TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD NODÜLLERİNDE ULTRASONOGRAFİ VE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

Dr. Ayşegül GÜRSOY ÇORUH

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serdar AKYAR

ANKARA
2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi ve Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları" başlıklı, Dr. Ayşegül GÜRSOY ÇORUH'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /

Ünvanı, Adı, Soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca bilgi birikimi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Serdar Akyar ve Prof. Dr. Suat Aytaç'a,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Umman Sanlıdilek, Prof. Dr. İlhan Erden, Prof. Dr. Sadık Bilgiç, Prof. Dr. Cemil Yağcı, Prof. Dr. Gülden Şahin, Prof. Dr. Gül Ayşe Erden, Prof. Dr. Çetin Atasoy, Prof. Dr. Suat Fitöz ve Doç. Dr. Anıl Arat'a,

Tezimin vakaların toplanması aşamasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Savaş Koçak'a, istatistik çalışmalarındaki değerli katkılarından dolayı Derya Öztuna'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen sevgili uzmanlarıma ve uyum içerisinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim, bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili annem ve babam Nezihe Gürsoy ve Prof. Dr. Hüseyin Gürsoy'a, tüm sıkıntılı anlarımda beni yorulmadan dinleyen sevgili eşim Evren Çoruh'a, tüm koşullara rağmen varlıklarını sürekli hissettiğim ablam Ülkü Gürsoy Balog ve eşi Dr. Robert Balog'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay ..... **i**
Önsöz ..... **ii**
İçindekiler ..... **iii**
Kısaltmalar Dizini ..... **v**
Şekiller Dizini ..... **vii**
Tablolar Dizini ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi 3
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi 4
2.2.1. Arteriyel Sistem 5
2.2.2. Venöz Sistem 6
2.2.3. Lenfatik Sistem 7
2.2.4. Sinir Sistem 7
2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi 7
2.4. Tiroid Nodülleri 10
2.4.1. Epidemiyoloji 10
2.4.2. Tiroid Nodüllerinin Histopatogenezi 10
2.4.3. Tiroid Nodüllerinin Sınıflandırılması 12
2.4.4. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme 21
2.4.4.1. Direkt Grafi 21
2.4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 22
2.4.4.3. Manyetik Rezonans (MR) 22
2.4.4.4. US-Elastografi 23
2.4.4.5. Tiroid Sintigrafisi 24
2.4.4.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 26
2.4.4.7. Ultrasonografi-Renkli Doppler Ultrasonografi 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM **34**
4. BULGULAR **37**
4.1. Seçilmiş Olgular 44

5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ 62
ÖZET 63
***SUMMARY* 64**
KAYNAKLAR 65

KISALTMALAR

a	Arteria
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMP	Adenin Monofosfat
ATP	Adenin Trifosfat
ATPaz	Adenin Trifosfataz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Karbon
cm	Santimetre
cm^3	Santimetreküp
DİT	Diiyodotironin
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik Asit
GA	Güven Aralığı
gr	Gram
HU	Hounsfield Unit
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
M	Muskulus
MALToma	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
mg	Miligram
mHz	Megahertz
MİT	Monoiyodotirionin
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MR	Manyetik Rezonans
n	Nervus
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	Rezistif İndeks
T3	Triiyodotironin

T4	Tiroksin
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
US	Ultrasonografi
v	Vena
Vmaks	Maksimum (pik) SistolikHız
Vmin	Minimum ya da Diastol Sonu Hız
WHO	World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid folikül hücre histolojisi.....5
Şekil 2.2. Tiroid bezi arter ve venleri.....6
Şekil 2.3. Transvers (A) ve longitudinal (B) planlarda tiroid bezi ve çevre anatomik yapılar ile ilişkisi.....28
Şekil 4.1. Rezistif İndeks (RI) değeri için ROC eğrisi.....42
Şekil 4.2. **a**) Düzgün kenarlı, kistik dejenerasyon alanları ve periferik halo içeren solid nodül (Patoloji Raporu: Nodüler hiperplazi). **b)** Zengin internal ve periferal kanlanma deseni (tip 4+5) içeren solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,56 (Patoloji sonucu: Nodüler hiperplazi)..... 44
Şekil 4.3. **a)** Mikrokalsifikasyon içeren, düzensiz kenar yapısına sahip hipoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Papiller karsinom). **b)** Zengin internal ve periferal kanlanma deseni (tip 4+5) içeren solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,75 (Patoloji sonucu: Papiller karsinom).....45
Şekil 4.4. Periferik halosu seçilmeyen, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,70 (Patoloji sonucu: Papiller karsinom).....46
Şekil 4.5. Düzensiz kenarlı, periferik halo izlenmeyen, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Papiller karsinom).....46
Şekil 4.6. **a)** Düzgün kenarlı, periferik halosu seçilen izoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Foliküler adenom). **b)** Periferal ve internal kanlanma deseni (tip 3) izlenen solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,55 (Patoloji sonucu: Foliküler adenom).....47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ultrasonografi (US) bulgularına göre ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) uygulamaları 33
Tablo 3.1. Nodül kan akım desenleri 35
Tablo 4.1. Dermografik bilgilere ilişkin tanımlayıcı parametreler (60 nodül üzerinden) 38
Tablo 4.2. Nodül boyutlarının patoloji sınıfına göre dağılımı 39
Tablo 4.3. Nodül natürlerinin patoloji sınıfına göre dağılımı 39
Tablo 4.4. Nodül ekojenitelerinin patoloji grubuna göre dağılımı 40
Tablo 4.5. Periferik halo varlığına göre nodüllerin dağılımı 40
Tablo 4.6. Nodüllerin kenar yapısına göre dağılımı 40
Tablo 4.7. Nodüllerin mikrokalsifikasyon varlığına göre dağılımı 41
Tablo 4.8. Nodüllerin kanlanma desenlerine göre dağılımı 41
Tablo 4.9. Rezistif İndeks (RI) değerlerinin patoloji grubuna göre dağılımı 42
Tablo 4.10. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduğumuz kriterlerin grup içi analizi 43

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezi hastalıkları içinde tiroid nodülleri en sık karşılaşılan gruptur (1,2). Gün geçtikçe artan prevelansı ile birlikte bizim gibi gelişmekte olan toplumlarda iyot eksikliğine bağlı olarak daha sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmaların birinde elle muayene ile tiroid nodülü saptama prevelansı %4 ultrasonografi (US) ile %18 olarak bildirilmiştir (3). Günümüzde yüksek teknoloji ürünü görüntüleme cihazları ile özellikle US günlük yaşamda daha sık kullanılması ile tiroidde saptanan asemptomatik nodül sayısı artmıştır. Hastaların çoğunda klinik semptom yok iken, bazılarında hipotiroidi veya hipertiroidi gözlenebilir. Nodül çok büyük ise disfaji, dispne, disfoni gibi bası ile semptomlara yol açabilir.

Tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %4-14'ü malignndir (4).Tiroid nodüllerinde malignite riskini artıran faktörler arasında yaş (<30, >60 yaş), erkek cinsiyet, çocukluk zamanında baş veya boyun bölgesine radyasyon almak, medüller tirioid karsinom ve multipl endokrin neoplazi tip 2 gibi kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların aile öyküsünde mevcut olması sayılabilir. Differansiye tiroid karsinomları (papiller kanser, foliküler karsinom) diğer daha az mortaliteye sahipken; medüller karsinom, anaplastik karsinom ve lenfoma gibi malign sürçeler daha agresif seyreder. Papiller karsinom en sık görülen tiroid malignitesi olup malign tiroid nodüllerinin %80'ini papiller karsinom oluşturmaktadır (5).

Tiroid bezi hastalıklarında tiroid bezinin anatomik olarak yüzeyel yerleşmesi nedeniyle, radyasyon içermemesi, ulaşılması kolay, ucuz ve noninvaziv teknik olduğu için başat görüntüleme yöntemi US'dir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi incelemeler tiroid bezi ve patolojileri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. BT ve MR genelde malign lezyonların uzanımlarını, uzak metastazlarını saptayabilmek amacı ile kullanılan ileri görüntüleme yöntemleridir (5).

Yayınlarda ince iğne biyopsisinin (İİAB) %65-98 duyarlılık ve %72-100 özgüllük oranları ile malign-benign nodül ayırımında en etkili yöntem olduğu bildirilmektedir (6,7). Ancak İİAB ile her zaman malignite saptanamamakta,

foliküler karsinom ve adenom ayırımı yapılamayıp foliküler neoplazi olarak yorumlanmaktadır. Bu nedenle benign-malign ayırımı için noninvaziv bir yöntem saptanması amacı ile çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bir dizi çalışmada benign ve malign nodül ayırımını daha az invaziv bir yöntemle yapabilmek için çeşitli US kriterleri ve günümüzde daha da artan ilgi ile renkli Doppler ultrasonografi bulguları (RDUS) araştırılıp, malign nodüller ile çeşitli sonografik ve doppler sonografik bulguların ilişkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda biribiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bazı yayınlarda US ve RDUS incelemelerinin birlikte kullanılmasının malign ve benign nodül ayırımında yüksek doğruluk oranına sahip olduğu vurgulanmıştır (8). Ancak bu görüşün tam tersi, ekojenite, şekil, kenar düzeni ve kanlanma desenleri açısından malign-benign nodüller arasında fark olmadığını ifade eden yayınlarda mevcuttur (9).

Bu çalışmada US ve RDUS incelemelerinden sonra total veya subtotal tiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları ile beraber US bulguları ve RDUS'den elde edilen akım parametreleri birlikte değerlendirilerek, US ve RDUS özelliklerinin tanıya katkıları, özgüllük, duyarlılık değerlerinin ortaya konması; gri skala parametrelerine ek olarak RI değerleri ve kanlanma desenlerine göre malign özellik içeren nodüllerin İİAB'ye gerek duyulmaksızın opere edilebileceği amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Troid Bezi Embriyolojisi

Embriyonda ilk gelişen endokrin bez tiroid bezidir. Fertilizasyondan sonra 24. günde iki mm'lik embriyonda primitif farinks tabanında median bir endoderm kalınlaşmasından oluşur. Birinci ve 2. poşlar arasında kalan bu bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Primitif mide barsak sisteminin uzantısı olan bu divertiküler sistemin dil köküne açıldığı noktaya foramen çekum, divertikülü farinkse bağlayan kanala tiroglossal kanal denir. Tiroglossal kanal 6. haftada solid bir sap halini alıp dağılır. Bu kanal kapanmazsa triglossal kanal kisti, fistülü veya dile yakın (lingual), dil içinde (intralingual), dilaltında (sublingual), larinks önünde (prelaringeal), trakea içinde (intratrakeal) veya sternum arkasında (substernal) ektopik tiroid dokuları gelişebilir (10,11).

Tiroid bezi taslağı dil büyürken gelişen tiroid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı inip, laterale doğru büyüyerek 2.-3. trakea halkalarının önünde istmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış solid yapı olarak gelişimini sürdürmeye devam eder. Başlangıçta tiroid divertikülünün içi boştur. Gelişmekte olan kalbin aşağı çekmesi ile tiroid bezi 7. haftada erişkindeki konumuna ulaşır ve tam şeklini alır. Tiroid bezi ile ilgili gelişim anomalilerin çoğu 7. haftaya kadar olan sürede gelişir (10).

Üçüncü faringeal poştan alt paratiroid ve primitif timus ortaya çıkar. Timus faringeal poşun ventralinden, alt paratiroidler dorsal bölgesinden gelişir. Dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılan 4. faringeal poşun dorsal kısmından üst paratiroidler, ventral kısmından nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi gelişir. Tiroid aşağı doğru inerken 4. ve 5. faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. İnsanlardaki bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin sekresyonundan sorumlu olan parafoliküler ya da C hücrelerinin kaynağıdır (11).

Gestasyonun 11.-12. haftalarında foliküller görülür ve tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinde tiroid stimülan hormon (TSH) tanınmaya başlanır. Hipotalamus, hipofiz ve tiroid ekseni gestasyonun 35. haftalarında tam olarak gelişir ve doğumdan sonra birkaç hafta içinde TSH, triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) erişkindeki düzeyine ulaşır (11).

Piramidal lob tiroglossal kanalın distal son parçasının kalıntısı olup popülasyonun %50'sinde bulunmaktadır. Piramidal lob düz kas veya fibrotik bir doku ile hyoid kemiğe yapışabilir (10).

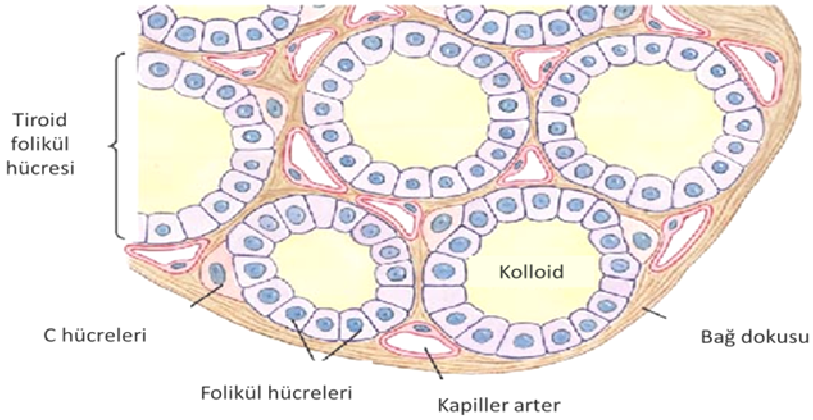
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi endokrin bezlerden en büyüğü olup, boynun ön tarafında C5-T1 vertebralar arasında yerleşmiş damardan zengin makroskopik olarak kırmızı kahverengi renkte, kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid bezimikroskopik olarak sferik şekilli 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Foliküller, küboidal epitel ile çevrili olup, merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir (Şekil 2.1). Epitelyal hücreler, TSH etkisi ile T4 hormonunu salgılar. Tiroid bezinde diğer sekretuar hücre grubu parafoliküler hücreler (C hücreleri) olup kalsitonin içerir ve salgılarlar. Parafoliküler hücreler; interfoliküler stromada veya foliküler hücrelerin arasında bulunurlar (12).

Tiroid bezi ağırlığı şahıslar arasında değişmekle beraber erişkinlerde yaklaşık 25-30 gr, yenidoğan bebeklerde 1,5 gr ağırlığındadır. Kadınlarda biraz daha ağır ve büyüktür. Gebelik ve menstrüasyon sırasında büyür (13). Tiroid bezi 1. ile 4. trakeal halkalar arasında yer alan koni şekilli sağ ve sol lob olmak üzere iki lob ve ortada 2.-3. trakeal halkalar düzeyinde her iki lobu birbirine bağlayan istmustan oluşur (14). Loblar yaklaşık olarak 5 cm uzunluğunda, 2 cm kalınlığında, 3 cm enindedir. Lobların alt 1/3'ünü orta hatta birbirine bağlayan istmus ise yaklaşık 1,5 cm kalınlığındadır. İstmus yeri ve hacmi varyasyon göstermekle beraber bazen bulunmayabilir (13). Toplumun %80'inde piramidal lob denilen genelde istmus sol tarafından

hyoid kemiğe doğru uzanan triglossal kanalın inferior kalıntısından gelişen konik şekilli bir yapı bulunur (14). Piramidal lob bezden ayrı bir parça veya birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler şeklinde bulunabilir (13).

Tiroid bezi 'Berry' ligamenti adı verilen fibröz bantlar ile trakeaya bağlı olup, yutkunurken veya konuşma esnasında yukarı aşağı hareket eder(14). Tiroid bezi dış yüzeyini deri, boynun derin ve yüzeyel fasyaları, kısmen de muskulus (m.) sternothyroideus, m. omohyoideus, m. sternohyoideus örter. Tiroid bezinin dışta ve içte olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül ince bir bağ dokusu yapısında olup bez dokusuna sıkıca yapışıktır. Bu fibröz kapsül bez dokusu içerisine bölmeler göndererek bezi küçük lobçuklara ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamı olup içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle cerrahi sırasında bezden kolayca ayrılır. Paratiroid bezi, arteria (a.) thyroidea inferior ve nervus (n.) laryngeus recurrens bu iki kapsül arasında bulunur (13).

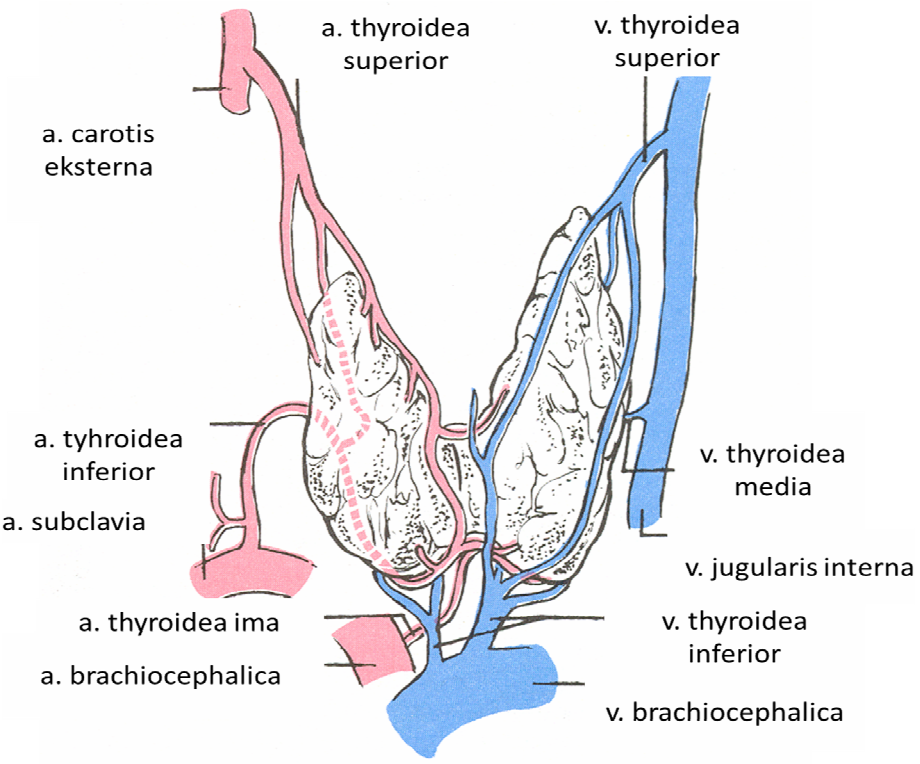


Şekil 2.1. Tiroid folikül hücre histolojisi

2.2.1. Arteriyel Sistem

Tiroid bezi kanlanması yüksek olan bir organ olup kan akım hızı 5 ml/dk'dır. A. thyroidea inferior ve a. thyroidea superior olmak üzere bezin başlıca iki ana arteri vardır (Şekil 2.2). Bu damarlar beze göre kalın arterler olup kendi aralarında bol anostomoz yaparlar. A. thyroidea superior a. carotis externa'dan, a. thyroidea inferior a. subclavia'nın dalı olan trunkus

thyrocervikalis'ten kaynaklanır. Trakea ön yüzünden yukarı doğru çıkarak arkus aorta veya trunkus brachiocephalicus'tan köken alan a. thyroidea ima bazen bezi besleyebilir (12,13). A. thyroidea superior tiroid bezi üst polü düzeyinde ön ve arka dallarına ayrılır. Tiroid bezi üst pol ve istmusunu besler. A. thyroidea inferior ise tiroid bezine girmeden önce iki dala ayrılıp, posterolateralden beze girip tiroid bezi alt yarısını ve istmus alt yarısını besler. N. laryngeus recurrens bu iki dalı ön, arka ve arasından çaprazlar. Paratiroid bezleri ise bazen inferiordan bazen de inferior ve superiorun anastomozlarından beslenir (12).



Şekil 2.2. Tiroid bezi arter ve venleri

2.2.2. Venöz Sistem

Vena (v.) thyroidea superior, v. thyroidea inferior ve v. thyroidea media venöz drenajdan sorumludur (Şekil 2.2). Bu venler bez kapsülü altında geniş bir pleksus oluştururlar. V. thyroidea superior bezin üst kesimini, ve v.

thyroidea media bezin lateral kesimini, v. thyroidea inferior bezin alt kesimini drene eder. V. thyroidea superior, v. thyroidea media jugularis interna'ya; v. thyroidea inferior v. brachiocephalica'ya açılır (13).

