

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİROİD NODÜLLERİNİN GENETİK ALGORİTMA İLE EĞİTİLEN ANFİS
YÖNTEMİ KULLANILARAK İYİ HUYLU VE KÖTÜ HUYLU OLARAK
AYRIŞTIRILMASI İLE YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ TANI TEMELLİ
RİSK SINIFLANDIRMA SİSTEMİ ÖNERİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Ahmet Cankat ÖZTÜRK

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman EROĞUL

MART 2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Ahmet Cankat ÖZTÜRK



ÖZET

Doktora Tezi

TİROİD NODÜLLERİNİN GENETİK ALGORİTMA İLE EĞİTİLEN ANFIS
YÖNTEMİ KULLANILARAK İYİ HUYLU VE KÖTÜ HUYLU OLARAK
AYRIŞTIRILMASI İLE YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ TANI TEMELLİ
RİSK SINIFLANDIRMA SİSTEMİ ÖNERİLMESİ

Ahmet Cankat ÖZTÜRK

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Osman EROĞUL

Tarih: Mart 2023

Literatürde kullanılan tiroid nodülü risk sınıflandırma rehberleri, nodüllerin bazı iyi bilinen sonografik özelliklerine göre, hekimlerin klinik tecrübelerine dayanarak oluşturulmuşlardır. Bu özelliklere göre nodüllere tanı konması subjektif bir yöntem olup hekimin tecrübesine bağlıdır. Bu çalışmada, yapay zeka yöntemleri kullanılarak, nodüllerin ayırıcı tanısında çok çeşitli ultrason bulgularının ilişkileri incelenmiş, bu durumun üstesinden gelinmesi amaçlanmıştır. Uyarlanabilir Sinirsel Bulanık Çıkarım Sistemi'nin (ANFIS) Genetik Algoritma (GA) ile eğitime dayalı yenilikçi bir yöntem, kötü huylu tiroid nodüllerini iyi huylu olanlardan ayırt etmek için kullanılmıştır. Önerilen yöntemden elde edilen sonuçlar yaygın olarak kullanılan ANFIS'in türev tabanlı optimize edilen algoritmaları ve Derin Sinir Ağı (DNN) yöntemi ile karşılaştırılmış, önerilen yöntemin tiroid nodüllerini sınıflandırmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tiroid nodüllerinin sınıflandırılması için literatürde olmayan bilgisayar destekli tanı (BDT) temelli yeni bir risk sınıflandırma sistemi önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, Tiroid nodülü, Sınıflandırma, ANFIS, Derin sinir ağı, Rehber



ABSTRACT

Doctor of Philosophy

Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules with ANFIS by Using Genetic Algorithm and Proposing a Novel CAD-Based Risk Stratification System of Thyroid Nodules

Ahmet Cankat ÖZTÜRK

TOBB University of Economics and Technology
Institute of Natural and Applied Sciences
Biomedical Engineering Science Programme

Supervisor: Prof. Dr. Osman EROĞUL

Date: March 2023

The thyroid nodule risk stratification guidelines used in the literature are based on certain well-known sonographic features of nodules and are still subjective since the application of these characteristics strictly depends on the reading physician. These guidelines classify nodules according to the sub-features of limited sonographic signs. This study aims to overcome these limitations by examining the relationships of a wide range of ultrasound signs in the differential diagnosis of nodules by using artificial intelligence methods. An innovative method based on training Adaptive Neuro-Fuzzy Inference Systems (ANFIS) by using Genetic Algorithm (GA) is used to differentiate malignant from benign thyroid nodules. The comparison of the results from the proposed method to the results from the commonly used derivative-based algorithms and Deep Neural Network (DNN) methods yielded that the proposed method is more successful in differentiating malignant from benign thyroid nodules. Furthermore, a novel computer aided diagnosis (CAD) based risk stratification system for the thyroid nodule's ultrasound classification that is not present in the literature is proposed.

