezinin foliküler veya C hücrelerinden gelişen malign bir tümördür. Tüm baş ve boyun malignitelerinin yaklaşık %1,5-2'sini ve tüm malign tümörlerin %1-4'ünü oluşturur. Tüm malignitelerin neden olduğu ölümlerin %0,3-1'i tiroid kanserlerine atfedilmektedir. Bu kanserler kadınlarda erkeklere göre 6 kat daha fazla görülmektedir. Tiroid kanseri insidansı 41-50 yaş grubunda en yüksektir. Genel olarak, tiroidin lateral loblarında yerleşen tümör, sıklıkla lobların alt bölümlerinde saptanmaktadır. Tiroid kanseri vakalarında görülen soliter lezyonlar genellikle 1-3 cm boyutlarındadır (113).

Birçok tiroid kanser türü bulunmaktadır (Şekil 15). Papiller kanser, tüm vakaların %55-75'ini oluşturmakta ve en yaygın tiroid kanseri türü olarak bilinmektedir. En agresif tip olan anaplastik tiroid kanseri, saptanan vakaların %14'ünden daha azını oluşturmaktadır. Foliküler ve medüller karsinomların tüm tiroid maligniteleri arasındaki sıklığı ise sırasıyla % 15-20 ve % 3-7'dir (113).



Şekil 15. Tiroid malignitelerinin sınıflandırılması.

### **Papiller Karsinom**

En yaygın görülen tiroid malignitesidir. Son zamanlarda tiroid kanseri insidansı ile birlikte papiller tiroid karsinomu insidansı da artmıştır. US ve sitolojide foliküler karsinoma göre daha kolay tanı konulabilmesinin bu durumun en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir. Ortalama görülme yaşı 45 olmakla beraber yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Radyasyona, nitrate ve bilinmeyen çevresel kirleticilere maruz kalma, obezite, uzun süreli kan TSH düzeyi yüksekliği ve Hashimoto tiroiditi en önemli risk faktörleridir (114).

Papiller karsinom en sık lenfatik yayılım ile servikal lenf nodlarına metastaz yapar. Nadiren uzak metastaz görülür. Bu karsinomlar %18-36 arasında lokal metastaz oranına sahiptir (113)

US incelemede, papiller karsinomlar %90 oranında hipoekoik nodül şeklinde görülmektedir. Genellikle soliter olsa da olguların %20'sinde multisentrik olarak saptanabilmektedir (113)

Papiller tiroid karsinomu en iyi prognoza sahip tiroid kanseridir. Tiroid dışına yayılım bulunmaması, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz bulunmaması, genç yaş, erkek cinsiyet, küçük tümör boyutu, düşük Ki-67 düzeyi ve BRAF geni

mutasyonunun bulunmaması iyi prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir (114).

### **Foliküler karsinom**

İyi diferansiye tiroid karsinomlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan foliküler tiroid karsinomu, 'Foliküler hücre farklılaşması ile meydana gelen ve papiller tiroid karsinomunun tanısal nükleer özelliklerinden yoksun malign epitelyal tümör' olarak tanımlanmaktadır. Hastanın yaşı, tümörün boyutu ve evresi, radyoyot tedavisine yanıt verme durumu ve cerrahinin başarısı foliküler tiroid karsinomunun prognostik faktörleri arasındadır. Minimal invazif ve belirgin invaziv olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Minimal invaziv karsinomlar belirgin invaziv karsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir. Foliküler karsinomların lokal metastaz olasılığı %7-17 arasında değişmektedir (114).

Bu nodüller, tiroid sintigrafisinde soğuk nodül olarak görüntülenmektedir. Genellikle hematojen yolla yayılım göstermekte olup lenfatik yayılım nadirdir. En sık metastaz yaptığı organlar kemik, akciğer, beyin ve karaciğerdir (115).

### **Medüller Karsinom**

Tüm tiroid kanserlerinin %3-7'sini oluşturan medüller tiroid karsinomu nispeten nadirdir. Diferansiye tiroid kanserlerinin aksine parafoliküler nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır. RET proto-onkogenindeki mutasyon nedeniyle sporadik (vakaların %75'inde) veya kalıtsal bir formda (çoklu endokrin neoplazi tip 2, MEN2) ortaya çıkabilmektedir. Çoğu tiroid kanseri gibi, medüller tiroid karsinomu da genellikle yaşamın dördüncü veya altıncı dekadındaki hastalarda soliter tiroid nodülü olarak ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla metastaz yaptığı için boyunda saptanan lenfadenopati genellikle ilk belirtidir. Tiroid nodülü ile birlikte flushing ve ishal yaygın metastatik hastalığı düşündürmektedir (114).

### **Anaplastik Karsinom**

Anaplastik tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin %1,7-2'sini oluşturan nadir ve ölümcül bir tiroid kanseri olarak bilinmektedir. Genellikle altıncı veya yedinci

dekada görülmektedir ve ortalama 5 aylık sağkalım süresine sahiptir. Tanıdan 1 yıl sonra hastaların %20'sinden azı hayatta kalmaktadır (116).

Anaplastik tiroid kanserinin yaklaşık %80'i, muhtemelen tanı konulmamış iyi diferansiye tiroid kanseri bulunan uzun süreli guatr hastalarında görülmektedir. Çoğu durumda, hızla genişleyen boyun kitlesi ve boyun ağrısı, disfaji, nefes darlığı ve ses kısıklığı gibi lokal semptomlarla kendini göstermektedir. Tanı anında çoğunlukla lenf nodu tutulumu ve akciğer metastazı mevcuttur (117).

### **Primer Tiroid Lenfoması**

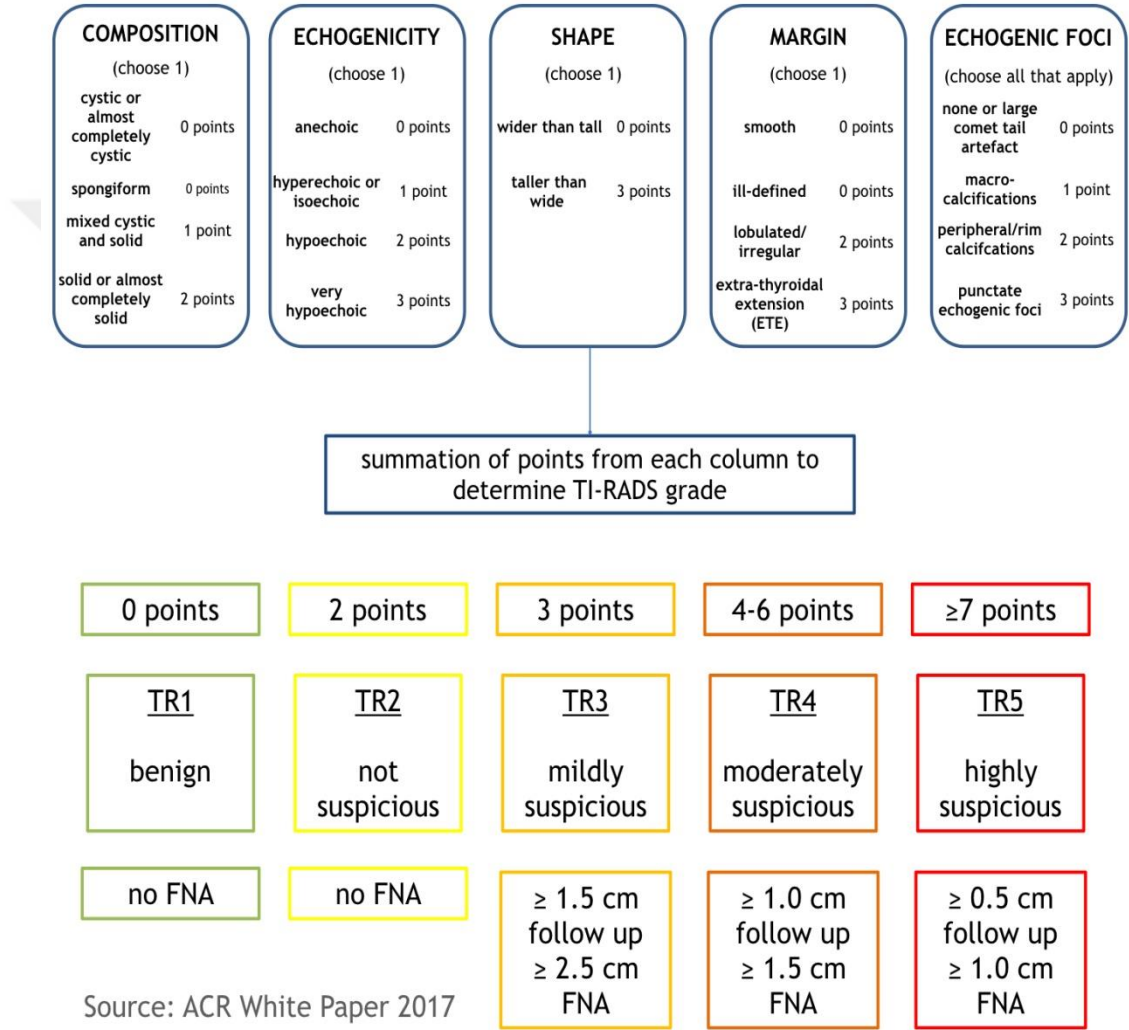
Tipik olarak, 6-7. dekadlarda rastlanan bir hastalıktır. Hastaların çoğu kadındır. Genellikle yakın zamanda büyüyen ağrısız kitle ile kendini göstermektedir. Çoğunlukla, tanımlanmış tek risk faktörü olan Hashimoto tiroiditi eşlik ettiğinden ameliyat öncesi sitolojik incelemede birbirleriyle karıştırılabilmektedirler (118)

## 2.4 Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)

Tiroid ultrasonografi (US) görüntülerini yorumlayan radyologlar, sıklıkla, son derece yaygın ve büyük oranda benign olan nodüllerin nasıl rapor edileceği konusunda ikilemele karşı karşıya kalmaktadır (119). Diğer meslek kuruluşları ve araştırmacıların hazırladığı risk kategorisi sistemlerine benzer olarak, Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TI-RADS), uygulayıcıların hasta yönetimini belirlemesi için uygulaması kolay bir yöntem sunmayı amaçlamaktadır (120). Bu sistemin, uygulamalar arasındaki tutarlılığı artıracığına ve kanıta dayalı ortak uzman görüşünü içeren kılavuzların uygulanması ile hastaların daha fazla fayda göreceğine inanılmaktadır.

ACR TI-RADS; nodülün ultrasonografik olarak içeriği, ekojenitesi, şekli, marjini ve ekojenik odak içerip içermemesi bakımından 5 ana parametrede değerlendirilmesi üzerine kurulmuş olup her bir parametreye 0-3 arasında puan verilerek nodülün toplam puanı üzerinden kategorisi belirlenir (Şekil 1). İlk dört parametredeki bulguların her birine, ayırıcı özelliklerine göre tek bir puan verilirken, “ekojenik odaklar” parametresinde birden fazla özellik bir arada bulunabilmektedir ve her birine ayrı ayrı puan verebilmektedir. Nodüle verilen toplam puan kullanılarak TI-RADS skoru bulunur. TI-RADS skoru TI-RADS 1 (kategori 1)’den TI-RADS 5 (kategori 5)’e doğru malignite riski giderek artan 5 seviyeden oluşmaktadır. Nodülün maksimum çapı da göz önünde bulundurularak, TI-RADS kategorisine göre İİAB, US inceleme ile takip veya ek bir işlem yapmama gibi kararlar alınabilmektedir. Amerikan Tiroid Derneği ve Kore Tiroid Radyolojisi Derneği gibi profesyonel grupların hazırladığı yönergelerde olduğu gibi, US bulgularına göre saptanan malignite olasılığı arttıkça İİAB yapılmasını tavsiye etme ihtimali de artmaktadır (121,122). Hafif ve orta derecede şüpheli nodüller (Kategori 3 ve Kategori 4) için kabul edilen eşik boyut büyüklüğü diğer sistemlere göre daha yüksek olarak belirlendiğinden ACR TI-RADS’ın kullanılması benign nodüllerden biyopsi alınması olasılığını azaltacaktır. Bununla birlikte, kaçınılmaz olarak, malign nodüllerden daha az biyopsi alınması ihtimali meydana gelecektir. Bu nedenle, ACR TI-RADS’de İİAB için boyut kriterlerini karşılamayan bazı nodüllerin takibi önerilmektedir (Şekil 16).

Nodül özelliklerini belirleme ve ölçümün her ikisi de kaçınılmaz olarak gözlemciler arası varyasyondan etkilenmektedir. Bu noktada, nodüllerin statik ve/veya dinamik görüntülerde saptanması ve sınıflandırılması için görüntüleme protokolleri önem kazanmaktadır. Son olarak, inceleme sonundaki raporlama yeterli olmalı ve hasta ya da sevk eden doktorun tercihleri, önceki biyopsiler, nodülün büyüme derecesi ve lenfadenopati gibi durumlar hesaba katılarak yapılmalıdır (120).



Şekil 16. ACR TI-RADS 2017 teknik inceleme şablonu

### Tarama Protokolü ve Puanlama

ACR TI-RADS'da en yüksek puan toplamına sahip en fazla dört tiroid nodülünün sistematik olarak rapor edilmesi önerilmektedir. Hastanın ilk US incelemesinde tüm

bez 1 veya 2 dakika taranmalıdır. Daha sonra radyoloji uzmanı, biyopsi veya takip gerektirdiği bildirilebilecek en fazla dört nodülü raporunda belirtilmelidir.

Tüm sonogramlarda olduğu gibi, derinlik, kazanç, yakınlaştırma, fokal zon, frekans, pre ve postprocessing, dinamik aralık, çerçeve ortalaması, birleştirme ve diğer parametreler optimize edilmelidir. Ayrıca gerçek zamanlı görüntülerin, özellikle tarama düzlemi nodülü geçerken daha az dikkat çekebilen comet-tail artefaktları olmak üzere bazı bulguları incelemek için çok yararlı olmaktadır.

Hastaya ilk kez US yapılıyorsa, 4'e kadar olan her nodülün bezdeki yeri diyagram üzerinde işaretlenerek klinisyen tarafından değerlendirmeği ve takip incelemeyi kolaylaştırılabilir. Ultrasonografi takip için yapılıyorsa ve kayıtlar mevcut ise nodüllerin daha önce değerlendirilip değerlendirilmediğini belirlemek için önceki görüntüleri ve raporları incelemelidir. Bu nodüllerin hepsi mevcut taramada yeniden tam bir değerlendirmeyi gerektirmeyecektir, ancak yeni değerlendirmede nereye bakılacağını bilmek için yardımcı olacaktır. Ayrıca, önceki raporlama ACR TI-RADS kullanılarak bildirildiyse, nodüller önceki rapordaki şekliyle numaralandırılmalıdır. Tutarlılığı korumak için, daha önce bildirilmiş bir nodül artık mevcut olmasa bile bu uygulama yapılmalıdır. Örneğin, dört nodülden biri kaybolduysa, dördüncü nodül hala görüntülerde ve raporda 4 numara olarak gösterilmelidir.

### **Özellik Belirleme: Doğruluğu ve Tutarlılığı Artırma**

Daha önce belirtildiği gibi, beş ana parametre ACR TI-RADS'ın esasını oluşturur ve bu nedenle parametreler belirlenirken olabildiğince objektif olmak önemlidir. Bazı özellikleri belirlemek daha basittir. Örneğin, bir nodülün hiperekoik veya hipoekoik olup olmadığına karar vermek genellikle zor değildir, ancak hipoekoik nodülü belirgin hipoekoik nodüllerden ayırt etmek daha karmaşık olabilir.

### **İç Yapı**

ACR TI-RADS'de spongiform olarak sınıflandırılan nodüller, diğer özelliklerinin belirlenmesine gereksinim olmaksızın benign olarak kabul edilirler, başka bir takibe gerek kalmaz. Çoğu araştırmacı, spongiform görüntünün ıslak bir süngerdeki sıvı

dolu alanlara benzeyen çok küçük kistlerin varlığını işaret ettiğini kabul etmektedir, ancak nodülün ne kadarının bu görünüme sahip olması gerektiğine dair tartışma bulunmaktadır (123,124). ACR tiroid klavuzuna göre, nodülün hacminin en az %50'si küçük kistler ile kaplı olmalıdır (125). Bu tespiti gözlem yoluyla yapmak mümkün olmalıdır; kistik bileşenler %50'den az yer kaplıyorsa, nodül spongiform olarak değerlendirilmemelidir. Ek olarak, genellikle tanınması kolay olan periferik kalsifikasyon veya makrokalsifikasyon gibi diğer özelliklerin varlığında, nodül spongiform olarak kabul edilmemelidir. Bununla birlikte, çok küçük kistlerin arka duvarlarının oluşturduğu küçük ekojenik odaklar ekojenik foci olarak yanlış yorumlanmamalıdır. Yapısının değerlendirilmesini engelleyen posterior akustik gölgelenme oluşturan kalsifikasyonlara sahip nodüllerin solid olduğu varsayılır ve bu nedenle kompozisyon için 2 puan verilir.

Solid nodülleri, semi-solid nodüllerden ayırmak pratikte zor olabilir. Spongiform nodüllerin aksine, ACR TI-RADS, gözlemcinin solid bir nodülün yüzdesini tahmin etmesini gerektirmez, çünkü bu değerlendirme genellikle oldukça öznedir ve solid bileşenin özelliklerinden daha az önemlidir (125). Bununla birlikte, genel bir ilke olarak, toplam hacmin yaklaşık %5'inden fazlasını işgal etmeyen küçük kistik bileşenler içeren nodüller solid olarak sınıflandırılmalıdır.

Çok az solid bileşen içeren ve bu nedenle semi-solid olarak kategorize edilen nodüller için solid bileşenin görünümü hasta yönetiminin belirlenmesine yardımcı olabilir. Örneğin, punktat ekojenik fokus (PEF) veya makro veya periferik kalsifikasyon varlığı malignite şüphesini artırır (126,127). Tamamı solid görümlü nodüller için de geçerli olan bu ve diğer şüpheli özellikler, semi-solid nodüllerin puan skorunu artırır. Ek olarak, nodülün katı bileşeninin boyutu değil, nodülün tüm kitlesinin maksimum boyutu yapılacak öneriyi belirlemektedir. Solid bileşen, belirli bir TI-RADS seviyesi için belirtilen boyut sınırının altında olsa bile nodülün genel boyutu eşğin üstünde ise, İİAB yapılması önerilmelidir. İİAB uygulanmasına olanak vermeyecek kadar küçük boyutta şüpheli solid dokuya sahip nodüllerde maligniteyi atlama riski göz önünde bulundurularak US takibi yapılmalıdır. Solid bileşenin yerleşimi ve şekli de dahil olmak üzere diğer özellikleri de dikkate alınmalıdır. Yerleşim, solid içeriğin tüm nodüle göre yerini ve simetrisini ifade eder. İzole,

kitlesel ve sıvıya doğru çıkıntı yapan mural nodüller daha şüphelidir. Şekil solid bileşen ile bitişikteki sıvının birleştiği ara yüzü ifade eder. Solid nodüllerde olduğu gibi, bu ara yüzde lobülasyon şüpheli bir bulgudur. Tersine, nodülün çevresine nispeten eşit olarak dağılmış (homojen yerleşimli solid komponent) ve pürüzsüz şekilli (solid komponent ile bitişikteki sıvının birleştiği ara yüz) solid komponentte malignite riski daha düşüktür. Bazı yayınlar, solid mural bileşen ve kist duvarının birleşim yerine dikkat çekip dar açının daha endişe verici olduğunu belirtmektedir(128, 129). Solid komponent yerleşimi ve şekli nodülün toplam puanına katkıda bulunmaz, ancak katı bileşen bu şüpheli özelliklerden herhangi birini sergiliyorsa, nodül biyopsi kriterlerini karşılamıyor olsa bile bazen İİAB önerilmektedir. Renkli veya power doppler görüntüleme kan akımı varlığı, solid bileşenin malign olduğunu güvenilir bir şekilde göstermez, ayrıca kan akımının yokluğu da lezyonun iyi huylu olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte, vaskülarite görüldüğünde, solid içerikte pıhtılaşmış kan, debris veya nekrotik doku yerine canlı doku bulunduğunu gösterir.

### **Ekojenite**

Nodül çevresindeki tiroid parenkimini referans olarak alınması ile ekojenitenin belirlenmesi genellikle basittir. Bununla birlikte, göreceli reflektivite, özellikle kazanç (gain), transmit frekansı, kompresyon ve pre-postprocessing gibi tarama parametrelerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Şüpheli görüldüğünde ekojeniteyi birden fazla kesit düzleminde değerlendirmek yararlıdır. Gerçek zamanlı görüntüler şüpheli nodüllerin değerlendirilmesinde değerlidir. Hiperekoik ve izoekoik nodüllerin her ikisi de ACR TI-RADS'de 1 puan aldığından, bunları ayırt etmek çok önemli değildir. Bununla birlikte, ikincisi için 1 ek puan verildiğinden hipoekoik ve belirgin hipoekoik nodülleri ayırmak önemlidir. Her görüntüde mutlaka bulunması gereken ön boyun kaslarından daha az reflektif olan nodüller belirgin hipoekoik olarak sınıflandırılmıştır. Burada da tarama parametreleri kritik bir rol oynadığından farklı kazanç (gain) ayarları kullanarak farklı görüntüler elde etmek yararlı olabilir. Bu yaklaşım, belirgin derecede hipoekoik nodülleri taklit eden tamamen anekoik kistlerin tanımlanmasını da kolaylaştırabilir. Aksine, tamamı hipoekoik bir nodülün içinde doppler bakıda kan akımı varlığı, bu lezyonun solid bir

nodül olduğunun kanıtıdır. Yoğun kalsifikasyon nedeniyle nodülün ekojenitesi belirlenemiyorsa, en az izoekoik veya hiperekoik olduğu varsayılır ve bu kategori için 1 puan verilir.

### **Şekil**

Ekojenite gibi, bir nodülün şeklini (eni boyundan daha büyük veya boyu eninden daha büyük) tanımlamak nadiren zordur. “Tallness” bir nodülün anterior-posterior boyutunu ve “width” aksiyal görüntüdeki transvers boyutunu ifade eder. Bir nodülün boyunun eninden daha uzun olup olmadığını belirlemek için uygulayıcının göz kararı genellikle yeterlidir. Amaç, nodülün önden arkaya doğru daha fazla büyüyüp büyümediğini tespit etmektir, anterior-posterior boyutu büyük olması nodülün doku düzlemlerini bozduğunu ve bu nedenle şüpheli olduğunu gösterir (130). Kesitsel olarak tamamen yuvarlak görünen nodüllerin teknik olarak “taller” veya “wider” olmadığını belirtmek gerekir. Bu durumda, nodülün “wider” veya “taller olmayan” olarak raporlanması kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Nadiren, bir nodül bu düzlemde eğik olarak görünebilir. Bu durumda, nodülü sagittal görüntüde tekrar değerlendirmek gerekebilir.

### **Marjin**

Bitişik intra veya ekstratiroidal doku ile birleşim yerinin özelliği olarak tanımlanan bir nodülün marjini, en iyi, US demetine dik olan ön sınırı boyunca değerlendirilebilir. Bu alan, nodülün dönüştürücüye en yakın kısmını göstermek için yapılan derinlik ayarı ile daha kolay taranır. Düzgün marjin, düz ve kademeli olarak eğim gösteren birleşim yeri (interface) ile karakterizedir. Nodülün solid bileşeninin çevreleyen dokuya lobulasyonu, angulasyonu veya indentasyonu mevcutsa, marjin lobüle veya düzensiz olarak sınıflandırılmalıdır. Her ikisi için de 2 puan verildiğinden, lobüle ve düzensiz marjini ayırt etmek önemli değildir. Ekstratiroidal uzanma, bitişik yapılara kesin invazyonu gösterir ve bu özellik için 3 puan verilir. Malignite için patognomonik olan bu görünüm, sadece tiroid bezinin sınırında lobülasyon (şişkinlik) yapan nodüller için kaydedilmemelidir. Bu görünüm çevre dokuya yanlışlıkla invazyon olarak değerlendirilmemelidir. Gerçek zamanlı US görüntülerinde, transdüser hareket etse bile nodül sınırları sabit gibi kalıyorsa veya

nodülün çevre dokuya düzensiz uzanımları mevcut ise nodülün yumuşak dokulara invazyonunu olarak yorumlanabilir. Nodülün sınırı açıkça tasvir edilmiyorsa, ill definess (kötü tanımlanmış) olarak kategorize edilir ve ayırıcı bir özellik olmadığından marjin için 0 puan verilir.