2.2.3. Lenfatik Sistem

Tiroid bezinin lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid bezi lenfatikleri, interfoliküler lenf kapillerleri ve bunları drene eden subkapsüler toplayıcı lenf kanallarından ibarettir. Lenf kanalları arasında bağlantı olup, kapsül boyunca uzanan lenf damarlarına drene olurlar. Drenaj edilen bölgeye göre tiroid bezi lenfatikleri superior ve inferior olarak ikiye ayrılır. Bu lenf damarlarıda kendi içinde medial ve lateral olarak subgruplara ayrılırlar. Superior medial lenf damarları bezin üst kutuplarının iç kısmını ve istmus üst bölümünü drene ederler. İnferior medial lenf damarları bezin alt kutuplarının iç kısmını ve istmusun alt bölümlerini drene ederler (15).

Lenf damarları pretrakeal, prelaringeal, paratrakeal lenf nodlarına açılırlar. Superior lateral lenf damarları derin servikal lenf nodlarına drene olurlar. Bazı lenf damarları da doğrudan ductus thoracicus'a açılabilir (13).

2.2.4. Sinir Sistemi

Tiroid bezine sempatik ve parasempatik sistemden sinir lifleri gelmektedir. Bu sinir lifleri tiroid bezi arterleri beraber seyrederler. Beze gelen sempatik lifler ganglion cervicale superius, medius ve inferius'dan gelir. Parasempatik sinir lifleri ise n. vagus'un dalları içinde organa ulaşır. Parasempatik sempatik sistem damarlar üzerindeki vazomotor etki ile dolaylı bir şekilde beze etki yapar(13).

2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi foliküler hücrelerinden T3 ve T4 hormonu ile birlikte parafoliküler hücrelerden kalsitonin hormonunu salgılar. T3 ve T4

hormonlarının metobolizma hızı üzerinde etkisi bulunurken, kalsitonin hormonunun kalsiyum metabolizması üzerinde etkisi vardır. Tiroid hormon sekresyonu hipofiz ön lobundan salgılanan TSH ile kontrol altındadır. Aktif olan tiroid hormonu T3'dir. T4, T3'ün prekürsörüdür. Plazmada T3 ve T4 proteinlere bağlı olarak dolaşır, çok az kısmı serbesttir. T4'ün %0,04'ü, T3'ün %0,4 serbest dolaşır. Serbest olarak dolaşan hormon fraksiyonları hücre içine girer ve biyolojik olarak aktivitesi olandır. T3 ve T4 hormonları etkisini nükleustaki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Ayrıca plazmadaki tiroid hormonları ile TSH arasındaki kontrol görevini bu serbest fraksiyonlar yapmaktadır (16).

Tiroid hormon yapımı gastrointestinal yolla alınan iyota bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg, yılda 52 mg iyota ihtiyaç vardır (17).

Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun çoğunluğu idrarla atılırken, az bir kısmı tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücreleri bazal membranlarında iyodürü hücre içine taşıyan aktif pompalar vardır ve bu pompaların çalışması için enerjiye gereksinim vardır. TSH folikül hücresi zarında bulunan adenin tri fosfataz (ATPaz) enzimini aktive eder ve bu enzimde adenin tri fosfattan (ATP) 3'-5' siklik Adenin mono fosfat (AMP) ve enerji oluşturur. Ortaya çıkan enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (16).

Tiroid bezi folikülleri içinde kolloid bulunmaktadır. Kolloidin başlıca maddesi tiroglobulindir. Tiroglobulin tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tiroglobulin hücrelerin endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında yapılır. Her bir tiroglobulin 140 tirozin aminoasiti içerir. Tiroid hormon sentezinin ilk aşamasında iyodür iyonları okside olur ve böylece elementer iyot oluşur. İyodür iyonlarının oksidasyonunu tiroid peroksidaz enzimi yapar. Bu enzim TSH uyarısı ile endoplazmik retikulumdan salgılanır. Daha sonra tiroglobulin iyotla birleşir (organifikasyon). TSH etkisi ile elementel iyot tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon (C) atomuna bağlanır ve monoiyodotirionini (MİT) oluşur. Sonra peroksidaz aracılığı ile 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyodotironin (DİT) oluşur. Kolloid

hücrelerinin içerisinde iki DİT birleşerek T4, bir DİT ve bir MİT birleşerek veya periferik dokuda tiroksinin deiyodinasyonu ile T3 oluşur. T3 ve T4 tiroglobulin hücresi içinde veziküllerde birikir. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, lizozomal proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur. Tiroglobulinden hidrolize olan T3 ve T4 dolaşıma geçer. DİT ve MİT deiyodinasyona tabi olur; serbest kalan iyodun bir kısmı tekrar hormon sentezinde kullanılırken bir kısmı ise idrarla atılır (16,17).

T3 ve T4 dolaşımda taşıyıcı proteinlerle taşınırlar. Bu proteinlerden biri olan tiroksin bağlayıcı globülin kanda bulunan tiroksinin %60'ını bağlar. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının yalnız serbest fraksiyonları biyoaktiftir. T3'ün tiroksin bağlayıcı globüline bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Bu nedenle T3 dokulara daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre dört kat daha aktiftir.

Tiroid bezinden salgılanan hormonların %90 kadarı T4 olup tiroksinin önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T3'e çevrilir. T4 S'-deiodinaz enzimi ile hücre içinde T3'e dönüşür. T3 ve T4 pasif difüzyon ya da özel taşıyıcılar aracılığı ile hücre membranını aşarak hücre nükleusuna ulaşırlar. Hormonların etki ettiği yer nükleusda bulunan deoksiribonükleik asit (DNA), muhtemelen de mitokondrial DNA'dır (17). Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. Tiroid hormonları membran üzerinde bulunan Na, K ve ATPaz aktivitelerini uyararak oksijen tüketimini artırırlar (kalorijenik etki). Çok miktarda tiroid hormon salgılanması metabolizma hızını normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Hücre içine glukoz ve aminoasit naklini süratlendirip proteinin katabolizma hızını artırır, aynı zamanda sentez hızı da artar. Merkezi sinir sistemi gelişimi için tiroksin en etkin ve gerekli olan hormonlardan biridir. Tiroid hormonları dokuların insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (18). Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin sayısı artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pek çok dokunun metabolik aktivitesini artırmaktadır. Kalsitonin tiroid bezi parafoliküler hücrelerden salgılanan diğer bir hormon olup etkisi kalsiyum metabolizması üzerindedir. Plazma kalsiyumu

düştüğünde etkisini gösterip iskelet sisteminden plazmaya kalsiyum geçişini artırır (19).

2.4. Tiroid Nodülleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Tiroid bezi hastalıkları içinde tiroid nodülleri en sık karşılaşılan gruptur (1). Epidemiyolojik çalışmalarda Amerika Birleşik Devletlerinde palpasyonla asemptomatik kişilerin %4-7'sinde, US ile %17-27'sinde tiroid nodülü tesbit edilmiştir (20). Otopsi serilerinde ise genel popülasyonda daha fazla oranlarda tiroid nodülü saptanmıştır. Mortensen ve ark.'larının 1955 yılında yaptığı 1000 kişilik otopsi serisinde palpasyonda normal olan olguların yarısında bir veya birden fazla tiroid nodülü tespit edilmiştir (21). Çocuklarda tiroid nodülleri oldukça nadir olup, %0,2-1,8 prevalansa sahiptir (22).

Tiroid nodüllerinin çoğu benign olmakla beraber yaklaşık olarak %4-14'ü malignndir (23). Morternsen ve ark.'larının yaptığı çalışmada saptanan malign tiroid nodül oranı %5'ten az iken, Maruchi ve ark.'larının yaptığı bir seride hastaların %12'sinde tiroid karsinomu saptanmıştır (21,24).

Tiroid nodül prevalansı yaş, iyot eksikliği ve iyonizan radyasyona maruziyet ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bazı ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda tiroid nodüllerinin erkeklere göre daha sık saptandığı belirtilmiştir (K/E= 4,5/1). İyonizan radyasyon hikayesi mevcut ise benign ve malign nodül insidansı artmaktadır. Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların %20-30'unda palpable tiroid hastalığı görülmektedir(24).

2.4.2. Tiroid Nodüllerinin Histopatogenezi

Tiroid bezinde lokalize, çevresinden kıvamca yuvarlak veya oval kitlelere tiroid nodülü, tiroid bezinin yaygın ya da nodüler genişlemesine guatr adı verilmektedir (18). Nodüler tiroid hastalıklarının %80'inden tiroid bezi hiperplazisi sorumludur. Guatr oluşumu için etyolojik faktörler arasında iyot

eksikliği (endemik), hormonogenez bozukluğu (herediter), tedaviye ikincil iyotun yetersiz kullanımı, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere sayılabilir. Basit nontoksik guatrlarda hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme evreleri izlenir (25).

Tiroid bezinde hipertrofi bazı fizyolojik ve patolojik uyarılar sonucu gelişir. Hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu evrede daha çok tiroid hormonu yapmak için bez difüz olarak gelişir. Bu safhada nodülleşme yoktur. Foliküllerin düz veya alçak küboidal epitel yapıları yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, foliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğindeazalmaya yol açar ve nükleuslarında hiperkromatik görünüm ortaya çıkar. Stromal hücrelerde foliküllerdeki gibi bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik folikül hücreleri folikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar (25).

Hiperplaziye neden olan uyarı ortadan kalktığı zaman veya tedavi amacı ile hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün bezde meydana gelirse bez eski normal haline döner. Eğer bezde normalden fazla gerileme ortaya çıkarsa hücre sayısı azalır, difüz kolloidal guatr meydana gelir. Folikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskobik görünümünde, kolloidle dolu yassı folikül epitel hücreleriyle çevrili büyük foliküller görülür. Bez bu safhada da halen nodüler değildir. Bezde yer yer involüsyon olup, aralarında daha aktif tiroid folikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazen folikül epitel hücrelerinde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Folikül epitel hücrelerinde hiperplazi ile birlikte bağ dokusu yapımı da artar. Bu yeni oluşan foliküllerin tirotropine cevapları farklılık gösterir (18).

Özetleyecek olursak; difüz guatrda patolojik olarak iki evre vardır: Hiperplastik evre; erken evre olup, folikül hücreleriuzun kolumnar epitelle çevrilidir. Folikül sayısında artış vardır. Bu evrede kolumnar epitel hücreleri üst üste binerek lümene doğru papiller çıkıntılar yaparlar. Diyetteki iyot artırılırsa ya da tiroid hormonuna olan gereksinim azalırsa folikül hücreleri involusyona uğrayabilir ve kolloid ile dolu genişlemiş foliküler oluşur.

Adenomatöz guatrda ise zamanla tekrarlayan uyarılma ve involüsyon dönemleri tiroid bezinin daha düzensiz genişlemesine neden olur. Epitelyal hiperplazi, folikül içlerinde irregüler kolloid birikimi, bunların sonucunda tiroid bezinde oluşan basınç ve distansiyona bağlı olarak folikül duvarlarında ve damarlarda rüptür, devamında hemoraji, skarlaşma ve bazen kalsifikasyon birikimi ile birlikte nodüler pattern ortaya çıkıyor. Adenomatöz guatrojenik nodüllerde mikroskobik olarak parsiyel veya inkomplet enkapsülasyon bulunurken, tiroid adenomlarında farklı olarak nodüllerde komplet kapsül yapısı vardır (19).

Stimülasyona bağlı olarak hiperplazinin süresi ve derecesine göre makroskopik ve mikroskopik görüntüler adenomatöz guatrda değişkenlik gösterir. TSH stimülasyonunun devamlı olduğu konjenital metabolizma defektli hastalarda; az kolloid içeren küçük foliküller bulunur ve difüz hiperplazi mevcuttur. Juvenil formda görülen guatrların çoğunun sebebi budur. Endemik bölgelerde iyot yetmezliğine bağlı olarak gelişen guatrda aralıklı ve juvenil forma göre daha az şiddetli TSH stimülasyonu mevcut olup, tiroid bezinde involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler şeklinde kendini gösterir (26).

Adenomatöz guatrojenik tiroid nodülleri ile neoplazmlar büyük benzerlikler gösterebilir. Neoplazik nodüller genellikle soliter olup çevre dokulara adenomatöz nodüllere göre daha fazla baskı yaparlar (27). Nodül tiroid hücrelerine morfolojik olarak ne kadar çok benziyorsa, iyot transportu ve buna bağlı hormon sentezleme yeteneği gelişebilir. Böyle nodüllere sıcak veya toksik nodül denir. Eğer hormon sentezleme yeteneği yoksa böyle nodüllere soğuk nodül denir (26).

2.4.3. Tiroid Nodüllerinin Sınıflandırılması

Tiroid nodüllerini klinik ve patolojik özelliklerine göre benign ve malign olarak iki başlık altında toplayabiliriz (28):

Benign Nodüller:

Multinodüler guatr

Tiroiditler

Haşimoto Tiroiditi

Bakteriyel Tiroidit

Subakut Tiroidit

Basit veya Hemorajik Kistler

Foliküler Adenom

Malign Nodüller:

Papiller Karsinom

Foliküler Karsinom

Hürthle Hücreli Karsinom

Medüller Karsinom

Anaplastik Karsinom

Lenfoma

Metastatik Kanserler

A) Benign Nodüller

Adenomlar

Tiroid adenomları çoğunluğu folikül epitel hücre hücrelerinden kaynaklanan benign neoplazilerdir. Adenomlar genellikle soliter olup ve 3 cm'den küçüklerdir. Ancak multinodüler proçese de eşlik edebilirler. Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (7/1). Foliküler adenomlar çevre parankimi basılayan fibröz kapsüle sahip gerçek tiroid neoplazileridir. Bu özellikleri ile hiperplastik nodüllerden ayrılırılar (5,19).

Histopatolojik olarak makrofoliküler (kolloid), mikrofoliküler (fetal), trabeküler (embriyonel) ve Hürthle hücreli (oksofilik), atipik, papilla içeren adenomlar olarak subtiplere ayrılırlar (29,30). Makrofoliküler en sık görülen subtip olup, tiroid bezi dokusuna oldukça benzerlik gösterir. Diğer subtipler foliküler karsinom ile oldukça yapısal benzerlik gösterir, ayırımda ancak vasküler ve/veya kapsüler invazyonun gösterilmesi ile olur (30).

Foliküler adenomun sitolojik özellikleri foliküler karsinomdan ayırt edilemez. Vasküler ve/veya kapsüler invazyon karsinoma işaret eder ancak invazyon sitolojik olarak değil histopatolojik olarak tespit edilir. Bu nedenle İİAB patolojik olarak ayırt etmede yararlı değildir, cerrahi gerekmektedir (31).

Foliküler adenomlar kistik, hemorajik ve kalsifik dejeneratif değişiklikler gösterebilirler (32). Foliküler adenomlar çevre tiroid parankimine göre daha az radyoaktif iyot tutarlar, bu nedenle radyonüklid incelemede soğuk nodül olarak izlenirler. Soğuk nodüllerin %10'u histolojik olarak malignndir. Sıcak nodüllerde malignite oldukça az görülür (19). Ashcraft ve Vanherle'nin yaptığı bir çalışmada (1981) tiroid nodülü olan 4000 hasta incelenmiştir. Bu çalışmaya katılan nodüllerin radyonüklid inceleme sonuçlarında %95'i sıcak, %5'i soğuk nodül olarak bulunmuştur. Gene bu çalışmada sıcak nodül yani fonksiyonel tiroid adenomlarının %4'ten azı malign, nonfonksiyonel tiroid adenomlarının %10-15'i malign olarak raporlanmıştır (33,34).

Multinodüler Guatr

Adenomatöz veya kolloidal multinodüler guatr asimetrik tiroid bezi büyüklüğünün en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde yaklaşık %3-5 oranında insidansa sahip olmakla beraber endemik bölgelerde bu oran daha fazladır (35).

Hiperplazi ve onu takiben tekrarlayan involüsyon dönemleri sonucunda tiroidde düzensiz büyümeler, nodüler guatr oluşur. Folikül epitel hücreleri eksternal stimülasyona aynı oranda yanıt vermezler. Bazı hücrelerde intrensek genetik anomalilerden dolayı büyümeye yatkınlıkları vardır, hatta eksternal stimülasyon olmaksızın otonomik olarak büyümeye, hücre proliferasyonuna yatkınlıkları vardır. Folikül hücrelerindeki hiperplazi, kolloid akümülasyonu folikül hücrelerinde ve damarlarda basıya, basınç artışına neden olup, rüptürlerine buna sekonder hemoraji, skar dokusu oluşumu ve kalsifikasyon gibi dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmasına neden olur. Nodüler guatrdaki dominant nodülün adenomdan ayırıcı tanısı kapsül yapısı

varlığı ile ilgilidir. Adenom tam bir kapsülle çevrilidir ve çevre dokuya bası yapar. Nodüler guatrdaki dominant nodülde kapsül tam değildir (19,36).

Klinikte genelde hastalar ötiroid olup, az bir kısmında nodüller hiperfonksiyone olabilir. Hipertiroidizm bulguları ile karakterize bu tabloya 'Plummer Sendromu' denir. Hiperfonksiyone olan bu nodüller radyonüklid incelemede radyoaktif iyodu (sıcak nodül) tutarlar (19).

Multinodüler guatr zemininde kanser gelişebilir. Multinodüler guatra eşlik eden kanser olasılığı yaklaşık %10 civarında olup, bu oran %16'lara kadar çıkabilmektedir. Multinodüler guatr ve kanser birlikteliği, erkeklerde ve fonksiyon göstermeyen nodüllerde daha fazladır (37,38)

Kistler

Cerrahi olarak opere edilen tiroid nodüllerinin %15-37'si kistik tiroid nodülleridir (39,40). Bu nodüller epitel ile çevrili basit tiroid kistleri olabileceği gibi büyük oranda sıvı-hemorajik komponent içeren mikst nodüllerde olabilir (41). Tiroid kistlerinin çoğu kistik dejenerasyona uğramış hiperplastik nodüller-adenom veya primer kanserlerdir (32).

Epitel ile çevreli sıvı içerikli boşluklara gerçek kist denir ve gerçek kistler oldukça nadir görülür (%4). Gerçek kistler benign lezyonlardır (32,42). Tiroid kistlerin %95'i tiroid hiperplastik nodüllerinin, adenomlarının veya karsinomlarının koliküasyonu sonucu oluşur, psödokist adını alır (42). Psödokistlerin yaklaşık %6-15'i tiroid karsinomlarının dejenerasyonu sonucunda oluşur (43).

Tiroid nodüllerinde kistik dejenerasyon oluşmasının temelinde nekroz yatar. Büyüyen tiroid nodülü ile anjiogenez aynı oranda olmayıp, nodülde vasküler beslenme yetersizliği sonucunda hücre hasarı, nekroz ve koliküasyon oluşur (42).

Tiroidit Zemininde Gelişen Nodüller

Nodüler lenfositik tiroidit iki farklı şekille görülebilir. Hiperplastik veya normal tiroid bezinde nodül olarak gelişen lenfositik tiroidit formunda olacağı gibi, diğer nodüler tiroid hastalıklarına eşlikçi olan lenfositik tiroidit şeklinde de olabilir (42).

Nodüler lenfositik tiroidit oldukça nadir görülen bir form olmakla beraber genelde haşimoto tiroiditi zemininde gelişir. Nodüler lenfositik tiroiditin patogenezi otoimmun kronik lenfositik tiroidit ile aynıdır (44). Lenfositik tiroiditin birlikte görülebileceği diğer hastalıklar ise; de Quarvain's tiroiditi, Riedel's struma, primer tiroid lenfoması, medüller karsinom, papiller karsinom sayılabilir (42).

Papiller karsinomda tümördeki eksprese olan anormal tiroid antijenlerine karşı immun yanıt sonucunda oluşabilir. Carta ve ark.'larının (1991) yaptığı bir çalışmada papiller karsinomda anormal tiroglobulin molekülü saptanmıştır (45).

Lenfositik tiroidit, tiroidin primer lenfoma patogenezinde önemli rola sahiptir. Lenfoma olan hastalarının çoğunda eşlikçi lenfositik tiroiidit izlenirken (%25-100), lenfositik tiroidit olan hastalarda büyük oranda primer lenfoma gelişme riski vardır (46).

