



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİğİ

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA

MİKROVASKÜLER DOPPLER ULTRASON VE Q-PACK

YAZILIMININ ETKİNLİğİNİN ARAřTIRILMASI

Dr. Mehmet KARAGÜLLE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2020



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİğİ

TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA

MİKROVASKÜLER DOPPLER ULTRASON VE Q-PACK

YAZILIMININ ETKİNLİğİNİN ARAřTIRILMASI

Dr. Mehmet KARAGÜLLE

TEZ DANIřMANI:

PROF. DR. AHMET TAN CİMİLLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, klinik eğitim sorumlumuz: Prof. Dr. Ahmet Tan CİMİLLİ'ye;

Bilgi ve deneyimini aktaran, her türlü konuda yardımını esirgemeyen, klinik eğitim sorumlumuz: Uzm. Dr. Mehmet ÖNCÜ'ye;

Eğitim sürem boyunca yetişmemde ve edindiğim bilgilerde fazlasıyla emeği geçen, iş arkadaşı olmanın yanısıra yeri geldiğinde aile sıcaklığı da sunan, kliniğimiz uzman doktorlarına;

Birlikte çalıştığım, asistanlık sürecinin heyecan ve zorluklarını paylaştığım, gerek mesai saatleri içerisinde gerekse hastane dışında keyifli vakitler geçirdiğim, güzel anılar biriktirdiğim çok sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizde görev yapan sekreter, idari personel ve teknisyen arkadaşlara;

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, sabır ve anlayış gösteren, bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim, babaannem ve dedeme, her anımda olduğu gibi asistanlığım süresince de sabır ve özveriyle beni hep destekleyen çok sevdiğim eşim Dr. Merve KARAGÜLLE ile bana her hareketiyle farklı türlerde mükemmel duygular yaşatan ve kocaman bir sorumluluk yükleyen oğlum Yusuf KARAGÜLLE'ye;

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet KARAGÜLLE

Haziran 2020, İstanbul

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ:

Tiroid nodülü, farklı özellikleri ile tiroid parankiminden ayrılabilen kitlesel oluşumlardır. Tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benigndir. Fakat tiroid kanseri insidansı son 30 yılda yaklaşık 3 kat artmıştır. MikroV Doppler USG, küçük çaplı veya yavaş akımı olan damarları yüksek duyarlılık ve uzaysal rezolüsyonla görüntüleme imkanı sağlayan kolay uygulanabilir non-invaziv bir tekniktir. Q-pack, Doppler USG ile değerlendirdiğimiz dokudaki vaskülarite hakkında kantitatif sonuçlar elde etmemizi sağlayan bir uygulamadır. Çalışmamızda MikroV Doppler USG ve Q-pack uygulamasının malign tiroid nodüllerini, benign nodüllerden ayırmadaki diagnostik performansı incelenecektir. Malign nodüllerdeki yeni gelişen düzensiz vasküler yapılar göz önüne alındığında, mikroV Doppler USG ve Q-pack uygulamasının tanı koymada yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Hastanemiz girişimsel Radyoloji polikliniğine başvuran, USG ile tiroid nodülü saptanan ve çalışma kriterlerimize uyan hastalar prospektif olarak incelendi. 19-69 yaş aralığında 94 kadın, 22 erkek hastada toplam 116 nodül çalışmamıza dahil edildi. İİAB önerilen 116 nodül sırasıyla B-mod USG, renkli, X-flow ve mikroV Doppler USG ile incelendi. Ayrıca mikroV Doppler USG incelemesi sırasında Q-pack uygulaması ile tiroid nodülü ve komşuluğundaki tiroid parankimi değerlendirildi. USG incelemeleri sonrasında nodüllere İİAB yapıldı ve histopatolojik sonuçlar elde edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya toplam 114 hastada 116 nodül dahil edildi. İİAB sonucunda 89'u (%76.7) benign, 27'si (%23.3) malign olarak belirlendi. Elde edilen bulgulara göre, renkli Doppler, X-flow Doppler ve mikroV Doppler USG'de izlenen vasküler skorlama ile tiroid nodülü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p<0.001$). Doppler türlerinde skor 1, 2 ve 3 nodül kanlanma türlerinde tiroid bulgusu benign iken, skor 4 (preferal ve/veya yoğun internal kanlanma) türünde tiroid bulgusu %63 – %66.7 arasında malign'dir. Doppler USG türlerinin benign ve malign bulguları saptamadaki üstünlükleri incelendiğinde, MikroV Dopplerin, X-flow ve renkli Dopplerden anlamlı şekilde üstün olduğu (sırasıyla, $p=0.037$ ve $p=0.042$) saptandı. Q-pack ile değerlendirmemizde ise,

Nodül/Parankim Q-pack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Q-pack pik değerlerinin benign ve malign tümörlere ilişkin karşılaştırılma yapıldı. Elde edilen bulgulara göre, Nodül/Parankim Q-pack ortalama değerleri malign bulgularda (2.75 ± 1.73) benign bulgulara (1.07 ± 0.68) göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bununla birlikte, Nodül/Parankim Q-pack pik değerleri de malign bulgularda (2.84 ± 1.69) benign bulgulara (1.12 ± 0.70) göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

SONUÇ:

Sonuç olarak mikroV Doppler USG; yavaş kan akımını, mikrovasküler damar yapısını ve dağılımını demonstre edebilmesi nedeniyle, Q-pack uygulaması ise vaskülarite hakkında kantitatif değerler elde etmemizi sağlamasıyla, malign tiroid nodüllerini saptamada umut vaad etmektedir.

ABSTRACT

Aim:

Thyroid nodules are mass formations that can be separated from the thyroid parenchyma with their different features. The vast majority of thyroid nodules are benign. However, the incidence of thyroid cancer has increased nearly 3 times in the past 30 years. MikroV Doppler USG is an easy-to-apply, non-invasive technique that allows to display small or slow flow vessels with high sensitivity and spatial resolution. Q-pack is an application that allows us to obtain quantitative results about vascularity in the tissue that we evaluate with Doppler USG. In our study, the diagnostic performance of MikroV Doppler USG and Q-pack application in separating malignant thyroid nodules from benign nodules will be examined. Given the emerging irregular vascular structures in malignant nodules, it is thought that microV Doppler USG and Q-pack application can help in diagnosis.

Materials and Methods:

Patients who applied to the interventional radiology outpatient clinic of our hospital, who had a thyroid nodule with USG, and who met our study criteria were examined prospectively. A total of 116 nodules in 94 women and 22 men aged between 19 to 69 were included in our study. 116 nodules that were suggested FNAB by a clinician were examined with B-mode USG, color, X-flow and microV Doppler USG, respectively. In addition, during microV Doppler USG examination, thyroid nodule and its adjacent thyroid parenchyma were evaluated with Q-pack application. After USG examinations, FNAB was performed on the nodules and histopathological results were obtained.

Results:

The study included 116 nodules in 114 patients. After FNAB, 89 (76.7%) were determined as benign and 27 (23.3%) as malignant according to pathological reports. According to the findings, there is a statistically significant relationship between the vascular scoring observed in color Doppler, X-flow Doppler and microvV Doppler USG and the thyroid nodule ($p = 0.002$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, respectively). In Doppler types, the thyroid finding in score 1, 2 and 3 nodule blood supply type was benign, while the thyroid finding in the score 4 (preferal and / or intensive internal blood supply) type have a possibility of malignancy between 63% and 66.7%. When the superiority of Doppler USG species in

detecting benign and malignant findings was examined, it was found that MicroV Doppler were significantly superior to X-flow and color Dopp ($p = 0.037$ and $p = 0.042$, respectively). In our evaluation with Q-pack, comparison of Nodule / Parenchyma Q-pack mean values and Nodule / Parenchyma Q-pack peak values with respect to benign and malignant tumors was made. According to the findings obtained, Nodule / Parenchyma Q-pack mean values were statistically significantly higher in malignant findings (2.75 ± 1.73) than in benign findings (1.07 ± 0.68) ($p < 0.001$). Also, Nodule / Parenchyma Qpack peak values were also statistically significantly higher in malignant findings (2.84 ± 1.69) than in benign findings (1.12 ± 0.70) ($p < 0.001$).

Conclusion:

As a result, while Q-pack application enables us to obtain quantitative values about vascularity, due to its ability to demonstrate slow blood flow, microvascular vessel structure and distribution, microV Doppler USG have promises to detect malignant thyroid nodules.

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR...... : American Colage of Radiology (Amerikan radyoloji topluluğu)

AMA...... : Anti mikrozomal antikor

AMP...... : Adenozin monofosfat

Anti TG...... : Anti tiroglobulin antikor

Anti TRAb...... : TSH reseptör antikor

ARFI...... : Acoustic radiation force impulse

ATİ...... : Arteria tiroidea inferior

ATP...... : Adenozin trifosfat

ATS...... : Arteria tiroidea süperior

BI-RADS...... : Breast imaging reporting and data system

BT...... : Bilgisayarlı tomografi

C...... : Karbon atomu

DIT...... : Diiidotironin

FDG-PET...... : Floro deoksi glukoz – pozitron emisyon tomografisi

İİAB...... : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

MIT...... : Monoiodotrionin

MRG...... : Manyetik rezonans görüntüleme

PRF...... : Pulse repetetion frequence

ROI...... : Region of interest

TBG...... : Tiroksin bağlayıcı globülin

TBPA...... : Tiroksin bağlayıcı prealbumin

TIRADS. : Thyroid imaging reporting and data system

TPOAb. : Anti peroksidaz antikoru

TRH. : Tirotropin serbestleştirici hormon

TSH. : Tiroid stimulan hormon

TT3. : Total triiodotironin

T3. : Triiodotironin

T4. : Tiroksin

USG. : Ultrasonografi

VEGF. : Vasküler endotelyal growth faktör

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi.	4
Resim 2: Tiroid dokusu, foliküler ve parafoliküler hücreler.	5
Resim 3: Tiroid bezinin embriyolojik iniş yolu ve ektopik dokusu lokalizasyonları.	6
Resim 4: Tiroid bezi arteryal ve venöz vasküler anatomisi.	8
Resim 5: Tiroid bezi innervasyonu ve recürren laringeal sinir ilişkisi.	9
Resim 6: Tiroid bezi lenfatik dağılım anatomisi.	9
Resim 7: MikroV Doppler tekniğinin konvansiyonel Doppler tekniklerine üstün olduğu alanlar.	27
Resim 8: MikroV Doppler USG'nin konvansiyonel Doppler tekniklerine kıyasla küçük boyuttaki damarları ve damarların anatomik dağılımını daha iyi gösterdiğini anlatan örneklem.	28
Resim 9: Tiroid nodüllerinin sonografik paternine göre malignite riskleri.	32

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Sonografik özelliklerine dayanarak tiroid nodüllerine tanısal amaçlı İİAB için öneriler.	31
Tablo 2: Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski.	33
Tablo 3: Doppler Türleri ve Tiroid Nodül Bulguları Arasındaki İlişki.	37
Tablo 4: Doppler Türlerinin Benign ve Malign Bulguları İçin Tanı Performansları. ...	38
Tablo 5: Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Nodüllerine Göre Karşılaştırılması.	39
Tablo 6: Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Bulguları İçin Tanı Performansları.	41
Şekil 1: Doppler Türlerinin Benign ve Malign Bulguları İçin ROC Grafikleri.	39
Şekil 2: Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Nodüllerine Göre Karşılaştırılmasına İlişkin Grafik.	40
Şekil 3: Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranının benign ve malign bulguları için kesme değerlerine göre interaktif nokta grafiği.	41
Şekil 4: Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranının benign ve malign bulguları için kesme değerlerine göre interaktif nokta grafiği.	42
Şekil 5: Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Bulguları İçin ROC Grafikleri.	43

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	İ
ÖZET	İİ
ABSTRACT	İV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
RESİMLER DİZİNİ	VIII
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
İÇİNDEKİLER.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TİROİD BEZİ.....	4
2.1.1. <i>Tiroid Bezinin Embriyolojisi Ve Histolojisi</i>	4
2.1.2. <i>Tiroid Bezi Gelişimsel Anomalileri</i>	6
2.1.2.1. Tiroglossal Kanal Kisti:.....	6
2.1.2.2. Lingual Tiroid:.....	6
2.1.2.3. Ektopik Tiroid:.....	6
2.1.2.4. Piramidal Lob	7
2.1.3. <i>Anatomi:</i>	7
2.1.3.1. Tiroid Bezinin Arterleri:.....	7
2.1.3.2. Tiroid Bezinin Venleri:.....	7
2.1.3.3. Tiroid Bezinin Sınırları:.....	8
2.1.3.4. Tiroid Bezinin Lenfatikleri:.....	9
2.1.4. <i>Fizyoloji:</i>	10
2.1.5. <i>Tiroid Bezi Patolojileri:</i>	11
2.1.5.1. Tiroid Bezinin Diffüz Parankim Hastalıkları:	11
2.1.5.1.1. Diffüz Hiperplazi (Diffüz Nontoksik Guatr):.....	11
2.1.5.1.2. Multinodüler Guatr (Diffüz Nodüler Hiperplazi):.....	11
2.1.5.1.3. Graves Hastalığı:	12
2.1.5.1.4. Akut Süpüratif Tiroidit:.....	12

2.1.5.1.5.Subakut Granüloamatöz Tiroidit (De Quervain's Subakut Tiroiditi):	12
2.1.5.1.6.Subakut Lenfositik Tiroidit (Subakut Ağrısız Tiroidit):	12
2.1.5.1.7.Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit):.....	12
2.1.5.2. Tiroid Bezinin Nodüler Hastalıkları:	13
2.1.5.2.1.Benign Tiroid Nodülleri:	13
2.1.5.3. Malign Tiroid Nodülleri:	15
2.1.6. <i>Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri:</i>	17
2.1.6.1. Biyokimyasal Yöntemler:	17
2.1.6.1.1.Tiroid Fonksiyon Testleri:.....	17
2.1.6.1.2.Tiroid Otoantikorları:	18
2.1.6.2. Radyolojik Yöntemler:	19
2.1.6.2.1.Direk Grafi:	19
2.1.6.2.2.Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonan Görüntüleme:	19
2.1.6.2.3.Tiroid Sintigrafisi:	19
2.1.6.2.4.Tiroid Bezi Ultrasonografisi:.....	20
2.1.6.3. Biyopsi Yöntemleri:.....	31
2.1.6.3.1.Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi :	31
2.1.6.3.2.Tiroid Kalın İğne Biyopsisi (Tru-Cut Biyopsi):.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ:	66
KAYNAKÇA	67

1. GİRİŞ

Tiroid nodülü, farklı özellikleri ile tiroid parankiminden ayrılabilen kitlesel oluşumlardır. İyottan fakir bölgelerde daha yaygın olmakla birlikte dünya genelinde sık görülen bir hastalıktır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla insidental olarak saptanan tiroid nodülü sayısı da artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre, palpasyonla muayenede genel popülasyonun %4-7'sinde tiroid nodülü saptanmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) cihazlarının kullanımıyla birlikte tiroid nodülü prevalansı %50-70 olarak belirtilmiştir. Endemik olmayan bölgelerde yapılan otopsi serilerine ait çalışmalarda bu oran %8-65 olarak bildirilmiştir. Tiroid glandda nodül görülme olasılığı yaşla birlikte artmakta olup kadın cinsiyette daha yaygın görülmektedir (1).

Tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benigndir. Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'i malign niteliktedir (2). Fakat tiroid kanseri insidansı son 30 yılda yaklaşık 3 kat artmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda en sık beşinci, genel popülasyonda ise en sık sekizinci kanser türüdür (3). Tiroid kanseri insidansındaki bu artış en çok Kore'de olmakla birlikte dünya genelinde görülmektedir (4). Kore'de, tiroid kanseri en sık görülen kanser tipi olup insidansı yaklaşık 70/100.000'dir (5).

Dünya genelinde tiroid kanser insidansındaki bu artışın sebepleri; çevresel radyasyon maruziyetinin artışı, obezite, diyabet, otommün tiroid hastalığı sıklığındaki artış, iyot eksikliği veya fazlalığı gibi çevresel etkenler ile görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış, lezyonları tanıma ve gerekliliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapabilme imkanı ile daha küçük boyuttaki lezyonlara tanı konulabilmesidir (3).

Tiroid nodüllerini saptamada en duyarlı ve en sık kullanılan yöntem USG'dir (6). Malign-benign tiroid nodüllerini ayırt etmede sonografik bulguların etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu ayırmada yardımcı bazı sonografik bulgular olsa da, hiçbiri tek başına malignite tanısının konulmasını sağlayamamaktadır (7; 8; 9). İİAB, tiroid nodüllerinin tanısında USG'den sonra en sık başvuru yöntemidir. Tiroid nodüllerinde maligniteyi destekleyen sonografik bulgular veya klinik şüphe durumunda rutin olarak İİAB önerilmektedir (9; 10). USG eşliğinde yapılan İİAB tiroid nodüllerinin tanısında en iyi yöntem olarak kabul edilir (11). İİAB yapılacak tiroid nodüllerinin seçimi konusunda farklı kriter ve şüpheli USG bulguları tanımlayan kılavuzlar bulunmaktadır (2; 12).

Klinisyen, hasta ve radyolog arasında kolay iletişim kurulması ve biyopsi yaklaşımı konusunda karışıklığın giderilmesi için ortak bir dil geliştirilmiştir. TIRADS (thyroid imaging reporting and data system) skora sistemi meme lezyonları için geliştirilen BI-RADS (breast imaging reporting and data system) skorlamasından esinlenerek geliştirilen bir yöntemdir (13).

TIRADS skorası, B-mod USG incelemede tiroid nodülünün solid komponent varlığı, ekojenitesi, kenar düzeni, yüksekliğinin genişliğe oranı, kalsifikasyon varlığı ve tipine göre düzenlenmiş bir puanlama sistemidir. Bu incelemede çıkan puana göre TIRADS 1 ile 5 arasında bir skor belirlenir. Bu skora göre hastalara İİAB yapılması veya takip seçenekleri belirlenir (13; 14).

TIRADS skorlamasında Doppler USG bulguları yer almamaktadır. Malign-benign tiroid nodüllerinin ayırımında Doppler USG'nin kullanımını değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

MikroV Doppler USG, yeni geliştirilen bir Doppler USG tekniğidir. MikroV Doppler USG, renkli, power ve X-flow Dopplerden farklı olarak daha küçük çaptaki veya düşük akım hızındaki vasküler yapıları ayırt edebilmektedir. Konvansiyonel Doppler USG tekniklerinde arka plandaki akımla ilgisi olmayan doku hareketleri gibi sinyalleri engellemek için bir duvar filtresi kullanır. Bu filtre nedeniyle yavaş akımlı veya küçük çaptaki damarlardan gelen sinyallerde engellenir ve görüntülenemez. Esaote firması yeni geliştirdiği teknoloji sayesinde vasküler yapılardan gelen akım sinyali ile doku hareketleri ve arka plan gürültü sinyallerini ayırt edebilen adaptif bir algoritma geliştirdi. Mikro V Doppler USG, küçük çaplı veya yavaş akımı olan damarları yüksek duyarlılık ve uzaysal rezolüsyonla görüntüleme imkanı sağlayan kolay uygulanabilir non-invaziv bir tekniktir (15).

Q-pack uygulaması, Esaote firması tarafından geliştirilen bir diğer yeni yazılım teknolojisidir. Bu yazılım renkli, power, X-flow ve mikroV Doppler modaliteleri ile kontrastlı USG incelemede kullanılabilir. Q-pack, Doppler USG ile değerlendirdiğimiz dokudaki vaskülerite hakkında kantitatif sonuçlar elde etmemizi sağlayan bir uygulamadır. Q-pack ile spesifik olarak incelemek istediğimiz alana ROI(region of interest) koyarak bu alanın vasküleritesi hakkında kantitatif değerler elde ederiz. Doppler inceleme esnasında Q-pack yazılımı sayesinde elips, trace veya vertex ROI çeşitlerinden biri seçilerek incelemek

istediğimiz alan belirlenir. Bu yöntem, ROI koyduğumuz alanın Doppler USG incelemesindeki ilk pencereden son pencereye kadar olan Doppler USG renk kodlamalarını bir grafik halinde elde etmemizi sağlar. Bu grafik x ekseninde zaman ve y ekseninde ise akım yoğunluğunu sayısal olarak ifade etmektedir. Yine Q-pack teknolojisi ile elde edilen grafikten ROI konulan alanın akım yoğunluğunun ortalama ve pik değerleri hesaplanmaktadır.

Tiroid nodüllerinin görüntüleme ve patolojik özelliklerindeki geniş spektrum nedeniyle kimi zaman radyolojik görüntüleme yöntemleri ile malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımında zorluklar yaşanabilmektedir (16).

Malign tiroid nodülleri benign nodüllere kıyasla daha çok vaskülarite göstermektedir. Malign lezyonlar vasküler endotelyal growth faktör(VEGF) gibi anjiyojenik faktörler salgılayarak düzensiz yeni vasküler yapılar oluşturmaktadır (17).

MicroV Doppler USG ve Q-pack uygulaması ile bu vasküler yapılar hakkında konvansiyonel yöntemlere ek olarak daha detaylı kalitatif ve kantitatif bilgiler elde edilebilir.

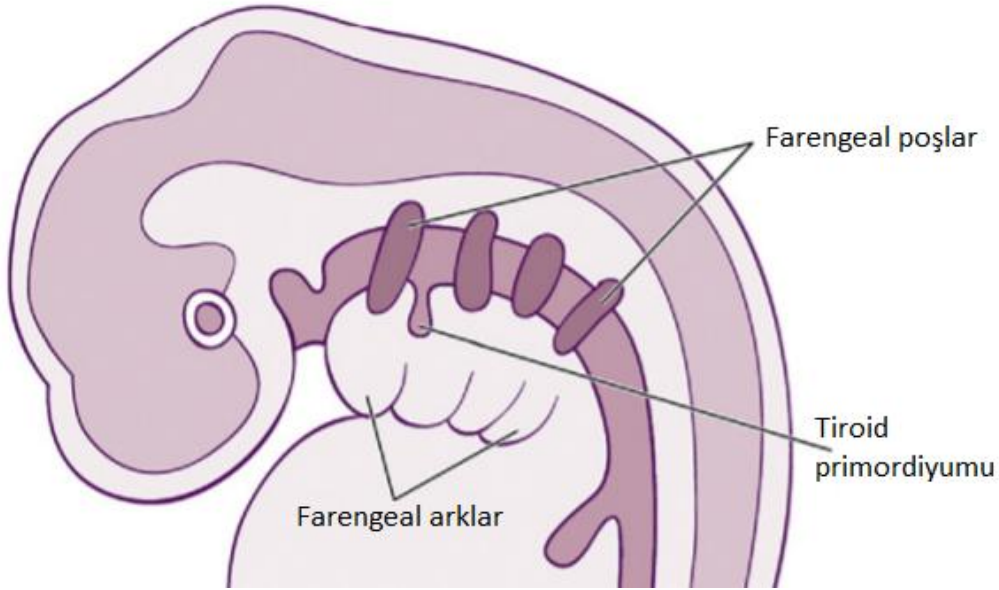
Tiroid bezinde nodülü bulunan ve girişimsel radyoloji ünitemize İİAB işlemi için yönlendirilen çalışmamıza uygun hastalardan onam alınarak işlem öncesinde tekrardan USG incelemesi yaptık. Bu incelemede, tiroid nodülünün B-mod USG inceleme ile TIRADS skorlamasını yaptıktan sonra nodülün vaskülaritesini renkli, X-flow ve mikroV Doppler USG teknikleri ile ayrı ayrı değerlendirdik. MikroV Doppler USG muayenesi sırasında Q-pack uygulamasıyla tiroid nodülü ve parankiminin vaskülaritesi hakkında kantitatif değerler elde ettik. Bu değerler ile histopatolojik sonuçları karşılaştırmak istedik. Çalışmamızda MicroV Doppler USG ve Q-pack uygulamasının malign tiroid nodüllerini, benign nodüllerden ayırmadaki diagnostik performansı incelenecektir. Malign nodüllerdeki yeni gelişen düzensiz vasküler yapılar göz önüne alındığında, mikroV Doppler USG ve Q-pack uygulamasının tanı koymada yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi Ve Histolojisi

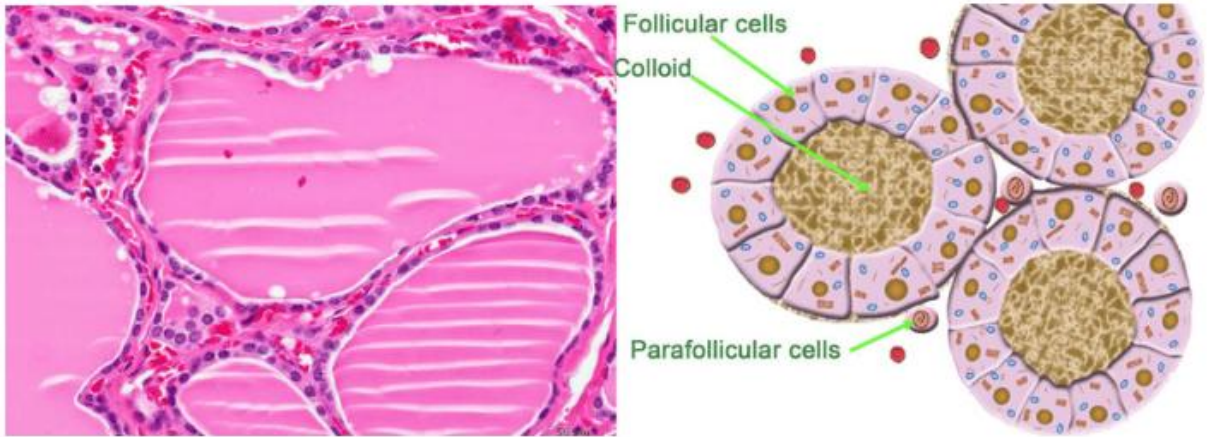
Tiroid bezi, primitif farinks ve nöral krestten orjin alır. Embriyolojik dönemin yaklaşık 24. gününde, primitif farinksin tabanında orta hatda, birinci ve ikinci faringeal poşlar arasında kalan bölgedeki endoderm tabakasının epitelyum hücrelerinden bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Primitif mide barsak sisteminin embriyolojik dönemdeki bir uzantısı olan foramen çekum adı verilen bu divertiküler oluşum dil köküne açılır (Resim 1).



Resim 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (18).

Divertikülün distal lümeni hızla çoğalan hücrelerle kapanırken, ventrale ve her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezini oluşturur. Boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru migre olur (19; 20). Foramen çekumdan aşağı doğru uzanan kanala duktus tiroglossus adı verilir. Tiroglossal kanal epiteli çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. haftanın sonunda tiroid bezi son şeklini alır (21).

Gebeliğin 10. haftasında fetus tiroid bezinde folikül formasyonu, 12. haftanın sonunda da iyot konsantrasyonu ile kolloid yapımı ve hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de Tiroid stimlan hormon (TSH) salınımı başlar. 18. haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) artmaya başlar ve tiroid bezinde iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Tiroid bezindeki bir diğer hücre nöral krestten köken alan ektodermal orijinli parafoliküler hücreler ya da C hücreleri adı verilen hücrelerdir. Parafoliküler hücreler kalsitonin salgırlarlar. 30-35. Haftalar civarında hipotalamus, hipofiz ve tiroid arası ilişki fonksiyonel hale gelir. TSH, triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki düzeyine ulaşır (19; 22). Tiroid dokusu esas olarak foliküllerden ve parafoliküler C hücrelerinden oluşmaktadır. Tiroid folikülleri bezin fonksiyonel ve yapısal üniteleridir. Her bir folikül yaklaşık 0.2-0.9 mm çapındaki sferik kist benzeri yapılardır. Duvarları tek katlı küboidal-kolumnar epitelden oluşur. Folikül lümeni jel kıvamında bir madde olan kolloid ile doludur (Resim 2). Foliküler hücrelerin apikal yüzeyleri kolloidle temasta iken bazal yüzeyleri bir bazal lamina üzerine oturur. TSH kontrolü altındaki aktif salgı sırasında küboidal hücreler kolumnar hücrelere dönüşür. Tiroid hormonuna büyük miktarda ihtiyaç duyulduğunda, foliküler hücreler folikül lümenine doğru psödopod uzatarak kolloidi çevreler ve absorbe ederler. İhtiyaç azaldığında ise foliküler lümendeki kolloid miktarı artar.



Resim 2: Tiroid dokusu, foliküler ve parafoliküler hücreler (23).

Nöral krest kökenli parafoliküler C hücreleri folikül epiteli içinde veya foliküller arası bağ dokusunda tek tek veya küçük hücre grupları oluştururlar. Parafoliküler C hücreleri kemik yıkımını engelleyen ve kandaki kalsiyum seviyesini düşüren bir peptid hormon olan kalsitonini salgırlarlar. Dolaşımda kalsiyum seviyesi arttığında kalsitonin salınımı uyarılır, düştüğünde ise inhibe edilir (24).

2.1.2. Tiroid Bezi Gelişimsel Anomalileri

2.1.2.1. Tiroglossal Kanal Kisti:

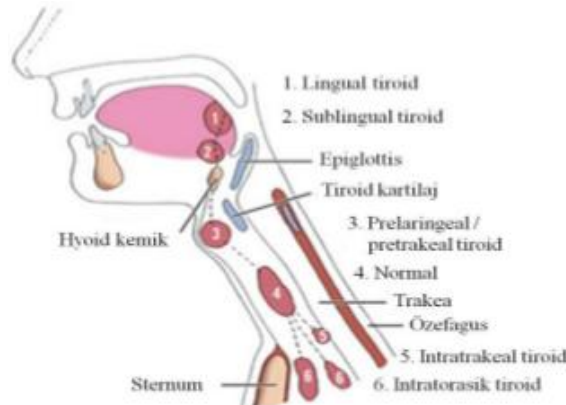
En sık görülen konjenital anomalidir. Tiroglossal kanal normalde 5. haftada oblitere olmaya başlar ve 7. Haftanın sonuna doğru kaybolur. Eğer kanal epiteli dejenere olmazsa tiroglossal kanal kisti oluşur. Tiroglossal kanal kisti orta hatta yerleşim gösterir. Genellikle asemptomatik iken kist enfekte veya rüptüre olursa ağrı yada şişlik yapabilir. Tanı, dilin dışarı çıkarılması ile yukarı hareket eden, sınırları belirgin boyun orta hat kitlesinin görülmesi ile konur. Tiroglossal kanal kisti içinde tiroid parankimi bulunabilir ve burda yer alan parankimden %1 oranında kanser gelişme riski vardır. Bu kanserlerin %85'inin papiller kanser olduğu bildirilmiştir (18; 25).

2.1.2.2. Lingual Tiroid:

Median tiroid primordiumunun normal inişi gerçekleşmediğinde tiroid bezi dil posteriorunda lokalize olur. Genellikle asemptomatiktir. Obstrüktif semptomlar veya hemoraji gelişirse müdahale gerekir. Cerrahi tedaviye nadiren ihtiyaç duyulur (18; 25).

2.1.2.3. Ektopik Tiroid:

Tiroid gland dokusunun normal anatomik lokalizasyonu dışında yerleşmesidir. Tiroid bezinin inkomplet migrasyonu sonucu duktus tiroglossus boyunca dil kökünden intratorasik düzeye kadar uzanabilen bölgelerde ektopik tiroid dokusu izlenebilir (Resim 3). Olguların çoğu lingual düzeyde olmakla birlikte ektopik tiroid dokusu prevalansı yaklaşık olarak 1/200.000'dir (20).



Resim 3: Tiroid bezinin embriyolojik iniş yolu ve ektopik dokusu lokalizasyonları

2.1.2.4. Piramidal Lob

Duktus tiroglossus normalde 7. Hafta sonunda atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. Popülasyonun yaklaşık %50'sinde duktusun distal ucu isthmustan yukarıya uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normalde palpe edilemez, ancak hipertrofiye yol açan (Graves, diffuz nodular guatr veya lenfositik tiroidit) hastalıklarda piramidal lob da genişler ve palpabl olur (20; 18).

2.1.3. Anatomi:

Tiroid bezi boynun anterior kesiminde beşinci servikal ve birinci torakal vertebralar arasında yerleşmiş, ortalama 15-20 gr ağırlığında endokrin bir bezdir. Bez ağırlığı diyetteki iyot alımına, vücut ağırlığı ve yaşa göre değişir. Tiroid bezi krikoid kırırdağın inferiorunda isthmus ile birleşen, sağ ve sol lobdan oluşmuştur. Her iki lob 2,5-4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde 2-4 cm kalınlığındadır. Bazı vakalarda tiroglossal kanalın alt ucunun açık kalması nedeniyle oluşan, isthmus superiorunda yerleşim gösteren piramidal lob izlenebilir (26).

Tiroid bezi anteriorda strep kaslara (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçası), lateralde karotis kılıf ve sternokleidomastoid kasa, medialde trakea ve özofagusa komşudur. Tiroid bezi pretrakeal fasyadan orjin alan fibroz kapsül ile çevrilidir. Kapsül beze sıkıca yapışık olup bezi lobüllere ayırır. Tiroid bezi yutkunma sırasında larinksin elevasyonu ile yukarı hareket eder (27).