### **Ekojenik Odaklar (Echogenic Foci)**

Makrokalsifikasyon ve periferik kalsifikasyon, genellikle, bir dereceye kadar akustik gölgelenme gösterdikleri için teşhis açısından nadiren sorun yaratır. Bununla birlikte, papiller kanserlerde saptanan psammoma cisimciklerinin görüntüsü olabilen punktat ekojenik fokusu (PEF) tanımlamak daha zordur. Hatalı olarak birçok PEF olarak yorumlanan ekojenitler ise psammoma cisimciklerinin değil, çok küçük kistlerin arka duvarlarının görüntüsüdür. Ek olarak, bazen normal veya benign tiroid dokusundaki benekli patern, PEF olarak yanlış yorumlanmaması gereken çok küçük parlak noktalar içerebilir (Şekil 17). Bu nedenle, bu yapılar, bitişikteki tiroid dokusunda değil, sadece nodül içinde göründüklerinde rapor edilmelidir. Bu sorun, şüpheli doku ve bitişik parankim çok dikkatli bir şekilde incelenerek önlenebilir. Her iki dokuda da beneklenme mevcut ise bu görüntü, muhtemelen ACR TI-RADS sınıflandırmasına dahil edilmesi gerekli olan PEF değildir. Tek istisna, papiller karsinomun yaygın sklerozan varyantıdır (131).



Şekil 17. Normal veya malign olmayan dokunun Speckle (benek) paternini temsil eden çok küçük parlak noktalar (ok). Punktat ekojenik odak ile karıştırılmamalıdır.

ACR TI-RADS ile küçük ve büyük comet-tail artefaktlar arasında ayırım yapılır. 1 mm'den büyük ve V şeklinde olan comet-tail artefaktlar kolloid ile ilişkilidir ve nodüllerin kistik bileşeninde saptandığında güvenilir benignite belirtisidir. Öte yandan, küçük comet-tail artefaktlar PEF olarak değerlendirilmeli ve bu nedenle hipoekoik solid doku içerisinde saptandığında 3 puan verilmelidir (132). Bir nodülde her iki tip artefakt bir arada bulunuyorsa, daha şüpheli olan görüntü, kaç puan verileceğini belirler. Esas ilke, comet-tail artefaktların varlığının, bir nodülün benign olduğu sonucuna varmak için tek gerekçe olmaması gerektiridir.

Farklı echogenic foci tipleri mevcut olduğunda, bu kategorinin toplam puanını belirlemede her bir tip için verilen puanlar toplanır. Örneğin, hem periferik kalsifikasyon hem de makrokalsifikasyon içeren bir nodüle bu kategori için 3 puan verilir (makro kalsifikasyonlar için 1 puan ve periferik kalsifikasyonlar için 2 puan). Bu, en yüksek puana sahip tek bir bulgunun söz konusu kategorinin puanını belirlemek için kullanıldığı diğer kategorilerden farklıdır (120).

#### **2.4.1 Nodüllerin Ölçülmesi: Hataların Azaltılması**

ACR TI-RADS uygulanırken bir nodülün en uzun ekseninin, enine (aksiyal) görüntüde en uzun eksene dik en büyük boyutunun ve sagittal görüntüdeki en büyük kraniokaudal boyutunun ölçülmesi önerilmektedir. Bu değerlerin elde edilmesi için kullanılan yapılar genellikle ses demetine paralel veya dikey uzanmaktadır. Ancak nodül eğik olarak duruyorsa US demetine göre açılı olacaktır. Her durumda, nodüldeki büyümeyi değerlendirmek için önceki incelemelerde kullanılan teknik aynen kullanılmalıdır (doğrusal ölçüm veya hacim ölçümü).

Uygulayıcılar, takip incelemelerinde tutarlılığı arttırmak, hangi nodüllerin takibinin devam edeceğini belirlemek ve nodüllerin daha önce nasıl ölçüldüklerini görmek için önceki sonogramları gözden geçirmelidir. Yüksek frekanslı linear array transdüserler ile donatılmış mevcut US sistemleri, çok yüksek çözünürlük elde edebilmektedir. Bununla birlikte, ölçüm doğruluğu, nodül sınırının tam olarak seçilememesi başta olmak üzere gözlemciler arası tutarsızlığa neden olan faktörlerden etkilenebilmektedir. Nodül ve çevre dokunun birleşim yerinden kaynaklanan bu sınırlılık, titiz bir teknikle hafifletilebilir, ancak tamamen ortadan kaldırılamaz.

Diğer özellikler gibi, tarama parametreleri de ölçümün doğruluğunda önemli bir rol oynar. Özellikle, nodülün iç yapısını belirlemeye uygun olmayan bazı ayarlar nodül marjininin görünürlüğünü artırabilir. Örneğin, dinamik aralığı düşürmek veya pre and postprocessing ayarlarını değiştirmek, nodülü bitişik dokudan ayırt etmeyi kolaylaştırabilir, böylelikle ölçüm kaliperinin nereye yerleştirileceğinin saptanmasına yardımcı olabilir. Ancak, görüntüleyicinin en iyi çabalarına rağmen, kötü tanımlanmış ve çevreleriyle birleşen bazı nodüller güvenilir bir şekilde ölçülemez. Böyle durumlarda, bu sınırlılık raporda belirtilmelidir.

#### **2.4.2 Raporlamaya İlişkin Konular**

Tiroid sonogramı raporları aşağıdaki unsurları içermelidir:

1. Sağ ve sol lobun üç boyutlu ölçümleri ve isthmusun ön-arka boyutu
2. Tiroid parenkiminin genel olarak tanımlanması
3. En şüpheli dört nodülün sistematik tanımlaması
4. Hasta yönetimi için öneriler

Genel açıklamada, sistematik olarak tanımlanmayan nodüllere dikkat çekilip ACR TI-RADS'e göre İİAB veya takip US gerekmediği belirtilebilir. Tek istisna, muayenede palpe edilen veya başka bir US incelenmede saptanan nodüller içindir. Başka bir işlem gerekmeseyse bile, söz konusu nodül, rastlantısal olarak saptanabilen ve şüpheli olduğu düşünülen diğer nodüllerle birlikte sistematik olarak rapor edilmelidir.

ACR TI-RADS'a göre, benzer US özelliklerine sahip birden fazla nodül içeren bezler genellikle biyopsiye imkân vermez, çünkü her nodülü ayrı ayrı örneklemek uygulanabilir değildir. Ayrıca en büyük nodüle İİAB yapılmasının hastaya faydası gösterilememiştir. Bu nedenle, genellikle bezdeki en büyük nodülün “dominant nodül” olarak kabul edilmesine dayanan uygulamalar desteklenmemektedir. Multipl nodül olup olmadığına bakılmaksızın sadece bir veya iki nodülün İİAB yapılmasına izin verecek kadar yüksek puan toplamına sahip olması durumunda biyopsi önerilir (120).

ACR TI-RADS'daki öğeleri içeren yapılandırılmış rapor şablonlarının kullanılması ile sistematik raporlamanın daha hızlı yapılabileceği ve bu tür şablonların herhangi bir ses tanıma sistemine uyarlanması daha kolay olabileceği bilinmektedir. Uygulamada, her bir nodül bildirimini yaklaşık 20 saniyeden fazla sürmemektedir. Bu yaklaşım, aynı zamanda hastayı sevk eden doktorların raporları okumasını ve anlamasını, kalite ve kontrol prosedürlerini ve hakem değerlendirmesini kolaylaştırır.

ACR TI-RADS grafiği ile beş şüpheli düzeyinin her biri şu şekilde tanımlanır: iyi huylu (Kategori 1), şüpheli değil (Kategori 2), hafif şüpheli (Kategori 3), orta derecede şüpheli (Kategori 4) ve oldukça şüpheli (Kategori 5). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, malignite düzeyleri sırasıyla %0,3, %1,5, %4,8, %9,1 ve %35,0 toplam kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (133). ). İİAB ve takip için belirlenen ACR TI-RADS önerileri kısmen, birçok tiroid kanserinin ağrısız olduğu ve hastaların yaşamları boyunca zarar görmesinin olası olmadığı konusunda giderek artan bilgilere dayanılarak hazırlanmıştır (134). Bununla birlikte, hastaların görüntüleme raporlarına portallar ve diğer araçlar ile giderek daha fazla ulaşabildiklerini ve “orta derecede şüpheli” olarak tanımlanan 8 mm'lik bir kategori 4 nodülden biyopsi alınmayacağını, hatta bu nodülün takip edilmeyeceğini öğrendiklerinde endişe duyabilecekleri bilinmektedir. Bu nedenle radyologlar, raporlarında risk tanımlayıcılarından bahsetmemeyi tercih edebilirler.

Hiçbir şekilde, hastalardan bilgi saklanması savunulamaz; ancak daha ziyade, orta derecede şüpheli tiroid nodülü ile benzer şekilde şüpheli pulmoner lezyon arasındaki klinik önem farkını tam olarak anlayamayan hastaların yanlış yorumundan kaçınmak gerekir. Alternatif olarak, radyologlar toplam riski veya risk aralıklarını rapor edebilir. Ayrıca, radyologların yanlış anlamalardan kaçınmak için raporlama tercihlerini hastayı sevk eden doktorlarla görüşmesi gerektiğine inanılmaktadır.

Bir veya daha fazla sistematik olarak tanımlanmış nodül içeren her raporda, İİAB, US takibi veya başka bir işlem yapılmaması gibi hasta yönetimine ilişkin öneriler bulunmalıdır. “Biyopsi ihtiyacını belirlemek için klinik korelasyona ihtiyaç bulunmaktadır” gibi ifadelerden kaçınılması gerektiğine inanılmaktadır. Hastayı sevk eden endokrinologlar ve diğer hekimlerin, radyoloğun tavsiyelerine uyup uymayacağına karar vermek için uygun standartlardaki tedavi ilkelerini uygulaması

beklenmelidir. Örneğin, sınırlı yaşam beklentisi veya diğer sorunları olan bir hastada oldukça şüpheli bir nodül için biyopsi yapılması gerekmebilir. Aksine, hasta veya sevk eden doktorun tercihleri bazen katı ACR TI-RADS yönergelerinden sapmayı gerektirebilir. Kanser olasılığını artıran kişisel veya aile öyküsü bulunan hastalar veya başka nedenlerden dolayı endişe duyan hastalar için ACR TI-RADS boyut eşiklerinin altında kalan nodüller için de İİAB veya takip kararı verilebilir. Bu şekilde, radyolog da uygun bakım için ortak karar alma sürecine dahil olur. Benzer şekilde, ACR TI-RADS ile bir bezde en fazla iki nodülden İİAB yapılması önerilmektedir, ancak koşullar nadiren ikiden fazla nodülden doku örnekleme yapılmasını da gerektirebilir (120).

ACR TI-RADS bölgesel lenf nodlarını kapsamaz, ancak tiroid nodülleri için biyopsi ihtiyacının belirlenmesinde en azından kısa bir lenf nodu değerlendirmesinin yararlı olabileceğine inanılmaktadır (121, 122). Bir lenf nodu şüpheli bir görünüme sahipse, ancak İİAB yapılabilecek tiroid nodülü de yoksa bu lenf nodu örneklenmelidir. Ayrıca bölgesel şüpheli bir lenf nodu varlığı; ACR TI-RADS kategorisine göre boyut eşliğini karşılamayan bir nodülden biyopsi yapılmasına karar vermede etkili olabilir. Tiroid kanseri olduğu bilinen veya kanserden şüphelenilen hastalarda lenf nodlarının kapsamlı bir değerlendirmesi gereklidir. Lenf nodu incelemesi ilk tiroid US incelemesi sırasında, US rehberliğinde yapılan biyopsi ile birlikte veya biyopsi ile kanser tanısı konulduktan sonra ayrı bir preoperatif US değerlendirmesi olarak yapılabilir.

ACR TI-RADS ile önceden örnek alınmış nodüller için öneride bulunulamaz. Radyologlar, US takibi veya İİAB tekrarına ilişkili kararları hastayı sevk eden ve önceki biyopsi sonuçları hakkında bilgi sahibi olabilecek hekime bırakabilir. Tekrar biyopsi gereksinimi ile ilgili kararlar, genellikle hastayı sevk eden hekim tarafından, Amerikan Tiroid Derneği veya diğer meslek gruplarınca hazırlanan kılavuzlara dayanılarak verilir (121).

İyi huylu nodüllerin biyopsi sonrasında daha şüpheli bir görünüm alabileceğini ve işlemin bu nodüllerin daha solid, hipoekoik veya kalsifiye görünmelerine neden olabileceğini bilmek önemlidir. “Mumyalanmış” olarak adlandırılan bu nodüller daha yüksek ACR TI-RADS skoruna sahip olacaktır. Ancak son kanıtlar, bu nodüllere

daha konservatif olarak yaklaşılması gerektiğini ve TI-RADS skorlarından bağımsız olarak tekrar İİAB yapmak yerine US ile güvenli bir şekilde takip edilebileceğini göstermektedir (135).

### **2.4.3 Büyüme ve Takip**

ACR TI-RADS bu konuda Amerikan Tiroid Derneği kılavuzlarını esas almakta ve klinik açıdan önemli büyümeyi nodülün en az iki boyutunda %20 artış ve minimum 2 mm artış veya hacimde %50 veya daha fazla artış olarak tanımlamaktadır (121). Nodülün bulunduğu ACR TI-RADS kategorisi için belirlenmiş boyut eşiğini aşması durumunda, daha önce yapılmadıysa İİAB önerilir. Hızlı büyüme şüpheli olsa da büyüme, benign ve malign nodüller arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapmak için yeterli değildir (136). Bununla birlikte, 5 yıl boyunca önemli ölçüde büyümeyen nodüller (ilk ve 5. yıldaki sonogramların karşılaştırılmasına göre) iyi huylu olarak kabul edilebilir. ACR TI-RADS derecesi iki ölçüm arasında yükselen ancak boyutu İİAB için belirlenmiş eşik değerinin altında kalan nodüller, 1 yıl içinde yapılacak takip US ile tekrar görüntülenmelidir.

Sonuç olarak ACR TI-RADS risk sınıflandırma sistemi; radyologların tiroid nodüllerinin US görünümüne dayanarak bu nodüller için biyopsi, takip veya başka bir işlem gerekip gerekmediğini belirlemelerine olanak tanır. Başarı, radyologların nodül özelliklerini belirlemenin nüanslarını ve zorluklarını anlama ile raporlama ve önerilerde bulunma konusundaki ayrıntılara dikkat edilmesiyle mümkündür.

### **2.5 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

İlk defa 1952 yılında Söderström tarafından İsveç Karolinska Hastanesi'nde, tiroid iğne biyopsisi tanımlanmış ve uygulanmıştır. İlk tiroid iğne biyopsileri kalın iğne kullanılarak uygulanmıştır. Daha sonra geliştirilen ince iğne aspirasyon biyopsi tekniği ile cerrahiye ihtiyaç duyulmadan patolojik sonuçlar elde edilebilmiştir (137). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi; anesteziyeye ihtiyaç duyulmadan uygulanabilen, ucuz, güvenilir, minimal invaziv tanı yöntemidir. Gereksiz cerrahi girişimleri azalttığı için değerlidir. Genellikle 20-27 gauge, dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince

İğneler ile yapılır. İİAB'lerin US eşliğinde yapılması tanı koyma başarısını belirgin olarak artırır. US eşliğinde 0,5-1 cm çapındaki nodüllere dahi kolayca ulaşılabilir.

Tiroid İİAB ile başarılı sonuç elde edilmesinde işlemi yapan uzmanın ve sitopatoloğun tecrübesi çok önemlidir. Doğru teknikle yapılan TİİAB'de % 97'ye ulaşan oranda yeterli aspirasyon elde edilebilmektedir (138). Yeterli aspirasyona her yaymada 6 küme hücre sayılarak karar verilir. Kistik içerikli nodüller, dejenerasyon ve hemoraji gelişmiş nodüller veya vasküler tümörler yeterli aspirasyon sağlanmasını engelleyebilir (139). Küçük boyutlu nodüllerde ve ulaşılması zor derin lokalizasyonlu nodüllerde yeterli aspirasyon sağlanamayabilir. İİAB'de ortalama %83 duyarlılık, %92 özgüllük tespit edilmiştir (7). İİAB kullanılarak kanser şüphesiyle ameliyat yapılan hasta sayısını %25 oranında düşürülebilir. İİAB ile %10 oranında nondiagnostik, %65 benign, %20 şüpheli ve %5 malign sonuç elde edilir. Yanlış pozitiflik %1 iken, yanlış negatiflik %3 civarındadır. İİAB ile papiller karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom, metastatik tümörlerin ve lenfomaların kesin tanısı konabilir. İİAB, foliküler lezyonların ve Hurthle hücreli lezyonların değerlendirilmesinde yetersiz görülmektedir. İİAB'de tüm tiroid malignitelerin teşhisi ve cerrahiye yönlendirilmesi amaçlanır. Benign nodüllerde ise gereksiz cerrahinin önüne geçilmesi sağlanmalıdır.

İİAB'nin amacına ulaşmasında sitopatolog ile klinisyen arasındaki iletişimin önemi büyüktür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nde 2007 yılında yapılan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Konferansında TİİAB yorumlanmasına standardizasyon sağlanması gerekliliği vurgulanmıştır. Klinisyenler ve patoloğlar arasındaki uyumu kuvvetlendirmek ve net anlaşılır bir terminoloji kullanımını sağlamak amacıyla Bethesda Sınıflaması ortaya konmuştur (140,141).

Tiroid sitopatolojisini raporlamak için 2017'de güncellenen Bethesda Sisteminde önerilen tanı kategorileri ve malignite riskleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tiroid sitopatolojisi Bethesda sınıflaması tanısal kategoriler ve malignite riskleri

Bethesda Kategorisi	Bethesda Sınıflamasına Göre Öngörülen Malignite Riski(%)*	Cerrahi Olarak Çıkarılan Nodüllerin Gerçek Malignite Riski (% , Ortalama)**	Standart Yönetim
1. Tanısal olmayan/Yetersiz	5-10	20(9-32)	Tekrar İİAB
2. Benign	0-3	2,5(1-10)	Klinik ve US takip
3. Önemi Belirsiz Atipi (AUS)/ Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon (FLUS)	6-18	14(6-48)	Tekrar İİAB Moleküler test ya da Lobektomi
4. Foliküler Neoplazi(FN)/ FN Şüphesi (+Hurthle Hücreli)	10-40	25(14-34)	Moleküler test Lobektomi
5. Malignite şüphesi	45-60	70(53-97)	Lobektomi Tiroidektomi
6. Malign	94-96	99(94-100)	Lobektomi

\* (142), \*\* (143)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırma Tekniği**

Bu çalışmada, metodolojik araştırma tekniği kullanılmıştır.

#### **3.2 Araştırmanın Yeri**

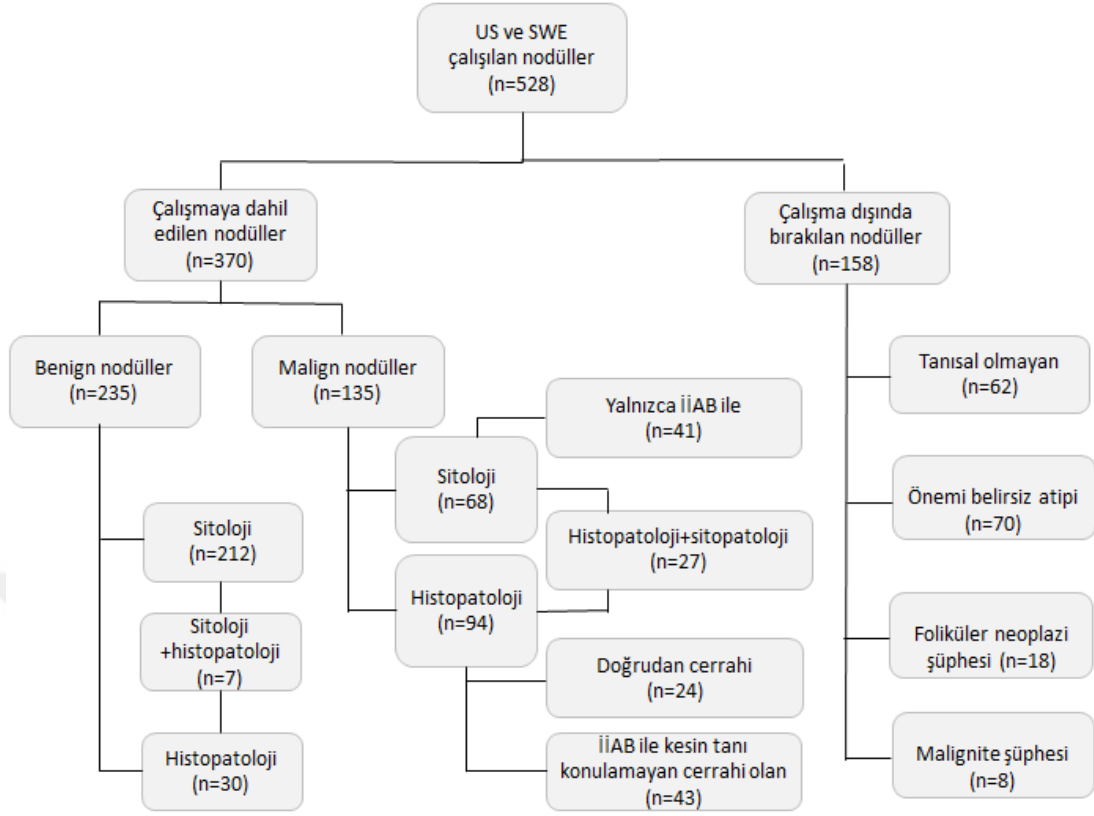
Çalışma, Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı ultrasonografi biriminde yürütülmüştür.

#### **3.3 Araştırmanın Örneklemi**

Araştırmamızı OMÜ Tıp Fakültesi Radyoloji AD ultrasonografi polikliniğine yönlendirilen 18-70 yaş arasında tiroid nodülü araştırılan veya tiroid nodül takibi yapılan hastalardan US kontrolleri sırasında malignite açısından şüpheli özellikler taşıyan nodül veya nodüller tespit edilip klinik olarak ince iğne biyopsisine karar verilen ve tarafımıza yönlendirilen hastalar oluşturmuştur.

Ultrasonografide tiroid nodülü saptanan ancak TİİAB istenmeyen hastalar, TİİAB istenen ancak uyum sağlayamayan hastalar (nefes kontrolü sağlayamayan hastalar, elastografi incelemesini önemli derecede etkileyen yoğunlukta karotis pulsasyonu olan hastalar), çok derin yerleşimli nodüller, duvarında yoğun yumurta kabuğu kalsifikasyonu veya yoğun makrokalsifikasyon içeren nodüller ve pür kistik nodüllere sahip hastalar, boyun bölgesine radyoterapi alanlar veya cerrahi tedavi görmüş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan toplam 440 hastadan 359 hastada 1 nodül, 75 hastada 2 nodül, 5 hastada 3 nodül, 1 hastada 4 nodül çalışılarak toplam 528 nodüle TI-RADS skoru verilip VTIQ yöntemi ile SWE incelemesi yapıldı. Daha sonra bu nodüllerden İİAB yapılarak preparatlar patoloji bölümüne gönderildi. Toplam 308 hastada TİİAB ve/veya cerrahi spesmen ile benign veya malign patoloji sonuçlar elde edildi. Nihai patoloji sonucu; tanısal olmayan (n=62), önemi belirsiz atipi (n=70), foliküler neoplazi şüphesi (n=18) ve malignite şüphesi (n=8) olarak raporlanan toplam 158 nodül çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 308 hastada 370 nodül üzerinden istatistiksel analiz yapıldı (Şekil 18).