B) Malign Nodüller

Tiroid bezi malign nodüllerinin çoğunu primer tiroid karsinomları oluşturur. Primer lenfomalar, tiroid kanserlerinin %5'inden az bölümünü oluşturur. Tiroid bezinin sarkomları oldukça nadirdir. Tiroid bezine metastaz ise genelde malign melanom, renal karsinom, bronkojenik karsinomdan gelir (19).

1. Primer Karsinomlar

Primer tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'ini primer tiroid karsinomları oluşturmaktadır. Primer tiroid karsinomları dört morfolojik tipe ayrılır; papiller karsinom, foliküler karsinom, medüller karsinom, anaplastik karsinom. Papiller, foliküler ve anaplastik karsinomlar folikül epitelinden, medüller karsinomlar parafoliküler hücrelerinden kaynaklanırlar (19).

Etyopatogenezde çevresel ve genetik faktörler söz konusudur. Genetik faktörler hem familyal hem de sporadik olgularda önemlidir. Ailesel medüller tiroid karsinomlarda RET protoonkogen mutasyonları mevcut olup, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2 de görülür. Familiyal adenomatozis polipozis'te APC geninin fonksiyon kaybeden mutasyonları ve Cowden hastalığında (multipl hamartomlar sendromu) PTEN genindeki mutasyonlar tiroid kanserine yatkınlık ile ilgilidir. Sporadik medüller karsinomlar ve papiller tiroid karsinomların bazılarında RET protoonkogeninde anomaliler saptanmıştır. Genetik faktörlere ek olarak tiroid kanserlerinin gelişiminde iyonizan radyasyon da önemli yer kaplamaktadır. Özellikle hayatın ilk iki dekatında radyasyona maruz kalanlarda temastan birkaç yıl sonra tiroid maligniteleri gelişme riski vardır (19).

a) Papiller Karsinom

Tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturmakla beraber en sık görülen tiptir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle beraber (F/M:3) üçüncü ve dördüncü dekatlarda zirve yapar. İyi prognoza sahip olup, nadiren ölüme neden olurlar. Papiller kanserler %5-10 oranında mortaliteye sahiptirler. Yaşlı hastalarda (>45), 5 cm'den büyük tümörlerde ve bez dışı yayılımı olan tümörlerde prognoz daha kötüdür (5).

Papiller tiroid kanserleri klinikte yaklaşık 1,5 cm çapında palpabl tek nodül olarak saptanır (%35-78), belirgin bir semptom vermeden yıllarca aynı boyutta kalabilir. Tiroid bezindeki lenfatikler ile çevreye yayılarak servikal lenf nodlarına metastaz yapabilir. İntratiroidal lenfatiklere yayılımdan dolayı

multisentrisite oranı yüksektir. Nadiren ekstratiroidal yayılım gösterip; larinks, trakea ve özofagus invazyonu, bunların sonucunda disfoni, solunum güçlüğü ve disfajiye neden olabilirler. Tiroid fonksiyonlarını genelde etkilemezler. Lenfatik yapılara yayılım göstermekle beraber uzak metastaz oldukça nadir olup (tüm vakaların %5-7'si), en sık akciğer ve kemiklerde görülür. Kemik metastazlar osteolitik olup, metastazları ve tümörün kendisi radyoaktif iyot tutarlar (5,18). Tiroid bezindeki lenfatikler ile çevreye yayılarak servikal lenf nodlarına metastaz yapabilirler.

Histopatolojik olarak epitel ile çevreli santral fibrovasküler odağa sahip papillalar seçilir. Vakaların %40-50'sinde psammon cisimciği denilen konsantrik kalsifikasyonlar izlenir. Bu kalsifikasyonlar patognomonik olmamakla beraber papiller kanserler için oldukça anlamlıdır. Lenf nodu metastazlarında da kalsifikasyon görülmekle beraber kistik ya da solid nodal metastaz izlenebilir. Lenf nodu metastazının prognozu çok etkilemediği düşünülmektedir (5).

Papiller kanserlerde kistik dejenerasyon sık görülmemekle birlikte Al-Tamami ve ark.'larının (2000) yaptığı bir çalışmada tüm vakaların %5'inde kistik değişiklik saptanmıştır. Papiller kanserlerde genelde solid kesim dominantır (47).

Papiller tiroid kanser klasik tip dışında histolojik olarak uzun hücreli, kolumnar hücreli, difüz sklerozan ya da foliküler varyant gibi subtiplerine sınıflandırılmıştır. Foliküler varyant sık olmayıp papiller kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Makroskopik görüntüleri ve sonografik görüntüleri foliküler neoplazileri andırır, ancak mikroskobik olarak nükleer özellikleri papiller kansere benzediği için bu şekilde kategorize edilmiştir (48). Klasik tip histolojik tipler arasında en sık görülenidir. Klasik tipin prognozu diğer subtiplere göre daha iyi olup; diğer subtipler daha agresif seyrederler ve prognozları kötüdür (49).

Papiller mikrokarsinom (okült) genelde 1 cm veya bazı yayınlara göre 1,5 cm'den küçük sklerokistik yapıda kapsül içermeyen bir tümördür (18,50). Genelde lenf bezi metastazlarından veya çeşitli nedenlerden uygulanan

tiroidektomi materyallerinin 1-2 mm gibi ince kesitlerde yayılarak taranması sonucunda sıklıkla saptanmaktadır (18).

b) Foliküler Karsinom

Tiroid karsinomlar arasında ikinci sıklıkta görülür (%5-10). Papiller kansere göre daha ileri yaşlarda; ortalama 5. dekatta daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. İyot eksikliği olan endemik bölgelerde daha sık görülür. Genelde multifokal değillerdir, soliter görünümlüdür (51,52).

İİAB ile tanı konulması zordur. Foliküler adenomdan ayırımı için kapsül invazyonu veya damar invazyonunun gösterilmesi gerekir. Minimal invaziv ve geniş invaziv olmak üzere iki tip foliküler karsinom vardır. Minimal invaziv tipinde kapsüle sadece birkaç noktada invazyon varken, geniş invaziv tipte kapsüle çepeçevre invazyon sözkonusu olup, damar invazyonu da vardır (53,54).

Foliküler karsinomlar genelde soğuk nodüllerdir. Papiller karsinomun aksine bölgesel lenf bezlerine metastaz sık değildir. Kan yoluyla kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedirler (19).

Hürthle hücreli karsinomlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonuna göre foliküler kanser subtipi olarak kabul edilmektedir. Tiroid karsinomlarının %3'ünü oluşturmaktadır. Foliküler karsinomaya göre daha agresif olup, multifokal olma eğilimindedirler. Lokal lenf bezlerine ve uzak organlara metastaz yapma eğilimindedirler (55).

c) Medüller Karsinom

Tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Medüller karsinom parafoliküler hücrelerinden köken almaktadır. Bu hücreler 4.-5. bronşial poşların ultimobronşial cisimciklerinden köken alan nöroektodermal hücrelerdir. Bu nedenle medüller karsinomlar nöroendokrin neoplazi olarak incelenir, biyolojik ve patolojik yapıları epitelyal tümörlerden farklıdır (55).

Kalsitonin salgıladıklarından dolayı kalsitonin hastalığın takibi ve taraması için önemli belirteçtir (56).

Medüller tiroid karsinomları tiroidin diğer neoplazilerinden bazı özellikleri ile farklıdır. Bu kanserlerde tiroid stroması içinde amiloid bulunur. Kalıtsal geçiş ve ailesel formlar ile birlikte sporadik olarak da görülebilirler. Sporadik formları daha sık görülmekle beraber %25'i herediter geçiş özelliğindedir. Herediter grup MEN IIA ve IIB ile birliktelik gösterebileceği gibi, non MEN ailevi medüller tiroid karsinomları bulunabilir. MEN IIA'da feokromasitoma, hiperparatiroidi; MEN IIB'de feokromasitoma, ganglionöromatozis, Marfan sendromu medüller tiroid karsinomlarına eşilk eder. Non MEN herediter medüller tiroid karsinomu tüm herediter karsinomların %35'ini oluşturmaktadır. Kliniği MEN IIA'ya benzerlik gösterir, ancak başlama yaşı daha geçtir (57).

Medüller kanserler endokrin olarak aktif olup, kalsitonin başta olmak üzere birçok peptid salgılarlar. Multisentrik olma eğilimine olup agresif tümörlerdir. 10 yıllık sağ kalım oranı %50 civarındadır. Tümör öncelikle boyun ve üst mediastendeki lenf bezlerine yayılma eğilimindedir. Karaciğer, kemik, akciğere hematojen yollla metastaz yapar, hematojen metastaz daha geç ortaya çıkar. Kemik metastazları genellikle osteoblastiktir. Özofagus ve trakeaya lokal invazyon da olabilir (55,57,58).

d) Anaplastik Karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu oldukça nadir görülmektedir. Tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Prognozu oldukça kötü olup genellikle tanı konduktan 4 ila 12 ay sonrasında ölüm gerçekleşmektedir (59). Tümör erkeklerde daha fazla izlenir (5/1) ve genellikle 7.-8. dekatlarda ortaya çıkar. Endemik guatr bölgelerinde foliküler karsinom gibi daha sık görülür (51).

Tümör çok hızlı büyür ve deride dahil olmak üzere çevre dokulara (özofagus, trakea) invaze olur. Genellikle tanı sırasında lenf nodu tutulumu vardır (55).

2. Lenfoma

Tiroid malignitelerinin %1-5'ini, tüm lenfomaların %1-2,5'ini oluşturmaktadır. Primer tiroid lenfomalarının çoğu non-hodgkin lenfomanın difüz büyük hücreli B hücre tipi olup (%50-60), ikinci en sık tiroid lenfoması ise düşük dereceli MALToma (mucosa associated lymphoid tissue) olarak tanımlanmıştır (60). Tiroid lenfoması primer lenfomanın bir parçası olarak çıkabileceği gibi, Haşimoto tiroiditi gibi kronik lenfosit uyarısı sonucunda da gelişebilir. Kronik lenfositik tiroiditli hastalarda primer tiroid lenfoma gelişme oranı normal popülasyona göre 60-70 kat daha fazladır (61).

Hastalar çoğunlukla boyunda hızlı büyüyen kitle ve buna sekonder disfaji, disfoni ve solunum güçlüğü ile başvururlar. Prognoz tümörün histolojik derecesine ve lenfomanın tiroidde sınırlı olup olmadığına göre değişir (55,61).

3. Metastatik Kanserler

Tiroid bezi vaskülarizasyonu oldukça zengin olan bir organ olmasına rağmen metastaz nadirdir. Tiroid bezine metastaz yapan maligniteler arasında malign melanom, akciğer, mide, meme ve böbrekler sayılabilir. Tanı İİAB ile rahatlıkla konulabilir (62).

2.4.4. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme

2.4.4.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalığının değerlendirilmesinde direkt grafi rolü sınırlıdır. Herhangi bir nedenle çekilmiş posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirmelidir. Direkt grafilerde nodülün veya büyümüş tiroidin neden olabileceği trakeal sapma görülebilir. Tiroid neoplazilerinde kalsifikasyonlar direkt grafilerde görülebilir. Tiroid nodülü çevresindeki periferal kalsifikasyon veya tiroid nodülü içindeki küçük

kalsifikasyonlar görülebilir. Direkt grafilerde tiroid malignitelerinin neden olduğu kemik metastazları veya akciğer metastazları ortaya konabilir.

2.4.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid bezinin normal yapısı ve hastalıkları hakkında BT bilgi verebilir. Tiroid dokusunun dansitesi yüksek iyot içermesi nedeniyle fazladır (70-120HU). Kontrastsız BT incelemelerde normal tiroid bezi hiperdens izlenir. Difüz tiroid hastalıklarında dansitesi daha düşük izlenir. BT boyun incelemelerinde 3-5 mm kesit kalınlığında aksiyel olarak taranmalıdır (5,63).

Tiroid kitlelerini değerlendirmede (3 cm'den büyük), tiroid kitlesini boyundaki lezyondan ayırt etmede BT kullanılabilir. BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile trakea ve larinksteki deviyasyonu, lümen içi daralmayı ve komşu dokulara invazyonu tespit edebiliriz. Ekstraglandüler uzanım, vasküler ve çevre yumuşak doku invazyonu, lenf bezi metastazı saptamak için malign nodüllerde intravenöz kontrast madde kullanılmalıdır. Hipertiroidili hastalarda kontrast madde kullanılmamalıdır (5).

BT ile kalsifikasyonlar ve kistik lezyonlar tespit edilebilir. Kistik lezyonların BT'de görünümü kistin içeriği ile değişkenlik gösterir. Basit seröz içerikler su dansitesinde, hemoraji veya tiroglobuline bağlı yüksek içerikli nodüller kas ile izointens saptanabilirler. Malign tiroid nodüllerinde lenf nodu metastazı BT ile gösterilebilir. Tiroid karsinomları sıklıkla paratrakeal, supraklaviküler, inferior ve midjuguler ven lenf nodlarına metastaz yapar. Daha az sıklıkla parafaringeal veya retrofaringeal lenf nodlarına da metastaz yapabilirler. BT ile retrosternal uzanım rahatlıkla saptanabilir (5).

2.4.4.3. Manyetik Rezonans (MR)

MR görüntüleme BT gibi tiroid kanserlerinin uzanımı ve özellikle mediastinal uzanımı olan büyük guatrlarda kullanılabilir. Aksiyal, koronal ve sagittal planlarda görüntüler elde edilir. 3 mm kalınlıkta T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ve neoplazik olgularda gadolinyum enjeksiyonu sonrasında yağ

baskılı T1 ağırlıklı görüntüler ile inceleme gerçekleştirilebilir. Normal tiroid bezi T1 ağırlıklı görüntülerde kasa göre hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens veya ara sinyal özelliğindedir (64).

MR ile tiroid bezi malign lezyonlarında ekstrakapsüler invazyon bulgularını, substernal alanları, boyun ve üst mediastendeki vasküler yapıları, kontrast maddeye gereksinim duymadan inceleyebilir ve metastatik odakları saptayabiliriz. Kontrast maddeye her zaman gereksinim duymayışı ve hastayı X ışınına maruz tutmayışı yöntemin BT'ye olan üstünlükleri arasındadır (65).

MR incelemede kistik lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğindedir. Yüksek tiroglobulin içerikli kistler ise T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesindedir. Tiroid bezindeki heterojen lezyonlar T1 ağırlık görüntülerde hipo-hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde saptanırlar. Hemorajik komponent veya kolloid birikimine bağlı T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenebilirler (64).

Postoperatif dönemde tiroid kanser rekürrensleri genelde T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek veya ara sinyal intensitesinde, postoperatif alan ise T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal özelliğinde izlenir ancak operasyon lojunda enfeksiyon, hemoraji rekürrensi taklit edebilir (66).

2.4.4.4. US-Elastografi

Elastografi dokunun mekanik özellikleri ile ilgilenir. Dışarıdan prob basısı ile kuvvet uygulanmasıyla dokudaki gerinim derecesini ölçerek dokunun sertliği/kıvamı hakkında bilgi sağlayan yeni gelişmiş dinamik bir ultrasonografi tekniğidir. Prob ile doku üzerinde minimal basınç uygulanır ve bu basınç değişiklikleri ile elastografi görüntüleri elde edilir. Prob ile uygulanan kompresyon dokunun pozisyon değişikliğine neden olur. Pozisyon değişikliği sert dokularda daha azdır. Uyguladığımız basınç sonucunda doku kayması ne kadar az ise lezyonun sertliği o kadar fazla ve lezyon ne kadar sert ise malignite olasılığı da o kadar yüksektir. Bu teknikle, lezyonlar pozisyon değiştirme özelliklerine göre renkle kodlanabilmekte ve

derecelendirilmektedir (67). US elastografi tekniği ilk olarak 1991 yılında tanıtıldı (68). Elastografi konvansiyonel US'yi tamamlayarak, lezyonların natürünün belirlenmesini kolaylaştırır, tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımını yapmakta kolaylık sağlayıp, gereksiz biyopsileri önler (69).

Lyshchik ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2005) malign nodül tespit etmede US elastografinin %96 özgüllük, %82 duyarlılık oranlarına sahip olduğu vurgulanmıştır (22).

2.4.4.5. Tiroid Sintigrafisi

Hastaya verilen 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 gösterilmesi işlemi sintigrafinin ana prensibidir. Sintigrafi tiroid bezi anatomik yapısı ve bezin fonksiyonu hakkında bilgi verebilir (70). Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmeleri için 5 mm'den büyük ve çevre tiroid dokusundan farklı aktiviteye sahip olması gerekir. Tiroid sintigrafisinde kullanabileceğimiz maddeler; I_{131}, I_{123}, I_{125} izotopları ve teknesyum-perteknetat (99mTcO4-) sayılabilir. İyot izotopları tiroid bezi tarafından kullanılabilir, ancak Tc 99m bez tarafından tutulur, organik hale getirilemez (71,72).

I_{131} sıklıkla kullanılan izotoptur. Oral veya İV olarak verilebilir. Parçalandığında yüksek enerjili beta partiküller ve gamma ışını ortaya çıkar. I_{131} yüksek enerjisinden dolayı substernal guatr veya tiroid ablasyonundan sonra metastaz tespiti amacı ile tüm vücut taramasında kullanılır (5).Yarı ömrü 8 gündür. I_{125} düşük enerjili bir izotoptur. Beta partikülü ortaya çıkarmaz, ancak düşük enerjili olduğu için substernal guatrların değerlendirilmesi güçtür. Nodül saptama amacı ile kullanılabilir. I_{123} yarı ömrü 13 saat olup, az oranda beta partikülü ortaya çıkarır. Sık sintigrafi çekilen hastalarda kullanılabilir ancak pahalıdır. Diğer radyoizotop bileşiklerine göre çekim süresi daha uzundur (72). Yarı ömrü 6 saat olup, radyasyonu az yayması, ucuz olması ve daha kolay bulunmasından dolayı teknesyum-perteknetat en çok tercih edilen radyoizotoptur. Teknesyum perteknetat tiroid

bezi, tükrük bezi, mide, kolon ve mesanede konsantre edilir. Dışarı yayılan radyasyon oranı oldukça azdır (71,72).

İncelemede radyoaktif bileşikler kullanıldığından gebe ve süt veren annelerde, çocuklarda inceleme açısından dikkatli olunmalıdır, gerekmedikçe sintigrafi çekilmemelidir. Çekimden önce iyotlu ilaçlar bırakılmalıdır ve antitiroid ilaçlar, antikoagülanlar, salisilatlar ve antihistaminik gibi ilaçlar almamalıdırlar. Eğer iyotlu kontrast madde kullanılarak radyolojik bir inceleme gerçekleştirilirse, bu incelemeden yaklaşık 4-6 hafta sonrasında sintigrafi çekilmelidir (72).

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde, tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik değerlendirilmesi, kronik tiroiditlerin değerlendirilmesinde, iyi diferansiye tiroid kanserlerinde fonksiyone metastatik lezyonların değerlendirilmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid dokusu aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra geride kalan tiroid dokusunun miktarını tespit etmek amacı ile kullanılmaktadır (72,73).

Normal tiroid bezi sintigrafisinde H veya U şeklinde sağ-sol lob olmak üzere aktivite tutulumu gösteren iki alan mevcuttur. Loblar arasında asimetri olabilir. Bazen istmus görülmeyebilir. Tiroid bezinin sintigrafide kenarlarının düzensiz olması, bez içinde düzensiz dağılımın olması bezin normal olmadığını gösterir. Graves hastalığı gibi hipertiroidi ile giden difüz hastalıklarda, iyot yetmezliğinde teknesyum-perteknetat tutulumu fazla olur. Nodül çevre dokuya göre daha fazla radyoaktif madde tutmuşsa sıcak nodül adını alır. Teknesyum-perteknetat ile yapılan incelemede soğuk nodüller hipoaktif, sıcak nodüller hiperaktif saptanır. Sıcak nodüller otonom hiperaktif nodüller olup, genelde benign lezyonlardır. Sintigrafide çevre doku ile aynı aktiviteyi gösteren nodüllere normoaktif nodül denir. Soğuk nodüller ise radyoaktif bileşiği tutmaz. Soğuk nodüllerin çoğu kolloidal guatr, adenom veya kistlerdir. Histopatolojik olarak soğuk nodüller tiroid kanserleri ile de

uyumlu olabilir (72). Sıcak nodül zeminin detiroid kanseri gelişme riski %1-4 oranında iken, soğuk nodüllerde bu oran %15-25'e çıkmaktadır. Teknesyum-perteknetat ile yapılan incelemede soğuk nodüller hipoaktif, sıcak nodüller hiperaktif saptanır. Sintigrafide soğuk nodül sayısı ne kadar fazla ise malignite riski azdır (74).

