

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



**TİROİD NODÜLLERİNİN BENİGN—MALİGN AYRIMINDA
SONOELASTOGRAFİNİN
TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muzaffer ELMALI

SAMSUN – 2013

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak Radyoloji alanındaki eğitimimde büyük payı olan değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Elmalı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimde diğer emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat Danacı olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin Akan'a, Prof. Dr. Mustafa Bekir Selçuk'a, Prof. Dr. Lütfi İncesu'ya, Prof. Dr. Çetin Çelenk'e, Doç. Dr. Ümit Belet'e, Doç. Dr. M. Selim Nural'a, Doç. Dr. Meltem Ceyhan Bilgici'ye, Doç. Dr. İlkey Koray Bayrak'a ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet Veysel Polat'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile uyum içerisinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen teknisyenlerimize ve yardımcı sağlık personelimize teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anne-babam ve kardeşime; yardımlarını, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen her konuda her zaman yanımda olan sevgili ve fedakar eşim Dr. Gülten AYDIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ultrasonografi Fiziği	4
2.1.1 Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri	4
2.1.2 Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler	9
2.1.3 Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	10
2.1.4 Ultrasonografide Çözünürlük	12
2.1.5 Ultrasonografide Gösterim Metodları (Mod)	13
2.2 Doppler Ultrasonografi	13
2.2.1 Doppler Ultrasonografi Yöntemleri	15
2.2.2 Renkli Doppler	16
2.2.3 Power Doppler	16
2.3 Sonoelastografi Fiziği	17
2.3.1 Sonoelastografi Çeşitleri	24
2.3.2 Sonoelastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Etmenler	25
2.4 Tiroid Bezi	27
2.4.1 Embriyolojisi	27
2.4.2 Anatomisi	27
2.4.3 Fizyolojisi	29
2.4.4 Tiroid Hastalıkları	32
2.4.4.1 Konjenital Hastalıkları	33
2.4.4.2 Diffüz Parankim Hastalıkları	33
2.4.4.3 Tiroid Nodülleri ve Tümörleri	35
GEREÇ VE YÖNTEM	47
BULGULAR	53

TARTIŞMA	69
SONUÇLAR	78
KAYNAKLAR	79

Tablo Listesi

Tablo I. Bazı doku, organ ve maddelerin akustik impedansları.

Tablo II. Bazı maddelerin Young Modülleri.

Tablo III. İncelenen hastaların demografik verileri.

Tablo IV. İncelenen nodüllerin sitopatolojik sonuçları.

Tablo V. US-RDUS’de nodüllerde saptanan özelliklerin sitopatolojik sonuçlarla ilişkisi.

Tablo VI. Benign ve malign nodüllerin sonoelastografi özelliklerini gösteren tablo.

Tablo VII. Sonoelastografi ile US-RDUS’nin maligniteyi tahmin etmedeki tanısal doğruluk oranlarının karşılaştırılması.

Şekil Listesi

Şekil 1. Ses Dalgasının Genliği, Dalga boyu ve Periyodu.

Şekil 2. Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları.

Şekil 3. Akustik impedansları farklı iki ortamın arakesit yüzeyine gelen ses dalgasının yansıma, kırılma ve saçılmasını etkileyen etmenlerin şematik görünümü.

Şekil 4. Ultrases dalgalarının yansıması, kırılması ve saçılması.

Şekil 5. Ultrasonografide çözünürlük.

Şekil 6. Poisson oranının şematik gösterimi.

Şekil 7. Kübik cisim ve uygulanan F kuvveti.

Şekil 8. Sonoelastografinin şematik gösterimi.

Şekil 9. Sonoelastografide Asteria ve ark. yaptığı sınıflandırmaya göre tiroid nodül görünüm paterninin değerlendirilmesinin şematik gösterimi.

Şekil 10. Parankim-nodül gerinim oranının ölçüm yöntemi.

Şekil 11. Kas-nodül gerinim oranının ölçüm yöntemi.

Şekil 12. Benign ve malign tiroid nodülü ayrımında dört kategoriden oluşan elastisite skorlamasına göre yapılan sınıflandırmaya ait ROC eğrisi.

Şekil 13. Malign ve benign nodüllerin ortalama KNGO ve ortalama PNGO değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 14. Benign ve malign tiroid nodülü ayrımında PNGO için eşik değer 3.14'de ROC eğrisi.

Şekil 15. Benign ve malign tiroid nodülü ayrımında KNGO için eşik değer 1.85'de ROC eğrisi.

Şekil 16. 67 yaşında kadın hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 17. 45 yaşında kadın hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 18. 35 yaşında erkek hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 19. 57 yaşında kadın hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 20. 47 yaşında kadın hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 21. 36 yaşında erkek hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 22. 39 yaşında kadın hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Şekil 23. 43 yaşında erkek hasta; Gri-skala US, Doppler US, sonoelastografi bulguları ve sitopatoloji sunucu.

Özet

Tiroid Nodüllerinin Benign-Malign Ayrımında Sonoelastografinin Tanısal Değeri

Amaç: Bu çalışmanın amacı benign ve malign tiroid nodülü ayrımında ultrasonografinin (US), renkli Doppler ultrasonografinin (RDUS), sonoelastografinin, kas-nodül gerinim oranının (KNGO) tanısal değerini ve KNGO ile parankim-nodül gerinim oranı (PNGO) arasında tanısal açıdan fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan yazılı onam alındı. Tiroidde nodülü bulunan ve ince aspirasyon biyopsi (İİAB) işlemi için gönderilen 106 ardışık hastaya (88 K, 18 E; 49±12 yaş) İİAB işleminden önce US, RDUS ve sonoelastografi yapıldı. Her bir nodülün US, RDUS ve sonoelastografi özellikleri kaydedildi. Sonoelastografide ortalama KNGO ve PNGO hesaplandı ve her iki gerinim oranı için ROC analizi kullanılarak benign ve malign nodül ayrımında eşik değer belirlendi. İki gerinim oranı arasındaki uyum *k* istatistiği ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Histopatolojik incelemeye göre nodüllerin 83'ü benign 23'ü malign olarak sonuçlandı. 4 kategoriden oluşan skorlamaya göre 83 benign nodülün 44'ü skor 1 veya 2'ye sahipken 23 malign nodülün 22'si skor 3 veya 4'e sahipti (AUC, 0.79; p<0.001). ROC analizinde benign ve malign nodül ayrımında eşik değer KNGO için 1.85, PNGO için 3.14 olarak hesaplandı (AUC, 0.98; p<0.001). KNGO için eşik değer 1.85 kullanıldığında; doğruluk, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla % 95.6, % 92.8, % 78.6, % 98.7, % 93.4 ve PNGO için eşik değer 3.14 kullanıldığında ise sırasıyla % 95.6, % 84.0, % 81.5, % 98.7, % 94.3 olarak bulundu. KNGO ve PNGO için *k* değeri 0.87 olup mükemmel yakın uyumu göstermekteydi.

Tartışma: Çalışmamızın sonucunda sonoelastografinin tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımında US ve RDUS ile karşılaştırıldığında daha yüksek tanısal değere sahip olduğu bulduk. Benign ve malign tiroid nodülü ayrımında KNGO için eşik değeri 1.85, PNGO için ise eşik değeri 3.14 olarak bulduk. Benign ve malign tiroid nodülü ayrımında KNGO ve PNGO arasında anlamlı fark yoktu. Sonuçta PNGO'nun kullanılamayacağı durumlarda KNGO'nun güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: sonoelastografi, tiroid nodülü, ultrasonografi, gerinimi oranı, renkli Doppler ultrasonografi

Abstract

The Diagnostic Value of Sonoelastography in the Differentiation of Benign-Malignant Thyroid Nodules

Purpose: The aim of this study is to investigate the diagnostic value of ultrasonography (US), color Doppler ultrasound (CDU), sonoelastography (SE), muscle-to-nodule strain ratio (MNSR) in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules and to see if there was a difference between MNSR and parenchyma-to-nodule strain ratios (PNSR) in diagnosis.

Methods and Materials: The study was approved by the institutional ethics committee. Informed consent was obtained from all patients. A total of 106 consecutive patients (88 female and 18 male; mean [\pm SD] age, 49 \pm 12 years) with thyroid nodules who were referred for fine-needle aspiration biopsy (FNAB), were prospectively examined using US, CDU, and sonoelastography before the FNAB. The US, CDU, and SE features of each nodule were recorded. The mean MNSR and PNSR were calculated for each nodule and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the best cutoff point for both strain ratios in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. The agreement between the two strain ratios was assessed using the weighted κ test statistic.

Results: According to the histopathologic results, 83 of the nodules were benign and 23 were malignant. According to the four-point scoring system, 44 (53%) of the 83 benign nodules had a score of one or two while 22 (95%) of the 23 malignant nodules had a score of three or four. Using ROC analysis, the best cutoff point for MNSR 1.85 and for PNSR 3.14 was computed in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy rates for the MNSR were 95.6%, 92.8%, 78.6%, 98.7%, and 93.4%, respectively when the best cutoff points were used ($p < 0.001$). For the PNSR, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy rates were 95.6%, 93.4%, 81.5%, 98.7%, and 94.3%, respectively. The κ value for the PNSR and MNSR methods was 0.87, which indicated an almost perfect agreement ($p < 0.001$).

Conclusion: As a result of our study, we found that sonoelastography had a higher diagnostic value in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules as compared with US and CDU. We found the best cutoff point for MNSR 1.85 and 3.14

for PNSR in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. There was no significant difference between MNSR and PNSR in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. Consequently, we think that MNSR could safely be used in situations where PNSR could not be used.

Key words: sonoelastography, thyroid nodule, ultrasonography, strain ratio, color Doppler ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı tiroid nodülleridir. Yetişkinlerin % 3-8'inde elle muayenede, % 10-41'inde ultrasonografide (US), % 50-60'ında otopside nodül saptanmıştır (Frates ve ark., 2003; Ezzat ve ark., 1994; Burch, 1995; Wiest ve ark., 1998). Hastaların çoğunda belirgin klinik bulgular yoktur. Elle muayenede ya da US'de saptanan nodüllere bağlı hastalar hipertroidik, hipotroidik veya ötroidik olabilirler. Ayrıca nodüllere bağlı nefes darlığı, yutma güçlüğü gibi basıya bağlı semptomlar ve büyük nodüllere bağlı kozmetik sorunlar görülebilir.

Tiroid nodülleri tümöral veya non-tümöral olabilir. Hastalarda nodüllerden ötürü duyulan en önemli kaygı kanser olup olmadıklarıdır. Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevalansı % 5-15 arasındadır. Ayrıca tiroid bezinde tek bir nodülü olan hastalarla birden fazla nodülü olanlar arasında kanser prevalansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki durumda da kanser prevalansı yaklaşık % 5 ile % 15 arasında saptanmıştır (Frates ve ark., 2006).

Günümüzde gelişen yüksek teknoloji ürünü görüntüleme cihazlarının özellikle US'nin, daha sık kullanılması ile tiroidde saptanan nodül sayısı artmıştır. US tiroid bezinin yüzeysel yerleşiminden dolayı ve yüksek rezolüsyonlu prob teknolojisi sayesinde, tiroid bezinin görüntülenmesinde en sık kullanılan yöntem olup normal ve patolojik tiroid bezini net bir şekilde görüntüler (Coopler ve ark., 2006). Diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri olan direkt radyografi (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tiroid incelemeleri için US kadar duyarlı ve özgül değildir.

US tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ucuz, noninvaziv, kolay uygulanabilir ve ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. US'nin klinik kullanımının artması ile tiroid nodüllerinde maligniteyi işaret edecek bulguları saptamak önemli hale gelmiştir. US'nin benign ve malign nodül ayrımındaki rolünü belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (Chan ve ark., 2003; Wienke ve ark., 2003; Iannuccilli ve ark., 2004; Cappelli ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar neticesinde gri skala US'de nodüllerin solid içeriğe sahip olması, hipoekoik olması, halo yokluğu, mikrobüle ya da sınırlarının düzensiz olması, mikrokalsifikasyon bulundurması ve anteroposterior (AP) / transvers (T) çap > 1 olması ve renkli Doppler US'de (RDUS) intranodüler vaskülarite ile

malignite arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (Chan ve ark., 2003; Wienke ve ark., 2003; Iannuccilli ve ark., 2004; Cappelli ve ark., 2006; Rago ve Vitti, 2008; Kwak ve ark., 2011). Ancak bu parametrelerin duyarlılık, özgüllük, NPD ve PPD'si değişik cihazlar ve hastalar arasında son derece değişken olup hiçbir US-RDUS parametresinin tek başına yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı görülmüştür.

Hiçbir parametrenin tek başına malignite açısından yeterli olmaması araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya itmiştir. Bu yöntemlerden biri de henüz yeni olup tüm dünya çapında ilgi ve merak uyandıran ve üzerinde yapılan çalışmaların sürdürüldüğü “Sonoelastografi” yöntemidir. Sonoelastografi organ ve dokuların kendilerine has esnekliklerinin konvansiyonel US cihazları kullanılarak bilgisayar programları yardımıyla görüntülenmesidir. Dokuların esnekliklerinin elastografi ile ortaya konulabileceği 1980'lerin başından beri bilinmesine rağmen, sonoelastografi son 10 yılda görüntüleme alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bunun nedeni bilgisayar ve US cihazlarının teknolojilerinin son yıllarda hızla gelişmiş ve pratikte kullanılabilir hale gelmiş olmasıdır. Sonoelastografi dıştan bası uygulayarak dokuda meydana gelen distorsiyonun derecesini ölçüp dokuların elastikiyetini görüntüleyen ve yeni geliştirilen dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Sonoelastografik görüntüleme vücut dokuları sıkıştırıldığında, yumuşak olan kısımların sert olanlara göre daha kolay deforme olması prensibine dayanmaktadır. Doku sertliği kantitatif olarak belirlenmektedir ve bununla ilgili “gerinim oranı” olarak bilinen bir indeks tanımlanmıştır. Tiroid nodülünü çevreleyen normal tiroid parankiminin ortalama geriniminin nodülün ortalama gerinimine bölünmesi ile elde edilen ve parankim-nodül gerinim oranı (PNGO) olarak adlandırılan bir indeks tanımlanmıştır (Ning ve ark., 2012). Bununla birlikte, tiroid bezini etrafında normal parankim kalmayacak şekilde tama yakın dolduran nodüllerde ve parankimi normal olmayan hastalarda (tiroidit vb.) bu indeksi kullanmak yanıltıcı olabilir. Bu tür hastalarda normal tiroid parankimi yerine strap kası referans noktası olarak kullanmak yararlı olabilir. Bu yöntemde, strap kas ortalama geriniminin nodül ortalama gerinimine bölünmesi ile kas-nodül gerinim oranı (KNGO) hesaplanmaktadır (Ciledag ve ark., 2012). Bildiğimiz kadarıyla, benign ve malign tiroid nodülü ayırımında bu iki yöntemin birlikte kullanıldığı ve karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; benign ve malign tiroid nodülü ayırımında US-RDUS'nin, sonoelastografinin, KNGO'nun tanısal değerini ve KNGO ile PNGO arasında tanısal açıdan fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ultrasonografi Fiziği

2.1.1 Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri

US, yumuşak doku ve parankimal organların değerlendirilmesini ses dalgalarını kullanarak sağlayan ve radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir. Tanısal US uygulamalarının temelinde başka dokulardan yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi prensibi yatmaktadır. Dokulardan yansıyan akustik enerjinin amplitüdü genel ultrasonografik görüntülemelerde kullanılırken, frekans değişimleri ise kan gibi hareketli hedeflerle ilgili bilgi verir (Oyar ve Gülsoy, 2003)

Dalga boyu ve Frekans

Ses, maddenin içinden geçen mekanik enerjinin basıncındaki değişim sonucunda oluşan bir dalgadır. Zamana göre basınçtaki değişim sesin temel ölçüm birimi olarak kullanılır. Denge durumundaki bir ortam içindeki partiküllerin mekanik titreşimlerinin birim zaman (sn) içindeki yinelenme sayısı 16-20000 arasında olduğunda duyulabilir ses ortaya çıkar. Titreşimlerin yinelenme sayısı 20'den az ise infrases, 20000'den fazla olduğunda ise ultrases adını alır. Ultrases duyulabilir sınırın üzerinde frekansa sahip ses dalgalarıdır.

Birim zamandaki (sn) titreşim sayısına frekans denir ve akustik frekansın birimi Hertz' (Hz) dir. Doğada canlıların ürettiği seslerin frekansı 20-70 KHz arasında iken tıpta kullanılan uygulamalarda 2-15 MHz arasındaki frekanslar kullanılmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003).

Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması

Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezoelektrik olay; elektriksel uyarımın özel olarak yapılmış kristalde meydana getirdiği mekanik kompresyon, ultrases olarak çevreye yansırken, kristale dışarıdan isabet eden ultrasesin mekanik basıncı kristali kompresyona uğrattığında elektriksel sinyaller ortaya çıkmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003). Bu fizik temelden yola çıkarak elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metoduna piezoelektrik olay denilmektedir. Önceki

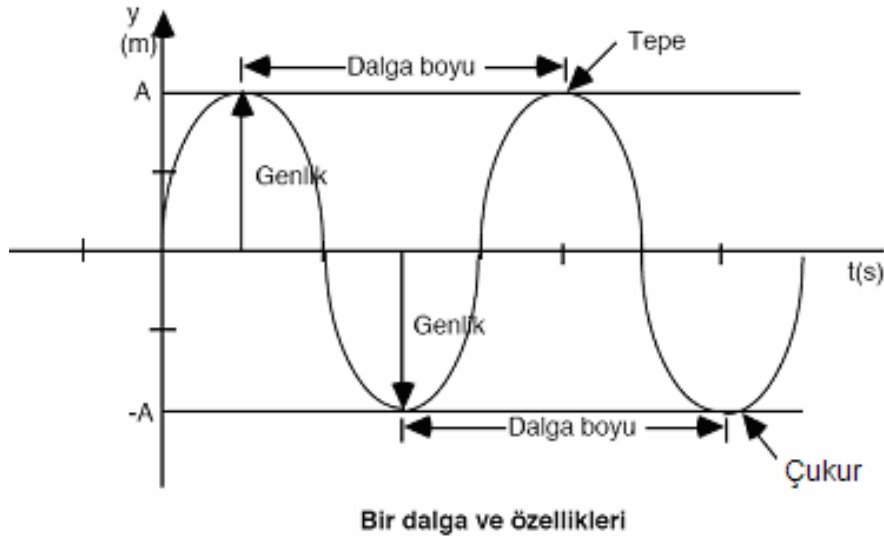
dönemlerde quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir.

Bu amaçla üretilmiş seramik diskler *çevirici* anlamına da gelen *transducer* denilmektedir ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Seramik diskin kalınlığı ile ürettiği sesin frekansı ters orantılıdır. Kalınlığı azaldıkça üretilen sesin frekansı artar. Bu da üretilebilecek maksimum frekansı sınırlamaktadır.

Ultrases dalga şeklinde bir traseye sahiptir, dalga boyu ve amplitüdü (genlik) bulunmaktadır. Birim zamanda (sn) yinelenen dalga tepesi sayısına frekans, bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot denilmektedir. Tüm bu özellikleri sonucunda ses ortam içerisinde belli bir hızla yayılmaktadır (Şekil 1).

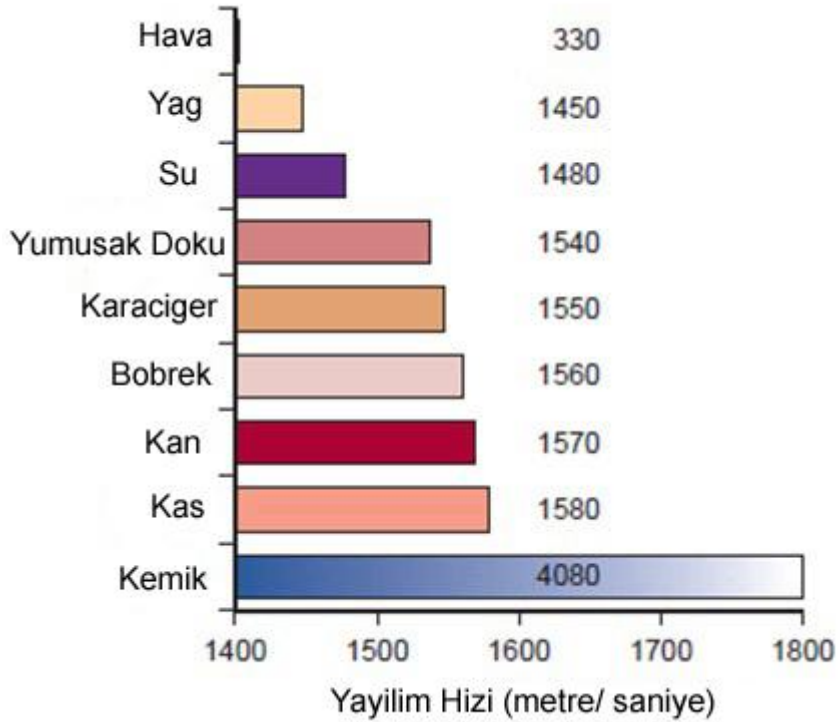
$V=\lambda \cdot f$ şeklinde bir ilişki bulunmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003).

(λ : dalga boyu, f: frekans)



Şekil 1. Ses Dalgasının Genliği, Dalga boyu ve Periyodu.

Sesin ortam içindeki yayılım hızı ortamın yoğunluğuna (ρ) ve elastisitesine (k) bağlı olarak değişir (Şekil 2).



Şekil 2. Ultrasesin Çeşitli Ortamlardaki Yayılım Hızları (Rumack ve ark., 2011).

Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile alakalı bir doku özelliği olup sesin yayılım hızını belirleyen önemli bir etmendir. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır. Örneğin yağ gibi elastik ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Dansite etmeni ise dokunun atom numarası ile ilişkilidir ve biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir (Rumack ve ark., 2011)

Ultrasesin şiddeti ve Q faktörü

Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerjidir. Sesin şiddeti ise saniyede cm^2 başına düşen güçtür. Birimi $\text{watt/cm}^2/\text{sn}$ 'dir. Tanıda kullanım sırasında cihazların gücü ortalama 1-40 miliwatt'tır, doku harabiyeti için ise yaklaşık 4 watt/cm^2 gibi bir güç gerekmektedir.

Q faktörü ise doku içerisinde devam ettiği sürenin uzunluğunu ifade eder. Yüksek Q faktörü, sesin saflığını, dar bir frekans bandı olduğunu ve doku içindeki vibrasyonunun uzun sürdüğünün ifade eder.

Akustik İmpedans

Akustik impedans (z), dokuların ses dalgalarının yayılımına gösterdiği direnç olarak ifade edilir ve o ortamın yoğunluğuna (d) ve sesin o ortamdaki hızına (V) bağlıdır (Tablo I).

$$z=d.V$$

Tablo I. Bazı doku, organ ve maddelerin akustik impedansları.

Doku-Organ Madde	Akustik İmpedans (kg/m²/sn)(10⁻⁶)
Hava	0.0004
Alüminyum	17
Kan	1.61
Kemik	7.80
Yağ	1.38
Karaciğer	1.65
Kas	1.70
Polietilen	1.88
Yumuşak dokular	1.63
Su	1.48
Beyin	1.58
Böbrek	1.62

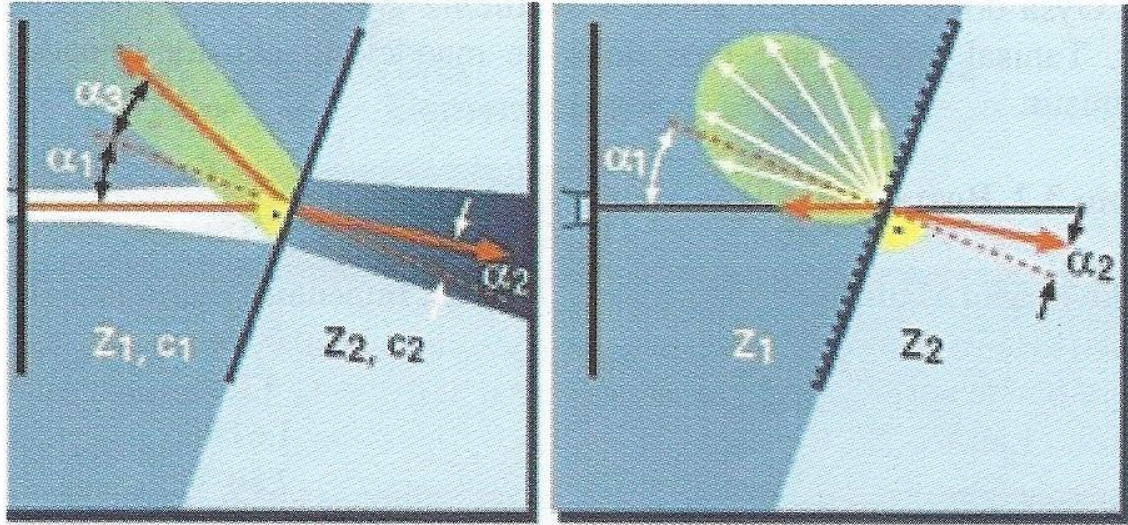
US cihazlarında yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü oluşturur. Yankının oluşabilmesi için yansıtıcı ara yüzey bulunmalıdır. Tamamen homojen bir ortamdan geçen ses yansıtıcı ara yüzeye rastlamaz, yoluna devam eder ve ortam anekoik görünür. Başka fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki sınırlarda, akustik ara yüzeyler

bulunur. Ses yayıldığı ortamdan başka akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşır, açı değiştirerek geriye döner (yansır). Geriye yansımaya miktarını, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik impedansları arasındaki farklılık belirler.

İlk ortamın akustik impedansını z_1 , ikincininkini z_2 ile gösterecek olursak geri dönüş (yansımaya= R) aşağıdaki formülle ifade edilebilir (Rumack ve ark., 2011).

$$R = \frac{(Z_2 - Z_1)}{(Z_2 + Z_1)}$$

Burada $R=0$ olduğunda ($z_2=z_1$) yansımaya olmaz. $R=1$ olduğunda ise z_2, z_1 'den çok büyük olacağından tam yansımaya olur. Hava ile doku arasındaki R yaklaşık bir civarındadır ve prob ile cilt yüzeyi arasındaki hava katmanını ortadan kaldırmak, R değerini azaltmak ve tam yansımaya engellemek için günlük pratiklerde akustik jel kullanılmaktadır. Daha az akustik impedans farkı olan dokuların oluşturduğu sınırdan ise ses enerjisi çok az yansımaya daha derin dokulara doğru ilerler (Rumack ve ark., 2011) (Şekil 3)



Şekil 3. Akustik impedansları farklı iki ortamın arakesit yüzeyine gelen ses dalgasının yansımaya, kırılma ve saçılmasını etkileyen etmenlerin şematik görünümü. Sağdaki resimde düzensiz yüzeyin saçılma üzerine etkisi izlenmektedir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

2.1.2 Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses ve doku arasındaki etkileşimler, yansıma, kırılma ve zayıflamadır.