Şekil 18. Çalışmaya dahil edilen nodüllerin seçilmesi

Çalışmada toplam 370 tiroid nodülü değerlendirildi. Sitolojik/histopatolojik incelemede, lezyonların 235'i benign (%63,5), 135'i malign (%36,5) olarak saptandı. Benign nodüllerin 212'sine İİAB ile tanı konulurken 30 nodülde histopatolojik tanı elde edildi. Malign nodüllerin 24'üne doğrudan cerrahi yöntemle histopatolojik tanı konuldu. Malign nodüllerin 27'sine hem İİAB hem cerrahi yöntem ile histopatolojik-sitopatolojik tanı konuldu. Malign nodüllerin 43'üne İİAB ile kesin tanı konulamadı. Cerrahi yöntemle histopatolojik tanı konulabilmiştir, Malign nodüllerin 41'i ise yalnızca İİAB ile sitolojik tanı aldı. Toplamda malign nodüllerin 94'ü histopatolojik tanı aldı.

### 3.4 Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın değişkenleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Araştırmada incelenen değişkenlerin tanımları ve tipleri

Değişken Adı	Değişkenin Tanımı	Değişken Tipi
<b>Sosyodemografik Özellikler</b>		
Yaş	Yıl	Sürekli
Cinsiyet	Erkek/Kadın	Dikotom
<b>Tiroid Nodüllerine İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler</b>		
Lezyon yerleşimi	Sağ/Sol/İstmus	Kategorik
Sitoloji/histopatoloji sonucu	Benign-malign	Dikotom
<b>US İnceleme Sonuçları</b>		
Nodül boyutu	En büyük çap (mm)	Sürekli
AP çap	Kısa/Uzun	Dikotom
İç Yapısı	Solid/Semisolid/Spongiform	Kategorik
Ekojenite	Belirgin hipoekoik/Hipoekoik/İzoekoik/Hiperekoik	Kategorik
Nodül sınırı	Düzensiz sınırlı/Lobüle veya düzensiz/Kötü sınırlı/Ekstra tiroidal uzanım	Kategorik
Ekojenik odak	Var/Yok	Dikotom
Kolloid	Var/Yok	Dikotom
Mikrokalsifikasyon	Var/Yok	Dikotom
Makrokalsifikasyon	Var/Yok	Dikotom
Rim kalsifikasyon	Var/Yok	Dikotom
Toplam puan	US bulgularına göre verilen puanların toplamı	Sürekli
TI-RADS kategorisi	Toplam puan aralıklarına göre; 5 kategori	Kategorik
<b>Shear-Wave Elastografi Ölçüm Sonuçları</b>		
SWV değerleri	SWVmin, SWVmax, SWVmean SWVmedian (m/sn), SWVratio	Sürekli
SWVmin	Düşük/Yüksek (kesim değeri: 2,685 m/sn)	Dikotom
SWVmax	Düşük/Yüksek (kesim değeri: 3,225 m/sn)	Dikotom
SWVmedian	Düşük/Yüksek (kesim değeri: 2,950 m/sn)	Dikotom
SWVmean	Düşük/Yüksek (kesim değeri: 2,945 m/sn)	Dikotom
SWVratio	Düşük/Yüksek (kesim değeri: 1,225 m/sn)	Dikotom

### **3.5 Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Araçları**

#### **3.5.1 Kullanılan Cihazın Özellikleri**

Çalışmada US ve SWE incelemeleri için Siemens ACUSON S2000 US cihazı kullanıldı. Gri skala incelemesi 18 MHz ve 9 MHz lineer proba, SWE incelemesi ise 9 MHz lineer prob ile cihazın VTIQ fonksiyonu kullanılarak yapıldı.

#### **3.5.2 TI-RADS Değerlendirme ve Puanlama**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara İİAB yapılacak her bir nodülün American College of Radiology (ACR) TI-RADS kategorisi, 3 yıl deneyimi olan 1 radyolog tarafından US cihazının 18 MHz ve 9 MHz lineer probu kullanılarak belirlendi ve veriler kaydedildi. Nodüllerin TI-RADS kategorisi 2017 ACR TI-RADS kriterlerine göre değerlendirildi. ACR'nin yayınladığı kılavuzda belirtildiği gibi; nodülün iç yapısı (kistik veya tamamına yakını kistik, spongiform, mikst (kistik ve solid), solid veya tamamına yakını solid), ekojenitesi (anekoik, izoekoik, hiperekoik, hipoekoik, belirgin hipoekoik), şekil özelliği (AP çap artışı), kontur özelliği (düzgün konturlu, kötü sınırlı/konturlu, lobüle veya düzensiz konturlu, ekstratiroidal uzanımlı) , ekojenik fokus varlığı ve tipi (kalsifikasyon içermeyen veya büyük kuyruklu yıldız artefaktı, makrokalsifikasyonlar, periferik (rim) kalsifikasyonlar, punktat ekojenik fokus) özelliğine göre tüm nodüller değerlendirildi. Ayrıca her nodülün sahip olduğu her bir özelliğe karşılık gelen puanlar toplanarak nodüllerin her biri için TI-RADS kategorisi belirlendi. ACR'nin yayınladığı kılavuza göre 0 puan TI-RADS 1 (kategori 1), 0-2 puan TI-RADS 2 (kategori 2), 3 puan TI-RADS 3 (kategori 3), 4-6 puan TI-RADS 4 (kategori 4) ve  $\geq 7$  puan TI-RADS 5 (kategori 5) olarak nodüller kategorize edildi. Her bir nodülün aldığı toplam puan, TI-TADS kategorisi, boyutu, lokalizasyonu ve sonografik özellikleri kaydedildi.

#### **3.5.3 SWE Değerlendirme**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tiroid İİAB işlemi hemen öncesinde İİAB yapılacak nodülden 9 MHz lineer prob ile SWE ölçümleri yapıldı. SWE incelemesi, cihazın Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ) fonksiyonu ile gerçekleştirildi. Supin pozisyonda olan hastanın tiroid bezi üzerine prob ile cilt

arasına yeterli miktarda jel konularak herhangi bir bası uygulanmadan tiroid bezindeki nodülün sınırlarının tamamı ve bir miktar normal çevre parankimini de kapsayan genişlikte nodül santral kesimde olacak şekilde FOV ayarlanarak inceleme bölgesi gri skala ile belirlendi. Daha sonra cihazın VTIQ fonksiyonu çalıştırıldıktan sonra region of interest (ROI) kutusu lezyon üzerine yerleştirildi. Hastaya yutkunmaması ve nefes tutması gerektiği söylenerek solunum kontrolü sağlandıktan hemen sonra ölçüm yapılarak shear wave velocity (SWV) haritası oluşturuldu. Bu haritada nodülün sert alanları kırmızı renk ile yumuşak alanları mavi renk ile kodlandı. SWV ölçüm aralığı 0-10 m/sn olarak ayarlandı. SWV haritaları üzerinden incelenen nodüle, nodülün boyutlarına göre büyük kısmını örneklemeye yetecek kadar en az 5 en fazla 13 olmak üzere 1,2 x1,2 mm boyutlarındaki küçük ROI kutucukları yerleştirilerek SWV ölçümleri yapıldı. ROI'nin nodülün sınırları içerisinde olmasına ve varsa kalsifiye ve kistik alanlardan kaçınılarak yerleştirilmesine özen gösterildi. Her inceleme için shear wave kalite haritaları oluşturuldu ve SWV ölçümleri bu haritalarda iyi kalitedeki SWV ölçümlerini temsil eden yeşil alanlardan gerçekleştirildi. Nodülün sinyalin yeterli olarak alınmadığı derin bölgelerinden, artefaktlara bağlı sinyalin düşük alındığı alanlardan, kalite haritalarında yeşil olarak kodlanmayan alanlardan ölçüm yapmaktan kaçınıldı. Bu noktalar göz önünde bulundurularak ROI'ler SWV haritasında nodülün en sert kısmına ve en yumuşak kısmına birer adet yerleştirildikten sonra diğerleri rastlantısal olarak yerleştirilmesine dikkat edildi. Daha sonra nodül dışı parankimden, nodül ile aynı derinlik göz önünde bulundurularak ROI'ler yerleştirilip ölçüm yapıldı. İnceleme alanında nodül çevresinde yeterli miktarda normal parankim yoksa veya nodül çevresinde parankimal etkilenilmeye bağlı değişiklikler mevcut ise ek çekim yapılarak normal parankimin olduğu alanlardan ölçümler yapıldı. Daha sonra veriler dijital ortama kaydedildi. Tüm ölçümler kullanıcı tarafından iki kez tekrarlanarak gözlemci içi uyum değerlendirildi. Tiroid nodülünden ölçülen maksimum SWV (SWVmax), minimum SWV (SWVmin), ortanca SWV (SWVmedian), ortalama SWV (SWVmean) değerleri, parankimden ölçülen ortalama SWV (SWVmean-parankim) değeri ve nodül ile parankimin ortalama SWV değerlerinin birbirlerine oranlanarak hesaplanan SWV ortalaması oranı (SWVratio) değerleri elde edildi. Bu değerler istatistiksel analizde kullanıldı.

### 3.5.4 İİAB işlemi

TI-RADS kategorisi belirlenen ve SWE ölçümleri alınan hastalar İİAB alanında 20 yıl deneyimli radyolog tarafından US eşliğinde biyopsi işlemine alındı. Hasta supin pozisyonda, boyun ekstansiyona getirildikten sonra ultrasonografi ile İİAB yapılacak nodül görüntülenip iğne girişi için uygun açı ve yeri saptandı. Nodül üzerindeki cilt alkol ile silindikten sonra 20-27 gauge, dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince iğnelerden uygun kalınlıkta olanı ile nodüle girilip enjektöre negatif basınç uygulanarak iğne eksenine boyunca farklı yönlerde hareketi ile nodülün çeşitli yerlerinden aspirasyon yapıldı. Daha sonra negatif basınç sonlandırılıp iğne nodül içerisinden çıkartıldı. İğne içerisindeki materyal bir lam üzerine püskürtülüp ikinci bir lam aracılığıyla materyalin yayması yapıldı. Eğer materyal az ise aynı işlem farklı iğne ve enjektörle birkaç kez tekrar edildi. İşlemden sonra biyopsi yapılan yere yaklaşık 5 dakika kadar basınç uygulanarak kanama kontrolü sağlandı. Yayma yapıldıktan hemen sonra preparatların bir kısmı alkolle tespit edilerek, bir kısmı da havada kurutmaya bırakılarak patoloji laboratuvarına gönderildi.

#### 3.5.4.1 Sitolojik/Histopatolojik İnceleme

Nodüllerin sitolojik/histopatolojik sonuçları; İİAB ile elde edilen preparatların ve/veya total/subtotal tiroidektomi yapılarak elde edilen cerrahi spesmenin tiroid tümörleri alanında tecrübeli patolog tarafından incelenerek elde edildi. İİAB patoloji sonuçları Bethesda Sınıflamasına göre raporlandı. Cerrahi işlem aynı klinikte çalışan farklı 3 deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirildi. Total/subtotal tiroidektomi yapılmışsa final patolojik tanı olarak cerrahi spesimenin patoloji sonucu kabul edildi. Cerrahiye gitmeyen ya da gerek görülmeyen nodüllerin final patolojik tanısı olarak, İİAB materyalinin sitoloji sonucu kabul edildi. Sitopatolojik incelemesi bulunmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

### 3.6 Araştırma ile İlgili İzinler

Bu prospektif çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından B.30.2.ODM.0.20.08/536 protokol numarası ile 28.06.2019 tarihinde onaylanmıştır.

### **3.7 Verilerin Toplanması**

Çalışmanın verileri Haziran 2019 – Kasım 2020 tarihleri arasında toplandı. Uygun durumdaki hastalardan TİİAB öncesi yazılı onamları alındı. TİİAB öncesi US ve SWE uygulandı. Sonuçları kaydedildi. Biyopsi yapılan hastaların ve opere edilen hastaların nihai sonuçları, Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi (Nucleus)'den alınarak istatistiksel işlemler için SPSS programına yüklendi.

### **3.8 Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS programı versiyon 15.0 (Chicago, Ilionis, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyum analizi Kolmogrov–Smirnov testi ile yapıldı, testin p değerinin 0,05'in üzerinde olması normal dağılıma uygunluk olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler sunulurken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Kikare testi ve Eğimde Kikare testinden yararlandı. İki grup bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grup içeren değişkenlerin karşılaştırılması için Kruskall Wallis testi kullanıldı. Önemlilik testlerinde, p değerinin 0,05 in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi kullanılarak nodülün benign-malign ayrımında TI-RADS ve SWE incelemelerinin geçerliliği değerlendirildi. ROC eğrisi için elde edilen 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri ile pozitif olabilirlik oranı ve negatif olabilirlik oranı hesaplandı. Ayrıca ROC eğrisi kullanılarak saptanan cut off ile hazırlanan dört gözlü tablo yardımıyla doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 3'te belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 308 hastanın 64'ü erkek (%20,8), 244'ü kadındı (%79,2). Katılımcıların yaş ortalaması 50,60±13,37 idi. Malign tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama yaşı 47,04 (18-70) iken benign tanısı alan hastaların ortalama yaşı 52,45 (18-70) idi. İstatistik analizde, malign tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama yaşının benign tanısı alan hastalara göre düşük olduğu saptandı (p=0,001). Hem erkeklerde hem de kadınlarda nodüllerin üçte birinden fazlasının histopatoloji sonucu malign olarak değerlendirildi. Erkekler ve kadınlar arasında incelenen nodülün malign olma olasılığı açısından anlamlı fark yoktu (X<sup>2</sup>=0,079, p=0,779). Ayrıca nodülün tiroid bezindeki lokasyonu ve malignite arasında anlamlı ilişki saptanamadı (X<sup>2</sup>=4,229, p=0,121).

Tablo 3. Malign ve benign nodüllerin çalışma grubunun demografik özellikleri ve tiroidteki lokasyona göre karşılaştırılması

Değişken	Tüm nodüller <sup>a</sup>	Benign (n=235)	Malign (n=135)	p değeri Test değeri
<b>Yaş</b>				
Ortalama ± SD	50,60±13,37	52,45±12,82	47,04±13,74	<b>0,001*</b>
Ortanca (min – maks)	52,5 (18-70)	54 (18-70)	47 (18-70)	U= 12447,0
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	77 (20,8)	48 (65,3)	29 (37,7)	0,810**
Kadın	293 (79,2)	187 (63,8)	106 (36,2)	X <sup>2</sup> =0,058
<b>Lezyon yerleşimi</b>				
Sağ	182 (49,2)	113 (62,1)	69 (37,9)	0,118**
Sol	176 (47,6)	111 (63,1)	65 (36,9)	X <sup>2</sup> =4,279
İstmus	12 (3,2)	11 (91,7)	1 (8,3)	

\*Mann Whitney-U testi, \*\* Pearson Kikare testi, <sup>a</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir.

## Gri Skala US İnceleme Sonuçları

Gri skala US incelemesine ilişkin sonuçlar Tablo 4 ve 5'te sunulmuştur. Benign nodüllerde US ile ölçülen maksimum boyut ortalama  $20,14 \pm 8,95$  mm iken malign nodüllerde  $16,83 \pm 9,45$  mm'dir. İstatistiksel analizde, benign nodüllerin maksimum boyutunun malign nodüllere göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). İç yapısı spongiform olarak değerlendirilen 14 nodülün tamamı benign iken iç yapısı solid olarak değerlendirilen 245 nodülün yarısına yakını (%48,6) maligndi. İstatistiksel analizde, nodül içerisinde solid içeriğin artışının malignite riskinde tedrici artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ).

US incelemede belirgin hipoekoik görünüme sahip 20 nodülün 17'si (%85) malign iken hipoekoik görünen 204 nodülün 89'u (%43,6), izoekoik görünen 109 nodülün 20'si (%18,3), hiperekoik görünen 37 nodülden 9'u (%24,3) maligndi. İstatistiksel analizde, nodülün ekojenitesinin azalmasının malignite riskinde tedrici artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). US incelemede, sınırları düzgün konturlu olarak değerlendirilen 264 nodülün 57'si (%21,6) malign iken sınırları lobüle veya düzensiz olarak değerlendirilen 97 nodülün 76'sı (%78,4) ve kötü sınırlı olarak değerlendirilen 9 nodülün 2'si maligndi. İstatistiksel analizde, nodülün lobüle veya mikrolobüle sınırlara sahip olmasının malignite riskinde artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Ekstratiroidal uzanım gösteren nodül mevcut değildi.

Tablo 4. Malign ve benign nodüllerin gri skala US bulgularına göre karşılaştırılması

Değişken	Tüm nodüller <sup>a</sup>	Benign (n=235)	Malign (n=135)	p değeri Test değeri
<b>Boyut (mm)</b>				
Ortalama ± SD	18,96±9,25	20,14±8,95	16,83±9,45	<b>&lt;0,001*</b>
Ortanca (min–maks)	17 (4-58)	19 (4-58)	14 (4-51)	U=11893,5
<b>Anterior Posterior Çap Artışı</b>				
Yok	299 (80,8)	208 (69,6)	91 (30,4)	<b>&lt;0,001***</b>
Var	71 (19,2)	27 (38,0)	44 (62,0)	X <sup>2</sup> =24,625
<b>İç yapısı</b>				
Solid	245 (66,2)	126 (51,4)	119 (48,6)	<b>&lt;0,001**</b>
Semisolid	111 (30,0)	95 (85,6)	16 (14,4)	X <sup>2</sup> =46,818
Spongiform	14 (3,8)	14 (100,0)	0	
<b>Ekojenite</b>				
Belirgin hipoekoik	20 (5,4)	3 (15,0)	17 (85,0)	<b>&lt;0,001**</b>
Hipoekoik	204 (55,1)	115 (48,9)	89 (43,6)	X <sup>2</sup> =31,044
İzoekoik	109 (29,5)	89 (81,7)	20 (18,3)	
Hiperekoik	37 (10,0)	28 (75,7)	9 (24,3)	
<b>Nodül sınırlı</b>				
Düzensiz konturlu	264 (71,4)	207 (78,4)	57 (21,6)	<b>&lt;0,001***</b>
Lobüle-mikrolobüle	97 (26,2)	21 (21,6)	76 (78,4)	X <sup>2</sup> =99,426
Kötü sınırlı	9 (2,4)	7 (77,4)	2 (22,6)	

\*Mann Whitney-U testi, \*\* Eğıimde Kikare, \*\*\* Pearson Kikare, <sup>a</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir.

Ekojenik odak saptanan 154 nodülün yarısından fazlası (%50,6) maligndi. İstatistik analizde, nodülde ekojenik odak varlığının artmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı (p<0,001). Kolloid içeren 40 nodülün 30'u (%80) benign idi. İstatistik analizde, nodülde kolloid içerik varlığının azalmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı (p<0,05). Mikrokalsifikasyon içeren 87 nodülün dörtte üçü (%75,9) maligndi. İstatistik analizde, nodülde mikrokalsifikasyon varlığının artmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı (p<0,001). Ancak nodülde makrokalsifikasyon ve rim kalsifikasyon varlığı ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanamadı (p=0,308 ve p=0,815). AP çap artışı gösteren 71 nodülün 44'ü (%62) maligndi. İstatistik analizde, nodülde AP çap artışının malignite ile ilişkili olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 5. Malign ve benign nodüllerin gri skala US bulgularına göre karşılaştırılması

Değişken		Tüm nodüller <sup>a</sup>	Benign (n=235)	Malign (n=135)	p değeri* Test değeri
Ekojenik odak	Var	154 (41,6)	76 (49,4)	78 (50,6)	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	216 (58,4)	159 (73,6)	57 (26,4)	X <sup>2</sup> =22,834
Kolloid	Var	40 (10,8)	30 (80,0)	10 (20,0)	<b>0,022</b>
	Yok	330 (89,2)	203 (61,5)	127 (38,5)	X <sup>2</sup> =5,260
Makrokalsifikasyon	Var	44 (11,9)	31 (70,5)	13 (29,5)	0,308
	Yok	326 (88,1)	204 (62,6)	122 (37,4)	X <sup>2</sup> =1,038
Mikrokalsifikasyon	Var	87 (23,5)	21 (24,1)	66 (75,9)	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	283 (76,5)	214 (75,6)	69 (24,4)	X <sup>2</sup> =76,101
Rim kalsifikasyon	Var	10 (2,7)	6 (60,0)	4 (40,0)	0,815
	Yok	360 (97,3)	229 (63,5)	131 (36,5)	X <sup>2</sup> =0,55

\*Pearson Kikare, <sup>a</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir.

#### 4.2.TI-RADS İnceleme Bulguları

Benign nodüllerin ortalama ACR TI-RADS puanı  $3,57 \pm 1,83$  ve ortanca puanı 3 (0-11) olarak saptanırken malign nodüllerin ortalama puanı  $7,38 \pm 2,69$  ve ortanca puanı 7 (2-15) idi. İstatistik analizde, malign nodüllerin TI-RADS puanının ortancası benign nodüllere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ). Kategori 1 alınan tüm nodüllerin tamamı benign iken Kategori 5'e dahil edilen 103 nodülden 86'sı (%83,5) malign idi. İstatistik analizde, kategori 1'den kategori 5'e doğru gidildikçe malignite saptama olasılığının tedrici olarak arttığı saptandı ( $p < 0,001$ ). TI-RADS incelemesi sonuçları ile yapılan puanlama Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Malign ve benign nodüllerin TI-RADS incelemesi ile yapılan puanlamannın sonuçlarına göre karşılaştırılması

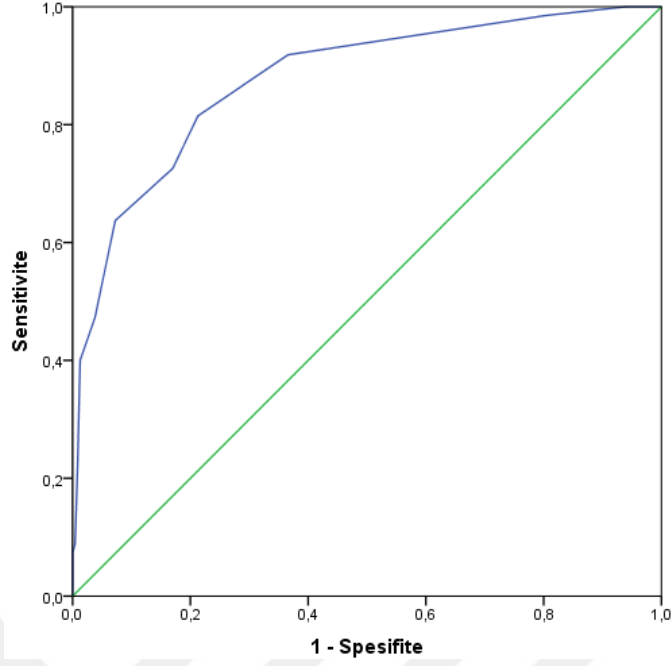
Değişken	Tüm nodüller <sup>a</sup>	Benign (n=235)	Malign (n=135)	p değeri Test değeri
<b>Toplam puan</b>				
Ortalama ± SD	4,88±2,74	3,57±1,83	7,38±2,69	<0,001*
Ortanca (min – maks)	4 (0-15)	3 (0-11)	7 (2-15)	U=3915,5
<b>TI-RADS Kategorisi</b>				
1	14 (3,8)	14 (100,0)	0	<0,001** X <sup>2</sup> =159,168
2	34 (9,2)	32 (94,1)	2 (5,9)	
3	112 (33,3)	103 (92,0)	9 (8,0)	
4	107 (28,9)	69 (64,5)	38 (35,5)	
5	103 (27,8)	17 (16,5)	86 (83,5)	

\*Mann Whitney-U, \*\* Eğıimde Kikare, <sup>a</sup>Sütun yüzdesi verilmiştir.