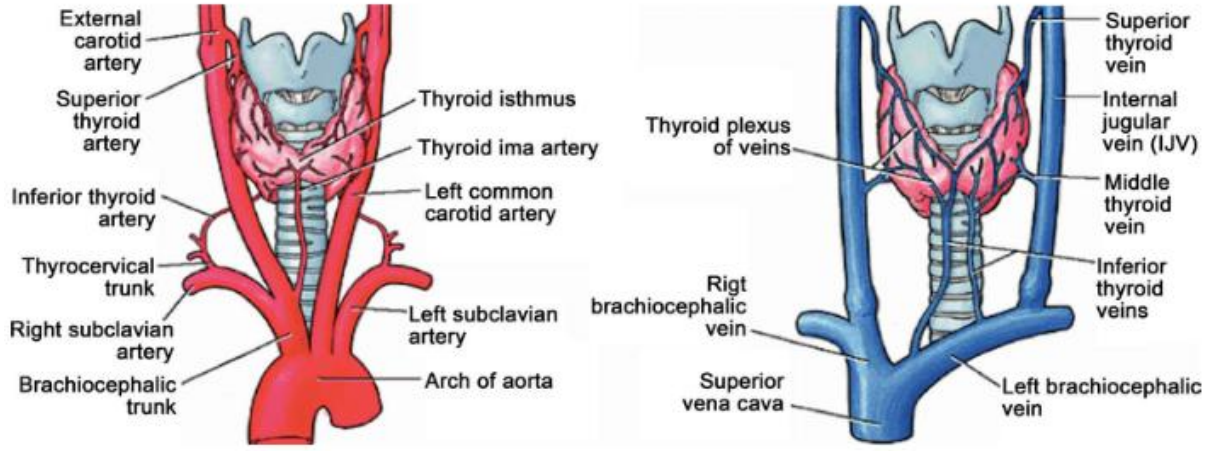
2.1.3.1. Tiroid Bezinin Arterleri:

Tiroid bezi en fazla kanlanan orgalardan biridir. Temel olarak iki arterden beslenir; arteria tiroidea superior (ATS) ve arteria tiroidea inferior (ATİ) (28). ATS, eksternal karotis arterin ilk dalı olarak, ATİ, subklavian arterin trunkus tiroservikalis dalından kaynaklanır. ATS ve ATİ arasında anastomozlar görülür. ATS bezin ve isthmusun superiorunu, ATİ bezin ve isthmusun inferiorunu besler. %10 oranında trunkus brakiosefalikus veya arkus aortadan arteria tiroidea ima çıkar (26; 27).

2.1.3.2. Tiroid Bezinin Venleri:

Tiroid ve trakeanın anteriorunda yoğun venöz pleksus vardır. Bu pleksusu oluşturan süperior tiroid ven ve orta tiroid ven internal juguler vene, inferior tiroid ven brakiosefalik vene drene olur. Süperior tiroid ven, süperior tiroid artere komşudur. Orta tiroid ven sayıca 1

ile 4 arasında değişkenlik gösterir, lobların lateralinden geçer. İnférieur tiroid ven alt polden ayrılır, bilateral venler bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (26; 27).

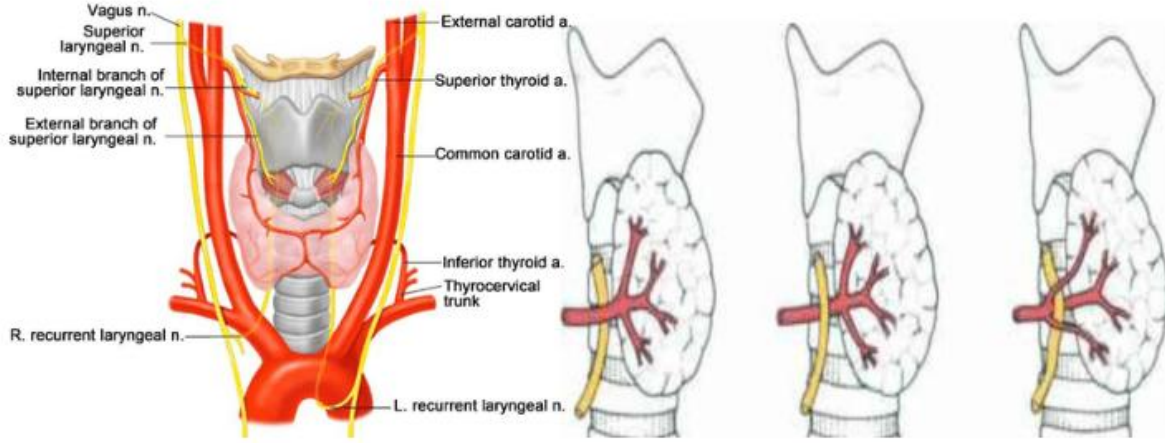


Resim 4: Tiroid bezi arteriyel ve venöz vasküler anatomisi (23).

2.1.3.3. Tiroid Bezinin Sinirleri:

Tiroid bezinin sempatik sinirleri, süperior ve orta sempatik gangliyondan köken alır. Kan damarlarının etrafında pleksus yaparak beze girer. Vazomotor fonksiyonları vardır.

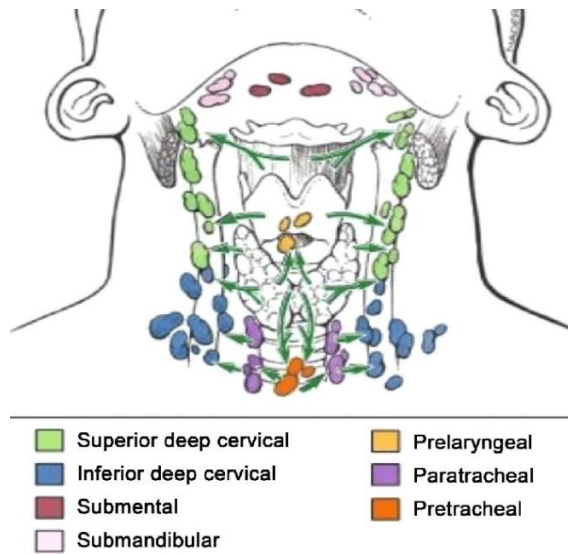
Parasempatik sinirleri nervus vagus'un yan dalları nervus laringeus süperior ve nervus laringeus inferior'dan gelir. Nervus laringeus süperior kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, hiyoid kemik hizasında internal ve eksternal dallara ayrılır. Eksternal dal inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve eder. Bu kas vokal kord kasılmasını düzenleyerek sesin seviyesini ayarlar. Rekurren laringeal sinir sağda subklavian arterin inferiorundan, solda arkus aortanın inferiorundan dolanarak süperiora uzanım gösterir. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarını innerve eder. Eğer tek taraflı rekurren sinir hasarlanırsa, ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur (26; 27).



Resim 5: Tiroid bezi innervasyonu ve recürren laringeal sinir ilişkisi (23).

2.1.3.4. Tiroid Bezinin Lenfatikleri:

Tiroidin lenfatik drenajı venlere eşlik ederek öncelikle anterior boyun lenf düğümlerine olmakla birlikte tüm boyun lenfatik ağlarına olabilmektedir. İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroitten çıktıktan sonra direkt olarak santral grup derin boyun lenf düğümlerine, direkt veya indirekt olarak internal juguler zincire drene olurlar. Yani tiroidin lenfatik drenajı başlıca santral gruba doğrudur. İnternal juguler zincir tiroid lenfatığının drene olduğu ikincil grup olup, santral grubun lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla bu lenfatik sisteme yayılma olabilir (26; 27).



Resim 6: Tiroid bezi lenfatik dağılım anatomisi (23).

2.1.4. Fizyoloji:

Tiroid bezi, metabolizma hızı üzerinde etkili olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonlarını salgılar. Tiroid bezi hormonal salgısı başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir (29). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden meydana gelir. Foliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi tiroglobulindir. Tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan bir glikoproteindir (30; 31). Tiroid hormonlarının yapımında gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığı şarttır. Oral yolla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun %80'i idrarla atılır. Kalan %20'si tiroid bezi tarafından tutulur. İyot, aktif transport ile taşıma yapan iyodür pompası ile hücre içine taşınır. TSH, folikül hücresi zarında bulunan adenozintrifosfataz enzimini aktive eder, bu enzim adenozin trifosfatı (ATP) yıkarak 3'-5' siklik adenozin monofosfat (AMP) adlı metabolitine dönüştürür ve tepkime sonrası enerji açığa çıkar. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (30; 32). Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır. Tiroid hormonları sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu folikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur. TSH etkisi ile Elementer iyot, tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon (C) atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiodotironin (DIT) oluşur. Okside iyot, iyodinaz enzimi sayesinde hızlı bir şekilde tirozine bağlanır.

İki tane DIT molekülü tiroglobuline bağlanarak T4'ü oluşturur. MIT'nin DIT ile birleşmesi sonucunda T3 meydana gelir. T3 periferik dokuda T4' ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Depolanan hormonlar vücudun 1-3 aylık gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90' ı T4, %10' u da T3'tür. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri aracılığı ile olur (30). Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır: A- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60' ını bağlar. B- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30' unu bağlar. C- Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10' unu bağlar. T3' ün TBG' ye bağlanma gücü T4' ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4' ten daha erken ulaşır ve daha çabuk etki gösterir. T3, T4' e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3' ün yarı ömrü 23 gün T4' ün yarı ömrü ise 6-

11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılır. Akut hepatitlerde T4' ün hepatik turnoveri yavaşlar. (33) Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden biri de oksijen kullanımını uyarmasıdır. Tiroid hormon salgılanmasının artması metabolizma hızını normalin 60-100 katına kadar artabilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinlerin hem yıkımı hem de yapımı artar. Merkezi sinir sisteminin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (34).

Tiroid bezinde hormon salgılanması hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan TSH ile olur. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzündeki TSH reseptörleriyle birleşir. Bu bağlanma membranda adenil siklazı aktive eder; adenilat siklazda hücrede siklik AMP oluşumunu sağlar. Siklik AMP, kendisine bağımlı olan protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin enzim sistemini uyarır ve sekonder mesajcı görevi yapar (29; 31; 35). TSH salgısı hipotalamustan salgılanan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile sağlanır. TSH salınımının inhibasyonu ise hipotalamus tarafından salgılanan ve aynı zamanda büyüme hormonunun salgısını da inhine eden somatostatin ile olur. Plazma tiroid hormonu düzeyinin artması, hipofizden TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman neredeyse hiç TSH salgılanmaz (30).

2.1.5. Tiroid Bezi Patolojileri:

2.1.5.1. Tiroid Bezinin Diffüz Parankim Hastalıkları:

2.1.5.1.1. Diffüz Hiperplazi (Diffüz Nontoksik Guatr):

Tiroid bezinin nodülerite içermeyen diffüz büyümesidir. Endemik olarak iyot eksikliği olan bölgelerde, sporadik olarak ise tiroid hormon sentez bozukluğu olan kişilerde görülür.

2.1.5.1.2. Multinodüler Guatr (Diffüz Nodüler Hiperplazi):

Diffüz hiperplazide başlangıçta nodülerite bulunmazken ilerleyen evrelerinde bez içerisinde nodüller ve bunları birbirinden ayıran fibröz septalar oluşur. Nodüller, adenomatoid hiperplazi gösteren yapılardır ve kolloid içerirler. Kistik, hemorajik, kalsifik dejenerasyon gösterebilirler. Multinodüler guatr, klinik olarak toksik olmayan ya da hipertiroidi ile birlikte seyreden toksik multinodüler guatr şeklinde sınıflandırılmaktadır (36).

2.1.5.1.3. Graves Hastalığı:

Tiroid bezinde diffüz büyüme, hipertiroidi ve bazı durumlarda oftalmopati ve dermatopati ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Tirotoksikozun en sık nedenidir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık olarak görülür, en sık 3-5. dekatlar arasında ortaya çıkar. Tiroid hormon değerleri yüksektir. Tiroid antikorlarından tirotropin reseptör antikorları pozitifdir, bunlardan tiroid stimulan immünglobülin pozitifliği graves için tanısaldır. Patolojik olarak bezde folliküler hiperplazi, kolloid kaybı ve lenfosit infiltrasyonu bulunur (37).

2.1.5.1.4. Akut Süpüratif Tiroidit:

Akut süpüratif tiroidit nadir görülmektedir. Özellikle çocukluk çağında görülür. Genelde sol lob tutulur. Hastalar tipik olarak çocukluk çağında, tiroid bölgesinde şişlik, lokal ağrı ve ağırlı yutkunma şikayeti ile başvurur (38).

2.1.5.1.5. Subakut Granüloamatöz Tiroidit (De Quarvain's Subakut Tiroiditi):

Üst solunum yolu enfeksiyonu veya viral enfeksiyon sonrası boyun ağrısı, ateş ve letarji ile başvuran olgularda görülür. Hastalığın erken evresinde hasta tirotoksik olabilir, 2-4 ay içerisinde hipotiroidi gelişir. Genelde ağrının başlangıcından 6 ay sonra hasta ötiroid hale döner (38).

2.1.5.1.6. Subakut Lenfositik Tiroidit (Subakut Ağrısız Tiroidit):

Ağrısız tiroidit, hipotiroidi ve ardından iyileşme ile seyreden geçici hipertiroidizm ile karakterizedir. Hipertiroidi olgularının %1-5'ini oluşturmaktadır. Postpartum tiroiditle birçok benzerlikleri mevcuttur. Postpartum tiroidit ise doğum ya da küretaj sonrası 1 yıl içinde ortaya çıkan ağrısız tiroiditi tanımlamaktadır (39).

2.1.5.1.7. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit):

Kronik tiroiditin en sık görülen tipi, kronik otoimmün lenfositik tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditidir. Tipik olarak genç ve orta yaşlı kadınlarda, sıklıkla da hipotiroidi ile birlikte tiroid bezinde yaygın ve ağrısız boyut artışı ile kendini gösterir. Tanı serolojik tetkiklere dayanmaktadır. Hastalık ilerledikçe %50 olguda hipotiroidi gelişmektedir. Non Hodgkin lenfoma gelişme riski artmıştır (40).

2.1.5.2. Tiroid Bezinin Nodüler Hastalıkları:

Nodüler tiroid bezi hastalıkları, tiroid bezi içinde bir ya da birden fazla nodül ile karakterize olan bir hastalık grubudur (41). En sık nedeni iyot eksikliğidir. Tiroid nodüllerinin sıklık ve yaygınlığı kullanılan tanı yöntemine ve popülasyona bağlı olarak değişir (42). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda tiroid nodüllerinin palpasyon ile %3-7, USG ile %13-50 ve otopsielerde %40-50 oranında görüldüğü saptanmıştır (43; 44; 12; 45).

Tiroid nodülü ve tiroid kanseri görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla sırasıyla 4:1 ve 2-3:1 oranlarıyla daha fazladır. Genel olarak bir tiroid nodülünde malignite ortaya çıkma olasılığı erkeklerde, 15 yaş altında, 45 yaş üstünde ve radyasyon maruziyeti öyküsü varlığında daha fazladır. Tiroid kanserine bağlı mortalite 45 yaş üstü hastalarda artmaktadır (43). Normal bir tiroid dokusu homojen yapıdadır. Tiroid bezi parankiminde görülen nodüller tek veya birden çok sayıda olabilir, normal hacimdeki ya da büyümüş bezin içinde bulunabilir. Multinodüler guatrda nodüllerden biri boyut ve fonksiyon bakımından dominant olarak büyüebilir (42). Nodüler tiroid hastalıklarının büyük çoğunluğunu benign nodüler lezyonlar oluşturur. Bunların yaklaşık %85'ini adenomatoid/hiperplastik ve kolloid nodüller oluştururken daha az bir kısmı ise foliküler adenomlardır (%5-10). Malign nodüller ise tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'idir (46). USG'nin tiroid hastalıkları tanısında kullanılmaya başlanması ile nodüler tiroid bezi patolojileri daha kolay ve sık saptanabilir hale gelmiştir. Bu konudaki çalışmaların çoğu saptanan bu nodüllerin benign ve malign ayrımının yapılabilmesinde en güvenli ve kolay yöntemi bulmaya yöneliktir.

2.1.5.2.1. Benign Tiroid Nodülleri:

Hiperplastik ve Kolloid Nodül:

Hiperplastik nodüller tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluştururlar. Farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve difüz ya da nodüler şekilde gelişebilmektedir. Genel boyut artışı ile karakterize difüz şekline guatr denir. Nodüler formda ise tiroid asinüslerinde başlayan selüler hiperplazi önce mikro daha sonra da makronodüler hiperplaziye dönüşür. Hiperplastik nodüllerin yaklaşık %60-70'inde az ya da çok kistik dejenerasyon gelişir. Sıvı içeriği kolloid ve/veya kandan oluşur. Tiroid bezi içinde görülen kistik komponentli nodüller ya da bizzat kistlerin bu tip dejenerasyon göstermiş hiperplastik nodüller oldukları bilinmektedir (47). Bu kistik yapıların çevrelerinde veya septalarında görülebilen B-mod USG'de "kuyruklu yıldız artefaktı", renkli Doppler incelemede "twinkling artefaktı" oluşturan mikrokristal odaklar kolloid içerik veya hiperplastik nodül açısından kuvvetli ipuçlarıdır (48).

Epitelle çevrili gerçek tiroid kistleri ise son derece nadirdir. Hiperplastik nodüller nadiren hormon üreterek hipertiroidiye neden olabilirler. USG'de genel olarak izoekoik ya da hiperekoik görünümündedirler. Daha az oranda görülen hipoekoik nodüller spongiyoz mikrolaküner görüntüye neden olan küçük kolloid gölcükler içerirler. Nodüller genelde iyi sınırlıdır ve %20-25 körvilineer, anüler ya da dismorfik tipte belirgin akustik gölge veren kaba kalsifikasyonlar içerebilirler. Bu kalsifikasyonlar daha çok yaşlı hastalarda veya uzun süredir mevcut nodüllerde görülürler. Nodüller Doppler USG'de normal parankim ile benzer vaskülariteye sahiptir. Ancak genç olgularda hızlı büyüme aşamasındaki nodüllerde hipervaskülarizasyon görülebileceği belirtilmiştir (40).

Adenom:

Hiperplastik nodüllerden farklı olarak benign bir diğer lezyon aslında foliküler bir neoplazm olan adenomlardır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10'unu oluştururlar (49). Kadınlarda erkeklere oranla 7 kat daha sık görülürler. Genellikle bağımsız fonksiyon göstermeselerde, nadiren hormon üreterek hipertiroidi tablosuna neden olabilirler (50). Fetal, Hürthle hücreli ve embriyonel alt grupları bulunan foliküler adenomlar, foliküler karsinomlardan hücresel özellikleriyle değil, vasküler ve kapsüler invazyonlarının olmaması ile ayrılırlar. Bu ayrımın yapılmasında İİAB yetersiz olduğundan cerrahi eksizyon gerekmektedir (43). Fibröz bir kapsülü olan ve çevre dokulara kompresyon yaratan adenomlar sonografide sıklıkla kalın ve düzgün hipoekoik çevresel halolu solid nodüller olarak görülürler. Bu halo görünümüne zengin çevresel vasküler yapılar da katkıda bulunur. Eko yapısı genelde izoekoik olmakla birlikte bir kısmı hiperekoik daha az oranda ise hipoekoik olabilirler. İç yapılarında bazen kaba kalsifikasyon odakları görülmekte olup adenomlarda yumurta kabuğu şeklindeki kalsifikasyonlar da bildirilmiştir (51). Renkli Doppler USG ile değerlendirmede foliküler adenomlar çoğunlukla normal parankime göre hipervasküler nodüllerdir. Tipik olarak çevreden santrale doğru nispeten düzenli seyir gösteren at arabası tekerleği tipinde damar yapısına sahiptirler (52; 53). Özellikle hiperfonksiyone bir tiroid nodülü varlığında, nodülde hipervaskülarite sık gözlenirken, söz konusu tipik damar dağılımı otonom bir adenomun hiperplastik bir nodülden ayrılmasında yardımcı olur (40).

2.1.5.3. Malign Tiroid Nodülleri:

Papiller Tiroid Karsinomu:

Papiller tiroid karsinomu, tiroid maligniteleri arasında en sık görülen tip olup tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur (54). Herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen özellikle 3. ve 7. dekatlarda pik yapmaktadır. Kadınlarda daha sık görülür (55). Tiroidektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinde olguların %20 kadarında tümör multisentriktr (56). Papiller karsinomun en sık metastazı olguların yaklaşık %20'sinde görülen servikal lenf nodlarına metastazdır (57). Uzak metastaz oldukça nadirdir (%2-3) ve çoğunlukla mediasten ve akciğere olur (58). USG'de daha çok düzensiz sınırlı, hipoekoik ve homojen solid nodül olarak karşımıza çıkar. Lezyonlar %20-30 olguda kistik değişiklikler gösterir. Posterior akustik gölgelenmesi olan ya da olmayan küçük noktasal hiperekoik odaklar şeklinde görülen mikrokalsifikasyonlar bulunur (48; 59). Metastatik boyun lenf nodlarında da benzer şekilde psammoma cisimciklerinin mikrokalsifikasyonlarına ait ekojen odaklar içermeleri tipiktir (60). Papiller tiroid karsinomunun enkapsüle, mikrokarsinom, foliküler, diffüz sklerozan, tall cell, kolumnar gibi çeşitli patolojik alt tipleri vardır (61). Bunların arasında papiller mikrokarsinom kapsülü olmayan, skleroze bir tümördür ve 1cm ya da daha küçük çapa sahiptir. Olguların %80'inde hastalar palpabl büyümüş lenf nodu ile başvurur ve bu hastalarda tiroid palpasyonu normaldir (58). Yüksek frekanslı USG ile olguların %70'i saptanabilmektedir. USG'de papiller mikrokarsinom ya kapsül altında kapsülde kalınlaşma ve retraksiyona neden olan, küçük hiperekojen alan (fibrotik benzeri) şeklinde ya da içerisinde görülebilir mikrokalsifikasyonların olmadığı, düzensiz sınırlı, hipoekoik nodül şeklinde görülebilmektedir (53).

Foliküler Tiroid Karsinomu:

Foliküler tiroid karsinomu ikinci sıklıkta görülen tiroid malignitesi olup tüm tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. Genellikle tiroidin soliter bir lezyonudur ve kadınlarda daha sık görülür (57). Total tiroidektomi sonrası 20 yıllık mortalite oranı %20-30 arasındadır. Foliküler karsinomun 2 varyantı bulunmaktadır (62). Yarısından fazlasını oluşturan minimal invaziv foliküler karsinom iyi sınırlı olup kapsüler ve vasküler minimal invazyon sadece histolojik olarak saptanabilmektedir ve olguların %5-10'unda metastaz görülmektedir. Belirgin invaziv foliküler karsinom ise kötü sınırlıdır. Vasküler ve komşu tiroid dokusuna invazyon daha kolay gösterilebilmektedir. Bu tipin görüldüğü olguların %20-40'ında metastaz saptanmaktadır. Foliküler tiroid karsinomunda metastazlar genellikle hematojen yol ile

olmaktadır (55). İİAB'de sitolojik olarak foliküler karsinom-foliküler adenom ayırımı yapılamamaktadır. USG'de düzensiz kenar, kalın düzensiz halo ve tortiyöz ya da düzensiz internal vasküler yapıların bulunması foliküler karsinomayı düşündürür (40).

Medüller Tiroid Karsinomu:

Medüller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Parafoliküler hücreler ya da diğer adıyla C hücrelerinden kaynaklanırlar ve kalsitonin hormonu sekrete ederler. Serum kalsitonin değerleri tanı ve takipte yardımcı olur. %20 oranında aileseldir ve aynı zamanda multiple endokrin neoplazi sendromunun bir komponentidir. Ailesel olgularda lezyonlar %90 oranında multisentrik ve/veya bilateraldir (55). USG'de görünümü genellikle papiller tiroid karsinomuna benzer ve çoğunlukla hipoekoik solid kitle şeklindedir. Medüller tiroid karsinomunda kalsifikasyonlar, papiller karsinomda görülen tipik mikrokalsifikasyonlardan farklı olarak kaba kalsifikasyonlar şeklinde olma eğilimindedir (63). Ancak bazen nodül içinde kalsifiye olmuş amiloid odaklarını temsil eden mikrokalsifikasyonlar gözlenebilir. Kalsifikasyon sadece primer tümörde değil metastatik lenf nodlarında ve hatta karaciğer gibi iç organ metastazlarında da görülebilir (53).

Anaplastik Tiroid Karsinomu:

Anaplastik tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur (53). En kötü prognoza sahip tiroid malignitesidir ve 5 yıllık mortalite oranı %95'in üzerindedir (64). Genellikle 50 yaşından sonra ve kadınlarda daha sık görülür. Hızla büyüyen, bez dışına uzanan ve çevreye invaze büyük kitleler oluşturur. Yoğun veya amorf yapıda kalsifikasyonlar içerir. Lokal invaziv büyüme göstererek çevre boyun yapılarına yayılır ve trakea invazyonu nedeni ile kompresyon ve asfiksiye neden olarak ölüme yol açar. USG'de çevre kas ve boyun damarlarını invaze eden hipoekoik büyük bir kitle şeklinde görülür (57). Bu tümörler boyutlarının büyük olması nedeniyle genellikle USG ile tam olarak değerlendirilememekte; boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri çevre doku ve organ yayılımını daha iyi göstermektedir (53).

Primer Tiroid Lenfoması:

Primer tiroid lenfoması genellikle yaşlı kadınlarda görülür. Sıklıkla Non-Hodgkin tip ile karşımıza çıkmaktadır. Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur (65). Klinik olarak hastalar boyun bölgesinde hızla büyüyen bir kitle ve buna bağlı ses kısıklığı veya

disfaji ile doktora başvururlar. Olguların %70-80'i kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto hastalığı) zemininde gelişir (53; 57). Sonografik görünümü nonvasküler, hipoekoik ve lobule konturlu kitle şeklindedir. Tümörün içinde geniş kistik nekroz alanları bulunabilir. Tümör dışı komşu tiroid parankimi kronik tiroidite sekonder heterojen olabilir (53). Erken tanı alan vakalarda 5 yıllık sağ kalım oranı lezyon tiroide sınırlı ise %80 civarında olup boyuna lenfatik yayılım varsa bu oran %35, yaygın tutulumda ise %5 olarak bulunmuştur (66).

Tiroid Bezine Metastaz:

Tiroid bezine metastaz nadir görülür. Neoplastik hastalıkların son döneminde genellikle hematojen, daha az oranda da lenfatik yayılım ile ortaya çıkar. Bunlar genellikle melanom (%39), meme (%21) ve renal hücreli karsinom (%10) metastazlarıdır. Soliter, iyi sınırlı nodüller veya bezin diffüz tutulumu şeklinde metastatik lezyonlar izlenebilir (40; 67; 68).

2.1.6. Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri:

2.1.6.1. Biyokimyasal Yöntemler:

2.1.6.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri:

Tiroid bezinin işlevini değerlendirmek için kullanılan birçok laboratuvar testi mevcuttur. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede serum tiroid hormon seviyesi veya doku hormon konsantrasyonu çok önemlidir (69). Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin çoğu östrojen tedavisi, gebelik, radyoaktif iyot kontaminasyonu veya tiroksin bağlayan globülindeki bozukluklar gibi çeşitli nedenlerden etkilenerek yanlış sonuçlar verebilirler. Bu nedenle klinisyen test sonuçlarını değerlendirirken hastanın klinik durumunu göz önünde bulundurmalıdır. Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. TBG konsantrasyonuna bağlı olarak farklı değerler ortaya çıktığından total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir (70; 71).

Hipotalamus-hipofiz aksı normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Serum tiroid hormonları seviyesi ile TSH arasında ters ilişki vardır; serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açabilir. Bu sebeple Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu (ACR) 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama

testi olarak önermiştir. Sistemik başka hastalıklar olmadığı sürece normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada % 99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ölçümlerinde esas olarak immunometrik assay kullanılmaktadır. Primer hipotiroidi hastalarında serbest T4 düşük, TSH ise yüksektir. Sekonder hipotiroidi hastalarında ise serbest T4 düşük, TSH normal veya düşüktür. Hipotiroidi tanısında T3 hormonu ölçümü yararlı değildir. Subklinik hipotiroidide serbest tiroid hormonları normal düzeyde olmasına rağmen TSH düzeyi normal sınırların üzerindedir (72; 73; 74).

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan TRH ile sağlanır ve diüurnal ritim gösterir. Yaşlandıkça düzeyi azalabilmekte olup üst sınırı sağlıklı genç popülasyonda 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Serbest T4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur (29).

Serbest ve Total T4: Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu yeterli düzeyde gösteremez. Önemli olan serbest ya da diffüze olabilen tiroksin miktarının ölçümüdür. Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Serbest T4 düzeyini tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar sT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalı ve diğer parametrelerde göz önünde bulundurulmalıdır (29).

Serbest ve Total T3: Total T3 (TT3), proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 daha çok TBG'ye bağlandığından, TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların takibinde de TT3 güvenilir değildir diğer hastalıklara bağlı olarak TBG düzeyinin değişmesi TT3 düzeyinde değişikliğe sebep olacaktır. Ancak tiroid hiperfonksiyonu saptandıktan sonra takip amaçlı olarak veya Graves hastalığını (T3/T4 oranı yüksek), subakut tiroditlerden (T3/T4 oranı düşük) ayırt etmek için veya TSH'nin düşük olup, serbest T4'ün normal olduğu T3 toksikozu durumlarında istenebilir. Serbest T3'de ,TBG'ye bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Hiçbir sT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak sT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da net değildir (70; 75).

2.1.6.1.2. Tiroid Otoantikoları:

Tiroidin kendi antijenine otoantikör oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır. En sık kullanılanları antimikrozomal antikör (AMA),

antitiroperoksidaz antikorları (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (Anti Tg) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dir. Serum anti TPO ve Anti Tg düzeylerinin ölçülmesi hashimoto tiroiditi tanısı konulmasını sağlar. Düşük derecede Anti Tg titrelerine, normal popülasyonda, yaşlılarda ve başka otoimmün hastalığı olanlarda da rastlanabilir. Tiroid kanseri takibinde tiroglobulinin yanısıra mutlaka Anti Tg düzeyi de ölçülmelidir. Anti TPO ve Anti Tg, otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Basedow Graves hastalığında %60-90 oranında pozitifdir (72; 73). TPO Ab, yeni sentezlenmiş tiroglobulinin follikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Anti-TSH reseptör antikorları ise Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği bulunan ve daha önce uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirildiği anlaşılmıştır. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikör ya da tiroid stimülan immünglobulin; Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır (70).

2.1.6.2. Radyolojik Yöntemler:

2.1.6.2.1. Direk Grafi:

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin incelenmesinde direk grafinin fazla bir tanı değeri yoktur fakat tiroid bölgesinde opasite artışı, üst mediastende genişleme, trakeada deviasyon gibi indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Tiroid lojuna uyar lokalizasyonda yumurta kabuğu şeklinde kist cidar kalsifikasyonu, punktat şekilli psammoma cisimcikleri görülebilir (76; 77).

2.1.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonan Görüntüleme:

Tiroid nodülünün tanısında rutin olarak kullanımları yoktur. İntratorasik uzanan retrosternal lezyonlarda, büyük boyutlu, çevre dokulara invaze anaplastik karsinomlarda, egzoftalmus olgularında, tiroid kanserlerinin uzak organ metastazları ve evrelemelerinde BT kullanılır. Graves oftalmopatisinde MRG yönteminden yararlanılabilir (19; 78; 79).

2.1.6.2.3. Tiroid Sintigrafisi:

Tiroidin sintigrafik incelemesi için bir çok radyofarmasötik ajan önerilmiştir. Tiroid bezinin rutin sintigrafik incelemeleri için Technetium-99 m pertechnetate kullanılmaktadır. I-131, yarı ömrünün uzunluğu ve yüksek düzeylerde radyasyona neden olması nedeniyle artık belirli endikasyonlar dışında kullanılmamaktadır. Technetium pertechnetate molibdenumun yıkım ürünüdür. Yarıömrü 6 saattir. En düşük düzeyde radyasyon verdiği için bir çok

merkezde tercih edilen izotoptur. Tiroid kanserlerinin iyot tutan uzak organ metastazlarının meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde ise I-131 kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının ve yumuşak doku metastazlarının değerlendirilmesi için Technetium MDP kompleksi ile tüm kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Sintigrafi ile yapılan tiroid bezi boyutları saptanması, ultrasonografik olarak saptanan boyutlar kadar gerçeğe uygun değildir (78).