Yansıma (Refleksiyon)

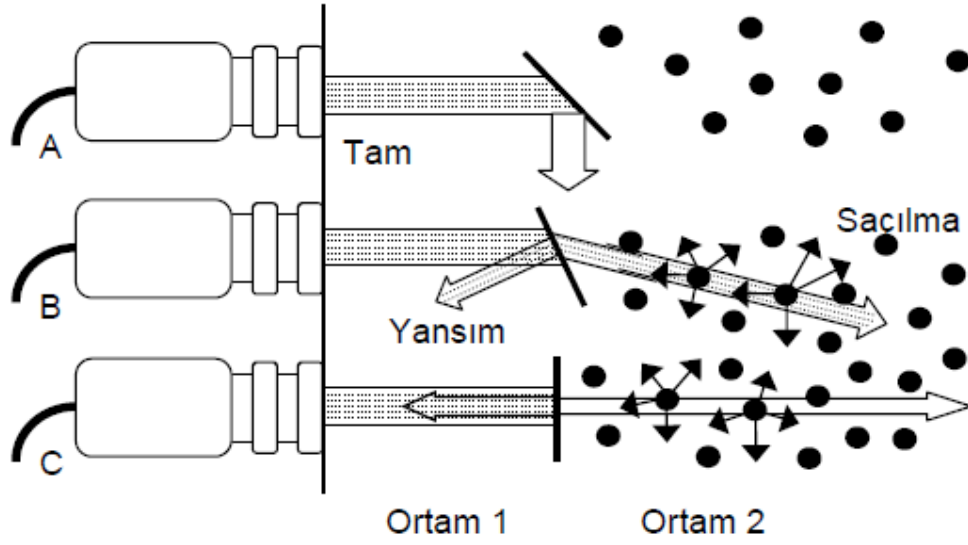
Ses demetinin yansıma özelliğini belirten etmenler; akustik impedans, insidans açısı, yansıtıcı yüzeyle dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. İncelenecek dokular arasındaki akustik impedans farkı arttıkça yansıma özeliği de artar. İnsidans açısı ses demetini yansıtıcı yüzey ile yaptığı açıdır ve dik açuya yaklaştıkça yansıma azalır. Gelen ses dalgalarının kırılma göstermeksizin tümü ile yansıdığı açı *kritik açı* olarak isimlendirilir ve kritik açının üzerinde gelen ses dalgalarının tümü yansır. Kritik açı, her ortamda sesin hızı ile ilişkili olarak değişir. Ses dalgalarının karşılaştığı yüzey düzgün ve ara yüzün boyutları sesin dalga boyundan geniş ise (örneğin; diyafram, damar duvarları) yansıma açısı geliş açısına eşittir. Yansımayan ses ara yüzü geçer. Ses dalgalarının karşılaştığı yüzey düzensiz ise saçılma gerçekleşir (Kremkau, 1998).

Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçerken yön değiştirmesine kırılma denir. Artefaktlara, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur. US görüntülerinde incelenen yapının yanlış konumlandırılmasının nedenlerinden biridir (Kremkau, 1998).

Soğurulma (Absorbsiyon)

Soğurulma, ses demetinin dokuya enerji aktarımıdır. Bu enerji doku atomlarına aktarılarak onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına yol açar. Soğurulma katsayısı artar. Soğurulma katsayısı birim derinlikte, birim zamanda dönüşüme uğrayan enerji miktarıdır. Bu nedenle yüksek frekanslı sesin doku içindeki ulaşacağı derinlik düşük frekanslı sesinkinden daha azdır (Kremkau, 1998)(Şekil 4).



Şekil 4. Ultrases dalgalarının yansması, kırılması ve saçılması.

2.1.3 Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

1-Ultrasesi yayan ve yankıları alan ünite: Ultrases transduser (çevirici) tarafından oluşturulur ve geri yansıyan ultrases de yine çevirici tarafından alınır.

Çevirici (transduser)

US dalgalarının gönderilmesi ve algılanması çeviriciler aracılığı ile olur. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürmesine **piezoelektrik olay** denir. Bir piezoelektrik kristale gerilim uygulandığında, kristal uygulanan voltajın polaritesine, geometrisine ve ilk polarizasyonuna bağlı olarak boyuna, enine ya da radyal olarak çevresine doğru genişler veya daralır. Bu daralıp genişlemeler sonucunda ultrases dalgaları meydana gelir. Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken günümüzde PZT (Polycrystalized tetragonal zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici anlamına gelen **transduser** ya da **prob** adı verilir. Çeviriciler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir. Seramik disklerin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı arasında ters orantı mevcuttur. Seramik kalınlığı azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır. İstenilen frekansta ultrases üretmek için uygun kalınlıkta seramik kristal seçilir (Gibbs ve ark., 2009).

Transduser hem dalgaları gönderme hem de almak amacıyla kullanılır. Darbe-eko ilkesine göre çalışan ultrases aygıtlarında transduser zamanın % 0,1'inde ultrases dalgaları gönderir kalan % 99,9'unda ise yansıyan dalgaları alır ve bu dalgaları sinyal işleme birimi tarafından işlenerek görüntü haline gelir.

Pratikte kullanılan çeviriciler gerçek zamanlı (real time) olarak kullanılır. Bu sistemler bir saniyede çok sayıda darbe gönderip toplayabilme ve çerçeve (frame) oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Saniyede 16 çerçeve ve üzerinde tekrarlanan görüntüleme göz görüntüyü hareketli olarak algılar. Gerçek zamanlı transduserler mekanik ve elektronik olarak ikiye ayrılır.

Mekanik tip transduserlerin dönen diskli ve osilasyon gösteren kristalli olmak üzere iki formu mevcuttur. Mekanik tip çeviricilerin sınırlı çerçeve oranları, inceleme alanı darlığı ve distorsiyon gibi yetersizlikleri göze çarpmaktadır.

Elektronik tipteki transduserler, lineer ve faz dizimli olarak iki grupta toplanır. Lineer dizimli çeviricilerde bir çizgi üzerinde dizilmiş sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristaller bulunur ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile tarama yapılır. Lineer dizimli çeviriciler ardışık lineer ya da segmental lineer uyarılı olabilir. Segmental uyarılı çeviriciler eş zamanlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturulduğundan daha kaliteli görüntüler elde edilir. Lineer çeviricilerde bulunan düşük lateral çözünürlük akustik odaklama ile aşılmaya çalışılır.

Faz dizimli (phased array) elektronik çeviricilerde, çevirici elemanları minimal zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda taranır. Bunlarda ultrasesin yayılması sektör şeklindedir.

Elektronik çeviricilerde ses demetinin etkin olduğu fokus zonu, konkav fokuslayıcılar tarafından odaklanır ve ayarlanır (Gibbs ve ark., 2009).

2- İşlem birimi ve zaman sayacı:

Görüntülemeye hazır hale gelen bilgilerin genel bir CRT (Cathode Ray Tube), ya da LCD (Liquid Crystal Display) ekran yardımıyla görüntülediği birimdir. Renkli görüntüleme yapılabileceği gibi, gri seviyeler biçiminde (siyah-beyaz) de görüntüleme yapılabilir. Ekranda görüntü dondurmak, filtreleme işlemleri yapmak, iki görüntüyü yan yana izlemek ve üç boyutlu görüntü oluşturmak mümkündür.

3-Kayıt ünitesi:

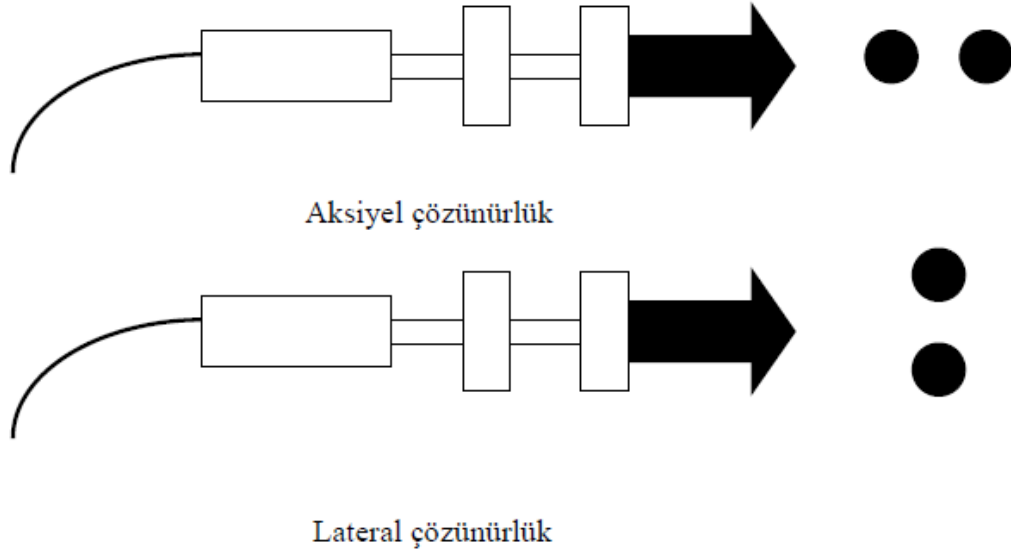
US'de görüntü çeşitli şekillerde basılabilir ya da kaydedilebilir: Polaroid kamera, Multiformat kamera, Videoteyp kayıt cihazı, Optik ya da lazer kameralar, Hard disk, Hafıza kartları ve Kompakt disk.

2.1.4 Ultrasonografide Çözünürlük

Çözünürlük, cihazın yan yana iki noktayı ayırt edebilme gücünü gösterir. İki tip çözünürlük vardır.

a-Aksiyel çözünürlük: Ses dalgasının izlediği yol boyunca iki farklı noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Aksiyel çözünürlük fizik prensiplerine göre gönderilen pulsun (darbe) uzunluğunun yarısı kadar olabilir.

b-Lateral çözünürlük: Sesin dalgasına dik düzlemdeki iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Lateral çözünürlük transduserin çapı ve odaklanmasından etkilenir. Demet genişliği azaldıkça, lateral çözünürlük artar. Frekans arttıkça çözünürlük artmaktadır, ancak dalganın derin dokulara etkisi azalır (Şekil 5).



Şekil 5. Ultrasonografide çözünürlük.

2.1.5 Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

Tanısal radyolojide inceleme alanına gönderilen ses dalgalarının dokularda yansıyal ekoları elektronik doku monitorüne 3 değişik biçimde yansıtılmaktadır. Bu görüntüleme metodları yöntemin ilk harfi ile adlandırılır.

A-Mod (amplitüd modu) : Çeviriciye geri dönen yansımış sesin (eko) oluşturduğu elektrik sinyallerinin bir monitörde yalnızca amplitüdlerini grafikler şeklinde gösteren yöntemdir. Amplitüdlere arası mesafe incelenen yapıların derinliğini, amplitüdlere yüksekliği ise yapıların yoğunluğunu (akustik empedans farkının büyüklüğünü) ifade etmektedir. Ölçüm değerleri niceldir (Rumack ve ark., 2011).

B-Mod (brightness, parlaklık modu) : Ekranda görülen amplitüd grafiklerine tepeden bakıldığında amplitüdlere parlak ışık noktaları olarak gösterme yöntemidir. Ancak bu yöntemde belli değerin altındaki amplitüdlere gösterilemeyip, belli değerin üstündekiler ise hep aynı parlaklıkta gösterilmektedir. Bu durumda parlak şekilde olanlar beyaz, parlak şekilde gösterilemeyenler siyah olarak gözükmekte olup yalnız beyaz ve siyahtan oluşan *bistable* bir görüntü oluşmaktadır. Bu yöntemdeki bilgi karmaşası ve bilgi kaybını gidermek için *gri skala* yöntemi geliştirilmiştir. Buna göre ise yansıyan her eko şiddetine göre başka bir gri tonu ile eşleştirilip ekrana öyle yansımaktadır. Günümüzde ekrana yansıyan gri tonu sayısı 128 ve üzerine taşınmıştır (Rumack ve ark., 2011).

M-Mod(motion, hareket modu) : Ekran elektronik olarak yanlamasına hareket ettirilirse yansıtıcı yüzeye karşılık gelen tek noktalar bir çizgi haline dönüşecektir. Yansıtıcı yüzey özellikle kalp kapakları ve duvar yapıları olduğunda bu çizgiler hareketin yönüne göre özellik kazanmaktadır. Ekokardiyografi için uzun süre yalnızca bu yöntem kullanılmıştır (Rumack ve ark., 2011).

2.2 Doppler ultrasonografi

Konvansiyonel B-mod görüntüleme, yansıyan ses dalgasından, şiddet, faz ve frekans bilgileri elde edilir. Bu veriler sesin yansıdığı yüzeyin yeri, yapısı ve hareketliliği hakkında bilgiler içerir. B-mod incelemede eritrositler gibi hızlı hareket eden hedefler, genellikle gösterilemeyen düşük şiddetli ekolar oluştururlar. Bu nedenle damarların lümeni genellikle anekoik izlenir. B-mod US görüntüleme, görüntü oluşturmak için geriye yansıyan sinyalde sadece şiddet bilgisi kullanılır. Oysa geri

dönen ultrasesde hareket eden hedefin hareketini değerlendirmemizi sağlayacak bilgiler de vardır.

Bir ortam içerisinde hareket eden ses dalgasının özellikleri, ortamın özellikleri değişmeden değişikliğe uğramaz. Yüksek frekanslı bir ses dalgası durağan bir yüzeye çarparsa, bu yüzeyden yansıyan ses dalgası dokuya gönderilen ses dalgasının frekans ve dalga boyuna sahiptir. Ancak dalgayı yansıtan yüzey hareket halinde ise yansıyan dalganın frekansında değişiklik oluşur. Hareket eden enerji kaynağının algılayıcı sistemine yaklaşırken üretilen enerjinin frekansı artar, uzaklaşırken azalır. Ses frekansının harekete bağlı değişimine **Doppler kayması (şifti)** denir. Frekanstaki değişim dalgayı yansıtan yüzeyin hızıyla doğru orantılıdır ki bu değişim **Doppler etkisi** olarak adlandırılır. Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi ile tanımlanmıştır (Boote, 2003; Oyar ve Gülsoy, 2003).

Doppler kayması şu formülle gösterilir:

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos Q / c$$

ΔF =Doppler kayma frekansı,

V = Kaynağın hızı,

$\cos Q$ = Doppler açısının kosinüsü,

c = Sesin dokudaki ortalama hızı (1540 m/sn),

f_0 = Gönderilen US dalgasının frekansı.

Doppler denkleminde dikkati çeken en önemli parametre “Q” açısıdır. Bu açı, akımın yönü ile ultrases demeti arasındaki açıdır. Kosinüs değeri olarak hesaplanan bu açı 90 dereceye yaklaştıkça Doppler kayması küçülecek, 90 derecede sıfırlanacaktır. Klinikte kullanılan Doppler frekans kaymaları duyulabilir frekanslardadır (0,2-15KHz). İşitilebilen bu ses, kişi tarafından duyularak analizedilebilir ve tecrübe ile pek çok akım karakteristiği tanımlanabilir.

60 derecenin üzerindeki açılar için Doppler açısının kosinüsü daha büyük oranda değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi için Doppler ölçümlerinin 60 derecenin altında yapılması gerekir. 60 derecenin üzerinde, Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler, $\cos Q$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük yanlışlıklara neden olabilir (Boote, 2003; Oyar ve Gülsoy, 2003).

2.2.1 Doppler Ultrasonografi Yöntemleri

Klinikte Doppler ultrasonografinin sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi birkaç başka uygulaması vardır.

Sürekli Dalga (Continuous Wave=CW) Doppler

Bu yöntemde, prob birbirine küçük bir açıyla bakan komşu iki kristalden yapılmıştır. Kristallerden biri sürekli ses dalgası üretirken diğeri sürekli dinleme yapar. Tüm hareketli yansıtıcıların Doppler kayması toplanır. Frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen, ses dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel çözünürlüğün olmaması, yani sesin geldiği yerin saptanamaması önemli bir dezavantajdır. Yüksek frekanslı sürekli dalga Doppler problar, düşük frekanslılara göre daha duyarlıdır ve “aliasing” oluşmaz. Kulak, duyarlı bir ses ayırıcısı olduğundan renkli Doppler cihazlarında hoparlörler halen kullanılmaktadır (Boote, 2003; Oyar ve Gülsoy, 2003).

Spektral (Pulsed Wave=PW) Doppler

Puls-yankı tekniğindeki gibi hem verici, hem alıcı olarak çalışan bir çevirici vardır. B-mod görüntü üzerinde örnekleme alanı belirlenerek işaretlenir. Ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İşlemci geri dönen ses dalgasındaki Doppler kaymasını saptar. Faz değişikliğinden hareketin yönünü, frekans değişikliğinden hareketin hızını hesaplar ve gösterir (Boote, 2003).

Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı, monitörde B mod görüntüsünün yanında hız (cm/sn) – zaman ya da frekans (kHz)- zaman grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Pratikte hız- zaman grafiği tercih edilir. Spektral incelemede, monitörde spektral analiz yanında B-mod görüntüsü de bulunduğundan kan damarlarının daralma, trombüs, aterosklerotik plak gibi patomorfolojik özellikleri hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Ayrıca B mod görüntülerle gösterilemeyecek kadar küçük damarlarda akım ölçülebilir ve vasküler daralmalar daha duyarlı bir şekilde saptanabilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafı ile belirlenir.

Çeviriciden uzaklaşan akım çizginin üstünde, yaklaşan akım ise altında gösterilir.

Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir (Taylor ve ark., 1990; Boote, 2003).

CW Doppler'de sürekli dalga formunda gönderilip, yansıyanlar sürekli dinlenirken, PW Doppler'de kısa süreli pulslar şeklinde gönderilen ses enerjisi suskunluk zamanlarında dinlenerek değerlendirilir. Böylece ilkinde alıcı ve verici olmak üzere iki çeviriciye ihtiyaç varken ikincide tek verici hem alıcı hem de verici olarak görev yapabilmektedir (Boote, 2003).

2.2.2 Renkli Doppler

Radyolojik uygulamalarda en sık kullanılan Doppler yöntemi renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS). Bu sistemde, Doppler ölçümünden elde edilen akım bilgisi, B-mod görüntü ile birlikte gösterilir. Renkli görüntüde her piksel için akım hızının belirlenmesi, özel sinyal işleme devreleri ile gerçekleşir. Bunlardan en sık kullanılanı korelasyon dedektörleridir. Dokuya paketler halinde gönderilen ses demetleri, seçilmiş birden fazla hedeften geri döner, bunların her biri için hesaplanan Doppler kaymaları bilgisayarda başka değerlere ve başka renk kodlarına atanır. Sinyal fazı hareketin varlığı ve yönü, sinyal frekansındaki değişiklikler ise hedefin hızı hakkında bilgi verir. Görüntüde izlenen renkler akımın yönünü yansıtmaktadır. Çeviriciden uzaklaşan akımlar bir renkte, yaklaşan akımlar ise başka bir renkte görüntülenir, karmaşık hareketler ara renkleri ve mozaikleri meydana getirir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir (Boote, 2003; Rumack ve ark., 2011).

2.2.3 Power Doppler

Elde edilen Doppler sinyallerinin şiddetini renk bilgisi olarak gösteren bir yöntemdir. İlk yıllarda amplitüd-kodlama renkli Doppler, US anjiyografi gibi çeşitli isimler kullanılmış olsa da günümüzde Power Doppler Ultrasonografi ismi tercih edilmektedir.

RDUS'de görüntüyü oluşturan temel prensip Doppler kayması iken Power Doppler'de sinyalin gücüdür. Power Doppler ultrasonda eko sinyalinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla çevirici arasında kalan dokuların zayıflamasına bağlıdır. Derinlik arttıkça alınan sinyalin şiddeti düşer ve duyarlılığı azalır. Kodlama genellikle kırmızı renk kullanılarak yapılır. Sinyallerin gücü renkte parlaklık ve sönüklük olarak görülür. Yüksek sinyal şiddetinde renk sarıya doğru açılırken düşük şiddetli sinyaller koyu kırmızı olarak görüntülenir (Boote, 2003).

Power Doppler inceleme, spektral Doppler ve renkli Doppler uygulamalarından başka olarak akım yönü ve hız bilgilerini içermez. Yalnızca akım olan alan ve akım olmayan alan ayrımını yapar. Doppler açısına bağımlı olmadığından aliasing artefaktı oluşmaz, ayrıca gürültü (noise) daha azdır. Gürültünün daha az olması nedeniyle düşük akımlara duyarlılığı renkli Doppler ultrasonografinin yaklaşık 3-5 katıdır. Özellikle darlık ve geri kaçışların daha iyi gösterilmesinde, tümöral neovaskülarizasyona bağlı yavaş akımın gösterilmesinde, renal transplantların izleminde, normal böbrek damarlanmasında perfüzyon ve kortikal akımların gösterilmesinde faydalıdır. Ancak Doppler bilgileri daha uzun sürede elde edildiğinden harekete karşı daha hassastır.

Nefesini tutmayan hastalarda, kalp, akciğer ve büyük damar komşulukları gibi doku hareketlerinin yoğun olduğu bölgelerde faydası sınırlıdır (Boote, 2003).

2.3 Sonoelastografi Fiziği

İnsan vücudundaki tüm dokular ele alındığında içermiş oldukları başka yapısal özelliklere rağmen (bazıları visköz, bazıları elastik) hepsi viskoelastik bir yapıya sahiptir. Dışardan uygulanmış olan yüklenmelere de bu visköz ya da elastik özelliklerden hangisi daha ağır basıyor ise ona göre cevap vermektedirler. Özellikle visköz yapıya sahip olanlar vücut içerisinde dışarıdan uygulanan bası etkisini dağıtıp azaltmak gibi çeşitli fonksiyonlar için özelleşmişlerdir. Elastik olanların ise vereceği cevap sahip oldukları elastiklik katsayısı ile alakalı olarak değişmektedir. Yapısal olarak oldukça karmaşık olan bu biyolojik dokuların uygulanmış olan strese verecekleri cevabı kavrayabilmek için de mühendisler tarafından “elastiklik katsayısı” denilen ve strese verilen gerinim cevabını ifade eden bir eğri ile gösterilen yeni bir kavram geliştirilmiştir. Biçim değiştirmelerde, maddeyi oluşturan atom ve moleküllerin yer değiştirmeleri söz konusudur. Katılardaki esnek biçim değiştirmeler sırasında atomlar arası bağlar kopmaz, yeni bağ oluşmaz, atomlar arası uzaklık değişir (Pehlivan, 1997).

Elastiklik katsayısı en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiğinden günümüzde *Young'ın Katsayısı* olarak ta bilinmektedir. Genel olarak birim yüzeye uygulanan kuvvete *stres*, meydana getirdiği bağıl şekil değişikliğine *gerinim (strain)*, bu iki nicelik arasındaki orana *esneklik katsayısı* denir. Burada katsayı değeri incelenen yapının şekil ve boyut özelliklerinden bağımsız olduğu için dokuların kendisinden çok fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermekte ve elastiklik değerleri başka olan dokular arasında kıyaslama yapılmasına imkan sağlamaktadır. Dokuların bu başka biyolojik ve mekanik özellikleri elastografi denilen ve dokuların uygulanan strese verdikleri cevap farklarını oransal olarak gösteren yeni bir modalitenin doğmasına neden olmuştur (Tablo II).

Tablo II. Bazı maddelerin Young Modülleri (Pehlivan, 1997).

Madde	Young Modülü (N/m ²) x 10 ⁹
Kemik	16
Cam	70
Çelik	200
İpek	6
Lastik	0.003

Young modülü değeri incelenen yapının şekil ve boyut özelliklerinden bağımsız olduğu için dokuların kendisinden çok fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermekte ve elastiklik değerleri farklı olan dokular arasında kıyaslama yapılmasına da olanak sağlamaktadır (Pehlivan, 1997).

Sabit bir cisme dışarıdan bir güç uygulandığında, cisim üzerinde gerinim (strain) ve burkulmalar meydana gelir. Gerinim objenin dış güce karşı göstermiş olduğu karşı koyma çabası, burkulma ise objedeki iç yer değiştirme ve biçimsel bozulma olarak ifade edilebilir.

Üzerine kuvvet uygulanan cisimde meydana gelen gerinim

$$r: F / A$$

Uygulanan kuvvet: F

Uygulanan alan: A

Üzerinde oluşan gerinim: r

$$\frac{F}{A} = Y \frac{\Delta L}{L}$$

Burada ise;

L: Boy

ΔL : İlk ve son boy arasındaki fark

Y: Young modülü olup birimi N/m^2 'dir.

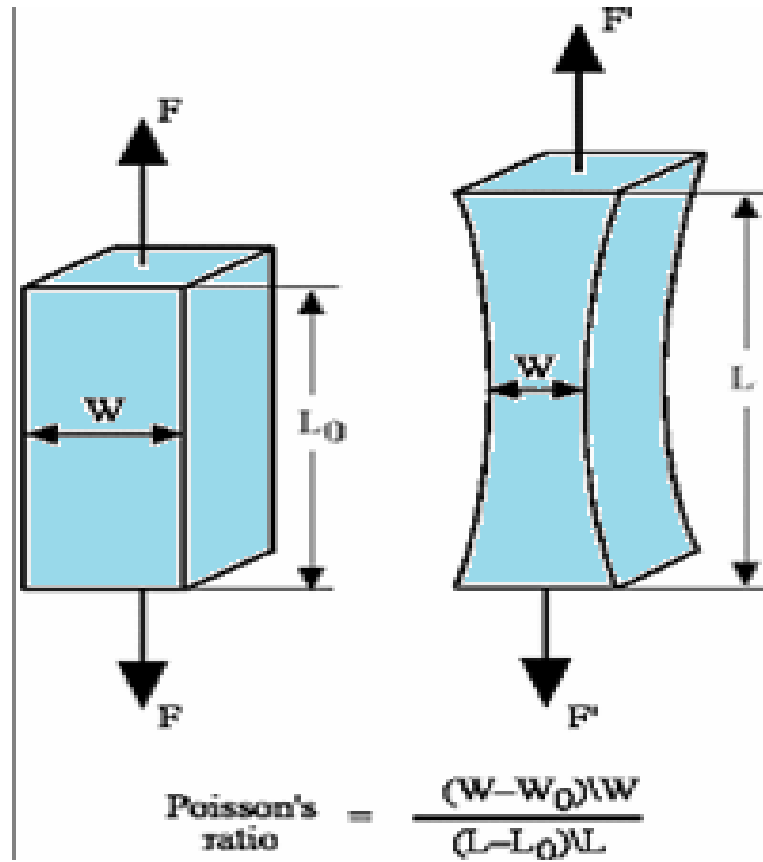
Burkulma ise, objeye uygulanan güç sonucu materyal boyutlarında meydana gelen biçim değiştirmesinin tüm etkilenen boydaki yüzdesel dağılımıdır. Burkulma miktarı, cismin orijinal boyundaki değişimin, ilk boyuna bölümünden hesaplanır.