2.4.4.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET radyoizotopları vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Bu radyoizotoplar düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlüdürler. Pozitron emisyon tomografi incelemesinde kullanılan biyokimyasal ajan Flor-18 ile işaretlenmiş glikozdan oluşan Fluoro-2-Deoksi-Glukoz'dur (18F-FDG) (75). PET incelemesi; nüks ve metastatik diferansiye tiroid kanserlerinin tespiti için kullanılabilir. Medüller tiroid kanseri gibi nöroendokrin tümörlerde Flor-18 ile işaretlenmiş 3,4dihidroksifenilalanin (F-18-DOPA) kullanılır. PET incelemede inflamatuar süreçlerde de tutulum olacağı için incelemenin yanlış pozitif oranı yüksektir. Bu nedenle malign lezyonların saptanmasında diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirme daha uygun sonuçlar verir (72).

2.4.4.7. Ultrasonografi-Renkli Doppler Ultrasonografi

Fujimato ve ark.'ları ilk olarak 1967 yılında tiroid nodüllerinin US inceleme ile karakterizasyonunu tanımlamıştır (76). US ve RDUS, normal tiroid anatomisini ve patolojik yapıları oldukça iyi gösteren, tanı esnasında radyasyon içermeyen, ulaşılması kolay, ucuz, nonoinvaziv etkin bir tanı yöntemidir. Tiroid bezi boyunda yüzeyel olarak yerleştiğinden, US ile ayrıntılı incelenebilir; bu nedenle nodüllerin tanı-ayırıcı tanısında en sık başvurulan yöntemdir. BT, MR gibi incelemeler tiroid bezi ve patolojileri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. US ve RDUS inceleme birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek doğruluk oranlarında malign-benign nodül saptanabilmektedir (8).

İnceleme sırasında yüksek frekanslı (7,5-15 mHz) lineer problar kullanılır. Bu sayede 5 cm derinliğe kadar 0,7-1mm gibi yüksek çözünürlük elde edilir ve 2-3 mm çapındaki küçük tiroid nodülleri saptanabilir (77). RDUS inceleme ile gri skala bulguları birleştirilerek tiroid nodüllerinde tanıda oldukça doğru sonuçlar elde edilmektedir. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımı, nodüllerde İİAB'ye kılavuzluk yapmak, boyunda ve tiroidde bulunan kitlelerin operasyon öncesi tespiti ve operasyon sonrasında kontrolü tiroid US incelemenin endikasyonları arasında sayılabilir.

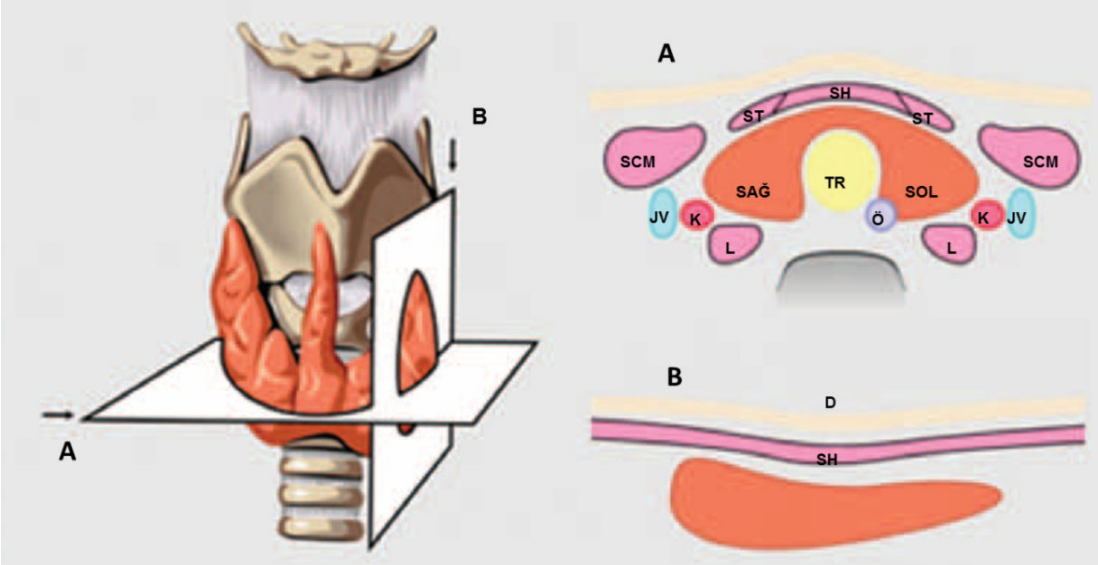
İnceleme hasta supin pozisyonda boyun ekstansiyonda iken yapılmaktadır. Hasta kısa boyunlu veya kilolu ise omuzlarının altına yastık koyularak incelemeyi gerçekleştirmek kolaylık sağlar. Rutin olarak tiroid bezi transvers ve longitudinal iki ana planda incelenir. Transvers planda üst polden başlanıp alt pole kadar tüm tiroid bezi ayrı loblar için taranır. Sonrasında prob 90° çevrilerek sternokleidomastoid kasına paralel tutularak her iki kutup görülecek şekilde inceleme yapılır (78). İncelemeye submandibuler ve supraklavikular alanda dahil edilmelidir. Ektopik tiroid dokusu veya piramidal lob açısından tiroid bezi superioruna doğru parasagittal alanda inceleme devam ettirilmelidir.

Tiroid bezi kanlanması yüksek olan bir organdır. A. thyroidea inferior ve a. thyroidea superior olmak üzere bezin başlıca iki ana arteri vardır. Doppler incelemede a. thyroidea inferior ve a. thyroidea superior rahatlıkla izlenebilir. Ortalama çapları 1-2 mm kadardır. Spektral incelemede ana tiroid arterlerinde maksimum sistolik hız 20-40 cm/sn, intraparankimal düzeyde 15-30 cm/sn ölçülebilir (72).

a) Tiroid Bezi Topografisi

Tiroid bezi boyun alt kesimde yüzeyel olarak yerleşen endokrin organdır. Tiroid bezi hiperekojenik ciltten ince hipoekoik kas grupları ile ayrılır. Bunlar tiroid bezinin anteriorunda bulunan sternohyoid, sternotiroid ve en dışta sternokleidomastoid kaslarıdır. Ana karotis arteri ve juguler ven tiroid bezinin lateralinde sonolüsent boşluklar olarak izlenir. Posterolateral

duvarında ise longus kolli kası bulunur. Her iki lob trakea lateralinde bulunur. Özofagus ise tiroid bezinin posteromedialinde bulunur (Şekil 2.3) (78). A. thyroidea inferior özofagus, tiroid bezi ve trakea arasındaki alanda bulunur.



Şekil 2.3. Transvers (**A**) ve longitudinal (**B**) planlarda tiroid bezi ve çevre anatomik yapılar ile ilişkisi

K: karotis arteri; Ö: özofagus; JV: juguler ven; L: longus kolli kası; D: deri; SCM: sternokleidomastoid kası; SH: sternohyoid kası; ST: sternotiroid kası; TR: trakea

b) Tiroid Bezi Hacmi Hesaplanması

US ile tiroid bezinin her bir lob için üç boyutu da ölçülebilmektedir. Böylece US ile tiroid bezi hacmini hesaplayabiliriz. Tiroid bezi lobları elipsoid şekillidir. En sık kullanılan formül düzeltme faktörü kullanılan elipsoid formüldür:

$$\text{Uzunluk x genişlik x derinlik x } \frac{\pi}{6}$$

Pratikte en sık uygulanan formül ise üç parametrenin 0,52 ile çarpılmasıdır. Genişlik lobun medial ve lateral duvarı arasındaki uzaklık, derinlik ise anterior ve posterior duvar arasındaki uzaklıktır. Bu ölçümler istmus düzeyinden yapılmalıdır. Uzunluk ise, longitudinal planda tiroid bezinin

orta kesiminden alınmalıdır. Tiroid hacmi hesaplanırken piramidal lob veya ektopik tiroid dokularının hacmi toplama katılmaz. WHO'ya göre erkeklerde tiroid bezi hacmi ortalama 25 ml (cm^3), kadınlarda ise 18 ml (cm^3) olmalıdır. Tiroid hacmi guatr hastalığı tanısında ve takibinde, tedavide gerekli olan radyoaktif iyot dozunu hesaplamada kullanılır (78).

d) Tiroid Nodüllerinde US ve RDUS Bulgularının Değerlendirilmesi

Tiroid nodülleri oldukça sık görülmekte ve prevelansında artış olmaktadır. Erişkinlerde palpasyonda %4-8, US inceleme ile %41, otopsi serilerinde %50 oranında saptanmaktadır (79). Tiroid bezinde nodül saptandığında benign-malign ayırımı için bazı kriterler değerlendirilmelidir (24,72,79).

- Ekojenite
- Çevre parankim ile olan sınırı
- Periferik halo varlığı
- Nodülün yapısı (kistik, soild, mikst içerik)
- Kalsifikasyon varlığı
- Nodül kan akım deseni

Ekojenite:

Tiroid nodülleri ekojen, hipoekoik veya parankim ile izoekoik olabilirler. Tiroid bezinde mevcut olan nodüllerin çoğu hipoekoiktir (72). Malign nodüllerin de çoğunluğu hipoekoik izlenir. Papiller kanserlerin çoğu (%63-90) tiroid parankimine göre hipoeokik izlenir (80,81). Papini ve ark.'larının (2002) 8-15 mm çapında palpe edilemeyen tiroid nodülleri içeren çalışmalarında malign nodüllerin yaklaşık %87'sinin hipoekoik olduğu saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada benign nodüllerinde %56,6 oranında hipoekoik olduğu vurgulanmıştır (82). Bu nedenle malign ve benign nodül ayırımı için sonografik olarak eko natürü ile birlikte diğer bulguların da eşlik etmesi önemlidir. Dogra ve ark.'larının yaptığı retrospektif bir çalışmada (2010)

hipoekoik natürün malign nodüller için %41,7 özgül, %95,3 duyarlı olduğu vurgulanmıştır (83).

Nodülün Sınırı:

Malign lezyonlarda irregüler sınır daha sık görülen bir bulgudur (78). Papini ve ark.'larının (2002) yaptığı çalışmada düzensiz, irregüler sınırın malign nodüller için duyarlılığı %77,5; özgüllüğü %85 bulunmuştur (82).

Kalsifikasyon:

Nodülde kalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı kalsifikasyon olmayan nodüle göre kanser riskini 3 kat, kaba kalsifikasyon varlığı kanser riskini iki kat artırmaktadır. Ancak nodül içinde kalsifikasyonun değerlendirilmesi uygun yapılmalıdır. Posterior akustik gölgelenmesi olan 2 mm çapında veya daha küçük kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon olarak yorumlanmalıdır. Eğer arkasında kuyruklu yıldız artefaktı varsa ekojenik fokus olarak kabul edilmelidir. Kuyruklu yıldız artefaktı yoksa nodüller içinde izlenen ekojeniteler malignite riski yüksek olduğundan kalsifikasyon olarak kabul edilmelidir (23). Yumurta kabuğu tarzında periferal kalsifikasyon veya kaba kalsifikasyonlar genelde benign nodüllerde, mikrokalsifikasyonlar ise genelde malign nodüllerde görülmektedir. Ancak medüller tiroid karsinomlarda da kaba kalsifikasyonlar görülebilir. Multinodüler guatrda kalsifikasyonlar sık olarak görülmektedir. Regresif ya da hiperplastik nodüllerin içinde, kistlerin duvarlarında ince kalsifikasyonlar görülebilir (72,78,79). Kim ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2002) US inceleme ile nodülde saptanan mikrokalsifikasyonun malignite için duyarlılığı %59,2; özgüllüğü %85,8 bulunmuştur (84).

Periferik Halo:

Malign nodüllerin %15'inde, benign nodüllerin %60-80'inde nodülün tamamını veya bir kısmını çevreleyen anekoik-hipoekoik halo izlenebilir. Periferik halo oluşumu ile ilgili bazı hipotezler vardır. Periferik halo; nodülün çevre parankime basısına, nodülün periferik vasküler yapısına veya nodül etrafındaki kapsüle bağlı sonografik görünüm olabilir. Kapsül içermeyen hiperplastik nodüllerde halo izlenmektedir. Ayrıca kalın, irregüler, inkomplet haloya sahip hızlı büyüyen malign nodüllerin bir kısmında kanlanma izlenmemektedir. Bu iki olay göz önüne alındığında, periferik halonun çevre parankim kompresyonuna bağlı olabilecek görünüm hipotezinin daha mantıklı olduğu düşünülmektedir (72). Appetecchia ve ark.'larının (2006) yaptığı bir çalışmada %75 duyarlılık ve %71,9 özgüllük oranları ile mikrokalsifikasyon ve kesintili, kalın periferik halo kombinasyonu malign nodül ekartasyonunda en iyi gri mod US kriteri olarak bulunmuştur (24).

Nodülün Yapısı:

Bir cm'den küçük soliter veya multipl sıvı içerikli nodüller, benign nodüler tiroid hiperplazisinde görülür. Bu kistler genişlemiş, içi kolloid dolu folikülleri yansıtmaktadır. Genelde bu kistlerin içinde kuyruklu yıldız artefaktına neden olan milimetrik ekojenik fokuslar bulunabilir (79). Kist içindeki ekojenik fokuslar kondanse kolloid ile uyumlu olabilir. Ultrasonografi ile değerlendirilen 100 hastalık bir çalışma grubunda kuyruklu yıldız artefaktına sahip nodüllerin hepsinin benign olduğu saptanmıştır (85).

Solid veya solid komponenti egemen olan mikst nodüllerin malignite riski kistik komponenti daha fazla olan mikst nodüllere veya pür kistik nodüllere göre daha fazladır (23). Tiroid nodüllerinin çoğu solid özelliktedir. Cerrahi olarak opere edilen tiroid nodüllerinin %15-37'si kistik tiroid nodülleridir (39,40). Kistik tiroid nodülerinin çoğu kistik dejenerasyona uğramış benign adenomatöz nodüllerdir. Al-Tamami ve ark.'larının (2000) yaptığı bir çalışmada ise benign nodüllerin %54'ünde kistik dejenerasyon

saptanmıştır (47). Malign nodüllerde papiller tiroid karsinomlarında olduğu gibi kistik değişiklik gösterebilir. Kistik papiller karsinom oldukça nadir görülmektedir (%2,5). Mikst nodüllerde kistik alan içindeki solid komponent iyi değerlendirilmelidir. Hatta bu alandan İİAB yapılmalıdır. Hatabu ve ark.'ları (1991) kistik papiller tiroid karsinomu için kist içinde kalsifiye nodül tanımını kullanmışlar ve papiller tiroid karsinomu için özgül bir bulgu olabileceğini vurgulamışlardır (86).

Yayınlarda benign nodüler hiperplazide izlenen kistik dejenerasyon alanlarına özgül bal peteği morfolojisi tanımlanmıştır. İnce septa ile birbirinden ayrılan multipl kistlerle karakterize bu görünüm benign olup, İİAB gibi ileri tetkik gerektirmez (83,87).

Nodülün Kan Akım Deseni:

RDUS, nodülün malign veya benign karakterizasyonunda bize önemli bilgi verir. İyi differansiye tiroid karsinomları çevre tiroid parankimine göre genelde daha hipervasküler olup dezorganize internal vaskülaritiye sahiptirler. Ancak bazı tiroid karsinomları (anaplastik karsinom gibi) hipovasküler de olabilir (72,88). Nodülün kanlanma deseni intranodüler, perinodüler veya intra-perinodüler olmak üzere sınıflandırılabilir. Papini ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2002) intranodüler kanlanma deseninin malign nodüller için özgüllüğü %80,8; duyarlılığı %74,2 saptanmış ve bu bulgunun malign nodül saptamada değerli bir kriter olduğu ifade edilmiştir (82). Ancak bazı çalışmalarda bu görüşe karşıt sonuçlar saptanmıştır(23).

US ile nodüllerde malignite ile uyumlu olabilecek bütün veriler değerlendirildiğinde; hiçbir US bulgusu tek başına maligniteyi ekarte ettirmemektedir (23). US ile maligniteyi işaret edebilecek genel kabul görmüş kriterler henüz ortaya konamamıştır. Buna göre tiroid nodüllerinin US eşliğinde değerlendirilmesinde kullanılacak kriterlerin bir arada kullanılabilmesi için Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinde (2004) bazı temel standartlar belirlenmiştir. Bu panelde nodül ekojenitesi, nodül kompozisyonu, mikrokalsifikasyon varlığı bulgularının

birlikte değerlendirilmesi gerekliliği ve böylece gereksiz İİAB'den kaçınılacağı vurgulanmıştır. Ayrıca gene bu panelde US bulgularının klinikle beraber değerlendirilmesinin malign-benign nodül ayırımında daha doğru sonuçlar vereceği ifade edilmiştir (89). Ancak biz bu yaklaşımın RDUS bulgularını da içerecek şekilde yenilenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tablo 2.1. Ultrasonografi (US) bulgularına göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulamaları

ULTRASONOGRAFİ (US) BULGULARI	***TAVSİYE EDİLENLER***
Mikrokalsifikasyon varlığı	1 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB'yi şiddetle düşün
Solid veya kaba kalsifikasyon içeren nodül	1,5 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB'yi şiddetle düşün
Mikst solid ve kistik nodüller	2 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB düşün
Önceki ultrasonografi incelemesine göre boyut artışı	US eşliğinde İİAB düşün
Tamamen kistik nodül, yukarıdaki bulguları içermeyen nodüller	US eşliğinde İİAB büyük ihtimalle gereksiz
Multipl nodüller	Bir ya da birden fazla nodüle, özellikle yukarıda tanımlanan US özellikleri taşıyanlara İİAB düşün

Tiroid dokusundan İİAB ilk olarak 20. yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir (90). İİAB'nin %65-98 duyarlılık, %72-100 özgüllük oranları ile malign-benign tiroid nodül ayırımını yapan en iyi yöntem olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır (6,7). Ancak İİAB ile her zaman malignite tanısı konamamakta, foliküler karsinom ve adenom ayırımı yapılamayıp foliküler neoplazi olarak yorumlanmaktadır. Bu gibi durumlarda RDUS ve US bulgularının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. RDUS ve US bulguları ile foliküler neoplazi düşünülen hastalar cerrahiye yönlendirilerek gereksiz İİAB'den kaçınılmış olunur. Gereksiz yapılan İİAB'ler iş gücü kaybına ve gereksiz maliyete yol açmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 12.02.2004 ile 21.03.2009 tarihleri arasında sonografik olarak değerlendirilmiş ve total yada subtotal tiroidektomi yapılmış, histopatoloji sonucu elde edilen hastalar alındı ve tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 24'ü (%80) kadın, 6'sı erkek (%20) olmak üzere 30 hastanın toplamda 60 nodülü dahil edildi. İncelemede 20 hastada tek nodül, 3 hastada 2 nodül, 7 hastada ikiden fazla nodül değerlendirilmeye katıldı. Hastaların yaşları 25 ile 61 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42,37±10,10 idi.

Çalışmaya alınan hastaların US ve RDUS işlemleri Sonoline-Antares (Siemens Medical Solutions) cihazı ile 4-9 mHz ve 5-13 mHz matriks prob kullanılarak gerçekleştirildi.

Tiroid nodülleri ilk önce gri mod US bulgularına göre toplamda 6 kriter içinde değerlendirildi. Bu kriterler nodül boyutu, nodülün natürü, nodül eko yapısı, nodül kenar yapısı, periferik halo varlığı, nodül içi mikrokalsifikasyon varlığı olarak sınıflandırıldı.

Nodül boyutu; nodülün 3 düzlemde ölçülen milimetrik değerlerinden en büyük olanı incelemeye dahil edildi.