2.1.6.2.4. Tiroid Bezi Ultrasonografisi:

Normal Tiroid Bezi Ultrasonografi Bulguları:

USG incelemesinde, tiroid bezi ince hiperekoik kapsülü sayesinde çevre dokulardan kolaylıkla ayırt edilebilir. Bez boyutları erişkinlerde vücut yapısı, ırk ve coğrafya gibi etkenlere göre farklılıklar gösterir. Bezin sonografik olarak saptanan normal boyutları; longitudinal 40-50 mm, ön-arka 15-20 mm, transvers 12-20 mm arasındadır. Sağ lob sola nispeten hafif büyüktür. Ön-arka boyut varyasyonlardan daha az etkilenir ve 20 mm'nin üzerinde olması bezin büyüdüğünü gösterir (80; 81; 82). Tiroid volümü de USG ile hesaplanabilir. Kullanılan formül, $0.5 \times [\text{Uzunluk} \times \text{Genişlik} \times \text{Derinlik}]$ formülüdür. Bu her iki lob için ayrı ayrı hesaplanarak toplanır ve total tiroid volümü elde edilir. Normal tiroid volümü ortalama 12 ml'dir. Bu değer üzerindeki hacim artışı guatr lehinedir (78). Normal tiroid bezi parankimi, homojen izlenir ve komşu kaslara kıyasla hiperekoiktir (48). Piramidal lob, ön-arka çapı küçük olduğundan dolayı zor görülür. Erişkinlerde seçilebilir ancak yaşlılarda atrofiye uğradığı için seçilmez.

Tiroid bezi RDUS'de zengin vaskülarizasyon gösterir. Superior tiroidal arter ve ven üst polde, inferior tiroidal ven alt polde, inferior tiroidal arter ise lobun posteroinferiorunda izlenir.

Diffüz Hiperplazi (Diffüz Nontoksik Guatr):

Tiroid bezi boyutları diffüz olarak artar fakat nodül içermez. Parankimde hafif heterojenite bulunabilir (83).

Multinodüler Guatr (Diffüz Nodüler Guatr):

Genellikle belirgin bir kapsülü olmayan ve normal tiroid dokusu ile sınır geçişi belirsiz, parankimden güçlükle ayırt edilebilen izoekoik ya da hiperekojen, homojen iç yapıda ya da gelişmiş olan dejenerasyon türüne bağlı olarak heterojen özellikte nodüllerdir. Çoğunlukla bilateral ve çok sayıda izlenirler (83).

Graves Hastalığı:

USG'de tiroid bezi boyutları hafif artmıştır. Parankim yapısı heterojen görünümde olup bunun başlıca nedeni parankim içi yaygın vasküleritedir. Ek olarak yoğun lenfosit infiltrasyonu veya hücreden zengin, kolloid maddeden yoksun parankim içeriği nedeniyle tiroid parankimi diffüz hipoeoik görünümde olabilir. Renkli Doppler USG incelemede tiroid inferno olarak tanımlanan hipervasküler özellikte yoğun parankimal damarlanma sıklığıdır. Medikal tedaviden sonra süperior ve inferior tiroid arterlerindeki akım hızlarının anlamlı bir şekilde düştüğü bildirilmiştir (40).

Hashimoto Tiroiditi:

Tipik sonografik görünümü parankim yapısındaki yaygın kabalaşma, hiperekoik fibröz septasyonlar ve azalmış parankim ekosudur. Psodonodüler görünüm izlenebilir. Atrofik dönemde heterojen ekolar içeren küçük atrofik avasküler bez izlenmektedir (48).

Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain's Subakut Tiroiditi):

Akut dönemde ağrılı, palpabl nodül izlenmektedir. Nodül subkapsüler yerleşimli, kötü sınırlı ve hipoeoiktir. Kalsifikasyon ve halo mevcut değildir. Parankim heterojen görünümündedir. Ağrı kompresyonla artar. İnflamasyon lenf nodları mevcut olabilir. Doppler USG incelemede fokal hipoeoik alanlar avaskülerdir. Subakut dönemde tüm lob, hatta karşı taraf lob diffüz büyümüştür ve hipoeoiktir. Bez ağrılıdır. Komşu lenf nodları inflamedir. Ağrı atağından 6 ay sonra tiroid bezinin ultrason görüntüsü normaldir, ancak bazı olgularda nodül gelişebilir (38).

Akut Süpüratif Tiroidit:

Tiroid bezindeki abse oluşumu USG inceleme ile saptanabilir. Enfeksiyon genellikle tiroid çevresindeki yumuşak dokularda başlar. USG incelemede abse, internal debris bulunan kötü sınırlı hipoeoik heterojen kitle şeklinde izlenir. İçinde septa ve gaz bulunabilir. Bez komşuluğunda sıklıkla inflamasyona sekonder lenf nodülleri bulunur (39).

Nodüler Tiroid Hastalıklarında Genel Ultrasonografik Yaklaşım:

USG tiroid nodüllerini tespit etmede yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, nodüllerin karakterizasyonunda aynı başarıyı elde edemez. Tespit edilen nodülün malign-

benign ayrımında bazı sonografik bulgular kullanılmakta olup bunların hiç biri tek başına yeterli tanısal başarıyı sağlayamaz (84; 85).

Multinodülarite:

Aynı bezde birden fazla nodül bulunma durumudur. Malign ve benign nodül bir arada görülebilir. Papiller karsinomların %10-20'si multisentrik olabilir (48).

Solid/Kistik:

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i solid iç yapıda olup, kalan %30'u pür kistik ya da kistik komponent içeren nodüllerdir (40). Kistik nodüllerin benign olduğu düşünülmektedir. Ancak gerçek epitelyal tiroid kistleri nadirdir ve bu tip kistik nodüllerin değişik oranda solid komponentleri vardır. Geniş kistik komponenti olan nodüller genelde hemoraji ya da kistik dejenerasyon içeren benign nodüllerdir. Ancak papiller karsinomların %20-30 oranında kistik komponent içerdiği unutulmamalıdır (48).

Kuyruklu Yıldız Artefaktı Bulgusu:

Kuyruklu yıldız artefaktı kistik nodüllerde sıklıkla bulunur ve mikrokristallerin varlığı ile ilişkilidir. "Kuyruklu yıldız" tiroid nodüllerinin yüksek derecede spesifik benignite bulgusudur. Aspirasyonda kolloidle uyumlu visköz sıvı görülmektedir (48).

Ekojenite:

Tiroid lezyonlarının ekojenitesi normal parankim ile karşılaştırılarak tanımlanır. Tiroid kanserleri genellikle komşu tiroid parankimine göre daha hipoekoik görünümündedir. Buna karşın benign tiroid nodüllerinin de bir bölümü hipoekoiktir. Benign nodüllerin malign olanlardan çok daha sık görülmesi nedeniyle gerçekte hipoekoik nodüllerin çoğunluğunu benign nodüller oluşturmaktadır. Nisbeten nadir görülen hiperekoik nodüllerin benign natürde olma olasılığı daha fazladır. Solid tiroid nodülü hiperekoikse, malignite riski %4 olduğu bildirilmiştir. İzoeoik nodüllerde malignite riski % 26'ya, hipoekoik nodüllerde ise %63'e çıkar (48).

Kenar Düzeni:

Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı, malign olanlar ise düzensiz, spiküle veya kötü sınırlı olma eğilimindedir (40).

Halo:

Tiroid nodülünü çevreleyen periferik hipoeoik halo benign nodüllerin %60-80'inde ve malign nodüllerin %15'inde izlenebilir. Histolojik olarak nodülün kapsülüne ait olduğu düşünülmesine karşın, kapsül yapısı bulunmayan hiperplastik nodüllerde hipoeoik halo sıklıkla gözlenir. Bu bulgu, normal tiroid parankiminin komprese olması hipotezi ile açıklanabilir. Özellikle de hızlı büyüyen tiroid kanserlerinde sık görülen, renkli Doppler USG incelemede hipovasküler ya da avasküler olan, kalın, düzensiz ve tam olmayan halo yapısı bu hipotezi desteklemektedir. İnce ve tam bir periferik halo ise, Doppler USG incelemede lezyonu çevreleyerek "basket paterni" oluşturan damarları temsil eder ve bu bulgunun benign nodüller için doğruluğu çok yüksektir.

Lezyon çevresinde tam halo bulunması benignite olasılığını 12 kat arttırmaktadır. İnkomplet halo mevcut ise benignite olasılığı 4 kat yüksektir (48). Ancak %1-30 oranında malign nodüllerde halo izlenebilir bu nedenle halo varlığı benignite için patognomonik değildir.

Kalsifikasyon:

Tiroid nodüllerinin %10-15'inde kalsifikasyon saptanır. Periferik rim kalsifikasyon ve kaba kalsifikasyonlar benign nodüllerde daha sık görülmektedir (48). Kaba, büyük kalsifikasyonlar sıklıkla doku nekrozuna bağlı olup, genellikle multinodüler guatrda görülür. Soliter nodüllerde görülürse malignite olasılığı yükselir. Çevresel ya da "yumurta kabuğu" şeklinde kalsifikasyonlar genellikle benign nodülleri düşündürmektedir. Kalsifiye psammoma cisimcikleri ile uyumlu ince punktat kalsifikasyonlar papiller karsinomda yaklaşık %25-40 oranında görülür. Bu kalsifikasyonlar papiller kanserin lenf nodu metastazlarında da görülebilir. Küçük kalsifik odaklar medüller karsinomda görülebilir. Hem tiroid nodüllerinde hem de servikal lenf nodu metastazlarında görülmektedir.

Nodül İçi Renkli Doppler USG Bulguları:

Tiroid nodüllerinin vaskülaritesi çeşitli çalışmalarda farklı şekillerde sınıflandırılmakla birlikte, aslında çoğunda hemen hemen birbirine yakın vaskülarite paternlerinden bahsedilmektedir. Tiroid nodülün vaskülaritesini değerlendirirken dikkat edilecek en önemli unsurlar, vaskülaritenin olup olmadığı, vaskülarite varsa, çevresel mi yoksa nodül içi vaskülaritenin mi daha belirgin olduğu ve vasküler yapı seyirlerinin düzenli olup olmadığıdır. Histolojik çalışmalardan elde olunan bulgular eşliğinde hiperplastik nodüllerin çoğunluğunun

hipovasküler özellikte olduğu ve normal tiroid parankiminden daha az kanlandığı bilinmektedir. Buna karşın iyi diferansiye tiroid kanserlerinin birçoğu genellikle hipervasküler özellikte olup, içinde büklümlü damarlar ve arteriovenöz şantlar bulunur. Kötü diferansiye ve anaplastik karsinomlar ise hızlı büyüme ile ilişkili yoğun nekroz nedeniyle, sıklıkla hipovasküler özelliktedir.

İlk çalışmalarda hiperplastik, guatrojenik ve adenomatöz nodüllerin %80-95'inin çevresel kanlanma gösterdiği, buna karşın tiroid malignitelerinin %70-90'ının ise çevresel komponentin eşlik edebildiği internal kanlanma gösterdiği bildirilmiştir. Nodül içi vaskülaritenin düzenli dallanmadan yoksun olması, anarşik yapı göstermesi malignite lehine bir bulgudur. Akım hızlarının kantitatif analizi ile benign nodüllerin malign nodüllerden ayrımı doğru bir şekilde yapılamaz (82; 86; 87; 88; 89; 90; 91).

Boyut:

Nodül boyutunun malignansi riskine etkisi bulunmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir (12; 92). Ancak nodül boyutu ile malignansi arasında ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (86; 93).

Bir lezyonun anteroposterior boyutunun transvers boyutundan büyük olması, "yüksekliği genişliğinden fazla" (taller than wide) bulgusu olarak adlandırılır ve bu bulgu malignansi açısından iyi bilinen bir işarettir (87; 94; 95).

Bölgesel İnvazyon ve Lenf Nodu Metastazı:

Karotid arter veya İnternal juguler ven lümeninde trombüs varlığı nodülün malign natürde olduğuna işaret eder. Folliküler karsinom ve anaplastik karsinomlarda papiller karsinoma nisbeten daha sık görülür. Strap kasların invazyonu tiroid nodülünün malignitesini gösteren bir diğer bulgudur. Trakea, özefagus, rekürren laringeal sinir tutulumu da görülebilir. Tiroid kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazı %19,4 oranında bildirilmiştir. Kapsül invazyonu ve lenf nodu tutulumu genellikle 1 cm'den büyük nodüllerde görülür ve sıklığı nodülün boyutu arttıkça artar (96).

Benign Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları:

Hiperplastik ve Kolloid Nodüller:

USG incelemede hiperplastik veya adenomatöz nodüllerin çoğunluğu normal tiroid dokusu ile izoekoik görünümündedir. Ancak hücreler ve kolloid madde arasında çok sayıdaki yansıtıcı yüzey nedeniyle hiperekoik görünümde de izlenebilirler. Daha az sıklıkla hipoekoik sünger benzeri veya "balpeteği" görünüm gözlenir. İzoekoik veya hiperekoik nodüllerde tipik olarak görüntülenen ince periferik hipoekoik halonun oluşumundan perinodüler damarlar ve komşuluktaki normal parankime bası veya hafif ödem sorumludur. Perinodüler damarlar renkli Doppler USG ile kolayca görüntülenirken, akım duyarlılığı yüksek Doppler USG teknolojisi ile intranodüler damarlanma da izlenebilmektedir. Hiperfonksiyone nodüller sıklıkla yoğun perinodüler ve intranodüler damarlanma gösterir. Ancak solid tiroid nodüllerinin birçoğunda hipervasküler özellik bulunması nedeniyle bu bulgu multinodüler guatrli olgularda, hiperfonksiyone nodüllerin belirlenmesi için yeterli değildir (97).

Guatrojenik nodüllerdeki dejeneratif değişiklikler sonografik görünüm için belirleyicidir. Saf anekoik alanlar seröz veya kolloid sıvı içeriğini gösterir. Ekojenik sıvı veya hareket eden sıvı-sıvı seviyelenmesi hemorajiyi temsil eder. "Kuyruklu yıldız" artefaktının eşlik ettiği parlak ekojenik odağın oluşumundan mikrokristaller veya kolloid madde kümeleri sorumludur. Söz konusu ekojenik odaklar sıvı kolleksiyonu içinde kar tanesi şeklinde yavaşça hareket edebilir. İnce intrakistik septalar genellikle incelmış tiroid dokusu kalıntılarına ait olup renkli Doppler USG incelemede avaskülerdir. Bu dejeneratif değişiklikler kalsifikasyon oluşumuna da neden olabilir. Kalsifikasyonlar ince, periferik kabuk (yumurta kabuğu) veya kaba, akustik gölgelerin eşlik ettiği güçlü yansıtıcı odaklar şeklinde bez içinde saçılmış olarak izlenebilir (98).

Adenom (Foliküler Adenom):

Sonografik incelemede adenomlar genellikle solid kitle lezyonları şeklinde, hiperekoik, izoekoik ya da hipoekoik görünümde izlenebilir. Fibröz kapsül ve damarların oluşturduğu kalın ve düzgün periferik hipoekoik halo sıklıkla gözlenir. Damarlanma sıklıkla nodülün periferik bölümünden santrale doğru dağılım gösterir ve bazen "araba tekerleği" görünüm oluşturabilir. Genellikle hem hiperfonksiyone, hem de hipofonksiyone adenomlarda izlenmesi nedeniyle, bu damarlanma yapısı, hiperfonksiyone lezyonların diğerlerinden ayırımında yardımcı bir bulgu değildir. İİAB'nde adenomun sitolojik yapısı saptanır, ancak İİAB folliküler adenomun karsinomdan ayırımında yeterli olmaz. Çünkü bu yöntem ile kapsül ve damar invazyonunu gösterme imkanı yoktur (19; 40; 78; 99).

Tiroid Bezi Kanserlerinde Ultrasonografi Bulguları:

Papiller Karsinom:

Tiroid bezinin en sık görülen kanseridir. Tiroid malignansilerinin en sık (%75-85) görülen tipidir (88). %10-20 multifokal olabilir. Genellikle düzensiz-belirsiz sınırlı, hipoekoik ve homojen solid nodül şeklinde izlenir. %90'ı hipoekoiktir (19). %20-30'unda kistik değişiklikler olabilir. %40-50 oranında psammom cisimciklerine bağlı, ince, punktat, akustik gölgenin eşlik ettiği ya da etmediği hiperekoik odaklar şeklinde mikrokalsifikasyonlar bulunur (18). %15-30 oranında halo izlenmekte olup geri kalan kısmında kontur düzensizlikleri mevcuttur. %90'ı hipervaskülerdir ve renkli Doppler USG incelemede arteriovenöz şantlar, anarşik damar oluşumları izlenebilir. Lenfatik yolla yayıldığından tiroid çevresinde ya da boyunda özellikle derin juguler zincirin kaudal kesiminde metastatik lenf nodları saptanabilir. Bunlar sıklıkla primer tümöre benzer görünümde olup, mikrokalsifikasyonlar içerebilir (40; 85; 100).

Foliküler Karsinom:

Tiroid bezinin ikinci sıklıkta görülen kanseridir. Ağırlıklı olarak soliddir. %70 homojendir. Kalsifikasyon nadirdir. Hiperekoiktir ve %80 olguda halo izlenmektedir (48). Folliküler adenomdan tek ayırteci özelliği, kapsül ya da damar invazyonu olmasıdır. Folliküler adenomdan ayırt edilmesini sağlayacak özgün bir sonografik bulgusu yoktur (40). Düzensiz sınır yapısı, kalın ve düzensiz halo varlığı, kan damarlarının kıvrımlı ve karmaşık dizilmesi nadir görülen ancak adenomdan ziyade karsinomu akla getirmesi gereken sonografik bulgulardır (40).

Medüller Karsinom:

Tüm tiroid malignansilerinin %5'ini oluşturur. Sporadik formlarda fokal, genellikle üst 1/3 kesimde, ailesel formlarda bilateral, multipl ya da diffüz tutulum görülmektedir. Medüller karsinomun sonografik görünümü genellikle papiller karsinomunkine benzer; lezyon sıklıkla hipoekoik solid bir kitle şeklinde izlenir. Kalsifikasyonlar sık olup, histolojik olarak amiloid maddenin kalsifiye olması sonucu meydana gelir. Buradaki kalsifikasyonların görünümü papiller karsinomdakilere göre daha kabadır. Doppler USG'de kaotik kanlanma mevcuttur (48). Tanı anında hastaların yarısından fazlasında bölgesel lenf nodu ya da uzak organ metastazı mevcuttur. Primer tümör ile birlikte metastatik lenf nodüllerinde ve karaciğer metastazlarında da kalsifikasyonlar izlenebilir.

Anaplastik Karsinom:

Tüm tiroid malignitelerinin %5'inden daha azını oluşturur (40; 77). Daha çok ileri yaşlarda görülür. Genel olarak nodüler guatr zemininde gelişmektedir. Tüm lobu tutan diffüz, sert hipoekoik kitle şekilde izlenir. %58 dens amorf kalsifikasyon ve %78 nekroz alanları görülmektedir. Doppler USG bakıda multipl küçük damarlar görülür. Nekrotik tümör hipovasküler olabilir. %80 olguda nodal ya da uzak metastazlar izlenmektedir (48). Lenfatik yayılım göstermemekle birlikte, çevre kas ve vasküler yapılara belirgin lokal invazyon gösterirler.

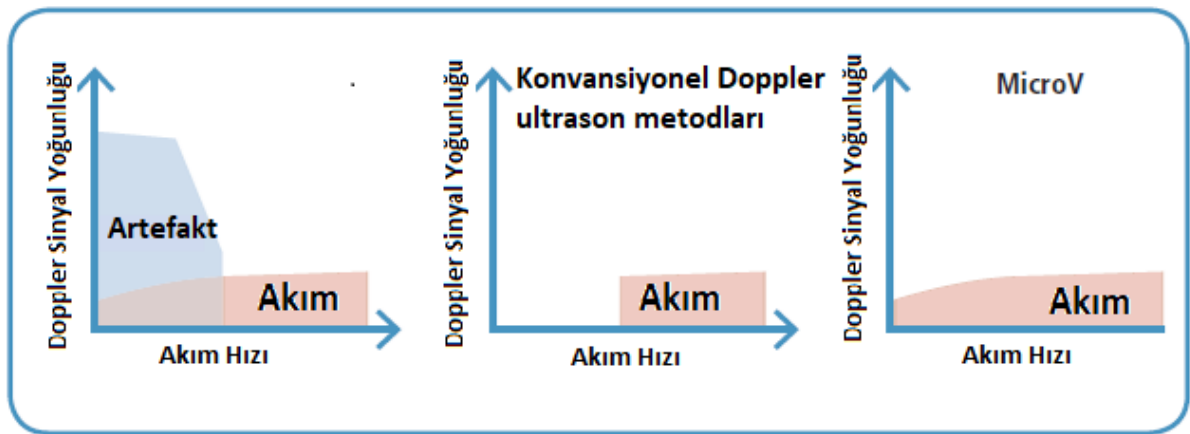
Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Elastografi Bulguları:

Elastografi ultrasonografi bazlı yeni bir teknik olup malign nodüllerin tespitinde başarılı olabileceği gösterilmiştir (101). Tiroid nodülleri için klinik pratikte kullanılan iki farklı elastografi tekniği olup bunlar; “strain” elastografi ve “Shear wave” elastografidir. “Strain” elastografi tekniği dokuların elastik yapısının, doku gerilimi ve kompresyona karşı deformasyon yanıtını analiz ederek değerlendiren bir tekniktir (102; 103). Teknik olarak dokuların aksiyel yer değiştirmesini sağlayacak; ultrason probuyla kompresyon gibi eksternal mekanik bir kuvveti ya da dokulara komşu damarların pulsatilitesi gibi endojen bir kuvveti gerektirir. Uygulanan kuvvet öncesi ve sonrasında oluşan doku deformasyonu ölçülür. Değerlendirilen doku bölgesindeki ölçülen doku sertliğinin çevre dokuya göre rölatif değerleri renkli bir skala üzerinde gösterilir (104; 105; 106). Bu tekniğin kısıtlılıkları elastografi ölçümlerinin rölatif olarak kalitatif özellikte olması ve uygulayıcı bağımlı olup uygulanan kompresyon miktarıyla ilişkili olmasıdır. “Strain” elastografinin kısıtlılıklarının üstesinden gelebilmek adına doku elastisitesinin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan “Shear wave” elastografi geliştirilmiştir. Teknik olarak bir ultrason probundan oluşturulan akustik titreşimin dokular üzerindeki “Shear wave” (makaslama dalgası) yayılım hızının ölçümüne dayanmaktadır. “Shear wave” elastografi ultrason probundan yayılan dalgaya bağımlı olup, ultrasonografiyi yapan kişinin dışardan yaptığı kompresyona bağımlı olmaması nedeniyle daha az uygulayıcı bağımlı ve daha çok tekrar edilebilirdir (45; 81). “Shear wave” elastografi için iki farklı teknik vardır; süpersonik “shear wave” ve acoustic radiation force impulse (ARFI) (107). Süpersonik “Shear wave” tekniğinde ROI'den geçen odaklanmış ultrasonografik dalgalar kullanır. ARFI tekniğinde ise ROI içindeki dokuları uyarmak için kısa süreli akustik titreşimler kullanır (101).

Mikro Vasküler Doppler Ultrasonografi İncelemesi:

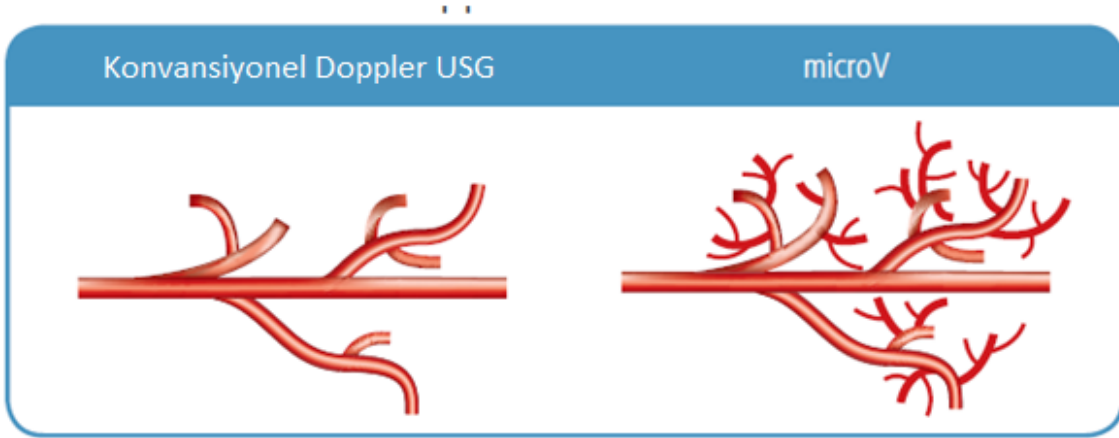
Konvensiyonel Doppler USG metodları büyük ve orta çaptaki damarların hızlı akımını ölçmektedirler. Klasik metodlar mikrovasküler damarların yavaş akımını artefakt olarak algırlar ve kullandıkları duvar filtresi ile çok küçük damarların yavaş akımını silerler (108). Malign bir lezyon invazyon yaparken epitelial hücreler bazal membranı aşarak stromaya ulaşırlar ve malign lezyonlar benign lezyonlara kıyasla daha çok vaskülarite göstermeleri nedeniyle neovaskülarizasyon adı verilen düzensiz vasküler yapılar oluşturmaktadırlar (108). Neovaskülarizasyon denilen düzensiz damarlanma mikro boyutlarda olup bu damarsal yapılar klasik Doppler USG metodları ile görüntülenememektedir. Bu düzensiz damarlanmanın gösterilmesi ile tanıda ek katkı sağlayabilir ve Doppler USG metodlarının tanıdaki etkinliğini arttırabilir.

Son zamanlarda hem klinisyenler hem de radyologlar için normal dokuların ve lezyonların kanlanmasını doğrulukla demonstre edebilmek bir ihtiyaç haline gelmiştir. Özellikle alternatif Doppler USG metodları ile mikrovasküler yapıların yavaş akımı çeşitli USG firmaları tarafından farklı algoritmalar kullanılarak demonstre edilmeye çalışılmaktadır. Literatürde de mikro damarların yavaş akımının hareket artefaktından ayrılması için güncel birçok çalışma yapılmaktadır (109). MicroV Doppler USG, klasik Doppler USG metodlarından farklı olarak küçük damarların hareketini silen duvar filtresini kullanmaz ve doku hareketine bağlı hareket artefaktlarını da özel yazılımı sayesinde mikrovasküler akımdan ayırt eder.



Resim 7: MikroV Doppler tekniğinin konvensiyonel Doppler tekniklerine üstün olduğu alanlar

MicroV Doppler USG'nin özel algoritması yüksek çerçeve hızı kullanarak yavaş akımları gösterebilmektedir. MicroV Doppler, USG cihazı içerisinde ve işlem esnasında hastaya herhangi bir kontrast madde verilmez ayrıca USG gibi kolay tekrarlanabilir bir modalitedir (15). Klasik Doppler'den farklı olarak MicroV Doppler yüksek sensivite ve uzaysal çözünürlük ile ileri hemodinamik incelemeye olanak sağlar. MicroV Doppler ile uzaysal çözünürlüğü, kan hacmi akışını ve sinyal tutarlılığını artırmak için beş farklı algoritma arasından seçim yapmak mümkündür. Mikro vaskülarizasyon sinyalleri, gri skala USG arka plan bulguları supresyonu ayarlanarak arttırılabilmektedir.



Resim 8: MikroV Doppler USG'nin konvansiyonel Doppler tekniklerine kıyasla küçük boyuttaki damarları ve damarların anatomik dağılımını daha iyi gösterdiğini anlatan örneklem.

MicroV diğer Doppler metodlarına kıyasla birçok avantaj sunar; yüksek çerçeve hızı ve yüksek uzaysal çözünürlüğe sahiptir, arka plandaki hareket artefaktlarını, gereksiz hiperekoik sinyalleri siler ve yavaş akımı renkli kodlar şeklinde göz önüne serer. Renkli ve power Doppler USG ile mikroV arasında hem düşük hem de yüksek atış tekrar frekansında (PRF) yapılan karşılaştırmalarda; morfolojik olarak daha yüksek bir çözünürlük elde etmenin yanı sıra daha yavaş akış hızı olan damar iskelet yapısını da ortaya koydu. MicroV Doppler'in yüksek PRF ayarının bulunması yüksek uzaysal çözünürlük ile kombine edildiğinde klasik metodların aksine neredeyse 12 cm derinliğe ulaşan bir görüntüleme imkanı sağlamaktadır. Güncel çalışmalarda klasik renkli Doppler USG ile yapılan incelemede tamamen görünmez olarak nitelendirilebilecek sinyalin yüksek çerçeve hızına sahip son teknoloji ile üretilen Doppler metodları ile izlenebildiğini bildirmişlerdir (110). Yüksek çerçeve hızı kullanan mikrovasküler yapıları ortaya koyan yeni Doppler USG metodları ile tiroid nodüllerini, meme

lezyonlarını, aort damarı çevresindeki endoleak sendromundaki sızıntıyı, küçük çocukların testis kan akımını ve karaciğer lezyonlarını, inflamatuvar barsak hastalıklarını ve lenf nodlarını inceleyen ve etkinliği açısından olumlu sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur (111; 112).

Tiroid bezinin görüntülenmesinde, nodül ya da tiroidit gibi sık görülen patolojilerin saptanmasında ve cerrahi sonrası takipte USG ilk tercih edilen modaliteler arasında yer almaktadır. USG'de tiroide saptanan bir nodülde malignite lehine bir çok gri skala bulgusu mevcuttur; bunlar nodülün vertikal büyümesi, solid olması, nodülün belirgin hipoeoik iç yapıda olması, mikrokalsifikasyonların bulunması ve düzensiz kenar bulunmasıdır. Doppler USG ile yapılan incelemelerde ise tortiyöz ya da düzensiz, anarşik iç yapıda kanlanmanın saptanması malignite lehine bir bulgudur. Fakat nodül içi akım parametreleri hakkında sınırlı çalışma mevcuttur (113). Doppler USG ile nodül içerisindeki kanlanmayı gösteren anlamlı sonuç veren az sayıda çalışma bulunmasının bir nedeni de klasik Doppler USG ile mikrovasküler yapıdaki yavaş akım kanlanmasının gösterilemiyor olması olabilir. Normalde geleneksel metodlar ile göremediğimiz bu yavaş akımı demonstre edilmeye başlanması nedeniyle MicroV Doppler umud vaad etmektedir.

Q-Pack Yazılımı:

Q-pack yazılımı Esaote tarafından geliştirilen yeni bir yazılım teknolojisidir. Bu yazılım renkli, Power, X-flow ve microV Doppler modaliteleri ile kontrastlı USG incelemede kullanılabilir. Q-pack, Doppler US ile değerlendirdiğimiz dokuda spesifik olarak incelemek istediğimiz alana ROI koyarak bu alanın vaskülaritesi hakkında kantitatif değerler elde etmemizi sağlar. Doppler inceleme esnasında Q-pack yazılımı sayesinde elips, trace veya vertex ROI çeşitlerinden biri seçilerek incelemek istediğimiz alan belirlenir. Bu yöntem, ROI koyduğumuz alanın Doppler incelemesindeki ilk pencereden son pencereye kadar olan Doppler renk kodlamalarını bir grafik halinde elde etmemizi sağlar. Bu grafik x ekseninde zaman ve y ekseninde ise akım yoğunluğunu sayısal olarak ifade etmektedir. Yine Q-pack teknolojisi ile elde edilen grafikten ROI konulan alanın akım yoğunluğunun ortalama ve pik değerleri hesaplanmaktadır. Micro V Doppler tekniği ile daha küçük yapıdaki ve yavaş akımlı vasküler yapılar değerlendirilirken buna ilaveten Q-pack modülü ile incelenecek olan tiroid nodülü veya parankim ROI içine alınarak vaskülaritesi hakkında kantitatif değerler elde edilebilir. Tiroid nodülündeki vaskülarite değerinin tiroid parankime kıyasla yüksek oluşu malignite hakkında öngöründe bulunulmasını sağlayabilir.