Burkulma (e): $\Delta L / L$ 'dir.

Poisson oranı: Blok biçimli bir madde bir doğrultuda F kuvveti yardımıyla uzatılırken, bu kuvvete dik doğrultularda sıkışmaya uğrar. Yükseklik (h) ve genişlikteki (w) bağlı değişmelerin ($\Delta h / h$ ve $\Delta w / w$), boyca değişme ile ilişkili olarak;

$$\frac{\Delta h}{h} = \frac{\Delta w}{w} = \sigma \frac{\Delta L}{L}$$

şeklinde yazılabileceği gösterilmiştir. Burada σ madde özelliğidir ve **Poisson oranı** olarak isimlendirilir (Şekil 6).



Şekil 6. Poisson oranının şematik gösterimi (bası etkisine verilen esneme ve boyca uzama cevabı).

Başka deyişle Poisson gerilmesini bir cismin incelop uzaması olarak da tanımlamak mümkündür. Bu tip gerilme uzamaya göre ters yönde negatif bir gerilme biçimidir. Boy artarken cismin çapı azalmaktadır.

Sıkışma esnekliği

Her tarafından bir basınç altında sıkıştırılmaya çalışılan bir maddenin hacmi bağıl olarak azalır ve hacim zorlanması ($\Delta V / V$) basınçla orantılıdır:

$$P = B \frac{\Delta V}{V}$$

P: Basınç

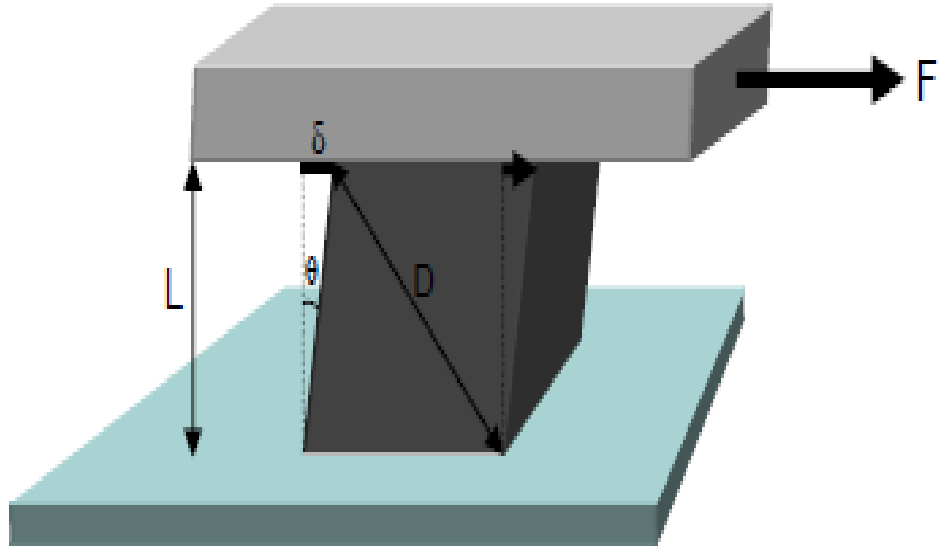
V: Hacim

B: Sıkışma esnekliği modülü (Bulk modulus)

Sıkışma esnekliği modülünün katılarda; $B = \frac{Y}{(1-2 \sigma)}$ olduğu gösterilmiştir. Katı maddelerin esnekliği genellikle Y ve B cinsinden ifade edilir.

Katılarda, uzama ve sıkışma şeklindeki esnek şekil değişikliklerinden başka, eğilme ve bükülme gibi şekil değişimleri de tanımlanabilmekte bunlara ait parametreler de Young modülü ve Poisson oranı cinsinden yazılabilmektedir (Pehlivan, 1997).

Kayma esnekliği



Şekil 7. Kübik cisim ve uygulanan F kuvveti (Pehlivan, 1997).

Şekil 7'deki gibi kübik bir blok cismin S alanlı üst yüzeyine teğet F kuvveti uygulandığında; $\gamma = F / S$ oranına **kayma gerilimi (shear stress)** denir. Bu zor karşılığında blokta şekildeki gibi bir deformasyon olur. **Kayma gerinimi (shear strain)**

ise; $\theta = \frac{\delta}{L} = \frac{\sqrt{2} \Delta D}{L} = 2 \frac{\Delta D}{D}$ şeklinde yazılmaktadır. Stres-gerinim ya da gerilim-gerinim (stres-strain) ilişkisi; $\gamma = \mu \cdot \theta$ şeklinde yazılabilir ki *kayma modülü [shear modulus* bazen *katılık (rijitlik) katsayısı* da denir]. $\mu = \frac{Y}{2(1 + \sigma)}$ olarak ifade edilir.

$$2(1 + \sigma)$$

Homojen ve izotropik maddelerin tüm esneklik özellikleri Y ve σ sabitleri cinsinden ifade edilebilmektedir. Biyolojik maddelerin yapıları vizkoelastik, anizotropik ve sıkıştırılmaz olarak kabul edilebilir (Khaled ve ark., 2006).

Dokuların sertliğini değerlendirmek için bilinen en eski yöntem palpasyon ile muayene şekli olup eski Mısır uygarlığından bu yana tıpta kullanılan bir yöntemdir. Palpasyon ile muayene günümüzde meme, tiroid ve prostat vb. organların muayenesinde halen başvurulan yöntemdir. Palpasyon ile doku ve organların esneklik, sertlik özelliklerinin değerlendirilmesi oldukça nesnel olup, doku ve organlarda yer kaplayan lezyonların tespit edilebilmesi için her zaman yeterli değildir.

Doku ve organlardaki patolojik değişiklikler, kanser oluşumu, siroz gibi durumların dokuların sertliğinde değişiklik yaptığı bilinmektedir. Sirotik nodüllerin, prostat kanserinin ve diğer kanser türlerinin sert olduğu bilinmesine rağmen US ve diğer görüntüleme yöntemleriyle net ortaya konamaması araştırmacıları farklı görüntüleme yöntemleri bulmaya yönlendirmiştir.

Elastografi dokuların elastik özelliklerini ortaya koyarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde MR ve US elastografi kullanılmakta olup US elastografi (sonoelastografi) daha yaygın olarak klinik kullanımdaki yerini almıştır.

Elastografi 1990'ların başında Ophir ve arkadaşları tarafından deneysel ortamda uygulanmaya başlanmış bir görüntüleme yöntemidir. Dokuların, üzerlerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen ultrasonografi tabanlı bu görüntüleme yöntemi sonoelastografi ya da ultrason elastografi olarak adlandırılır (Ophir ve ark., 1991).

Dokuların esneme miktarları arasındaki farkı saptayabilmek için belli bir kuvvet ile o doku üzerine dik bir şekilde ve sürekli olarak bası uygulanır ve dokular bu bası etkisine sertlik derecelerine göre cevap verirler. Sert dokularda esneme, gerinim miktarı daha az iken daha yumuşak olan dokularda esneme miktarı daha fazladır. Dokuların bu

başka gerinim miktarlarını haritalayan metod elastogramdır. İncelenen dokular arasındaki gerinim başkalıkları B-mod inceleme üzerine bindirilmiş gerçek zamanlı tarayıcılar tarafından renkler ile kodlanmaktadır. Örneğin sarıdan kırmızıya doğru izlenen renkler yumuşak dokuları ifade ederken yeşil orta sertlikteki dokuları, mavi renk ise sert dokuları kodlamaktadır. Sistemdeki teknolojik gelişmeler ile birlikte (bası altında aksiyel ve lateral gerinim değerlerinin hesaplanabilmesi gibi) artan uzaysal çözümlene gücü, artefaktların daha aza indirgenmesine ve yöntemin rutin pratikte de kullanıma girmesine olanak sağlamaktadır.

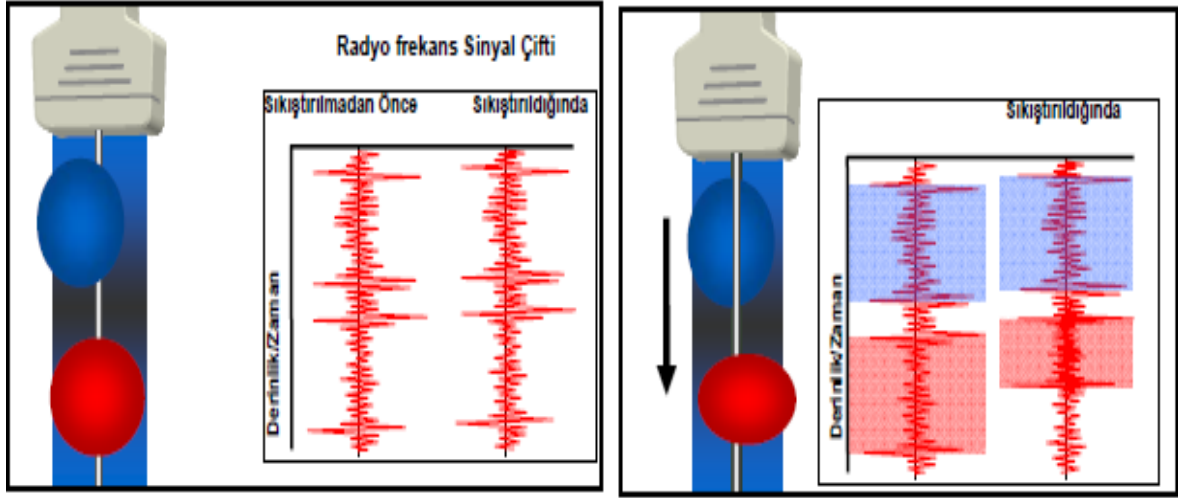
Elastografinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli iki tanımlama bulunmaktadır (Havre ve ark., 2008).

Storage modul (içeriğe ait katsayı): Young katsayısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doku ya da cisim üzerine uygulanan stresin oluşturduğu gerinim miktarıdır. $\Delta = \text{Gerinim} / \text{stres}$ olarak ifade edilir ve dokunun elastikiyetini gösterir. Birimi KPa dır.

Elastik kontrast (EC): İncelenen doku ile içinde bulunduğu çevrenin katsayıları arasındaki farktır. Yapılan elastogramın kalitesi dokuların EC'leri arasındaki fark ile yakından ilişkilidir.

Sonoelastografi doku geriniminin dağılım haritası olarak adlandırılabilir. Gerinim basıya bağlı dokunun yer değiştirme oranıdır. Bu oran US cihazı ile Doppler yöntemi ya da radyo frekans dalgaları kullanarak ortaya konabilmektedir. İşlemci tarafından küçük pencerelere ayrılarak incelenen alana gönderilen ses dalgalarının bası öncesi ve sonrası değişimleri kendi pencere alanlarına göre çapraz ilinti (kros korelasyon) yöntemi ile kıyaslanarak yer değiştirme miktarı belirlenmektedir. Sonrasında ise bir kısım integral işlemi içeren matematiksel varsayımlarla dokunun tüm elastik özellikleri tahminen elde edilmektedir. İlk ortaya çıkma prensibi meme, prostat, tiroid gibi palpasyon ile muayenenin çok önemli olduğu yüzeysel dokularda gri skalanın benzer ekojenite nedeni ile atladığı lezyonları saptamak olmuştur. Patolojinin normal dokuya göre daha sert olması ve dıştan uygulanan basınca daha az esneme ve yer değiştirme ile cevap vermesi prensibine dayanılarak geliştirilen yöntem bu nedenle *dijital parmak* da denilmektedir. Zamanla tekniğinin geliştirilmesi ile birlikte tıpta kullanım alanı da iyi huylu-kötü huylu kitle ayırımından başka alanlara doğru genişleme

göstermiş, özellikle kas ve tendon yapıları gibi alanlardaki patolojilerin saptanması inceleme alanlarına katılmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Sonoelastografinin şematik gösterimi.

2.3.1 Sonoelastografi Çeşitleri

1- Kompresyon Elastografi

Statik ya da yarı-statik metod da denilmektedir. Dokular uyarılmaları sırasında düşük frekanslı (10 Hz ve daha küçük) bası (kompresyon) etkisine tabi tutulmaktadır. Kompresyon genelde manuel yöntemle gerçekleştirilmekle birlikte bazen solunma, kalp atımı gibi dokuların kendi doğal hareketlerinden de yararlanılabilir. Başlangıçta A-mod ve M-mod teknikleri arasındaki bağıntı kullanılarak aort pulsasyonlarının karaciğerde meydana getirdiği düşük hızlı hareketler ölçülmüş, meydana gelen yer değiştirme ise hızın zamanla olan integrali kullanılarak ölçülmeye çalışılmıştır. Ophir ve arkadaşları 1991 yılında dıştan bası yönteminden yararlanarak gerinim alanındaki bileşke kuvvetini hesaplamış ve bu yöntemi elastografi olarak adlandırmıştır (Ophir ve ark., 1991). Burada uygulanan kompresyonun her yerde eşit olduğu varsayılarak türetilen elastisite katsayısının ölçülen gerinim ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (yüksek katsayıya sahip dokularda daha az gerinim meydana gelmektedir). Değerlendirilen yapıların elastiklik katsayısı bakımından olan farklarının görsel olarak da değerlendirilebilmesi için renk kodlama sistemi kullanılmaktadır. Fazla sayıda örneklem yapılarak sinyal görüntü oranında artış sağlanmaya bu sayede de meydana gelen artefaktların da en aza indirgenmesine çalışılmıştır (Li ve Snedeker, 2011). Bu yöntem meme, prostat, tiroid

gibi dokularda tümör araştırılması, intravasküler plak karakterizasyonu ve tendinozisin değerlendirilmesi amacı ile kullanılabilir. Bizim de çalışmamızda kullandığımız elastografi yöntemi kompresyon elastografisidir.

2- *Transient Elastografi (Fibroscan)*

Sonoelastografinin bir dezavantajı doku kenarlarında oluşup yansıyan dalgalar olduğu için sistem bu problemi aşmak amacı ile geliştirilmiştir. Yöntemde önden giden dalgaların yansıyanlarla karışmaması için puls dalgalar yani kısa sürelerle sürekli yinelenen vurular kullanılmaktadır. Yöntem karaciğer hastalıkları özellikle fibrozisin değerlendirilmesinde büyük umut vaat etmektedir. Ayrıca meme kitlelerinin ve tendon yapılarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir (Havre ve ark., 2008).

3- *Akustik Radyasyon Gücü ile Yapılan Elastografi (ARFI)*

Yukarıda anlatılan iki sistemde kullanılan dışardan uyarım yöntemlerinin aksine burada doku içine yönlendirilmiş bir içten uyarım sistemi kullanılmaktadır. Özellikle kalp ve karaciğer gibi dokularda yapılan ablyasyon yöntemlerinde kullanılabilir (Palmeri ve Nightingale, 2011).

4- *Shearwave Elastografi*

Shearwave elastografi dokuların sertliğini kantitatif bir şekilde değerlendirebilen yeni geliştirilmiş bir inceleme yöntemidir. Bu yöntemin çalışma prensibi ‘akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi’ temeline dayanmakta olup bu yöntemde göre elastik modulus hesaplanmaktadır. İncelemenin sonucunda dokuların ve organların sertlikleri kilopaskal cinsinden ifade edilmektedir (Arda ve ark. 2011) .

2.3.2 Sonoelastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Etmenler

Elastografinin kalitesini etkileyen faktörler belirlemek için yapılan çalışma sayısı az olup bu çalışmaların hepsi laboratuvar ortamında yapılmıştır. Havre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elastografi kalitesini etkileyen bazı faktörler değerlendirilmiştir.

Transduserin hareket hızı

Çoğu US cihazında kompresyon elastografisinde elastogram elde etmek için dışarıdan transduser ile bası yapmak gerekir. Basının frekansı görüntü oluşumunu etkiler. En iyi görüntü kalitesinin 80 ila 120 vuru/dak hız ile uygulanan elastogramlar ile

elde olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında 40 vuru/dak'nın altı ile 160 vuru/dak'nın üstü vuru hızları elastogram kalitesini olumsuz etkilemektedir (Havre ve ark., 2008).

Transduser ile uygulanan basının şiddeti

Transduser hareketi dışında uygulanan basının şiddeti de önemlidir. Çünkü yüzeysel dokulardan sağlanan gerininim aynı şekilde daha derin yerleşimli dokulardan da elde edilmesi gerekmektedir. Dokuda oluşturulan gerininim şiddetini gösteren elastografi yazılımları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerininim belirteci bir skala ya da ses dalgalarının zamana göre yayılımını belirten bir eğri şeklinde oluşturulmakta ve optimum elastogram için skalada belirli düzeyin üzerindeki gerininim ya da grafikte saptanan eğrinin sinüzoidal eğriye yakın olması ile elde edilenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir (Havre ve ark., 2008).

İlgi alanı (Region of Interest-ROI)

Elastografiyi yapmak istediğimiz alandır. Elastografide elde edilen “gerininim oranı” dokuların gerininimleri arasındaki oranı temsil ettiği için ilgi alanı içerisinde patolojik doku yanında çevre normal dokular da bulunmalıdır. En iyi görüntü kalitesini elde edebilmek için lezyon (incelenmek istenilen alan) ilgi alanının merkezinde olacak şekilde yerleştirilmeli ve incelenmek istenen alanın en az % 50'sini kaplamalıdır. % 10-20 kapsama miktarı ile ilgi alanı olan dokudan çok daha derinde yerleşmiş dokuların gerininim değerlerinden etkilenecek ve dağılım artefaktı ortaya çıkacaktır. İlgi alanı olan doku sertleştikçe gerininim değeri ilgi alanının boyutlarından etkilenmemektedir (Havre ve ark., 2008).

Çerçeve hızı (frame rate)

Oto-korelayon için gönderilen sinyallerin hangi sıklıkla toplandığını ifade etmektedir. İlgi alanının genişliğine ve derinliğine uygun değer seçilmelidir. Derin ve daha büyük örnekler için 6-13 frame/sn, daha yüzeysel ve küçük dokular için 7-16 frame/sn gibi değerler seçilmelidir. Çerçeve hızı görüntü kalitesini transdüserin hareket hızı ile birlikte etkilemektedir. Prob daha yavaş hareket ettirildiğinde gerçek zamanlı elastografi yapabilmek için daha düşük çerçeve değerleri kullanılmalıdır.

2.4 Tiroid bezi

2.4.1 Embriyolojisi

Tiroid, embriyolojik hayatın 16-17'nci gününde 2 mm'lik embriyoda foregut döşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu medial (primer) divertikül birinci çift farengeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid üç primordial taslaktan gelişir; medial taslak farengeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü farengeal poşun kaudal kısmından gelişmektedir.

Medial (primer) divertikül tiroglossal kanalla farenks'e bağlıdır. Kanal 6. haftada solid bir sap halini alıp dağılır. Açık kaldığı takdirde tiroglossal kanal kisti, fistülü veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Tiroglossal kanal dokusu kalabilir veya dil kökü ile tiroid arasında herhangi bir yerde tiroid dokusuna dönüşebilir. Distal uç kaldığında piramidal lob halini alır.

Endodermal cep, kaudal göç sırasında 4. farengeal poşdan gelen brankial cisimciklerle birleşir. Medial tiroid kütlesi aşağıya ve yana doğru gelişerek iki lob halini alır. Thyroglossal kanalın atrofiye uğramasıyla serbest kalır ve gelişmekte olan kalbin aşağıya doğru çekmesiyle yaklaşık gestasyonun 7. haftasında boyundaki son yerini alır. Lateral taslakların 4. farengeal poşla bağlantıları kaybolur ve gelişmekte olan medial loblarla sarılır. 8-9 haftalık embriyoda tiroidin son şeklini aldığı görülür. İnsandaki bu lateral taslaklar muhtemelen kalsitonin sekresyonundan sorumlu tutulan parafoliküler C hücrelerinin kaynağıdır.

Gestasyonun 11-12 haftalarında follikül formasyonu görülür ve iyot konsantrasyonu ile hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemden primitif hipofiz hücrelerinde TSH oluşturulmaya başlar (İşgör 2000).

2.4.2 Anatomisi

Tiroid bezi insan vücudundaki endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş organların en büyüğüdür. Tiroid bezi boyunun anterior kısmında trakeanın her iki yanında yer alan ve isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşmuş kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid kartilajının alt yarısı, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır. Normal gland yenidoğanda yaklaşık 2 gr. ağırlığında olup, puberte döneminde 14 gr. ve erişkinde 20-30 gr.dır.

Tiroid sağ ve sol birer lobdan oluşur ve her lob 2,5-4 cm uzunluğunda, 1,5-2 cm genişliğinde ve 1-2 cm kalınlığındadır. İki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5-2,5 cm uzunluğunda olabilen isthmus ile birbirine bağlanır. Bazı vakalarda isthmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob görülür. Normal kişilerde gland ağırlığı diyetteki iyot alımı, yaş ve vücut ağırlığına göre değişkenlik gösterir.

Her iki tiroid lobunun süperior ve inferior olmak üzere 2 polü bulunur. Süperior poller tiroid kartilajının üst yarısına kadar uzanabilir. Gland derin servikal fasyanın pretrakeal yaprağından orijin alan fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül bez parankimine uzantılar göstererek bezi loblara ve lobüllere ayırır. Servikal fasyanın lamina pretrakealisi bu kapsülün dışında bulunur. Bu yaprak krikoid ve trakeal kartilajlara tutunarak sonlanır. Bu nedenle tiroid gland yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Her iki tiroid lobu medialde trakea ve özefagus, posteriorda longus colli kasları, posterolateralde karotis kılıfı, lateral ve anteriorda sternokleidomastoid, sternohyoid (strap kas) ve sternotiroid kasların oluşturduğu lojda yerleşir. Tiroid bezi ön dış yüzde infrathyroid kaslar, a. ve v. thyroidea'lar ile dışta boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4'ncü trakea halkaları, farenks, paratiroid gland, özefagus ve nervus laringeus inferior ile komşudur.

Tiroid glandın zengin bir kanlanması vardır. Başlıca iki arterden kanlanır; A. tiroidea süperior ve A. tiroidea inferior. A. tiroidea süperior, A.karotis eksterna'dan, A. tiroidea inferior, A. subklavia'nın yan dalı olan trunkus tirocervicalis'ten kaynaklanır. Bazen arkus aorta'dan veya trunkus brakiosefalikusdan A.tiroidea ima çıkar. Trakeadan özefagus'tan da perforan dallar gelebilir. A. tiroidea süperior ile A. tiroidea inferior arasında anastomozlar vardır. A.tiroidea süperior tiroid bezinin üst yarısını ve isthmusun üst kısmını besler. A. Tiroidea inferior ise tiroid bezinin alt yarısını ve isthmusun alt yarısını besler. V. Tiroidea süperior ve V. tiroidea lateralis V. Jugularis interna'ya, V. tiroidea inferior direkt sol V. brachiocephalica'ya açılır.

Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid lenfatikleri, interfolliküler lenf kapillerleri ve bunları drene eden subkapsüler toplayıcı lenf kanallarından ibarettir. Bu kanallar kapsül boyunca bulunan lenf damarlarına drene olurlar ve hem isthmus, hem de karşı lobla aralarında bağlantı vardır. Bu bağlantılardaki akımın yönü sağa doğrudur. Tiroide yüksek oranda multifokal veya intraglandüler metastatik karsinom varlığı, karsinomun isthmus'a karşı loba ve sağ toraks'a yayılma

eğiliminin olması lenfatik anatomi ile açıklanmaktadır. Tiroid glandının lenfatikleri drene ettikleri bölgeye göre süperior ve inferior gruplara ayrılırlar. Bu lenf damarları medial ve lateral olarak ikiye ayrılır. Süperior medial lenf damarları her iki tiroid üst kutuplarının iç ve isthmusun üst bölümlerini drene eder. İnférieur medial lenf damarları her iki tiroid alt kutuplarının iç ve isthmusun alt bölümlerini, inferior lateral lenf damarları ise alt kutupların lateral bölümlerini drene ederler. Süperior medial lenf damarları prelarengeal ve subdigastrik lenf bezlerine, oradan da derin servikal lenf bezlerine, süperior lateral lenf damarları da derin servikal lenf bezlerine drene olurlar.

Tiroid gland otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarak kan damarlarının etrafından pleksus halinde tiroid glandına girer. Parasempatik sinir lifleri N.vagus'un yan dalları olan N.laringeus süperior ve N.laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir. N.laringeus süperior orta konstriktör kas üzerinde seyredip internal ve eksternal dallara ayrılır. İnternal dal tiroid membranı delip vokal kordların ve fossa piriformis'in alt konstriktör ve krikotiroid kaslara (vokal kordu geren) motor dallar gönderir. Sağda N.vagus subklavian arterinin birinci bölümü üzerinden geçerken N.laryngeus inferior'u verir. Bu sinir subklavian damarın arkusu arkasından geçerek boyunda trakea ve özefagus arasından yukarıya çıkar. Krikotiroid membranı delerek larinks'e girer. N. laryngeus inferior tiroid bezi ve inferior tiroid arterinin çıkan dalı ile çok yakın komşuluk içinde bulunduğundan kolaylıkla yaralanabilir. Solda N.vagus aorta arkusunu çaprazlayıp ligamentum arteriosum'un hemen lateralinde sol inferior larengeal siniri verir. Bu sinir yukarı doğru çıkarken boyunda büyük trakeobronşial lenf düğümleriyle yakın seyredir. Bu düğümlerin metastatik karsinomlarında sinirin tutulumuna bağlı olarak ses kısıklığı meydana gelir. Sinir yukarıya çıkarken trakeaya yakın seyredir. N.laryngeus inferior'lar M.krikotiroideus'lar hariç bütün larinks kaslarına motor dallar verir (Skandalakis ve ark., 1995; Moore, 1992).

2.4.3 Fizyolojisi

Tiroid bezinden foliküler hücrelerden metabolizma ve büyüme üzerine etkili tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) ile parafoliküler hücrelerden kalsiyum metabolizmasına etkili kalsitonin hormonu salgılanır. Tiroid bezi kolloid içeren çok sayıda kapalı foliküllerden oluşur. Kolloid içinde büyük bir glikoprotein olan

tiroglobulin mevcuttur. T3 ve T4 hormonları etkisini nükleustaki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler (Guyton ve Hall, 2007).

Tiroid bezinden T3 ve T4 sekresyonu başlıca hipotalamustan salgılanan tirotropin relasing hormon (TRH) ve hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (Guyton ve Hall, 2007).