Keywords: Thyroid, Thyroid nodule, Classification, ANFIS, Deep neural network, Guideline



TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Osman EROĞUL'a, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Seyfettin ILGAN'a, çalışmalarım da her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Didem ÖZTÜRK'e, oğlum Emir Kuban ÖZTÜRK'e, annem Funda ÖZTÜRK'e, babam Prof. Dr. İlhan ÖZTÜRK'e, kardeşim Op. Dr. Enes ÖZTÜRK'e ve TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü öğretim üyeleri ile çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
KISALTMALAR	xvii
SEMBOLOL LİSTESİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı	2
1.2 Tezin Kapsamı.....	3
2. LİTERATÜR	5
3. TİROİD BEZİ	9
3.1 Tiroid Nodülü	11
3.2 Tiroid Ultrasonunun Fiziği	12
3.3 Ultrason Görüntüsünün Oluşturulması.....	18
3.4 Tiroid Ultrasonun Tarihçesi	19
3.5 Tiroid Nodüllerinin Ultrason Özellikleri.....	25
3.6 Tiroid Nodüllerinin Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	43
4. TEZ KAPSAMINDA İNCELENEN REHBERLER	47
4.1 Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TIRADS).....	47
4.1.1 ACR TIRADS'a genel bakış	48
4.1.2 İİAB için boyut eşikleri.....	50
4.1.3 ACR TIRADS özellik kategorileri.....	50
4.1.3.1 Kompozisyon	50
4.1.3.2 Ekojenite	51
4.1.3.3 Şekil	51
4.1.3.4 Kenar	51
4.1.3.5 Ekojenik odaklar	52
4.1.3.6 Ek iyi huylu görünüşler.....	52
4.1.4 Papiller tiroid mikrokarsinomları.....	53
4.2 Kore Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS)	53
4.2.1. Ultrason risk sınıflandırması ve Kore tiroid görüntüleme, raporlama ve veri sistemi	53
4.2.2 Ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu endikasyonları	59
4.3 Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi	60
4.3.1 Tiroid karsinomu riski için ultrason sınıflandırma sistemi	62
5. MATERYAL VE METOTLAR	69
5.1 Veri Kümesi Açıklaması	70
5.2 Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System (ANFIS) (Uyarlanabilir Sinirsel Bulanık Çıkarım Sistemi).....	76
5.3 Genetik Algoritma (GA)	79
5.4 Derin Sinir Ağları (DNN)	80
5.5 GA Kullanılarak ANFIS'in Eğitilmesi.....	81
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE SONUÇLAR	85
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	95
KAYNAKLAR	97



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1 : Tiroid anatomisi.....	10
Şekil 3.2 : Normal bir tiroidin enine görünümü.....	10
Şekil 3.3 : Tiroid lobunun ölçümü	11
Şekil 3.4 : Tiroidin enine ve boyuna görünümü.....	11
Şekil 3.5 : Tipik bir tiroid nodülü	12
Şekil 3.6 : Sesin hızı.....	12
Şekil 3.7 : Dönüştürücü yüzünün cilde karşı salınımı.....	13
Şekil 3.8 : Ses dalgalarının yayılımı	14
Şekil 3.9 : Darbe.....	14
Şekil 3.10: Ultrason dalgasının zayıflaması.....	15
Şekil 3.11: Yansıma örnekleri.....	16
Şekil 3.12: Yansıma örnekleri.....	16
Şekil 3.13: Yansıma örnekleri.....	17
Şekil 3.14: Ultrasonda saçılma.....	17
Şekil 3.15: Ultrasonda kırılma	18
Şekil 3.16: Ultrasonda görüntü oluşturma prensibi.....	18
Şekil 3.17: Hipoekoik solid nodül.....	26
Şekil 3.18: Nodüllerin ekojenite örnekleri	27
Şekil 3.19: Belirgin hipoekojenite	27
Şekil 3.20: Hipoekoik, halosuz, içerisinde punktat kalsifikasyon odakları izlenen solid nodül	28
Şekil 3.21: Genel ekosu düşük ve heterojen tiroid parankimi içinde düzgün sınırlı hiperekoik solid nodül	28
Şekil 3.22: Nodülün internal yapısından örnekler	30
Şekil 3.23: Nodülün internal yapısından örnekler	30
Şekil 3.24: Spongiform nodül	31
Şekil 3.25: Kistik komponent, solid komponent.....	31
Şekil 3.26: Halo örnekleri	32
Şekil 3.27: Belirgin kenar düzensizliği ve tomurcuklanma	33
Şekil 3.28: Kenar düzensizliği örnekleri.....	33
Şekil 3.29: Ekojenik odaklar	35
Şekil 3.30: Makrokalsifikasyonlar	36
Şekil 3.31: Kalsifikasyon örnekleri.....	37
Şekil 3.32: Nodüler kanlanma örneği.....	38
Şekil 3.33: Aksiyel kesitte ön-arka çapı artmış nodül.....	39
Şekil 3.34: Nodül kenarları boyunca posterior (refraktif) gölgelenme gösteren papiller karsinom tanılı nodüler lezyon	41
Şekil 3.35: Ekstratiroidal yayılım örneği	42
Şekil 3.36: Papiller karsinomda lenf nodları tutulumu	43
Şekil 3.37: Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu	45
Şekil 3.38: Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu	45
Şekil 4.1 : ACR TIRADS.....	49
Şekil 4.2 : K-TIRADS algoritması.....	55
Şekil 4.3 : K-TIRADS 5 (Yüksek şüphe).....	57
Şekil 4.4 : K-TIRADS 4 (Orta şüphe).....	57