2.1.6.3. Biyopsi Yöntemleri:

2.1.6.3.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi :

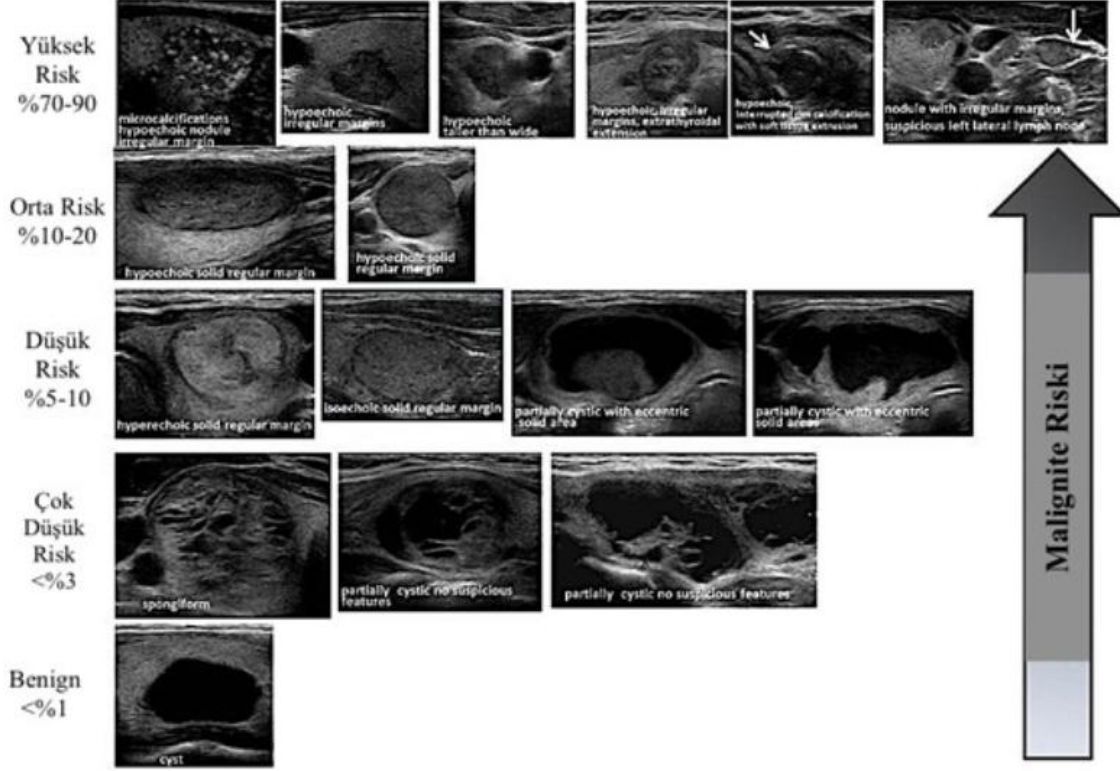
Günümüzde İİAB'nin amacı, cerrahi girişim gerektiren ve gerektirmeyen tiroid nodüllerini ayırmak, böylece önemli komplikasyonları ve yüksek maliyeti olan tiroidektomilerin endikasyonlarını doğru koymaktır (114). Tiroid parankiminde görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen nodüllerin detaylı sonografik değerlendirmesi sonrası, florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile fokal tutulum gösteren tüm lezyonlara, sestamibi taramasında görülen tüm sıcak nodüllere, sonografik olarak şüpheli özellik gösteren her nodüle, 1 cm'den büyük lezyonlara; İİAB yapılmalıdır (115). Aşağıdaki tabloda (Tablo 1) 'Amerikan Tiroid Birliği' tarafından önerilen İİAB kriterleri bulunmaktadır.

Tablo 1: Sonografik özelliklerine dayanarak tiroid nodüllerine tanısal amaçlı İİAB için öneriler (116)

Sonografik özellikler, tahmini malignite riski ve İİAB önerileri			
Sonografik desen	US özellikleri	Tahmini malignite riski	Biopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta risk		%10-20	>1 cm
Düşük risk		%5-10	>1,5 cm
Çok düşük risk		<%3	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlemde makul bir seçenektir.
Benign		<%1	Biopsi gereksiz*

*Kist aspirasyonu, semptomlara yönelik veya kozmetik amaçlı planlanabilir.

Tiroid Nodüllerinin Sonografik Paternine Göre Malignite Riski



Resim 9: Tiroid nodüllerinin sonografik paternine göre malignite riskleri (116)

İİAB işlemi için 22-27 gauge kalınlığında iğneler kullanılır. Nodülden hücre veya sıvı aspire edilir. Elde edilen örnekler, bir lam üzerine yayılarak sitolojik değerlendirmeye alınır. İİAB işlemi basit görünmekle birlikte yeterli ve doğru miktarda sitolojik örneklem alınabilmesi için deneyim gerektiren bir incelemedir. Uygulayan kişinin tecrübesine ve merkezin özelliklerine göre değişmekle beraber % 2-15'i yetersiz materyal şeklinde raporlanmaktadır (12; 87; 117). Günümüzde İİAB sonuçlarının sitopatolojik değerlendirilmesinde; sitopatologlar, endokrinologlar ve cerrahlar tarafından birlikte hazırlanan "Bethesda Sistemi" kullanılmaktadır. Bu sistemde, biyopsi sonuçları altı tanısal kategoriye ayrılmıştır. Her bir kategori için olası malignite riski ve takip-tedavi önerileri belirlenmiştir (118). (Tablo 2).

Tablo 2: Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski (118).

Tanısal Kategori	Bethesda Sınıflamasına Göre Öngörülen Malignite Riski (%)*	Cerrahi Olarak Çıkarılan Nodüllerin Gerçek Riski (% Ortalama)**
Tanısal Olmayan / Yetersiz	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
AUS / FLUS	5-15	14 (6-48)
Foliküler Neoplazi	15-30	25 (14-34)
Malignite Şüpheli	60-75	70 (53-97)
Malign	97-99	99 (94-100)
*Bethesda sistemi, Ali&Cibas, 2010		
** Sekiz çalışmanın meta-analizi, Bongiovanni ve ark.		

2.1.6.3.2. Tiroid Kalın İğne Biyopsisi (Tru-Cut Biyopsi):

Bu yöntemde, İİAB'ne göre daha kalın (18-20 gauge) iğneler kullanılmaktadır. Bu nedenle, işlem öncesinde lokal anestezi uygulanır ve birkaç milimetre genişlikte kesi yapılır. Tam ya da yarı otomatik iğneler kullanılır. İç kısmında 1-2 cm arasında değişen bir oluk bulunan bu iğnelerin, dış kanülünün kapanmasıyla doku parçası iğne içine hapsolür. Bazı tiplerinde, biyopsi tabancası adı verilen kısma tek kullanımlık iğneler takılarak işlem uygulanabilir. Spesifik tanı koymaya elverişli doku örnekleri alınır. Yüksek doğruluk oranına (yaklaşık % 90-95) sahiptir. Ancak İİAB'ye göre komplikasyon (ağrı, kanama, ciltte renk değişikliği ve sinir hasarı gibi) oranı yüksek olup nadiren uygulanmaktadır (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

01/08/2019 ile 01/02/2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji polikliniğine başvuran, USG ile tiroid nodülü saptanan ve çalışma kriterlerimize uyan hastalar prospektif olarak incelendi. Çalışmamıza multinodüler guatr hastalığı olan, malignite ve geçirilmiş tiroid cerrahisi öyküsü bulunan, nodül özellikleri olarak pür kistik veya kalsifik ile tamamına yakını kistik veya kalsifik olan nodüller dahil edilmedi. İlk değerlendirmeler sonucunda 144 hastada 146 nodül incelenmiş olup histopatolojik inceleme sonrası 23 adet non-diagnostik, 6 adet atipi ve 1 adet foliküler neoplazi gelen nodüller çalışma dışı bırakıldı. 19-69 yaş aralığında 94 kadın 22 erkek hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların 2'sinde her iki tiroid glandında inceleme kriterlerine uyan nodül tespit edildi ve böylece toplamda 114 hastada 116 nodül çalışmamızda incelendi. Çalışmamıza katılan hastalarımızdan sözlü ve yazılı olarak izin alındı ve Bağcılar Eğitim ve Araştırma hastanesi bilimsel araştırma etik kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. Zihinsel engeli bulunan, USG'de herhangi bir lezyon saptanmayan, parsiyel veya total tiroidektomi geçiren, şiddetli organ yetmezliği bulunan, kendi hastanemizde histopatolojik sonuçları olmayan ve USG'de incelenecek nodül kriterlerimize uygun olmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi ve bunlar dışlama kriteri olarak belirlendi. İİAB önerilen 116 nodül sırasıyla B-mod USG, renkli, X-flow ve mikroV Doppler USG ile incelendi. Ayrıca mikroV Doppler USG incelemesi sırasında Q-pack uygulaması ile tiroid nodülü ve komşuluğundaki parankim değerlendirildi. USG incelemeleri sonrasında nodüllere İİAB yapıldı ve histopatolojik sonuçlar elde edildi.

Radyolojik Değerlendirme:

İncelememize gri skala USG ile başlandı. Tüm hastalarımız sırtüstü pozisyonda yatarken ve başa 15 derece açı verilerek USG ve Doppler metodlarımız ile incelendi. Tüm incelemelerimiz Esaote May lab 9 Xp cihazıyla 5-14 MHz'lik lineer transdüser prob kullanılarak yapıldı. Gri skala incelemede nodüllerin boyutu, kenar özellikleri, solid ya da kistik özellikte olması nodülün aksının vertikal ya da horizontal oluşu, eko deseni, mikrokalsifikasyon varlığı ve yerleşim yerleri kaydedildi. Lezyonun sonografik olarak saptanan morfolojik özellikleri Amerikan Radyoloji Derneği tarafından önerilen TI-RADS kategorizasyonuna göre sınıflandırılarak kategorize edildi (119). Sonografik incelemenin

ardından Renkli Doppler USG incelemeye geçildi. Renk ayarı, hız ve filtre ayarı maksimum doppler duyarlılığı sağlayacak şekilde seçildi ve Doppler açısı 30-60 derecede tutuldu. Doppler incelemelerimiz esnasında hastalara inspiryumda nefes tutturularak inceleme yapıldı. Renkli Doppler USG incelemesi sonrasında X-flow Doppler ile de değerlendirme yapıldı.

Renkli, X-flow ve MikroV Doppler için nodüllerin vaskülaritelerini görsel olarak skorlayan bir gradeleme sistemi oluşturuldu. Buna göre Skor 1: hiç kanlanmayan nodül olarak belirlendi. Skor 2'de ise periferel kanlanma izlenmekteydi, Skor 3: periferel ve/veya minimal-orta düzeyde internal kanlanan nodüller idi. Periferel ve/veya yoğun internal kanlanan nodüllerde Skor 4'ü temsil etmekteydi. Renkli Doppler USG incelemenin ardından X-flow Doppler USG inceleme yapılarak nodüllerin vaskülaritesi skorlandı. MikroV Doppler incelemeye geçildi. MikroV Doppler inceleme esnasında incelemelerimiz standartize etmek için lineer yüksek frekanslı prob ile cilde uygun ve az miktarda basınç uygulandı. MikroV Doppler inceleme sonucunda da nodüllerin vaskülaritesi skorlandı ve kaydedildi. Sonrasında nodülü ekrana santralize edip nodül ve nodülün bulunduğu lob parankimini içine alacak şekilde mikroV Doppler USG çerçevesi yerleştirildi. En az 10 saniye olmak üzere mikroV Doppler penceresinde görüntüler elde edildi ve sonrasında inceleme donduruldu. Q-pack yazılımı açılıp trace ROI seçeneği ile önce nodülün sınırlarına ROI çizilerek vaskülaritesi hesaplandı ve kaydedildi. Aynı görüntüler üzerinden bu sefer nodül dışında kalan parankim sahasına trace ROI çizilerek eş zamanlı parankim vaskülaritesi hesaplandı ve kaydedildi. Hesaplamalar sonucunda hem nodül hemde nodül dışında kalan parankim sahasının vaskülaritesini sayısal olarak ifade eden ortalama ve pik değerler elde edildi. Tiroid kanlanmasındaki kişisel farklılıklar, altta yatan ve tiroid kanlanmasını değiştirebilecek hastalıklar gibi bireysel faktörleri dışlama adına nodülün ve nodül dışı parankim sahasının ortalama Q-pack değerleri ve pik Q-pack değerleri ayrı ayrı birbirlerine bölünerek elde edilen veriler ile çalışmaya devam edildi. Elde edilen tüm veriler histopatolojik sonuçlar ile kıyaslanmak üzere kaydedildi.

Histopatolojik Değerlendirme:

Histopatolojik değerlendirmeler, hastanemizin patoloji departmanında yapıldı. Alınan örneklerdeki preparatın tamamı incelendi. Öncelikle inceleme için yetecek düzeyde tiroisit varlığı değerlendirildi. Sonrasında prepartların sellülaritesi, hücrelerin nükleus genişlemesi, nükleer olukta ve membranda şekil değişiklikleri, intranükleer inklüzyon cisimciği varlığı, nükleer membran kalınlığı gibi nükleer özellikleri, papiller çıkıntılarının veya psammoma

cisimciklerinin varlığı ve nükleusun sitoplazmaya oranı gibi incelemeler yapıldı. Elde edilen sonuçlar Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilerek histopatolojik olarak benign-malign ayrımı yapıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler R 3.6.0 (www.r-project.com) kullanılarak gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Anderson-Darling normallik testi ile varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum) veya medyan (IQR: çeyreklikler arası mesafe) olarak, kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ise frekans (n) ve yüzdeler (%) olarak verildi. Nodül/parankim Q-pack ortalama değerleri oranı ve nodül/parankim Q-pack pik değerleri oranının patolojik bulgulara göre karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi, Doppler türleri ile patolojik bulguların ilişkisinde ise ki-kare (hücrelerin %50'sinden fazlasında beklenen frekansın 5'den az olması sebebiyle monte-carlo simülasyonu yardımıyla Fisher'in exact testi kullanıldı) analizi kullanıldı. Nodül/parankim Q-pack ortalama değerleri oranı, nodül/parankim Q-pack pik değerleri oranı ve doppler türlerinin tanı performanslarını belirlemek ve anlamlı bir cut-off (kesme değeri) değeri bulmak için ROC eğrisi (receiver operator characteristics curve) analizleri yapılarak, elde edilen cut-off değerleri için eğri altında kalan alan (AUC), sensitivity (duyarlılık), specificity (özgüllük), PPV (pozitif tahmin değeri) ve NPV (negatif tahmin değeri) değerleri %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplandı. En uygun cut-off değeri Youden index değerine göre belirlendi. Eğri altında kalan alan ve güven aralıkları binomial exact metotları ile hesaplandı. Ayrıca, eğri altında kalan alanların karşılaştırılmasında da Delong ve ark. (120) metodu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanıldı. Nodül/parankim Q-pack ortalama değerleri oranı ve nodül/parankim Q-pack pik değerleri oranının patolojik bulgulara göre karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Box-plot grafiği ile, ayrıca belirlenen cut-off değerine göre de benign ve malign bulgulara göre interaktif nokta grafiği ile veriler görsel olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 114 hasta dahil edildi. 114 hastada bulunan 116 tiroid nodülünden yapılan İİAB sonucunda 89'u (%76.7) benign, 27'si (%23.3) malign olarak belirlendi. Doppler USG türleri ile bulgular arasındaki ilişkiler Tablo 3'de incelendi. Doppler USG türleri ile tiroid nodül bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 3'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, renkli Doppler, X-flow Doppler ve mikroV Doppler USG'de izlenen vasküler skorlama ile tiroid nodülü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p<0.001$). Doppler türlerinde skor 1, 2 ve 3 nodül kanlanma türlerinde tiroid bulgusu benign iken, skor 4 (preferal ve/veya yoğun internal kanlanma) türünde tiroid bulgusu %63 – %66.7 arasında malign'dir.

Tablo 3. Doppler Türleri ve Tiroid Nodül Bulguları Arasındaki İlişki

Doppler Türü ve Derecesi	Bulgular		Toplam	p-değeri
	Benign	Malign		
Renkli Doppler				0.002
Skor 1	3 (3.4)	1 (3.7)	4 (3.4)	
Skor 2	26 (29.2)	3 (11.1)	29 (25)	
Skor 3	39 (43.8)	6 (22.2)	45 (38.8)	
Skor 4	21 (23.6)	17 (63)	38 (32.8)	
X-flow Doppler				0.001
Skor 1	3 (3.4)	1 (3.7)	4 (3.4)	
Skor 2	25 (28.1)	3 (11.1)	28 (24.1)	
Skor 3	40 (44.9)	5 (18.5)	45 (38.8)	
Skor 4	21 (23.6)	18 (66.7)	39 (33.6)	
MikroV Doppler				<0.001
Skor 1	4 (4.5)	1 (3.7)	5 (4.3)	
Skor 2	27 (30.3)	3 (11.1)	30 (25.9)	
Skor 3	39 (43.8)	5 (18.5)	44 (37.9)	
Skor 4	19 (21.3)	18 (66.7)	37 (31.9)	
Toplam	89 (76.7)	27 (23.3)	116 (100)	

Skor 1: Hiç kanlanmayan nodül, Skor 2: Periferik kanlanan, Skor 3: Periferik ve/veya minimal-orta düzeyde internal kanlanan, Skor 4: Periferik ve/veya yoğun internal kanlanan.

Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu

p-değeri: Exact testi ile hesaplanan anlamlılık değeri

İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanıldı

Doppler türlerinin benign ve malign bulguları için tanı performanslarına ilişkin sonuçlar Tablo 4'de verildi. Doppler türlerinin benign ve malign bulguları için tanı performanslarına ilişkin sonuçlar Tablo 4'de verildi. Renkli Doppler USG için eğri altında kalan alan 0.697 (0.605 – 0.779), duyarlılığı 62.96 (42.4 – 80.6), özgüllüğü ise 76.40 (66.2 – 84.8) idi. X-flow Doppler USG için eğri altında kalan alan 0.708 (0.616 – 0.789), duyarlılığı

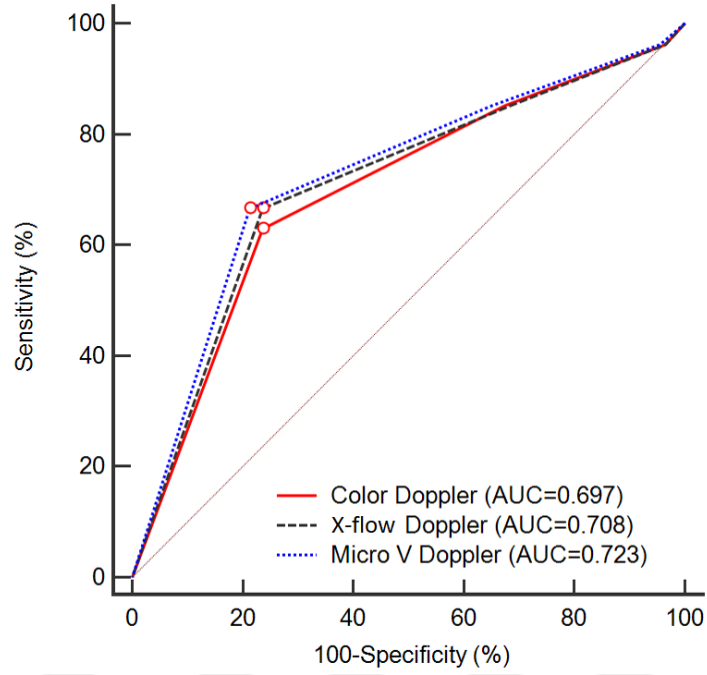
66.67 (46 – 83.5), özgülüğü ise 76.4 (66.2 – 84.8) idi. MikroV Doppler USG için eğri altında kalan alan 0.723 (0.633 – 0.802), duyarlılığı 66.67 (46 – 83.5), özgülüğü ise 78.65 (68.7 – 86.6) idi. Doppler USG türlerinin benign ve malign bulguları saptamadaki üstünlükleri incelendiğinde, MikroV Dopplerin, X-flow ve renkli Dopplerden anlamlı şekilde üstün olduğu (sırasıyla, $p=0.037$ ve $p=0.042$), Ayrıca renkli ve X-flow Dopplerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p=0.395$). Doppler türlerine ilişkin ROC eğrisi analizi sonuçları Şekil 1’de verildi.

Tablo 4. Doppler Türlerinin Benign ve Malign Bulguları İçin Tanı Performansları

	Doppler Türleri		
	Renkli Doppler	X-flow Doppler	MikroV Doppler
ROC İstatistikleri			
Cut-off değeri	3	3	3
AUC (%95 GA)	0.697 (0.605 – 0.779)	0.708 (0.616 – 0.789)	0.723 (0.633 – 0.802)
<p>-değeri</p>	<0.001	<0.001	<0.001
İstatistiksel Tanı Ölçüleri			
Sensitivity (%95 GA)	62.96 (42.4 – 80.6)	66.67 (46 – 83.5)	66.67 (46 – 83.5)
Specificity (%95 GA)	76.40 (66.2 – 84.8)	76.4 (66.2 – 84.8)	78.65 (68.7 – 86.6)
PPV (%95 GA)	44.7 (33.5 – 56.5)	46.2 (35.1 – 57.6)	48.6 (37 – 60.5)
NPV (%95 GA)	87.2 (80.4 – 91.8)	88.3 (81.4 – 92.9)	88.6 (81.9 – 93.1)

Cut-off: kesme değeri, AUC: Eğri altında kalan alan (EAA), %95 GA: %95 güven aralığı, p -değeri: eğri altında kalan alan için hesaplanan anlamlılık değeri

Sensitivity: duyarlılık, Specificity: Özgülük, PPV (positive predictive value): pozitif tahmin değeri, NPV (negative predictive value): negatif tahmin değeri



Şekil 1. Doppler Türlerinin Benign ve Malign Bulguları İçin ROC Grafikleri

Nodül/Parankim Q-pack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Q-pack pik değerlerinin benign ve malign tümörlere ilişkin karşılaştırılma sonuçları Tablo 5 ve şekil 2’de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Nodül/Parankim Q-pack ortalama değerleri malign bulgularda (2.75 ± 1.73) benign bulgularda (1.07 ± 0.68) göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bununla birlikte, Nodül/Parankim Qpack pik değerleri de malign bulgularda (2.84 ± 1.69) benign bulgularda (1.12 ± 0.70) göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 5. Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Nodüllerine Göre Karşılaştırılması

Nodül/Parankim Değerleri	Tümör Durumu	İstatistikler			<i>p</i> -değeri
		<i>n</i>	Ort \pm SS (min – maks)	Medyan (IQR)	
Qpack Ortalama	Benign	89	1.07 ± 0.68 (0.07 – 4.50)	0.97 (0.64 – 1.29)	<0.001
	Malign	27	2.75 ± 1.73 (0.21 – 6.67)	3.02 (1.72 – 3.68)	
Qpack pik	Benign	89	1.12 ± 0.70 (0.07 – 4.20)	1.02 (0.65 – 1.35)	<0.001
	Malign	27	2.84 ± 1.69 (0.21 – 6.44)	3 (1.83 – 3.98)	

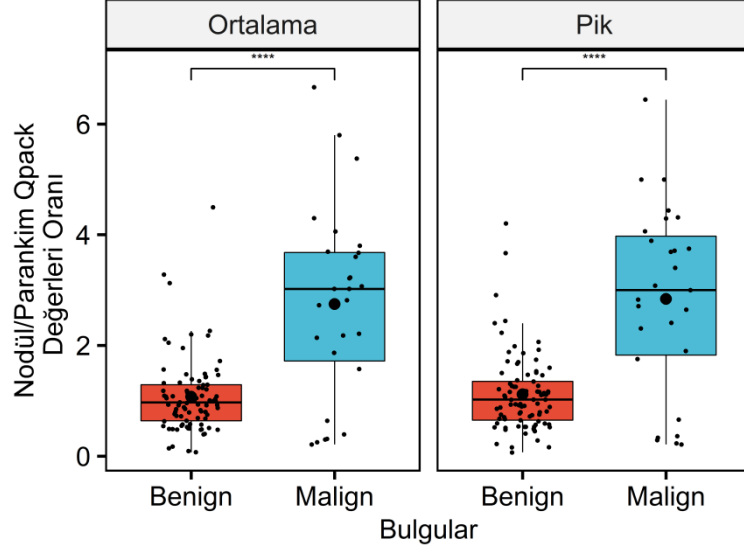
Ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, *n*: örnek hacmi

IQR (interquartile range): çeyreklikler arası mesafe

Veriler Ort \pm SS (min – maks): ortalama \pm standart sapma ve medyan (çeyreklikler arası mesafe) olarak sunuldu

p-değeri: İki bağımsız örneklem t testi ile hesaplanan anlamlılık değeri

İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanıldı



Şekil 2. Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Nodüllerine Göre Karşılaştırılmasına İlişkin Grafik

Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranının benign ve malign bulguları için tanı performanslarına ilişkin sonuçlar Tablo 6'da verildi. Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranı kullanılarak benign ve malign nodülleri için 1.56 değeri cut-off olarak belirlendi. Belirlenen bu cut-off değeri için eğri altında kalan alan 0.771 (0.683 – 0.844) olarak hesaplandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Belirlenen cut-off değerine göre, Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranının duyarlılığı %77.78 (57.7 – 91.4), özgüllüğü %87.64 (79 – 93.7), pozitif tahmin değeri %65.6 (51.4 – 77.5) ve negatif tahmin değeri %92.9 (86.5 – 96.4) olarak hesaplandı.

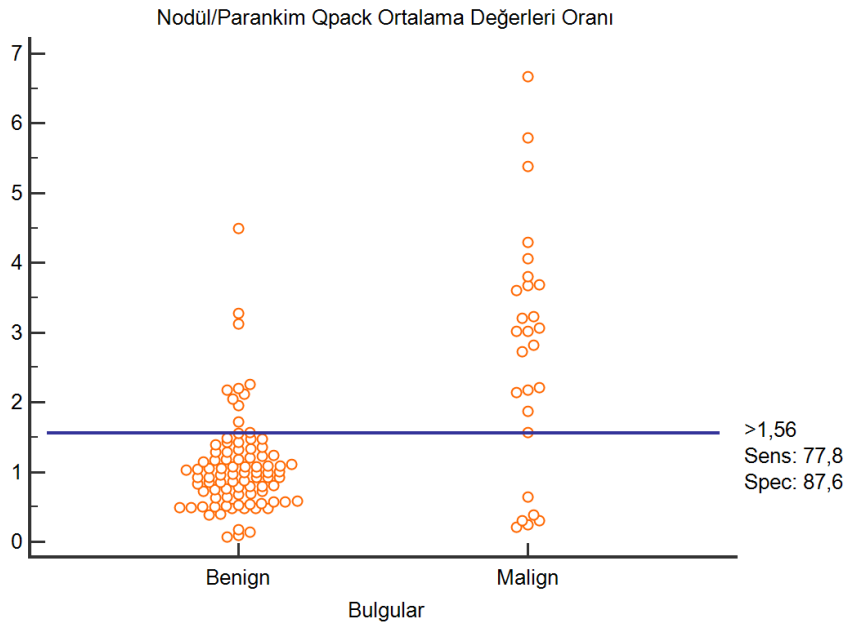
Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranı kullanılarak benign ve malign nodülleri için 1.74 değeri cut-off olarak belirlendi. Belirlenen bu cut-off değeri için eğri altında kalan alan 0.776 (0.689 – 0.848) olarak hesaplandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Belirlenen cut-off değerine göre, Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranının duyarlılığı %77.78 (57.7 – 91.4), özgüllüğü %87.64 (79 – 93.7), pozitif tahmin değeri %65.6 (51.4 – 77.5) ve negatif tahmin değeri %92.9 (86.5 – 96.4) olarak hesaplandı.

Nodül/Parankim Q-pack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Q-pack pik değerleri oranının benign ve malign bulguları için kesme değerlerine göre interaktif nokta grafikleri Şekil 3 ve 4'de verildi.

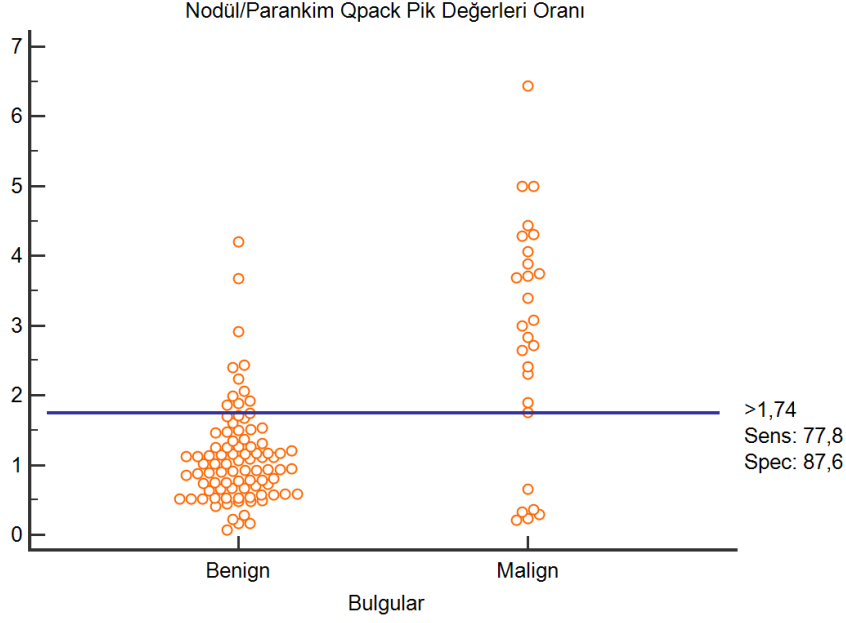
Tablo 6. Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Bulguları İçin Tanı Performansları

	Nodül/Parankim Değerleri	
	Qpack Ortalama	Qpack pik
ROC İstatistikleri		
Cut-off değeri	>1.56	>1.74
AUC (%95 GA)	0.771 (0.683 – 0.844)	0.776 (0.689 – 0.848)
<i>p</i> -değeri	<0.001	<0.001
Youden index değeri	0.654	0.654
İstatistiksel Tanı Ölçüleri		
Sensitivity (%95 GA)	77.78 (57.7 – 91.4)	77.78 (57.7 – 91.4)
Specificity (%95 GA)	87.64 (79 – 93.7)	87.64 (79 – 93.7)
PPV (%95 GA)	65.6 (51.4 – 77.5)	65.6 (51.4 – 77.5)
NPV (%95 GA)	92.9 (86.5 – 96.4)	92.9 (86.5 – 96.4)

Cut-off: kesme değeri, AUC: Eğri altında kalan alan (EAA), %95 GA: %95 güven aralığı, *p*-değeri: eğri altında kalan alan için hesaplanan anlamlılık değeri
Sensitivity: duyarlılık, Specificity: Özgüllük, PPV (positive predictive value): pozitif tahmin değeri, NPV (negative predictive value): negatif tahmin değeri

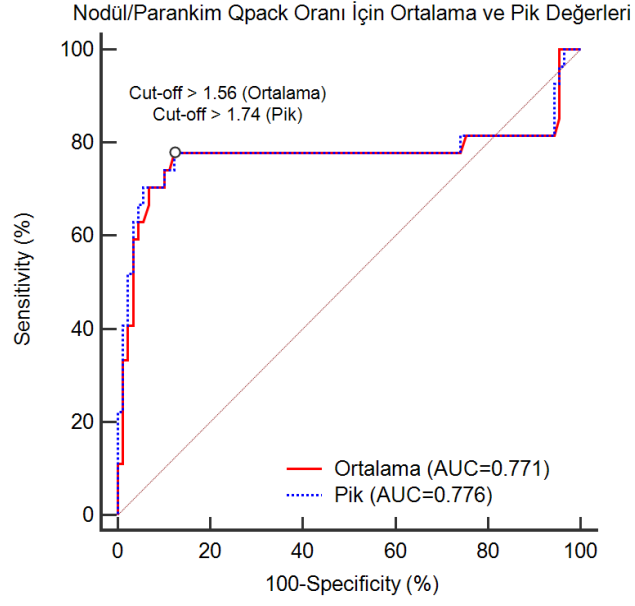


Şekil 3. Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranının benign ve malign bulguları için kesme değerlerine göre interaktif nokta grafiği



Şekil 4. Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranının benign ve malign bulguları için kesme değerlerine göre interaktif nokta grafiği

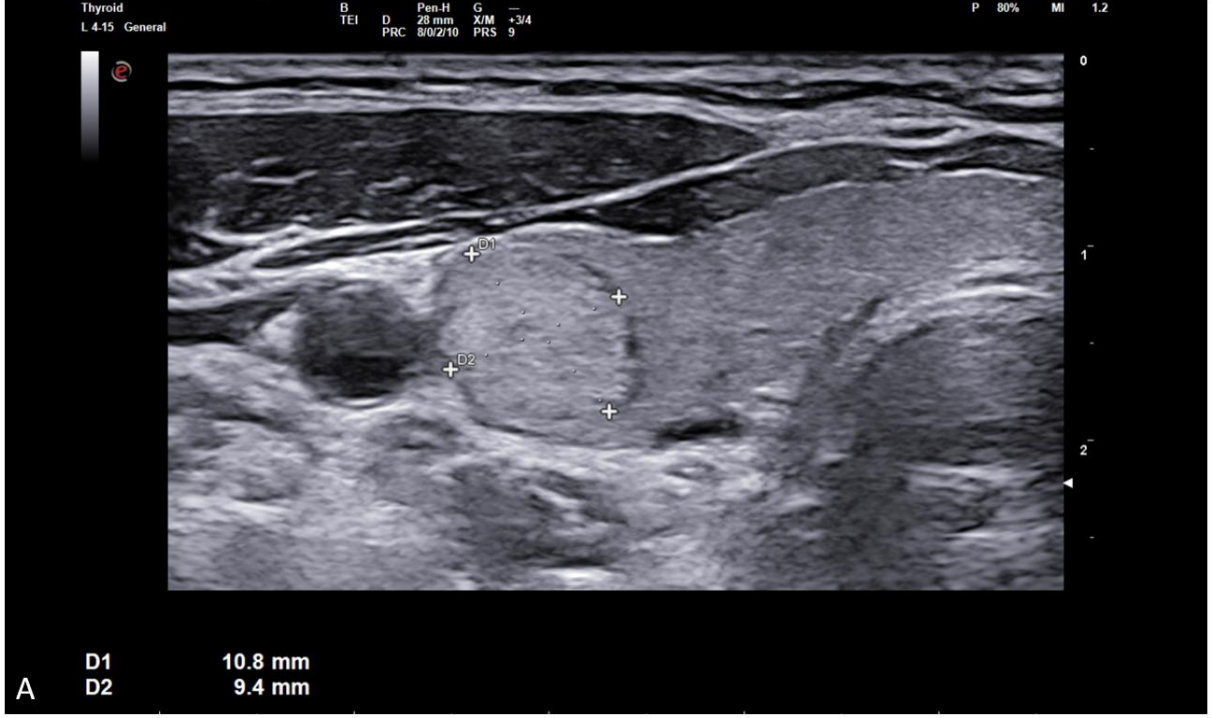
Benign ve malign bulguları için Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranlarının eğri altında kalan alanları (AUC) Şekil 5’de karşılaştırıldı. Elde edilen bulgulara göre, Nodül/Parankim Qpack ortalaması için eğri altında kalan alan 0.771 (0.683 – 0.844) ve pik için eğri altında kalan alan 0.776 (0.689 – 0.848) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($Z=1.391$, $p=0.164$). Tanı performansları ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar neticesinde Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranlarının tiroid nodüllerinde benign ve malign bulgularının ayırt edilmesi ve saptanması için önemli bulgular oldukları, tanı performansları arasında fark olmadığından da herhangi birinin tek başına kullanılmasının yeterli olacağı saptandı.