Hipofizden TSH salınımı TRH, dopamin ve somastatin tarafından düzenlenir. TRH sekresyonu norepinefrin ve dopamin tarafından uyarılır ve serotonin tarafından baskılanır. TRH TSH sekresyonunu, TSH'da tiroid bezinden triiodotironin ve tiroksin salgılanmasını artırır. Bu hormonların, özellikle de T3'ün "feed back" etkileri hipofiz düzeyinde TRH'ya TSH cevabını inhibe etmek şeklinde gözlenir. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyindeki azalma TSH'da ani artışa neden olur. Bu akut cevap için TRH gerekli değildir. Buna ilaveten TRH bazal TSH sekresyonunun idamesi içinde gereklidir. Hipofizdeki etkilerine ek olarak T3, hipotalamusta TRH gen ekspresyonunu inhibe eder (Guyton ve Hall, 2007).

Metabolizmada artış gerektiren soğukla temas gibi ani çevresel değişiklikler olduğunda TRH üzerinden TSH salgısı artar. Adrenerjik sinir iletiminin bloke edilmesi soğuğa karşı TSH cevabını ortadan kaldırır.

Dopaminerjik ajanlar hipofizden TSH salınımını inhibe ederler. Bu etki normal bireylerde de görülebilirse de TSH düzeyleri artmış olan kişilerde daha belirgindir. Endojen dopaminin TSH salgısını baskılamada bir rolü olabileceği de gösterilmiştir.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu folikül hücresi mikrozomlarında bulunan iyot peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyot oluşur. Tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olan tiroglobülin, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgi aparatında devam eder. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık % 90'ı T4, % 10'u da T3'dür. Günde ortalama 90 mikrogram T4, 40 mikrogramda T3 dokulara sunulur. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, lizozomal proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan iodotirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyotundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik

bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir. Serbest kalan T3, T4; hücreden perifoliküler kapillerler ve lenfatiklere geçer.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

- 1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin % 60'ını bağlar.
 - 2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin % 30'unu bağlar.
 - 3- Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin % 10'unu bağlar.
- T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır.

Esas aktif hormonlar serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4) dür. Tiroidden salgılanan hormonların % 90 kadarı T4, % 10'u ise T3'dür. Bununla beraber tiroksinin önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T3'e çevrilir. T3, T4'den yaklaşık dört kat daha güçlüdür. Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. En belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; kaloriyenik etki. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç kişilerde büyüme çok hızlanır. MSS'nin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır. Tiroid bezinden salgılanan diğer hormon kalsitonindir. Kalsitonin hormonu kemik dokusuna etki eder. Kemik hücrelerine bağlandığında hücrelerin membranı (hücre zarı) üzerine bulunan kanallardan kemiğe kalsiyum iyonunun (Ca^{2+}) geçişi hızlanır. Böylece kandaki kalsiyum seviyesi düşerken kemikteki kalsiyum seviyesi artar, bunun sonucu olarak da, kemikte sertleşme meydana gelir - kemik güçlenir (Guyton ve Hall, 2007).

2.4.4 Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıkların sınıflandırılması (Monaco, 2003)

I. Konjenital hastalıkları

- A. Agenezi
- B. Hemiagenezi
- C. Ektopik tiroid
- D. Tiroglossal kanal kisti

II. Diffüz Parankim Hastalıkları

- A. Diffüz Hiperplazi
- B. Diffüz Nodüler Hiperplazi
- C. Graves Hastalığı
- D. Tiroiditler
 - 1. Akut tiroidit
 - 2. Subakut granümatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)
 - 3. Subakut lenfositik tiroidit (Postpartum / sessiz tiroidit)
 - 4. Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
 - 5. Riedel tiroiditi

III. Tiroid nodülleri ve Tümörleri

- A. Non-neoplastik Nodüller
 - Hiperplastik (Hiperplastik)
 - Parsiyel tiroidektomi sonrası kompensasyon
 - İnflamatuar
 - Akut bakteriyel tiroidit
 - Subakut tiroidit
 - Hashimoto tiroiditi
- B. Benign Neoplastik Nodüller
 - Adenomlar
 - Kistler
 - Toksik veya pretoksik adenomlar

C. Malign Neoplastik Nodüller

1. Primer karsinom

- Papiller karsinom
- Foliküler karsinom
- Anaplastik karsinom
- Medüller karsinom

2. Lenfomalar

3. Metastatik tiroid kanserleri

2.4.4.1 Konjenital Hastalıkları

A. Agenezi: Tiroid agenezisi; her 10.000 canlı doğumda bir görülen tiroidin konjenital bir hastalığıdır. Konjenital hipotiroidinin nedenleri arasında olup neonatal dönemde tanı konulabilmekte. US'de tiroid bezi ayırt edilememektedir.

B. Hemiagenezi: Tiroid hemiagenezisi; tiroid dokusunun embriyonik gelişimi sırasında oluşan defekt sonucu görülen ve oldukça nadir rastlanan bir tiroid patolojisidir. US ile gerçekleştirilen prevelans çalışmalarında rastlanma sıklığı % 0.05 olarak belirtilmektedir. Kadınlarda, erkeklere oranla daha fazla (3:1 oranında) saptandığı ve genellikle sol lobun agenezisi şeklinde olduğu belirtilmektedir. Tiroid hemiagenezisi, genellikle tiroid hormon bozukluğu nedeniyle tetkik edilirken tesadüfen saptanmaktadır. Hemiagenezinin tanısı, sıklıkla tetkik sırasında görüntüleme yöntemleri eşliğinde konulmaktadır.

C. Ektopik tiroid: Ektopik tiroid; tiroglossal duktus trasesinde, orta hat ya da orta hat lateralinde yer alan tiroid bezi ile eş ekojenitede yapı olarak görülür.

D. Tiroglossal kanal kisti: Tiroglossal kanal kisti; dil tabanında foramen cecum ile tiroid piramidal lobu arasında, tipik olarak orta hat yerleşimli kistik lezyondur. Enfeksiyon, kanama gibi nedenlerle komplike olmadıkça anekoik içyapıdadır. Komplike kistlerin içyapısında ekojen, akışkan sıvı gözlenir. Ektopik tiroid dokusu içerebilir.

2.4.4.2 Diffüz Parankim Hastalıkları

A. 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. US'de tiroid bezi bütünüyle

büyük olarak izlenir. Nodül bulunmaz. Parankimde hafif heterojen görünüm izlenebilir. RDUS’de tiroid vaskülaritesi normaldir.

B. Diffüz nodüler hiperplazi: Diffüz hiperplazinin erken döneminde nodülarite bulunmazken ilerleyen aşamalarda bez içerisinde nodüller ve bunları birbirinden ayıran fibröz septalar oluşur. Nodüller, adenomatoid hiperplazi gösteren yapılardır, kolloid içerirler. US’de çoğunlukla belirgin bir kapsülü olmayan ve normal tiroid dokusu ile geçişi belirsiz, parankimden güçlükle ayırt edilebilen izoekoik ya da hiperekojen, homojen içyapıda ya da gelişmiş olan dejenerasyon türüne bağlı olarak heterojen özellikte nodüllerdir.

C. Graves hastalığı: Tiroid bezinde diffüz büyüme, hipertiroidi ve bazı durumlarda oftalmopati ve dermopati ile seyreden otoimmün kökenli bir hastalıktır. Tirotoksikozun en sık nedenidir. Kadınlarda daha sık olmakla birlikte en sık 20-40 yaşları arasında görülür. US’de tiroid bezi normalden büyüktür. Normal bez ekojenitesi içerisinde belirsiz sınırlı yamasal tarzda hipoekoik alanlar bulunur. RDUS’de belirgin vaskülarite artışı görülür, bu duruma “yanan tiroid (tiroid inferno)” denilir.

D. Tiroiditler

1. Akut tiroidit: En nadir görülen tiroidittir. Çocuklarda daha sık görülür. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu veya otit sonrasında gelişir. Tiroid ve boyun bölgesinde ani başlayan ciddi bir ağrı, disfaji, ateş, titreme, odinofaji ve difoni ile karakterizedir. Genellikle tek taraflıdır. Streptokoklar ve anaeroblar olguların yaklaşık % 70’inden sorumludur. Abse formasyonuna dönüşebilir. Tanıda US’nin kullanımı sınırlıdır ve fokal olarak bez ekojenitesinde azalma ve ciltde kalınlaşma tespit edilebilir. Kesin tanı kanda lökositöz saptanması ve ince iğne biyopsisi ile alınan örneğin kültürü sonrasında konulur.

2. Subakut tiroidit (De Quervain tiroiditi): Subakut tiroidit ağrılı veya ağrısız formlarda gelişebilir. Kadınlarda daha sıktır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, ağrılı formunun viral orjinli olduğu veya postviral inflamatuvar cevap sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Ağrılı subakut tiroidit en sık olarak 30-40 yaş kadınlarda görülür. Öncesinde sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Ani ya da kademeli artış gösteren boyun ağrısı ile karakterizedir. Tiroid bezi büyümüş hassas ve serttir. US’de tiroid bezinde diffüz olara boyut artışı, parankim ekojenitesinde azalma ve kanlanmada artış saptanabilir.

3. Subakut lenfositik tiroidit (Postpartum / sessiz tiroidit): Postpartum 12-16. Haftada ortaya çıkan ve kendiliğinden sınırlanan tiroidit tipidir. Klinik olarak haftalar süren hipertiroidi ardından hormon depolarının kaybına bağlı geçici hipotiroidi gelişen ve sonunda ötiroidi durumuna dönüşle iyileşen bir hastalıktır. Otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir. US'de bölgesel geniş yamasal hipoekoik alanlar görülür. Hastalığın doğum sonrası dönemde olması ile ayırıcı tanı yapılabilir.

4. Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi): Tiroid bezinde enflamasyon, lenfoplazmositer infiltrasyon ve follikül kaybı ile seyreden otoimmün kökenli bir hastalıktır. Çoğunlukla kadınlarda ve en sık 30-50 yaşlar arasında görülmektedir. Çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. En sık başvuru şekli ağrısız boyun kitlesidir. US'de tiroid bezi normal boyutta ya da biraz büyük, normale oranla hipoekoik olarak izlenir. Subkapsüler bölgelerde koni şeklinde hipoekoik alanlar en erken gri-skala bulguları arasındadır. Parankimde ekojen septalarla birbirinden ayrılan nodülerite (psödonodül) ve bez konturlarında düzensizliklerden oluşan görünüm tipiktir. Geç dönemde bez atrofik, hipoekoik ve düzensiz konturludur. RDUS'de erken aşamada enflamasyonun bulunduğu alanlarda belirgin artmış, lenfosit infiltrasyon alanlarında ise avasküler görünümünden oluşan yamasal, heterojen vasküler dağılım görülür. Geç dönemde ise bez hipovaskülerdir.

5. Riedel tiroiditi: Tiroid bezinin, çevre doku ve kaslarının ileri fibrozisi ve bezin taş gibi sert olduğu bir hastalıktır. Retroperitoneal, mediastinel, periorbital fibrozis ve sklerozan kolanjit ile birlikte görülebilir. Fizik muayenede tahta sertliğinde tiroid bezi saptanması tipiktir. US'de bez ekojenitesinde diffüz azalma mevcut olup US'nin esas amacı inflamasyonun komşu vasküler yapılara ulaşmış olup olmadığını değerlendirmektir. Anaplastik karsinomdan ayırımı zordur bu ayırım ancak cerrahi olarak yapılabilir.

2.4.4.3 Tiroid Nodülleri ve Tümörleri

Oluşumu

Tiroid nodülleri tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar sonucu aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar.

Guatr; tiroid glandının diffüz yada nodüler genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere

bağlıdır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (Pradhan ve ark., 2011).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Aslında hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, foliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nukleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada foliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik folikül hücreleri folikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak güçtür (Unnikrishnan, 2011).

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman glandda involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün glandda aynı düzeyde meydana gelirse gland eski normal haline döner. Eğer glandda normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır, folikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Folikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde, kolloidle dolu yassı folikül epitel hücreleriyle çevrili büyük foliküller görülür. Buna foliküllerin tükenme atrofisi denir. Gland bu safhada da halen nodüler değildir. İnvölüsyon olayı glandda yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid folikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazen folikül epitelyum hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada konnektif doku yapımı da artar. Bu yeni oluşan foliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir.

Adenomatöz guatrdaki makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük

foliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar (Greenspan, 1991). Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmlara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (Schreiner ve Yang, 2012) . Nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzer, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahip ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (Greenspan, 1991).

Tiroid Nodüllerinde Kanser Riski

Tiroid bezi kanserleri nadir olarak görülür. ABD'de görülen tüm kanserlerin % 0.74-% 2.3'ünü oluştururken; kansere bağlı ölümlerin % 0.17-0.26'sından sorumludur. Tüm tiroid nodüllerinin % 5-15'unda tiroid karsinomu olasılığı vardır (Frates ve ark., 2006). Klinikte tiroid kanseri nadir görülmesine karşın, okült tiroid kanserleri önemli oranda mevcuttur. Otopsi ile veya cerrahi yolla alınan tiroid bezlerinin % 35'inde papiller karsinom tespit edilmiştir (Mazzaferri, 1993).

Tiroid Nodüllerinde Patoloji

Normal tiroid dokusu homojen yapıdadır. Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir ve normal hacimdeki ya da büyümüş bezin içinde bulunabilir veya diffüz guatr şeklinde olabilir. Multi nodüler guatrda nodüllerden biri klinik, boyut ve fonksiyon bakımından daha baskın olarak büyüyebilir (Pacini ve De Grooth, 2001).

A- Non-Neoplastik Nodüller

Bu lezyonlar gerçek nodül değildirler. Lokal glandüler hiperplazilerden oluşmuştur. Hiperplastik nodüller, spontan veya sıklıkla parsiyel tiroidektomi sonrasında gelişirler. Hashimoto tiroiditi ile alakalı nodüller lenfositik infiltrasyon gösterirler. Subakut tiroiditin başlangıç fazı boyunca görülen nodüller inflamatuvar sürecin sonucudur (Pacini ve De Grooth, 2001).

a- Nodüler hiperplazi (nodüler guatr veya multinodüler guatr, adenomatoid nodül, adenomatöz nodül)

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Makroskopik olarak, tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Tiroid kapsülü gergin olup, bozulmamıştır. Kesit yüzeylerinde, birden fazla nodül görülür. Bu nodüllerin etrafında kapsül tam oluşmamıştır. Nodüllerde sekonder değişiklikler (kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon) de yaygındır (Schreiner ve Yang, 2012).

Nodüler guatrda mevcut dominant nodülün, adenomdan ayırıcı tanısı çok önemlidir. Adenom genellikle tek olup; tam bir kapsülle çevrilidir. Çevre dokudan farklıdır ve buraya bası yapar. Nodüler hiperplazilerde görülen dominant nodülde ise; kapsül tam değildir. Folikül büyüklükleri farklıdır ve çevre dokuya bası yapmazlar (Oertel ve Oertel, 2000).

b- İnflamatuvar nodüller

İnflamatuvar nodüller; akut tiroidit, subakut tiroidit ve Hashimoto tiroiditi sonucu görülürler (Pacini ve De Grooth, 2001).

Akut tiroiditlerde; nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozu görülür.

Subakut tiroiditte (granulomatöz, de Quarvain's tiroidit) tiroid bezi hafifçe büyüktür. Patolojik olarak değişiklikler bilateral, asimetrik veya fokaldır. Tiroid bezinde inflamasyon ve yabancı cisim hücrelerinden meydana gelmiş granülomlar mevcuttur.

Hashimoto tiroiditi, kadınlarda sıktır. Hipotiroidizmden hipertiroidizme kadar geniş bir klinik seyir gösterir. Tiroid yaygın olarak büyümüş ve serttir. Çevre dokuya bası yapabilir. Bu nedenle kanser ile karıştırılabilir. Kesitlerde; foliküller küçük, atrofik ve kolloidi azalmıştır. Lenfositik infiltrasyon ve foliküler epitelde oksifilik değişiklik, en belirgin bulgudur (Ahmed ve ark., 2012).

B- Benign Neoplastik Nodüller

Foliküler adenomlar, foliküler epitelten kaynaklandığı düşünülen monoklonal neoplastik, benign natürde nodüllerdir. Genellikle tek lezyonlardır ve fibröz kapsülle çevrilidirler, veya çevre dokuya bası yaparak oluşturdukları ince bir zonları vardır. Yuvarlak ve benigndirler. Adenomlar genellikle düzenli yapı ve az mitoz gösterirler; lenfatik ve damar invazyonu bulunmaz (Pacini ve De Grooth, 2001). Foliküler (sıklıkla mikrofoliküler), trabeküler veya solid paternde görülürler (Oertel ve Oertel, 2000).

Foliküler adenomlarda, sitolojik yöntemler ile foliküler kanserden ayırım yapılamaz. Histopatolojik olarak kapsül invazyonunun olmadığı gösterilmelidir. Bazı atipik adenomlar hipersellüler olup, mitotik aktivite gösterirler. Bu adenomlar foliküler karsinom ile karıştırılabilir (Oertel ve Oertel, 2000).

Foliküler adenomların kolloid varyantı olarak sınıflandırılan kolloid (adenomatöz) nodüller; kolloid dolu foliküllerden oluşmuşlardır ve kısmen fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Bu nodüller sıklıkla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositoz gösterirler. Büyük bir kısmı ise fonksiyon görmez (Pacini ve De Grooth, 2001).

Tüm tiroid nodüllerinin % 25'ini kistler oluşturur. Basit kistler, hemorajik kolloid nodüller veya kistik paratiroid nodülleri olabilirler; ancak % 15'i nekrotik papiller kanser ve % 30'u ise hemorajik adenomlardır (Mazzaferri, 1993).

C- Malign Neoplastik Nodüller

Primer Karsinomlar

a. Papiller karsinom

Tiroid kanserlerinin % 80'ini oluşturur. Çocuklukta ve artan sıklıkta üçüncü ve dördüncü dekatta görülür. Gençlerde genellikle benigndir ve 40 yaşın altında nadiren ölüme neden olur. Yaşlılarda daha invazivdir ve bazı durumlarda indifferansiye karsinomlar gibi davranır.

Çeşitli tipleri vardır ancak en sık görüleni mikrokarsinomdur. Mikrokarsinom 1 cm'den küçüktür; çevre dokuyu infiltre eden küçük milimetrik kapsülü olmayan sklerotik nodüller şeklinde görülür. Mikrokarsinomlar otopsilerde % 5-35 oranında bulunurlar. Prognozları çok iyidir.

Gerçek papillaların varlığı papiller tiroid kanseri için tipiktir ve bu papillalar psödopapilla ve Graves'de görülen makropapilladan, benign nodüllerdekilerden veya hipotiroidik guatrıldakilerden ayırt edilmelidir. Papiller lezyonun tipik formunda skleroz alanları ya tümörün merkezinde ya da periferinde bulunur (Pacini ve De Groot, 2001).

Psamomma cisimcikleri papiller karsinomu belirtir ve mikrokalsifikasyon ile ilişkilidir. Multinükleer histiositik dev hücreler sıklıkla karsinom hücrelerine eşlik eder. Papiller karsinomların büyük bir kısmı kistik dejenerasyona uğrar (Oertel ve Oertel, 2000).

b. Foliküler Karsinomlar

Tiroid kanserlerinin % 5'inden azını oluşturur. İleri yaşta ve kadınlarda sık görülür. Genellikle yavaş büyürler. Kasa ve trakeaya direkt invazyon karakteristiktir. Lezyon akciğere ve kemiğe metastaz yapabilir. Kemik metastazları genellikle osteolitikdir.

Genellikle soliter olarak görülürler. Kapsülle çevrilidirler. İnvazyon derecesine göre lokal-minimal invazif veya yaygın- invazif olarak ikiye ayrılırlar. Minimal invazif formu % 50'den fazlasını oluşturur. Sitolojik olarak benign folliküler adenomdan ayırt edilemeyebilir (Pacini ve De Groot, 2001).

c. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken almıştır. Bilinen iyi diferansiye karsinomlar içinde en agresif olanıdır ve 10 yıllık survisi % 40-50'dir. Tiroid kanserlerinin % 4-10'unu oluşturur. Yaklaşık % 70'i sporadik, % 30'u ise Multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A veya MEN tip 2B ile birlikte ailesel formda görülür. Ailesel olanlar genç yaşta bulunur ve çoğu bilateral ve multisentriktir. Hücreler geniş nükleusludur. Fibrozis ve amiloid depolanması gösterir (Pacini ve De Groot, 2001).

Medüller kanser; sert, beyaz-sarı renkte ve infiltratif görünümündedir. Nekrotik, kistik, kalsifikasyonlu bölgeleri ve psammoma cisimcikleri görülebilir. Medüller tümörlerin çoğu kalsitonin salgılar. Serum kalsitonin düzeyi, medüller tiroid kanserleri için preoperatif tanı ve takipte hem spesifik hem de sensitif göstergedir (Elisei ve ark., 2004).

d. Hürthle hücreli (onkositik) tümörler

Foliküler hücrelerden meydana gelirler. Bol miktarda granüllü, eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleolus içeren büyük hücrelerden meydana gelirler. Papiller karsinomla birlikte olabileceği gibi nodüler guatr, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, benign nodüller ile birlikte de bulunabilir (Pacini ve De Grooth, 2001).

2. Lenfomalar

Lenfomanın, lenfositik infiltrasyon gösteren tiroiditlerden köken aldığı düşünülmektedir. Genellikle diffüz ve büyük hücrelidir. Klinik olarak, genellikle hızla büyüyen boyun kitlesinin basıya bağlı semptom oluşturmasıyla ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm % 30-80'inde mevcuttur (Pacini ve De Grooth, 2001).

3. Metastatik neoplaziler

Tiroide en çok metastaz yapan tümörler; malign melanom, akciğer, böbrek ve meme kanseridir (Pacini ve De Grooth, 2001).

Tiroid nodülü tanısında kullanılan yöntemler

I-Radyolojik görüntüleme

1-Direkt Grafi (DG):

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye nodül veya kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da anestezi ve cerrah için yol gösterici olabilir.

2-Bilgisayarlı tomografi (BT):

Tiroid bezi yüksek miktarda iyot içerdiğinden kontrastsız incelemelerde hiperdens izlenir. Tiroid patolojilerinin evrelendirilmesinde BT önemli rol oynar. Tiroid dokusunun çevre organ ve yapılara olan invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi verir. Ayrıca tiroid bezinin büyüklüğü kolaylıkla ölçülebilir (Akan, 2008). Malign ve benign tiroid lezyonların ayırımında tiroideki kitlenin iç yapı özellikleri, etraf dokulara invazyonu, lenf ganglionlarının büyüklüğü önemlidir. Kesin ayırıcı tanı yapılamaz, ancak önemli ipuçları verir. Retrosternal veya retrotrakeal tiroid bezinin ameliyat öncesi saptanarak, ameliyat programının uygun bir şekilde planlanmasını sağlayabilir. Tomografi kesitleri içinde kalan diğer vücut bölümlerindeki (boyun ve akciğer) metastatik odakları da görmek mümkündür. Ameliyat endikasyonu için önemli olan, boyun damarlarına invazyon ve etraf doku ile organlarına infiltrasyonu konusunda BT bize değerli bilgiler verir. Hipertiroidili hastalarda kontrast madde kullanılmamalıdır (Akan, 2008).

3- Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme:

Bilgisayarlı tomografi gibi tiroid kanserinden şüphe edilen seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. İnce kesitli T1 ve T2 ağırlıklı (T1 ve T2 A) sekanslar alınarak yapılır. İnceleme alanı hyoid kemikten üst mediastene kadar devam etmelidir. MR görüntülemesinde kontrast maddesi iyot içermediğinden hipertiroidili hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Normal tiroid bezi T1 A görüntülerde strap kaslar ile eş veya biraz daha düşük sinyaldedir. T2 A görüntülerde yüksek sinyal şiddeti ile diğer dokulardan ayrılır (Akan, 2008). Tiroid içi ve dışı tümoral gelişimi, retrotrakeal veya substernal alanları ve bu bölgelerdeki vasküler yapıları, kontrast maddeye gereksinim duymadan incelemede ve metastatik odakları saptamada faydalıdır.

4- Ultrasonografi ve Renkli Doppler ultrasonografi: Tiroid bezinin yüzeysel yerleşimi nedeniyle US ve RDUS normal tiroid anatomisini ve patolojik yapıları oldukça iyi gösterir. Günümüz modern teknolojisi ile geliştirilen US cihazları ile tiroid bezi görüntülemesinde önemli noktaya gelmiştir. Bugün için tiroid bezinin ayrıntılı incelenmesi ve nodüllerin ayırıcı tanısı için kullanılması tavsiye edilen yöntem US'dir (Coopler ve ark., 2006). Diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri olan DG, BT ve MR tiroid incelemeleri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. US'nin klinikte kullanımının artması ile ele gelmeyen tiroid nodüllerindeki kanserlerin daha erken dönemde tespit

edildiği belirtilmektedir. Bu şekilde US ayırıcı tanıda klinisyene yardımcı olduğu ve benign nodüllere yapılan gereksiz test ve cerrahi müdahaleleri azaltmaktadır.

Bu amaçla; nodülün en büyük boyutu, adedi, iç yapısı (solid-kistik), parankim ekosu, nodül kanlanma tipi, kenar yapısı, etrafında hipoekoik halo bulunup bulunmaması, intranodüler mikrokalsifikasyon içerip içermediği gibi birçok US bulgusunun malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır (Rago ve Vitti, 2008; Kwak ve ark., 2011). US ile nodüllerde malignite ile uyumlu olabilecek bütün veriler değerlendirildiğinde; hiçbir US bulgusu tek başına maligniteyi ekarte ettirmemektedir

Bugün US ile maligniteyi işaret edebilecek genel kabul görmüş kriterler henüz ortaya konamamıştır. Bu belirsizliği giderebilmek amacı ile US bulgularının ayrı ayrı değil kombinasyon şeklinde birarada kullanılması ile test edilmeleri tavsiye edilmiştir. Buna göre tiroid nodüllerinin US eşliğinde değerlendirilmesinde kullanılacak kriterlerin birarada kullanılabilmesi için bazı temel standartlar belirlenmiştir. Bu şekilde hem yapılacak prospektif çalışmalarda çalışma ölçeklerinin standardize edilmesi hem de sonuçların daha iyi analiz edilebilmesinin mümkün olabileceği öne sürülmüştür. Standart değerlendirme için geniş katılımlı Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinde tavsiye amaçlı aşağıdaki öneriler yapılmıştır (Frates ve ark., 2005):

1- Boyut Ölçümü: US'de ölçüm işareti halonun görünen kısmının dışına yerleştirilmeli ve biyopsi eşiği için değerlendirme en uzun (maksimum) çapa göre planlanmalıdır.