Şekil 4.5 : K-TIRADS 3 (Düşük şüphe)	58
Şekil 4.6 : K-TIRADS 2 (İyi huylu).....	58
Şekil 4.7 : EU-TIRADS 2: Saf/yankısız kist. enine ve boyuna düzlemler.....	62
Şekil 4.8 : EU-TIRADS 2: Süngerimsi nodül	62
Şekil 4.9 : EU-TIRADS 3: İzokoik nodül	63
Şekil 4.10: EU-TIRADS 3: Hiperekoik nodül	63
Şekil 4.11: EU-TIRADS 3	64
Şekil 4.12: EU-TIRADS 4: Hafif hipokoik nodül.....	64
Şekil 4.13: EU-TIRADS 5: Genişinden daha uzun şekilli, düzensiz kenarlı, mikrokalsifikasyonlu ve belirgin hipokoijeniteli yüksek riskli nodül	65
Şekil 4.14: EU-TIRADS 5: Oval olmayan şekle, dikenli kenarlara, mikrokalsifikasyonlara ve belirgin hipokoijeniteye sahip yüksek riskli nodül.	66
Şekil 4.15: EU-TIRADS 5: Enine ve uzunlamasına düzlemlerde lobüle kenarlı iki farklı yüksek riskli hipokoik nodül örneği.....	66
Şekil 4.16: EU-TIRADS 5: Enine düzlemde eninden daha uzun bir şekle sahip yüksek riskli nodül.....	66
Şekil 4.17: EU-TIRADS algoritması.	68
Şekil 5.1 : ANFIS'in yapısı ve eğitim sürecinde kullanılan parametreler	76
Şekil 5.2 : GA'nın akış şeması	80
Şekil 5.3 : Bir sinir ağı örneği	81
Şekil 5.4 : Önerilen metodun blok diyagramı	82
Şekil 6.1 : Sonografik işaretlerin sıra değerleri.....	87
Şekil 6.2 : 27 Sonografik işarete ait DT	91
Şekil 6.3 : 13 Sonografik işarete ait DT	91
Şekil 6.4 : 8 Sonografik işarete ait DT	92
Şekil 6.5 : 27 Sonografik işaretin budanmış karar ağacı.....	93
Şekil 6.6 : 13 Sonografik işaretin budanmış karar ağacı.....	93
Şekil 6.7 : 8 Sonografik işaretin budanmış karar ağacı.....	93