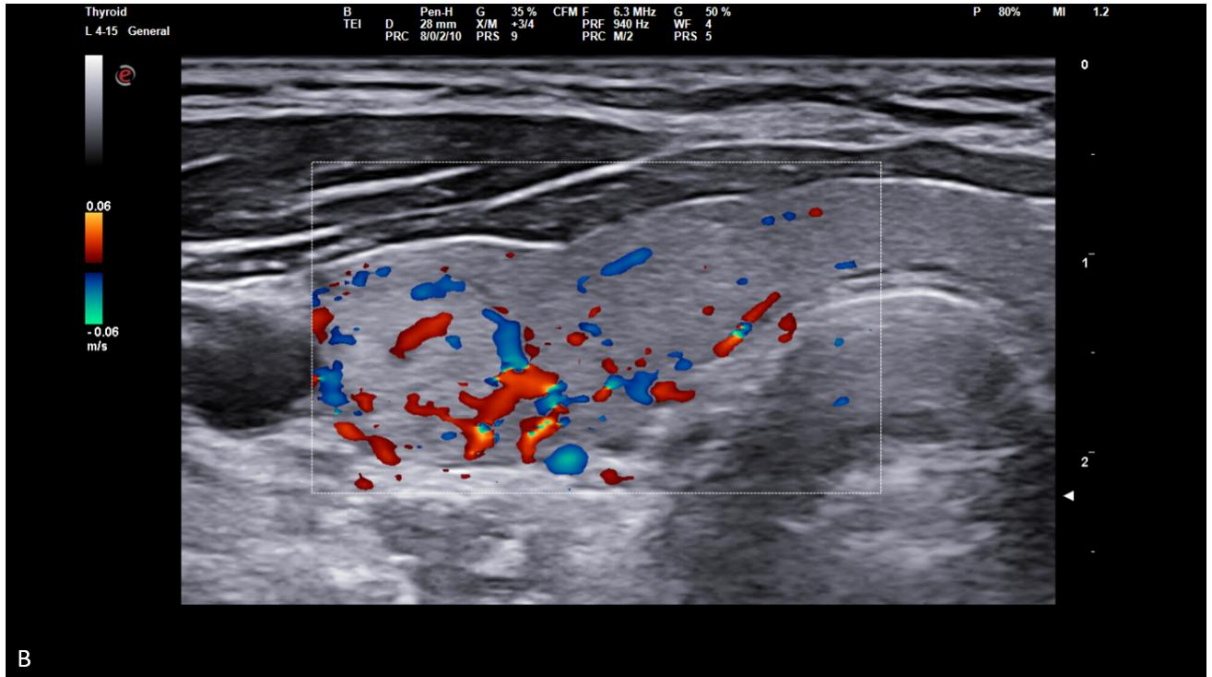
Şekil 5. Nodül/Parankim Qpack Ortalama Değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik Değerleri Oranının Benign ve Malign Bulguları İçin ROC Grafikleri

OLGU ÖRNEKLERİ

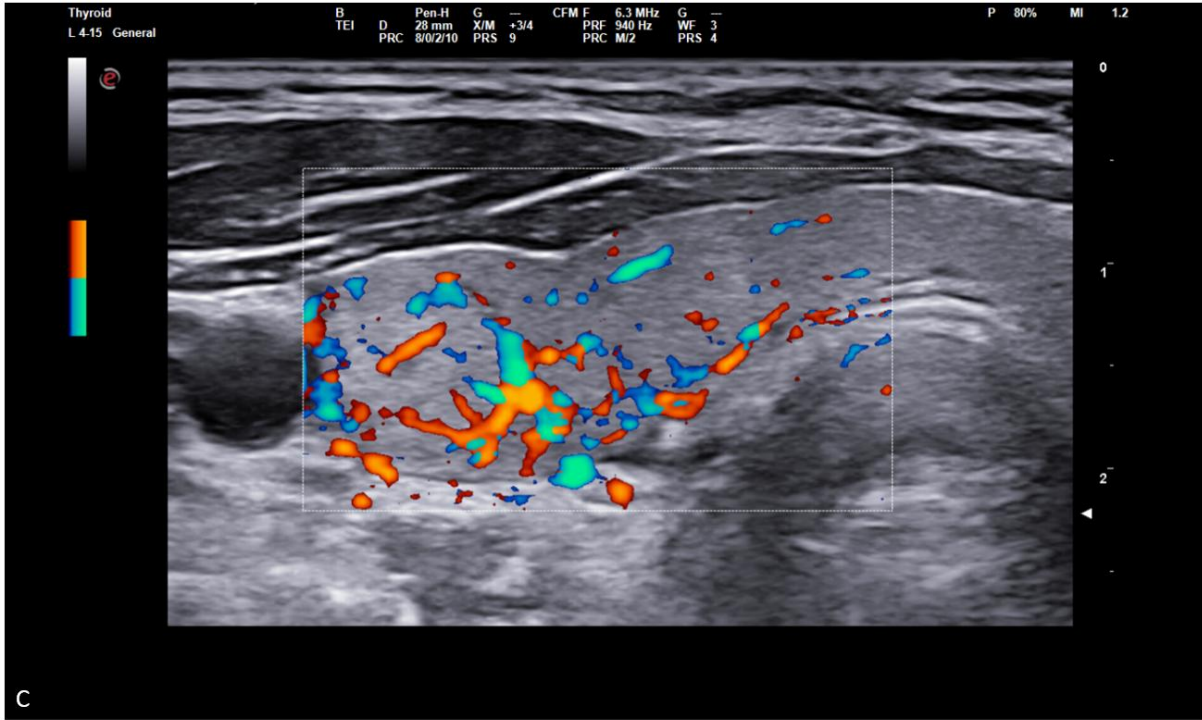
OLGU 1: 47 yaşında kadın hasta, tiroid gland sağ yarımında 10,8x9,4 mm boyutunda İİAB sonucu papiller ca gelen tiroid nodülü.



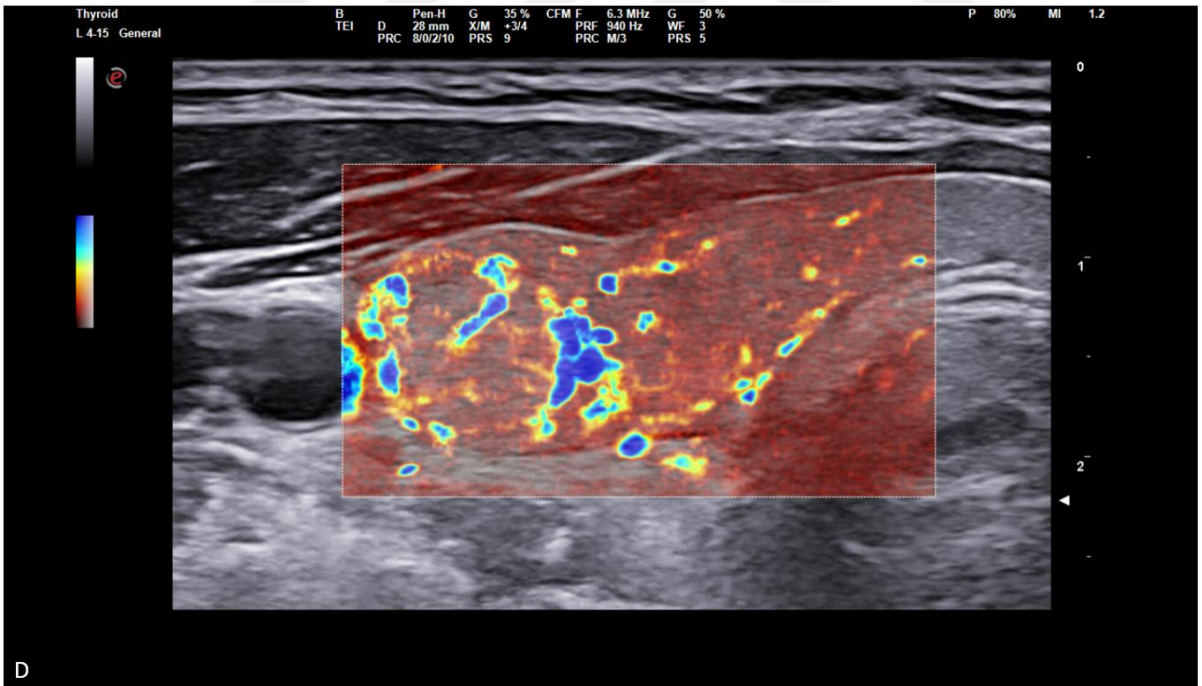
B-mod incelemede vertikal aksı daha uzun, düzgün konturlu, mikro-makro kalsifikasyon içermeyen, hiperekoik solid nodül. TR 4 ile uyumlu bulgular.



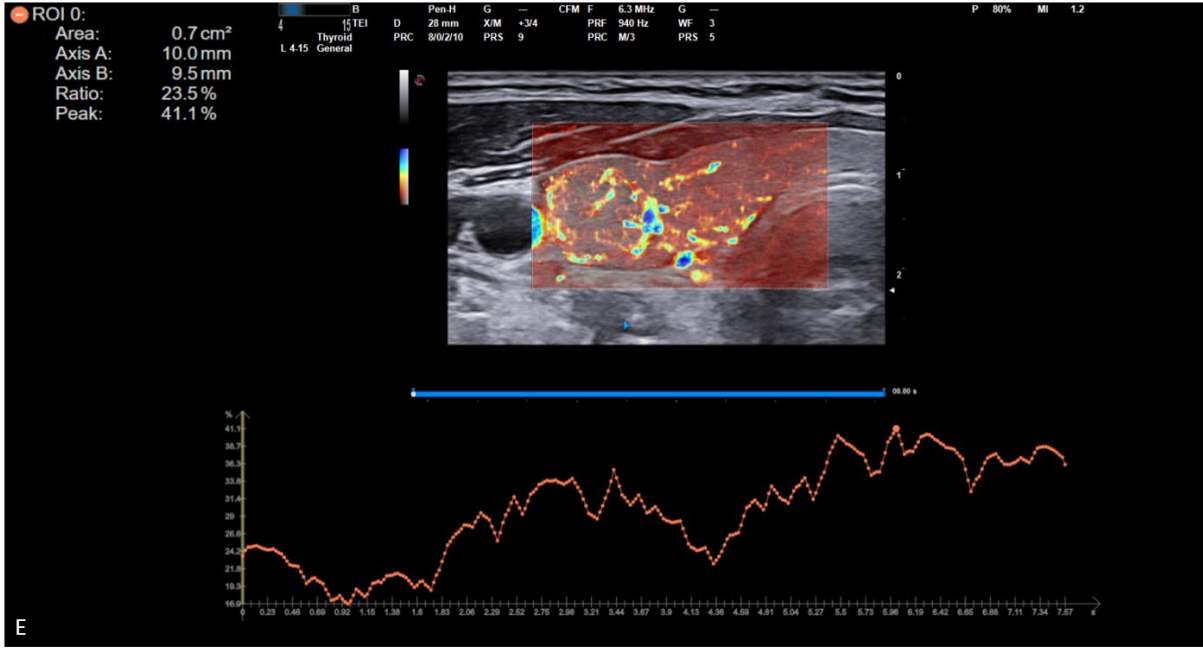
Renkli Doppler incelemesinde periferik ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



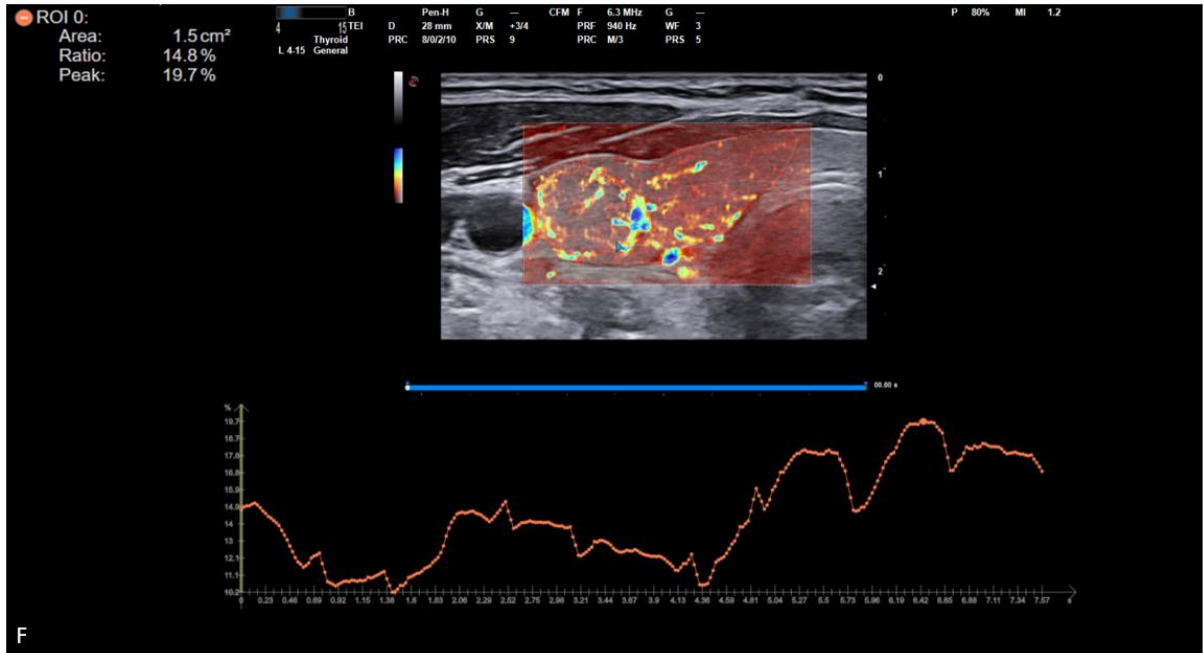
X flow Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskularite izlenmekte (skor 4)



Mikro V Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskularite izlenmekte (skor 4)



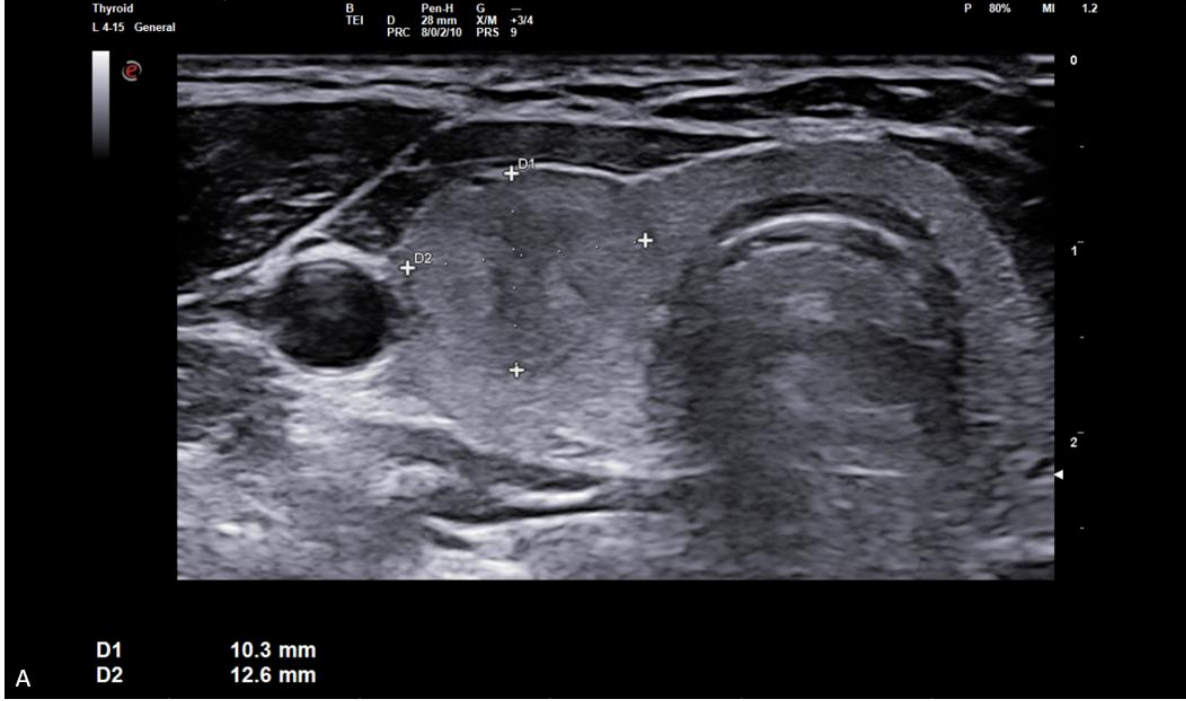
Q-pack uygulamasında elips ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 23.5 , Q-pack pik değeri 41.1 ölçüldü.



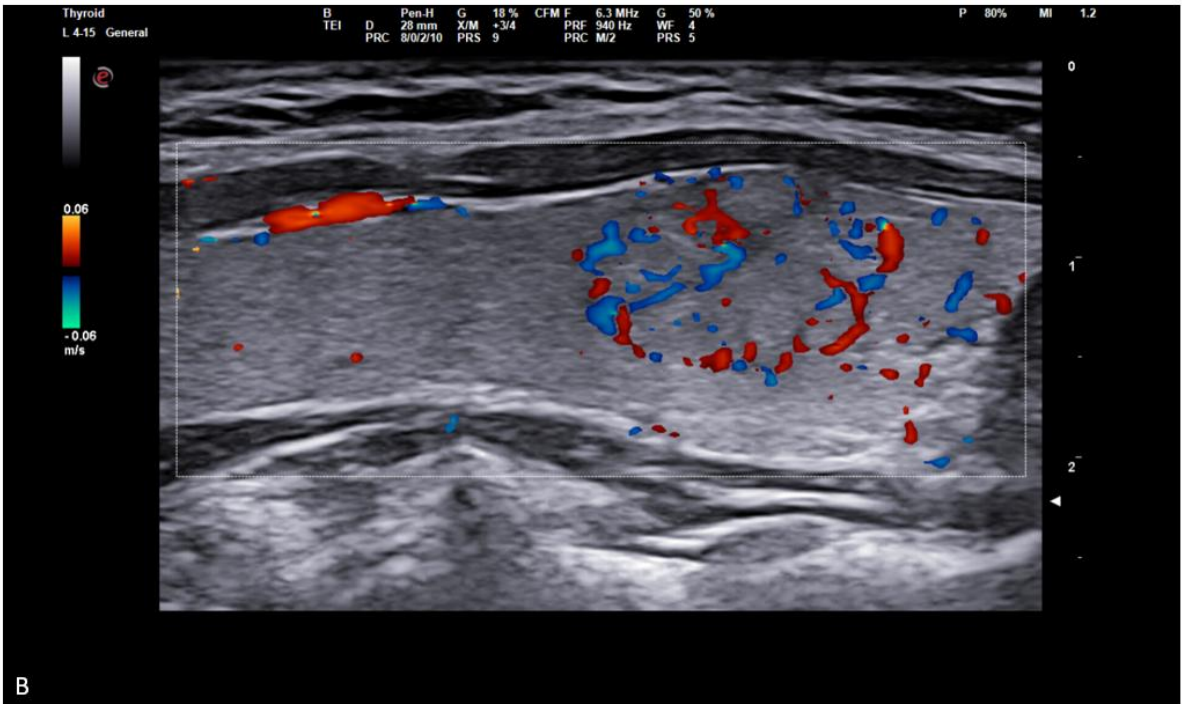
Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 14.8 , Q-pack pik değeri 19.7 ölçüldü.

OLGU 2:

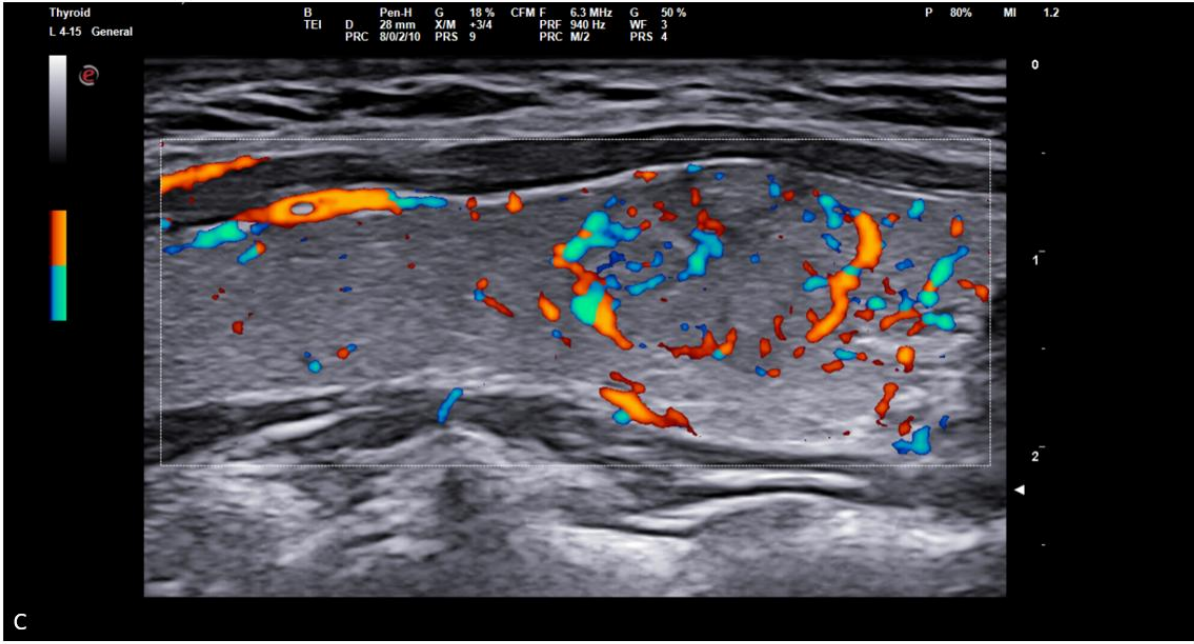
53 Yaşında kadın Hastanın tiroid gland sağ yarımında 10,3x12,6 mm boyutunda İİAB sonucu papiller ca ile uyumlu gelen tiroid nodülü.



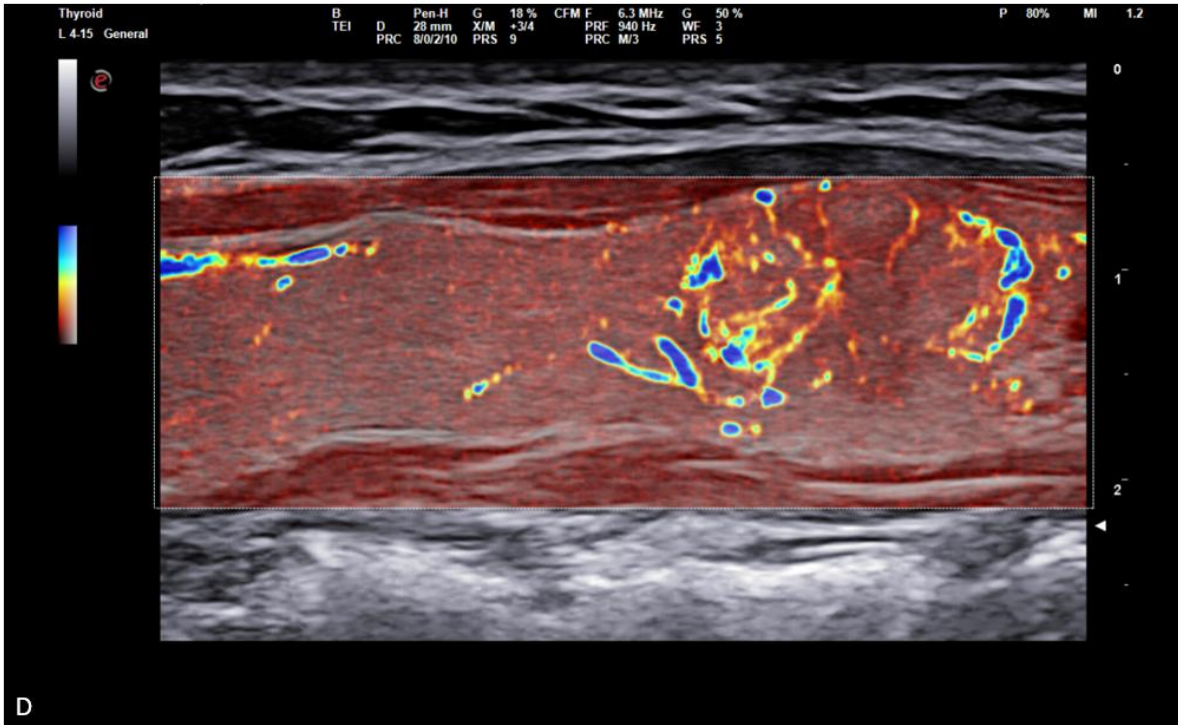
B-mod incelemede transvers aksı daha uzun, düzgün konturlu, mikro-makro kalsifikasyon içermeyen, izoekoik, solid nodül. Tirads skoru TR 3 ile uyumlu bulgular.



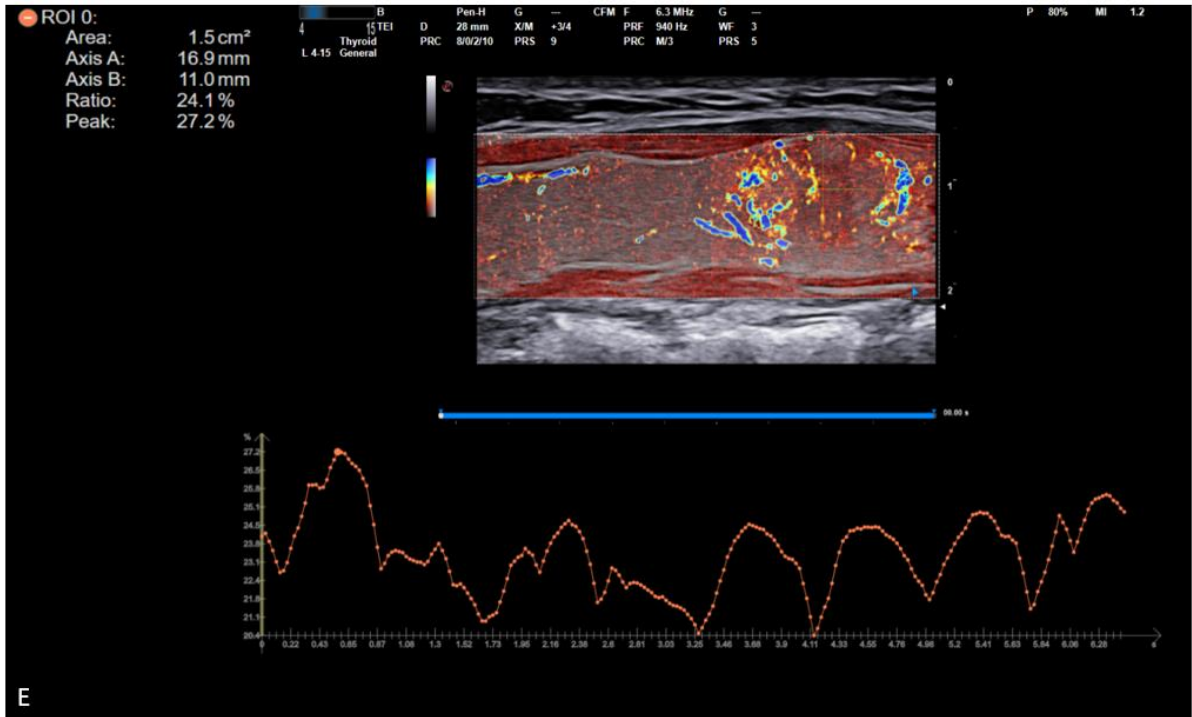
Renkli Doppler incelemesinde periferik ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



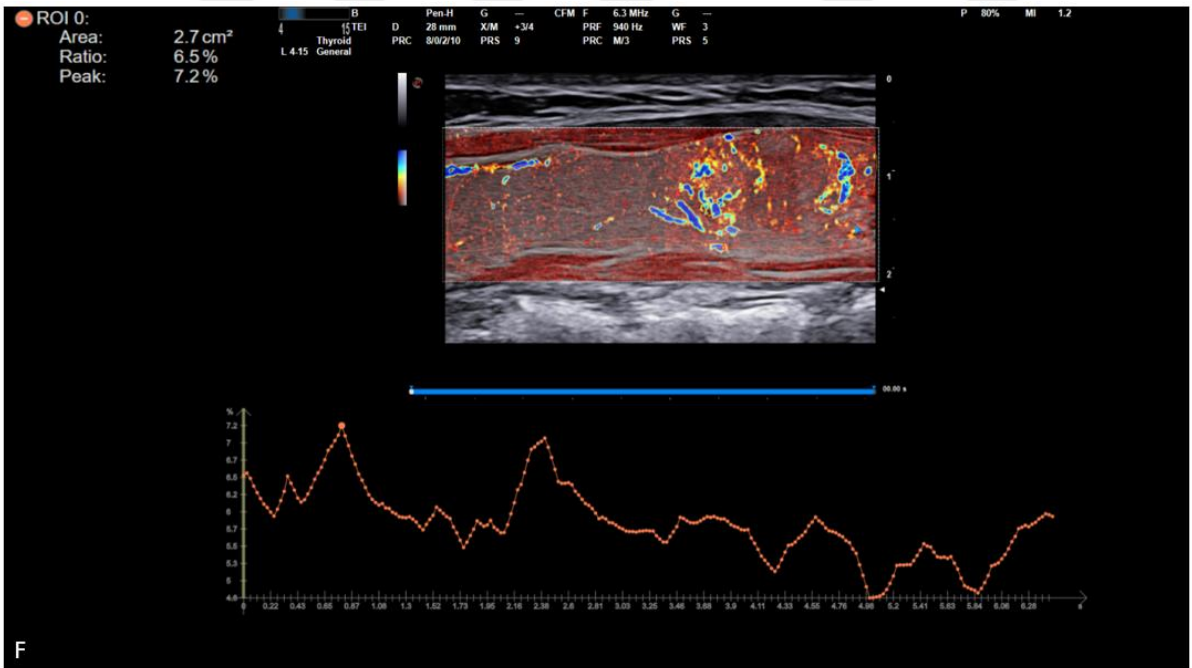
C X-flow Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



D Mikro V Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



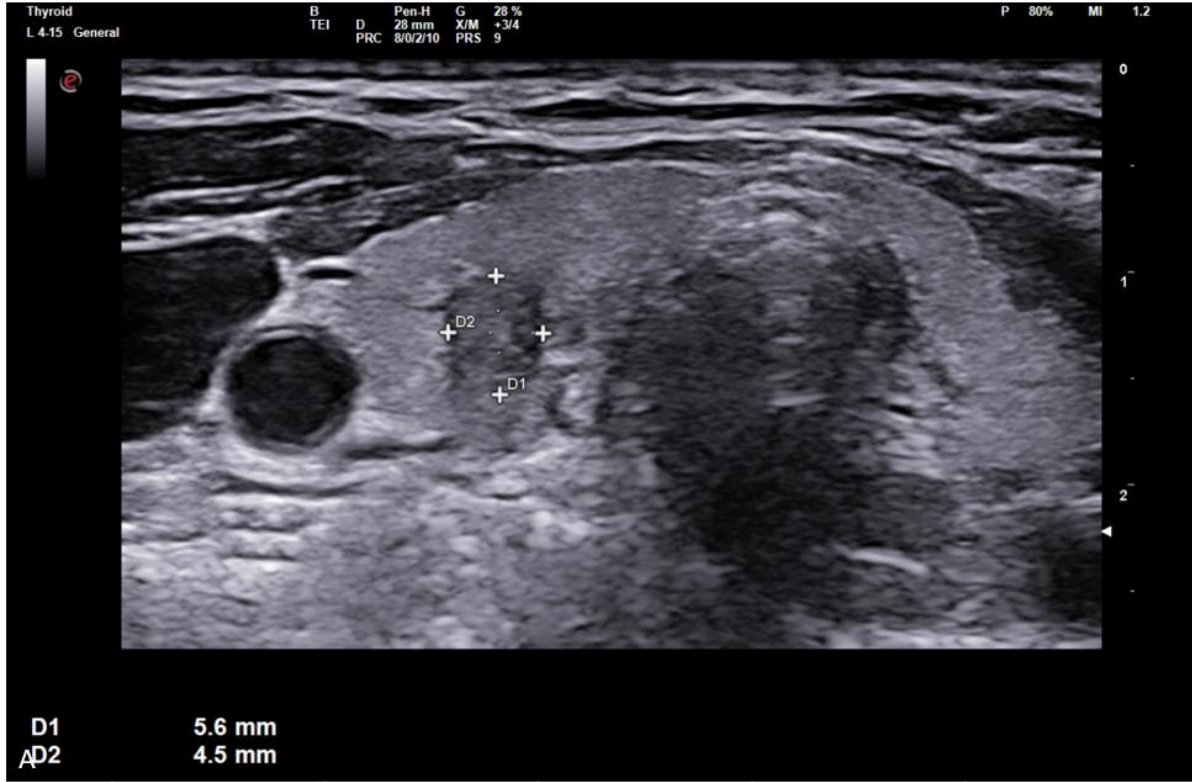
Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 24.1 , Q-pack pik değeri 27.2 ölçüldü.