2- Kalsifikasyon: Nodüllerde kaba, yumurta kabuğu ya da mikrokalsifikasyon şeklinde üç tür kalsifikasyon bulunabilir. Nodülde mikrokalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak nodül içinde mikrokalsifikasyonun değerlendirilmesi zordur. Nodülde saptanan hiperekojenite, arkasında gölge olsun veya olmasın 1 mm ve daha küçük boyutlu ise mikrokalsifikasyon olarak değerlendirilmektedir. Kaba kalsifikasyon ve yumurta kabuğu kalsifikasyon daha çok benign nodüllerde saptanmaktadır.

3- Kompozisyon (içyapı): Her nodül için kistik ve solid komponentler yüzde (%) ya da baskın/az olarak belirtilmelidir.

4- Renkli Doppler US Özellikleri: Nodül içi akım maligniteyi düşündürmektedir. Nodülün çevre tiroid parankimine göre daha fazla kanlanıp kanlanmadığına ve nodülün

merkezinde kanlanma olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kanlanma kriteri nodüllerin malign/benign ayırımında tek başına kullanılmamalıdır. Ayrıca kistik nodüllerde solid komponent varlığı tam olarak ayırt edilemediği durumda RDUS yardımı ile bu alanların kanlanması kontrol edilerek gerçekten solid bir alan olup olmadığı anlaşılabilir.

5- Takipte Büyüme: Belirgin büyümenin kriterleri konusunda henüz görüşbirliği sağlanamamıştır. Ayrıca takibin hangi sıklıkla yapılması gerektiği konusunda da bir uzlaşısı yoktur.

6- Birden Çok Nodül Olması: Çoğu hastada birden fazla nodül vardır. Her bir nodül ayrı ayrı bahsedilen kriterler açısından değerlendirilmelidir.

7- Büyümüş Servikal Lenf Nodları (Submandibuler olanlar hariç): Görülen lenf nodlarının boyutu, şekli, kanlanması ve iç yapısı (heterojenite, kistik komponent ve kalsifikasyon varlığı) incelenmeli ve not edilmelidir.

Tiroid bezinin US ile değerlendirilmesinde yüksek frekanslı (7,5-15.0 Mhz) ve özellikle lineer transduserlar kullanılmaktadır. Yaklaşık 5 cm derinliğe kadar ve 0.7-1mm çözünürlükte görüntü sağlar. Hastalar supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken inceleme yapılır. Küçük bir yastık omuzların altına konularak boynun daha iyi görüntülenmesi sağlanır. Mutlaka hem longitudinal hem de transvers pozisyonda görüntüleme yapılmalıdır. İnceleme ayrıca laterale doğru karotis arteri ve juguler veni, süperiorda submandibuler lenf nodlarını ve inferiorda supraklavikular lenf nodlarını kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

5- Sonoelastografi: Elle muayenede ele gelen sert tiroid nodüllerinin malignite ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. US nodülün malignite ile uyumlu olabilecek karakteristik özelliklerini tanımlar, ama sertliği ile ilgili bilgi vermez. Elastografi; US'yi kullanan, dokunun sertliğini değerlendirmeyi sağlayan yeni geliştirilen bir tekniktir. Doku sertliğini; dıştan bir bası yaparak dokunun distorsiyonun derecesini ölçerek yapar. Tiroid kanseri tanısında, özellikle sitolojide tanımlanamamış nodüllerde yardımcı yeni bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Mansor ve ark., 2012).

II- Nükleer Tıp Görüntüleme

1-Tiroid sintigrafisi:

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntüleme alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (Broome, 2006).

Tiroid sintigrafisi ile 5 mm'den büyük nodüller görüntülenebilir. Sık kullanılan radioizotoplar; teknesyum-perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) ve radyoaktif iyot (I^{123}) dür. Radyasyonu az yayması, ucuz olduğu ve daha kolay bulunduğu için; teknesyum-perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) en çok tercih edilen radioizotoptur (Burguera ve Gharib, 2000).

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır (Burguera ve Gharib, 2000).

2- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Bir diğer nükleer görüntüleme yöntemi olan PET'in ise henüz tiroid patolojilerinin tespitinde kullanım endikasyonu yoktur.

3- PET-CT: 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tiroid kanseri tanı tedavisinde önemli bir rol oynar. FDG-PET pozitifliği primer veya rekürren / persistan tiroid karsinomu tanısı olan hastalarda prognostik önem taşıyan agresif tümör biyolojisi ve mutasyon profili hakkında bilgi vermektedir. Dolayısıyla, FDG-PET pozitifliğinin primer tiroid kanserinde preoperatif risk sınıflaması için yararlı bir potansiyel risk faktörü olabileceği belirtilmektedir. Bu bilgiler tiroidektomi kapsamı,

profilaktik santral boyun diseksiyonu ve radyoiyot ablasyon gibi sonraki tedavi stratejisinin planlanmasında yardımcı olabilir. FDG-PET taramasının ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisi belirsiz nodülleri karakterize etmede yararlı olduğu tespit edilmiştir (Lang, 2012).

III- İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Tespit edilen tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımının yapılması ve cerrahi tedavi gerektiren hastaların belirlenmesi çok önemlidir. Bunun için ilk sırada kullanılan altın standart yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir. Basit ve güvenli bir tetkiktir ayrıca deneyimli ellerde yeterli materyal, solid nodül aspirasyonlarının % 90-97'sinde elde edilebilmektedir (La Rosa ve ark., 1991). Malign nodüllerin saptanmasında ortalama duyarlılığı % 83 (% 65-98), özgüllüğü % 92 (% 72-100), tanısal doğruluk oranı % 95 olarak saptanmıştır. Yalancı negatiflik (malign olan nodülün biyopsinin benign çıkma olasılığı) % 5-11 ortalama % 5, yalancı pozitiflik (benign olan nodülün biyopsisinin malign, şüpheli yada yetersiz çıkma olasılığı) % 1-7 ortalama % 5 arasındadır (Gharib ve ark., 2006).

İğne biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde; kalın iğne biyopsisi, ince iğne non aspirasyon biyopsisi ve İİAB olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. Kalın iğne biyopsisi doku materyali içermesine karşın, İİAB'de hücre veya aspirat sıvısı içeren aspirasyon materyali bulunmaktadır. İnce iğne nonaspirasyon biyopsisinde ise iğne nodül içerisine yerleştirilerek 5-10 dakika boyunca ileri geri hareketler yapılır ve iğne içerisine doku materyalinin birikmesi sağlanır. Elde edilen materyal içerisine hava alınmış enjektör yardımı ile lamlara püskürtülür. Bu teknikteki amaç tiroid dokusunda minimal travma oluşturarak kan ile kontaminasyonu azaltmaktır.

Tiroid İİAB'de en önemli problem elde edilen aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olmasıdır. Literatürde çeşitli yayınlarda, farklı oranlarda belirtilmesine rağmen yetersiz materyal gelme oranı yaklaşık % 10-20 olarak belirtilmektedir. Biyopsilerin US eşliğinde yapılmasının yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir. Kistik nodüllerden yeterli materyal temin etmek oldukça zor olmaktadır (Baier ve ark., 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kasım 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Bu prospektif çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş onam alındı. Bölümümüze US eşliğinde tiroid (İİAB) için gönderilen ve tiroid nodülü bulunan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara İİAB incelemesinden hemen önce gri skala US, RDUS ve sonoelastografi incelemeleri aynı kişi tarafından ve aynı seansta yapılarak histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmak üzere kaydedildi.

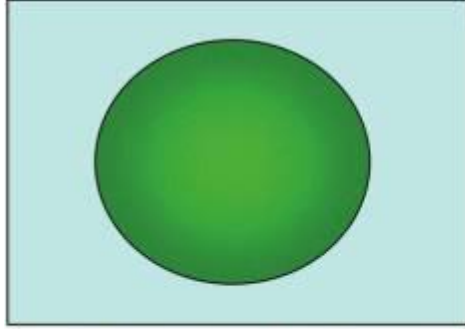
Ultrasonografik incelemeler yarı aydınlık US odasında gerçekleştirildi. Olgular supin pozisyonda incelendi ve her iki tiroid lobu değerlendirildi. Görüntüleme gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan dijital ultrasonografi cihazı (Aplio XG SSA-790A, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) ile 12-MHz' lik lineer transduser kullanılarak yapıldı.

Tüm hastalar sonografik olarak 3 aşamada değerlendirildi.

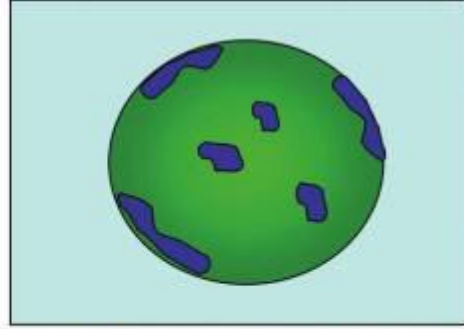
1. Gri skala US
2. RDUS
3. Sonoelastografi

İlk önce tüm hastalara gri skala US yapılarak TİİAB yapılacak olan nodülün boyutları, şekli, kenar özelliği, hipoekoik halosunun olup/olmaması, ekojenitesi, iç yapısı, kalsifikasyon varlığı ve tipi değerlendirilip, bu özelliklere ait görüntüler kaydedildi. Daha sonra RDUS yapılarak İİAB yapılacak nodülün kanlanma paterni değerlendirildi ve buna ait görüntüler kaydedildi.

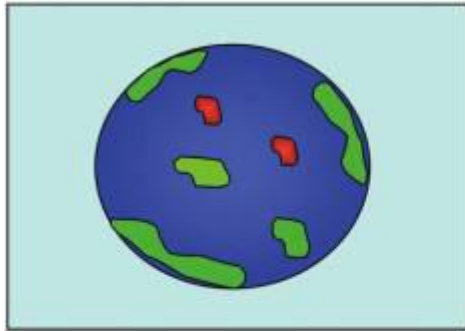
Sonoelastografi ölçümleri US ve RDUS görüntülemeyen hemen sonra yapıldı. Tüm hastalardan inceleme sırasında görüntüyü sabit tutmak için nefes tutmaları ve yutkunmamaları istendi. Ultrason probu sırtüstü pozisyonda olan hastanın tiroid bezi üzerine transvers planda olacak şekilde yerleştirildi. Tiroidin içindeki nodülü tamamen kapsayacak ve nodülü inceleme alanında tutacak şekilde sonoelastografik box yerleştirildikten sonra antero-posterior yönde 5-6 adet kompresyon-dekompresyon kuvveti uygulandı. Prob hareketi sırasında, nodüllerin gri skala görüntüleri sonografik ekranda görülmekteydi. Sonoelastografi görüntüleri probun sürekli hareket ettirilmesi sonrasında oluşan komşu iki bitişik kompresyon ve relaksasyon framerlerinin karşılaştırılmasıyla ultrason makinesi tarafından otomatik olarak üretildi. Kompresyon ve relaksasyon dalgaları elastografi ekranında sırasıyla baz hattının üstünde ve altında dalgalar şeklinde görülmekteydi. Elastogram görüntüsü kırmızı rengin en yumuşak dokuyu, mavi rengin ise en sert dokuyu gösterdiği bir renk skalası şeklinde B-mod görüntü üzerinde gösterilmekteydi. Görünüm paterni Asteria ve ark. tarafından önerilen sınıflandırmaya göre 4 kategoride sınıflandırıldı (Şekil 9) (Asteria ve ark. 2008).



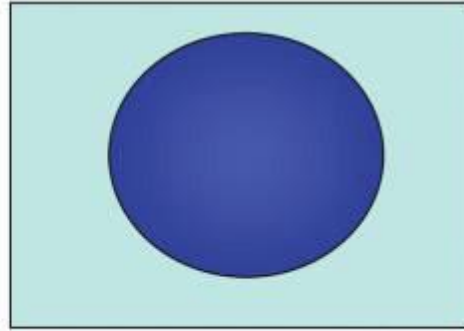
ES 1: Homojen olarak yeşil



ES 2: Tama yakın yeşil periferal ya da santral birkaç mavi alan mevcut



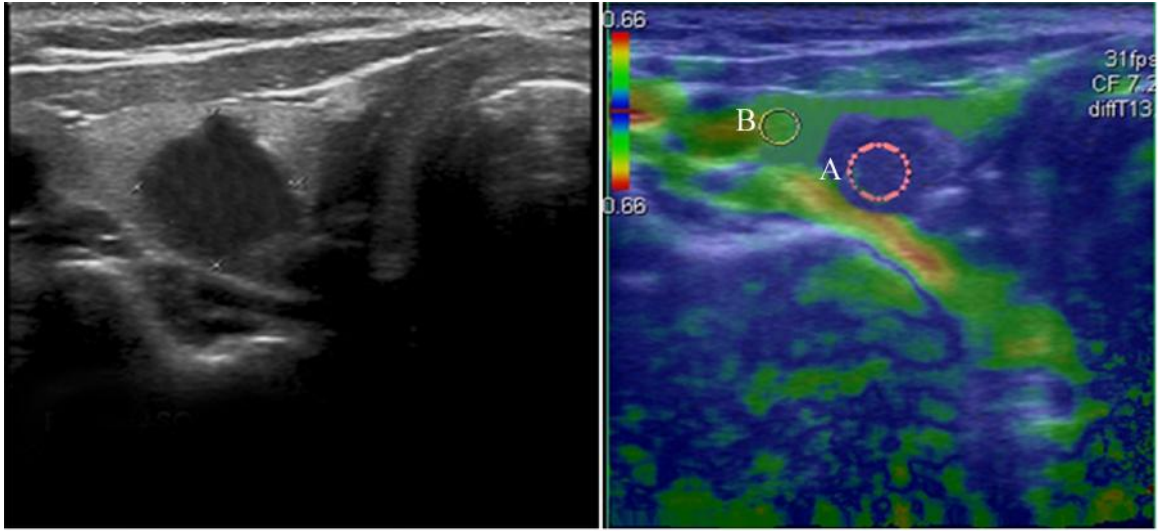
ES 3: Tama yakın mavi periferal ya da santral birkaç yeşil-kırmızı alan mevcut



ES 4: Homojen olarak mavi

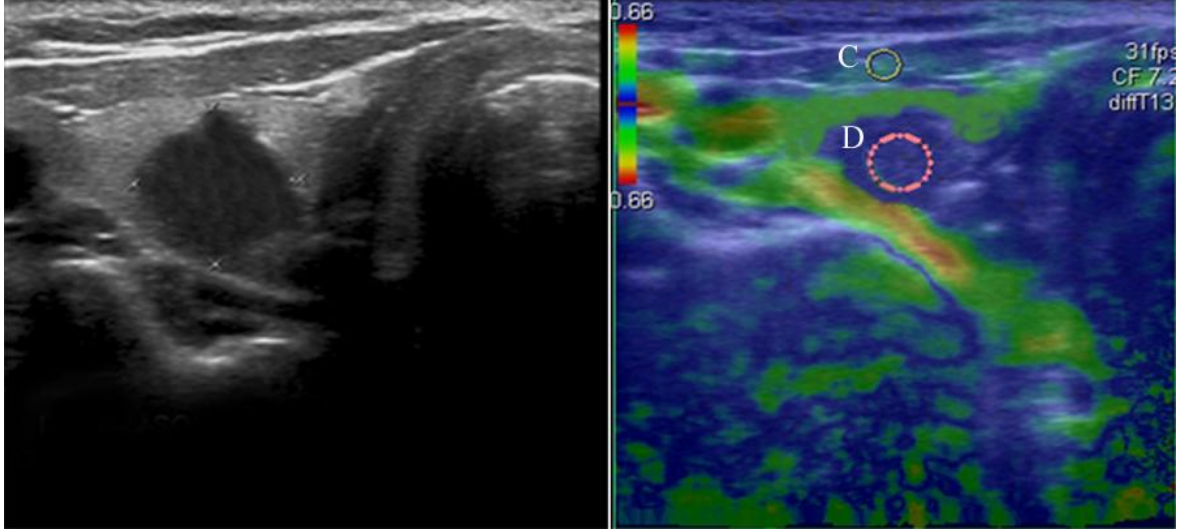
Şekil 9. Sonoelastografide Asteria ve ark. yaptığı sınıflandırmaya göre tiroid nodül görünüm paterninin değerlendirilmesinin şematik gösterimi. Renklere göre yapılan sınıflandırmada kırmızı renk yumuşak dokuyu, yeşil ara sertlikteki dokuyu mavi renk ise sert dokuyu temsil etmektedir.

Daha sonra, belirlenen nodül için PNGO ve KNGO'ları hesaplandı. Gerinim oranı değerlendirilmesi sinüzoidal şekle sahip en uygun relaksasyon dalgasından yapıldı. PNGO için tiroid nodülünün ve referans noktası olarak seçilen mümkün olan eş derinlikteki tiroid dokusunun ortalama gerinimleri ölçüldü. Nodülün ortalama gerinimi nodüle yerleştirilen A harfi ile gösterilen ROI ile belirlendi. Daha sonra buna karşılık gelen komşu tiroid dokusuna B harfi ile ifade edilen ROI yerleştirildi. Karotid arter pulsasyonu ve nodülü çevreleyen gereksiz tiroid dokusunun gerinim dağılımını etlilemesinden dolayı ROI'nin çok büyük olmaması önemlidir. Sonuçta nodül sertliğini yansıtan gerinim oranı şu formüle göre hesaplandı: $PNGO = B / A$ (Şekil 10).



Şekil 10. Parankim-nodül gerinim oranının ölçüm yöntemi. $PNGO = \text{Tiroid parankiminin ortalama gerinimi (B) / nodül ortalama gerinimi (A)}$ şeklinde hesaplanmaktadır.

İkinci olarak KNGO hesaplaması için tiroid nodülünü temsil edecek bir ROI ve buna karşılık olarak strap kastan ROI seçildi. KNGO strap kas ortalama geriniminin nodülün ortalama gerinimine bölünmesi ile hesaplandı (Şekil 11).



Şekil 11. Kas-nodül gerinim oranının ölçüm yöntemi. KNGO=Strap kas ortalama gerinimi (C) / nodül ortalama gerinimi (D) şeklinde hesaplanmaktadır.

Her hasta için bu inceleme ve değerlendirmeyi yapmak ortalama 3-5 dakika almaktadır.

Tamamen kistik, % 50 den az solid komponent içeren, 40 mm den büyük ve yumurta kabuğu kalsifikasyonuna sahip nodüller renk kodlama problemine neden olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 209 ardışık hasta US cihazı ile değerlendirildi. 90 hasta histopatolojik inceleme sonuçları yetersiz ve güvenilir olmadığı için (51 tanısal olmayan ve 39 önemi belirsiz atipi) ve 13 hastaya elastografi yapılamadığından çalışmadan çıkarıldı.

Sonuçta, 106 hasta (88 kadın, 18 erkek, ortalama yaş 48 ± 12 yıl; aralığı 19-79 yıl) esas çalışma grubunu oluşturdu.

TİİAB yapılışı

Tüm hastalara US ile değerlendirildikten sonra İİAB işlemi yapıldı. Tiroid İİAB'de işlemi esnasında hasta sırtüstü yatırıldı, başını hafif ekstansiyona getirilmesi sağlandı ve hastaya işlem sırasında yutkunmaması gerektiği söylendi. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlendi. İİAB yapılırken lokal anestezi yapılmadı. Aspirasyon için 23 -

27 G (Gauge) iğne, genellikle de 25 G iğne ile 10 ml'lik steril enjektör kullanıldı. Yeterli materyal temin edebilmek için biyopsi yapılacak nodülün farklı yerlerinden 1-5 kez aspirasyon yapıldı. Her aspirasyon örneği, 2-4 adet lama yayıldı ve her biyopsiden yaklaşık 8-12 lam hazırlandı. Daha sonra enjektörün temizlenmesi ve içerisinde kalabilecek hücrelerin alınması için enjektöre RPMI çözeltisi çekilip enjektör çalkalanarak RPMI şişesine bu içerik boşaltıldı. Aspirasyon materyallerinin yarısı % 95'lik alkolle fikse edildi, kalan yarısı da alkolle muamele edilmeden kurutuldu. Daha sonra tüm hazırlanan bu lamlar ve RPMI içindeki aspirat değerlendirilmek üzere patoloji birimine gönderildi.

Hastaların US, RDUS ve SE özellikleri histopatolojik sonuçları ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı (sürüm 15.0, SPSS) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde, kantitatif veriler Student t testi kullanılarak ve kalitatif veriler ise Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gerinim oranlarının en iyi eşik değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Konvansiyonel ultrasonografi ve sonoelastografinin tanısal değerini belirlemede histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılmalı çapraz tablo testleri yapıldı. Tanısal duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları hesaplandı. İki gerinim oranı yöntemi arasındaki uyum κ test istatistiği ile değerlendirildi. Landis ve Koch'a göre: kappa değeri; 0-0,20= hafif uyum; 0,21-0,40= makul uyum; 0,41-0,60= orta uyum; 0,61-0,80= önemli uyum; 0,81-0,99= neredeyse mükemmel uyum ve 1.0 ise mükemmel uyumu göstermektedir (Landis ve Koch, 1977). Kantitatif veriler (\pm SD) olarak ifade edildi. % 95 güven aralığında p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu prospektif çalışmada her hastada bir nodül olmak üzere 106 tiroid nodülü incelendi. İncelenen hastaların (88 kadın, 18 erkek) yaş ortalaması 48 ± 12 yıl (aralık 19-79 yaş) idi. İncelenen atipik nodülün ortalama boyutu 21.2 ± 8.1 mm (aralık 10,1-40 mm) idi (Tablo III).

Tablo III. İncelenen hastaların demografik verileri.

Özellik	Ortalama \pm SD	Aralık	<i>p</i>
Yaş (yıl)			0.041
Erkek	54 ± 12	34-77	
Kadın	48 ± 11	19-79	
Nodülün en büyük boyutu (mm)			0.013
Erkek	25.8 ± 8.6	11.4-40	
Kadın	20.3 ± 7.7	10.1-40	

Sitopatolojik inceleme sonrasında nodüllerin 83'ü benign, 23'ü malign olarak tanı aldı. (Tablo IV).

Tablo IV. İncelenen nodüllerin sitopatolojik sonuçları.

Patoloji Sonucu	Benign (n=83)	Malign (n=23)
Hiperplastik nodül	80	
Foliküler adenom	3	
Papiller ca		21
Foliküler ca		1
RCC metastazı		1

US-RDUS görüntüleme sonuçları

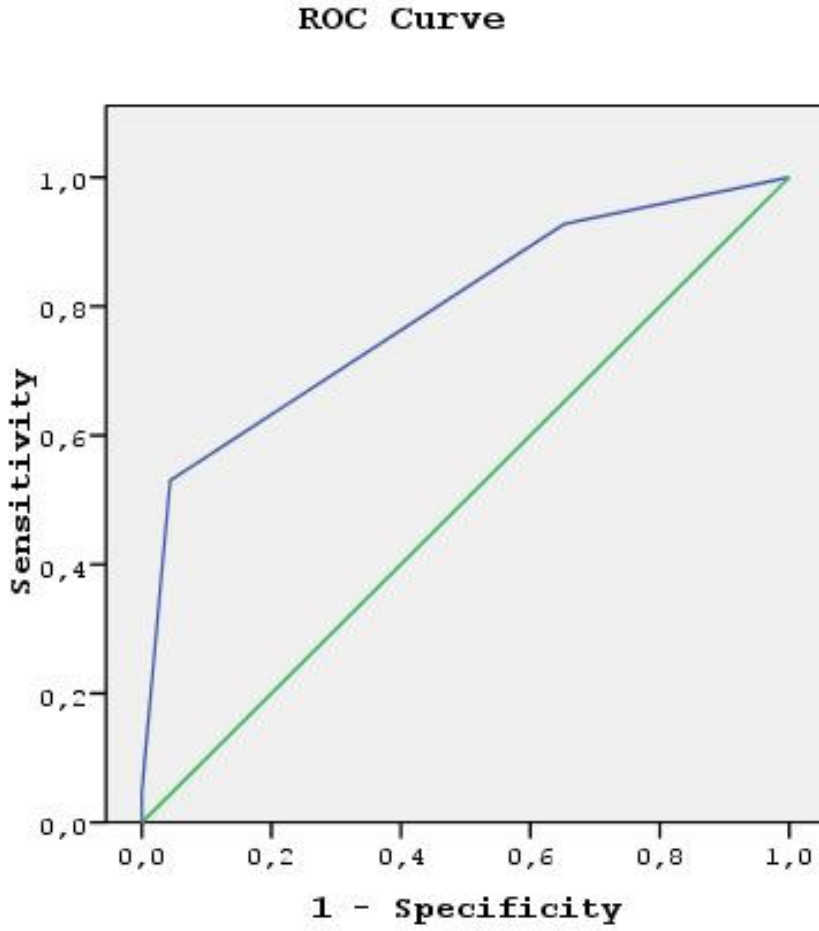
US'de saptanan düzensiz sınır, halo yokluğu, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, AP çap>Transvers çap bulguları ile RDUS'de saptanan tip 3 kanlanma paterni ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo V).

Tablo V. US-RDUS'de nodüllerde saptanan özelliklerin sitopatolojik sonuçlarla ilişkisi.

Özellik	Benign (n=83)	Malign (n=23)	p
Yaş (Yıl)	49.2 ± 12	47.6 ± 12	0.589
Cinsiyet			0.052
Erkek	11 (%13.3)	7 (%30.4)	
Kadın	72 (%86.7)	16 (%69.6)	
Sayı			0.849
Soliter	27 (%32.5)	7 (%30.4)	
Multinodüler	56 (%67.5)	16 (%69.6)	
Nodülün en büyük boyutu (ortalama)	20 mm	19 mm	0.860
Şekil			0.0001
Ovoid	78 (%94)	10 (%43.5)	
AP/T >1	5 (%6)	13 (%56.5)	
Kenar özelliği			0.0001
Keskin sınır	77 (%92.8)	9 (%39.1)	
Düzensiz sınır	6 (%7.2)	14 (%60.9)	
Halo			0.033
Var	53 (%63.9)	9 (%39.1)	
Yok	30 (%36.1)	14 (%60.9)	
Ekojenite			0.0001
Hipoekoik	13 (%15.7)	13 (%56.5)	
İzoekoik	66 (%79.5)	10 (%43.5)	
Hiperekoik	4 (%4.8)		
İç yapı			0.653
Solid	73 (%88)	21 (%91.3)	
Semisolid	10 (%12)	2 (%8.7)	
Kalsifikasyon			0.001
Mikrokalsifikasyon	6 (%7.2)	11 (%47.8)	
Kaba kalsifikasyon	2 (%2.4)	0	
Kalsifikasyon yok	75 (%90.4)	12 (%52.2)	
RDUS akım paterni			0.003
Tip 1	14 (%16.9)	6 (%26.1)	
Tip 2	63 (%75.9)	10 (%43.5)	
Tip 3	6 (%7.2)	7 (%30.4)	

Sonoelastografi sonuçları

Asteria sınıflamasına göre yapılan 4 kategoriden oluşan skorlamaya göre 83 benign nodülün 44 ü skor 1 veya 2'ye sahipti (% 53). Buna karşılık 23 malign nodülün 22 si skor 3 veya 4'e sahipti (% 95) (Şekil 12).