#### 4.2.1 TI-RADS incelemesinin Malign ve Benign Nodül Ayırımındaki Geçerliliğinin Değerlendirilmesi

TI-RADS incelemesi sonucunda elde edilen toplam puanın benign-malign ayırımındaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 19). Analiz sonucunda, 4,5 cut off değeri için %81,5 sensitivite, %78,7 spesifite saptandı (AUC= 0,877, p=<0,001). Bu cut off değeri için %79,73 doğruluk elde edildi.

TI-RADS incelemede saptanan 4,5 cut off değeri için pozitif prediktif değer %69, negatif prediktif değer %88,1 idi. Bu kesim değeri için pozitif olabilirlik oranı 3,83 ve negatif olabilirlik oranı 0,24 idi.



Şekil 19. TI-RADS toplam puanı için ROC eğrisi (AUC= 0,877, p=<0,001)

Ayrıca TI-RADS ile elde edilen skorlamada kategori 1, 2 ve 3'e alınan nodüller benign olma olasılığı yüksek nodüller kategori 4 ve 5 nodüller malign olma olasılığı yüksek nodüller olarak değerlendirilip dört gözlü tablo yardımı ile sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Bu hesaplama sonucunda %91,8 sensitivite ve %63,4 spesifite değeri elde edildi. Bu yöntemin doğruluğu ise %73,8 idi.

Yukarıda sunulan yöntem için pozitif prediktif değer %59,1, negatif prediktif değer %93,1 idi. Bu kesim değeri için pozitif olabilirlik oranı 2,51 ve negatif olabilirlik oranı 0,13 idi.

### 4.3 SWE Ölçüm Sonuçları

SWE ölçüm sonuçlarına ilişkin bulgular Tablo 7'de sunulmuştur. Malign nodüllerde ölçülen SWVmin değerlerinin ortalaması  $3,24 \pm 0,71$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,47 \pm 0,35$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmax değerlerinin ortalaması  $4,25 \pm 1,44$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,96 \pm 0,44$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmedian değerlerinin ortalaması  $3,67 \pm 0,98$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,69 \pm 0,38$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmean değerlerinin ortalaması  $3,70 \pm 0,98$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer

2,70±0,37 m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVratio değerlerinin ortalaması 1,55±0,44 m/sn iken benign nodüllerde bu değer 1,13±0,22 m/sn idi. İstatistiksel analizde, malign ve benign nodüller arasında, ölçülen SWVmin SWVmax, SWVmedian, SWVmean ve SWVratio değerleri açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı (tüm değişkenler için; p<0,001).

Tüm katılımcıların ortalama parenkim SWV değeri 2,39±1,76 m/sn olarak saptandı. İstatistiksel analizde, benign ve malign nodül saptanan katılımcılar arasında parenkim SWV değeri açısından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (p=0,635).

Tablo 7. Malign ve benign nodüllerin Shear-Wave Elastography ölçüm sonuçlarına göre karşılaştırılması

Değişken	Tüm Nodüller		Benign (n=235)		Malign (n=135)		p değeri Test değeri*
<b>SWVmin</b>							
Ortalama ± SD	2,75	±0,63	2,47	±0,35	3,24	±0,71	<0,001
Ortanca (min – maks)	2,59 (1,90-5,92)		2,40 (1,90-4,49)		3,04 (2,08-5,92)		U=3204,0
<b>SWVmax</b>							
Ortalama ± SD	3,43	±1,13	2,96	±0,44	4,25	±1,44	<0,001
Ortanca (min – maks)	3,02 (2,03-9,09)		2,88 (2,03-8,71)		3,76 (2,52-9,09)		U=2727,0
<b>SWVmedian</b>							
Ortalama ± SD	3,05	±0,81	2,69	±0,38	3,67	±0,98	<0,001
Ortanca (min – maks)	2,76 (2,10-7,88)		2,62 (2,10-4,92)		3,36 (2,18-7,88)		U=2816,5
<b>SWVmean</b>							
Ortalama ± SD	3,06	±0,82	2,70	±0,37	3,70	±0,98	<0,001
Ortanca (min – maks)	2,72 (2,02-7,23)		2,62 (2,02-4,90)		3,35 (2,33-7,23)		U=2710,0
<b>SWVratio</b>							
Ortalama ± SD	1,28	±0,36	1,13	±0,22	1,55	±0,44	<0,001
Ortanca (min – maks)	1,16 (0,92-3,28)		1,09 (0,92-2,21)		1,41 (0,96-3,28)		U=3406,5
<b>SWVmean-paranim</b>							
Ortalama ± SD	2,39	±1,76	2,39	±0,16	2,39±0,20		0,635
Ortanca (min – maks)	2,38 (1,94-3,39)		2,38 (1,94-2,89)		2,38 (2,05-3,39)		U=15392,5

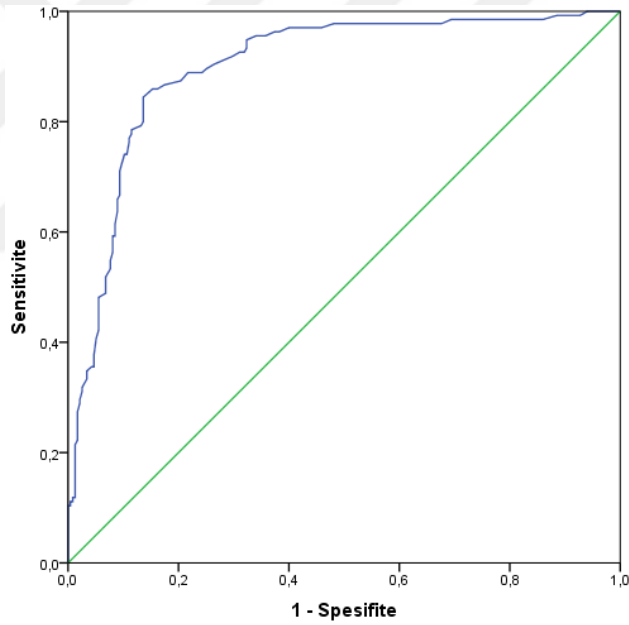
\*Mann Whitney-U

### 4.3.1 SWE Ölçüm Sonuçlarının Malign ve Benign Nodül Ayırımındaki Geçerliliğinin Değerlendirilmesi

#### SWVmin

SWE ile elde edilen SWVmin değerinin, tiroid nodüllerinde malign/benign ayırımındaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 20). Analiz sonucunda, 2,685 m/sn cut off değeri için %85,2 sensitivite, %85,5 spesifite saptandı (AUC= 0,899,  $p<0,001$ ). Bu cut off değeri için %85,4 doğruluk elde edildi.

SWVmin değeri için pozitif prediktif değer %77,2, negatif prediktif değer %91 idi. Bu cut off değeri için pozitif olabilirlik oranı 5,88 ve negatif olabilirlik oranı 0,17 idi.

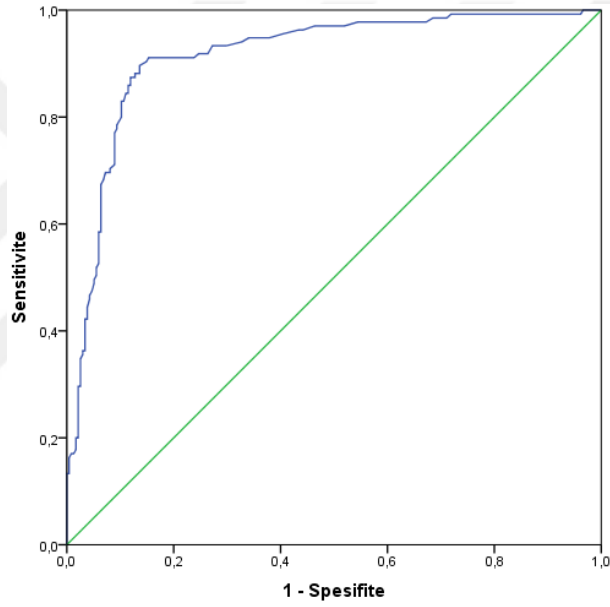


Şekil 20. SWVmin değeri için ROC eğrisi (AUC= 0,899,  $p<0,001$ )

## SWVmax

SWE ile elde edilen SWVmax değerinin, tiroid nodüllerinde malign/benign ayırımındaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 21). Analiz sonucunda, 3,225 m/sn cut off değeri için %88,1 sensitivite, %87,2 spesifite saptandı (AUC= 0,914,  $p<0,001$ ). Bu cut off değeri için %85,4 doğruluk elde edildi.

SWVmax değeri için pozitif prediktif değer %79,9, negatif prediktif değer %92,8 idi. Bu kesim değeri için pozitif olabilirlik oranı 6,88 ve negatif olabilirlik oranı 0,14 idi.

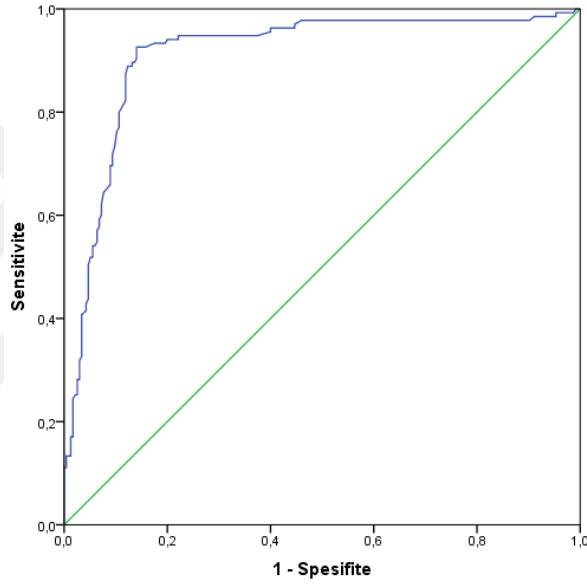


Şekil 21. SWVmax değeri için ROC eğrisi (AUC= 0,914,  $p<0,001$ )

### SWVmedian

SWE ile elde edilen SWVmedian değerinin, tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımıdaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 22). Analiz sonucunda, 2,95 m/sn cut off değeri için %88,9 sensitivite, %87,7 spesifite saptandı (AUC= 0,911,  $p < 0,001$ ). Bu cut off değeri için %88,1 doğruluk elde edildi.

SWVmedian 2,95 m/sn cut off değeri için pozitif prediktif değer %80,5, negatif prediktif değer %93,2 idi. Bu cut off değeri için pozitif olabilirlik oranı 7,23 ve negatif olabilirlik oranı 0,126 idi.

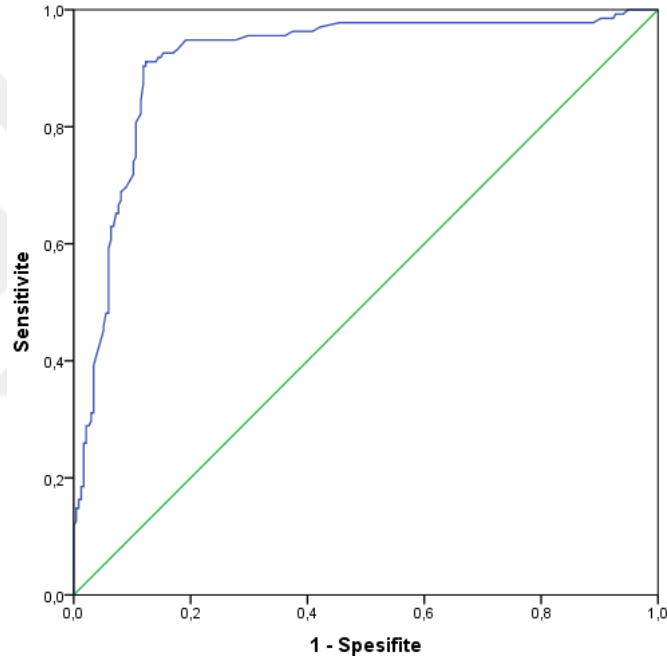


Şekil 22. SWVmedian değeri için ROC eğrisi (AUC= 0,911,  $p < 0,001$ )

### SWVmean

SWE ile elde edilen SWVmean değerinin, tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımıdaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 23). Analiz sonucunda, 2,945 m/sn cut off değeri için %90,4 sensitivite, %88,9 spesifite saptandı (AUC= 0,915,  $p < 0,001$ ). Bu cut off değeri için %88,1 doğruluk elde edildi.

SWVmean 2,945 m/sn cut off değeri için pozitif prediktif değer %81,3, negatif prediktif değer %94,1 idi. Bu cut off değeri için pozitif olabilirlik oranı 8,14 ve negatif olabilirlik oranı 0,108 idi.

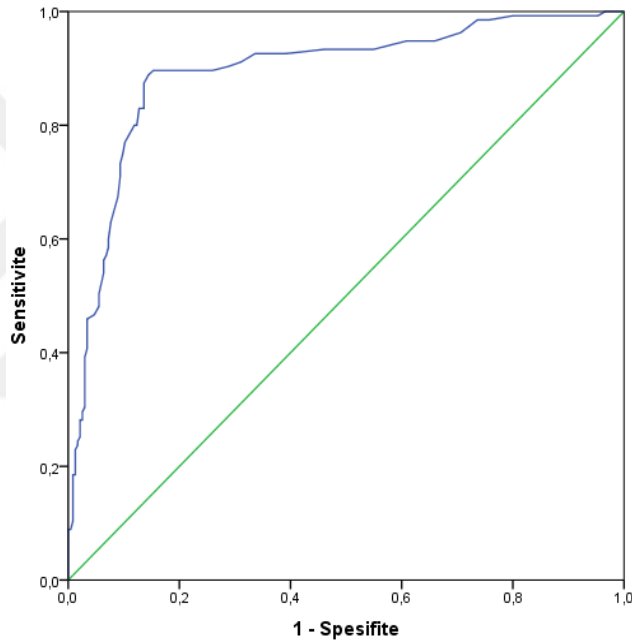


Şekil 23. SWVmean değeri için ROC eğrisi (AUC= 0,915,  $p < 0,001$ )

## SWVratio

SWE ile elde edilen SWVratio değerinin, tiroid nodüllerinde malign/benign ayırımındaki geçerliliğinin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil 24). Analiz sonucunda, 1,225 cut off değeri için %88,9 sensitivite, %85,5 spesifite saptandı (AUC= 0,893,  $p<0,001$ ). Bu cut off değeri için %86,7 doğruluk elde edildi.

SWVratio değeri için pozitif prediktif değer %77,9 ve negatif prediktif değer %93,1 idi. Bu kesim değeri için pozitif olabilirlik oranı 6,13 ve negatif olabilirlik oranı 0,13 idi.



Şekil 24. SWVratio değeri için ROC eğrisi (AUC= 0,893,  $p<0,001$ ).

## 4.4 SWE Ölçüm Sonuçlarının TI-RADS İnceleme Sonuçları İle Karşılaştırılması

TI-RADS incelemesi ile yapılan kategoriye göre SWE ölçümü sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur. İstatistik analizde, tüm SWE ölçümü sonuçları (SWVmin, SWVmax, SWVmean, SWVmedian, SWVratio) TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırıldığında kategoriler arasında anlamlı fark bulunduğu saptandı (her biri için  $p<0,001$ ). Kategori 3 nodüllerde, SWVmean'nın ortanca değeri 2,63 (2,15-4,90), SWVmedian'nın ortanca değeri 2,60 (2,19-4,92), SWVratio ortanca değeri 1,09

(0,93-1,79) olarak saptandı. Kategori 4 nodüllerde, SWVmedian'ın ortanca değeri 2,79 (2,02-5,21), SWVmean değeri 2,77 (2,10-5,00), SWVratio'nun ortanca değeri 1,17 (0,92-2,21) olarak saptandı.

Tablo 8. SWE Ölçüm Sonuçlarının TI-RADS İnceleme Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

Değişken		TI-RADS 1 (n=14)	TI-RADS 2 (n=34)	TI-RADS 3 (n=112)	TI-RADS 4 (n=107)	TI-RADS 5 (n=103)	p değeri Test değeri*
SWVmin	Ort±SS	2,35±0,2	2,47±0,25	2,47±0,33	2,65±0,45	3,30±0,81	<b>&lt;0,001</b> 93,876
	Ortanca (min- maks)	2,34 (2,07- 2,64)	2,47 (1,90- 3,15)	2,42 (1,90- 4,12)	2,58 (1,93- 4,56)	3,08 (1,93-5,92)	
SWVmax	Ort±SS	2,84±1,58	2,93±0,28	2,97±0,47	3,20±0,62	4,41±1,60	<b>&lt;0,001</b> 107,572
	Ortanca (min- maks)	2,87 (2,55- 3,13)	2,91 (2,28- 4,41)	2,88 (2,23- 5,75)	3,01 (2,03- 5,84)	3,87 (2,33-9,09)	
SWVmean	Ort±SS	2,57±1,45	2,69±0,24	2,70±0,36	2,91±0,50	3,80±1,09	<b>&lt;0,001</b> 108,633
	Ortanca (min- maks)	2,59 (2,30- 2,81)	2,6 (2,24- 3,48)	2,63 (2,15- 4,90)	2,79 (2,02- 5,21)	3,46 (2,15-7,23)	
SWVmedian	Ort±SS	2,56±0,18	2,68±0,27	2,69±0,36	2,91±0,51	3,76±1,09	<b>&lt;0,001</b> 108,669
	Ortanca (min- maks)	2,61 (2,21- 2,82)	2,69 (2,11- 3,50)	2,60 (2,19- 4,92)	2,77 (2,10- 5,00)	3,41 (2,18-7,88)	
SWVratio	Ort±SS	1,05±0,06	1,12±0,10	1,12±0,13	1,23±0,21	1,61±0,49	<b>&lt;0,001</b> 112,174
	Ortanca (min- maks)	1,06 (0,96- 1,16)	1,11 (0,99- 1,54)	1,09 (0,93- 1,79)	1,17 (0,92- 2,21)	1,45 (0,94-3,28)	

\*Kruskall Wallis testi

Kategori 1, 2, 3 olan nodüller ve kategori 4, 5 olan nodüller bir arada değerlendirilip SWE ölçümü sonuçlarına göre karşılaştırılmış, sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur. İstatistik analiz sonucunda, kategori 4, 5 olarak değerlendirilen nodüllerin SWVmin, SWVmax, SWVmean, SWVmedian, SWVratio değerlerinin kategori 1, 2, 3 nodüllere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. SWE ölçüm sonuçlarının birleştirilmiş TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırılması

Değişken		TI-RADS 1, 2 ve 3 (n=160)	TI-RADS 4, 5 (n=210)	p değeri Test değeri*
SWVmin	Ort±SS	2,46±0,30	2,97±0,72	<0,001 U=8397,5
	Ortanca (min-maks)	2,42 (1,90-4,12)	2,83 (1,93-6,47)	
SWVmax	Ort±SS	2,95±0,42	3,79±1,34	<0,001 U=7894,5
	Ortanca (min-maks)	2,88 (2,23-5,75)	3,47 (2,03-9,77)	
SWVmean	Ort±SS	2,69±0,33	3,35±0,95	<0,001 U=7992,0
	Ortanca (min-maks)	2,62 (2,11-4,90)	3,14 (2,10-7,23)	
SWVmedian	Ort±SS	2,68±0,33	3,33±0,95	<0,001 U=8080,5
	Ortanca (min-maks)	2,62 (2,11-4,92)	3,17 (2,10-7,88)	
SWVratio	Ort±SS	1,11±0,12	1,42±0,42	<0,001 U=6982,0
	Ortanca (min-maks)	1,09 (0,93-1,79)	1,33 (0,92-3,28)	

\*Mann Whitney-U

#### 4.4.1 Nodüllerin TI-RADS Puanı ve Ölçülen SWVmean Değeri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi

Nodüllerin TI-RADS puanı ve ölçülen SWVmean değeri arasında Spearman korelasyon testi kullanılarak pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı 0,559,  $p < 0,001$ ). Spearman korelasyon testi sonucu Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Nodüllerin TI-RADS puanı ve ölçülen SWVmean değeri arasındaki korelasyonun incelenmesi

Değişken		TI-RADS puanı	SWVmean
TI-RADS puanı	Korelasyon katsayısı*	1,000	0,559
	Sig. (2-tailed)		<0,001
	Sayı	370	370
SWVmean	Korelasyon katsayısı*	0,559	1,000
	Sig. (2-tailed)	<0,001	
	Sayı	370	370

\*Spearman korelasyon

#### 4.4.2 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre Yönetimi ve SWE Etkinliğinin TI-RADS ile Karşılaştırmalı İncelenmesi

Çalışma kapsamındaki nodüller ACR TI-RADS klavuzuna göre yönetimi planlandığında; benign nodüllerin %40,8'ine İİAB; %21,7'sine takip önerdi; %37,5'üne ek işleme gerek görülmedi. Malign nodüllerin %64,5'ine İİAB; %25,9'una takip önerilirken; 9,6'sına ek işleme gerek görülmedi. TI-RADS'nin İİAB önerdiği nodüllerin %47,5'i malign idi. Patolojisi benign gelen nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 96 nodülden 83'ünün (%86') SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den düşük idi. Patolojisi malign gelen nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 87 nodülden 78'inin (%89,6) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Malign nodül grupta TI-RADS'nin takip önerdiği 35 nodülün 32'sinin (%91) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Malign grupta TI-RADS'nin ek önerisinin olmadığı 13 nodülden 12'sinin (%92) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi (Tablo 11).

Tablo 11. Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut off değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması

ACR TI-RADS	Biyopsi sonucu benign				Biyopsi sonucu malign			
	SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek		SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İİAB önerilir	83	35,3	13	5,5	9	6,6	78	57,8
Takip önerilir	45	19,1	6	2,5	3	2,2	32	23,7
İİAB ve takibe gerek yok	79	33,6	9	3,8	1	0,7	12	8,9

Patolojisi benign gelen kategori 3 nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 35 nodülden 34'ünün (%97'si) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük idi. Patolojisi benign gelen kategori 3 nodül grubunda TI-RADS'nin takip önerdiği 36

nodülün 34'ünün (%94,4) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük idi. Patolojisi malign gelen kategori 3 nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 3 nodülden 1'inin (%33,3'ünün) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Patolojisi malign gelen kategori 3 nodül grubunda TI-RADS'nin takip önerdiği 2 nodülün 2'si ve ek işleme gerek görülmeyen 4 nodülün 4'ünün SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi (Tablo 12).

Tablo 12. Kategori 3 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut of değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması

ACR TI-RADS 3 nodüller	Biyopsi sonucu benign				Biyopsi sonucu malign			
	SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek		SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	Sayı	Yüzde**
İİAB önerilir	34	14,5	1	0,4	2	1,5	1	0,7
Takip önerilir	34	14,5	2	0,8	0	0	2	1,5
İİAB ve takibe gerek Yok	28	11,9	4	1,7	0	0	4	3

\*Tüm benign nodüller \*\*Tüm malign nodüller

Benzer şekilde patolojisi benign gelen kategori 4 nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 45 nodülden 40'ının (%88,8'i) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük idi. Patolojisi benign gelen kategori 4 nodül grubunda TI-RADS'nin takip önerdiği 14 nodülün 10'unun (%71,4) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük idi. Patolojisi malign gelen kategori 4 nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 22 nodülden 17'sinin (%77,2) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük ya da eşit idi. Patolojisi malign gelen kategori 4 nodül grubunda TI-RADS'nin takip önerdiği 9 nodülün 8'i (%88,8) ve ek işleme gerek görülmeyen 7 nodülün 7'sinin SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi (Tablo 13).