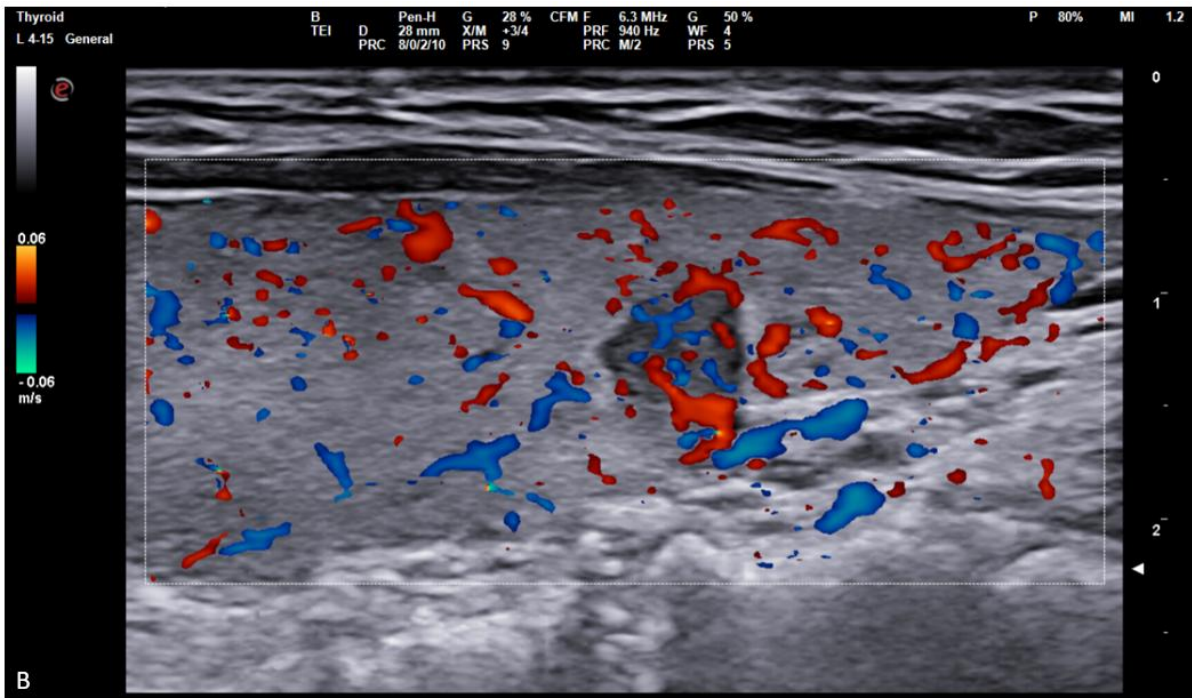
Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 6.5, Q-pack pik değeri 7.2 ölçüldü.

Olgu 3:

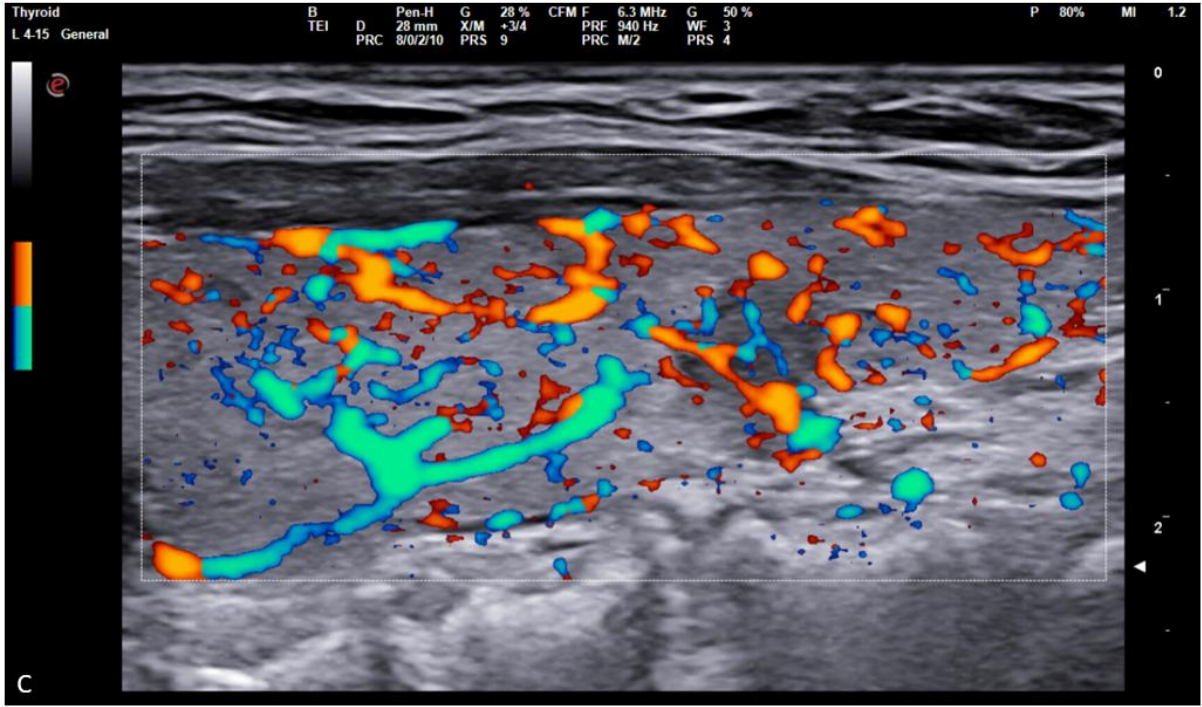
39 yaşında kadın hasta tiroid gland sağ yarımında 5,6x4,5 mm boyutunda, İİAB sonucu benign sitoloji ile uyumlu solid lezyon.



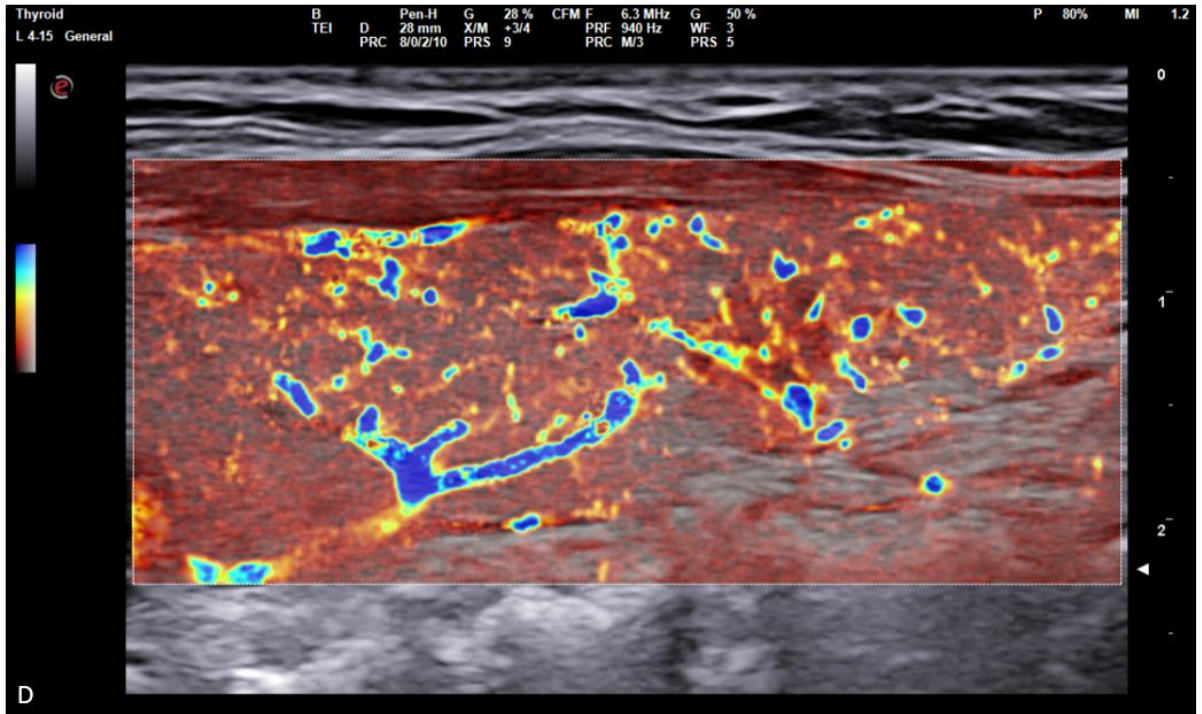
B-mod incelemede vertikal aksı daha uzun, düzensiz konturlu, makro kalsifikasyon içeren, hipoekoik, solid nodül. Tirads skoru TR 5 ile uyumlu bulgular.



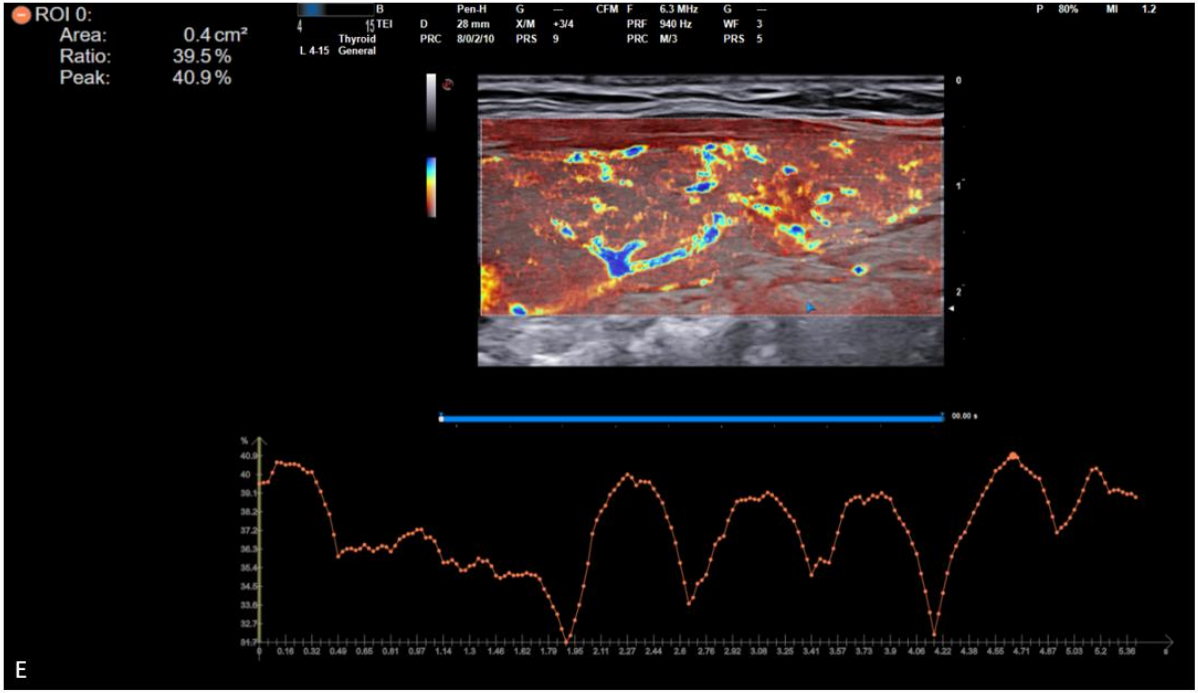
Renkli Doppler incelemesinde periferik ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



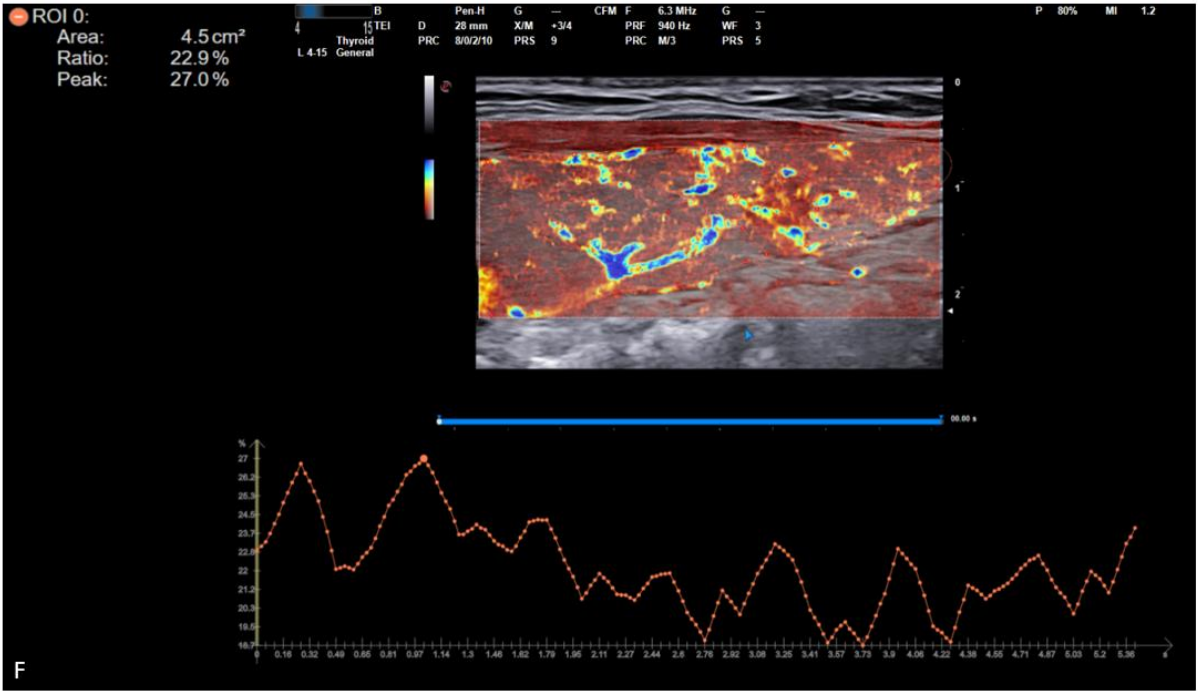
X flow Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)



Mikro V Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)

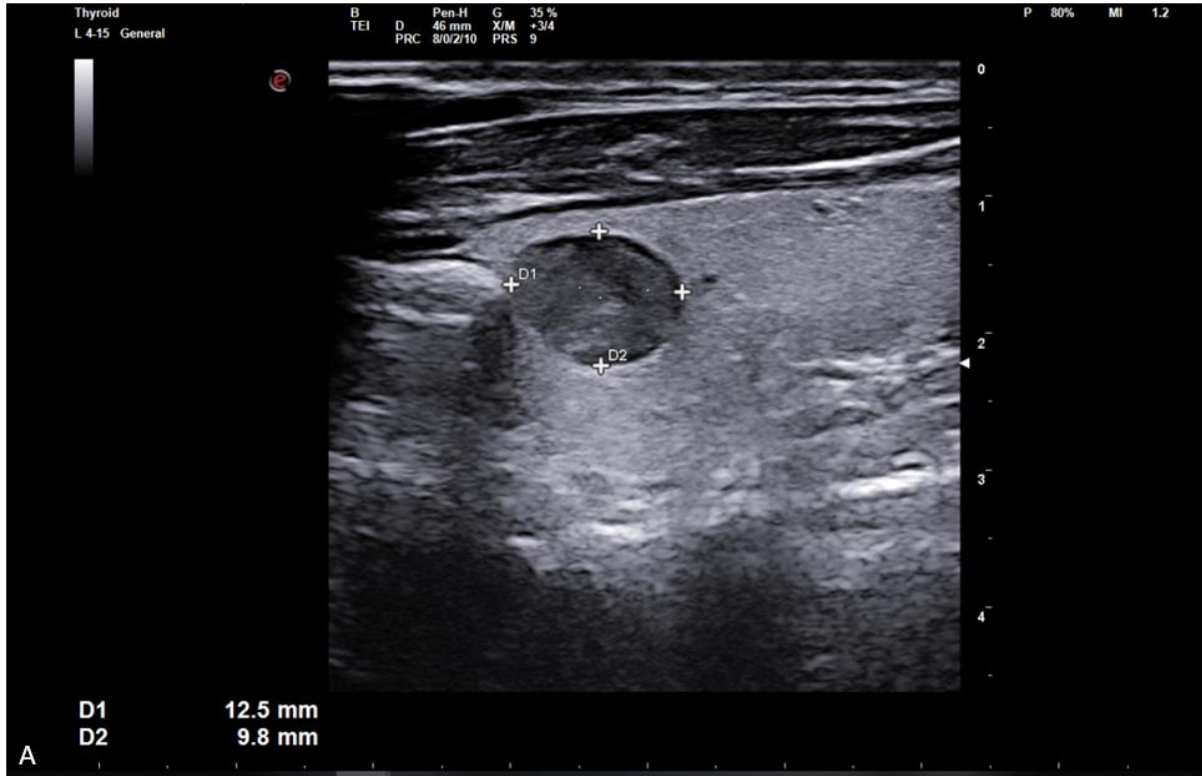


Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 39.5 , Q-pack pik değeri 40.9 ölçüldü.

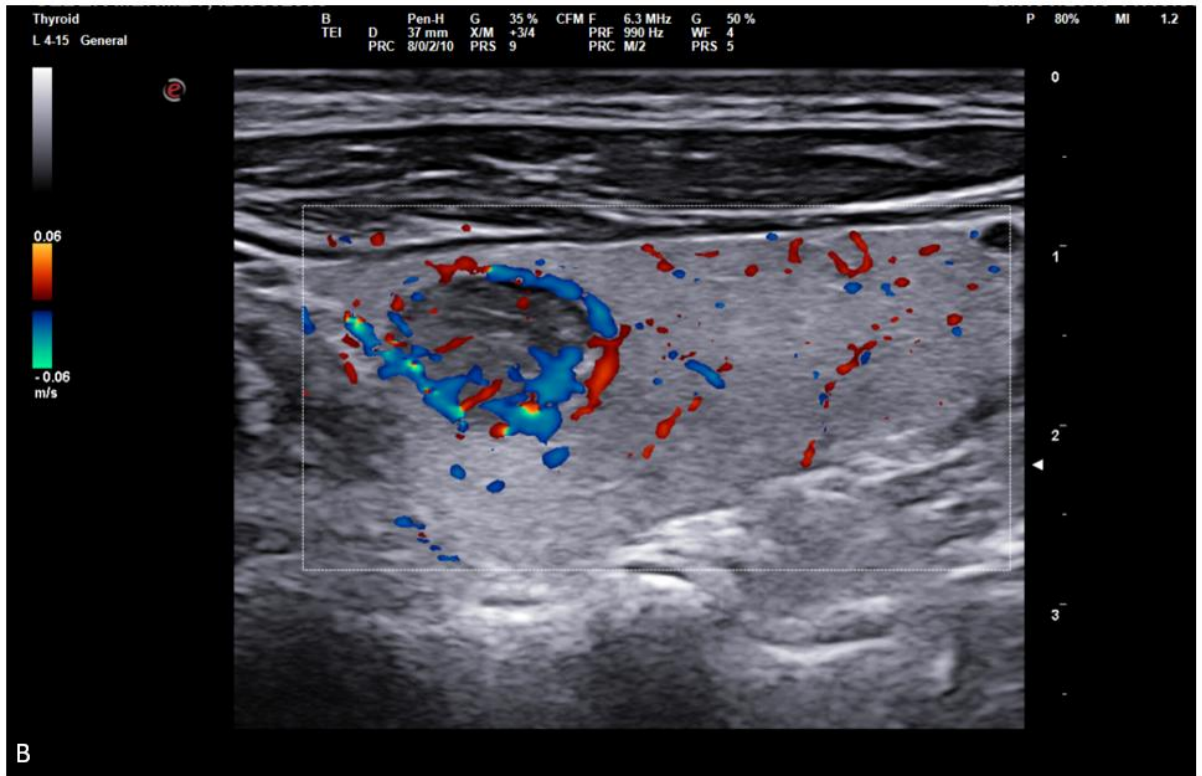


Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 22.9, Q-pack pik değeri 27 ölçüldü.

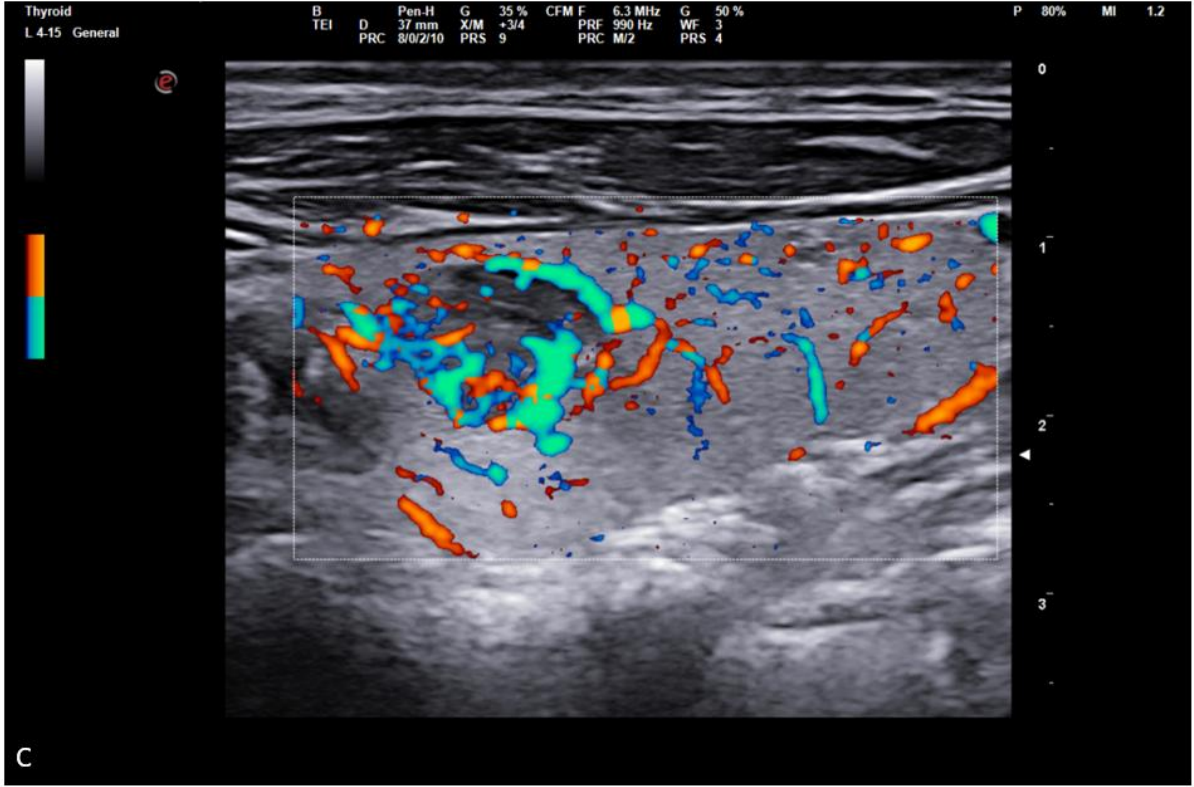
OLGU 4: 48 yaşında erkek hasta, tiroid gland sol yarımında 9,8x12,5 mm boyutunda İİAB sonucu papiller ca ile uyumlu gelen tiroid nodülü.



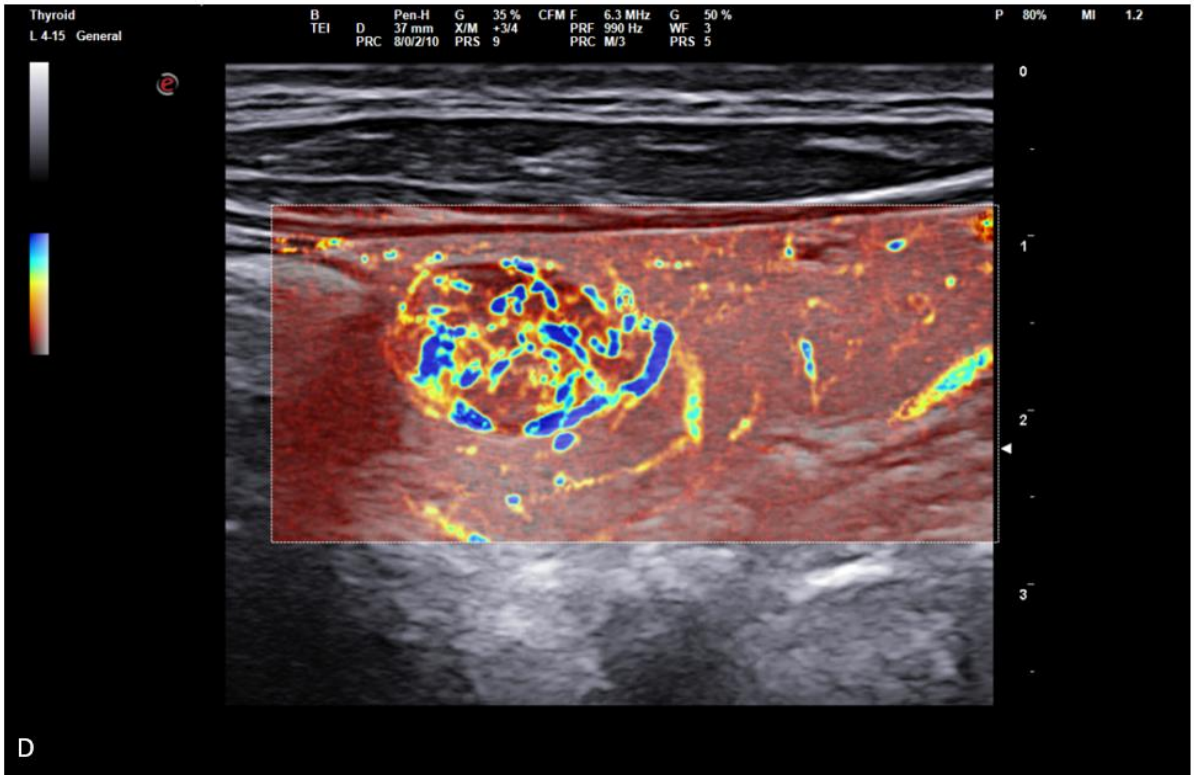
B-mod incelemede transvers aksı daha uzun, düzgün konturlu, mikro-makro kalsifikasyon içermeyen, hipoekoik, solid nodül. Tirads skoru TR 4 ile uyumlu bulgular.



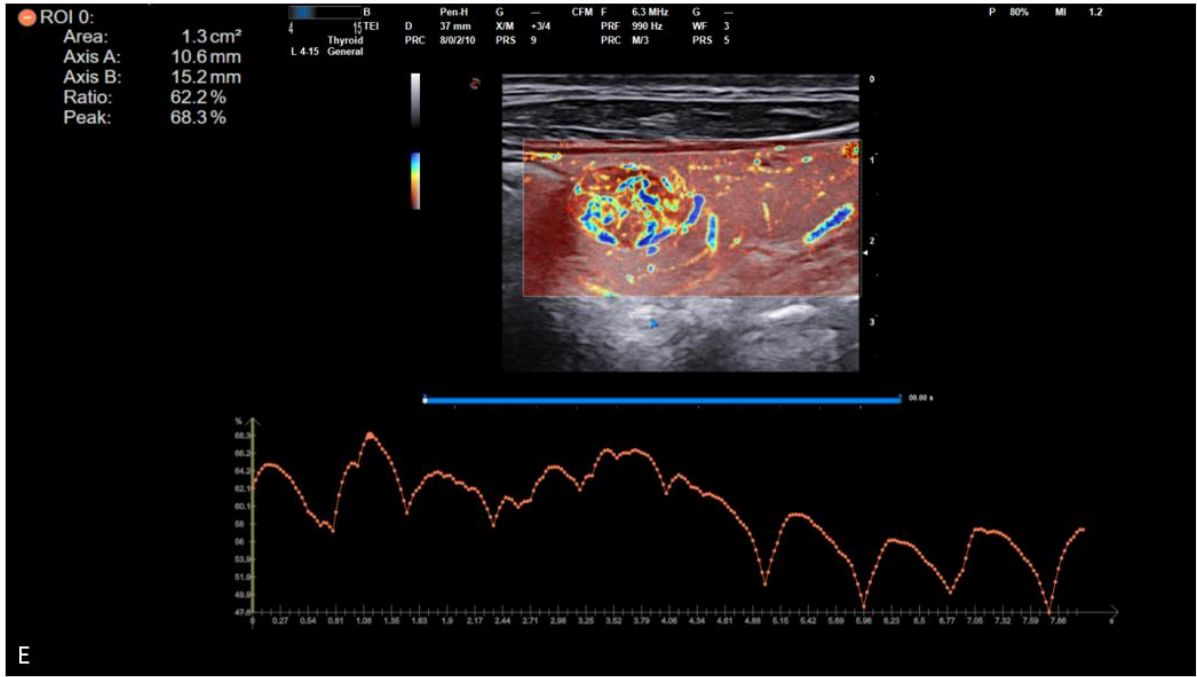
Renkli Doppler incelemesinde periferel ve orta düzeyde internal vaskülarite izlenmekte (skor 3)



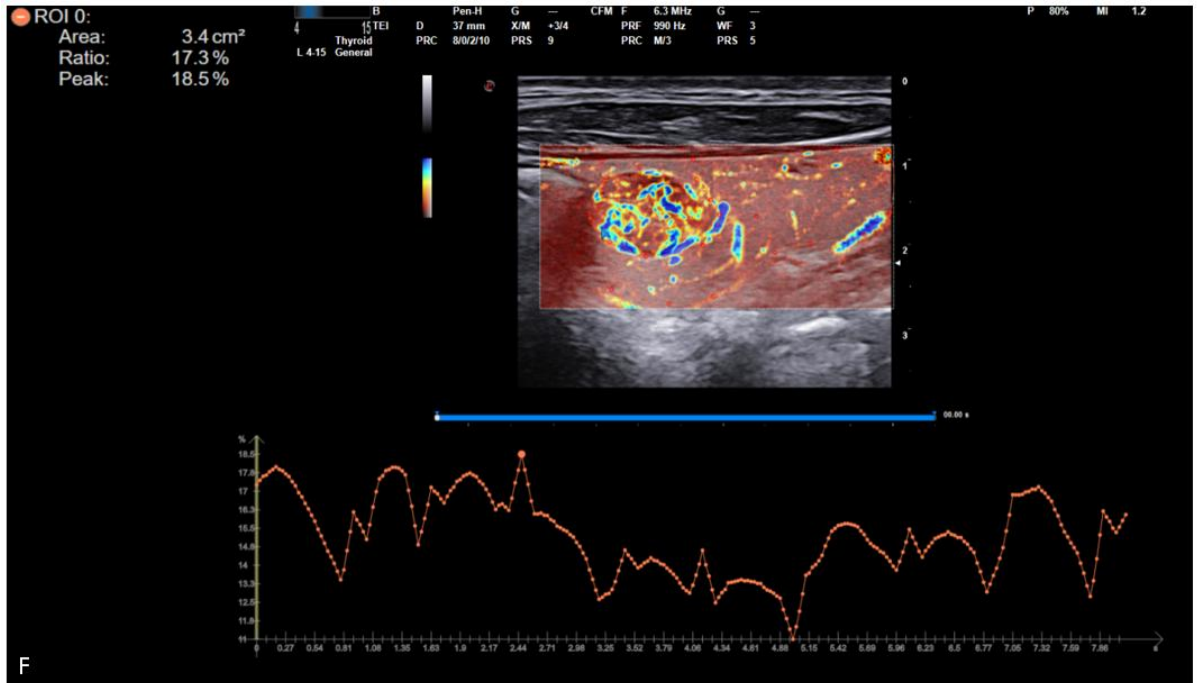
X-flow Doppler incelemesinde periferel ve orta düzeyde internal vaskülarite izlenmekte (skor 3)



Mikro V Doppler incelemesinde periferel ve yoğun internal vaskülarite izlenmekte (skor 4)

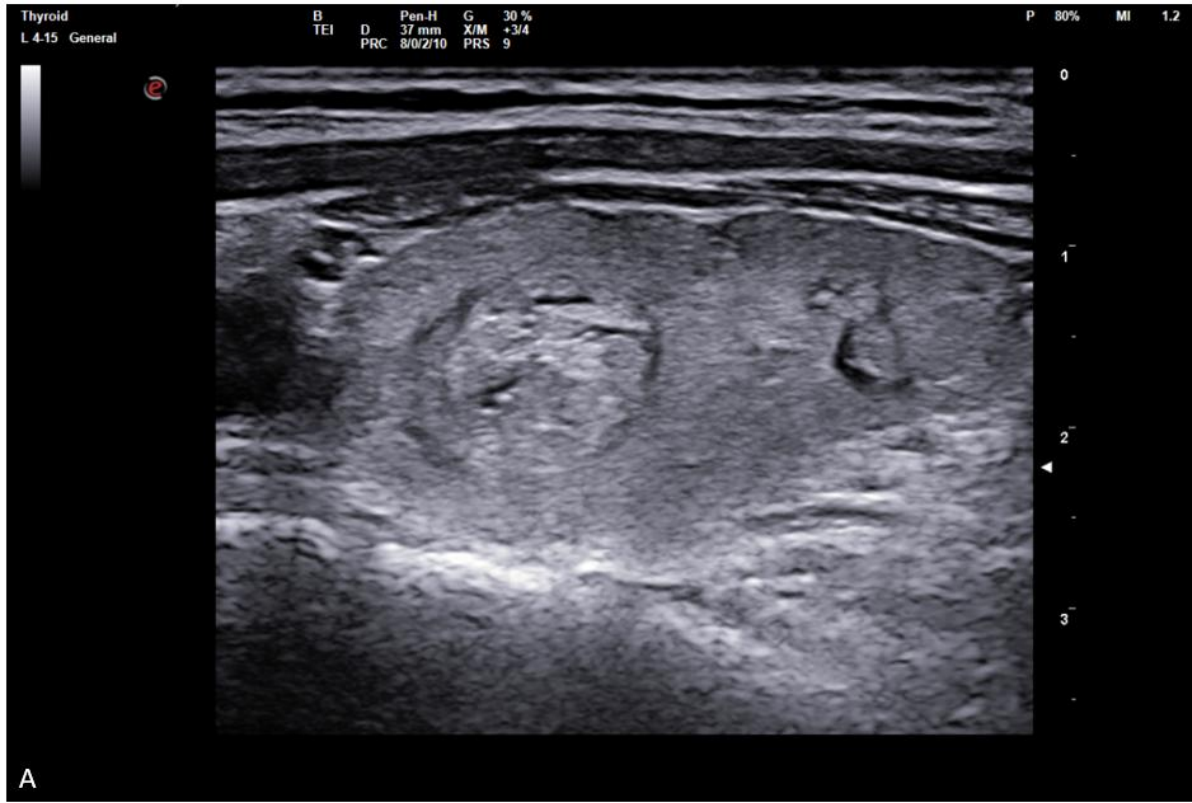


E Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 62.2 , Q-pack pik değeri 68.3 ölçüldü.