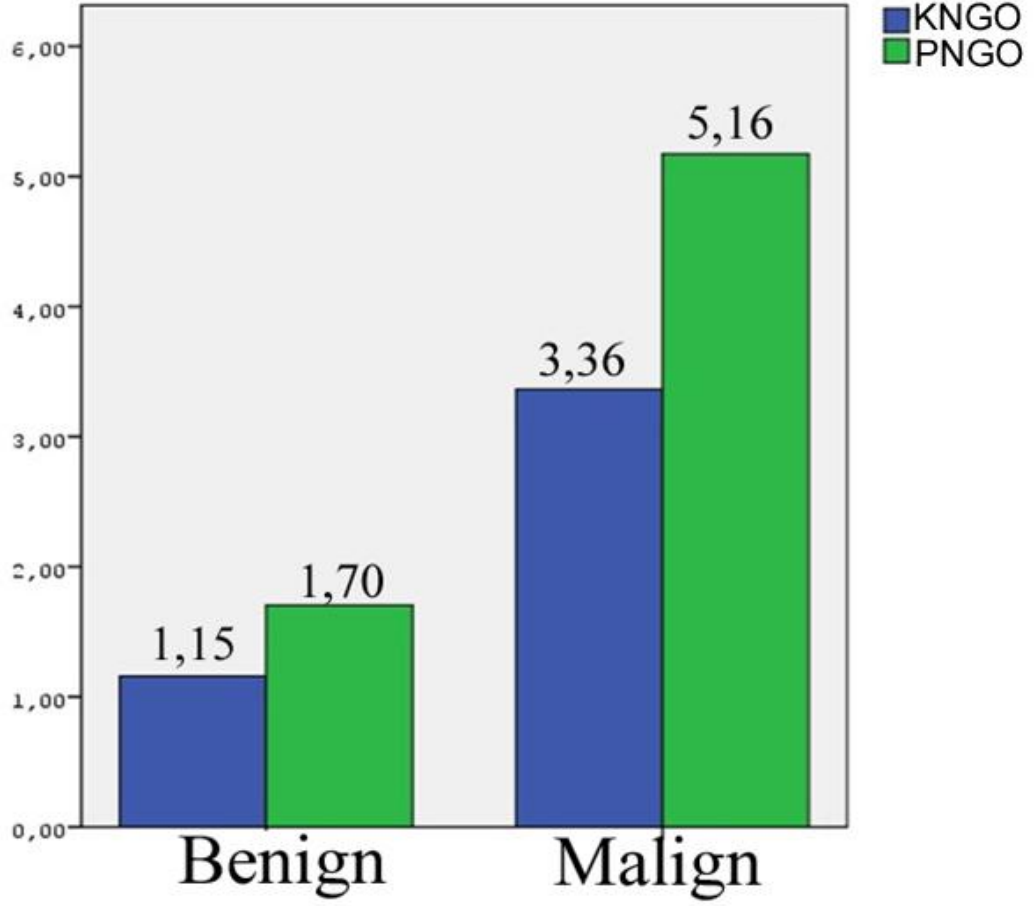
Şekil 12. Benign ve malign tiroid nodülü ayırımında 4 kategoriden oluşan elastisite skorlamasına göre yapılan sınıflandırmaya ait ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan (EAA), 0.79; $p < 0.001$).

Ortalama PNGO ve KNGO benign nodüller için sırasıyla 1.70 ± 0.75 ve 1.15 ± 0.47 , malign nodüller için ise sırasıyla 5.16 ± 1.18 ve 3.36 ± 0.82 idi (Tablo VI).

Tablo VI. Benign ve malign nodüllerin sonoelastografi özelliklerin gösteren tablo.

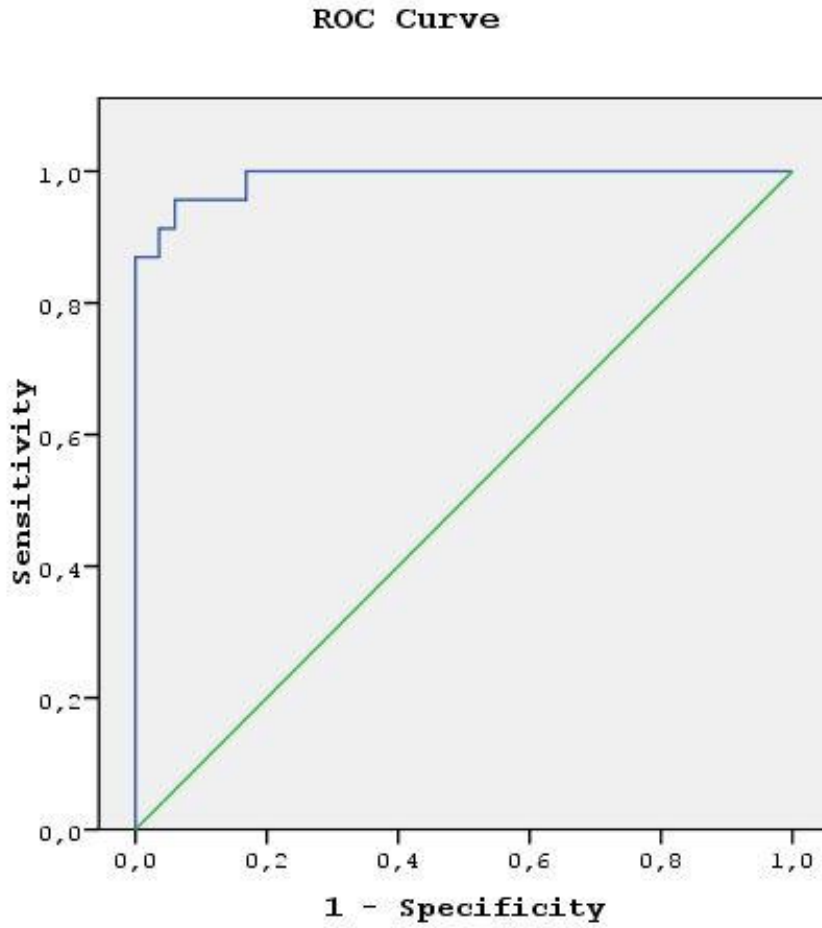
Özellik	Benign (n=63)	Malign (n=23)	<i>p</i>
Elastisite skoru			0.0001
1,2	44 (%53)	1 (%4.3)	
3,4	39 (%47)	22 (%95.7)	
KNGO (ortalama)	1.15 ± 0.47 (0.39-2.82)	3.36 ± 0.82 (1.84-4.72)	0.0001
PNGO (ortalama)	1.70 ± 0.75 (0.62-3.76)	5.16 ± 1.18 (2.39-7.67)	0.0001

Ortalama PNGO ve ortalama KNGO değerleri benign nodüller ile karşılaştırıldığında malign nodüllerde anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 13).



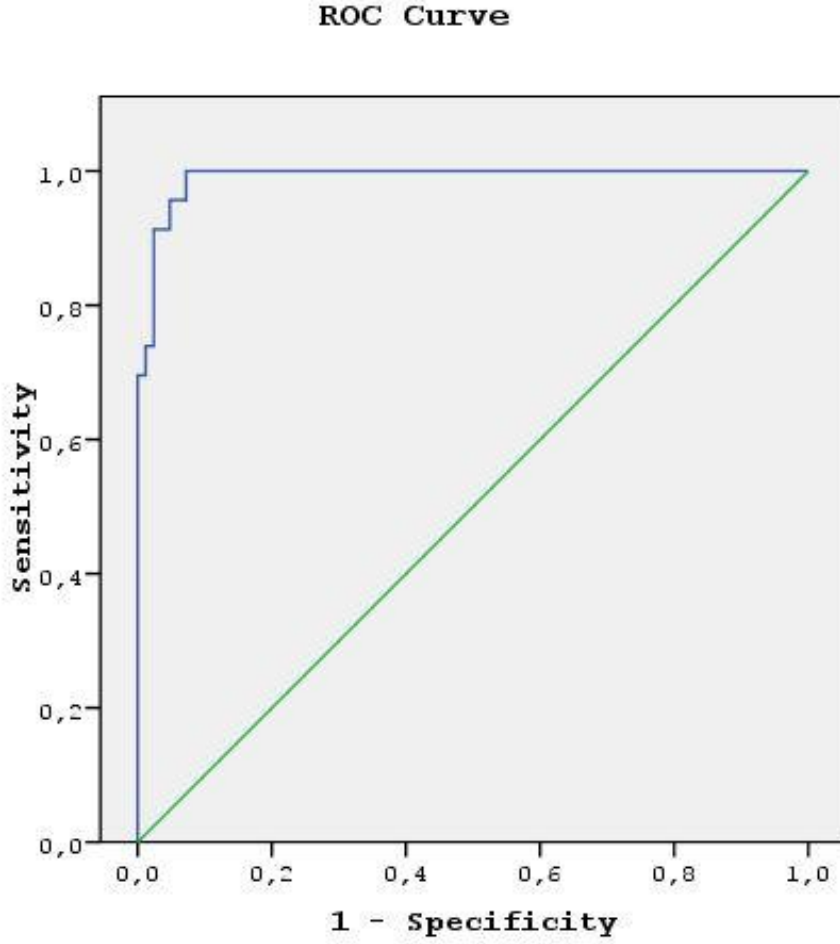
Şekil 13. Malign lezyonların, hem ortalama KNGO ve hemde ortalama PNGO değerleri benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

PNGO için benign ve malign tiroid nodülü ayırımında eşik değeri 3.14 olarak bulundu (Şekil 14). Bu eşik değeri kullanıldığında duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla % 95.6, % 93.4, % 81.5 ve % 98.7 idi.



Şekil 14. PNGO'da eşik değeri 3.14 için ROC eğrisi (EAA, 0.98; $p < 0.001$).

KNGO için benign ve malign tiroid nodülü ayırımında eşik değeri 1.85 bulundu (Şekil 15). Bu eşik değeri kullanıldığında duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla % 95.6, % 92.8, % 78.6 ve % 98.7 idi.



Şekil 15. KNGO’da eşik değeri 1.85 için ROC eğrisi (EAA, 0.99; $p < 0.001$).

PNGO ve KNGO yöntemleri için κ değeri 0.87 olup benign ve malign nodül ayırımında PNGO ile KNGO arasında neredeyse mükemmel bir uyum olduğunu göstermekteydi ($p < 0.001$).

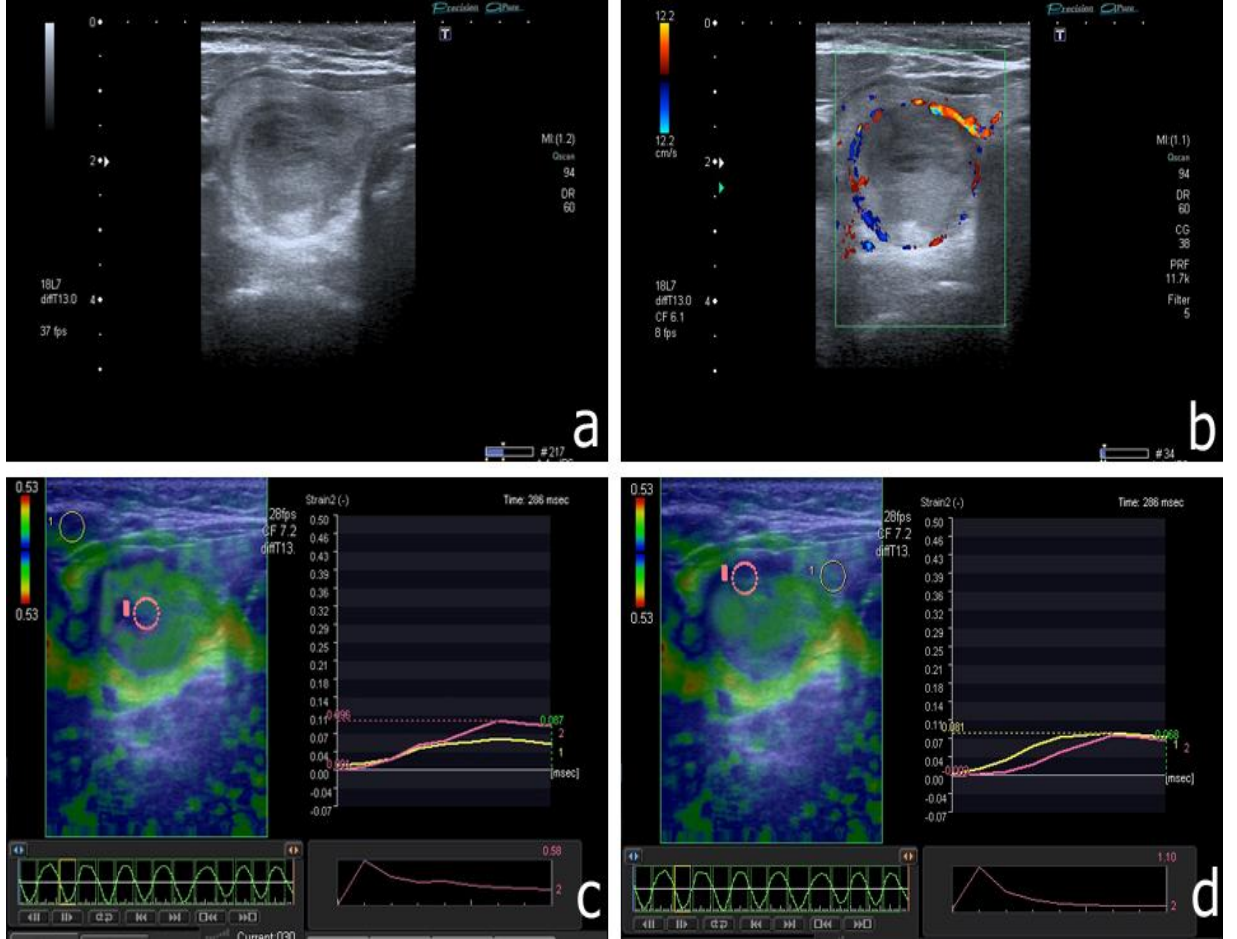
Sonoelastografide dört kategoriden oluşan elastisite skorlaması, PNGO ve KNGO yöntemlerine göre yapılan nodül değerlendirilmeleri birbirleri ile karşılaştırıldığında gerinim oranlarının EAA'sı daha yüksek olduğu için elastisite skorlamasına göre daha üstün idi.

Sonoelastografinin maligniteyi tahmin etmedeki tanısal doğruluk oranları US-RDUS ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü (Tablo VII).

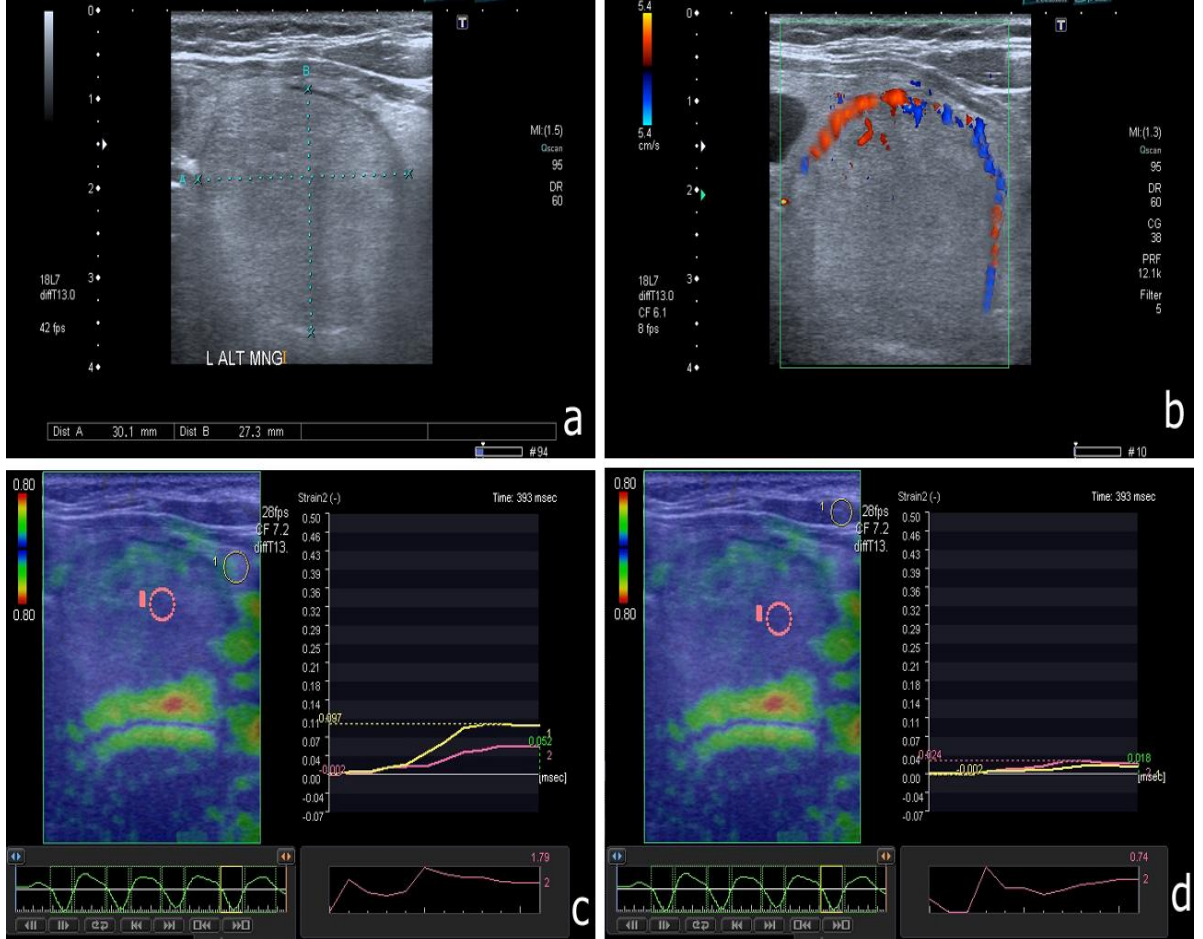
Tablo VII. Sonoelastografi ile US-RDUS'nin maligniteyi tahmin etmedeki tanısal doğruluk oranlarının karşılaştırılması.

Özellik	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk oranı (%)
AP çap>Transvers çap	56.5	79.6	72.2	88.6	85.8
Düzensiz sınır	60.9	92.8	70	89.5	85.8
Halo yokluğu	60.9	63.9	31.8	85.5	63.2
Hipoekojenite	56.5	84.3	50	87.5	73.8
Mikrokalsifikasyon	47.8	85.2	64.7	86.5	83
RDUS tip 3 kanlanma varlığı	30.4	82.8	53.9	82.8	79.2
Elastisite skoru (skor 3- 4 için)	95.6	50.6	35	97.6	60.4
KNGO (eşik değer 1.85 için)	95.6	92.8	78.6	98.7	93.4
PNGO (eşik değer 3.14 için)	95.6	93.4	81.5	98.7	94.3

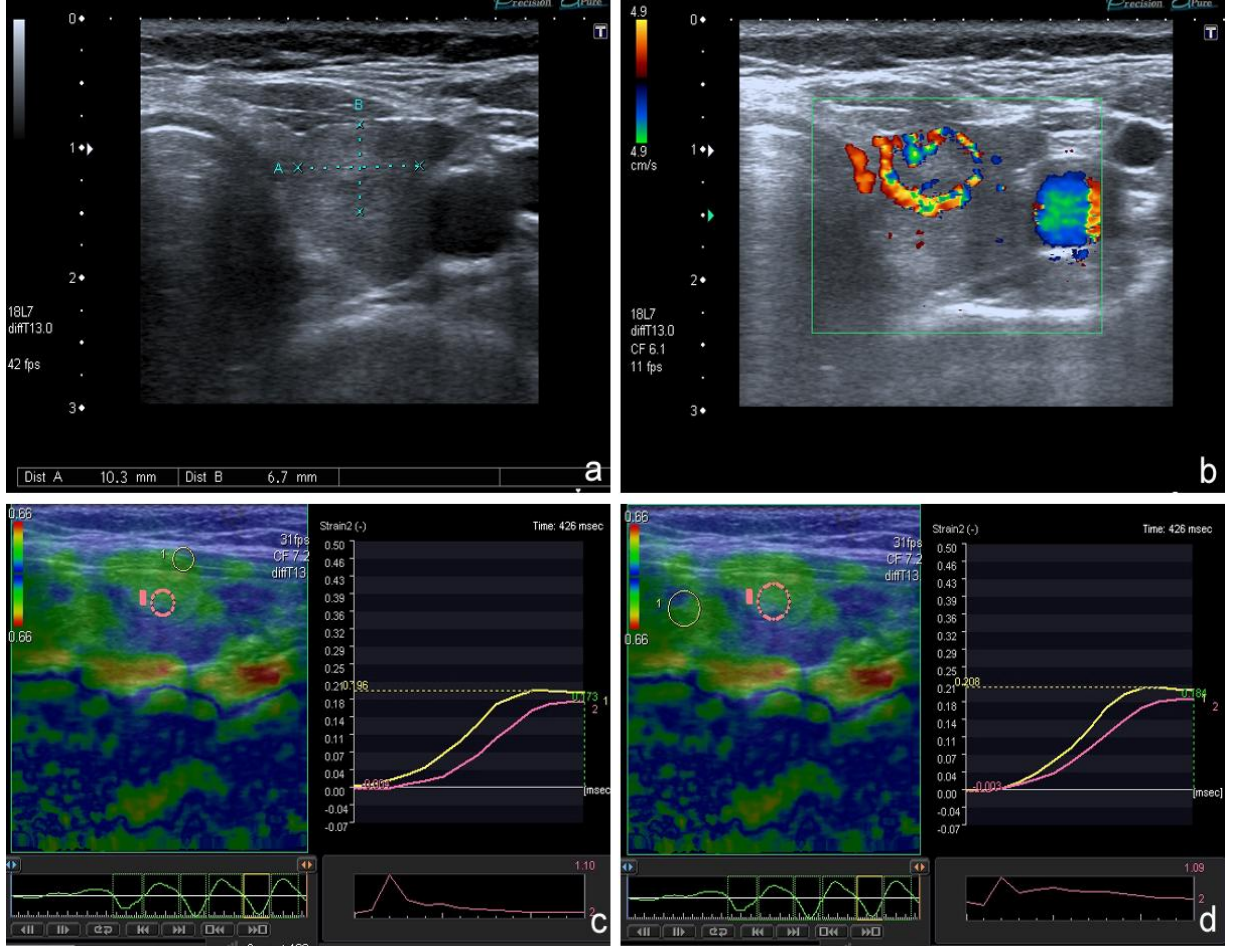
5. OLGU ÖRNEKLERİ



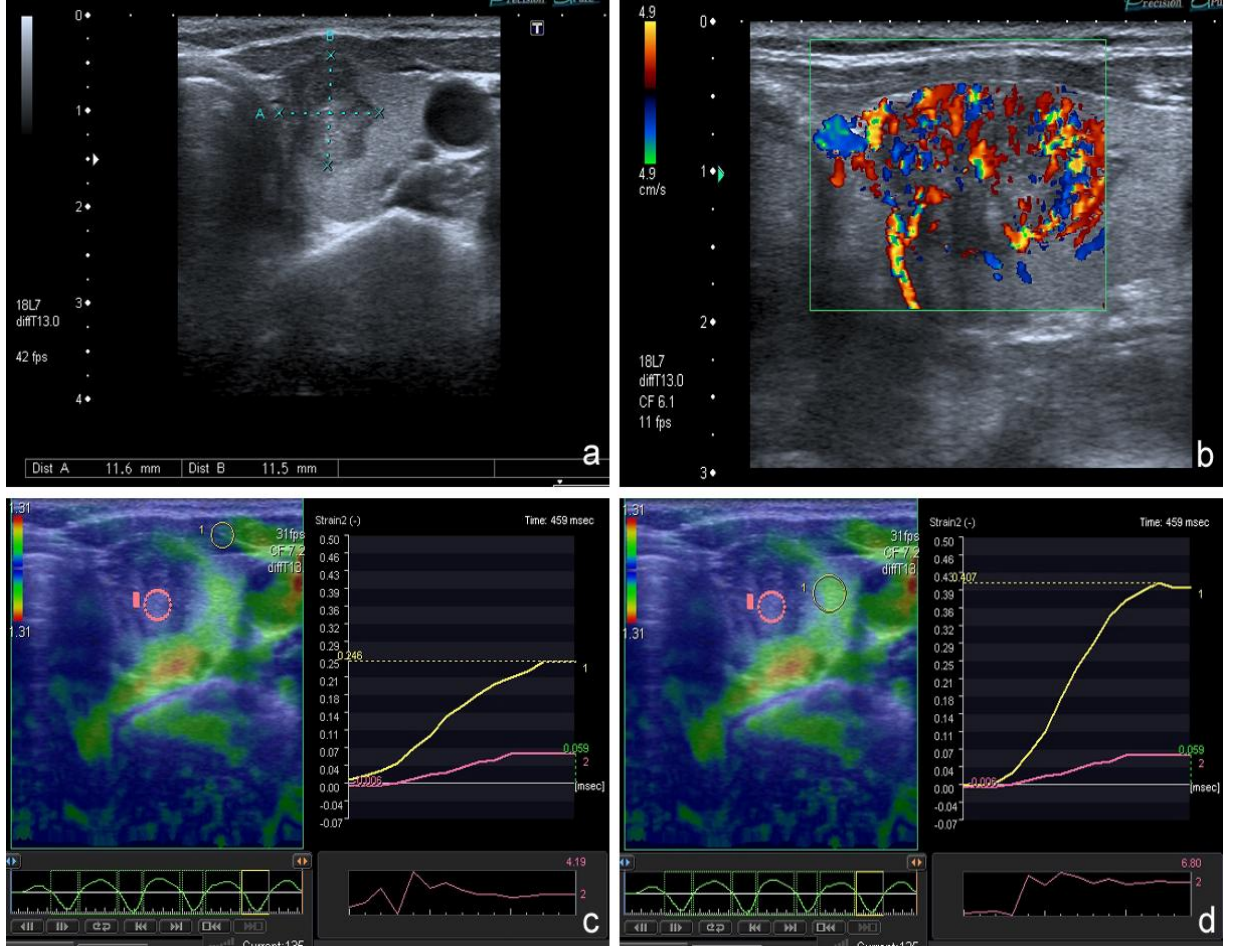
Şekil 16. 67 yaşında kadın hasta. a. Gri-skala US'de sağ tiroid lobu orta zonda etrafında düzgün hipoeoik halosu olan, izoeoik karakterde solid nodül izlenmektedir. b. RDUS'de nodülde sadece periferel kanlanma mevcuttur (tip 2). c ve d. Elastogramlarda KNGO 0.58, PNGO 1.10 ölçülmüş olup elastisite skoru 2'dir. Sonoelastografi özellikleri benign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası benign olarak tanı aldı.