Tablo 13. Kategori 4 Nodüllerin ACR TI-RADS'a göre yönetimi ve SWVmean cut off değerinin etkinliğinin TI-RADS ile karşılaştırılması

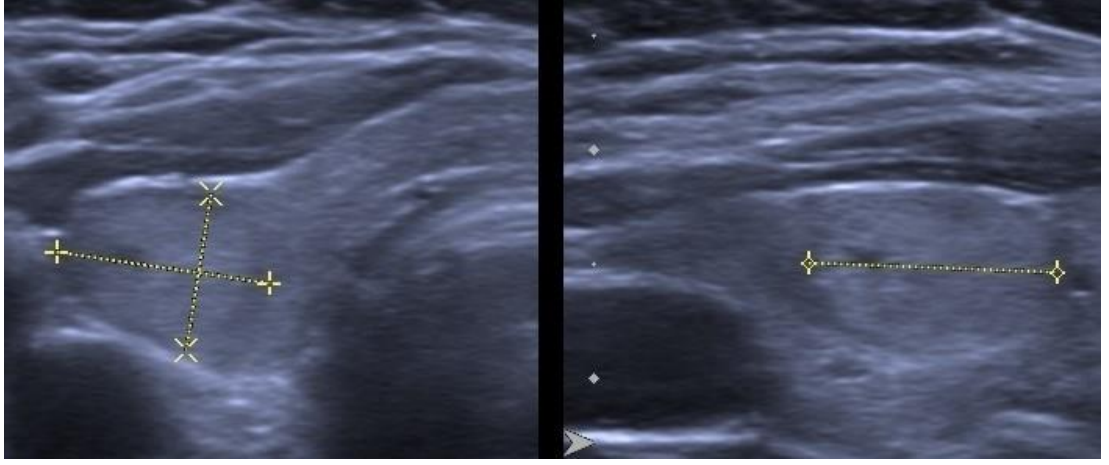
ACR TI-RADS 4 nodüller	Biyopsi sonucu benign				Biyopsi sonucu malign			
	SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek		SWVmean Düşük		SWVmean Yüksek	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**	Sayı	Yüzde**
İİAB önerilir	40	17	5	2,1	5	3,7	17	12,6
Takip önerilir	10	4,2	4	1,7	1	0,7	8	5,9
İİAB ve takibe gerek Yok	6	2,5	4	1,7	0	0	7	5,2

\*Tüm benign nodüller \*\*Tüm malign nodüller

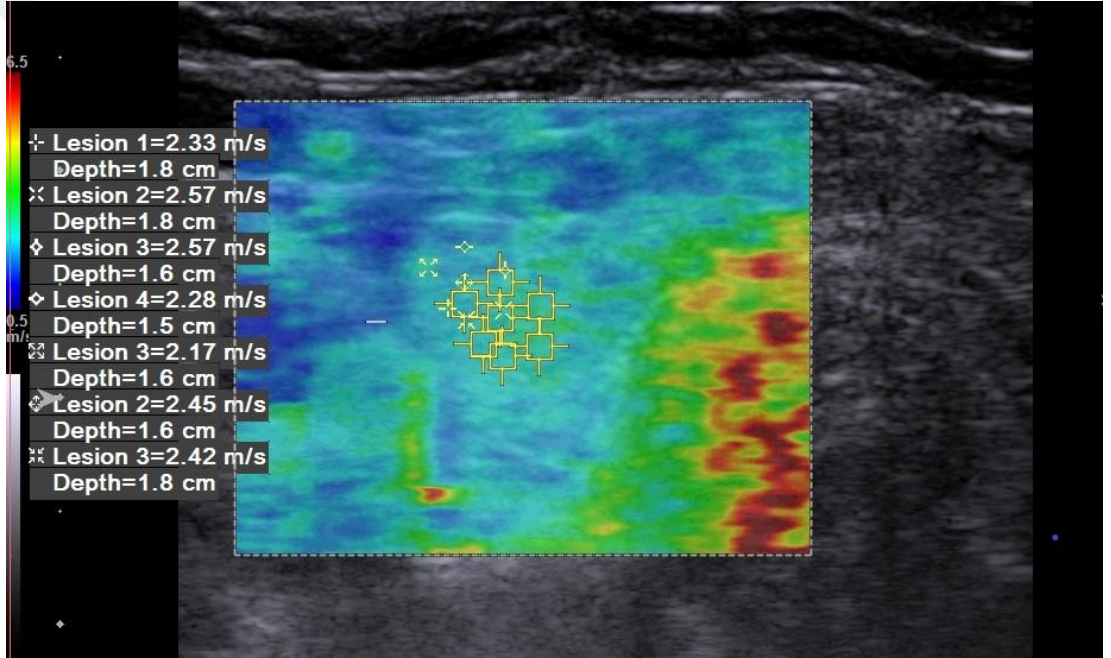
#### 4.4.3 ACR TI-RADS ve SWE İncelemesinin Birlikte Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi

ACR TI-RADS ve SWE'nin birlikte kullanımı için kategori 3 olarak saptanan 112 nodülden 14'ü (%12,5) SWVmean değeri cut off 2,945'ten büyük veya eşit olması nedeniyle kategori 4'e; kategori 4 olarak saptanan 107 nodülden 62'si (%57,9) SWVmean değeri 2,945 m/sn'den küçük olması nedeniyle kategori 3'e alındı. Kategori 3 nodüllerden kategori 4'e atanan 14 nodülün 7'si malign, 7'si benign idi. Kategori 4'ten kategori 3'e alınan 62 nodülden 6'sı malign, 56'sı benign idi (Tablo 12 ve 13). Düzenleme yapıldıktan sonra kategori 1, 2 ve 3 nodüller benign olma olasılığı yüksek nodüller; kategori 4 ve 5 nodüller malign olma olasılığı yüksek nodüller olarak değerlendirilip dört gözlü tablo yardımı ile sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Bu yöntem için yapılan geçerlilik analizinde tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında %92,6 sensitivite ve %84,25 spesifite saptandı. Pozitif prediktif değer %77 ve negatif prediktif değer %95 idi.

#### 4.5 Olgu Örnekleri

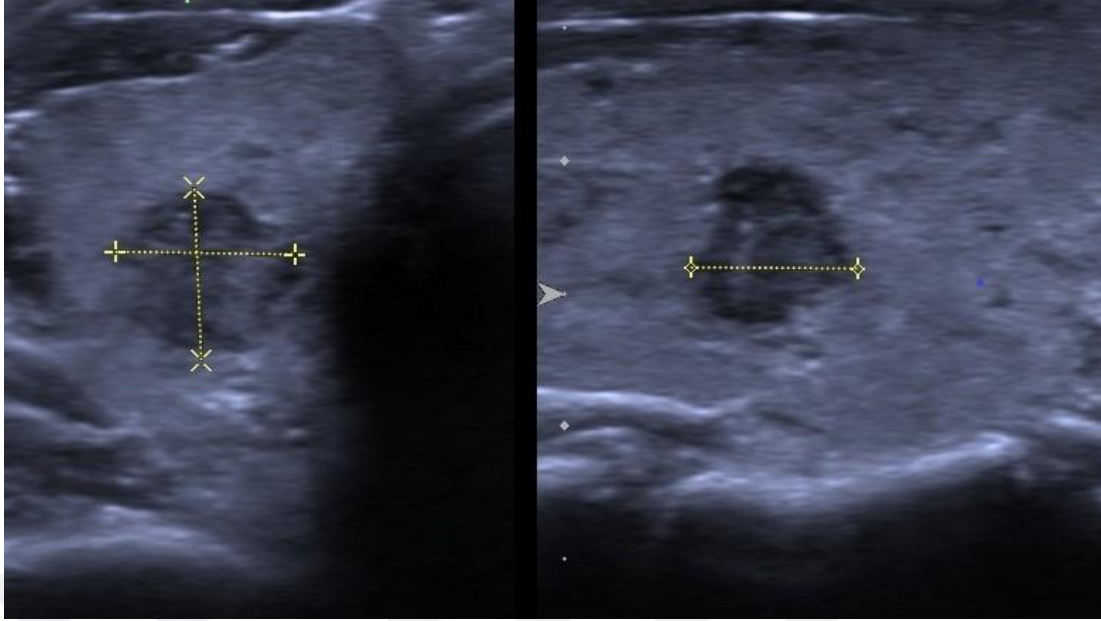


A.

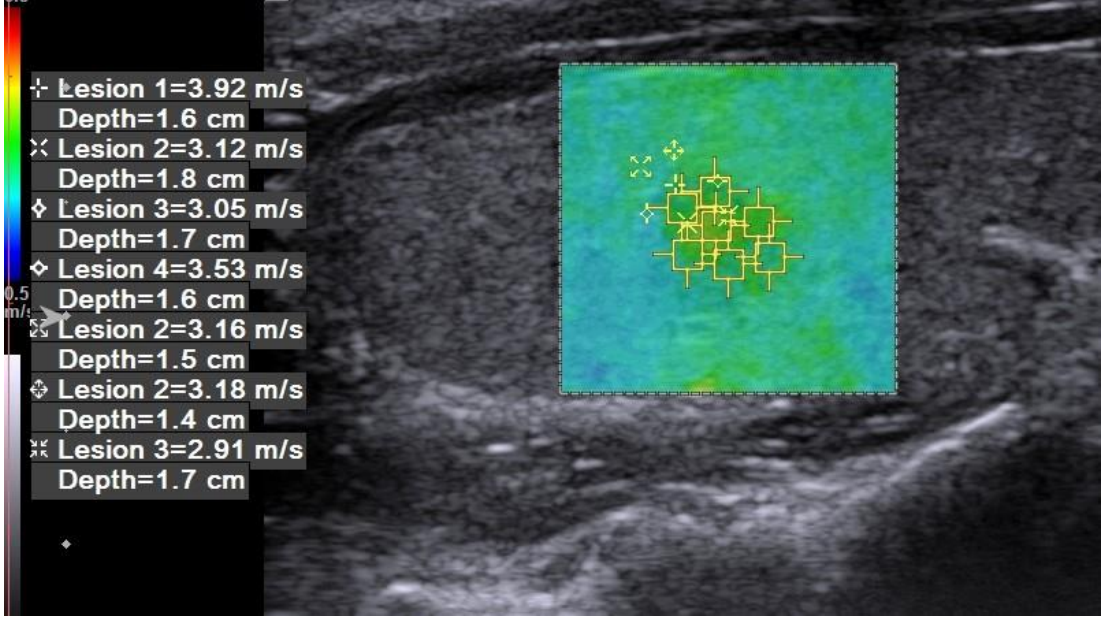


B.

Şekil 25. 56 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sağ lobta 9x7x11 mm boyutlarında solid, hiperekoik kategori 3 (3 puan) nodül. SWE incelemesinde (B) nodülün SWVmax değeri 2,57 m/sn, SWVmean değeri 2,39 m/sn, SWVmedian değeri 2,42 m/sn, SWVmin değeri 2,17 m/sn bulundu. Sitoloji sonucu benign tanı geldi.



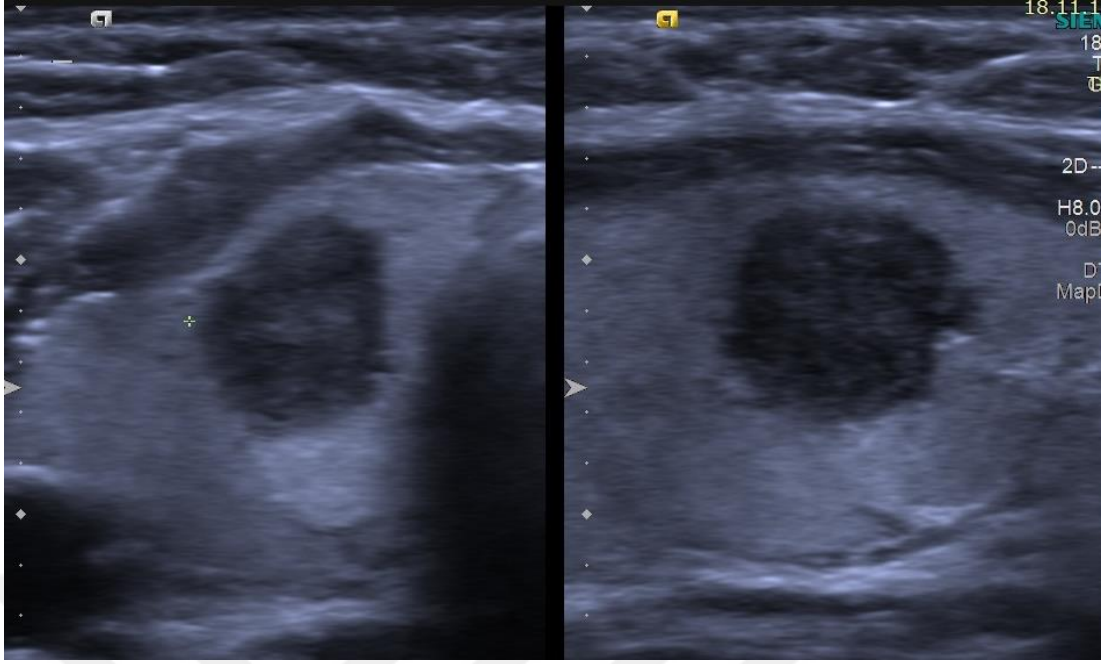
A.



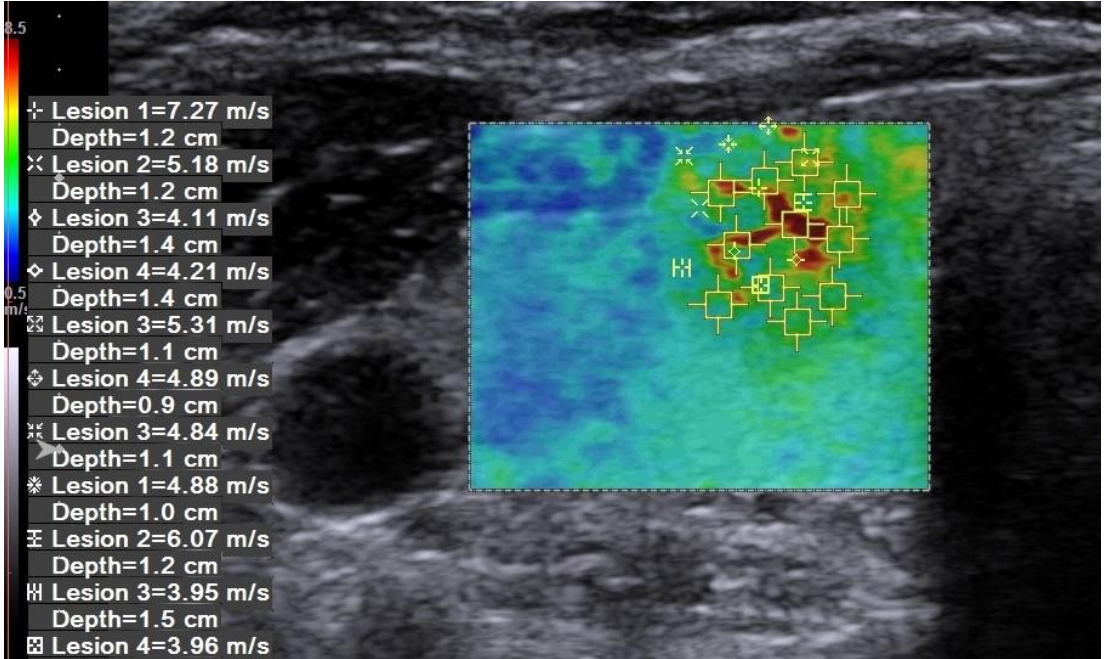
B.

C.

Şekil 26. 26 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sol lobta 7x7x6 mm boyutlarında solid, hipoekoik, mikrolobüle konturlu, mikrokalsifikasyon içeren kategori 5 (9 puan) nodül. SVE incelemede (B); nodülün SWVmax değeri 3,92 m/sn, SWVmean değeri 3,26 m/sn, SWVmedian değeri 3,16 m/sn, SWVmin değeri 2,91 m/sn bulundu. Histopatoloji sonucu malign (papiller karsinom) geldi.

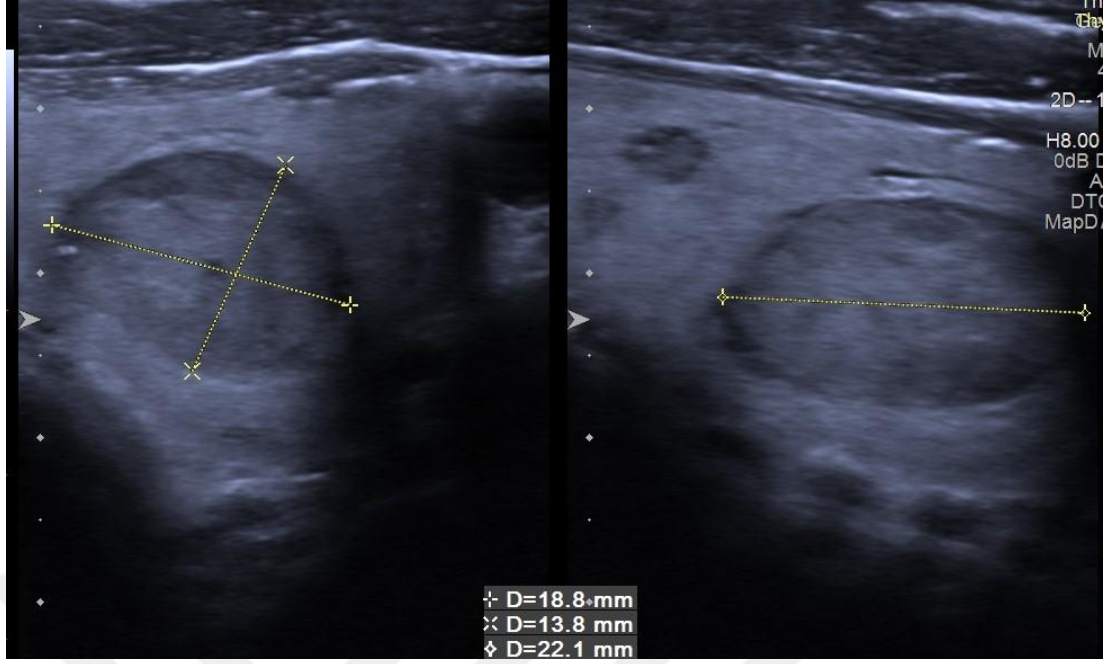


A.

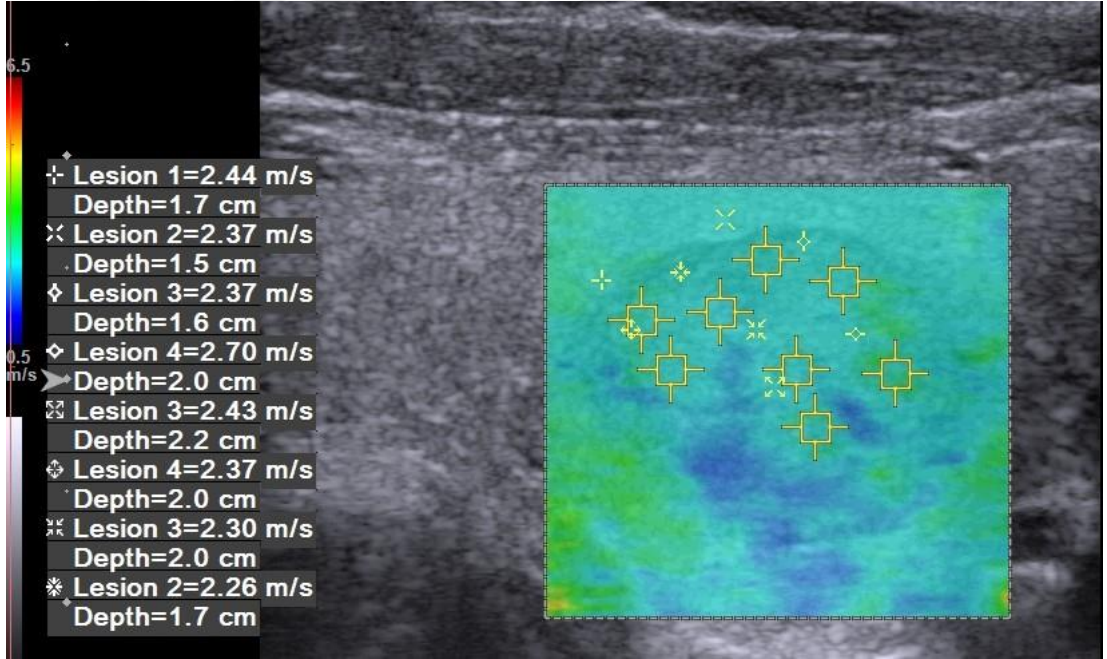


B.

Şekil 27. 46 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sağ lobta 7x9x10 mm boyutlarında solid, belirgin hipoekoik, AP çapı artmış, mikrolobüle kategori 5 (10 puan) nodül. SWE incelemede (B); nodülün SWVmax değeri 7,27 m/sn, SWVmean değeri 4,96 m/sn, SWVmedian değeri 4,88 m/sn, SWVmin değeri 3,95 m/sn bulundu. Histopatoloji sonucu papiller karsinom olarak raporlandı.

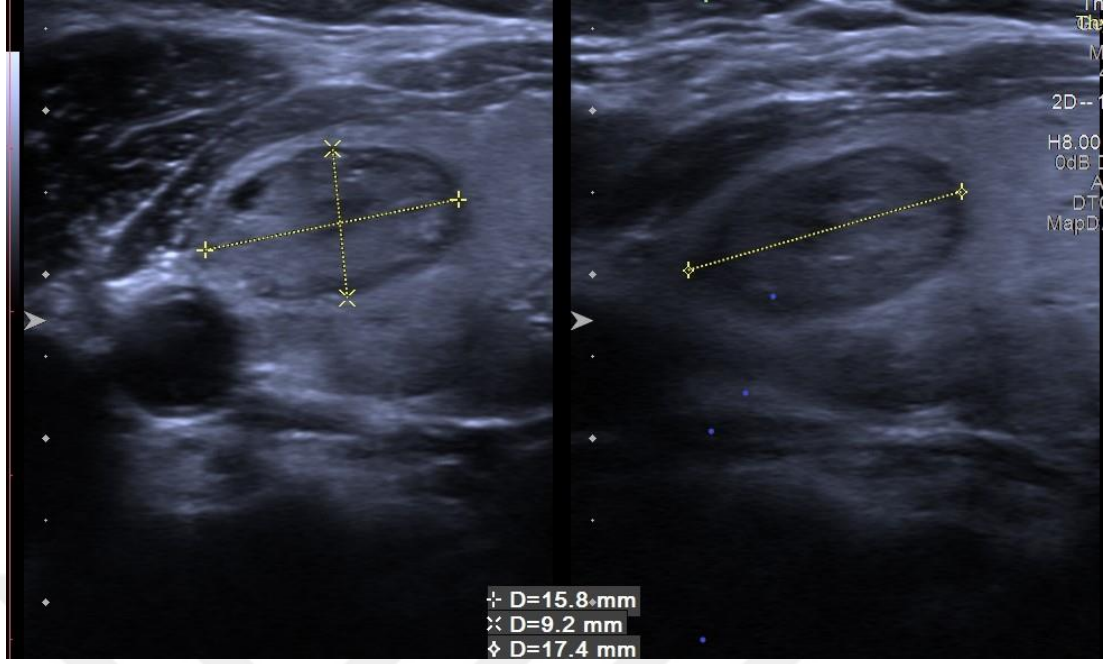


A.