Nodül natürü; kistik, solid ve mikst olarak 3 gruba ayrıldı. Solid nodüllerde; milimetrik kistik dejenerasyon alanları içeren nodüller ve %75'ten fazlası solid olan nodüller solid grubu içinde değerlendirildi. %50 solid varlığı mevcut olduğunda mikst grup içine dahil edildi.

Nodül ekojenitesi; nodüller tiroid parankimine göre hipoekoik, hiperekoik, izoekoik olarak sınıflandırıldı.

Nodülün kenar yapısı; sınırları belirli olmayan veya sınırlarında mikrolobülasyon izlenen nodüller düzensiz olarak değerlendirildi. Tiroid parankimi ile nodül sınırlarının ayırımının tam olarak yapılabildiği nodüller düzenli kenar yapısına sahip olarak değerlendirildi.

Periferik halo varlığı; nodülün etrafında komplet olarak halo gözlendiğinde periferik halo var, eğer nodül etrafında halo yok veya halo kesintiye uğramışsa periferik halo yok olarak değerlendirildi.

Mikrokalsifikasyon varlığı; punktat kalsifikasyonlar (2 mm çapında veya daha küçük) posterior akustik gölgelenmesi varsa mikrokalsifikasyon olarak yorumlandı. Nodüller içinde kuyruklu yıldız artefaktı olmayan ekojenitelerde mikrokalsifikasyon olarak değerlendirildi (23). Mikrokalsifikasyon var ya da yok olarak gruplandırıldı.

Hastalarda RDUS bulgularına göre 2 kriter incelendi. Nodül içi kanlanması power Doppler ve/veya RDUS ile gerçekleştirilmiştir. Nodül kan akım desenleri 5 sınıfa ayrılmış olup (Tablo 3.1), sınıflandırma yapılırken De Nicola ve ark.'larının (2005) yaptığı çalışmadan standardize edilmiştir (1).

Tablo 3.1. Nodül kan akım desenleri

Tip 1	Kanlanma yok
Tip 2	Sadece periferal kanlanma var
Tip 3	Periferal ve minimal internal kanlanma var
Tip 4	Periferal ve çok veya orta düzeyde internal kanlanma var
Tip 5	Sadece zengin internal kanlanma var

Nodüllerin spektral örneklerinden RI değerleri hesaplandı (RI: Vmaks-Vmin / Vmaks). Spektral değerlendirme periferal ve santralde yerleşmiş olan 1-3 nispeten büyük kalibrede olan arterlerden gerçekleştirilmiş olup herbir arterden RI değerleri ölçülüp onun ortalaması alınmıştır. RI ölçümleri hasta yüzeyel ve yavaş solunum sırasında hesaplanmış olup, gerekli durumlarda hastaya nefes tutturulmuştur. Çalışmaya alınan subtotal ya da total tiroidektomi yapılan hastaların toplamda 60 nodülü patoloji sonuçlarına göre benign ve malign olarak iki sınıfta değerlendirilmiştir. Papiller karsinom ve foliküler karsinom malign grup içine dahil edilmiştir. Nodüler guatr, tiroidit ve foliküler adenom ise benign grup içine katılmıştır.

US ve RDUS inceleme ile yukarıda tanımlanan toplamda 8 parametreye bakılmış olup, bu parametrelerin patoloji sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde SPSS 11.5 paket programı

kullanılmıştır. Sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama±standart sapma [median (minimum-maksimum)] kullanılmıştır. Sayımla belirlenen değişkenler açısından patoloji gruplarının karşılaştırılmasında ki kare testi, ölçümle belirtilen değişkenler açısından grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Klinik parametrelerin tanı kriteri olarak kullanılması açısından değerlendirilmesinde iki sonuçlu yapıda duyarlılık, seçicilik (güven aralıkları) ve ölçümle elde edilen değişkinler için işlem karakteristiği altında kalan alan hesaplanmıştır. Anlamlı bulunan kriter için kesim noktası belirlenmiştir. Bu aşamada Youden İndeks $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Şubat 2004 ile Mart 2009 tarihleri arasında total veya subtotal tiroidektomi sonrasında histopatolojik olarak benign ve malign nodül tanısı konan 60 nodülün US ve RDUS özellikleri değerlendirildi.

60 nodülün 49'u kadın, 11'i erkek hastalarda saptanmıştır. 60 nodülün boyut ortalaması 14,87±10,54 mm olup çalışmaya alınan en küçük nodül 3 mm çapında en büyük nodül ise 50 mm çapında ölçülmüştür. 60 nodülün 58'i (%96,7) solid yapıda, 2'si (%3,3) mikst yapıda olup, çalışmaya alınan nodüllerde pür kistik internal yapı seçilememiştir. Nodüllerin 26'sı (%43,3) hipoekoik, 19'u (%31,7) izoekoik, 15'i (%25) hiperekoik eko patternlerine sahiptir. Nodüllerin 42'sinde (%70) periferik halo varlığı izlenmişken, 18'inde (%30) periferik halo saptanmamıştır. Nodüllerden 47'sinde (%78,3) düzgün kenar yapısı izlenmişken, 13'ünde (%21,7) düzensiz kenar yapısı mevcuttur. Nodüllerin 49'unda (%81,7) mikrokalsifikasyon saptanmamışken, nodüllerin 11'inde (%18,3) mikrokalsifikasyon izlenmiştir. Nodüllerin 6'sında (%10) kanlanma saptanmamıştır (tip 1). Nodüllerin 15'inde (%25) sadece periferal akım deseni (tip 2), 23'ünde (%38,3) periferal ve hafif internal akım deseni (tip 3), 15'inde (%25) periferal ve orta-zengin internal akım deseni (tip 4) ve sadece 1 nodülde (%1,7) sadece internal akım deseni saptanmıştır (tip 5). 60 nodülün RI ortalaması 0,58±0,15 saptanmış olup; en büyük değer 1, en küçük değer 0,45 olarak ölçülmüştür (Tablo 4.1). Nodüller patoloji sonuçlarına göre benign ve malign olarak iki sınıfa ayrıldı. 60 nodülden 48 tanesi benign, 12 tanesi malign sonuçlanmıştır. Malign nodüllerden 11'i (%91,7) papiller karsinom, 1'i (%8,3) foliküler karsinom olarak raporlanmıştır. Benign nodüllerin 4'ü (%8,3) foliküler adenom, diğer benign nodüller ise nodüler guatr ve tiroidit olarak raporlanmıştır.

Tablo 4.1. Dermografik bilgilere ilişkin tanımlayıcı parametreler (60 nodül üzerinden)

Parametreler	Sonuçlar
Nodül boyutu	14,87±10,54 (3-50)
Nodül natürü	
Solid	58 (%96,7)
Mikst	2 (%3,3)
Kistik	0
Nodül ekojenitesi	
Hiperekoik	15 (%25)
İzoekoik	19 (%31,7)
Hipoekoik	26 (%43,3)
Periferik halo varlığı	
Var	42 (%70)
Yok	18 (%30)
Kenar yapısı	
Düzenli	47 (%78,3)
Düzensiz	13 (%21,7)
Mikrokalsifikasyon varlığı	
Yok	49 (%81,7)
Var	11 (%18,3)
Kanlama deseni	
tip 1	6 (%10)
tip 2	15 (%25)
tip 3	23 (%38,3)
tip 4	15 (%25)
tip 5	1 (%1,7)
Rezistif İndeks (RI)	0,58±0,15 [0,50 (0,45-1)]*
Patoloji sonuçları	
Benign	48 (%80)
Malign	12 (%20)

*:ortalama ± standart sapma (SD) [Ortanca (minimum-maksimum)]

Nodül boyutu açısından iki patoloji sınıfı arasında fark saptanmamıştır (p=0,3). Nodül boyutlarının patoloji sınıfına göre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Nodül boyutlarının patoloji sınıfına göre dağılımı

Patoloji sonucu	Boyut (milimetre)	Anlamlılık (p)
Benign	14,67±11,07 [11,5(3-50)]*	0,3
Malign	15,68±8,43 [14,25(7-40)]*	0,3

*:ortalama ± standart sapma (SD) [Ortanca (minimum-maksimum)]

Nodüller natürlerine göre kistik, solid ve mikst olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen nodüllerde pür kistik natür izlenmemiş olup, nodüllerin büyük çoğunluğu solid natürde saptanmıştır. Natür açısından iki patoloji sınıfı arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=1). Nodüllerin natürlerine göre dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Nodül natürlerinin patoloji sınıfına göre dağılımı

Natürü	Benign	Malign	Anlamlılık (p)
Mikst	2 (%4,2)	0 (%0)	1
Solid	46 (%95,8)	12 (%100)	

Malign nodüllerde izoekoik eko patterni izlenmemiş olup, malign nodüllerin büyük bir kısmı hipoekoik olarak saptanmıştır. İki patoloji sınıfı arasında ekojenite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001). Nodül ekojenitelerinin patoloji grubuna göre dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Nodül ekojenitelerinin patoloji grubuna göre dağılımı

Patoloji	Hiperekoik	İzoekoik	Hipoekoik	Toplam	Anlamlılık (p)
Benign	14 (%29,2)	19 (%39,6)	15 (%31,3)	48	0,001
Malign	1 (%8,3)	0 (%0)	11 (%91,7)	12	
Toplam	15 (%25)	19 (%31,7)	26 (%43,3)	60	

Malign nodüllerin büyük bir kısmında periferik halo yokluğu veya periferik haloda kesintiye uğrama izlenmiştir. İki patoloji sınıfı arasında periferik halo varlığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (p≤0,001). Nodüllerin periferik halo varlığına göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Periferik halo varlığına göre nodüllerin dağılımı

Periferik Halo Varlığı	Benign	Malign	Anlamlılık (p)
Var	41 (%85,4)	1 (%8,3)	
Yok	7 (%14,6)	11 (%91,7)	< 0,001

Malign nodüllerin büyük oranda düzensiz kenar yapısına sahip oldukları gözlenmiştir. Kenar düzeni açısından iki patoloji sınıfı arasında anlamlı fark saptanmıştır (p≤0,001). Nodüllerin kenar yapısına göre dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Nodüllerin kenar yapısına göre dağılımı

Kenar Düzeni	Benign	Malign	Anlamlılık (p)
Düzenli	45 (%93,8)	2 (%16,7)	
Düzensiz	3 (%6,3)	10 (%83,3)	< 0,001

İki patoloji sınıfı arasında mikrokalsifikasyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (p≤0,001). Nodüllerin mikrokalsifikasyon varlığına göre dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Nodüllerin mikrokalsifikasyon varlığına göre dağılımı

Mikrokalsifikasyon varlığı	Benign	Malign	Anlamlılık (p)
Var	4 (%8,3)	7 (%58,3)	
Yok	44 (%91,7)	5 (%41,7)	< 0,001

Nodüller power ve RDUS incelemede kanlanma desenlerine göre 5 sınıfa ayrılmıştır (Tablo 4.8). Malign nodüllerin büyük bir kısmında tip 4 kanlanma deseni izlenmiştir.

Tablo 4.8. Nodüllerin kanlanma desenlerine göre dağılımı

Kanlanma deseni	Benign	Malign	Toplam
tip 1	6 (%12,5)	0 (%0)	6 (%10)
tip 2	15(%31,3)	0(%0)	15 (%25)
tip 3	19 (%39,6)	4 (%33,3)	23 (%38,3)
tip 4	7 (%14,6)	8 (%66,7)	15 (%25)
tip 5	1 (%2,1)	0 (%0)	1 (%1,7)
Toplam	48 (%80)	12 (%20)	60 (%100)

Yayınlarda internal kanlanması olan nodüllerin çoğunun malign olduğu ifade edilmiştir. Biz de Ivanac ve ark.'larının yaptığı çalışmadan esinlenerek (2007) internal kanlanma (tip 5) ve internalden zengin mikst tip kanlanma (tip 4) kombinasyonlu yeni bir sınıflandırma oluşturduk (20). Yeni sınıflandırmaya göre (tip 4+5) zengin internal kanlanma ile malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış (p=0,001) ve duyarlılık, özgüllük ve pozitif-negatif tahmini değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmamızda mevcut olan 60 nodülde en yüksek RI değeri 1, en düşük RI değeri 0,45 ölçülmüştür. Benign nodüllerde en yüksek RI değeri 0,77 ölçülmüş olup patoloji sonucu foliküler adenom olarak raporlanmıştır. Malign nodüllerde en düşük RI değeri 0,50 ölçülmüş olup patoloji sonucu papiller

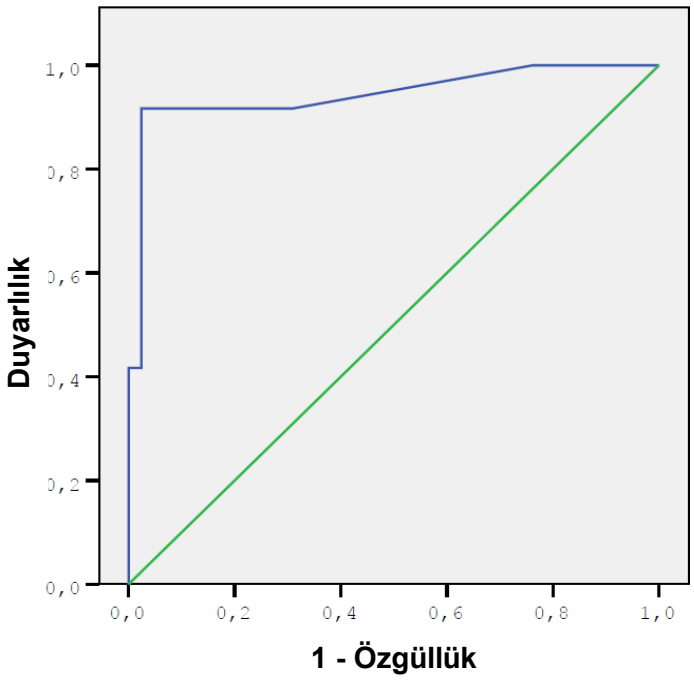
karsinom olarak raporlanmıştır. Malign ve benign nodüllerde ölçülen RI değerlerine ait dağılım Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Rezistif İndeks (RI) değerlerinin patoloji grubuna göre dağılımı

Patoloji sonucu	**Rezistif İndeks (RI)**
Benign	0,52±0,06 [0,50(0,45-0,77)]*
Malign	0,80±0,15 [0,75(0,50-1)]*

*:ortalama ± standart sapma (SD) [Ortanca (minimum-maksimum)]

RI değerinin malignite tanısında kullanımı için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,943, standart hata 0,046, p değeri <0,001 olarak hesaplanmıştır. Böylece RI değerinin malign ve benign ayırımında kullanılabileceğine karar verilerek, 'cut off' değeri hesaplanmıştır. RI için 'cut off' değeri 0,69 olarak bulunmuştur. Malign nodülleri saptamada RI ≥0,69 değeri için %91 duyarlılık; %97 özgüllük oranları bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Rezistif İndeks (RI) değeri için ROC eğrisi

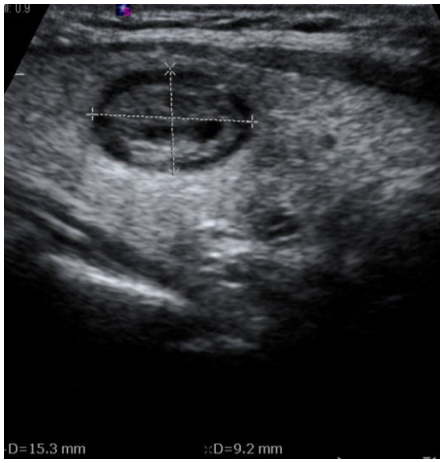
Çalışmamızda istatistiksel anlamlı ilişki bulduğumuz sonografik ve Doppler bulgularının karşılaştırmalı olarak grup içi analizi Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduğumuz kriterlerin grup içi analizi

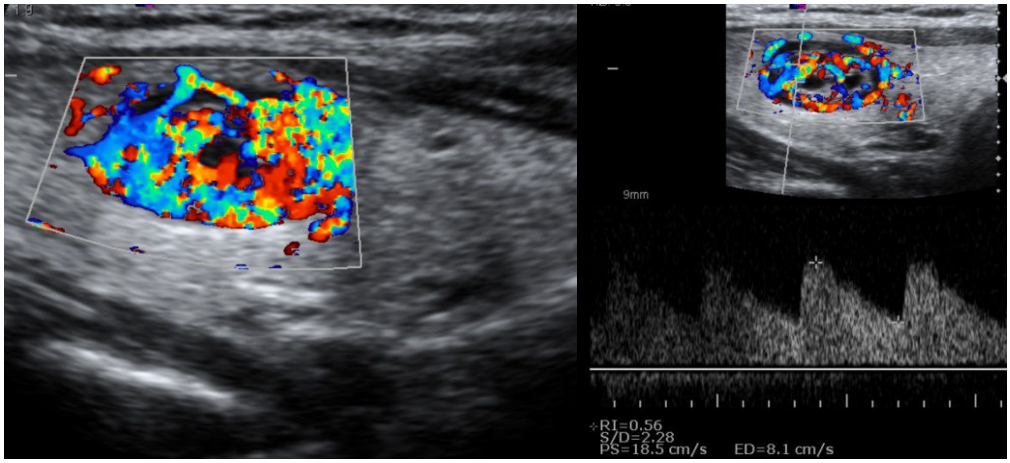
Kriterler	**Malign %**	**Benign %**	**Duyarlılık %**	**Seçicilik %**	**Pozitif Tahmini Değer, %**	**Negatif Tahmini Değer, %**
Hipoekoik Pattern	91,7	31,3	91,6 (64,6-98,5)*	68,7 (54,6-80)*	42,3 (29,8-55,7)*	97 (88-99,5)*
Periferik Halo Yokluğu	91,7	14,6	91,7 (64,6-98,5)*	85,4 (72,8-92,7)	61,1 (47,6-73,1)	97,2 (88,8-99,7)*
Düzensiz Kenar Yapısı	83,3	6,3	83,3 (55,2-95,3)*	93,8 (83,1-97,8)*	76,9 (63,9-86,4)*	95,7 (86,1-99)*
Mikrokalsifikasyon Varlığı	58,3	8,3	58,3 (31,9-80,6)*	91,7 (80,4-96,7)*	63,6 (52,1-75,3)*	89,8 (78,5-95,7)*
Tip 4 + Tip 5 Kanlanma Deseni	66,7	16,7	66,7 (39,-86,1)*	83,3 (70,4-91,3)*	50 (36,9-63)*	90,9 (79,9-96,4)*

*: %95 Güven aralığı

4.1. Seçilmiş Olgular

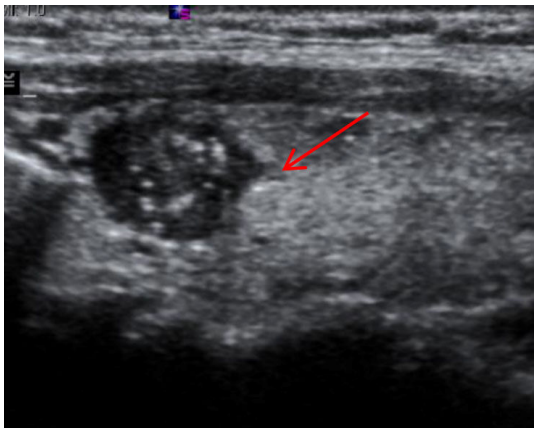


a

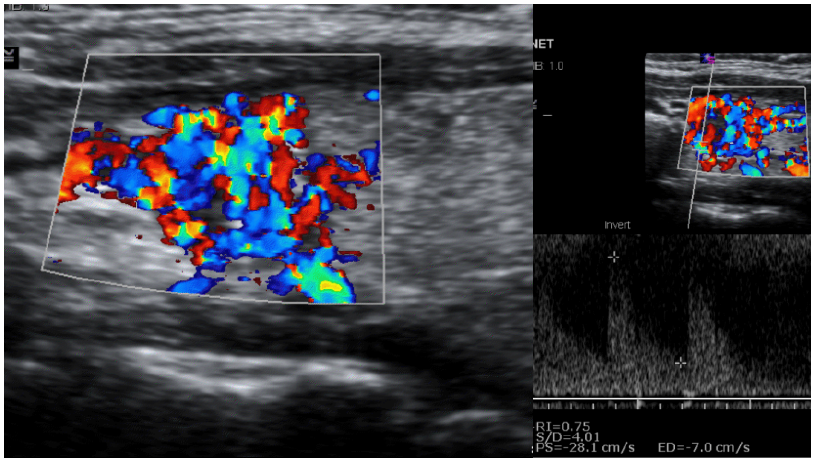


b

Şekil 4.2. **a)** Düzgün kenarlı, kistik dejenerasyon alanları ve periferik halo içeren solid nodül (Patoloji Raporu: Nodüler hiperplazi).
b) Zengin internal ve periferal kanlanma deseni (tip 4+5) içeren solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,56 (Patoloji sonucu: Nodüler hiperplazi)