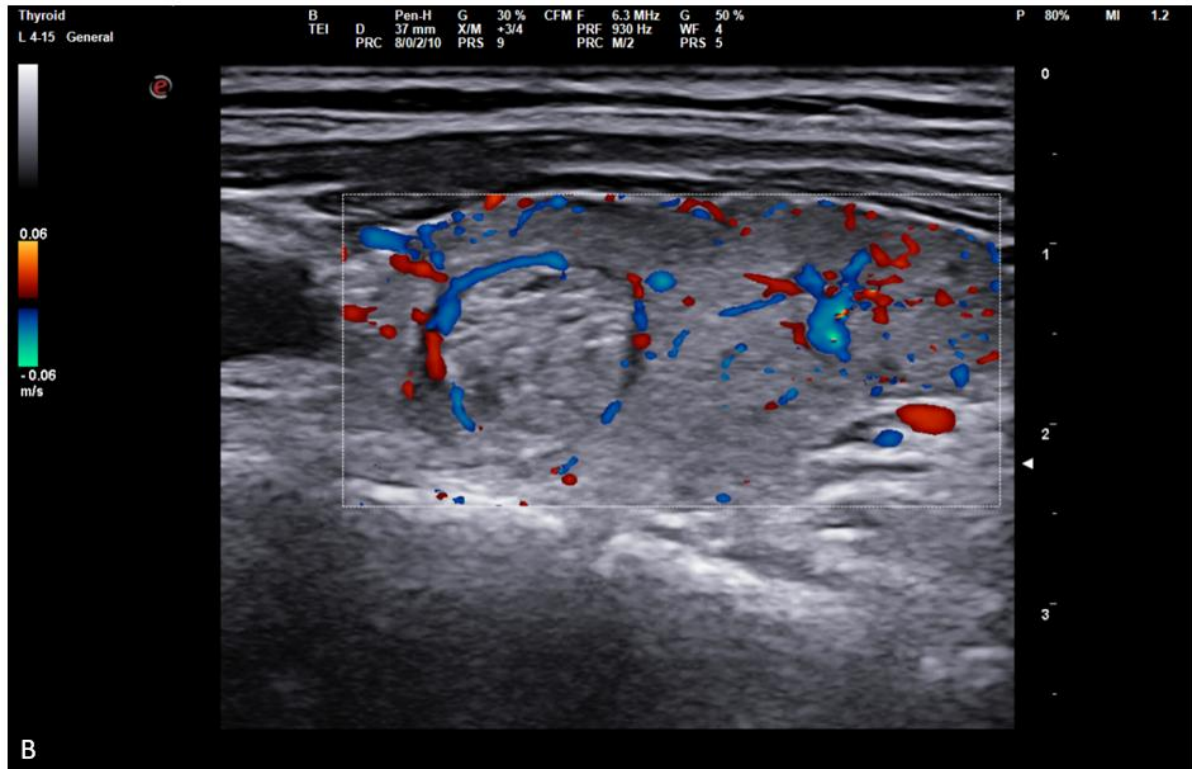


F Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 17.3, Q-pack pik değeri 18.5 ölçüldü.

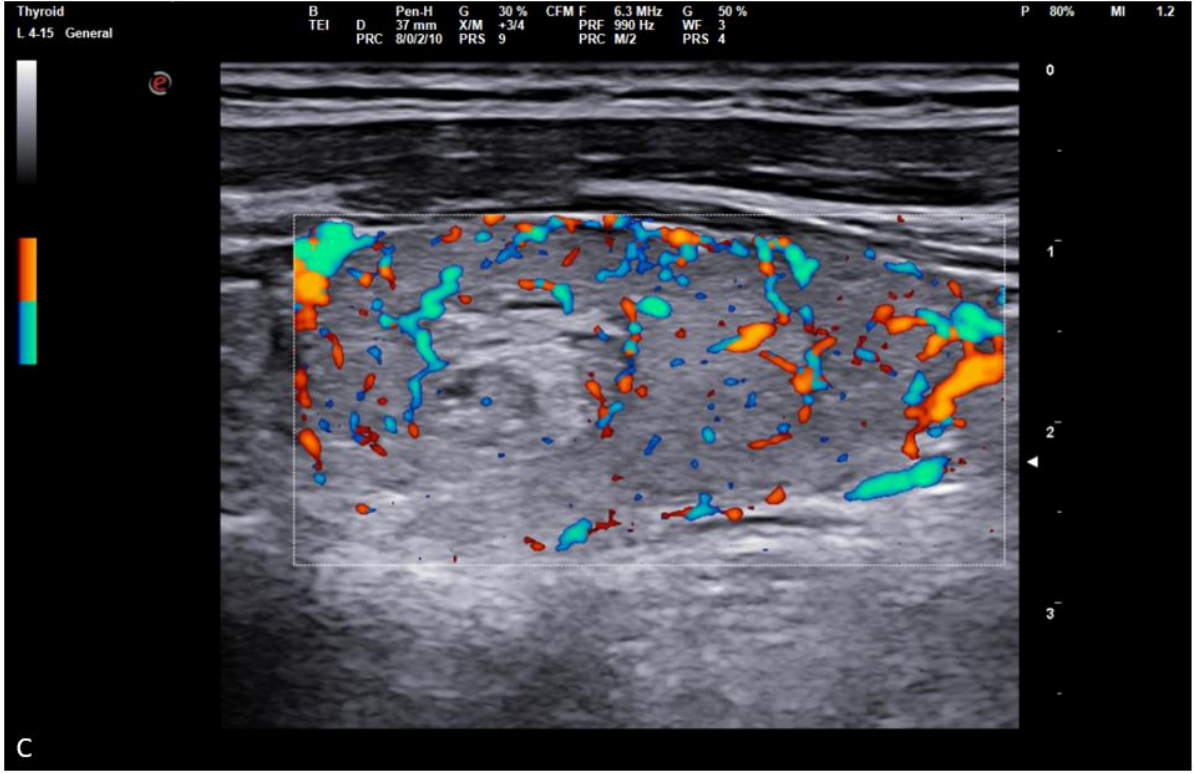
OLGU 5: 59 yaşında kadın hasta tiroid gland sol lobunda 11.7x10.4 mm boyutunda İİAB sonucu benign sitoloji ile uyumlu gelen tiroid nodülü.



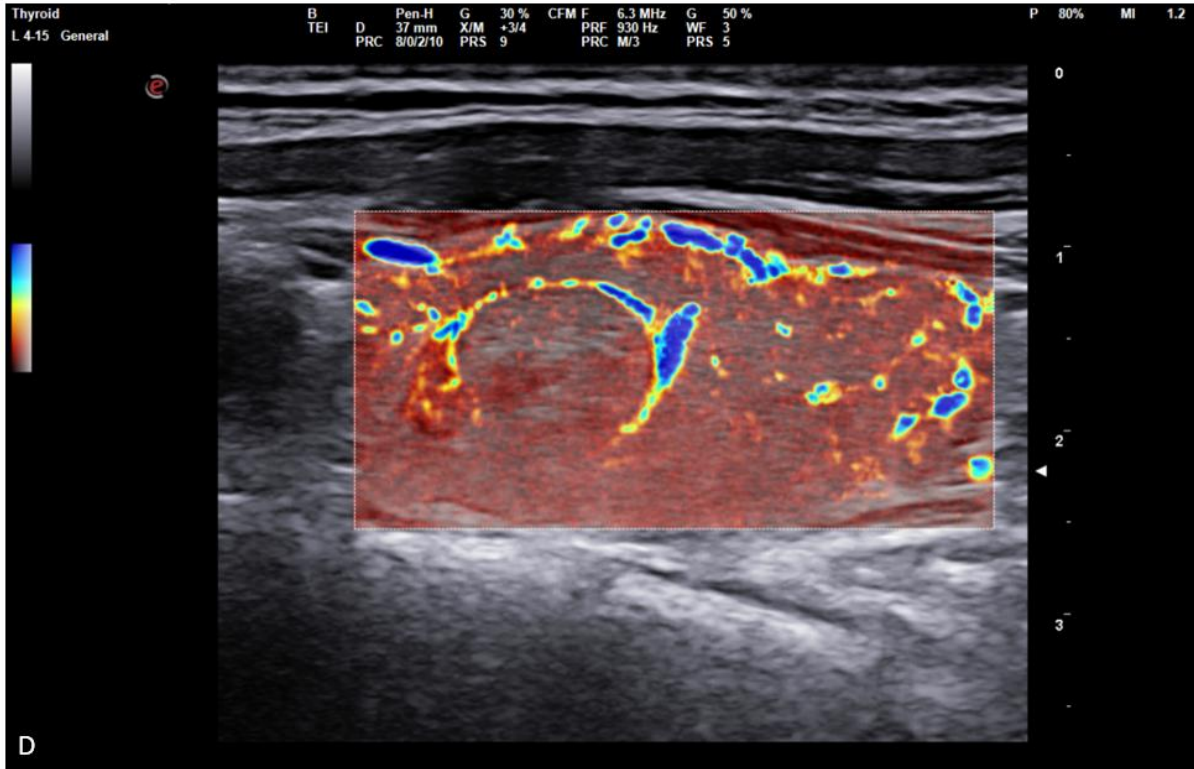
B-mod incelemede transvers aksı daha uzun, düzgün konturlu, mikro-makro kalsifikasyon içermeyen, hiperekoik, solid nodül. Tirads skoru TR 3 ile uyumlu bulgular.



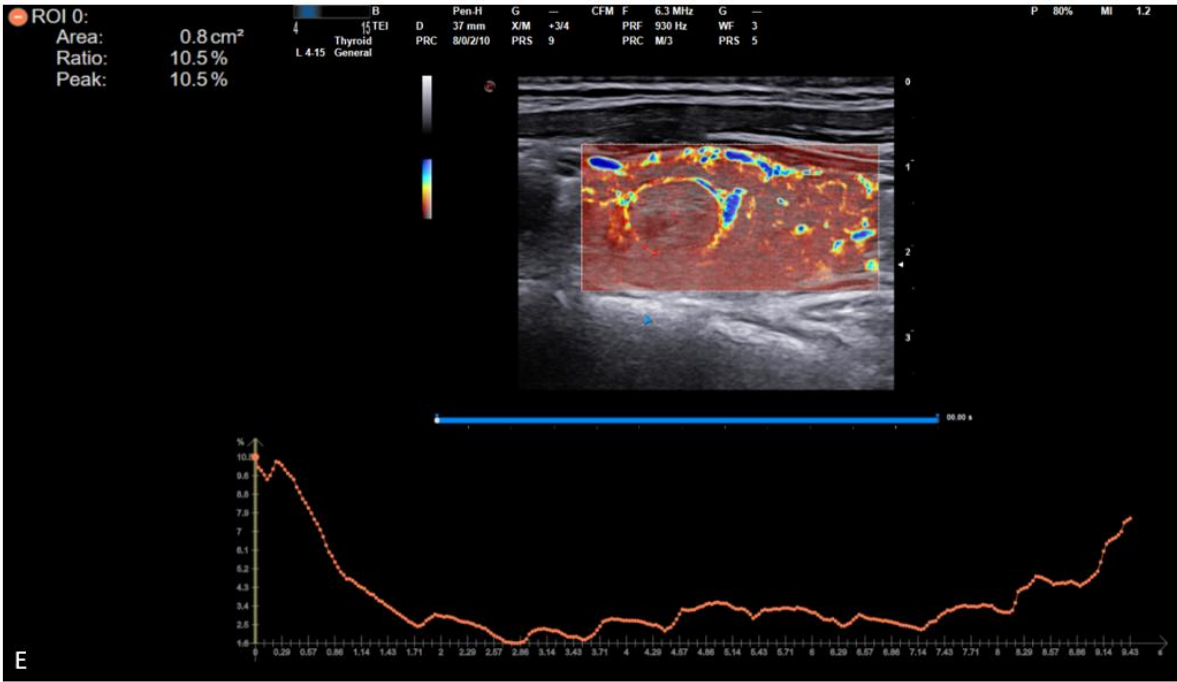
Renkli Doppler incelemesinde yalnızca periferel internal vaskülarite izlenmekte (skor 2)



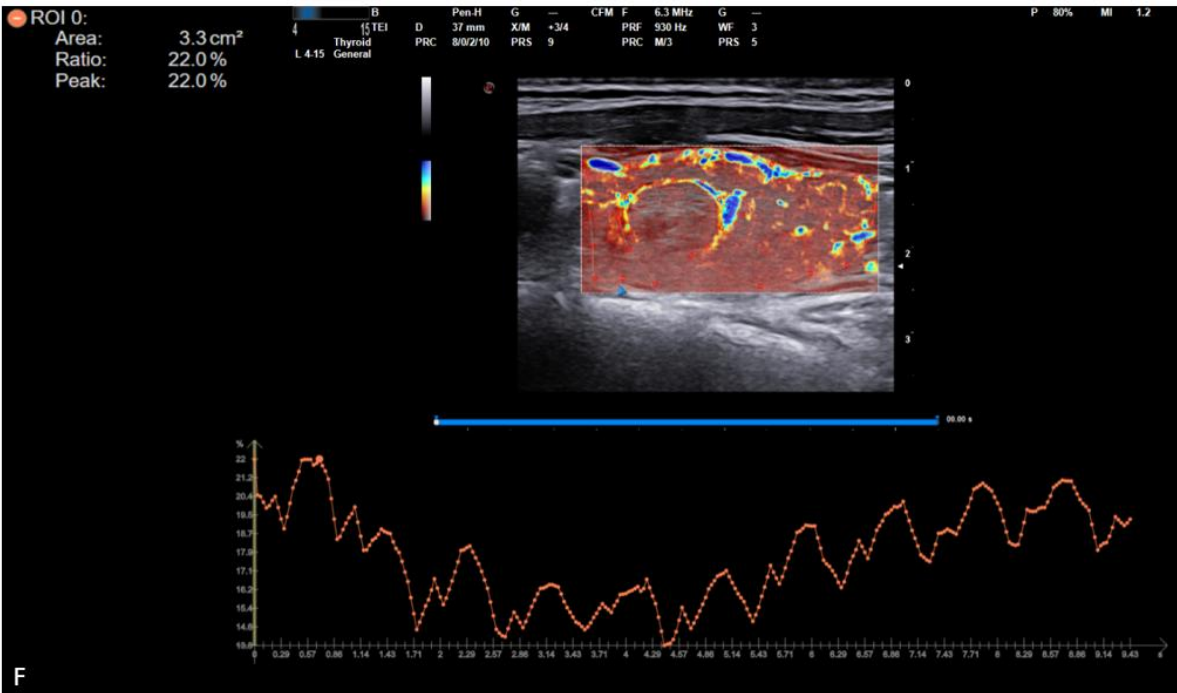
X-flow Doppler incelemesinde yalnızca periferel internal vaskülarite izlenmekte (skor 2)



Mikro V Doppler incelemesinde yalnızca periferel internal vaskülarite izlenmekte (skor 2)

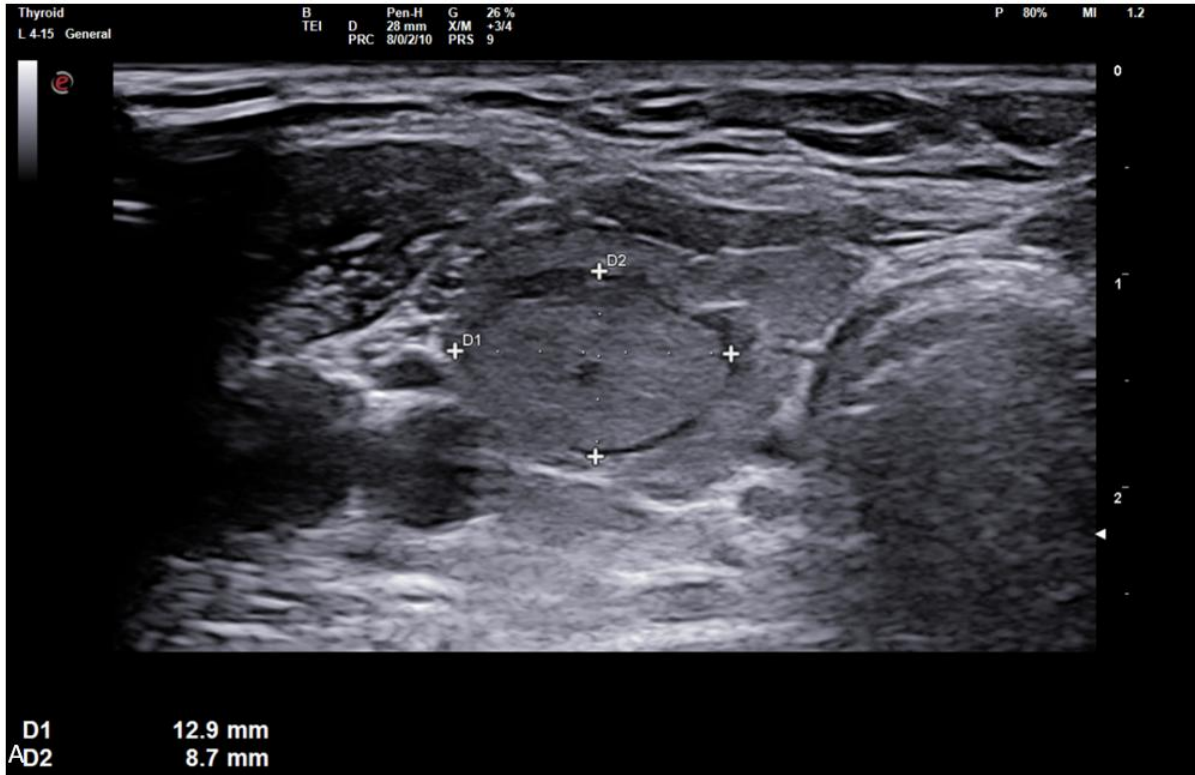


Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 10.5 , Q-pack pik değeri 10.5 ölçüldü.

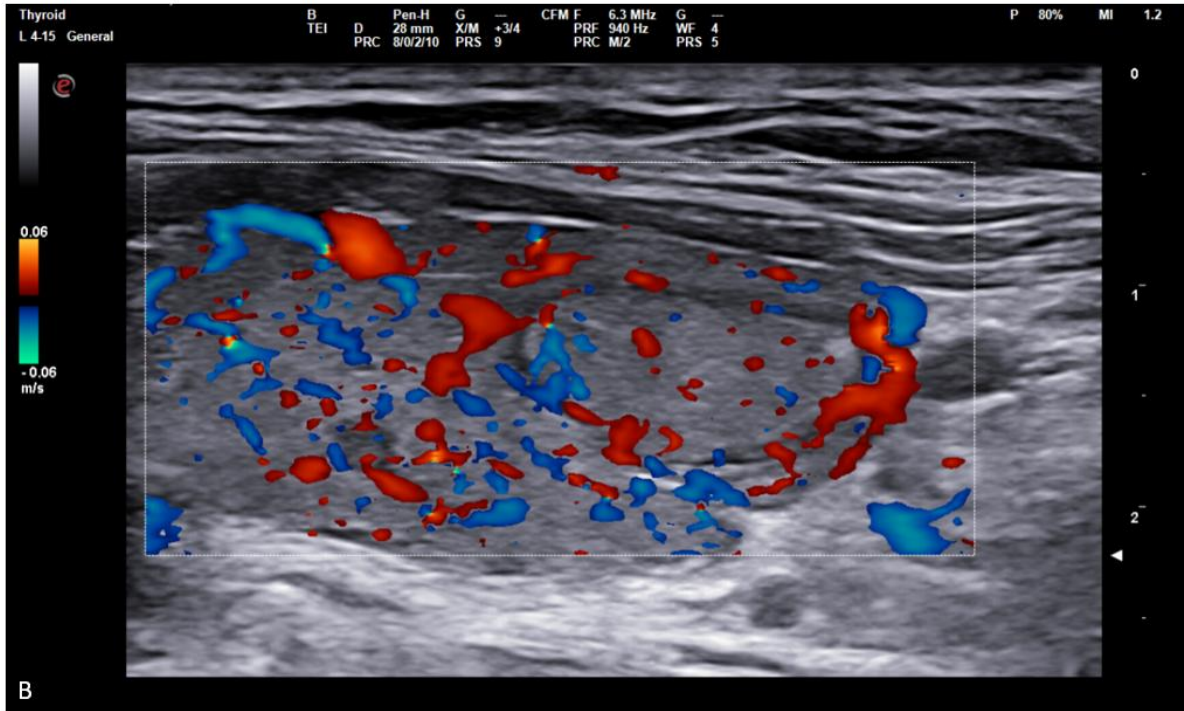


Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 22, Q-pack pik değeri 22 ölçüldü.

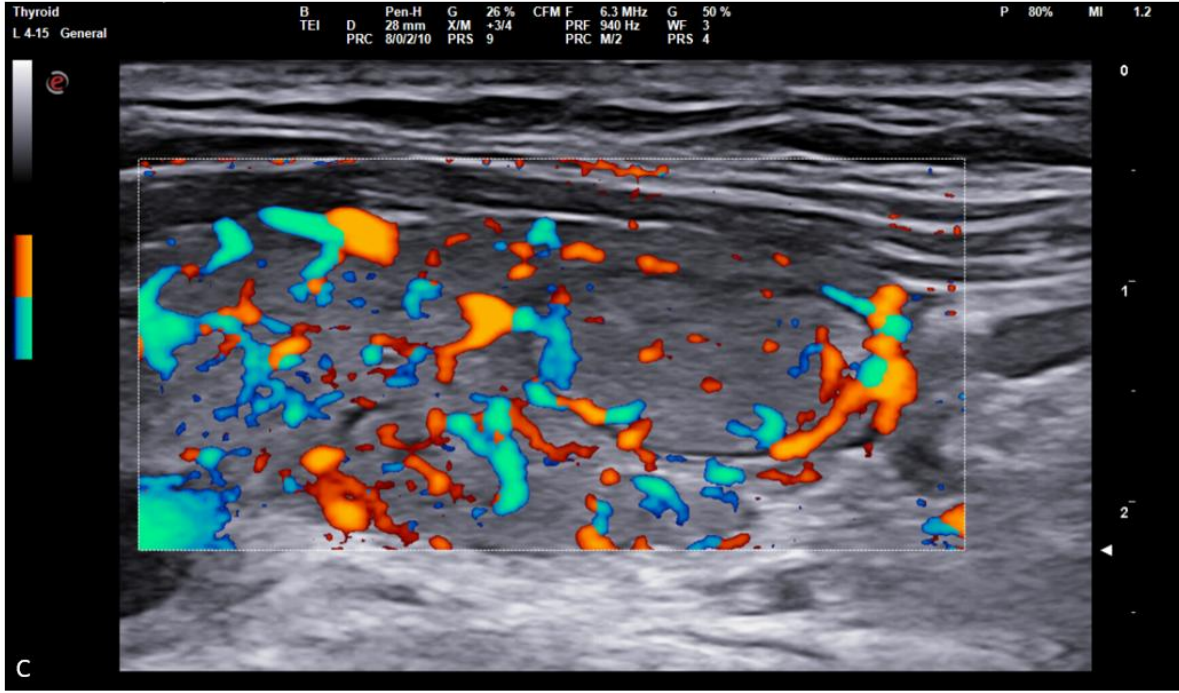
OLGU 6: 39 yaşında kadın hasta tiroid gland sağ lobunda 12.9x8.7 mm boyutunda İİAB sonucu benign sitoloji ile uyumlu gelen tiroid nodülü.



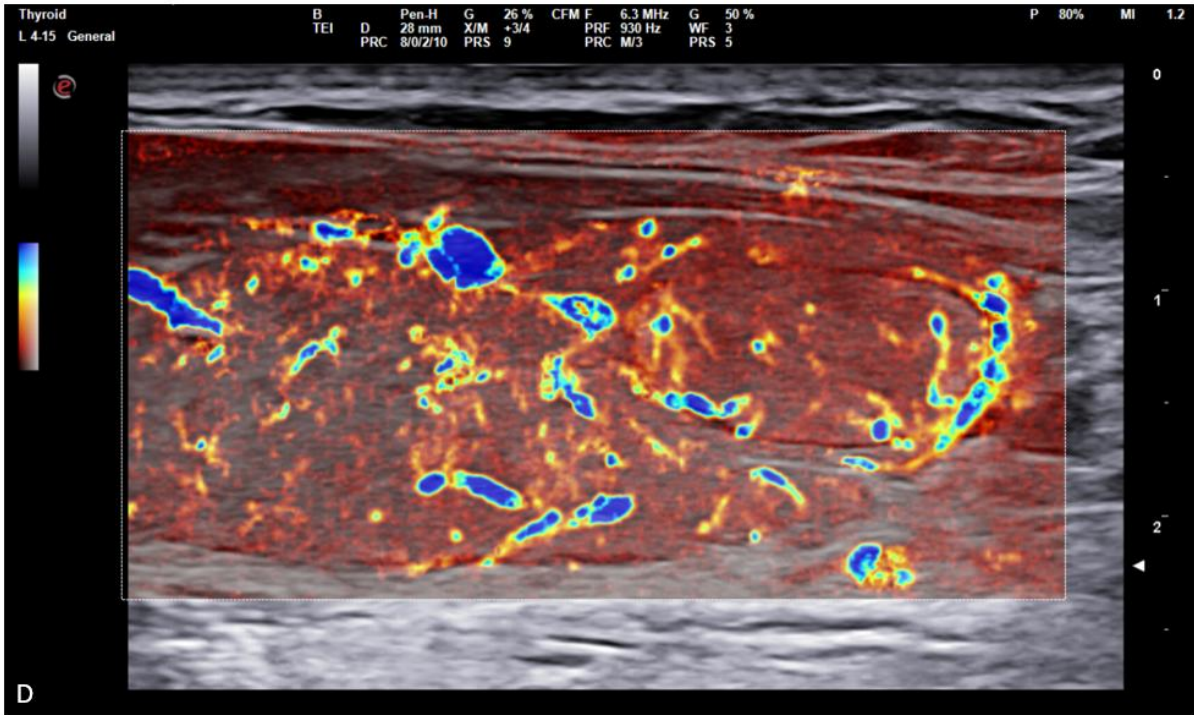
B-mod incelemede transvers aksı daha uzun, düzgün konturlu, mikro-makro kalsifikasyon içermeyen, izoekoik, solid nodül. Tirads skoru TR 3 ile uyumlu bulgular.



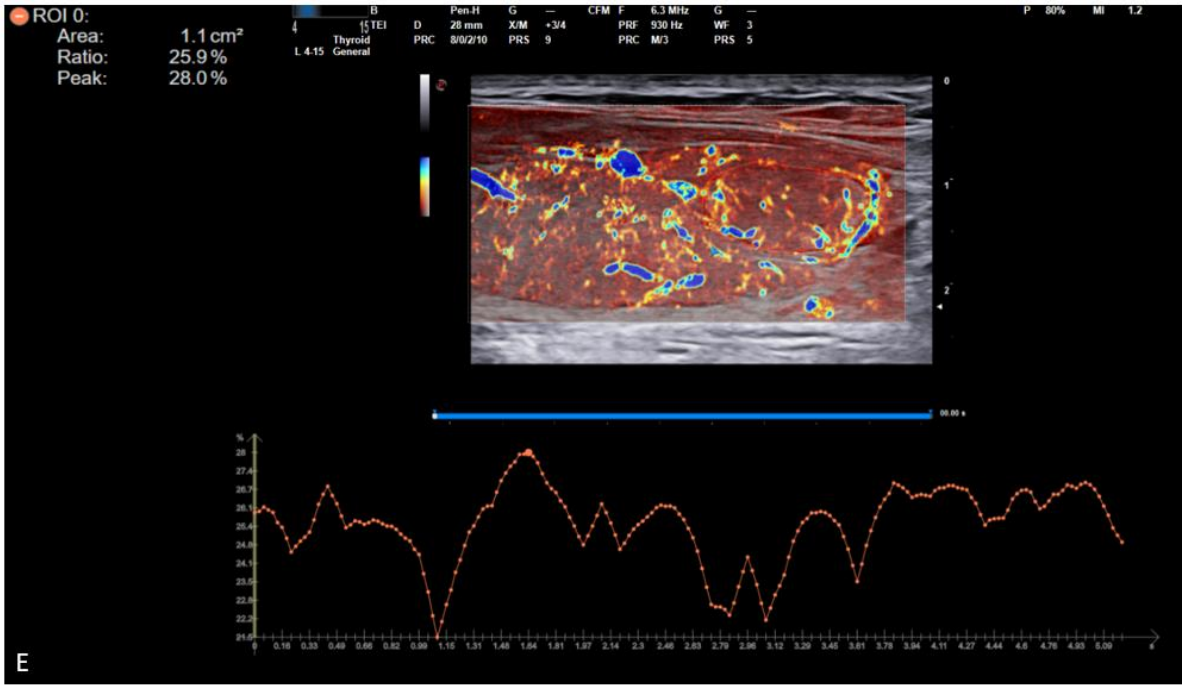
Renkli Doppler incelemesinde periferik ve orta düzeyde internal vaskülarite izlenmekte (skor 3)



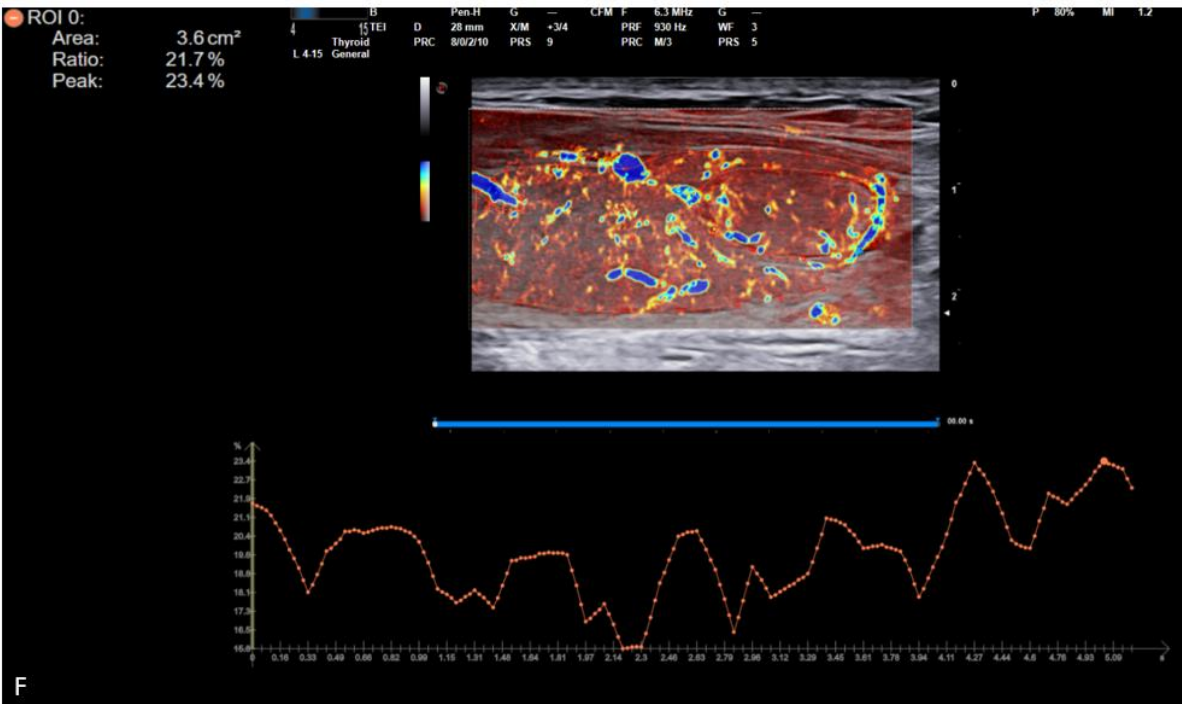
X-flow Doppler incelemesinde periferel ve orta düzeyde internal vaskülarite izlenmekte (skor 3)



Mikro V Doppler incelemesinde periferel ve orta düzeyde internal vaskülarite izlenmekte (skor 3)



Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül içerisindeki vaskülaritenin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Nodül Q-pack ortalama değeri 25.9 , Q-pack pik değeri 28 ölçüldü.