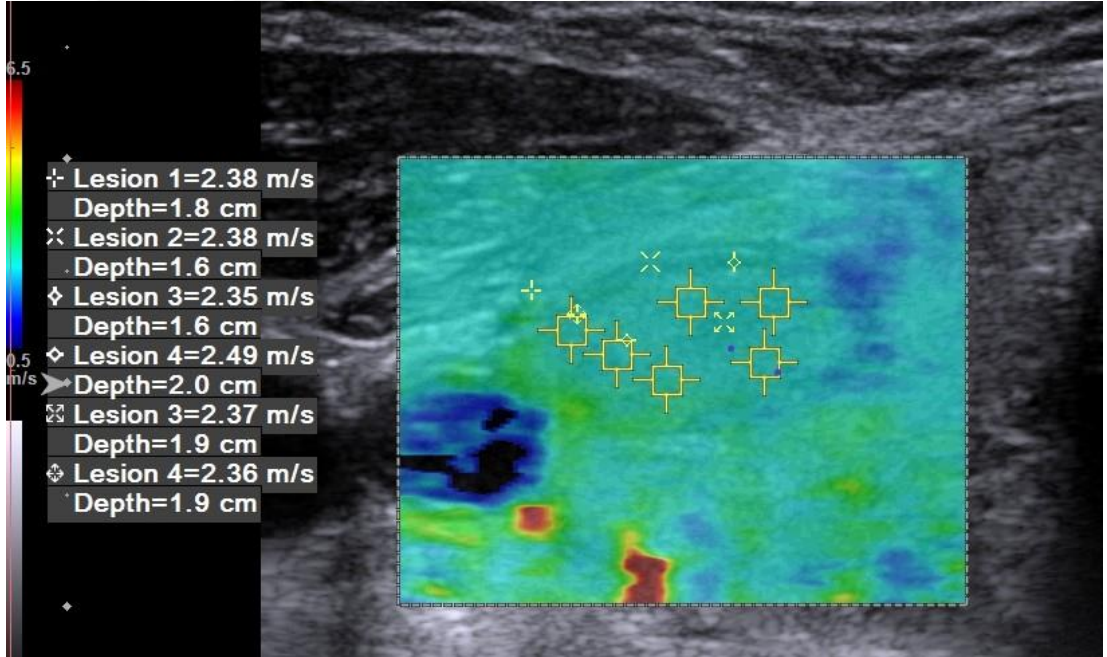


B.

Şekil 28. 63 yaş erkek hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sol lobta 19x14x22 mm boyutlarında solid, hipoekoik kategori 4 (4 puan) nodül. SWE incelemede (B); nodülün SWVmax değeri 2,70 m/sn, SWVmean değeri 2,41 m/sn, SWVmin değeri 2,26 m/sn bulundu. SWE ölçüm parametrelerinin tümü cut off değerinin altında bulundu. Sitoloji sonucu benign tanı geldi.

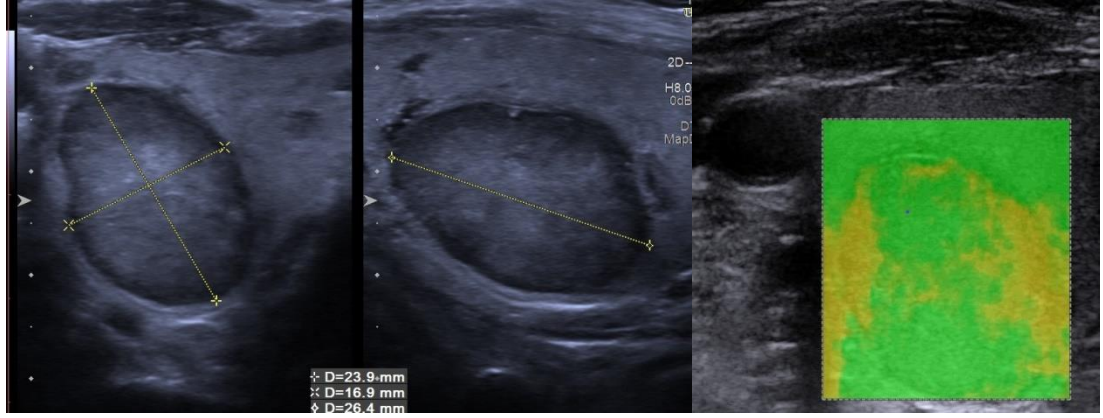


A.



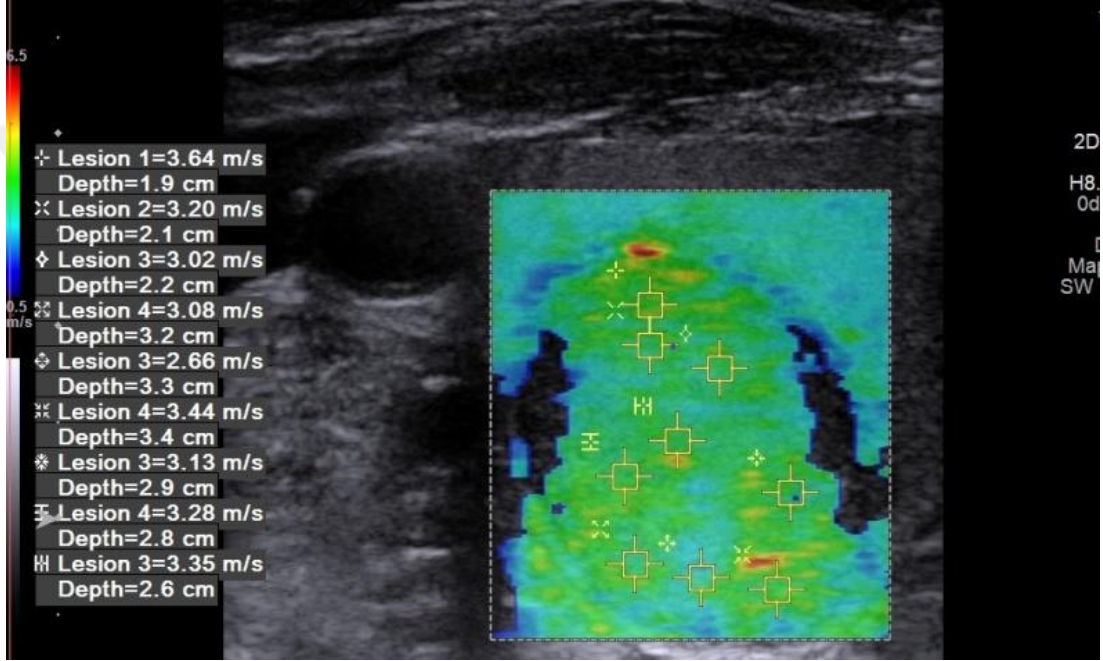
C.

Şekil 29. 66 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sağ lobta 16x9x17 mm boyutlarında semisolid, kolloid kristal içeren hipoekoik kategori 3 (3 puan) nodül. SWE incelemede (B); nodülün SWVmax değeri 2,49 m/sn, SWVmean değeri 2,37 m/sn, SWVmin değeri 2,35 m/sn bulundu. Sitoloji sonucu benign tanı geldi.



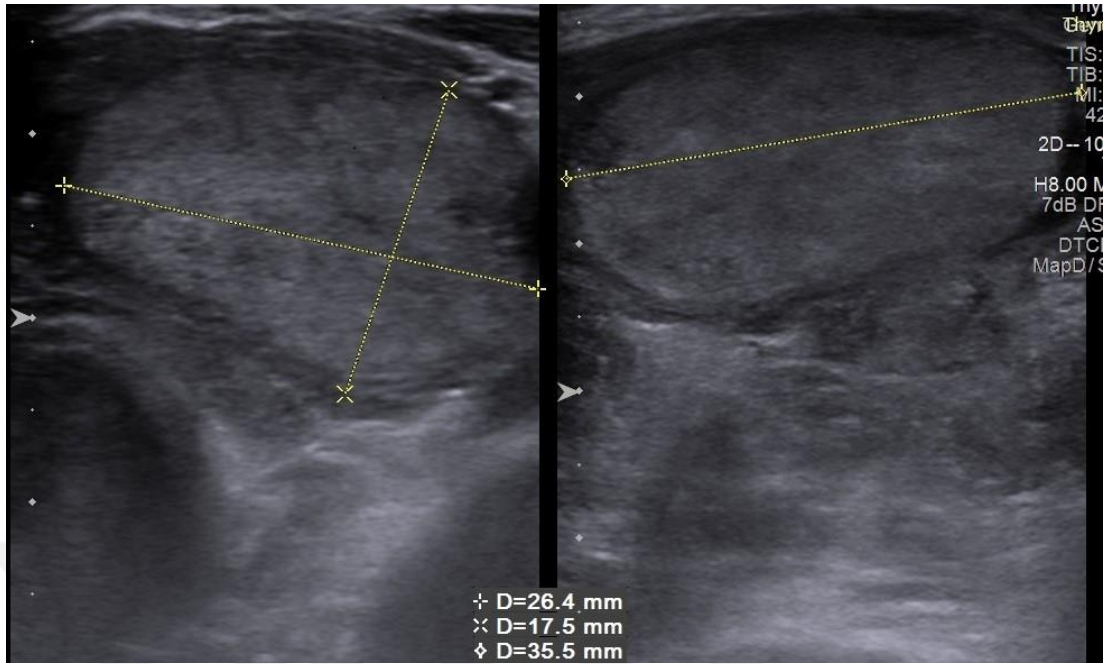
A.

B.



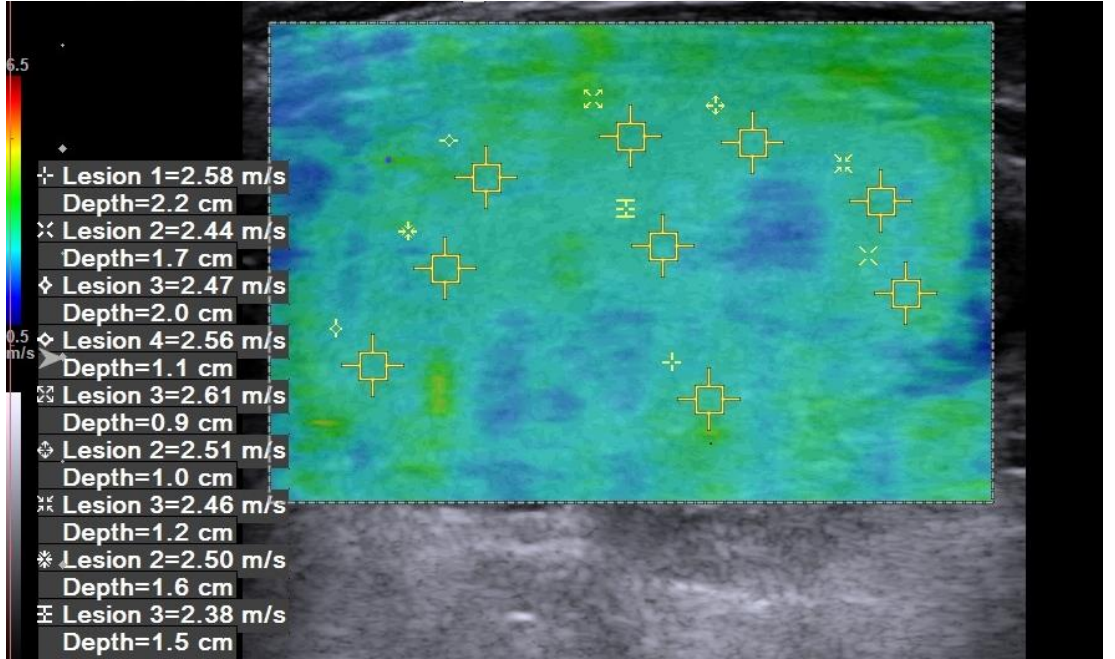
C.

Şekil 30. 66 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sağ lobta 17x24x26 mm boyutlarında solid, hipoekoik, AP çapı artmış, kategori 5 (7 puan) nodül. SWE kalite haritası (B) göz önünde bulundurularak ölçümler için iyi kaliteyi temsil eden yeşil alanlara denk gelen kısımlara ROI kutucukları yerleştirildi. SWE incelemede (C); nodülün SWVmax değeri 3,64 m/sn, SWVmean değeri 3,20 m/sn, SWVmedian değeri 3,20 m/sn, SWVmin değeri 2,66 m/sn bulundu. Sitoloji sonucu malignite pozitif geldi.



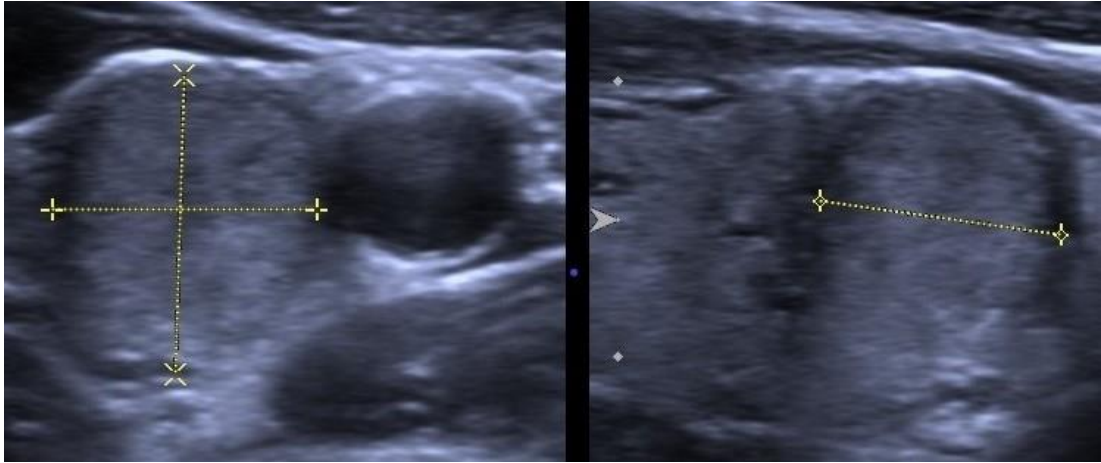
A.

B.

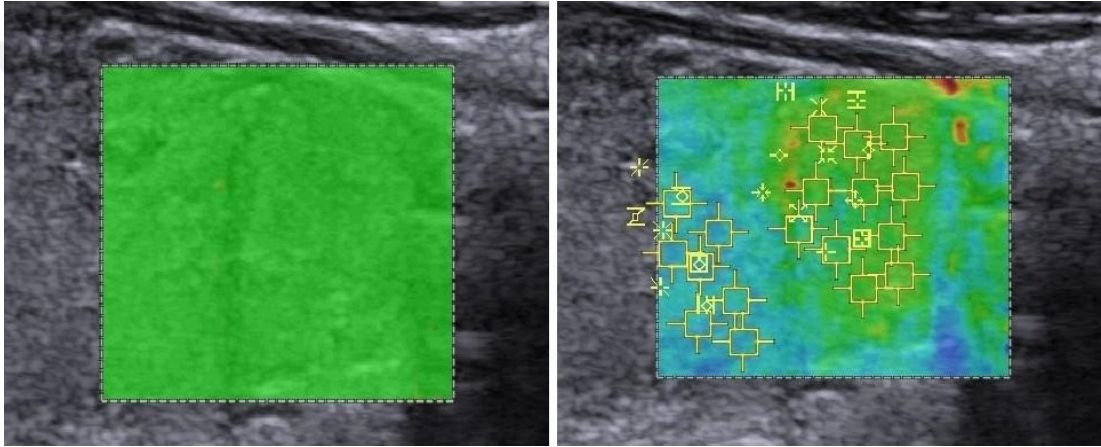


C.

Şekil 31. 56 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sol lobta 26x17x35 mm boyutlarında solid, hiper-izoekoik, kategori 3 (3 puan) nodül. SWE kalite haritası (B). SWE incelemede (C); nodülün SWVmax değeri 2,58 m/sn, SWVmean değeri 2,49 m/sn, SWVmedian değeri 2,50 m/sn, SWVmin değeri 2,38 m/sn bulundu. Sitoloji sonucu benign geldi.



**A.**



**B.**

**C.**

Şekil 32. 28 yaş kadın hasta. Gri skala incelemede (A); tiroid bezi sol lobta 10x11x9 mm boyutlarında solid, izoekoik, AP çapı artmış, mikrokalsifikasyon içeren kategori 5 (9 puan) nodül. SWE kalite haritası (B) görülmektedir. SWE hız haritasında (E); nodülün SWVmax değeri 3,85 m/sn, SWVmean değeri 3,53 m/sn, SWVmedian değeri 3,57 m/sn, SWVmin değeri 3,03 m/sn bulundu. Sitoloji ve patoloji sonucu malign (papiller karsinom/klasik varyant) tanı geldi.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık görülen klinik bir durumdur. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde B-mode ultrasonografi özellikleri klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu özellikler tek başlarına malignite riski için iyi bir öngörü değeri göstermese de, değerlendirilen özelliklerin bileşiminden oluşan algoritmalar daha iyi sonuçlara sahiptir (144). Bu açıdan en iyi algoritma henüz bulunamamakla birlikte yoğun klinik araştırmalar ile mevcut olanları iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Tiroid nodüllerinde standardize edilmiş evrensel bir değerlendirme oluşturulamaması; tutarsız, çok farklı değerlendirilmelere ve sınıflandırmalara yol açabilir. Bu durumun en önemli sonuçlarından biri, gereğinden fazla ince iğne aspirasyon biyopsi incelemesinin yapılmasıdır. Mevcut koşullar, US özelliklerine göre biyopsi yapılacak nodül seçiminde ve yönetiminde önemli bir iyileştirmeye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (145,146).

Son yıllarda, tiroid nodüllerinde ultrasonografik değerlendirmenin ve raporlamanın standardizasyonu amacıyla Horvath TI-RADS, French TI-RADS, European (EU) TI-RADS ve ACR TI-RADS gibi birçok TI-RADS skorlama sistemi geliştirilmiştir. TI-RADS skorlama sistemi; tiroid nodüllerinde ultrasonografik değerlendirmenin ve raporlamanın standardizasyonu sağlar, klinisyen ile radyolog arasındaki iletişimi kuvvetlendirir ve hasta yönetimini kolaylaştırır. ACR TI-RADS skorlamada nodülün; iç yapısı, ekojenitesi, kontur özelliği, şekli ve ekojenik fokus bakımından 5 ana parametrede değerlendirilerek nodüllere TI-RADS 1 ile 5 arasında bir skor verilmektedir (120,147). Yapılan çalışmalarda TI-RADS skorlamasının nodüllerin malignite riskini öngörmeye oldukça etkili olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte her skorlama sisteminin oluşturulduğu coğrafyadaki yerel toplum için geliştirildiğini belirtmekte fayda vardır. İyot yeterliliği ve genetik varyasyonlar gibi faktörler tiroid lezyonlarının gelişiminde farklılıklar yaratabilir, ancak farklı toplumlar için varyant malignite örüntülerine dair yeterli kanıt yoktur (148).

Tiroid nodülleri klinikte sık görüldüğünden ve çoğu benign olduğundan ikileme neden olmaktadır. Bu lezyonların standart incelemesi US muayenesi ve ince iğne aspirasyonundan (İİAB) oluşmaktadır. Ancak her iki yöntemin de kısıtlıkları mevcuttur. US elastografisi; uygun, non-invaziv tanı yöntemlerinin saptanması için

sürdürülen çalışmalar sonucunda, tiroid nodülü diferansiyasyonun saptanması için US ve İİAB ile kombine halde kullanılacak ek bir araç olarak ortaya çıkmıştır. US elastografi; tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde önemi ve yaygınlığı giderek artan bir modern görüntüleme yöntemidir. US elastografisi ilk olarak 1991 yılında Ophir ve ark. tarafından önerilmiş ve ilk olarak 2005 yılında Lyshchik ve arkadaşları tarafından tiroid uygulamaları için kullanılmıştır. Ayrıca Russ ve ark'larının geliştirdiği French TI-RADS; standart US parametrelerine ek olarak skorlara büyük değer katan sertlik parametresini risk değerlendirmesine dahil eden ilk skorlama modelidir (149-151).

US elastografi, doku sertliğinin invazif olmayan bir değerlendirmesini sağlar. Bir dokunun sertliği, matrisinin yapısal özellikleri ile belirlenir. Tümör varlığı veya inflamasyon gibi patolojik değişiklikler doku kompozisyonunu ve yapısını değiştirir ve lezyonun sertliğini artırır (41). Dolayısıyla, US elastografisi doku elastikiyetinin mekanik özelliklerini değerlendirmek için kullanılabilir (58). US elastografi incelemede dokuya uygulanan basınç sonrasında dokularda meydana gelen distorsiyon derecesi ölçülerek elastisite hesaplanır.

The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) kılavuzlarına göre elastografi tek başına kullanılmamalı, gri skala US'nin yerini almamalı, tamamlayıcı olarak kullanılmalıdır. Malignitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilen elastografinin, diğer US parametrelerine kıyasla en iyi duyarlılık, özgüllük kombinasyonunu gösterdiği belirtilmektedir (41).

Hangi fiziksel niceliklerin ölçüldüğüne bağlı olarak, klinik uygulamada strain elastografi ve shear wave elastografi olmak üzere iki ana tiroid elastografi yöntemi vardır. Strain elastografi, dokunun aksiyal yer değiştirmesine neden olan mekanik stresin uygulanması ile gerçekleştirilmektedir. Stresin neden olduğu doku deformasyonu ölçülür ve ekranda görüntülenir. Strain Elastografi'nin ana sınırlılıkları; kompresyon açısı, miktarı ve süresi için uygulayıcıya bağımlılıktır. Diğer yöntem olan SWE VTIQ tekniği 2-D SWE tekniğinin kullanıldığı temel sistemdir. Dokuya prob tarafından üretilen ARFI aracılığı ile kompresyon uygulanması sonucunda dokuda oluşan shear dalgaları cihaz tarafından algılanarak elastisite ölçülür. SWV dağılımının çeşitli renklerde 2-D haritalamanın yapılabilmesi

ve küçük SW ROI'leri oluşturulabilmesi nedeniyle tiroid nodüllerinde sertliğe ilişkin hassas bilgi sağlar. Bu yöntemde, SWV yayılımının güvenilirliğini veya yeterliliğini değerlendirmek için ek haritalar elde edilebilir. SWE; strain elastografiye göre daha az kullanıcı bağımlıdır, daha pratiktir ve daha nesnel bilgi sağlar (58).

Çalışmamızda, görece yeni bir görüntüleme yöntemi olan SWE VTIQ tekniğinin tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında tanıya katkısını ACR TI-RADS skorlamasıyla birlikte değerlendirdik.

Çalışmamızda 308 hastada toplam 370 tiroid nodülü değerlendirildi. Histopatolojik incelemede nodüllerin 235'i benign (%63,5), 135'i malign (%36,5) idi.

Çalışmaya dahil edilen 308 hastanın 64'ü erkek (%20,8), 244'ü kadındı (%79,2). Katılımcıların yaş ortalaması  $50,60 \pm 13,37$  idi. Malign tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama yaşı 47,04 (18-70) iken benign tiroid nodülü tanısı alan hastaların ortalama yaşı 52,45 (18-70) idi. İstatistik analizde, malign tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama yaşının benign tanısı alan hastalara göre düşük olduğu saptandı ( $p=0,001$ ). Hem erkeklerde hem de kadınlarda nodüllerin üçte birinden fazlasının histopatoloji sonucu malign olarak değerlendirildi. Erkekler ve kadınlar arasında incelenen nodülün malign olma olasılığı açısından anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,079$ ,  $p=0,779$ ). Bu bulgular bakımından literatürde bizim çalışmamızla benzer sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur (78,152).