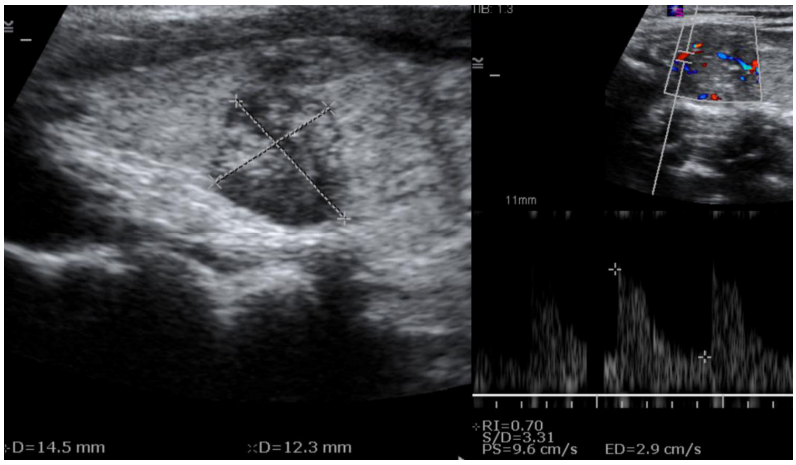


a

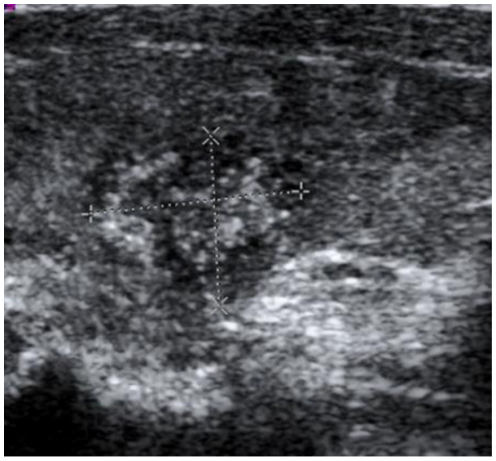


b

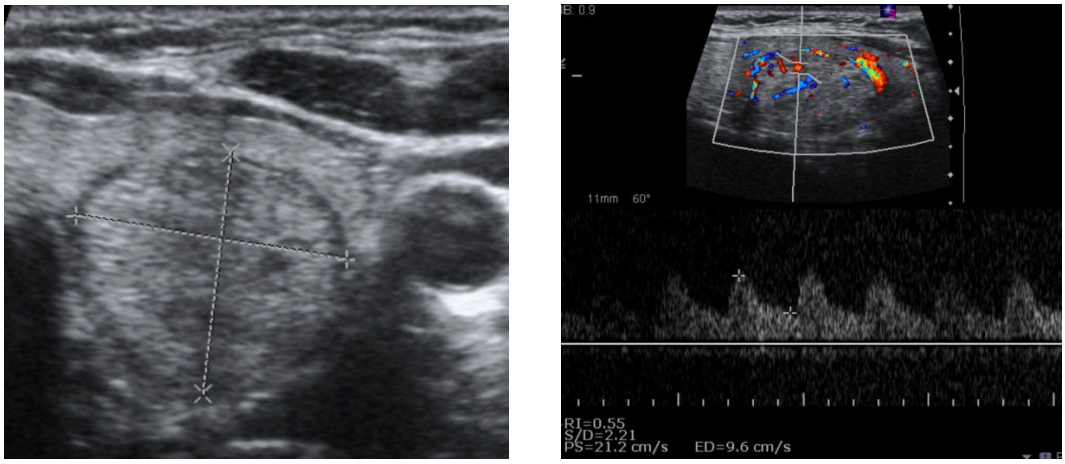
Şekil 4.3. **a)** Mikrokalsifikasyon içeren, düzensiz kenar yapısına sahip hipoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Papiller karsinom).
b) Zengin internal ve periferal kanlanma deseni (tip 4+5) içeren solid nodül, Rezistif İndeks (RI):0,75 (Patoloji sonucu: Papiller karsinom)



Şekil 4.4. Periferik halosu seçilmeyen, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,70 (Patoloji sonucu: Papiller karsinom)



Şekil 4.5. Düzensiz kenarlı, periferik halo izlenmeyen, mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Papiller karsinom)



a **b**

Şekil 4.6. **a)** Düzgün kenarlı, periferik halosu seçilen izoekoik solid nodül (Patoloji sonucu: Foliküler adenom).

b) Periferal ve hafif internal kanlanma deseni (tip 3) izlenen solid nodül, Rezistif İndeks (RI): 0,55 (Patoloji sonucu: Foliküler adenom)

5. TARTIŞMA

Nodüler tiroid hastalığı klinikte oldukça sık görülen patoloji olmakla beraber, iyot eksikliği olan ülkelerde daha fazla oranda karşılaşılmaktadır. Ülkemizde palpasyonda %4, US ile %18; Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkinlerde palpasyonda %4-8, US inceleme ile %41, otopsi serilerinde %50 oranında tiroid nodülü saptanmaktadır (3,21,24,79). Yaş ile birlikte tiroid nodül prevelansı da artmaktadır. Bazı risk faktörleri tiroid nodüllerinde malignite riskini artırmaktadır (boyuna radyasyon öyküsü, ailede tiroid kanser öyküsü veya polipozis öyküsü [Gardner sendromu]). Yirmi yaşından küçük, 60 yaşından büyük hastalarda malignite riski daha fazladır (89). Dünya üzerinde her yıl 122.000 adet yeni tanı tiroid karsinom olgusu görülmektedir. Tiroid karsinomları ABD'de görülen tüm kanserlerin %2,3'ünü oluştururken; kansere bağlı ölümlerin %0,26'sından sorumludur (91). Farklı yayınlarda farklı sonuçlar olmakla beraber saptanan tiroid nodüllerinin yaklaşık %4-14'ü malign özelliktedir (23,30).

US ve RDUS nodüler tiroid hastalıkları tanısında radyasyon içermemesi, ulaşılması kolay, ucuz, noninvaziv etkin bir tanı yöntemi olması nedeniyle kullanılan başat görüntüleme yöntemidir. BT, MR gibi incelemeler tiroid bezi ve patolojileri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. BT ve MR incelemeleri tiroid karsinom olgularında lokal invazyon ve uzak metastaz tanısında önemli yer almaktadır. Tiroid nodüllerine yaklaşımda amaç; en ucuz ve en az invaziv yöntem ile malign tiroid nodüllerinin tanısını koymak, gerekli olan vakaları cerrahiye yollamak, benign nodüllere gereksiz cerrahi işlemi engellemek olmalıdır. Malign-benign tiroid nodül ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile en iyi yöntemin İİAB olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır ancak US ve RDUS'nin inceleme esnasında nodül hakkında anında bilgi vermesi ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle İİAB'ye göre avantajları bulunmaktadır (8). Çeşitli çalışmalarda, malign-benign nodül ayırımını yapabilecek US ve RDUS kriterlerine bakılmış ve nodül boyutu, sayısı, iç yapısı, parankim ekosu, kenar yapısı, periferik halo varlığı, internal mikrokalsifikasyon varlığı, nodül kanlanma deseni gibi birçok kriterin malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır (8,24,76,77,79-81,83).

Tiroid nodülleri kadın hastalarda daha sık görülmektedir (K/E= 4,5/1) (18,24,72). Bizim çalışmamızda 24'ü (%80) kadın olmak üzere toplamda 30 hasta bulunmaktadır. Koike ve ark.'larının yaptığı 309 kişilik bir çalışmada (2001) hastaların 279'unun (%90) kadın hasta olması gibi bir çok çalışmada vakaların büyük çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktadır (1,8,20,24,82,92-94).

Tiroid malignitesi ile nodül boyutu arasında ilişkinin olmadığı çeşitli yayınlarda vurgulanmış ve ek olarak çapları <10 mm olan nodüllerde malignite sıklığının azımsanmayacak kadar fazla olduğu belirtilmiştir. Malignite prevelansında <10 mm nodüllerle ve >10 mm nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, nodüllerde İİAB için önerilen 10 mm 'cut off' değerinin yararlı olmayacağı da vurgulanmıştır (28,82). Çalışmamızda nodül boyutu ile patoloji grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,03). Benzer şekilde Dogra ve ark.'larının (2010) 211 nodül üzerinden yaptığı çalışmada, benign ve malign nodüller arasında boyut açısından istatistiksel (p=0,48) olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmalarında benign nodüllerin boyut ortalaması 24 mm (5-12,7 mm), malign nodüllerin boyut ortalaması 22 mm (10-48 mm) olarak saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda benign nodüllerde boyut ortalaması 14,7 mm (3-50 mm), malign nodüllerde boyut ortalaması15,7 mm (7-40 mm) olarak bulunmuştur.

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde malignite ile nodül boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (4,8,24,84,89). Ancak foliküler neoplaziler ile yapılan yeni bir çalışmada nodül boyutunun ve doğru orantılı olarak nodül hacminin foliküler karsinomlar için bir risk faktörü olabileceği ileri sunulmuştur (95).

Solid veya büyük oranda solid nodüllerde kistik nodüllere göre daha fazla maligniteye rastlanmaktadır. Yayınlarda solid kompozisyonun malign nodül saptamada %69-75 duyarlılık oranına sahip olduğu ancak %15,6-27 arasında değişen düşük pozitif tahmini değere sahip olduğu vurgulanmıştır (79). Frates ve ark.'larının (2006), Dogra ve ark.'larının (2010) yaptıkları çalışmalarda solid içerik ile malignite arasında ilişki bulunmuştur (p≤0,01;

p=0,0038) (4,83). Ancak bazı çalışmalarda da bu görüşe karşı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Phuttharak ve ark.'larının 2009 yılında yaptığı geniş boyutlu çalışmada malign nodüllerin %100'ü, benign nodüllerin %70'i solid natürde olup; solid natürün tek başına malign-benign tanısında anlamlı bir kriter olmadığı ifade edilmiştir (96). Benzer şekilde Moon ve ark.'larının yaptığı retrospektif başka bir çalışmada (2008) ise bizim çalışmamızla benzer şekilde malign ve benign nodüllerinin çoğunun solid natürde olduğu izlenmiş ve natürün malign-benign ayırımında tek başına yeterli bir kriter olmadığı vurgulanmıştır (97). Bizim yaptığımız çalışmada da patoloji grubu ile nodül natürü arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (p=1). Çalışmamızda malign nodüllerin %100'ü, benign nodüllerin %95,8'i solid natürde izlenmiştir. Biz de, diğer yayınlarda olduğu gibi nodül natürünün tek başına malignite ekartasyonu için yeterli bir kriter olmadığını düşünüyoruz (24,53,96,97).

Tiroid nodüllerinde eko patterninin malign ve benign ayırımında önemli bir kriter olduğu ve hipoekoik eko patterninin malign nodüller için anlamlı olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir (4,50,80,81,93,97). Malign nodüllerde özellikle papiller karsinomlarda hipoekoik eko patterni nodül içi birbirine sıkı komşulukta olan yoğun hücre sayısına ve hücre içinde kolloid içeriğin az olmasına bağlıdır. Papiller tiroid karsinomlarının yoğun selülaritesi ses demeti için çok az ara yüz oluşturur ve hipoekoik görünüme neden olur (79,98). Dogra ve ark.'larının (2010) yaptığı çalışmada hipoekoik eko patterninin malign nodül saptamada %41,7 özgül; %95,3 duyarlı olduğu vurgulanmıştır (83). Rahmani ve ark.'larının yaptığı çalışmada (2004) 38 malign nodülden 27'si hipoekoik patternde saptanmış ve hipoekoik pattern ile malign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p≤0,001). Bu çalışmada hipoekoik eko patternin malign-benign nodül ayırımındaki özgüllüğü %69,4, duyarlılığı %71, negatif tahmini değeri %78,8 olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda nodül ekojenitesi açısından malign-benign nodüller arasında fark saptanmıştır (p=0,001). Hipoekoik eko patterni malign nodüllerin %91,7'sinde, benign nodüllerin %31,3'ündeizlenmiştir. Malign nodüllerde izoekoik eko patterni saptanmamıştır. Hipoekoik eko patterninin malign-benign nodül ayırımında %91,6 duyarlılık (%95 Güven Aralığı [GA]:

%64,6-98,5), %68,7 özgüllük (%95 GA: %54,6-80), %42,3 pozitif tahmini değer (%95 GA: %29,8-55,7), %97 negatif tahmini değer (%95 GA: %88-99,5) oranları ile iyi bir kriter olduğunu düşünüyoruz. Rago ve ark.'ları da benzer şekilde hipoekoik pattern ile malignite arasında anlamlı ilişki olduğunu vurgulamış; ancak çalışmalarında daha düşük duyarlılık oranı (%66,6) saptanmıştır (8). Appetecchia ve ark.'ları ise hem hipoekoik eko patterninin hem de hiperekoik eko patterninin benign-malign nodüllerde sıklıkla rastlanan sonografik görünüm olduğunu vurgulamış, yaptıkları çalışmada (2006) her iki eko patterninin benzer oranlarda malign ve benign nodüllerde saptandığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak hipoekoik eko patterni ile malign nodül arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,38) (24). Çalışmamızda malign nodüllerde izoekoik eko patterni saptanmamıştır. Appetecchia ve ark.'larının çalışmalarında da malign nodüllerde izoekoik eko patterni oldukça nadir izlenmiştir. Bu çalışmaların aksine; Jeh ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2007) foliküler kanserlerde hipoekoik pattern daha az (%35) görülmüş. Bu bulgu foliküller kanserlerde değişik oranlardaki nodül içi kolloid miktarına bağlanmıştır (98). Papini ve ark.'larının (2002) yaptığı ayrı bir çalışmada ise 8-15 mm çapında nonpalpabl tiroid nodülleri incelemeye alınmış ve malign nodüllerin yaklaşık %87'sinin hipoekoik olduğu saptanmıştır. Ancak aynı zamanda benign nodüllerinde %56,6 oranında hipoekoik olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, hipoekoik eko patterninin tek başına malignite tanısı için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmıştır (82). Çalışmamız doğrultusunda biz de; hipoekoik eko patterninin malign-benign ayırımında anlamlı bir kriter olduğunu, ancak diğer sonografik bulgular ile desteklenip öyle tanıya gidilmesi gerekliliğini düşünüyoruz.

Nodül kenar yapısı, malign ve benign ayırımında önemli olan diğer bir sonografik kriterdir. Malign lezyonlarda irregüler sınır daha sık görülen bir bulgudur (78,82,84,92,96,97). Sonografik düzensiz kenar, özellikle papiller karsinomlarda, çevre dokuya yayılımın ve zayıf enkapsüle olduklarının veya psödokapsül içermediklerinin göstergesidir (88). Çalışmalarda düzensiz kenar yapısı için duyarlılık oranları %47,8-77,5; özgüllük oranları %63-98 arasında değişmektedir (88). Bizim çalışmamızda da kenar düzeni açısından

malign ve benign nodüller arasında diğer çalışmalarla benzer şeklide istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup (p=<0,001); malign nodüllerin %83,3'ünde düzensiz kenar; benign nodüllerin %93,8'inde düzenli kenar yapısı izlenmiştir. Moon ve ark.'larının yaptığı çalışmada da (2008), bizim çalışmamıza benzer şekilde benign nodüllerin büyük çoğunluğunda (%75,9) düzgün kenar yapısı saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda, düzensiz kenar yapısının malignite saptamada duyarlılığı %83,3 (%95 GA: %55,2-95,3), özgüllüğü %93,8 (%95 GA: %83,1-97,8); pozitif tahmini değeri %76,9 (%95 GA: %63,9-86,4), negatif tahmini değeri %95,7 (%95 GA: %86,1-99) olarak bulunmuştur ve düzensiz kenar yapısının yüksek duyarlılık-özgüllük oranları ile malign nodül saptamada önemli bir kriter olduğuna inanıyoruz.

Nodül etrafında mevcut olan periferik halo; nodül kapsülüne, çevre parankime olan kompresyona veya nodül etrafında mevcut olan vasküler yapılara (basket bulgusu) sekonder izlenen sonografik bulgudur. Benign nodüllerde yavaş büyüme sonucu çevre parankimde kompresyon ve buna bağlı periferik halo oluştuğu hipotezi en çok kabul edilendir (72,88). Bugüne kadar periferik halo bulgusu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Yayınlarda düzenli periferik halo varlığının genelde benign nodüllerde, düzensiz inkomplet periferik halonun ise malign lezyonlarda daha sık izlendiği vurgulanmaktadır (24,47,92,96,97). Bizim çalışmamızda da periferik halo yokluğu ile malignite arasında ilişki saptanmıştır (p≤0,001). Periferik halo yokluğunun malign nodül saptamada duyarlılığı %91,7 (%95 GA: %64,6-98,5), özgüllüğü %85,4 (%95 GA: %72,8-92,7), pozitif tahmini değer %61,1 (%95 GA: %47,6-73,1), negatif tahmini değer %97,6 (%95 GA: %88,8-99,7) olarak bulunmuştur. Rahmani ve ark.'larının yaptığı çalışmada 38 malign nodülden 30'unda periferik halo saptanmamıştır. Bu çalışmada periferik halo yokluğunun malign nodül saptamada duyarlılığı %78,9 olarak gösterilmiştir (99). Rahmani ve ark.'larının yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da, gri mod US bulgularından malign nodül saptamada en yüksek duyarlılık oranına sahip kriter periferik halo yokluğu olarak bulunmuştur. Rago ve ark.'larının (1998) soğuk nodüllerle yaptığı sintigrafi ile korele çalışmada da 30 malign nodülün 20'sinde periferik halo saptanmamış

ve periferik halo yokluğu, malign nodül saptamada en yüksek duyarlılık (%77) ve özgüllük (%66,6) oranlarına sahip gri mod US kriteri olarak belirtilmiştir (8). Ancak Jeh ve ark.'larının (2007) papiller ve foliküler karsinom tanılı toplam 150 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada malign nodüllerde de periferik halo izlenebileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmadaki foliküler karsinomların %87'sinde, papiller karsinomların %26'sında periferik halo izlenmiştir. Foliküler karsinomların daha yüksek oranda komplet periferik haloya sahip olmaları, tiroid parankimine paralel büyümelerine ve normal dokuyu invaze etmek yerine normal dokuyu komprese etmelerine bağlanmıştır (98). Jeh ve ark.'ları gibi, Frates ve ark.'ları tarafından (2006) malignite ile periferik halo yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ifade edilmiştir (4,98).