Q-pack uygulamasında trace ROI kullanılarak nodül dışında kalan tiroid parankiminin vaskülaritesinin kantitatif değerlerini gösteren zaman intensite eğrisi. Parankim Q-pack ortalama değeri 21.7, Q-pack pik değeri 23.4 ölçüldü.

5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri, en sık görülen endokrin malignitedir ve son yıllarda morbiditesi gittikçe artmaktadır. USG teknolojilerinin gelişmesi ile tiroid nodülü saptama oranı da artmıştır (121; 122; 123). 18-65 yaş arası bireylerin% 33'ünde ve 65 yaş üstü bireylerin % 50'sinde tiroid nodülü görülmektedir (124). Benign histopatolojideki tiroid nodülleri uzun süre malign dönüşüm göstermeden kalırlar. Bu nedenle sonografik olarak saptanan nodüllerin benign ya da malign karakterde olduğunu ortaya koymak önem arz etmektedir. Tiroid kanserleri genel olarak iyi prognoz ve yavaş büyüme gösterebilirler de malign tiroid nodüllerinde kapsül dışına büyüme, lenf nodu ile uzak organ metastazı görülmektedir (46). Gri skala incelemede solid nodülde kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon varlığı, belirgin hipoekoik olma, hipoekoik haloda kesinti olması ve vertikal uzunluğun horizontal akstan fazla oluşu malignite lehine bulgu olarak değerlendirilmektedir. Malign nodüller, benign nodüllere kıyasla daha yüksek metabolik aktivite gösterirler ve çok sayıda düzensiz, tortüöz görünümde, nodülün hem santralinden hem de periferinden nodüle penetre olan anarşik yapıda mikro damarlara sahiptirler. Neovasküler damarlar mikro yapıda olan ve çok küçük boyutlu olan yavaş akıma sahip damar yapılarıdır (125). Malign hücreler VEGF gibi anjiogenetik faktörler salgırlar ve endotel hücre reseptörlerine bağlanarak düzensiz şekilli neovasküler damar gelişimini uyarırlar. Bu nedenle düzensiz anjiogenezin radyolojik görüntüleme metodları ile gözler önüne serilmesinin malign nodüllerin saptanma oranını arttırabileceğini düşünüyöruz. Güncel çalışmalarda nodül içerisinde santral kanlanma ya da anarşik kanlanma varlığı malign nodüllerde daha çok görüldüğü bildirilmektedir (126). Nodül içerisindeki akımı gösterebilmek için literatürde geleneksel Doppler metodları ile birçok çalışma yapılmıştır (86; 92). İzole bir kriter olarak Doppler USG'de nodül içerisinde noktasal kanlanma alanı saptanması ya da nodül santralinin hipervasküler olması baz alındığında malign nodül saptama açısından anlamlı bulunmuştur (127). Ancak ne yazık ki literatürdeki birçok çalışmada da klasik Doppler USG ile nodül içerisinde saptanan akımın benign- malign karakterdeki nodülü ayırt etmede yetersiz olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (45). USG ve klasik Doppler USG malign nodülleri benign nodüllerden ayırmada faydalı ek bilgiler sağlasa da; Amerikan Tiroid Derneği Kılavuzlarına da tüm malign nodülleri tespit etmek için tek bir ultrasonografik yöntem veya yöntem kombinasyonunun bulunmadığını ve etkili bir şekilde sensitif veya spesifik olmadığını bildirmiştir (128). Frates ve ark. Geleneksel Doppler USG metodlarının

malig nodülleri benign nodüllerden ayırmadaki katkısının kısıtlı olduğunu ve Doppler bulgularına bakılarak malign nodüllere güvenilir bir şekilde tanı koyulamayacağını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalarına dahil ettikleri renkli Doppler’de hipervasküler olarak izlenen nodüllerden yarısından fazlasının benign sitolojide geldiğini ve hipovasküler karakterde izlenen nodüllerin %10’unun ise malign sitolojide olduğunu bildirmişlerdir (92). Bu belki de nodül içerisindeki akımı saptayan klasik spektral Doppler incelemenin düzensiz şekilli neovasküler damarları seçememesi nedeniyle olabilir. Yani bir bakıma klasik modaliteler hipervasküler nodülleri yakayabilse de küçük yapıdaki düzensiz damarların distorsiyone görüntüsünü ortaya koyamıyor. Rago ve ark. yaptıkları çalışmada renkli Doppler ile benign ve malign nodüller arasında kanlanma paterni açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir (45).

Konvensiyonel Doppler metodları büyük ve orta çaptaki damarların hızlı akımını ölçmektedirler. Klasik metodlar mikrovasküler damarların yavaş akımını artefakt olarak görmektedir ve kullandıkları duvar filtresi ile çok küçük damarların yavaş akımını silerler (108; 129; 130). Neovasküler düzensiz damarlanma çok küçük mikro boyuttadır ve klasik Doppler metodları ile görüntülenememektedir. Bu düzensiz damarlanmanın gösterilmesi nodüllerde malign-benign ayrımı yapılmasında ek katkı sağlayabilir ve Doppler metodlarının sensitivitesini artırabilir. MicroV Doppler görüntüleme son yıllarda geliştirilen yeni bir Doppler USG tekniği olup küçük damarların akımını yüksek çerçeve hızı kullanan algoritması sayesinde gözler önüne sermektedir, böylelikle mikrovasküler akım dokunun solunuma bağlı ortaya çıkan mekanik hareketinden ayırt edilebilmektedir (15). MicroV Doppler yüksek sensitivite ve uzaysal çözünürlük sağlayarak aslında klasik modaliteler ile göremediğimiz akımı ortaya koyar.

Literatürde yüksek çerçeve hızı kullanan mikrodamarların yavaş akımını gözler önüne seren yeni Doppler USG teknikleri ile tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımını yapmaya çalışan güncel çalışmalar mevcuttur (131). Cappelli ve ark. (131) mikrovasküler yapıları gösteren yüksek çerçeve hızı kullanan Doppler tekniği ile perinodüler ve intranodüler mikrovasküler akım klasik Doppler metodlarına kıyasla daha detaylı gösterildiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada yeni geliştirilen Doppler metodları ile kanser dokusu içerisindeki mikrovasküler damarlanma sayısı ve şekli daha doğru bir şekilde izlenmektedir (132). Yine Machado ve ark. (129) yaptıkları çalışmada yüksek çerçeve hızı kullanan ve mikrodamar yapılarını gösterebilen bu Doppler tekniklerinin tiroid nodülleri içerisindeki ve çevresindeki kanlanmayı geleneksel Doppler metodlarına kıyasla daha doğrulukla gösterebilmektedir.

Bizim çalışmamızda da mikrovasküler damarları ve nodül içerisindeki akımı mikro V Doppler metodu renkli ve X-flow Doppler metodlarına kıyasla daha iyi gösterdi. Ayrıca Doppler USG türlerinin benign ve malign bulguları saptamadaki üstünlükleri incelendiğinde, MikroV Dopplerin, X-flow ve renkli Dopplerden anlamlı şekilde üstün olduğu (sırasıyla, $p=0.037$ ve $p=0.042$) saptandı. Kong ve ark. (133) intranodular vaskülarite artışının malign tiroid nodülleri için anlamlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Nodül içerisinde artmış kanlanmanın maligniteyi gösterip göstermediği henüz bir tartışma konusu olduğu bilinse de nodül içerisinde kanlanmanın takipler ile gittikçe artması yeni kapiller damar gelişmesi malignite lehine bir bulgudur (134) .

Bu yeni gelişen intranodüler düzensiz mikrovasküler yapılar öyle küçük ve yavaş akıma sahiptirler ki dallanma özellikleri ancak yüksek çerçeve hızlı Doppler teknikleri ile gözler önüne serilebilir. Power Dopplerin uzaysal rezolüsyonun düşük olması nedeniyle nodül içerisinde penetre olan birçok düzensiz mikrovasküler damar sanki periferik yerleşimliymiş gibi izlenmektedir (131). Capelli ve ark. (131) yaptıkları çalışmada Nodül içerisinde düzensiz şekilli ve daha fazla damarın izlenmesi malignite lehine anlamlı bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada alternatif Doppler metodlarının USG'ye eklenmesiyle malign ve benign tiroid nodülünü ayırt etme sensitivitesini değiştirmezken, spesifitesini artmaktadır. Ayrıca yine aynı çalışmada geleneksel Doppler metodları ile elde edilen veri ile nodül kanlanmasının malign-benign ayrımında ek katkısı olmadığı bilindiği ancak alternatif Doppler tekniği ile elde edilen artmış nodül içi düzensiz akımın malign tiroid nodülü lehine anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle alternatif Doppler metodu ile belirgin vaskülaritesi olmayan indeterminate gri skala USG bulguları olan tiroid nodüllerinin ince iğne biyopsi yapılması yerine takip edilmesinin spesifiteyi arttıracaklarını savunmuşlardır (135). Yine literatürde geleneksel Doppler USG metodlarının malign ve benign tiroid nodüllerini ayırt edebilecek derecede veri sağlayamadığı birçok çalışmada da bildirilmiştir (136; 137; 138).

Bizim çalışmamızın hasta sayısının kısıtlı olması ve sonuçların histopatolojiye göre değil de İİAB sonuçlarına göre değerlendirilmiş olması gibi limitasyonları olsa da hem bizim çalışmamızda hemde yukarıda bahsettiğimiz literatür örneklerinde mikro V Doppler USG tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında faydalı bir metod olarak değerlendirilmiştir. Normalde geleneksel Doppler metodları ile göremediğimiz yavaş akımın, mikrovasküler damar yapısının ve dağılımının demontre edilebilmesi nedeniyle mikroV Doppler USG bu

konuda umut vaad etmektedir. Yaygın kullanıma girmesi için daha ileri ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Qpack teknolojisi Doppler incelemelerde ve kontrastlı ultrasonografi incelemelerinde kullanılabilen yeni geliştirilmiş bir yazılımdır. Qpack yazılımı, Doppler inceleme sırasında vaskülaritesini değerlendirmek istediğimiz alana ROI çizmemizi ve bu alandaki renk kodlamalarını hesaplayarak ROI içinde kalan alanın vaskülaritesi hakkında kantitatif sonuçlar elde etmemizi sağlar. Bunu x ekseninde zaman y ekseninde intensite eğrisi olarak grafik halinde bize sunar. Biz çalışmamızda Q-pack uygulamasını, mikro V Doppler USG içerisinde kullanarak daha küçük çaplı ve yavaş akımlı vasküler yapılarında kodlanarak hesaplanmasını sağlamış olduk.

Bildiğimiz kadarıyla Q-pack uygulaması kullanılarak tiroid nodülleri hakkında bilgi veren, şimdiye kadar yapılmış hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda tiroid nodülünü ve eş zamanlı olarak görüntüleme alanındaki tiroid parankimini ROI içine alarak Q-pack ile vaskülaritesini hesaplattık. Tiroid nodülünün vaskülaritesinin içinde bulunduğu tiroid parankiminin vaskülaritesiyle doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olabileceğini öngördük. Aynı zamanda çalışmamızı, organların vaskülaritesinde patolojiler oluşturabilecek sistemik veya lokal hastalıkların sonuçlarımızı etkilememesi adına nodül ve parankim vaskülaritelerini birbirlerine oranlayarak yaptık. Ayrıca hem nodül için hem de tiroid parankimi için zaman intensite eğrisindeki pik değer ve ortalama değerleri ayrı ayrı oranlayarak istatistiksel analizini yaptık. Çalışmamızda Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranı kullanılarak benign ve malign nodüller için 1.56 değeri cut-off olarak belirlendi. Belirlenen bu cut-off değeri için eğri altında kalan alan 0.771 (0.683 – 0.844) olarak hesaplandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Belirlenen cut-off değerine göre, Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri oranının duyarlılığı %77.78 (57.7 – 91.4), özgüllüğü %87.64 (79 – 93.7), pozitif tahmin değeri %65.6 (51.4 – 77.5) ve negatif tahmin değeri %92.9 (86.5 – 96.4) olarak hesaplandı.

Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranı kullanılarak benign ve malign tiroid nodülleri için 1.74 değeri cut-off olarak belirlendi. Belirlenen bu cut-off değeri için eğri altında kalan alan 0.776 (0.689 – 0.848) olarak hesaplandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Belirlenen cut-off değerine göre, Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranının duyarlılığı %77.78 (57.7 – 91.4), özgüllüğü %87.64 (79 – 93.7), pozitif tahmin değeri %65.6 (51.4 – 77.5) ve negatif tahmin değeri %92.9 (86.5 – 96.4) olarak

hesaplandı. Tanı performansları ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar neticesinde Nodül/Parankim Qpack ortalama değerleri ve Nodül/Parankim Qpack pik değerleri oranlarının tiroid nodüllerinde benign ve malign bulgularının ayırt edilmesi ve saptanması için önemli bulgular oldukları, tanı performansları arasında fark olmadığından da herhangi birinin tek başına kullanılmasının yeterli olacağı saptandı. Bununla birlikte çalışmamızın; Q-pack uygulaması ile yapılan ilk çalışmalardan olup literatürde yeterli çalışma bulunmaması, incelediğimiz hasta sayısının kısıtlı oluşu, sadece solid veya büyük oranda solid nodülleri değerlendirmiş olmamız ve sonuçlarımızı histolojik sonuçlar değilde İİAB sitoloji sonuçlarına göre değerlendirmiş olmamız gibi bazı limitasyonları bulunmaktadır. Sonuç olarak Q-pack uygulaması bu alanda yeni bir teknoloji olup noninvaziv ve radyasyon içermeyen güvenli bir yazılımdır. USG muayenesi sırasında kolayca yapılabilir ve bizim çalışmamızda tiroid nodüllerinin malignite riskiniöngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu alanda ortak bir konsensus ve dil oluşturmak adına daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak mikroV Doppler USG; yavaş kan akımını, mikrovasküler damar yapısını ve dağılımını demonstre edebilmesi nedeniyle, Q-pack uygulaması ise vaskülarite hakkında kantitatif değerler elde etmemizi sağlamasıyla, malign tiroid nodüllerini saptamada umut vaad etmektedir.

KAYNAKÇA

1. PARSA, Alan A. ve GHARIB, Hossein. Epidemiology of Thyroid Nodules. In: Thyroid Nodules. Humana Press, Cham, 2018. p. 1-11.
2. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ve 2006/07/13., 91(9):3411-7. Epub.
3. HAYMART, Megan R. ve ESFANDIARI, Nazanene H. Incidence and Epidemiology. In: Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Springer, Cham, 2017. p. 1-10.
4. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection.
5. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med. 2014 ve 371(19):1765-7.
6. Moon HG, Jung EJ, Park ST, Ha WS, Choi SK, Hong SC, et al. Role of ultrasonography in predicting malignancy in patients with thyroid nodules. World J Surg. 2007 ve 2007/05/31., 31(7):1410-6. Epub.
7. S. Ö, H. A. Boyun bölgesinde ultrasonografi Baş ve boyun radyolojisi 1 Baskı.
8. MOON, Won-Jin, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. Radiology, 2008, 247.3: 762-770.
9. RUBALTELLI, L., et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2009, 30.02: 175-179.
10. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. CA Cancer J Clin. 2009 ve 2009/03/13., 59(2):99-110. Epub.
11. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, Lee MT, Lin HD, Braverman LE, et al. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in patients with thyroid cancer. Thyroid. 2002 ve 2002/08/24., 12(7):619-26. Epub.

12. Gharib H, Papini E, Paschke R, 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: exec.

13. HORVATH, Eleonora, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94.5: 1748-1751.

14. PARK, Ji-Young, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2009, 19.11: 1257-1264.

15. Malferrari G, Reggio E. Hemodynamic Evaluation microV Esaote My labs, Stroke Unit ASMN – IRCCS. .

16. MOON, Won-Jin, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*, 2008, 247.3: 762-770.

17. GULUBOVA, Maya, et al. VEGF expression, microvessel density and dendritic cell decrease in thyroid cancer. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2014, 28.3: 508-517.

18. POLICENI, Bruno A.; SMOKER, Wendy RK; REEDE, Deborah L. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. WB Saunders, 2012. p. 104-114.

19. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. Avrupa tıp kitapçılık, İstanbul, 2000;3-12. .

20. Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin. North Am* 1993;73:727. .

21. Odar İV. *Anatomi Ders Kitabı* 2. cilt, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1986;220-224. .

22. Oyar O. *Boyun Ultrasonografisi*. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000;161-168. .

23. ARRANGOIZ, Rodrigo, et al. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2018, 7.4: 160-188.
24. Moore KL, Persaud TVN. *The developing human: clinically oriented embryology*: Saunders 1998.
25. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. *Comptes rendus de l'Academie des Sciences*.1970; 270:2857 .
26. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
27. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In Randolph GW ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003; pp 300.
28. Rojdmarm J Jarhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg*. 1995; 161:725-727 . .
29. Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol* 1970; 31: 457. .
30. Guyton CA: *Textbook of medical physiology*. Seventh edition, W. B. Saunders Company, 1986. .
31. Clark HO: *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. The CV Mosby Company Missouri 1985.
32. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfish PG: Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747-756.
33. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. *Endocrinol Rev* 198; 2: 87101. .
34. Ingbar HS, Brauerman EL: *Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text* JB Lippincott Company 1989. .

35. Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, p. 1315-1340, W. B. Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988.
36. HURLEY, Daniel L.; GHARIB, Hossein. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 1996, 29.4: 527-540.
37. WEETMAN, Anthony P. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343.17: 1236-1248.
38. WONG, Ka Tak; AHUJA, Anil T. Benign thyroid conditions. In: *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Springer, New York, NY, 2012. p. 61-106.
39. SLATOSKY, John; SHIPTON, Benjamin; WAHBA, Haney. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *American family physician*, 2000, 61.4: 1047-1052.
40. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby, 2005;735-70.
41. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997; 26:777-800. .
42. Pacini F, De Groot LJ. Thyroid neoplasia. In: De Groot LJ, Jameson LJW, ed: *Endocrinology* 4 th ed. Philadelphia: WBSaunders, 2001, 1541-1566. .
43. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, et al. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014;34(2):276-293. .
44. Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *RadioGraphics* 2007;27(3):847–860. .
45. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):913-928. .
46. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive values of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946. .

47. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338:1438–1447. .
48. Ahuja AT, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the cometail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996; 24:129-133. .
49. Akan H. Baş ve boyun Radyolojisi. MN Medikal & Nobel kitabevi 2008.360-2 Ankara. .
50. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8. .
51. Lee SK, Rho BH. Follicular thyroid adenoma with eggshell calcification presenting as an intensely hypermetabolic lesion on 18F-FDG PET/CT. *J. Clin. Ultrasound* 2010;38:107-110. .
52. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. *Ultrasound Q* 2003;19:162-176. .
53. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound Third edition.* Mosby, volume 1. 2005;736-743. .
54. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of surgery, 7th ed.* McGraw-Hill. New York. 1999;36:1661-1687. .
55. Grebe SGK, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 1997;89:91-140. .
56. Black BM, Kirk TA Jr, Woolner LB. Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: Influence on treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:130-135. .
57. Sandra L. Hagen-Ansert, M.S. RDMS, RDCS. *Textbook of Diagnostic Ultrasonography.* Çeviri editörü: Akhan O. Tanısal Ultrasonografi 1.cilt 2005;395-404.
58. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-260. .
59. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J. Clin Ultrasound* 1994;22:71-76. .

60. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 2. baskı. Nobel&Güneş Tıp Kitapevi, 2008;10151020.
61. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In: Becker KL (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.ch 40, pp 382-396.
62. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. Cancer Control 2000;7(3):276-87. .
63. Gorman B, Charboneau JW, James EM, et al. Medullary thyroid carcinoma: Role of high-resolution ultrasound. Radiology 1987;162:147-150. .
64. Nel CJC, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc 1985;60:5158.
65. Ünal G. Tiroid Lenfomaları ve Tiroidin Nadir Görülen Diğer Tümörleri İn: Ünal G. ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000;452-62. .
66. Koçak S. Ender Görülen Tiroid Tümörleri ve Tiroide Metastaz Yapan Kanserler, İn.: İşgör A: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000;8:439-42. .
67. Kim AY, Park SB, Choi HS, Hwang JC. Isolated thyroid metastasis from renal cell carcinoma. J Ultrasound Med 2007;26(12):1799-802. .
68. Türker H, Karakurt Z, Karahanlı E, Ocaklı B, Aksoy F. Lung metastasis to the thyroid gland: A case report. Turkish Respiratory Journal 2000;1(1):65-7. .
69. Brooks JR, Stanner HF, Brooks DC, et al. (1988). Surgical therapy to thyroid carcinoma. A review of 1249 solitary thyroid nodules. Surgery 104(6): 940-6. .
70. Yıldırım S, İşgör A. (2000). Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul; 3:139-152. .
71. Singer AP. (1997). Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia ;4:41-52. .
72. Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. (1970). Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota.Mayo Clin. Proc.; 45:586. .

73. Marley JE. (1981). Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocrinol Rev*; 2;396 . .

74. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. (1989). Türkiyede Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayını; 14. .

75. Greenspon FS, Dong MD and BJ. (1995): Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed, Ankara: Barış Kitabevi : 770-771.

76. Tunçbilek A. (2000). Direk Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed) Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul; 3:169-175. .

77. Burgener A, Martti Kormano. (1991). Mediastinal or hilar enlargement .In differential diagnosis in conventional radiology .Burgener A Martti Kormano 2. Ed. Stutgart. New York Thieme; 347-360 . .

78. Koloğlu S. Endokrinoloji temel ve klinik. 2.baskı. Ankara: Medical Network & Nobel, 2005; 155-283. .

79. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: comparison of high resolution real-time ultrasound and computed tomography. *Radiology* 1984; 153(1):145-7. .

80. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *Am J Roentgenol* 2003; 181(1):267-71. .

81. Tangpricha V, Chen BJ, Swan NC, Sweeney AT, de las Morenas A, Safer JD. Twentyone-gauge needles provide more cellular samples than twenty-five-gauge needles in fine needle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy. .

82. Hamaker RA, Moriarty AT, Hamaker RC. Fine-needle biopsy techniques of aspiration versus capillary in head and neck masses. *Laryngoscope* 1995; 105(12 Pt 1):1311-4. .

83. Mustafa Seçil. Temel ultrasonografi ve Doppler. İzmir, Meta Basım 1. Baskı. 2008; 53-80 .

84. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *Am J Roentgenol* 2009;193(4):1175–79. .

85. Özbek S. Boyun bölgesinde ultrasonografi. Akan H, ed. *Baş ve boyun radyolojisi*. 1. Baskı Ankara: Medical&Nobel, 2008;463-515.

86. Bakhshae M, Davoudi Y, Mehrabi M, et al. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008;118(12):2182-6. .

87. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fineneedle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002;178(3):687–91. .

88. Demirel K, Kapucu O, Yücel C, Ozdemir H, Ayvaz G, Taneri F. A comparison of radionuclide thyroid angiography, (99m)Tc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Im*.

89. Varverakis E, Neonakis E, Tzardi M, Chrysos E. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules. *Hormones (Athens)* 2007;6(1):44-51. .

90. Rago T, Vitti P, Chiovato L, et al. Role of conventional ultrasonography and color flowdoppler sonography in predicting malignancy in "cold" thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138(1):41-6.

91. Stacul F, Bertolotto M, De Gobbi F, et al. US, colour-Doppler US and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Radiol Med* 2007;112(5):751-62. .

92. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003;22(2):127-31. .

93. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100(1):29-35. .

94. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(6):689–93. .
95. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006;66(5):249–56.
96. Burns DK, Kumar V. Endokrin sistem. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel patoloji*. Çeviri editörü:Çevikbaş U. 6. baskı. İstanbul:Nobel, 2000;643-53. .
97. Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Archives of internal medicine*. 1990 Jul;150(7):1422-7.
98. Scheible W, Leopold GR, Woo VL, Gosink BB. High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology*. 1979 Nov;133(2):413-7.
99. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel, 2008;3703-37. .
100. Brunese L, Romeo A, Iorio S, et al. A new marker for diagnosis of thyroid papillary cancer. B-flow twinkling sign. *J Ultrasound Med* 2008;27(8):1187-94. .
101. Samir, A.E., et al., Shear-Wave Elastography for the Preoperative Risk Stratification of Follicular-patterned Lesions of the Thyroid: Diagnostic Accuracy and Optimal Measurement Plane. *Radiology*, 2015. 277 (2): p. 565-73. .
102. Ophir, J., et al., Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 1991. 13 (2): p. 111-34. .
103. Kwak, J.Y. and E.K. Kim, Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography*, 2014. 33 (2): p. 75-82. .
104. Itoh, A., et al., Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*, 2006. 239 (2): p. 341-50. .
105. Aguilo, M.A., et al., An inverse problem approach for elasticity imaging through vibroacoustics. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010. 29 (4): p. 1012-21. .

106. Sarvazyan, A., et al., AN OVERVIEW OF ELASTOGRAPHY - AN EMERGING BRANCH OF MEDICAL IMAGING. *Curr Med Imaging Rev*, 2011. 7 (4): p. 255-282. .

107. Zhang, Y.F., et al., Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules. *PLoS One*, 2012. 7 (11): p. e49094.

108. Karahan AY, Serdar A, Banu O, Bakdik S, Ekiz T. "Superb Microvascular Imaging of the Median Nerve in Carpal Tunnel Syndrome: An Electrodiagnostic and Ultrasonographic Study". *Journal of Ultrasound in Medicine* 37, sy 12 (Aralık 2018): 2855-61. [https://doi.](https://doi.org/10.1007/s00071-018-1111-1)

109. Machado P, Segal S, Lyshchik A, Forsberg F. A novel microvascular flowtechnique: initial results in thyroids, *Ultrasound Q* (2015)

110. Ma Y, Li G, Li J, Ren W. The diagnostic value of superb microvascular imaging (SMI) in detecting blood flow signals of breast lesions. *Medicine* 2015 ve [http://dx.doi.org/10.1097/](http://dx.doi.org/10.1097/00006123-201509000-00094), 94: e1502. doi:.

111. Du Jing, Feng-Hua Li, Hua Fang, Jian-Guo Xia, ve Cai-Xia Zhu. "Microvascular Architecture of Breast Lesions: Evaluation With Contrast-Enhanced Ultrasonographic Micro Flow Imaging". *Journal of Ultrasound in Medicine* 27, sy 6 (Haziran 2008): 833-42. [https://](https://doi.org/10.1007/s00071-008-1111-1).

112. Park Y, Myoungae K, Ok W, Kyu C. "A Prospective Study on the Value of Ultrasound Microflow Assessment to Distinguish Malignant from Benign Solid Breast Masses: Association between Ultrasound Parameters and Histologic Microvessel Densities". *Korean Journal*.

113. YILDIRIM A, BOZGEYİK Z. Benign ve Malign Tiroid Nodüllerinin Ayırımında Renkli Doppler Ultrasonografinin Rolü, *aFirat Med J* 2014 ve 140-144, 19(3):.

114. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, et al. The role of fine needle aspiration .

115. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, .

116. HAUGEN, Bryan R., et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the

American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroi.

117. Kini SR. Needle aspiration biopsy of the thyroid: revisited. *Diagn Cytopathol* .

118. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. .

119. Grant, E G, Tessler, FN, Hoang, JK, Langer, JE, Beland, MD, Berland, LL, Cronan JJ, Desser, TS, Frates, MC, Hamper, UM, Middleton, WD, Reading, CC, Scoutt, LM, Stavros, AT and Teefy, SA. (2015). *Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR*.

120. DELONG, Elizabeth R.; DELONG, David M.; CLARKE-PEARSON, Daniel L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988, 837-845.

121. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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 diff.

122. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1338-1340.

123. Pelizzo MR , Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1144-1148. [DOI:10.1016/j. ejso.2006.

124. Howlett DC, Speirs A. The thyroid incidentaloma: ignore or investigate? *J Ultrasound Med* 2007; 26 (10): 1367-1371.

125. Xiao, Xiao-yun, Xin Chen, Xiao-feng Guan, Huan Wu, Wei Qin, ve Bao-ming Luo. “Superb Microvascular Imaging in Diagnosis of Breast Lesions: A Comparative Study with Contrast-Enhanced Ultrasonographic Microvascular Imaging”. *The British Journal of Radiology*.

126. Erol, Varlik, Ozer Makay, Yesim Ertan, Gokhan Icoz, Mahir Akyildiz, Mustafa Yilmaz, ve Enis Yetkin. “Multicentricity in thyroid papillary microcarcinomas”. *Turkish Journal of Surgery* 26, sy 4 (2010): 199. <https://doi.org/10.5097/1300-0705.UCD.634-10.02>.

127. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12:673–678.
128. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-1214).
129. Machado P, Segal S, Lyshchik A, Forsberg F. A novel microvascular flowtechnique: initial results in thyroids, *Ultrasound Q* (2015).
130. Kono T, Kazutoshi F, Gen N. “Superb Micro-Vascular Imaging (SMI): Clinical Advantages of a Novel US Flow Technique in Pe- Diatric Diagnostic Imaging”, t.y., 6.
131. Cappelli, Carlo, Ilenia Pirola, Elena Gandossi, Fiorella Marini, Alessandra Cristiano, Claudio Casella, Davide Lombardi, Barbara Agosti, Alberto Ferlin, ve Maurizio Castellano. “Ultrasound Microvascular Blood Flow Evaluation: A New Tool for the Management.
132. A. Park, B. Seo, S. Cha, S. Yeom, S. Lee, and H. Chung, “An innovative ultrasound technique for evaluation of tumor vascularity in breast cancers: superb micro-vascular imaging,” *Journal of Breast Cancer*, vol. 19, no. 2, pp. 210–213, 2016.
133. J. Kong, J. C. Li, H. Y. Wang et al., “Role of superb microvascular imaging in the preoperative evaluation of thyroid nodules: comparison with power Doppler flow imaging,” *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 36, no. 7, pp. 1329–1337, 2017.
134. J. Folkman, “Tumor angiogenesis: therapeutic implications,”*The New England Journal of Medicine*, vol. 285, no. 21, pp. 1182–1186, 1971.
135. Ahn, Hye Shin, Jong Beum Lee, Mirinae Seo, Sung Hee Park, ve Byung Ihn Choi. “Distinguishing Benign from Malignant Thyroid Nodules Using Thyroid Ultrasonography: Utility of Adding Superb Microvascular Imaging and Elastography”. *La Radiologia Medica* 123, s.
136. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, Kwak JY, Lee JH, Lee JH, Lee YH, Na DG, Park JS, Park SW, Korean Society of Thyroid R, Korean Society of R (2011) Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statemen.

137. Ma JJ, Ding H, Xu BH, Xu C, Song LJ, Huang BJ, Wang WP (2014) Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules. *Thyroid* 24(2):355–363. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0282>.

138. Zhou JQ, Zhou C, Zhan WW, Zhou W, Dong YJ (2014) Maximal, minimal, and mean pulsed Doppler parameters: which should be utilized in the diagnosis of thyroid nodules? *Clin Radiol* 69(12):e477–e484. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.08.006>.