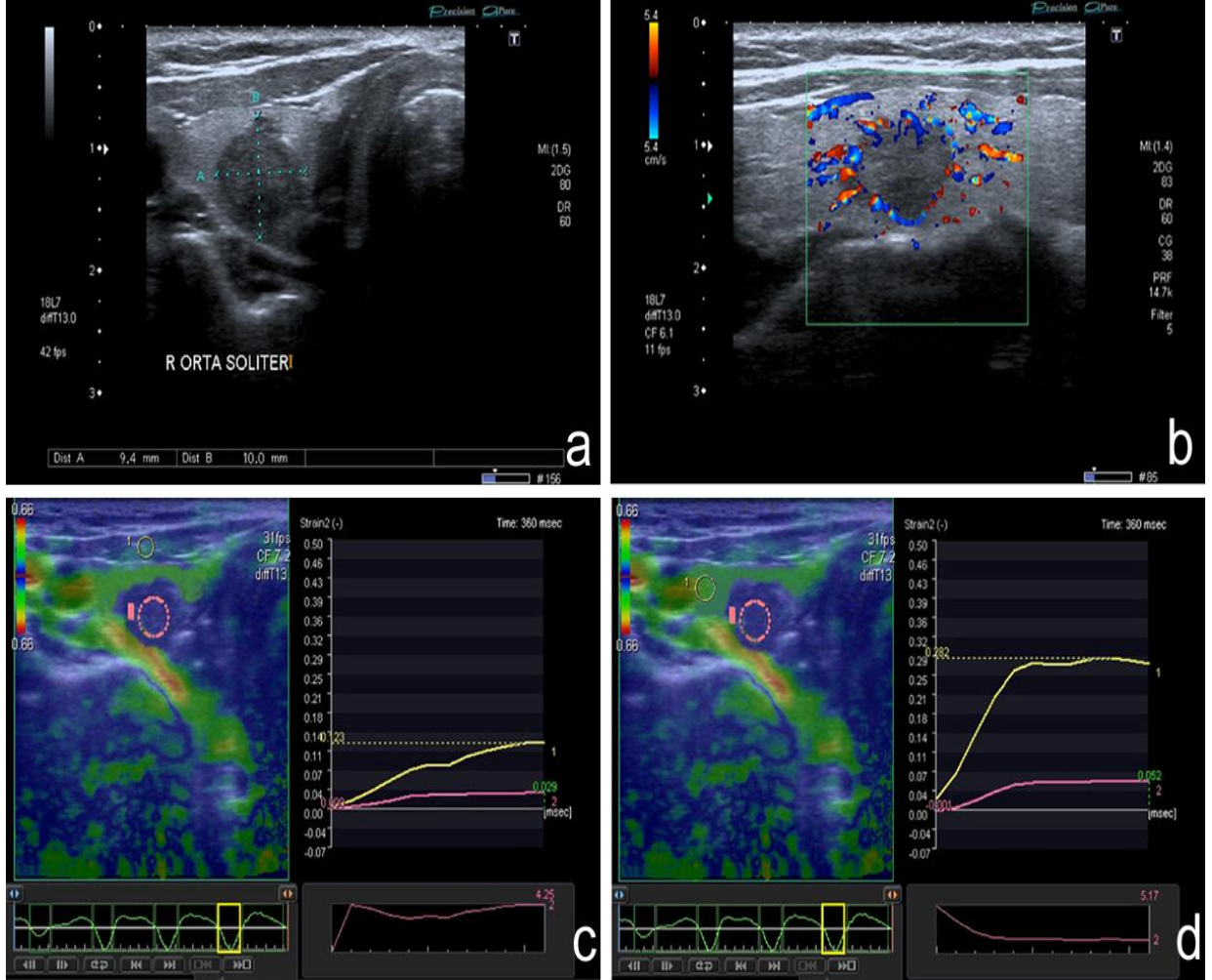
Şekil 17. 45 yaşında kadın hasta. a. Gri-skala US'de sol tiroid lobu alt polde etrafında düzgün hipoeoik halosu olan, izoeoik karakterde solid nodül izlenmektedir. b. RDUS'de nodülde sadece periferel kanlanma mevcuttur (tip 2). c ve d. Elastogramlarda KNGO 0.74, PNGO 1.79 ölçülmüş olup elastisite skoru 3'dür. Sonoelastografi özellikleri benign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası benign olarak tanı aldı.



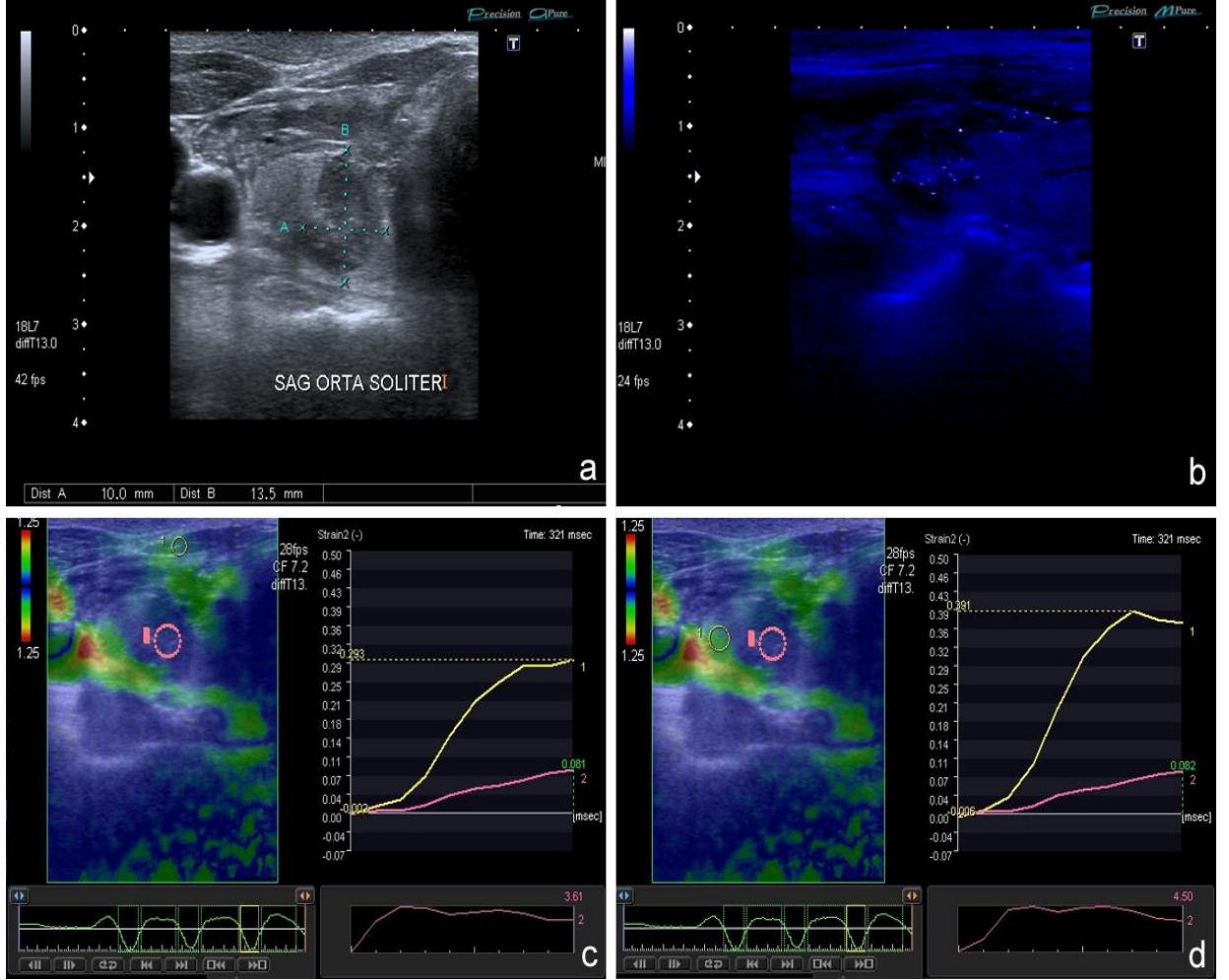
Şekil 18. 35 yaşında erkek hasta. a. Gri-skala US'de sol tiroid lobu orta zonda, düzgün sınırlı, homojen, izoekoik karakterde solid nodül izlenmektedir. b. RDUS'de nodülde sadece periferik kanlanma mevcuttur (tip 2). c ve d. Elastogramlarda KNGO 1.10, PNGO 1.09 ölçülmüş olup elastisite skoru 1'dir. Sonoelastografi özellikleri benign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası benign (foliküler adenom) olarak tanı aldı.



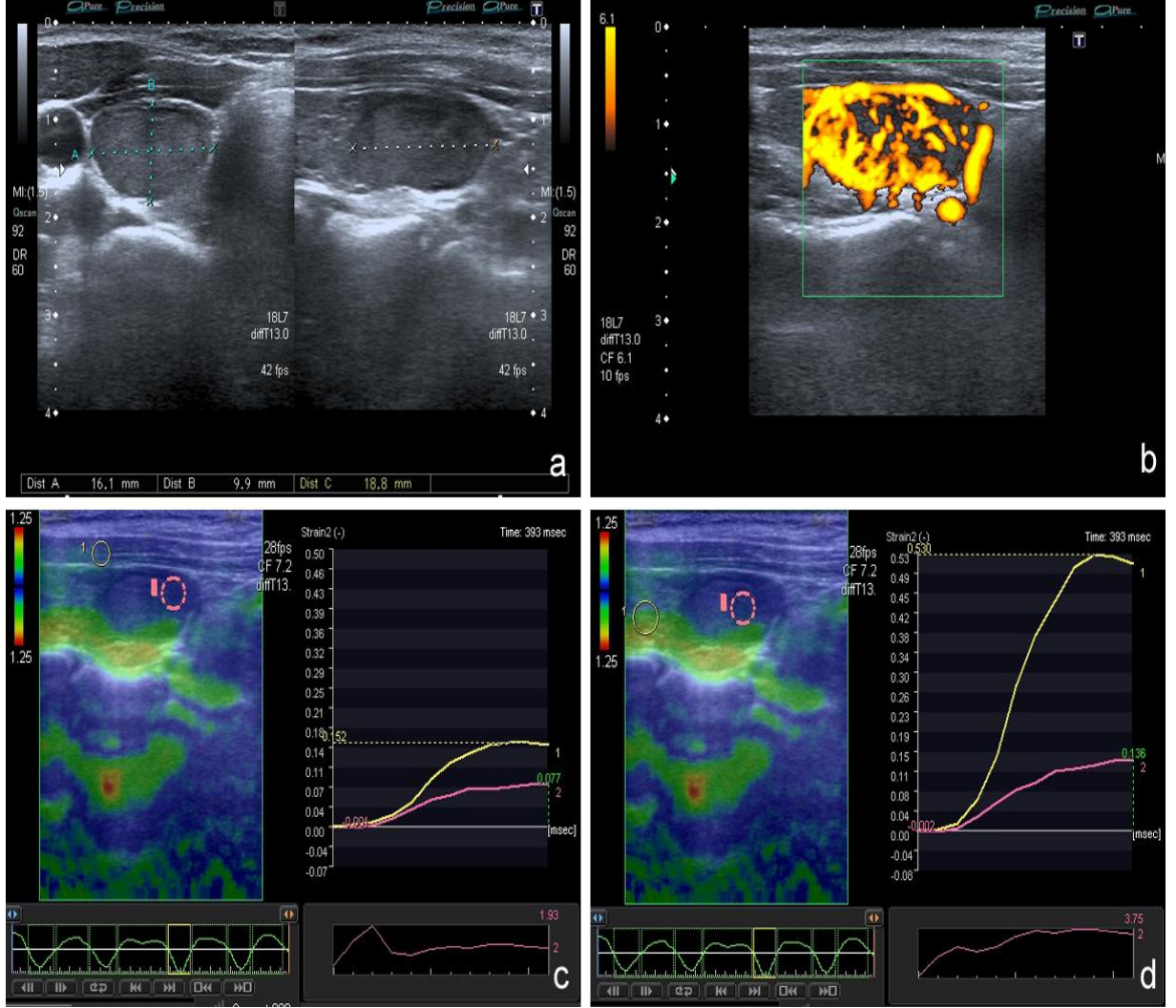
Şekil 19. 57 yaşında kadın hasta. a. Gri-skala US'de sol tiroid lobu orta zonda, mikrolobüle konturlu, sınırları düzensiz, AP/T>1 olan, hipoekoik, heterojen karakterde solid nodül izlenmektedir. b. RDUS'de nodülde hem periferik hem de santral yoğun kanlanma mevcuttur (tip 3). c ve d. Elastogramlarda KNGO 4.19 , PNGO 6.80 ölçülmüş olup elastisite skoru 4'dür. Sonoelastografi özellikleri malign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası malign (papiller karsinom) olarak tanı aldı.



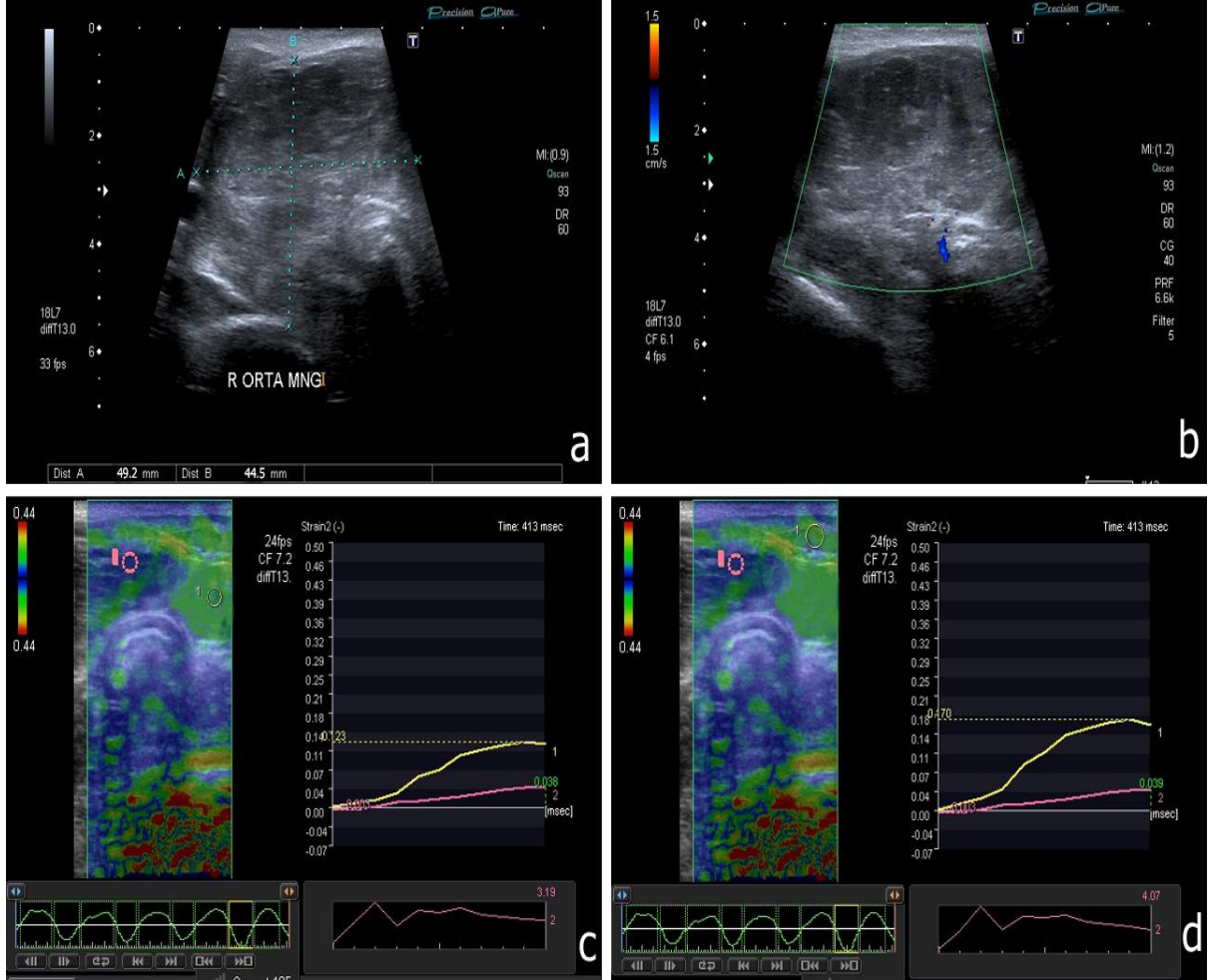
Şekil 20. 47 yaşında kadın hasta. a. Gri-skala US'de sağ tiroid lobu orta zonda, sınırları düzensiz, yüksekliği genişliğinden fazla, hipoekoik, heterojen karakterde solid nodül izlenmektedir. b. RDUS'de nodülde sadece periferik kanlanma mevcuttur (tip 2). c ve d. Elastogramlarda KNGO 4.25, PNGO 5.17 ölçülmüş olup elastisite skoru 4'dür. Sonoelastografi özellikleri malign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası malign (papiller karsinom) olarak tanı aldı.



Şekil 21. 36 yaşında erkek hasta. a. Gri-skala US'de sağ tiroid lobu orta zonda, sınırları düzensiz, yer yer mikrolobüle konturlu, yüksekliği genişliğinden fazla, izoekoik, heterojen karakterde solid nodül izlenmektedir. b. MicroPure incelemede nodül içindeki mikrokalsifikasyonlar görülmektedir. c ve d. Elastogramlarda KNGO 3.61, PNGO 4.50 ölçülmüş olup elastisite skoru 4'dür. Sonoelastografi özellikleri malign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası malign (papiller karsinom, klasik tip) olarak tanı aldı.



Şekil 22. 39 yaşında kadın hasta. a. Gri-skala US'de sağ tiroid lobunda düzgün sınırlı, etrafında ince hipoekoik halosu olan, izoekoik karakterde homojen nodül görülmektedir. b. Power Doppler incelemede nodülün hem periferal hemde santral (tip 3) yoğun kanlandığı izlenmektedir. c ve d. Elastogramlarda KNGO 1.93, PNGO 3.75 ölçülmüş olup elastisite skoru 3'dür. Sonoelastografi özellikleri malign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası malign (papiller karsinom, foliküler varyant) olarak tanı aldı.



Şekil 23. 43 yaşında erkek hasta. a. Gri-skala US'de sağ tiroid lobunu dolduran, sınırları düzgün, hipoekoik, heterojen karakterde solid nodül izlenmektedir. b. Renkli Doppler incelemede nodülde kanlanma saptanmadı (tip 1). c ve d. Elastogramlarda KNGO 4.07 PNGO 3.19 ölçülmüş olup elastisite skoru 3'dür. Sonoelastografi özellikleri malign olarak değerlendirilen bu nodül sitopatolojik inceleme sonrası malign (RCC metastazı) olarak tanı aldı.

6. TARTIŞMA

Nodüler tiroid hastalığı tiroid hastalıklarının en yaygın türüdür. Palpabl tiroid nodüllerinin % 5' inden azı maligndir, ancak tiroid kanseri sıklığı giderek artmaktadır (Enewold ve ark., 2009). Bu nedenle, klinik tanının birincil amacı tiroid nodüllerinin benign veya malign olduğunu belirleyerek en uygun tedavi planlarını geliştirmek, gereksiz cerrahi ve cerrahi komplikasyonları azaltarak hastaların sağlıklarını artırmaktır.

Ultrasonografi tiroid hastalıkları için en çok tercih edilen inceleme yöntemidir. Tiroid bezinin görüntülenmesinde US'yi kullanmanın birçok avantajı vardır. Bunlar; nodülü karakterize edebilmesi (solid veya kistik), başka nodüllerin varlığını ortaya koyabilmesi, tespit edilen nodüllerin takibinde kullanılabilmesi, tiroidit varlığı hakkında fikir verebilmesi, varsa eşlik eden patolojik servikal lenf nodlarını tanıyabilmesi ve biyopsi için kılavuzluk yapabilesidir. Yapılan birçok çalışma sonrasında spongioform görünüm ve izoekojenite benign nodüllerin göstergeleri iken mikrokalsifikasyon, AP / T >1, kötü sınır ve tip 3 kanlanma paterninin malign nodüller için spesifik kriterler olduğu sonucuna varılmıştır (Chan ve ark. 2003; Wienke ve ark. 2003; Iannuccilli ve ark. 2004; Cappelli ve ark. 2006). Ancak, tek başına hiçbir US özelliği yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir ve konvansiyonel US nodüllerin elastisite bilgisini yansıtmamaktadır.

Tiroid nodüllerinde US'nin rolünü değerlendirmek için yapılan çalışmalardan biri Lyshchik ve ark. aittir. Lyshchik ve ark.'larının 91 benign ve 38 malign toplam 129 nodülü içeren retrospektif çalışmalarında; hipoekojenite için duyarlılık % 55, özgüllük % 64; düzensiz kenar için duyarlılık % 71, özgüllük % 80; hipoekoik halo yokluğu için duyarlılık % 76, özgüllük % 38; mikrokalsifikasyon için duyarlılık % 5, özgüllük % 96; RDUS'de tip 3 kanlanma paterni için duyarlılık % 71, özgüllük % 78 olarak bulunmuş (Lyshchik ve ark., 2005). Lyshchik ve ark. US'de saptanan; düzensiz kenar ve tip 3 kanlanma paterninin, tiroid malignite tanısında kullanılabilir özellikler olduğu sonucuna varmışlardır.

Lee ve ark.'larının 119 benign, 72 malign, toplam 189 nodülü içeren prospektif çalışmalarında hipoekojenite için duyarlılık % 64, özgüllük % 98; düzensiz kenar için duyarlılık % 69, özgüllük % 98, AP/T > 1 için duyarlılık % 64, özgüllük % 100; mikrokalsifikasyon için duyarlılık % 44, özgüllük % 98; RDUS'de tip 3 kanlanma paterni için duyarlılık % 6, özgüllük % 89 olarak bulmuşlardır (Lee ve ark., 2011). Lee ve ark. tiroid nodüllerini bu özelliklere göre sınıfladıklarında US'nin tiroid malignite tanısında yüksek doğruluğa sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Cantisiani ve ark.'larının 60 benign 37 malign toplam 97 nodülü içeren prospektif çalışmalarında hipoekojenite için duyarlılık % 57, özgüllük % 72; düzensiz kenar için duyarlılık % 62, özgüllük % 93; mikrokalsifikasyon için duyarlılık % 27, özgüllük % 78; RDUS'de tip 3 kanlanma paterni için duyarlılık % 54, özgüllük % 28 olarak bulunmuş (Cantisiani ve ark., 2012). Cantisiani ve ark. bu çalışmada yukarıdaki özelliklere sahip olan nodüllerin biyopsi ve/veya cerrahiye aday olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda 83 benign nodülün 6 tanesinde (%7) düzensiz sınır saptanırken, 23 malign nodülün 14 tanesinde (% 61) düzensiz sınır tespit edildi (duyarlılık,% 60.9; özgüllük, % 92.8, p <0.0001), 83 benign nodülün 30 tanesinde (% 36) hipoekoik halo yok iken, 23 malign nodülün 14 tanesinde (% 61) hipoekoik halo yoktu (duyarlılık % 60; özgüllük, % 64, p <0.0001), 83 benign nodülün 13 tanesi (% 15) hipoekoik iken 23 malign nodülün 13 tanesi (% 56) hipoekoikti (duyarlılık, % 56.5, özgüllük, % 84.3, p <0.0001), 83 benign nodülün 6 tanesinde (% 7) mikrokalsifikasyon varken 23 malign nodülün 11 tanesinde (% 48) mikrokalsifikasyon vardı (duyarlılık, % 47,8; özgüllük, % 85.2, p < 0.001), 83 benign nodülün 5 tanesinin (% 6) AP çapı transvers çapından fazla iken 23 malign nodülün 13 tanesinin (% 56) AP çapı transvers çapından fazla idi (duyarlılık,% 56.5; özgüllük, % 79.6, p = 0.0001), 83 benign nodülün 6 tanesi (% 7) RDUS'de tip 3 kanlanma paternine sahip iken 23 benign nodülün 7 tanesi (% 31) RDUS'de tip 3 kanlanma paternine sahipti (duyarlılık, % 30.4; özgüllük, % 82.8, p = 0.003). Biz de literature ile benzer şekilde US'de saptanan düzensiz sınır, halo yokluğu, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, AP / T > 1 bulguları ve de RDUS'de saptanan tip 3 kanlanma paterni ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Ancak hiçbir özellik tek başına yüksek doğruluk ve özgüllüğe

sahip değildi. Hasta yaşı, hasta cinsiyeti, nodül boyutu ve nodül sayısı ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

US ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invaziv olmasıyla halen tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve izleminde ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımında US ile yapılan çalışmalar nodüllerde saptanan hipoekojenite ve kenar düzensizliğinin en yüksek duyarlılığa sahip özellikler olduğunu göstermiştir. Mikrokalsifikasyon ve RDUS’de tip 3 kanlanma paterni varlığı ise en yüksek özgüllüğe sahip özelliklerdir. US’nin uygulayıcıya bağlı olması en önemli dezavantajı olduğundan tiroid nodüllerini US ile değerlendirmek için özellikle iyi bir deneyime sahip olmak gerekmektedir.

Sonoelastografi, benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesinde US’ye ek katkılar sağlayan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Sonoelastografi dıştan bası uygulaması altında dokuda meydana gelen distorsiyonun (gerinim) derecesini ölçerek dokuların elastikiyetini görüntüleyen, dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Sonoelastografi dokulardaki sertlik farklılıklarını saptayarak, benign ve malign lezyonların farklı sertlik özelliklerini ortaya koymaktadır. Sonoelastografi, tiroide benign ve malign nodüllerin ayırt edilmesinde yeni bir yaklaşım sunmaktadır.