Kalsifikasyonlar benign ve malign lezyonların her ikisinde de görülebilir. Tiroid bezindeki kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon, kaba kalsifikasyon veya periferal kalsifikasyon olarak sınıflandırılabilir (100). Nodülde kalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı kalsifikasyon olmayan nodüle göre kanser riskini 3 kat, kaba kalsifikasyon varlığı kanser riskini iki kat artırmaktadır. Ancak kalsifikasyonun değerlendirilmesi uygun yapılmalıdır. Punktat kalsifikasyonlar (2 mm çapında veya daha küçük) posterior akustik gölgelenmesi varsa mikrokalsifikasyon olarak yorumlanmalıdır. Mikrokalsifikasyonlar küçük olduğu için herzaman posterior akustik gölgelenmesi seçilemeyebilir, bu nedenle kuyruklu yıldız artefaktı yoksa nodüller içindeki ekojeniteler malignite riski yüksek olduğundan kalsifikasyon olarak kabul edilmelildir (4,23). Mikrokalisfikasyonlar papiller karsinomlarda sıklıkla görülen psammoma cisimleri denilen laminer kalsifik depositleri göstermektedir. Kaba kalsifikasyonlar genelde benign nodüllerde izlenirken, medüller tiroid karsinomlarda da kaba kalsifikasyon görülebilir (72,78,79,88). Bizim çalışmamızda malign nodüllerin çoğu papiller karsinom olduğu için malign nodüllerin hiçbirinde kaba kalsifikasyon saptanmamıştır. Bugüne kadar bir çok yayında mikrokalsifikasyon varlığının malignite saptamada istatistiksel olarak anlamlı bir kriter olduğu ve malignite tanısı koymada oldukça yüksek

duyarlılık ve pozitif tahmini değerlere sahip olduğu vurgulanmıştır (8,4,24,79,82-84,97,99,100). Çalışmamızda da benzer şekilde mikrokalsifikasyon varlığı ile malign ve benign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p≤0,001). Çalışmamızda 12 malign nodülün 7'sinde; 48 benign nodülün 4'ünde mikrokalsifikasyon saptanmıştır. Mikrokalsifikasyon varlığının malign nodül saptamada duyarlılığı %58,3 (%95 GA: %31,9-80,6), özgüllüğü %91,7 (%95 GA: %80,4-96,7), pozitif tahmini değer %63,6 (%95 GA: %50,1-75,3), negatif tahmini değer %83,2 (%95 GA: %78,5-95,7) olarak bulunmuştur. Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmada (2002) mikrokalsifikasyon varlığının malignite saptamada duyarlılığı %59,2, özgüllüğü %85,8 ve pozitif tahmini değer %70,7 olarak saptanmış olup mikrokalsifikasyon varlığı inceledikleri diğer gri mod US kriterleri içinde en yüksek duyarlılığa ve pozitif tahmini değere sahip kriter olarak bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile örtüşmekte; duyarlılık, özgüllük ve pozitif tahmini değer oranları bu çalışmanın değerlerine oldukça benzemektedir. Bizim çalışmamızda da gri mod US kriterleri içinde mikrokalsifikasyon varlığı ikinci en yüksek pozitif tahmini değere sahip kriter olarak bulunmuştur. Dogra ve ark.'larının (2010) 156 nodülü inceledikleri retrospektif çalışmada da mikrokalsifikasyon varlığının malign nodül saptamada sonografik en özgül kriter olduğu ifade edilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da irregüler kenar yapısından sonra en yüksek özgüllüğe sahip gri mod US kriteri olarak saptanmıştır. Gene başka bir çalışmada (2004) nodül ekojenitesi, kenar yapısı ve kan akım deseninde malign ve benign nodüller arasında fark saptanmayıp, mikrokalsifikasyon varlığının istatistiksel olarak malignite saptamada sonografik tek anlamlı kriter olduğu vurgulanmıştır (9).

İİAB'nin yüksek özgüllük (%87) ve duyarlılık (%93) oranları ile tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında en önemli tanı yöntemi olduğu yayınlarda ifade edilmektedir. Ancak non-diagnostik veya karar verilemeyen patoloji sonuçları doğrultusunda bazı limitasyonları bulunmaktadır. İnvaziv bir teknik olması ile birlikte sonuçların %15-20'sinde materyal yetersiz olup sonuç nondiagnostik gelmektedir. Ayrıca yanlış negatif oranları %3-21

arasında değişmektedir. Bu sonuçlar ışığında nondiyagnostik, pozitif veya şüpheli İİAB sonuçlarına göre hastaların %18'i opere edilmekte ve bu nodüllerin çoğu benign olarak gelmektedir. İİAB sonucuna göre opere edilen hastaların %15-32'sine kanser tanısı konulmaktadır (79,83,96). Son yıllarda yapılan çalışmalar US incelemede morfolojik olarak tanımlanabilecek bazı kesin parametrelerin İİAB'ye gereksinim oranını %60'a kadar düşürebileceğini vurgulamıştır (83). US; nodül boyutunu, sayısını, yerleşkesini ve yapısını inceleme ile aynı zamanda noninvaziv olarak göstermektedir. Ayrıca İİAB ile foliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısı yapılamamakta ve İİAB sonucunda foliküler neoplazi olarak yorumlanmaktadır. Foliküler neoplazinin ayırıcı tanısında foliküler karsinom, adenom ve papiller kanserin foliküler varyantı bulunmaktadır. Foliküler kanserlerde tanı vasküler ve/veya kapsüler invazyonun gösterilmesi ile olur ve ancak cerrahi eksizyon sonrasında tanı konulabilmektedir.

Foliküler neoplazi olarak raporlanan olgular opere edilmekte ve bunların %85'i benign gelmektedir (101,102). Bu nedenle günümüzde foliküler neoplazi ve benign-malign nodül ayırımını yapabilecek daha az invaziv ve daha az riskli bir yöntem aranmakta, hastaların gereksiz yere opere edilmesini önlemek amaçlanmaktadır. Gri mod US'de saptanan bazı özellikler ile malign-benign nodül ayırımının yapılabilirliği bazı yayınlarda vurgulanmıştır. Bunların başında hipoekoik pattern ve mikrokalsifikasyon gelmekle beraber irregüler kenar yapısı, kesintili periferik halo varlığı bu kriterler içindedir. Ancak bunların malignite tanısını koymada bazen yetersiz olduğu vurgulanmış venodül kanlanmasının benign-malign nodül ayırımında öneme sahip olduğu çalışmalar ile saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda günümüzde Doppler bulguları ile ilgili çalışmalar artmaktadır.

Benign ve neoplastik nodüllerde anjiogenezin farklı olması nedeni ile nodül kanlama tipinin de farklı olduğu düşünülmüştür (1). Benign lezyonlarda daha çok periferal kanlanma, malign lezyonlarda ise daha çok santral, kaotik intranodüler kanlanma deseni izlenmektedir (1,8,82,93,96,103-106). Berni ve ark.'ları (2002) Doppler US incelemenin soğuk nodüllerde malignite değerlendirilmesi için hem noninvaziv hem de düşük maliyetli ve güvenilir bir

yöntem olduğunu ifade etmiştir (103). Tümör boyut artışı; kan akımı ve anjiogeneze bağlıdır. Tiroidin malign nodüllerinde anjiogenez ve kanlanma artışı beklenen bulgulardır. Lebkowska ve ark.'ları (2004) tarafından tiroid nodüllerinde Doppler US kullanılarak benign ve malign nodüllerin immünohistokimyasal reaksiyonları incelenmiştir. Power Doppler incelemelerinde nodüllerin santral kesiminde kanlanma artışının hücre proliferasyonu ve malignite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (107).

Bizim çalışmamızda; De Nicola ve ark.'larının (2005), Ivanac ve ark.'larının (2007) çalışmalarından standardize edilerek kan akım desenlerine göre 5 sınıflandırma yapılmıştır (1,20). Çalışmada yer alan 12 malign nodülün 4'ünde (%33,3) tip 3 kanlanma deseni (periferal ve minimal internal kanlanma var), 8'inde (%66,7) tip 4 kanlanma deseni (periferal ve çok veya orta düzeyde internal kanlanma var) saptanmıştır. 48 benign nodülün sadece 7'sinde (%14,6) tip 4 kanlanma deseni saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan 60 nodülden sadece bir tanesinde (%1,7) tip 5 kanlanma deseni (sadece zengin yoğun internal kanlanma var) izlenmiştir. Bu nodülün patoloji sonucu haşimoto tiroditi olarak raporlanmıştır. Nodülde görülen kanlanma hastada tirodit zemininde gelişebilecek otonom hiperfonksiyone nodüle veya yayınlarda nadir olarak bildiren hipotiroidi kliniği mevcut olan hastalarda TSH veya TSH reseptör antikorları sayesinde tiroid bezinin stimülasyonuna ikincil vaskülaritesinin artmasına bağlı olabilir (72). Bu nodülde RI değeri 0,46 olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda nodül içi internal kanlanma ile malignite arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır (p=0,001). Tip 4+5 kanlanma deseninin malignite saptamada duyarlılığı %66,7 (%95 GA: %39-86,1), özgüllüğü %83,3 (%95 GA: %70,2-91,3), pozitif tahmini değer %50 (%95 GA: %36,9-63), negatif tahmini değer %90 (%95 GA: %79,9-96,4) olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar birçok çalışmadaki değerler ile uyumluluk göstermekte ve malign nodüllerin hiçbirinde tip 2 (periferal kanlanma) ve tip 1 (kanlanma yok) kanlanma deseni izlenmemektedir. Yayınlardaki belirgin periferal kanlanma deseninin yüksek özgüllükte benigniteyi gösterdiğini savunan yorumlara bizde katılmaktayız (24,82,93,96,106). Günümüzde

RDUS'nin kullanılması ile dokulardaki vasküler akım patterni saptanarak malign tümörlerin tanısındaki doğruluk oranı artırılabilir. Bu tezi destekleyen çalışmalardan birinde Doppler bulguları ile foliküler neoplazi ayırıcı tanısının yapılabilirliği gösterilmiştir (108). Foliküler kanserlerin operasyon öncesi vasküler ve spektral akım örneklerine göre kanser ve adenom ayırıcı tanısını yapabilmek ve gereksiz yere adenom olabilecek hastaların cerrahiye gitmesini engellemek amacı ile Miyakawa ve ark.'ları (2005) tarafından bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada nodüller kanlama desenlerine göre 1: kanlanması olmayan, 2: periferal kanlanma izlenen, 3: intranodüler kanlanma izlenen, 4: hem periferal hemde intranodüler kanlanma izlenen olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda 10 foliküler karsinomun 8'inde (%80) internal kanlanma, buna karşın benign nodüllerin %84'ünde periferal kanlanma deseni ve foliküler adenomların sadece %16'sında internal kanlanma deseni saptanmıştır. Bu çalışmada, foliküler kanser tanısını koymada internal kanlanma deseninin %80 duyarlılık ve %84 özgüllük oranları ile kullanılabilecek iyi bir Doppler sonografik kriter olduğu belirtilmiştir (108). Bu çalışmaya benzer şekilde Fukunari'de Doppler US incelemenin malign ve benign nodül ayırımında iyi bir kriter olduğunu ve intranodüler hipervaskülarizasyonun %90 duyarlılık ile foliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısında kullanılabileceğini ifade etmiştir (109).

Rahmani ve ark.'larının çalışmalarında (2004) ise, sintigrafik incelemede soğuk nodül olarak saptanan tiroid nodüllerinin Doppler bulguları ile malignite arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmaya sintigrafide soğuk nodül olarak tanımlanan 97 nodül dahil edilmiş ve bu nodüllerden 38'i malign olarak raporlanmıştır. Nodüller kanlanma desenlerine göre; avasküler (tip 1), periferal kanlanma (tip 2), intranodüler kanlanma (tip 3) olarak 3'e ayrılmıştır. Bu çalışmada malign nodüller için tip 3 kanlanma deseninin tanıda önemli bir kriter olduğu, malign nodül tespit etmede %67 özgüllük ve %71 duyarlılık oranlarına sahip olduğu vurgulanmıştır (99). Bizim çalışmamızda nodüller sintigrafi ile korele değerlendirilmemiştir, ancak çalışmamızda Rahmani ve ark.'ları gibi intranodüler kanlanma deseninin malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Ivanac ve ark.'larının 70 nodül üzerinden yaptıkları başka bir çalışmada (2007) malign nodüllerin %90'ında tip 3 (internal akımın az veya orta düzeyde seçildiği periferik akımın eşlik ettiği mikst kanlanma patterni) ve tip 4 (yoğun internal akım patterni, periferik akım az veya olmayabilir) akım desenlerinin kombinasyonu saptanmıştır. Sadece tip 4 akım deseni malign nodüllerin %60'ında saptanmış ve benign nodüllerin hiçbirinde bu akım deseni izlenmemiştir. Tip 4 kanlanma deseninin malign nodül tanısında %100 özgüllük, %60 duyarlılık; tip 3 + tip 4 kanlanma deseninin malign nodül tanısında %90 duyarlılık, %68 özgüllük oranlarına sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmadaki benign nodüllerin %32'sinde de tip 3 + tip 4 kanlanma deseni izlenmiştir (20).

Günümüzde yapılan çalışmalar ışığında Doppler incelemenin malignite tanısı koymada yeri ikileme neden olmaktadır. Benign nodüllerde de büyük oranda intranodüler akım olduğu Iannuccilli ve ark.'larının, Tamsel ve ark.'larının çalışmalarında ifade edilmiştir (9,94). Tamsel ve ark.'larının 169 nodülü içeren çalışmalarında (2007) toplamda 153 benign nodülün 136'sında (%88,9) intranodüler kanlanma deseni izlenmiştir (94). Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre farklı sonuçların elde edilmesi, tanıların İİAB ile konmasına bağlı olabileceğini düşündürdü. Bu çalışmada patoloji sonuçları İİAB birlikteliğinde sitopatolojik tanı olup, İİAB'nin yanlış pozitif sonuçları bu çalışmanın limitasyonları arasında sayılabilir. Bizim çalışmamızda sonuçlar cerrahi sonrasında elde edilen histopatolojik tanılar doğrultusunda bulunmuştur. Ayrıca bazı yayınlarda papiller karsinomlarda kanlanma saptanmayacağı ifade edilmiştir (8). Malign nodüllerde kanlanma saptanmaması kullanılan US cihazının duyarlılığının az olmasına ikincil zayıf akımların saptamadaki yetersizliğe bağlı olabilir. Ayrıca uygulayıcı tarafından uygulanan fazla kompresyon da zayıf akımların görülmesini engelleyebilir. Bizim açımızdan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi bunlara bağlı olabilir.

Frates ve ark.'larının yaptığı çalışmaların birinde (2003) solid natür ve belirgin internal kanlanma deseni, malignite için risk faktörleri olarak yorumlanmıştır. Hipervaskülarite ve solid komponentin büyük bir olasılıkla

malignite ile uyumlu olabileceği ancak kesin bir tanı kriteri olamayacağı vurgulanmıştır; çünkü çalışmalarındaki benign nodüllerin %50'sinde hipervasküler kanlanma deseni, malign nodüllerin %10'unda da avasküler kanlanma deseni saptanmıştır (23). Rago ve ark.'larının yaptığı 30 papiller kanser içeren geniş boyutlu bir seride RDUS'de saptanan kanlanma deseninin benign ve malign nodül ayırımında istatistiksel olarak tek başına anlamlı bir kriter olmadığı ifade edilmiştir (8). Ancak mikrokalsifikasyon ve periferik halo yokluğu gibi diğer gri mod US bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde intranodüler kanlanmanın malignite için oldukça spesifik bir kriter olduğu vurgulanmıştır (8). Çalışmamızda intranodüler kanlanma deseni ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu, ancak elde ettiğimiz nispeten düşük duyarlılık ve düşük pozitif tahmini değerler nedeniyle Rago ve ark.'ları gibi biz de intranodüler kanlanma deseni ile diğer US kriterlerinin birlikte değerlendirilmesinin malignite tanısı koymada daha doğru olacağını inanıyoruz.

Bazı araştırmacılar nodül kanlanma desenine ek olarak histolojik yapı ile vasküler direnç arasındaki, yani vasküler direncin göstergesi olan RI değeri ile histolojik yapı arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (1,20,93,94,106,108,110). Nodüllerdeki vasküler direnç arter, arteriol, kapiller ve venlerden geçen akımın neden olduğu direncin toplamıdır. Dirence en çok neden olan vasküler yapı ise arteriollerdir. RI değeri vasküler direnci gösteren, açıdan bağımsız en iyi doppler US parametresidir. RI değeri ilk olarak Pourcelot tarafından tanımlanmıştır (RI: maksimum sistolik hız - maksimum diastolik hız/maksimum sistolik hız) (1).

Tümörlerin anjiogenezise bağlı olarak büyüdüğü hipotezi, deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler ile desteklendiğinden günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir. Tümör anjiogenezi tedaviye yanıt ve prognozda en önemli faktörlerden biri olup, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) tümör anjiogenezinde rol alan başlıca sekresyondur. Genelde kabul edilen bir görüş malign lezyonlarda neovaskülarizasyon sonucu daha düşük vasküler kompliyansın ve bunun doğrultusunda daha düşük RI değerlerin ölçülmesidir ancak yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi tiroid

karsinomlarında yüksek RI değerleri saptanmıştır. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde dezorganize internal vaskülarite izlenebilir; ayrıca tiroid kanserleri çevre parankimine göre genelde daha hipervasküler olup arteriovenöz şantlar içerebilirler. Neovaskülarizasyon sonucunda oluşan stenoz, oklüzyon ve fistülizasyonlara bağlı yüksek direnç, yüksek pik sistolik ve düşük end diastolik akım değerleri izlenmekte, böylece daha yüksek RI değerleri elde edilmektedir (1,72,88).

Bizim çalışmamızda benign nodüllerin RI ortalaması 0,52±0,06; malign nodüllerin ise RI ortalaması 0,80±0,15 bulunmuştur. RI değerinin malignite tanısı koymada kullanımı için ROC analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda RI için 'cut off' değeri 0,69 olarak bulunmuştur. Malign nodülleri saptamada RI ≥0,69 için %91 duyarlılık; %97 özgüllük oranları bulunmuştur. Çalışmalarda RI için farklı 'cut off' değerleri hesaplanmakla beraber, malign nodüllerde genel olarak yüksek RI değerleri ölçülmüştür.

De Nicola ve ark.'larının 86 nodül üzerinden yaptığı çalışmada (2005) nonneoplastik nodüller için ortalama RI değeri 0,58, adenomlar için 0,66, malign nodüller için 0,76 saptanmıştır. Bu çalışmada 10 malign nodül tespit edilmiştir. 10 nodülün 7'sinde santral dominant mikst tip akım deseni (%70), 1 tane malign nodülde sadece internal kan akım deseni gösterilmiştir. Nonneoplastik nodüllerin 58'inde (%93) periferal veya periferal ağırlıklı mikst tip akım deseni saptanmıştır. Ancak malign nodüllerin %20'sinde periferal kan akım deseni saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, santral kan akım deseni ve malign nodüller arasında; periferal kan akım deseni ve benign nodüller arasında ilişki saptanmış ancak yalnız Doppler bulgularına göre değerlendirme yapılmaması gerekliliği ayrıca belirtilmiştir; çünkü bu çalışmada malign nodüllerin %20'sinde periferal kan akımı gözlenmiştir. Ayrıca gene aynı çalışmada %97 özgüllük oranı ile RI için 'cut off' değeri 0,75 olarak bulunmuştur (1). Gene başka bir çalışma sonucunda (1999) ise zengin internal kaotik kanlanma deseni ile birlikte spektral örneklerde RI değeri ≥0,75 sahip nodüllere İİAB yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (106).

Foliküler adenom ve karsinom ayırımında da RI kullanılabilecek spektral ölçüm parametresidir. Patolojik sonuçları bilinen foliküler neoplazilerin

retrospektif olarak RI değerlerine bakılmış ve foliküler karsinomlar için ortalama RI değeri 0,8±0,2; foliküler adenomlar için 0,6±0,1 bulunmuştur (108).

Ivanac ve ark.'larının (2007) 70 nodül üzerinden yaptığı başka bir çalışmada malign nodüller için RI değeri >0,75 ve benign nodüller için RI değeri <0,56 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da bizim örneklerimizde olduğu gibi malign nodüllerde daha yüksek RI değerleri ölçülmüştür. Malign nodüllerde 'cut off' değeri RI ≥0,70 için %80 duyarlılık, %92 özgüllük, %80 pozitif tahmini değer, %92 negatif tahmini değer oranları bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda internal kanlanma deseni ve RI ≥0,70 malign nodül tanısında kullanılabilecek Doppler kriterleri olarak ifade edilmiştir (20). Bizim çalışmamızda RI için 'cut off' değeri 0,69 bulunmuş olup Ivanac ve ark.'larının bulduğu 'cut off' değere oldukça yakındır. Her iki çalışmada benzer özgüllük değerleri bulunmuştur.

Malign tiroid nodüllerinde neoanjiogenez sonucu oluşan fistülizasyonlar, şantlar ve oklüzyonlar sonucunda diğer malign lezyonların çoğunun aksine yüksek vasküler direnç söz konudur. Bizim çalışmamızda malign nodüllerde saptanan daha yüksek RI değerleri bu görüşü desteklemektedir.