Benign nodüllerde US ile ölçülen maksimum boyut ortalama  $20,14 \pm 8,95$  mm iken malign nodüllerde  $16,83 \pm 9,45$  mm'dir. İstatistiksel analizde, benign nodüllerin maksimum boyutunun malign nodüllere göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Çalışmamıza benzer şekilde nodülün maksimum boyutunun malignite ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (78,92,152)

Çalışmamızda nodülün iç yapısı spongiform olarak değerlendirilen 14 nodülün tamamı benign iken iç yapısı solid olarak değerlendirilen 245 nodülün yarısına yakını (%48,6) maligndi. İstatistiksel analizde, nodül içerisinde solid içeriğin artışının malignite riskinde tedrici artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). US incelemede belirgin hipoekoik görünüme sahip 20 nodülün 17'si (%85) malign iken hipoekoik

görünen 204 nodülün 89'u (%43,6), izoekoik görünen 109 nodülün 20'si (%18,3), hiperekoik görünen 37 nodülden 9'u (%24,3) maligndi. İstatistiksel analizde, nodülün ekojenitesinin azalmasının malignite riskinde tedrici artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). US incelemede, sınırları düzgün konturlu olarak değerlendirilen 264 nodülün 57'si (%21,6) malign iken sınırları lobüle veya düzensiz olarak değerlendirilen 97 nodülün 76'sı (%78,4) ve kötü sınırlı olarak değerlendirilen 9 nodülün 2'si maligndi. İstatistiksel analizde, nodülün lobüle veya düzensiz sınırlara sahip olmasının malignite riskinde artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). AP çap artışı gösteren 71 nodülün 44'ü (%62) maligndi. İstatistik analizde, nodülde AP çap artışının malignite ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Ekojenik odak saptanan 154 nodülün yarısından fazlası (%50,6) maligndi. İstatistik analizde, nodülde ekojenik odak varlığının artmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Kolloid içeren 40 nodülün 30'u (%80) benign idi. İstatistik analizde, nodülde kolloid içerik varlığının azalmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Mikrokalsifikasyon içeren 87 nodülün dörtte üçü (%75,9) maligndi. İstatistik analizde, nodülde mikrokalsifikasyon varlığının artmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda nodülün içeriği, ekojenitesi, şekli, kenar özelliği ve makrokalsifikasyon, rim kalsifikasyon dışında ekojenik odak bakımından ACR-TI-RADS klavuzuna göre uyumlu sonuçlar elde edilmiş olup birçok çalışma ile paralellik göstermektedir (78,120,152,153).

Çalışmamızda ekojenik odak varlığının artmış malignite ile ilişkili olduğu saptandı. Ancak makrokalsifikasyon bulunan 44 nodülün 13'ü (%29,5); rim kalsifikasyon içeren 10 nodülün 4'ü (%40) malign olduğu görüldü ve nodülde yalnızca makrokalsifikasyon veya yalnızca rim kalsifikasyonun varlığı ile malignite arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ( $p=0,308$  ve  $p=0,815$ ). Bu durum ACR TI-RADS kılavuzu ile uyumsuz görülmekle birlikte bu bakımdan literatürde çalışmamız ile benzer sonuçlar elde etmiş birçok çalışma mevcuttur (3,154,155).

Makrokalsifikasyonlar, akustik gölgelenme oluşturan kaba ekojenik odaklardır. Literatürde; özellikle diğer malign özellikleri olmayan nodüllerde bulunan makrokalsifikasyonların malignite ile ilişkisine dair veriler çelişkilidir (4,15,154,156). ACR TI-RADS klavuzuna göre; makrokalsifikasyonların malignite

ile zayıf pozitif ilişki olduğunu gösteren yayınlanmış veriler göz önünde bulundurularak (157), makrokalsifikasyonlara 1 puan verilir ve nodülde malignite lehine ek özellikler mevcut ise (AP çap artışı, belirgin hipoeoik, mikrolobüle kontur vb.) makrokalsifikasyon varlığı ile malignite riskinin arttığı kabul edilir (120).

Kim ve ark'larının 722 hastada tiroid nodüllerinde yapmış oldukları çalışmada şüpheli sonografik bulgu olmayan olgularda makrokalsifikasyon varlığında malignite riski % 17,2 iken, sonografik kriterlerden en az 1'ine sahip olgularda malignite riskinin % 82,8'e kadar çıktığı saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (4). Bizim çalışmamızda da her ne kadar yalnız başına makrokalsifikasyon ve yalnız başına rim kalsifikasyon malignite ile ilişkisi gösterilemezse de miks tipte kalsifikasyon varlığının malignite ile ilişkili olduğu saptandı.

Periferik diğer adıyla "rim" kalsifikasyonlar, bir nodülün sınırının tamamı veya bir kısmı boyunca uzanabilir. Literatürdeki malignite ile korelasyonları değişkendir (4). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda periferik kalsifikasyonun malignite ile ilişkisi makrokalsifikasyondan daha güçlü olduğu öne sürülmüştür (157). Buna benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak ACR TI-RADS kılavuzunda rim kalsifikasyona skorlamada 2 puan atfedilir (120).

Çalışmamızda benign nodüllerin ACR TI-RADS puanı ortalaması  $3,57\pm 1,83$  ve Ortancası 3 (0-11) olarak saptanırken malign nodüllerin ACR TI-RADS puanı ortalaması  $7,38\pm 2,69$  ve Ortancası 7 (2-15) idi. İstatistik analizde, malign nodüllerin TI-RADS puanının ortancası benign nodüllere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Kategori 1'e alınan 14 nodülün tamamı benign, kategori 2'ye alınan 34 nodülün 2'si (%5,9) malign, kategori 3'e alınan 112 nodülün 9'u (%8) malign, kategori 4'e alınan 107 nodülün 38'i (%35,5) malign ve kategori 5'e dahil edilen 103 nodülden 86'sı (%83,5) malign idi. İstatistik analizde, kategori 1'den kategori 5'e doğru gidildikçe malignite saptama olasılığının tedrici olarak arttığı saptandı ( $p<0,001$ ).

Li ve ark'nın 128 hastada 57'si benign, 73'ü malign olan 130 tiroid nodülünü içeren çalışmalarında tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında TI-RADS skorlama sisteminin sensitivitesi %98,6, spesifitesi %24,6 bulunmuştur. Bu çalışmada, kategori

2, 3, 4 ve 5 için malignite oranları sırasıyla %0, %8,33, %17,24 ve %77,91 bulunmuş olup kategori 2'den 5'e doğru artış gösterdiği izlenmiştir (152).

Xu ve ark'nın 2031 hastada 1460'ı benign, 1005'i malign olan toplam 2465 tiroid nodülünü içeren geniş çaplı araştırmada TI-RADS skorum sisteminin tiroid nodüllerinin malignite oranları kategori 1 için %0, kategori 2 için %2,3, kategori 3 için %7,5, kategori 4 için %40,1 ve kategori 5 için %81,4 bulmuşlardır. Yine bu çalışmada toplam TI-RADS skoru için benign-malign ayırımında cut off değeri 4 olarak kabul edilmiş olup bu değer için %96 sensitivite, %52 spesifite saptanmıştır (158).

Hang ve ark'larının 262 hastada 177'si malign toplam 298 tiroid nodülü ile yaptıkları çalışmada TI-RADS skorum sisteminin nodüllerin benign-malign ayırımında cut off değeri toplam puan üzerinden 5 bulunmuş olup bu değer için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 89,8 ve %73,6 olarak bulunmuştur (159).

Bizim çalışmamızda TI-RADS skorum sisteminin malignite oranları kategori 1 için %0, kategori 2 için %5,9, kategori 3 için %8, kategori 4 için %35,5 ve kategori 5 için %83,5 olarak saptandı. TI-RADS incelemesi sonucunda elde edilen toplam puanın benign-malign ayırımındaki geçerliliğinin incelenmesi için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda, 4,5 cut off değeri için %81,5 sensitivite, %78,7 spesifite saptandı (AUC=0,877, p<0,001). Bu cut off değeri için pozitif prediktif değer %69, negatif prediktif değer %88,1, doğruluk, %79,73, pozitif olabilirlik oranı 3,83 ve negatif olabilirlik oranı 0,24 idi. Ayrıca TI-RADS ile elde edilen skorlamada kategori 1, 2 ve 3'e alınan nodüller benign olma olasılığı yüksek nodüller; kategori 4 ve 5'e alınan nodüller malign olma olasılığı yüksek nodüller olarak değerlendirildiğinde %91,8 sensitivite ve %63,4 spesifite değeri elde edildi. Bu yöntemin doğruluğu %73,8 olup pozitif prediktif değer %59,1, negatif prediktif değer %93,1 idi.

Çalışma sonuçlarımız TI-RADS skorum bakımından Li ve ark'larının ve Xu ve ark'larının çalışma (152,158) sonuçlarıyla paralellik göstermekle birlikte bizim çalışmamızda spesifitenin nispeten yüksek olması kategori 1'e dahil edilen nodüllerin kategori 1, 2 ve 3'e alınan nodüller içerisindeki oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda elde edilen cut off değeri,

Hang ve ark'larının çalışmasıyla yakın cut off değerine ve sensitivite, spesifiteye sahiptir.

Borlea ve ark'larınının 35'i malign toplam 133 tiroid nodülünde yaptıkları çalışmada benign-malign nodül ayırımında ACR TI-RADS skora sisteminin sensitivitesi %94,2, spesifitesi %31,8 olarak bulunmuştur. Negatif prediktif değer %93,3, pozitif prediktif değer %35,4, doğruluk %45,8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kategori 1,2, 4 ve 5 için malignite oranları sırasıyla %0, %8, %4,8, %25 ve %43,5 olarak tespit edilmiştir (160).

Çolakoğlu ve ark'larının Türk popülasyonunda yaptıkları 368 hastada 54'ü malign, 368'i benign toplam 422 tiroid nodülünden oluşan çalışmada tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında ACR TI-RADS skora sisteminin cut off değer 4 için sensitivite %87, spesifite 71,7 olarak bulunmuştur. Malignite oranları kategori 1 için %0, kategori 2 için %1,9, kategori 3 için %11,1, kategori 4 için %25,9 ve kategori 5 için %61,1 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada; çalışma kapsamındaki nodüllerin yönetimi ACR TI-RADS klavuzuna göre yapılmış olsaydı benign nodüllerin %50,8'ine takip önerilerek, %13,3'ü takipten çıkarılarak toplamda benign nodüllerin %64,1'i biyopsiden kurtarılabilceği belirtilmiştir. Malign nodüllerin ise %42,5'inin biyopsiye yönlendirilebileceği, %55,5'ine takip önerilebileceği, %1,8'ine biyopsi ya da takip gerekli olmayacağı ifade edilmiştir (153).

Bizim çalışmamız kapsamındaki tiroid nodüllerinin yönetimi ACR TI-RADS klavuzuna göre değerlendirilseydi, benign nodüllerin %40,8'ine biyopsi; %21,7'sine takip önerilirken; %37,5'inde ek işleme gerek görülmeyecekti. Malign nodüllerin %64,5'ine biyopsi; %25,9'una takip önerilirken; %9,6'sına ek işleme gerek görülmeyecekti. Elde edilen bulgular Çolakoğlu ve ark'larının çalışması (153) ile paralellik göstermekle beraber oranların birbirinden farklı olması her iki çalışma kapsamındaki nodüllerin bağımsız değişkeni olan "nodüllerin uzun çapı" ile ilişkilidir. Ayrıca hem bizim çalışmamızda, hem de diğer birçok çalışmada en uzun çapın malignite ile ilişkisi bulunamamıştır (18,92,161). Benign nodüllerin uzun çapı malign nodüllere göre daha büyük olabilmektedir. Uzun çap artışının önemi malign olan nodüllerde prognoza olumsuz etkisinden kaynaklanmaktadır.

Middleton ve ark'larının 352'si malign toplam 3422 tiroid nodül üzerinde yaptıkları çalışmada ACR-TI-RADS'nin benign nodüllerin %52,9'unu İİAB'den kurtardığını, malign nodüllerin %68,2'sine biyopsi önerdiği bulunmuştur (162). Bu çalışmada ACR TI-RADS'nin; American Thyroid Association (ATA) kılavuzu veya Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) TI-RADS kılavuzu kullanımına göre benign nodülleri İİAB'den neredeyse iki kat daha fazla koruduğu, ancak biyopsi önerilen malign nodül yüzdesinin düşük olduğu belirtilmektedir (162). Bununla birlikte nodüller için biyopsi veya takip verimi ACR TI-RADS'da %13,6 ile diğer kılavuzlara göre daha yüksek olduğu analiz edilmiştir (162).

ACR TI-RADS skora sisteminin benign nodülleri İİAB'den korumadaki performansının malign nodüllerde dezavantajlı duruma dönüşmesi beklenen bir durum olsa da klinik uygulamalardan elde edilen veriler, bu durum ile tam olarak uyuşmamaktadır (162). Çünkü ACR TI-RADS kılavuzunda nodül boyutuna göre takip kriterleri belirlenmiş olup takip sürecinde İİAB kriterlerini karşılamış olan nodüllerden biyopsi önerilebilmektedir. Takip incelemelerinin amacı, başlangıçta biyopsi kriterlerini karşılamayan malign potansiyelli nodülleri tespit etmektir. Bazı kanserlerin gözden kaçacağı bilgisi ile tüm sınıflandırma sistemlerinin amacı, gözden kaçan klinik olarak önemli kanserlerin sayısını en aza indirmektir.

Çalışmamızda, SWE VTIQ tekniğinin tiroid nodüllerini İİAB'ye yönlendirmede tamamlayıcı ve seçici olup olmadığını anlamak ve SWE ölçüm parametrelerinin ACR TI-RADS ile korelasyonunu değerlendirmek üzere nodüllere TI-RADS skorlaması ile birlikte SWE ölçümleri de yapıldı.

Çalışmamızda SWE ölçüm sonuçlarında malign nodüllerde ölçülen SWVmin değerlerinin ortalaması  $3,24 \pm 0,71$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,47 \pm 0,35$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmax değerlerinin ortalaması  $4,25 \pm 1,44$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,96 \pm 0,44$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmedian değerlerinin ortalaması  $3,67 \pm 0,98$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,69 \pm 0,38$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVmean değerlerinin ortalaması  $3,70 \pm 0,98$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $2,70 \pm 0,37$  m/sn idi. Malign nodüllerde ölçülen SWVratio değerlerinin ortalaması  $1,55 \pm 0,44$  m/sn iken benign nodüllerde bu değer  $1,13 \pm 0,22$  m/sn idi. İstatistiksel analizde, malign ve

benign nodüller arasında, ölçülen SWVmin SWVmax, SWVmedian, SWVmean ve SWVratio değerleri açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı (tüm değişkenler için;  $p < 0,001$ ). Elde ettiğimiz bu sonuçlarla benzerlik gösteren yayınlar mevcuttur (3,78). Bu sonuçlar nodülün sertliği ile malignite riski arasında paralel ilişki olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tüm SWE ölçüm parametre sonuçlarının tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup cut off değerleri; SWVmin 2,68 m/sn (sensitivite %85,2, spesifite %85,5), SWVmax 3,22 m/sn (sensitivite %88,1, spesifite %87,2), SWVmean 2,945 m/sn (sensitivite %90,4, spesifite %88,9), SWVmedian 2,95 m/sn (sensitivite %88,9, spesifite %87,7), SWVratio için 1,22 (sensitivite %88,9 spesifite %85,5) olarak hesaplanmıştır. SWVmean 2,945 m/sn cut off değeri için %90,4 sensitivite, %88,9 spesifite ile diğer SWE ölçüm parametreleri arasında en yüksek performans elde edildi. Bu cut off değeri için %88,1 doğruluk, %81,3 pozitif prediktif değer, %94,1 negatif prediktif değer elde edildi. Bu cut off değeri için pozitif olabilirlik oranı 8,14 ve negatif olabilirlik oranı 0,108 idi.

Azizi ve ark'larının 676 hastada 82'si malign toplam 707 tiroid nodülünde VTIQ SWE ile yapmış oldukları çalışmada benign nodül ayırımında SWVmax 3,54 m/sn cut off değeri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %79,27 ve %71,52; pozitif prediktif değer %26,75 ve negatif prediktif değer %96,34 olarak saptanmıştır (155). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza göre daha yüksek SWVmax değerinin olması, tercihen SWV ölçümlerinin nodülün en sert kısımlarından yapılmış olmasından ve SWV ölçümleri için ROI yerleşimindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada gri skala bulgularından makrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyonun birlikte malignite ile ilişkisi mevcut iken makrokalsifikasyonun yalnız başına malignite ile ilişkisi saptanamamıştır(155). Bu anlamda bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Liu ve ark'larının 227 hastada 194'ü malign toplam 313 tiroid nodülünde SWE ile yapmış oldukları çalışmada Emax 51,95 kPa cut off değeri için sensitivite % 81,4, spesifite % 83,1, PPV % 88,76 ve NPV % 73,33 olarak hesaplanmıştır (3). Bizim

çalışmamızda da VTIQ incelemesi ile elde edilen sensitivite ve spesifite bakımından yakın sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda tüm SWE ölçümü sonuçları (SWVmin, SWVmax, SWVmean, SWVmedian, SWVratio) TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırıldığında kategoriler arasında anlamlı fark bulunduğu saptandı (her biri için  $p<0,001$ ). Kategori 1, 2, 3 olan nodüller ve kategori 4, 5 olan nodüller bir arada değerlendirilip SWE ölçümü sonuçlarına göre karşılaştırıldığında, kategori 4 ve 5 olarak değerlendirilen nodüllerin SWVmin, SWVmax, SWVmean, SWVmedian, SWVratio değerlerinin kategori 1, 2, 3 nodüllere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. TI-RADS puanı ile ölçülen SWVmean değeri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (korelasyon katsayısı 0,559,  $p<0,001$ ). Bu bilgiler ve mevcut veriler ışığında nodülün TI-RADS puanı ve kategorisi yükseldikçe buna korele olarak nodülün SWE ölçüm sonuçlarının yani nodülün sertliğinin arttığı ve dolayısıyla malignite riskinin de paralel olarak artış gösterdiği söylenebilir.

Mao ve ark'larının 197 hastada 63'ü malign toplam 197 tiroid nodülünde SWE VTIQ tekniği ile yaptıkları çalışmada benign-malign nodül ayırımında cut off değerleri SWVmax 3,28 m/sn, SWVmin 2,46 m/sn, SWVmean 2,90 m/sn ve SWVratio 1,15 olarak hesaplanmıştır. SWE ölçüm sonuçlarının ortalaması, malign nodüllerde benign nodüllerden yüksek olduğu görülmüştür. En yüksek sensitivite ve spesifite SWVmean ile elde edilmiş olup SWVmean cut off 2,90 m/sn için sensitivite %71,4; spesifite %82,8 bulunmuştur. SWE ölçüm parametreleri ve sensitivite, spesifite bakımından bizim çalışmada da yakın sonuçlar elde edildi. Ayrıca bu çalışmada benign-malign nodül ayırımında, Ultrasound Thyroid Imaging Reporting and Data System ve SWE'nin performansı birlikte değerlendirilmiştir. TI-RADS 4a kategorisindeki 43 nodülün 36'sı (%83,7) SWVmean değeri cut off 2,90 m/sn'nin altında olması nedeniyle TI-RADS 3 grubuna düşürülerek yeniden yapılan hesaplamada; TI-RADS'nin sensitivitesi değişmezken (%98,4), spesifitesinin %20,1'den %47'ye yükseldiği bulunmuştur (78).

Li ve ark'larının 128 hasta 73'ü malign toplam 130 nodülde SWE VTIQ ve ACR TI-RADS skorlama sistemini kullanarak yaptıkları prospektif çok yönlü çalışmada

benign malign ayırımında cut off değerleri SWVmax 3,17m/sn, SWVmin 2,46 m/sn, SWVmean 2,80 m/sn ve SWVmedian 2,76 hesaplanmıştır. En yüksek sensitivite SWVmax ve SWVmean ile sağlanırken en yüksek spesifite SWVmin ile elde edilmiştir. SWE'nin sensitivitesi %93, spesifitesi %70 bulunmuştur. Bu çalışmada benign malign ayırımında ACR TI-RADS için sensitivite %98, spesifite %24 elde edilmiştir. TI-RADS grupları için malignite oranları; kategori 2 %0, kategori 3 %8,3, kategori 4 %17,2 kategori 5 için %77,9 olarak bulunmuştur. SWE ile kategori 3 nodüllerden SWVmin değeri 2,46 m/sn üzerinde olan nodüller kategori 4'e; kategori 4 olan nodüllerin SWVmin değeri 2,46 m/sn altında olan nodüller kategori 3'e atanarak yapılan yöntemde kategori 4 nodüllerin %54'ü (13/24) başarılı bir şekilde kategori 3'e indirilmiştir. Bu şekilde, yeniden TI-RADS için sensitivite ve spesifite hesaplandığında sensitivitede değişiklik olmazken spesifitenin %24'den %47 yükseldiği gösterilmiştir (152).

Bizim çalışmamızda da Li ve ark'larının yaptığı gibi kategori 3 olarak saptanan 112 nodülden 14'ü (%12,5) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit olması nedeniyle kategori 4 grubuna alındı. Kategori 3 nodüllerden kategori 4'e atanan 14 nodülün 7'si malign, 7'si benign idi. Kategori 4 olarak saptanan 107 nodülden 62'si (%57,9) SWVmean değerinin cut off 2,945 m/sn'den küçük olması nedeniyle kategori 3 grubuna alındı. Kategori 4 nodüllerden kategori 3 grubuna alınan 62 nodülden 6'sı malign, 56'sı benign idi. Düzenleme yapıldıktan sonra kategori 1, 2 ve 3 nodüller benign; kategori 4 ve 5 nodüller malign olma olasılığı yüksek nodüller olarak değerlendirilerek hesaplandığında benign-malign ayırımında TI-RADS için %92,6 sensitivite ve %84,2 spesifite saptandı. Pozitif prediktif değer %77 ve negatif prediktif değer %95 idi. Çalışmamızda bu şekilde SWE ve TI-RADS'nin birlikte kullanımı ile sensitivitede belirgin değişiklik olmazken (%91,8' den %92,6'ya); spesifitede belirgin artış (%63,4'ten %84,2'ye) görüldü. Li ve ark'larının çalışması (152) ile bizim çalışmamız arasında elde edilen sonuçlar bakımından büyük benzerlikler mevcuttur.

Bizim çalışma kapsamındaki nodüllerin yönetimi TI-RADS klavuzuna göre yapılmış olsaydı benign olanların TI-RADS ile %59,2'si, biyopsiden kurtarılabilirdi. Buna ek olarak kategori 4 grubundaki İİAB önerilen 45 benign nodülden 40'ının SWVmean

değeri cut off 2,945 m/sn'nin altında olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu nodüllerin de SWE kullanımı ile %88'i biyopsiden kurtarılabilir. Malign nodüllerde ise TI-RADS ile %64'ü, VTIQ ile %91'i biyopsiye yönlendirilebilirdi. TI-RADS'nin İİAB önerdiği nodüllerin %47,5'i malign idi. Sitopatolojisi benign gelen nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 96 nodülden 83'ünün (%86'sı) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük idi. Patolojisi malign nodül grubunda TI-RADS'nin İİAB önerdiği 87 nodülden 78'inin (%89,6'sı) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Malign grupta TI-RADS'nin takip önerdiği 35 nodülün 32'sinin (%91) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Malign grupta TI-RADS'nin ek önerisinin olmadığı 13 nodülden 12'sinin (%92'si) SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit idi. Bu veriler doğrultusunda tiroid nodüllerine yönelik İİAB'ye karar vermede ACR TI-RADS klavuzuna ek olarak SWE'nin ek katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Üç boyutlu (3-D) SWE daha yeni bir teknolojidir. 3-D SWE'de 3-D volümetrik prob kullanılarak incelenen dokunun yüksek çözünürlüklü çok düzlemlili üç boyutlu esneklik haritası elde edilir. 3-D SWE ile diğer düzlemlerde de elastisite bilgisi elde edilebildiğinden 2-D SWE'nin uygulayıcıya bağımlı olan düzlem yönü seçimine bağlı kısıtlılık ortadan kaldırılmıştır. Literatürde, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde 3-D SWE'nin kullanıldığı umut verici çalışmalar mevcuttur.