Sonoelastografinin kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki tipi vardır. Kalitatif sonoelastografide; elastogram kırmızıdan (yumuşak doku), maviye (sert doku) doğru değişen bir renk skalası şeklinde B-mod sonogram üzerinde gösterilir. Tüm önceki araştırmalarda, elastogramlar kendi özel renk modellerine göre 4-6 gruba ayrılmıştır (Asteria ve ark., 2008; Xing ve ark., 2011; Moon ve ark., 2012; Rago ve Vitti, 2009). Biz çalışmamızda, referans olarak Asteria ve ark tarafından önerilen 4’lü renk skorlamasını seçtik (Asteria ve ark., 2008). Bu elastisite skorlaması yönteminde skor 1; tamamen yeşil renge (yumuşak) sahip nodülü, skor 2 tama yakın yeşil (yumuşak) ancak periferik ya da santral birkaç adet mavi alan (sert) içeren nodülü, skor 3 tama yakın mavi (sert) ancak periferik ya da santral birkaç adet yeşil alan (yumuşak) içeren nodülü, skor 4 ise tamamen mavi (sert) olan nodülü göstermekteydi (Asteria ve ark., 2008).

Asteria ve ark'ları 69 benign ve 17 malign toplam 86 nodül içeren prospektif çalışmalarında 17 malign nodülün 16 tanesinin skor 3 veya 4'e, 69 benign nodülün 56 tanesinin de skor 1 veya 2'ye sahip olduğunu bulmuşlardır. Skor 3 veya 4 ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ve bu yöntemin % 94 duyarlılık, % 81 özgüllük, % 55 PPD ve % 98 NPD'ye sahip olduğunu bulmuşlardır (Asteria ve ark., 2008).

Rago ve ark.'larının 96 benign ve 49 malign toplam 145 nodül içeren prospektif çalışmalarında 6 kategoriden oluşan elastisite skorlaması kullanılmıştır. Bu skorlamada; 49 malign nodülün 43 tanesinin skor 4-6'ya, 96 benign nodülün ise 86 tanesinin skor 1-3'e sahip olduğunu bulmuşlardır. Skor 4-6 ile malign tiroid nodülü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ve bu yöntemin % 88 duyarlılık, % 90 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (Rago ve Vitti, 2009).

Xing ve ark.'larının 53 benign ve 45 malign toplam 98 nodülü içeren prospektif çalışmalarında 4 kategoriden oluşan elastisite skorlaması kullanılmıştır. Bu skorlamada; 44 malign nodülün 40 tanesi skor 3 veya 4'e, 53 benign nodülün ise 43 tanesi skor 1 veya 2'ye sahipti. Skor 3-4 ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış ve bu yöntemin % 88 duyarlılık, % 81 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (Xing ve ark., 2011).

Bizim çalışmamızda, dört kategoriden oluşan elastisite skorlamasına göre 83 benign nodülün 44 tanesinde (% 53) skor 1 veya 2, 23 malign nodülün 22 tanesinde ise skor 3 veya 4 vardı (EAA 0.79, $p < 0.001$). Bu yöntemin % 95.6 duyarlılık, % 50,6 özgüllük, % 35 PPD , % 97.6 NPD'e sahip olduğunu bulduk. Bu sonuçlar, Asteria ve ark'larının sonuçları ile benzerdi (Asteria ve ark., 2008) .

Bu yöntemde standardizasyon olmaması bu yöntemin en önemli kısıtlılığıdır ve hedef nodül sertliği hakkında sadece genel bir bilgi temin edilebilmektedir.

Kalitatif sonoelastografinin aksine gerinim oranı, tiroid nodülleri hakkında kesin bilgiler sağlayan kantitatif bir indekstir (Ning ve ark., 2012; Ciledag ve ark., 2012; Xing ve ark., 2011; Lyshchik ve ark., 2005; Vorländer ve ark., 2010; Cantisani ve ark., 2012; Kagoya ve ark., 2010). Gerinim oranı 1991 yılından beri bilinmektedir. Uygulanan basınca tepki olarak, normal doku ve lezyonun ortalama gerinimlerinin oranı 'gerinim oranı' olarak tanımlanır ve lezyonların sertlikleri hakkında bilgi verir. Ophir ve ark. uniform bir stress durumunda başarılı kantitatif gerinim ölçümünün mümkün, tekrarlanabilir ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (Ophir ve ark., 1991). Tiroid nodüllerinin gerinim oranını hesaplamak için ilk olarak PNGO yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, nodül ile eş derinlikteki normal tiroid dokusunun ortalama geriniminin nodülün ortalama gerinimine bölünmesiyle PNGO hesaplanmaktadır (Ning ve ark., 2012). Literatürde benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında PNGO'nun kullanıldığı birçok çalışma vardır (Ning ve ark., 2012; Xing ve ark., 2011; Lyshchik ve ark., 2005; Vorländer ve ark., 2010; Cantisani ve ark., 2012).

Lyshchik ve ark.'larının 30 benign, 22 malign toplam 52 nodülü içeren prospektif çalışmalarında; PNGO için 4.0 değerini eşik değer olarak bulmuşlardır. Bu eşik değer benign ve malign tiroid nodülü ayırımında % 82 duyarlılık, % 96 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (Lyshchik ve ark., 2005).

Xing ve ark.'ları 53 benign ve 45 malign toplam 98 nodülü içeren prospektif çalışmalarında PNGO için 3.79'u eşik değer olarak seçmişlerdir. Bu eşik değer benign ve malign tiroid nodülü ayırımında % 97.8 duyarlılık ve % 85.7 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır (Xing ve ark., 2011).

Ning ve ark.'larının 67 benign, 32 malign toplam 89 nodülü içeren prospektif çalışmalarında 4.22 değerini PNGO için tiroid nodülünde benign ve malign ayırımında eşik değer olarak almışlardır (Ning ve ark., 2012). Bu eşik değer benign ve malign tiroid nodülü ayırımında % 81.8 duyarlılık, % 82.9 özgüllük ve % 88.0 doğruluk oranına sahip olduğunu bulmuşlardır (Ning ve ark., 2012).

Park ve ark.'ları 45 hastada 52 tiroid nodülünü içeren ve üç farklı radyolog arasındaki uyumun değerlendirildiği prospektif çalışmalarında sonoelastografinin malign tiroid nodülü tanısında gözlemciler arası iyi uyuma sahip olmadığını bulmuşlardır (Sperman, 0.08-0.22; $p>0.05$)(Park ve ark., 2009).

Bizim çalışmamızda PNGO için eşik değer olarak 3.14 kullanıldığında benign ve malign tiroid nodülü ayırımında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla % 95.6, % 93.4, % 94.3 olarak bulundu.

Tiroid bezini etrafında normal parankim kalmayacak şekilde tama yakın dolduran nodüllerde ve parankimi normal olmayan hastalarda (graves, tiroidit vb.) PNGO indeksini kullanmak yanılgılara neden olabilir. Bu tür hastalarda normal tiroid parankimi yerine strap kasını referans noktası olarak kullanmak yararlı olabilir. Bu yöntemde tiroide komşu kasın (strap kas ya da sternokleidomastoid kas) ortalama geriniminin nodülün ortalama gerinimine bölünmesiyle KNGO hesaplanmaktadır. Literatürde KNGO'nun tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında kullanılabileceğini bildiren sadece iki çalışma vardır (Ciledag ve ark., 2012; Kagoya ve ark., 2010).

İlk olarak, Kagoya ve ark. 36 benign, 11 malign toplam 47 nodülü içeren prospektif çalışmalarında referans olarak sternokleidomastoid kasını seçerek KNGO'nun ölçmüşlerdir. 1.5'den büyük KNGO'nun tiroide benign ve malign nodül ayırımında eşik değer olarak almışlardır. Bu eşik değer tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında % 90 duyarlılık ve % 50 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlar (Kagoya ve ark., 2010).

İkinci olarak, Ciledag ve ark. 65 benign, 9 malign toplam 74 nodülü içeren prospektif çalışmalarında benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında tiroide komşu kası kullanarak KNGO'nun ölçmüşler. 2.31'den büyük KNGO'nun tiroid nodüllerinde malignite belirleyicisi olarak almışlardır. Bu değer tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında % 85.7 duyarlılık, % 82.1 özgüllük ve % 82.4 doğruluk oranlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (Ciledag ve ark., 2012). Bu çalışmalar, her iki gerinim oranının da benign ve malign tiroid nodülü ayırımında mükemmel bir tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

Biz KNGO için eşik değer olarak 1.85 aldığımızda tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla % 95.6, % 92.8, ve % 93.4 olarak bulduk.

Bizim çalışmamızda dört kategoriden oluşan renk skorlaması ile karşılaştırıldığında gerinim oranlarının tanısal değeri daha yüksekti. Her iki gerinim oranının karşılaştırılmasında benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında PNGO ile KNGO arasında neredeyse mükemmel bir uyum saptadık (κ değeri 0.87, $p < 0.001$). Bu sonuç PNGO'nun kullanılmadığı durumlarda KNGO'nun güvenle kullanılabilceğini veya her ikisinin de kullanılarak duyarlılığın arttırabileceğini göstermektedir. Literatürde bu iki indeksin birlikte kullanıldığı ve karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu özelliğiyle çalışmamız bir ilk olma özelliğindedir.

Sonoelastografi dikkat çekici olanaklar göstermekle beraber dikkat edilmesi gereken noktaları ve bazı dezavantajları vardır. Sonoelastografide dıştan uygulanan kompresyon en önemli dikkat edilmesi gereken noktadır. Uygulanan kompresyon yeterli, uniform ve tekrarlanabilir olmalıdır. Sonoelastografi de diğer US ile yapılan incelemeler gibi uygulayıcıya ve tecrübesine bağımlıdır. Park ve ark.'ları uygulayıcılar arası uyumu değerlendirdikleri çalışmalarında uygulayıcılar arası farkı anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve artan tecrübe ile birlikte sonoelastografinin tanısal doğruluğunun arttığını saptamışlardır (Park ve ark., 2009).

Gerinim oranının yüksek çıkması her zaman maligniteyi göstermez. Nodülün küme yapmış kalsifikasyon içermesi, adenomatöz ve fibrotik değişikliklere sahip olması benign nodüllerde gerinim oranının yüksek çıkmasına neden olabilir. Nitekim çalışmamızda, 5 benign nodülün (1 atipik adenom ve 4 hiperplastik nodül) hem ortalama PNGO ve hem de ortalama KNGO değerleri eşik değerlerden yüksekti ve sonoelastografi özellikleri malign nodülü göstermekteydi. Bunun aksine, düşük gerinim oranı da her zaman benign nodül anlamına gelmez. Foliküler karsinom daha az fiber ve daha fazla hücresel komponent içerdiğinden yumuşak bir yapıya sahiptir ve elastografide azalmış sertliğe sahip olduğu için gerinim oranı düşük çıkabilir. Bizim çalışmamızda da bu şekilde sonoelastografide benign özellik gösteren ancak folliküler karsinom olarak sonuçlanan bir nodül vardı.

PNGO ölçümü için nodülü çevreleyen yeterli ve homojen tiroid dokusu şarttır. Referans doku seçimi de önemlidir ve nodül ile aynı derinlikteki homojen tiroid dokusu tavsiye edilmektedir. Karotid arter pulsasyonu ve nodülü çevreleyen gereksiz tiroid dokusunun gerinim dağılımını etkilemesinden dolayı ROI'nin çok büyük olmaması, sadece nodül ve onu çevreleyen yeterli tiroid dokusunu içerecek şekilde olması önemlidir. KNGO için kas hastalıklarının olmaması şarttır. Tiroid istmus veya alt poldeki nodüllerden trakeal kıkırdak nedeniyle tatminkar görüntüler üretilemeyebilir. Sonoelastografi yumurta kabuğu kalsifikasyonuna sahip ve çoğunlukla kistik olan nodülleri değerlendirmek için de tavsiye edilmemektedir.

Tiroid bezinde nodül saptandığında ya da nodülden şüphelenildiğinde elle muayeneden sonra ilk başvurulmuş yöntem US'dir. US'nin tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımındaki rolünü değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bunların sonucunda mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, kenar düzensizliği, hipoekoik halo yokluğu, AP/T>1 ve RDUS'de tip 3 kanlanma paterni varlığı ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu özelliklerin bir nodülde tek başına bulunması malignite açısından zayıf ilişkiyi gösterirken, en az üç tanesinin bir nodülde bulunması kuvvetle maligniteyi desteklemektedir. Tiroid bezi yüzeysel yerleşiminden dolayı sonoelastografi ile değerlendirmek için oldukça uygundur. Eğer US'de bir nodülde; mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, kenar düzensizliği, hipoekoik halo yokluğu, AP/T>1 ve RDUS'de tip 3 kanlanma paterni varlığı özelliklerinden bir tanesi tek başına mevcut ise bu nodülü sonoelastografi ile değerlendirmek yararlıdır. Sonoelastografi malignite potansiyeli yüksek nodülün seçiminde yüksek tanısal değere sahip olup biyopsiye yol gösterebilmektedir. Sonoelastografinin 1 cm'den küçük nodüllerde dahi güvenle kullanılacağı belirtilmektedir (Xing ve ark., 2011). Sonoelastografi tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımında yüksek doğruluğa sahip olduğu için biyopsi öncesi tarama amaçlı kullanılabilir. Hatta biyopsi yapılan ve histopatolojik sonucu yetersiz olarak gelen nodüller de dahi güvenle kullanılacağı belirtilmektedir (Cappelli ve ark., 2012). Sonoelastografide, nodül benign olarak çıkarsa yapılan çalışmalara göre olası malign transformasyon açısından yılda bir kez US ile kontrol edilmelidir (Cappelli ve ark., 2012). Sonoelastografi yazılımları uygun cihazlara sonradan eklenebilmektedir. Bunun maliyeti de firmadan firmaya değişmekle birlikte ortalama 6.000-20.000 € arasındadır. Özellikle benign nodüllere uygulanan gereksiz

biyopsi, cerrahi işlemlerin ve de bunların komplikasyonlarının maliyeti birlikte değerlendirildiğinde tiroid US bakılan cihazlarda elastografi yazılımını yükletmek daha avantajlı gözükmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Nodül elastisitesindeki ölçüm zorlukları nedeniyle 40 mm'den büyük nodüller çalışmaya alınmadı. Pratik olarak, büyük nodül boyutunun PNGO ve KNGO için bir sınırlama olabileceği literatürde tanımlanmıştır (Ciledag ve ark., 2012; Xing ve ark., 2011; Lyshchik ve ark., 2005). Biz yaptığımız bu çalışmada gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirliği de ölçmedik. Tiroid kanseri tanısı için, sonoelastografi incelemesinin gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliği ve güvenilirliğini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. SONUÇLAR

Sonoelastografi, uygun cihazlarda tiroid US incelemesi sırasında saptanan atipik nodüle uygulanarak nodülün benign-malign olup olmadığını hakkında ek bilgiler sağlayabilir.

Sonoelastografi ile en basit olarak B-mod gri-skala görüntü üzerinde kırmızıdan-maviye doğru değişen renk skalasıyla; dokuların sert olup olmadığı dolayısıyla malign olup olmadığı hakkında genel bir bilgi elde edilebilir.

Sonoelastografik olarak ölçülebilen gerinim oranı, dokuların sert olup olmadıklarını kantitatif olarak belirleyebilmekte olup benign ve malign nodül ayırımında kullanılabilecek bir indekstir. Literatürde PNGO ve KNGO olarak iki ayrı indeks tanımlanmıştır. Nodülü çevreleyen parankimin ortalama geriniminin nodülün ortalama gerinimine bölünmesiyle hesaplanan PNGO olarak adlandırılan indeks yaygın kabul görmüş ve rutinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, tiroid bezini etrafında normal parankim kalmayacak şekilde tama yakın dolduran nodüllerde ve parankimi normal olmayan hastalarda (graves, tiroidit vb.) bu indeksi kullanmak yanılgılara neden olabilir. Bu tür hastalarda normal tiroid parankimi yerine strap kası referans alan KNGO'nunu kullanmak yararlı olabilir. Malign nodüllerin hem ortalama PNGO hem de ortalama KNGO değerleri benign nodüller ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Benign ve malign tiroid nodülü ayırımında PNGO için eşik değeri 3.14, KNGO için eşik değeri 1.85 olarak bulduk. Benign ve malign tiroid nodülü ayırımında bu eşik değerler kullanıldığında doğruluk, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları KNGO için sırasıyla % 95.6, % 92.8, % 78.6, % 98.7, % 93.4 ve PNGO için ise sırasıyla % 95.6, % 84.0, % 81.5, % 98.7, % 94.3 idi. Benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında PNGO ve KNGO arasında neredeyse mükemmel bir uyum vardı. Bu nedenle PNGO'nun kullanılamayacağı durumlarda KNGO'nun güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, sonoelastografi tiroid nodüllerinin malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Sonoelastografi benign nodüllere uygulanan gereksiz biyopsi ve cerrahiye azaltarak hem iş gücü kaybı hem de bu tür işlemlere bağlı gereksiz maliyeti azaltabilir.

8. KAYNAKLAR

Ahmed, R., Al-Shaikh, S., Akhtar, M., 2012. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol.* 19, 181-186.

Akan, H., 2008. Hyoid altı mesafe ve yapılar. In *Baş ve Boyun Radyolojisi*, Akan H, ed. MN Medikal & Nobel Ltd. Şti., Ankara, pp. 351-385.

Arda, K., Ciledag, N., Aktas, E., Aribas, B.K., Kose, K., 2011. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am Roentgenol.* 197, 532-536.

Asteria, C., Giovanardi, A., Pizzocaro, A., Cozzaglio, L., Morabito, A., Somalvico, F., Zoppo, A., 2008. US- Elastography in the differential diagnosis benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 18, 523-531.

Baier, N.D., Hahn, P.F., Gervais, D.A., Samir, A., Halpern, E.F., Mueller, P.R., Harisinghani, M.G., 2009. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 193, 1175-1179.

Broome, M.R., 2006. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract.* 21, 10-16.

Boote, E.J., 2003. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. *Radiographics.* 23, 1315-1327.

Burch, H.B., 1995. Evaluation and Management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 24, 663-710.

Burguera, B., Gharib, H., 2000. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 29, 187-203.

Cantisani, V., D'Andrea, V., Biancari, F., Medvedyeva, O., Di Segni, M., Olive, M., Patrizi, G., Redler, A., De Antoni, E.E., Masciangelo, R., Frezzotti, F., Ricci, P., 2012. Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: preliminary experience. *Eur J Radiol.* 81, 2678-2683.

Cappelli, C., Castellano, M., Pirola, I., Gandossi, E., De Martino, E., Cumetti, D., Agosti, B., Rosei, E.A., 2006. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol.* 155, 27–31.

Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Cimino E, Casella C, Formenti A, Castellano M. Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings. *J Ultrasound Med.* 2012;31:1777-82.

Chan, B.K., Desser, T.S., McDougall, I.R., Weigel, R.J., Jeffrey, R.B. Jr., 2003. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 22, 1083–1090.

Christopher R.B. Merritt. Physics of ultrasound, 2011. In, *Diagnostic Ultrasound*, Rumack M.C., Wilson, R.S., Charboneau, J.W., Levine, D., eds. Mosby, Philadelphia, pp.2-34.

Ciledag, N., Arda, K., Aribas, B.K., Aktas, E., Kose S.K., 2012. The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 198, 244-249.

Coopler, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Klos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferi, E.L., McIver, B., Sherman, S.I., Tuttle, R.M., 2006. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 16, 1-33.

Elisei, R., Bottici, V., Luchetti, F., Di Coscio, G., Romei, C., Grasso, L., Miccoli, P., Iaconi, P., Basolo, F., Pinchera, A., Pacini, F., 2004. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 163-168.

Enewold, L., Zhu, K., Ron, E., Marrogi, A.J., Stojadinovic, A., Peoples, G.E., Devesa, S.S., 2009. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18, 784–791.

Ezzat, S., Sarti, D.A., Cain, D.R., Braunstein, G.D., 1994. Thyroid incidentilomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 154, 1838-1840.

Frates, M.C., Benson, C.B., Doubilet, P.M., Cibas, E.S., Marsequsee, E., 2003. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med.* 22, 127-131.

Frates, M.C., Benson, C.B., Charboneau, J.W., Cibas, E.S., Clark, O.H., Coleman, B.G., Cronan, J.J., Doubilet, P.M., Evans, D.B., Goellner, J.R., Hay, I.D., Hertzberg, B.S., Intenzo, C.M., Jeffrey, R.B., Langer, J.E., Larsen, P.R., Mandel, S.J., Middleton, W.D., Reading, C.C., Sherman, S.I., Tessler, F.N., 2005. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 237, 794-800.

Frates, M.C., Benson, C.B., Doubilet, P.M., Kunreuther, E., Contreras, M., Cibas, E.S., Orcutt, J., Moore, F.D. Jr., Larsen, P.R., Marqusee, E., Alexander, E.K., 2006. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 91, 3411-3417.

Gharib, H., Papini, E., Valcavi, R., Baskin, H.J., Crescenzi, A., Dottorini, M.E., Duick, D.S., Guglielmi, R., Hamilton, C.R. Jr., Zeiger, M.A., Zini, M., 2006. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and

Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 12, 63-102.

Gibbs, V., Cole, D., Sassano, A. 2009. *Ultrasound Physics and Technology: How, Why and When.* 2009. Livingstone Churchill, China.

Greenspan, F.S., 1991. The problem of the nodular goiter. *Med Clin North Am.* 75, 195-209.

Guyton, A.C., Hall, J.E., 2007. Tiroidin metabolik hormonları. In *Tıbbi Fizyoloji*, Guyton, A.C., Hall, J.E., eds. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, pp. 931-941.

Havre, R.F., Elde, E., Gilja, O.H., Odegaard, S., Eide, G.E., Matre, K., Nesje, L.B., 2008. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol.* 34, 1638-1650.

Iannuccilli, J.D., Cronan, J.J., Monchik, J.M., 2004. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria. *J Ultrasound Med.* 23, 1455–1464.

İşgör A. 2000. *Fonksiyonel Embriyoloji.* Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul.

Kagoya, R., Monobe, H., Tojima, H., 2010. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 143, 230–234.

Khaled, W., Reichling, S., Bruhns, O.T., Ermert, H., 2006. Ultrasonics strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. *Ultrasonics.* 44, e199-202.

Moore, K.L., 1992. *Clinically Oriented Anatomy.* Williams and Wilkins, New York.

Kremkau, F.W., 1998. *Diagnostic ultrasound: principles and instruments.* Saunders, Philadelphia.

Kwak, J.Y., Han, K.H., Yoon, J.H., Moon, H.J., Son, E.J., Park, S.H., Jung, H.K., Choi, J.S., Kim, B.M., Kim, E.K., 2011. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 260, 892-899.

La Rosa, G.L., Belfiore, A., Giuffrida, D., Sicurella, C., Ippolito, O., Russo, G., Vigneri, R., 1991. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*. 67, 2137-2141.

Landis, J.R., Koch, G.G., 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 33, 159–174.

Lang, B.H., 2012. The role of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prognostication, diagnosis, and management of thyroid carcinoma. *J Thyroid Res*. 2012;2012:198313.

Lee, Y.H., Kim, D.W., In, H.S., Park, J.S., Kim, S.H., Eom, J.W., Kim, B., Lee, E.J., Rho, M.H., 2011. Differentiation between benign and malignant solid thyroid nodules using an US classification system. *Korean J Radiol*. 12, 559-67.

Li, Y., Snedeker, J.G., 2011. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons. *Skeletal Radiol*. 40, 389-397.

Lyshchik, A., Higashi, T., Asato, R., Tanaka, S., Ito, J., Mai, J.J., Pellot-Barakat, C., Insana, M.F., Brill, A.B., Saga, T., Hiraoka, M., Togashi, K., 2005. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 237, 202-211.

Lyshchik, A., Drozd, V., Demidchik, Y., Reiners, C., 2005. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology*. 235, 604-613.

Mansor, M., Okasha, H., Esmat, S., Hashem, A.M., Attia, K.A., El-din Hussein, H., 2012. Role of ultrasound elastography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Endocr Res.* 37, 67-77.

Mazzaferri, E.L., 1993. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 328, 553-559.

Monaco, F., 2003. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 1428-1432.

Moon, H.J., Sung, J.M., Kim, E.K., Yoon, J.H., Youk, J.H., Kwak, J.Y., 2012. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology.* 262, 1002-1013.

Ning, C.P., Jiang, S.Q., Zhang, T., Sun, L.T., Liu, Y.J., Tian, J.W., 2012. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol.* 81, 286-291.

Oertel, Y.C., Oertel, J.E., 2000. Thyroid cytology and histology. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 14, 541-557.

Ophir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., Li, X., 1991. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 13, 111-1134.

Oyar, O., Gülsoy, U.K., *Ultrasonografi fiziği*, 2003. In *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, Oyar, O., Gülsoy, U.K., eds. Rekmay, Ankara, pp. 171-229.

Pacini, F., De Groot, L.J., 2001. Thyroid neoplasia. In: *Endocrinology*, De Groot, L.J., Jameson, L.J.W., eds. WBSaunders, Philadelphia pp. 1541-1566.

Palmeri, M.L., Nightingale, K.R., 2011. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus.* 1, 553-564.

Park, S.H., Kim, S.J., Kim, E.K., Kim, M.J., Son, E.J., Kwak, J.Y., 2009. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 193, W416-23.

Pehlivan, F., 1997. *Biyofizik. Taş kitapçılık*, Ankara.

Pradhan, G.B., Shrestha, R., Shrestha, S., Neupane, J., Bhattachan, C.L., 2011. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: prospective study. *Nepal Med Coll J.* 13, 169-71.

Rago, T., Vitti, P., 2008. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 22, 913-928.

Rago, T., Vitti, P., 2009. Potential value of elastosonraphy in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 53, 455-464.

Schreiner, A.M., Yang, G.C., 2012. Adenomatoid nodules are the main cause for discrepant histology in 234 thyroid fine-needle aspirates reported as follicular neoplasm. *Diagn Cytopathol.* 40, 375-379.

Skandalakis, J.E., Skandalakis, P.N., Skandalakis, L.J., 1995. *Surgical Anatomy and Technique.* Springer – Verlag, New York.

Taylor, K.J., Holland, S., 1990. Doppler imaging; principles, limitations, artifacts. *Radiology.* 174, 1-10.

Unnikrishnan, A.G., 2011. Nodular diseases in the thyroid. *J Assoc Physicians India.* 59, 43-45.

Vorländer, C., Wolff, J., Saalabian, S., Lienenlücke, R.H., Wahl, R.A., 2010. Real-time ultrasound elastography: a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 395, 865-871.

Wienke, J.R., Chong, W.K., Fielding, J.R., Zou, K.H., Mittelstaedt, C.A., 2003. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med.* 22, 1027–1031.

Wiest, P.W., Hartshorne, M.F., Inskip, P.D., Crooks, L.A., Vela, B.S., Telepak, R.J., Williamson, M.R., Blumhardt, R., Bauman, J.M., Tekkel, M., 1998. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med.* 17, 487–496.

Xing, P., Wu, L., Zhang, C., Li, S., Liu, C., Wu, C., 2011. Differentiation of benign from malignant thyroid lesions: calculation of the strain ratio on thyroid sonoelastography. *J Ultrasound Med.* 30, 663-669.