Bizim bulgularımızın aksine, RI değerinin malign-benign ayırımında özgül bir kriter olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur. Tamsel ve ark.'larının (2007) çalışmalarında bazı benign nodüllerde RI değeri >0,75; bazı malign nodüllerde ise RI değeri <0,50 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada 0,75 'cut off' değeri için oldukça düşük duyarlılık (%4) ve özgüllük (%11) oranları bulunmuştur. (94). Bu çalışmada İİAB ile sitolojik tanılar konulmuş olup, yanlış negatif sonuçlar değerlerin diğer çalışmalardan farklı olmasının nedenini açıklayabilir. Ayrıca bu çalışmada toplamda 9 malign nodül mevcut olup; bu sayı Doppler bulgularının malign nodüller ile ilişkisini saptamada yeterli olmayabilir ve diğer çalışmalardan farklı olmasını açıklayabilecek diğer bir neden olabilir.

6. SONUÇ

Gri skala US bulguları ile benign ve malign nodül ayırımı için çok sayıda çalışma yapılmış ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda nodüllerin vaskülarizasyon desenleri ve RI değerleri ile benignite ve malignite arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile yeni çalışmalar yapılmaya başlanmış ancak günümüzde ortak bir konsensus sağlanamamıştır.

Bu çalışmada değerlendirilen gri skala bulgularından nodül boyutu ve nodül natürü ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Periferik halo yokluğu, mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kenar yapısı, hipoekoik eko patterni maligniteyi destekleyen gri skala US bulgularıdır. Çalışmamızda periferik halo yokluğunun malign nodül saptamada en değerli gri mod US kriteri olduğu bulunmuştur. Hipoekoik eko patterni malign-benign ayırımını yapan anlamlı kriterdir. Ancak düşük özgüllük ve düşük tahmini pozitif değerler nedeniyle malign nodül tanısında diğer sonografik kriterler ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malign tirioid nodüllerinde fistülizasyonlar, şantlar ve oklüzyonlar sonucunda periferik direncin fazla olmasına bağlı daha yüksek RI değerleri ölçülmüştür. ‘Cut off’ değeri olarak RI ≥0,69’un büyük olasılıkla malign nodülü desteklediğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada nodüllerin kan akım desenleri ile malignite ve benignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Belirgin periferal kanlanma patterninin yüksek özgüllükte benigniteyi gösterdiğini inanmaktayız. Malign nodüllerde internal kanlanma daha belirgin olmakla beraber internal ve periferal kanlanma desenleri birlikte görülebilir.

Gri skala bulguları ve RDUS bulguları birlikte değerlendirildiğinde malign nodül olduğunu düşündüğümüz hastaları cerrahiye yönlendirip, gereksiz İİAB’leri engelleyebileceğimizi inanmaktayız. Ancak çalışmamızda malign nodül sayısı değerlendirme açısından yeterli olmamakla birlikte gelecekte başka olgularda bu çalışmaya dahil edilerek daha geniş çalışmaların özellikle RDUS bulgularının değerlendirilmesi açısından gerekli olduğuna inanıyoruz.

ÖZET

Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi (US) ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) Bulguları

Amaç: Tiroid nodüllerinde ultrasonografi (US) bulgularına ek olarak renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) bulguları ile birlikte malign-benign ayırımını yapabilmek

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda total yada subtotal tiroidektomi sonucunda patolojileri bilinen 60 nodül incelenmiştir. Nodüller patoloji sonuçlarına göre benign ve malign olmak üzere iki sınıfa ayrıldı. Nodüllerde gri mod US bulguları olarak; boyut, ekojenite, natür, kenar yapısı, mikrokalsifikasyon varlığı, periferik halo varlığı değerlendirilmeye alındı. RDUS bulguları olarak kan akım desenlerine ve rezistif indeks (RI) değerlerine bakıldı. İki patoloji grubu arasında parametreler açısından farklılıklara, parametrelerin duyarlılık, özgüllük ve pozitif-negatif tahmini değerlerine ve malignite ile ilişkilerine bakıldı.

Bulgular: 60 nodülün 48 tanesi (%80) benign, 12 tanesi (%20) maligndi. Nodül boyutu, nodülün natürü ile malignite arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p=0,3; p=1). Mikrokalsifikasyon varlığı, periferik halo yokluğu, hipoekoik eko patterni, düzensiz kenar yapısı ile malign nodüller arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. Periferik halo yokluğu malign nodül saptamada en yüksek duyarlılık (%91,7) ve seçicilik (%85,4) oranlarına sahip kriter olarak bulunmuştur. İnternal ile malign nodüller arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır (p=0,001). İnternal kan akım deseninin malign nodül için duyarlılığı %66,7, seçiciliği %83,3 olarak bulunmuştur. RI değeri malign nodüllerde daha yüksek saptanmıştır (0,80±0,15). RI için cut off değeri 0,69 olarak bulunmuştur.

Sonuç: US bulguları ile RDUS bulguları birlikte değerlendirildiğinde İİAB'ye gerek duyulmaksızın malign-benign nodül ayırımı yapılabilir ve gereksiz cerrahi işlem engellenebilir.

Anahtar sözcük: İnternal kanlanma, RDUS, RI, tiroid nodülü, US

SUMMARY

Ultrasonography (US) and Color Doppler Ultrasonography (CDU) Results for Thyroid Nodules

Purpose: The aim of this study is to be able to differentiate malignant and benign thyroid nodules by using not only ultrasound (US) results but also using color doppler ultrasound (CDU) results.
Materials and Methods: In this study total of 60 nodules which were obtained by total or subtotal thyroidectomy were evaluated. Based on the pathologic results, these nodules were classified into two groups as benign and malignant. The evaluation criteria's for US were as follows; size, echotexture, internal morpohology, contour, presence of microcalcification, presence of halo sign. The evaluation criteria's for CDU were vascular flow pattern and resistance index (RI). Based on these criteria's statiscal calculations made for both malignant and benign nodules.
Results: Out of 60 nodules 48 of them (80%) were found benign, 12 of them (20%) were found malignant. There was not any statistical correlation found between size of the nodule and nature of the nodule (p=0.3; p=1). On the other hand there was a statistical correlation between malignancy and microcalcification, absence of halo sign, hypoechoic echo pattern, contour irregularity. The most predictive finding for malignancy was found absence of halo signwith sensitivity 91.7% and specificity 85.4%. There was a statistical correlation between internal vascularization pattern and malignancy (p=0.001). The sensitivity of internal vascularization for malignant nodules was 66.7% and specificity was 83.3%. RI value was found to be higher for malignant nodules (0.80±0.15). The cut off point for RI value was found as 0.69.
Conclusion: Based on combine results of US and CDU, the differentiation between malignant versus benign nodule can be made without needing fine needle aspiration biopsy. Thus unnecessary surgical operations can be prevented.

Key Words: CDU, internal vascularization, RI, thyroid nodule, US

KAYNAKLAR

1. Chiferi V, De Nicola H, Logullo AF, Szejnfeld J, Souza LR, Wolosker AM. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 897-904.
2. Bertolotto M, , Calderan L, Cioffi V, Cova MA, De Gobbis F, Romano A, Stacul F, Zanconati F. US, colour-Doppler US and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Radiol Med.* 2007; 11: 751-762.
3. Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Güllü S. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population*. Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 497-503.
4. Alexander E, Benson C, Cibas E, Contreras M Doubilet P, Frates M, Larsen R, Kunreuther E, Marqusee E, Moore F, Orcutt J. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3411-3417.
5. Aksoy FG, Randolph G, Weber A. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 1105-1129.
6. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24: 663-710.
7. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69: 44-49.
8. Bogazzi F, Chiovato L, Liperi A, Martino E, Mazzeo S, Miccoli P, Pinchera A, Rago T, Viacava P. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in ‘cold’ thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 41-46.
9. Cronan JJ, Iannuccilli JD, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 1455-1464.

10. Moore KL, Persaud TVN. *Review of medical embryology.* 6th ed. İstanbul: Nobel Yayınları, 2002: 230-231.
11. İşgör A. *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi.* 1th ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 3-12.
12. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In: Skandalakis JE, ed. *Surgical Anatomy and Technique*. 1st ed. New York: Springer - Verlag, 1995: 31-44.
13. Arıncı K, Elhan A. İç organlar. *Anatomi.* 2nd ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 1997: 442-444.
14. Moore KL. Thyroid gland. *Clinically Oriented Anatomy.* 3rd ed. New York: Williams and Wilkins, 1992: 817-820.
15. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embrology and anotomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am.* 1993; 73: 730-732.
16. Larsen T, Davies M, Schlumberger I, Kronenberg M. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: Kronenberg M, Melmed S, Polonsky K, Larsen R, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 300-313.
17. Guyton AC, Hall J. Tiroid bezi ve metabolik hormonlar. *Tibbi Fizyoloji.* 7th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1986: 1293-1330.
18. Erdoğan G. Endokrinoloji. *Temel ve Klinik*. 2th ed. İstanbul: Medikal & Nobel, 2005.
19. Abbas AK, Maitra A. The Endocrine System. In: Abbas AK, Fausta N, Kumar V, eds. *Robbins and Catron Pathologic Basis of Disease.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
20. Brkljacic B, Ivanac G, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I. Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall Med.* 2007; 28: 502-506.
21. Bennett WA, Mortensen JD, Woolner LB. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955; 15: 1270-1280.

22. Asato R, Brill AB, Higashi T, Hiraoka M, Insana MF, Ito J, Lyshchik A, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Saga T, Tanaka S, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at USelastography. *Radiology* 2005; 237: 202-211.
23. Benson C, Cibas E, Doubilet P, Frates M, Marqusee E. Can color doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med.* 2003; 22: 127-131.
24. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcima. *Horm Res.* 2006; 66: 249-256.
25. Van Herler AJ, Ich P, Ljung BE. The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 221-232.
26. Greenspan FS. The problem of the noduler goitre. *Med Clin N Am.* 1991; 1: 195-209.
27. Block MA. Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. *Int Adv Surg Oncol.* 1982; 5: 1.
28. Gharib H, Papini E, Valcavi R. American Association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006; 12: 63-102.
29. Livolsi V. The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic surgical pathology*. 2nd ed. New York: Raven Pres, 1994: 523-560.
30. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993; 328: 553-559.
31. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006; 13: 89-98.
32. DelosSantos E, Keyhani-Rofafgha S. Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1422-1427.
33. Ashcraft M, Vanherle A. Management of thyroid nodules. *Head and Neck Surg.* 1981; 3: 216-227.
34. Ashcraft M, Vanherle A. Management of thyroid nodules II. *Head and Neck Surg.* 1981; 3: 297-322.

35. Dawber TR, Gaston EA, Vander JB. The signifigance of solitary non-toxic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 1968; 69: 537-540.
36. Oertel YC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14: 541-57.
37. Chang KW, Koh KB. Carcinoma in multinodular guatr. *Br J Surg.* 1992; 79: 266-267.
38. Fenn AS, Idikula J, Mathai V, Nair A. Do long-standing nodular goitres result in malignancies? *Aust N Z J Surg.* 1994; 64: 180-182.
39. Khiyami A, McHenry CR, Slusarczyk SJ. Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* 1999; 126: 1167-1172.
40. Salabè GB. Physiopathology of thyroid cysts in euthyroid nodular goitre. *Thyroidol Clin Exp.* 1991; 2: 125-128.
41. Bellantone R, De Crea C, Fadda G, Lombardi P, Raffaelli M, Rossi E, Traini E. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid* 2004; 14: 43-47.
42. Salabè GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother.* 2001; 55: 39-53.
43. Goellner JR, Grant CS. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1376-1377.
44. Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Horm Res.* 1997; 48: 51-54.
45. Carta S, Fazzini C, Gilardi E, Marzullo A, Olivieri A, Salabè GB. Isoelectric focusing and immunoblotting analysis of thyroglobulin from different thyroid diseases. *Thyroidol Clin Exp.* 1991; 3: 13-16.
46. Harris SC, Quayle AR, Scholefield JH, Talbot CH. Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Surg Oncol.* 1992; 18: 89-92.
47. Al-Tamami M, Al-Khawari H, Al-Sayer H, Jumaa T. Sonographic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Med Principles Pract.* 2000; 9: 25-34.

48. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary throid carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1902-1908.
49. Ylgan LR, Dehner LP, Huettner PC, Lu D. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Report of a case with cytologic findings. *Acta Cytol.* 2004; 48: 73-77.
50. Ahn SM, Lee HK, Hur MH. Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Med J.* 2003; 44: 1040-1044.
51. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992; 93: 363-369.
52. Borrello MG, Degl'Innocenti D, Greco A, Miranda C, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 53: 440-453.
53. Kovacevic O, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound.* 2007; 35: 63-67.
54. Altun H, Hamaloğlu E. Diferansiye tiroid kanserleri. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi.* 3rd ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: 1605.
55. Clark OH, Lal G. Thyroid, parathyroid and adrenal. In: Andersen DK, Billiar T, Brunicardi FC, Dunn DL, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition. New York: MC Graw Hill, 2005: 1413-1426.
56. Bottici V, Di Coscio G, Elisei R, Grasso H, Iacconi P, Miccoli P, Pacini F, Pinchera A. 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.* 2004; 8: 163-168.
57. Delbridg L, Learoyd D, Lundgren C, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51: 818-824.

58. Castagna MG, Cipri C, Pacini F, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2010; 22: 475-485.
59. Hickey RC, Goepfert H, Ordonez NG, Samaan NA, Schultz PN, Venkatesh YS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66: 321-330.
60. Banks PM, Chan JKC, Clearly ML, Harris NL, Jaffe ES, Stein H ML. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
61. Arlandini A, Cabria M, Foppiani L, Monte P, Quilici P, Secondo V. Thyroid lymphoma: a rare tumor requiring combined management. *Hormones* 2009, 8: 214-218.
62. Bhalla A, D'Cruz S, Handa U, Lehl SS, Sachdev A, Singh R. Metastasis to Thyroid from Lung Carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003; 45: 203-204.
63. Gayler BW, Kashima HK, Martinez CR. Computed tomography of the neck. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1985; 23: 319-376.
64. Fujisawa I, Itoh K, K Kasagi, Konishi J, Nakano Y, Noma S, Nishimura K, Togashi K. Thyroid gland. *MR Imaging Radiology* 1987; 164: 495-499.
65. Akan H. Hyoid altı mesafe yapılar. *Baş ve Boyun Radyolojisi*. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 360-362.
66. Auffermann W, Clark OH, Galante M, Higgins CB, Thurnher S. Recurrent thyroid carcinoma: characteristics on MR images. *Radiology* 1988; 168: 753-757.
67. Chaturvedi P, Hall TJ, Insana MF. Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft tissue structure. *Med Image Anal.* 1998; 2: 325-338.
68. Cespedes I, Li X, Ophir J, Ponnekanti H, Yazdi Y. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991; 13: 111-134.

69. Asteria C, Cozzaglio L, Giovanardi A, Morabito A, Pizzocaro A, Somalvico F, Zoppo A. US-Elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18: 523-531.
70. O'Mara RE, Wilson AG. Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE, ed. *Thyroid Disease.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Raven, 1997: 113-131.
71. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 187-203.
72. Aygün S, Aytaç S. Labratuar ve radyolojik tanı yöntemleri. In: Acar HZ, ed. *Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi.* 1st ed. Ankara: Mükay, 2010: 55-91.
73. Cavalieli RR, McDougall IR. In vivo radionuclide tests and imaging. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid.* 8th ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 355-375.
74. Price DC. Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids. *Radiol Clin North Am.* 1993; 3: 1991-1015.
75. Demir B, Demir M, Okutan M. Pozitron emisyon tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24: 88-97.
76. Fujimoto Y, Hirose M, Oka A, Omoto R. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967; 5: 177-180.
77. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 913-928.
78. Ruchała M, Szczepanek E. Thyroid ultrasound - a piece of cake? *Endokrynol Pol.* 2010; 6: 330-344.
79. Charboneau JW, Hay ID, Reading CC, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005; 21: 157-65.
80. Ahuja AT, Metreweli C. Ultrasound of thyroid nodules. *Ultrasound Q.* 2000; 16: 111-122.

81. Chow LC, Jeffrey RB, Jun P. Ultrasound Q. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay. *Ultrasound Q.* 2005; 21: 39-45.
82. Crescenzi A, Bianchini A, Guglielmi R, Nardi F, Pacella CM, Panunzi C, Papini E, Rinaldi R, Taccogna S, Toscano V. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1941-1946.
83. Butani D, Dogra V, Giampoli J, Ginat D, Patel N. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q.* 2010; 26: 171-177.
84. Chung W, Lee J, Kim E, Oh K, Park J, Yoo H. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR.* 2002; 178: 687-690.
85. Chick W, Ahuja A, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound.* 1996; 24: 129-133.
86. Hatabu H, Hidaka A, Higuchi K, Kasagi K, Iida Y, Misaki T, Shibata T, Shoji K, Yamamoto K. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol.* 1991; 43: 121-124.
87. Kwag HJ, Moon WJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009; 50: 383-388.
88. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010; 43: 239-255.
89. Benson CB, Charboneau JW, Cibas S, Clark O, Coleman B, Cronan J, Doubilet P, Evans D, Frates MC, Goellner J, Hay I, Hertzberg B, Intenzo C, Jeffrey B, Langer J, Larsen P, Mandel S, Middleton T, Sherman S, Tessler F. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.

90. İnce Ü. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tekniği. In: İşgör A, ed. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 2nd ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 187-194.
91. Cropa LM, Wang C. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997; 26: 189-217.
92. Kawamoto H, Koike E, Murakami T, Noguchi S, Ohshima A, Yamashita H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg.* 2001; 136: 334-337.
93. Holden A. The role of colour and duplex Doppler ultrasound in the assessment of thyroid nodules. *Australas Radiol.* 1995; 39: 343-349.
94. Demirpolat G, Erdogan M, Karadeniz M, Nart D, Ozgen AG, Tamsel S, Uluer H. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol.* 2007; 62: 245-251.
95. Charboneau JW, Hay ID, Henrichsen TL, Mandrekar JN, Reading CC, Sillery JC. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 Cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: 44-54.
96. Hongdomnern G, Phuttharak W, Somboonporn C. Diagnostic performance of gray-scale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10: 759-764.
97. Baek JH, Byun JS, Jung SL, Kim J, Kim HS, Lee DH, Lee JH, Lee YH, Moon WJ, Na DG. Benign and malignant thyroid nodules: us differentiation. Multicenter retrospective study1. *Radiology* 2008; 247: 762-770.
98. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported Ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiology* 2007; 8: 192-197.

99. Behjati M, Firouznia K, Ghasemian A, Rahmani M, Saberi A, Samghabadi S. Sonography and color doppler in the evaluation of cold thyroid nodules. *Iran J Radiol.* 2004; 14: 13-16.
100. Farrell S, Hoang JK, Johnson D, Lee M, Lee WK. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-860.
101. Kaserer K, Niederle B, Raber W, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty. *Thyroid* 2000; 10: 709-712.
102. Gharib H, Goellner JR, Rosales RF, Schlinkert RT, Smith SL, van Heerden JA, Weaver AL. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 913-916.
103. Berni A, Falvo L, Grilli P, Marchesi M, Peparini N, Tromba L. Malignant thyroid nodules: comparison between color Doppler diagnosis and histological examination of surgical samples. *Chir Ital.* 2002; 54: 643-647.
104. Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 1131-1145.
105. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002; 29: 15-18.
106. Assanti AP, Cerbone G, Colao A, Di Sarno A, Fenzi G, Lombardi G, Lucci R, Siciliani M, Spiezia S. Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Horm Res.* 1999; 52: 19-24.
107. Boguslowicz W, Dzieciol J, Lemancewicz D, Lebkowska UM, Lewszuk A. The influence of the vascularisation of the follicular thyroid nodules on the proliferative activity of the follicular cells. *Folia Morphol (Warsz).* 2004; 63: 79-81.
108. Etoh M, Fukuda I, Miyakawa M, Obara T, Okamoto T, Onoda N, Takano K. Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and

velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocr J.* 2005; 52: 207-212.

109. Fukunari N. The role of ultrasonography and color Doppler so- nography in the diagnosis of thyroid disease. *Thyroidal Clin Exp.* 1998; 10: 97-101.
110. Bakhshaee M, Davoudi Y, Layegh P, Mehrabi M, Mirsadaee S, Rad MP. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008; 118: 2182-2186.