Zhao ve ark'larının (88) 176 hastada 63'ü malign toplamda 176 nodülde 2D, 3D-SWE ve US TI-RADS skorlama sistemiyle yaptıkları çalışmada 2D-SWE ile Emax 49,5 kPa cut off değer için sensitivite, spesifite sırayla %74,6, %82,3 hesaplanmıştır. 3D-SWE ile elastik modül standart sapma (Esd) 13 kPa cut off değer için sensitivite, spesifite sırayla %74,6, %88,5 hesaplanmıştır. Bu çalışmada US'de düşük şüpheli olarak saptanan TI-RADS 4a kategorisindeki 37 nodülden 35'i benign olup 2D-SWE ile benign nodüllerin 27'si (%77,1'i); 3D-SWE ile benign nodüllerin 31'i (%88,6'sı) TI-RADS 4a kategorisinden TI-RADS 3 kategorisine düşürülerek gereksiz İİAB'den kaçınabildiği bildirilmiştir (88). Ayrıca Zhao ve ark'larının bu çalışmasında tiroid nodüllerin benign malign ayrımında 3-D SWE'nin 2-D SWE'ye göre daha yüksek performans gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmamızın birtakım sınırlılıkları mevcuttu. TI-RADS skorlaması ve SWE incelemesi aynı radyolog tarafından yapılmış olup uygulayıcı ile ilgili bir seçim yanlılığına yol açmış olabilir. İncelemelerde gözlemci içi uyum bakılmasına rağmen gözlemciler arası uyum değerlendirilmedi. Çalışmamız 3'üncü basamak üniversite hastanesinde yapılmış olmasına bağlı olarak hasta grubunun malignite açısından kuşkulu bulguları olan İİAB için seçilmiş vakalardan oluşması ve çalışma kapsamındaki vakaların toplum geneline göre malign nodül prevalansının (%36,5) yüksek olması çalışmamızın başlıca sınırlılıklarıydı.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda VTIQ yöntemiyle yapılan SWE ölçüm parametre sonuçlarının sitoloji sonuçlarıyla karşılaştırılmasında tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup SWVmean cut off 2,945 m/sn değeri için %90 sensitivite, %88 spesifite ile diğer SWE ölçüm parametrelerine göre en yüksek performans elde edildi. SWVmean 2,945 m/sn için %88,1 doğruluk, %81,3 pozitif prediktif değer, %94,1 negatif prediktif değer elde edildi.

Çalışmamızda tüm SWE ölçüm parametrelerinin (SWVmin, SWVmax, SWVmean, SWVmedian, SWVratio) ortalaması TI-RADS kategorilerine göre karşılaştırıldığında kategoriler arasında anlamlı fark bulunduğu tespit edildi (her biri için  $p < 0,001$ ). TI-RADS puanı ile SWVmean değeri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (korelasyon katsayısı 0,559,  $p = < 0,001$ ). Bu bilgiler ve mevcut veriler ışığında nodülün TI-RADS puanı ve kategorisi yükseldikçe buna korele olarak nodülün SWE ölçüm sonuçlarının yani nodülün sertliğinin arttığı ve dolayısıyla malignite riskinin de paralel olarak artış gösterdiği söylenebilir.

SWE ve TI-RADS nin birlikte kullanımı ile kategori 4 nodüllerin SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den küçük olanları kategori 3 grubuna indirgenerek; kategori 3 nodüllerin SWVmean değeri cut off 2,945 m/sn'den büyük veya eşit olanları kategori 4 grubuna atanarak yapılan düzenleme sonrası TI-RADS için sensitivitede belirgin değişiklik olmazken (%91,8'den %92,6'ya); spesifitede belirgin artış (%63,4'ten %84,2'ye) olduğu saptandı. Yani kategori 4 nodüllerin bazıları malign nodüller kadar sert çıkmıyor ve bunlar kategori 3'e alınabildiği gibi kategori 3 nodüllerin bazıları malign nodüller gibi sert olabilmektedir ve böylece bunlar kategori 4'e alınabilir.

ACR TI-RADS skorum sistemi ve SWE VTIQ tekniği benign-malign tiroid nodül ayrımında kullanışlı, güvenilir yöntemler olduğu görülmektedir. Her iki yöntemin birlikte kullanımı ile tanısal performans artırılabilir. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında TI-RADS kılavuzluğuna ek olarak VTIQ kullanımı ile sensitivite kaybı olmaksızın spesifite kayda değer oranda yükseltilebilir. Sonuçlarımız her iki yöntemin birlikte kullanımı; tiroid nodüllerini doğru bir şekilde tanımlamak, malign nodüllerin etkin seçimini sağlamak ve benign nodüller için gereksiz biyopsi

yapılmasını önlemek için basit ve kullanışlı bir araç olarak uygulanabileceğini göstermektedir. SWE VTIQ; yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle hangi nodüllerin İİAB ya da cerrahiye başvurmadan izlenebileceğine karar vermede etkin olabileceği görülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Shayganfar A, Hashemi P, Esfahani MM, Ghanei AM, Moghadam NA, Ebrahimian S. Prediction of thyroid nodule malignancy using thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) and nodule size. *Clinical Imaging*. 2020;60(2):222-7.
2. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(19):1788-95.
3. Liu Z, Jing H, Han X, Shao H, Sun Y-x, Wang Q-C, et al. Shear wave elastography combined with the thyroid imaging reporting and data system for malignancy risk stratification in thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(26):43406.
4. Kim MJ, Kim E-K, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics*. 2008;28(7):1869-86.
5. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(2):99-110.
6. Tonacchera M, Pinchera A, Vitti P. Assessment of nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(1):51-61.
7. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of internal medicine*. 1993;118(4):282-9.
8. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey Jr RB. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(10):1083-90.
9. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(10):1027-31.
10. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *European journal of endocrinology*. 2006;155(1):27-31.
11. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(6):913-28.

12. Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: the value of color Doppler. *Ultrasound quarterly*. 1994;12(1):21-44.
13. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003;226(3):827-32.
14. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1748-51.
15. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, 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):892-9.
16. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, et al. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013;8(10).
17. Park J-Y, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(11):1257-64.
18. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, 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. *Endocrine Practice*. 2010;16(Supplement 1):1-43.
19. Izquierdo R, Arekat M, Knudson P, Kartun K, Khurana K, Kort K, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocrine Practice*. 2006;12(6):609-14.
20. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1994;154(16):1838-40.
21. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound quarterly*. 2007;23(4):255-68.

22. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and Ultrasonics. frequency control.* 2004;51(4):396-409.
23. William D. Middleton ABK, Hertzberg BS. Genel ve Vasküler Ultrason İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2008. 3-27 p.
24. E T. Klinik Radyoloji. Ercan T, editor. Hadımköy:İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. 84-152 p.
25. PDM S. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi Kullanımı. Temel Ultrasonografi ve Doppler 2. Bornova: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2013. 1-53 p.
26. CRB. M. Physics of ultrasound In: Rumack MC, Wilson RS, JW C, editors Diagnostic Ultrasound. 1. 4 ed. United Kingdom: Elseiver; 2011. p. 2-33.
27. Nowicki A, Trots I, Lewin P, Secomski W, Tymkiewicz R. Influence of the ultrasound transducer bandwidth on selection of the complementary Golay bit code length. 2007;47(1-4):64-73.
28. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics.* 2003;23(4):1019-33.
29. Oyar O. Gülsoy UK Tıbbi görüntüleme fiziği. Ankara: Rekmay. 2003:235-66.
30. Vural H. Diabetik nefropatisi olan tip-2 diabetes mellitus hastalarında renal doppler ve B-MOD ultrasonografi bulgularının diabetik nefropati evresi ile ilişkisi. 2014.
31. Chiao RY, Hao X. Coded excitation for diagnostic ultrasound: A system developer's perspective. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control.* 2005;52(2):160-70.
32. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Critical care medicine.* 2007;35(5):S131-S7.
33. Heywang W, Lubitz K, Wersing W. Piezoelectricity: evolution and future of a technology: Springer Science & Business Media; 2008.

34. Martin K, Whittigham T. (2010) Transducers and beam-forming in: Diagnostic Ultrasound Physics and Equipment, Ed.: Hoskins, P.R. Martin, K. Thrush, A. 2. Edition Cambridge University Press, UK. p. 23-46.
35. Kremkau FW. Transducers in: Sonography principles and instruments. 9 ed: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 42-66.
36. Chan V, Perlas A. Basics of ultrasound imaging. Atlas of ultrasound-guided procedures in interventional pain management: Springer; 2011. p. 13-9.
37. Shiina T. Ultrasonographic diagnostic system and ultrasonic diagnostic device. Google Patents; 2014.
38. Hagen-Ansert SL. Ultrason Temelleri. Tanısal Ultrasonografi. 1. Ankara: Güneş; 2005. 3-23 p.
39. Krouskop T, Dougherty D, Vinson F. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev.* 1987;24(2):1-8.
40. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry J, Petit P, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(12):5281-8.
41. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. *Thyroid.* *Ultrasound in medicine & biology.* 2017;43(1):4-26.
42. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible K, Caturegli P, Doherty G. The ATA guidelines on management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of eFVPTC without invasion to NIFTP. *Thyroid.* 2017;27:481-3.
43. Dietrich CF. EFSUMB guidelines 2015 on interventional ultrasound. *Medical ultrasonography.* 2015;17(4):521-7.
44. Yerli H, Yilmaz T, Kaskati T, Gulay H. Qualitative and semiquantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2011;30(2):179-86.

45. Insana MF, Pellot-Barakat C, Sridhar M, Lindfors KK. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2004;9(4):393-404.
46. Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics*. 2003;23(6):1657-71.
47. Treece G, Lindop J, Chen L, Housden J, Prager R, Gee A. Real-time quasi-static ultrasound elastography. *Interface focus*. 2011;1(4):540-52.
48. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(5):1126-47.
49. Hasdemir E. Polisitemia vera olgularında JAK2 V617F mutasyon durumunun plazma viskozitesi ile ilişkisinin araştırılması. 2014.
50. Khaled W, Ermert H. Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. *Bioengineering in cell and tissue research*: Springer; 2008. p. 103-32.
51. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound in medicine & biology*. 2013;39(1):4-9.
52. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(02):169-84.
53. Sigrist RM, Liao J, El Kaffas A, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303.
54. Aydin R, Elmali M, Polat AV, Danaci M, Akpolat I. Comparison of muscle-to-nodule and parenchyma-to-nodule strain ratios in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: Which one should we use? *European journal of radiology*. 2014;83(3):e131-e6.

55. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Ödegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra-and interobserver validations. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(10):1638-50.
56. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(10):1347-57.
57. Altay C, Seçil M. Sonoelastografinin Temel İlkeleri. 2019.
58. Zhao C-K, Xu H-X. Ultrasound elastography of the thyroid: principles and current status. *Ultrasonography*. 2019;38(2):106.
59. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;18(5):523-31.
60. Andrioli M, Persani L. Elastographic techniques of thyroid gland: current status. *Endocrine*. 2014;46(3):455-61.
61. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, et al. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *European journal of radiology*. 2014;83(3):420-8.
62. Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008;248(2):662-9.
63. Cho YJ, Ha EJ, Han M, Choi JW. US elastography using carotid artery pulsation may increase the diagnostic accuracy for thyroid nodules with US-pathology discordance. *Ultrasound in medicine & biology*. 2017;43(8):1587-95.
64. Zhang Y-F, He Y, Xu H-X, Xu X-H, Liu C, Guo L-H, et al. Virtual touch tissue imaging on acoustic radiation force impulse elastography: a new technique for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(4):585-95.
65. Xu J-M, Xu X-H, Xu H-X, Zhang Y-F, Zhang J, Guo L-H, et al. Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules. *Radiology*. 2014;272(2):577-86.

66. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(03):238-53.
67. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. *Ultrasound quarterly*. 2011;27(4):217-23.
68. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: *preliminary observations*. *The British journal of radiology*. 2011;84(1006):939-43.
69. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1715-23.
70. Balleyguier C, Canale S, Hassen WB, Vielh P, Bayou E, Mathieu M, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *European Journal of Radiology*. 2013;82(3):427-34.
71. Inci MF, Kalayci TO, Tan S, Karasu S, Albayrak E, Cakir V, et al. Diagnostic value of strain elastography for differentiation between renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma of kidney. *Abdominal Radiology*. 2016;41(6):1152-9.
72. GünGÖR Ö, SARıcA MA, AltunÖREN O, YılMAZ Mİ. Böbrek Hastalarında Ultrasonografik Elastografi Kullanımı Elastography Usage in Renal Patients.
73. Garra BS. Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdominal imaging*. 2015;40(4):680-97.
74. Dhyani M, Anvari A, Samir AE. Ultrasound elastography: liver. *Abdominal imaging*. 2015;40(4):698-708.
75. Zhang Y-F, Xu H-X, He Y, Liu C, Guo L-H, Liu L-N, 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).
76. Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PloS one*. 2012;7(8).

77. Zhou H, Zhou XL, Xu HX, Li DD, Liu BJ, Zhang YF, et al. Virtual touch tissue imaging and quantification in the evaluation of thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(2):251-60.
78. Mao F, Xu HX, Zhou H, Bo XW, Li XL, Li DD, et al. Assessment of virtual touch tissue imaging quantification and the ultrasound thyroid imaging reporting and data system in patients with thyroid nodules referred for biopsy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;37(3):725-36.
79. He Y-P, Xu H-X, Li X-L, Li D-D, Bo X-W, Zhao C-K, et al. Comparison of Virtual Touch Tissue Imaging & Quantification (VTIQ) and Toshiba shear wave elastography (T-SWE) in diagnosis of thyroid nodules: Initial experience. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2017;66(1):15-26.
80. He Y-P, Xu H-X, Wang D, Li X-L, Ren W-W, Zhao C-K, et al. First experience of comparisons between two different shear wave speed imaging systems in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2017;65(4):349-61.
81. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson J-L, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(9):1373-86.
82. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Sonic boom in soft materials: The elastic Cerenkov effect. *Applied Physics Letters*. 2004;84(12):2202-4.
83. McLaughlin J, Renzi D. Shear wave speed recovery in transient elastography and supersonic imaging using propagating fronts. *Inverse Problems*. 2006;22(2):681.
84. Park AY, Son EJ, Han K, Youk JH, Kim J-A, Park CS. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. *European journal of radiology*. 2015;84(3):407-12.
85. Liu B-X, Xie X-Y, Liang J-Y, Zheng Y-L, Huang G-L, Zhou L-Y, et al. Shear wave elastography versus real-time elastography on evaluation thyroid nodules: a preliminary study. *European journal of radiology*. 2014;83(7):1135-43.
86. Mehrmohammadi M, Song P, Meixner DD, Fazzio RT, Chen S, Greenleaf JF, et al. Comb-push ultrasound shear elastography (CUSE) for evaluation of thyroid

- nodules: preliminary in vivo results. *IEEE transactions on medical imaging*. 2014;34(1):97-106.
87. Gregory A, Bayat M, Kumar V, Denis M, Kim BH, Webb J, et al. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by using comb-push ultrasound shear elastography: a preliminary two-plane view study. *Academic radiology*. 2018;25(11):1388-97.
88. Zhao CK, Chen SG, Alizad A, He YP, Wang Q, Wang D, et al. Three-Dimensional Shear Wave Elastography for Differentiating Benign From Malignant Thyroid Nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;37(7):1777-88.
89. Jeong WK, Lim HK, Lee H-K, Jo JM, Kim Y. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography*. 2014;33(3):149.
90. Samir AE, Dhyani M, Anvari A, Prescott J, Halpern EF, Faquin WC, 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):565-73.
91. Yoon JH, Kim E-K, Kwak JY, Moon HJ. Effectiveness and limitations of core needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules: review of current literature. *Journal of pathology and translational medicine*. 2015;49(3):230.
92. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237(3):794-800.
93. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer cytopathology*. 2016;124(3):181-7.
94. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
95. Cantisani V, Grazhdani H, Drakonaki E, D'Andrea V, Di Segni M, Kaleshi E, et al. Strain US elastography for the characterization of thyroid nodules: advantages and limitation. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.

96. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):2917-22.
97. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*. 2017;69(3):A7-A8.
98. Dighe M, Hippe DS, Thiel J. Artifacts in shear wave elastography images of thyroid nodules. *Ultrasound in medicine & biology*. 2018;44(6):1170-6.
99. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas J-M. Elastography of the thyroid. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94(5):535-44.
100. Cibull SL, Harris GR, Nell DM. Trends in diagnostic ultrasound acoustic output from data reported to the US Food and Drug Administration for device indications that include fetal applications. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(11):1921-32.
101. Walls GV, Mihai R. Thyroid Gland Embryology, Anatomy, and Physiology. *Endocrine Surgery in Children*: Springer; 2018. p. 3-15.
102. Kouniavsky G, Zeiger MA. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2010;22(1):23-9.
103. de Escobar GM, Obregón MaJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):225-48.
104. Jovanovic L, Delahunt B, McIver B, Eberhardt NL, Grebe SK. Thyroid gland clonality revisited: the embryonal patch size of the normal human thyroid gland is very large, suggesting X-chromosome inactivation tumor clonality studies of thyroid tumors have to be interpreted with caution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):3284-91.
105. Stathatos N. Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland: Clinical Correlates to Thyroid Cancer. *Thyroid Cancer*: Springer; 2016. p. 3-8.
106. Parsa AA, Gharib H. History and examination for thyroid nodules. *Thyroid Nodules*: Springer; 2018. p. 13-8.
107. Stathatos N. Anatomy and physiology of the thyroid gland. *The Thyroid and Its Diseases*: Springer; 2019. p. 3-12.

108. Broughton C, Ahmad B. Thyroid Anatomy and Physiology. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*: Springer; 2019. p. 497-503.
109. Parsa AA, Gharib H. Epidemiology of Thyroid Nodules. *Thyroid Nodules*: Springer; 2018. p. 1-11.
110. Patrunov YN, Sencha AN, Timofeyeva LA, Sencha EA, Peniaeva EI. *Ultrasound Diagnosis in Diffuse Thyroid Diseases*. *Thyroid Ultrasound*: Springer; 2019. p. 65-86.
111. Sencha AN, Patrunov YN, Peniaeva EI, Timofeyeva LA, Tukhbatullin MG, Sencha EA. *Ultrasound Diagnosis in Benign Thyroid Lesions*. *Thyroid Ultrasound*: Springer; 2019. p. 87-103.
112. Mathai V, Idikula J, Fenn A, Nair A. Do long-standing nodular goitres result in malignancies? *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1994;64(3):180-2.
113. Sencha AN, Sencha EA, Patrunov YN, Aleksandrov YK, Tukhbatullin MG, Peniaeva EI, et al. *Ultrasound Diagnosis of Thyroid Carcinoma*. *Thyroid Ultrasound*: Springer; 2019. p. 105-29.
114. Khosravi MH, Kouhi A, Saeedi M, Bagherihagh A, Amirzade-Iranaq MH. *Thyroid Cancers: Considerations, Classifications, and Managements*. *Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer*; Akarslan, Z, Ed. 2017:57-82.
115. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. *Robbins pathologic basis of disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
116. Smallridge RC, Copland J. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clinical Oncology*. 2010;22(6):486-97.
117. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(7):1330-5.
118. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. *British journal of haematology*. 2011;153(2):236-43.
119. Bartalena L, Burch H, Burman K, Kahaly G. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clinical endocrinology*. 2016;84(1):115-20.

120. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*. 2017;14(5):587-95.
121. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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):1-133.
122. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim J-h, Lee YH, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean journal of radiology*. 2016;17(3):370-95.
123. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek J-H, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.
124. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, 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):207-13.
125. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS) committee. *Journal of the American college of radiology*. 2015;12(12):1272-9.
126. Lee M-J, Kim E-K, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid*. 2009;19(4):341-6.
127. Park JM, Choi Y, Kwag HJ. Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy. *Korean journal of radiology*. 2012;13(5):530-5.
128. Kim D, Lee E, In H, Kim S. Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *American journal of neuroradiology*. 2010;31(10):1961-6.

129. Kim D, Park J, In H, Choo H, Ryu J, Jung S. Ultrasound-based diagnostic classification for solid and partially cystic thyroid nodules. *American journal of neuroradiology*. 2012;33(6):1144-9.
130. Kim E-K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, 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):687-91.
131. Jung HK, Hong SW, Kim E-K, Yoon JH, Kwak JY. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: sonography and specimen radiography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(2):347-54.
132. Malhi H, Beland MD, Cen SY, Allgood E, Daley K, Martin SE, et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *American Journal of Roentgenology*. 2014;203(6):1310-6.
133. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, et al. Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(6):1331-41.
134. Brito JP, Davies L, Zeballos-Palacios C, Morris JC, Montori VM. Papillary lesions of indolent course: reducing the overdiagnosis of indolent papillary thyroid cancer and unnecessary treatment. *Future Oncology*. 2014;10(1):1-4.
135. Lacout A, Chevenet C, Marcy P-Y. Mummified thyroid syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(4):837-45.
136. Ajmal S, Rapoport S, Battle HR, Mazzaglia PJ. The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy? *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;220(6):987-92.
137. Löwhagen T, PO G. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. 1979.
138. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *The American journal of medicine*. 1982;73(3):381-4.

139. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*. 1991;67(8):2137-41.
140. AKPOLAT İ. Tiroid hastalıklarında patolojik değerlendirme. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*.29(4S):337-48.
141. Şedele M, Bulut T, Çelik B, Yaz M, Güleç F, Öztürk H. Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (BETHESDA-AUS/FLUS)" Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerine patolog perspektifi". *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolide Diyalog Dergisi*. 2013;10(2).
142. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
143. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.
144. Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE, Langer JE, Reading CC, Teefey SA, et al. *Reduction in thyroid nodule biopsies and improved accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System*. *Radiology*. 2018;287(1):185-93.
145. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma: a comparative analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(11):2269-73.
146. Jabar ASS, Koteswara P, Andrade J. Diagnostic reliability of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in routine practice. *Polish journal of radiology*. 2019;84:e274.
147. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): a user's guide. *Radiology*. 2018;287(1):29-36.
148. Gängler S, Andrianou X, Piciu A, Charisiadis P, Zira C, Aristidou K, et al. Iodine status and thyroid nodules in females: a comparison of Cyprus and Romania. *Public health*. 2017;143:37-43.
149. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*. 2016;35(1):25.

150. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. 1991;13(2):111-34.
151. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005;237(1):202-11.
152. Li X, Hou X-J, Du L-Y, Wu J-Q, Wang L, Wang H, et al. Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification (VTIQ) combined with the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) for malignancy risk stratification of thyroid nodules. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2019;72(3):279-91.
153. Çolakoğlu B, Alış D. Single-center validation study of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System in a Turkish adult population. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2019;29(3):126-33.
154. Na DG, Kim DS, Kim SJ, Ryoo JW, Jung SL. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*. 2016;35(3):212.
155. Azizi G, Keller JM, Mayo ML, Piper K, Puett D, Earp KM, et al. Thyroid nodules and shear wave elastography: a new tool in thyroid cancer detection. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(11):2855-65.
156. Taki S, Terahata S, Yamashita R, Kinuya K, Nobata K, Kakuda K, et al. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clinical imaging*. 2004;28(5):368-71.
157. Arpacı D, Ozdemir D, Cuhaci N, Dirikoc A, Kilicyazgan A, Guler G, et al. Evaluation of cytopathological findings in thyroid nodules with macrocalcification: macrocalcification is not innocent as it seems. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(9):939-45.
158. Xu T, Wu Y, Wu R-X, Zhang Y-Z, Gu J-Y, Ye X-H, et al. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for cancer risk determination. *Endocrine*. 2019;64(2):299-307.
159. Hang J, Li F, Qiao X-h, Ye X-h, Li A, Du L-f. Combination of maximum shear wave elasticity modulus and TI-RADS improves the diagnostic specificity in

characterizing thyroid nodules: a retrospective study. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.

160. Borlea A, Borcan F, Sporea I, Dehelean CA, Negrea R, Cotoi L, et al. TI-RADS Diagnostic Performance: Which Algorithm is Superior and How Elastography and 4D Vascularity Improve the Malignancy Risk Assessment. *Diagnostics*. 2020;10(4):180.

161. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, 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):1941-6.

162. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, et al. Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TI-RADS, and American Thyroid Association guidelines. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(5):1148-54.