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1: Tiroid nodülleri için önerilen ultrason terminolojisi ve tanımı.....	54
Çizelge 4.2: K-TIRADS ve İİAB endikasyonlarına göre kötü huylu risk sınıflandırması.....	56
Çizelge 4.3: Standartlaştırılmış rapor.....	61
Çizelge 4.4: EU-TIRADS kategorileri ve kötü huylu olma riski.....	68
Çizelge 5.1: Çalışma grubunda değerlendirilen nodüllerin 27 kategorideki sonografik özellikleri.....	71
Çizelge 6.1: 27 Sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP)	86
Çizelge 6.2: 27 Sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri	86
Çizelge 6.3: 13 Sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP)	88
Çizelge 6.4: 13 Sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri	88
Çizelge 6.5: 8 Sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP)	89
Çizelge 6.6: 8 Sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri	89
Çizelge 6.7: ANFIS-GA yönteminin, 27, 13 ve 8 işaret içeren tüm veri seti örnekleri üzerindeki ortalama genel performansı	90
Çizelge 6.8: Farklı DT diyagramlarından elde edilen sınıflandırma kaybı hata değerlerinin karşılaştırılması.	94



KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AC	: Doğruluk
ACR TIRADS	: Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
AIUM	: Amerikan Ultrason Tıbbı Enstitüsü
ANFIS	: Uyarlanabilir Sinirsel Bulanık Çıkarım Sistemi
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
BDT	: Bilgisayar Destekli Tanı
BI-RADS	: Göğüs Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CS	: Ki-Kare
DNN	: Derin Sinir Ağları
DT	: Karar Ağaçları
EU TIRADS	: Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
FP	: Yanlış Pozitif
GA	: Genetik Algoritma
İİA	: İnce İğne Aspirasyonu
İİAB	: İnce İğne Aspirasyonu Biyopsisi
K-TIRADS	: Kore Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
LR	: Doğrusal Regresyon
MR	: Manyetik Rezonans
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RAD	: Renkli Akış Doppler
RF	: Random Forests
SN	: Duyarlılık
SP	: Özgüllük
TIRADS	: Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi
TN	: Gerçek Negatif
TP	: Gerçek Pozitif
UEİİA	: Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu
US	: Ultrason



SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
D	Derinlik
L	Uzunluk
l_1	Başlangıçtaki ultrason yoğunluğu
l_2	Nihai ultrason yoğunluğu
O_{1i}	Düğüm çıktıları
W	Genişlik
μA_i	Üyelik derecesi

1. GİRİŞ

Tiroid bezi, boynun ön bölümünde, servikal-5 ve torakal-1 omurları arasına denk gelen bölgede, adem elması adı verilen kıkırdağın hemen altında bulunan kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid bezi endokrin sisteminin bir parçasıdır. Yaklaşık 20-25 gram ağırlığında olup, vücudumuz için hayati önemi olan Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) hormonlarını salgılar. Bu hormonlar, kan dolaşımına girerek metabolizmayı düzenler ve metabolizma hızını kontrol eder. Vücudun değişik organ ve dokularında; kalp hızı, kolesterol seviyesi, kilo, ruhsal durum ve adet düzeni gibi birçok farklı sistemi ilgilendiren fonksiyonları etkiler [Url-1].

Tiroid nodülü; tiroid dokusu içinde oluşan, radyolojik olarak normal tiroid dokusundan ayrılan, tiroid dokusuna benzemeyen ve değişik büyüklüklerde olabilen anormal kitlelerdir. Kadınlarda daha sık görülen nodüller, yapılan bazı çalışmalara göre, sıklık oranları kullanılan tekniğe bağlı olarak, toplumun ortalama yüzde 10-67'sinde görülmektedir [1]. Nodüller genellikle sağlık açısından zararsızdır. Ancak tespit edildiğinde nodüllerin aşırı hormon üretimi yapıp yapmadığı ve en önemlisi de kötü huylu olup olmadığı araştırılmalıdır. Tiroid nodüllerinin kötü huylu olma olasılığı farklı serilerde %1.6 ile %12 arasında bildirilmektedir [2]. Tek veya çok sayıda nodül olması nodülün kötü huylu olma olasılığını genelde değiştirmemektedir. Tiroid bezi hastalıklarında başat görüntüleme yöntemi ultrasondur [2-9]. Bunun sebebi olarak tiroid bezinin anatomik olarak yüzeysel yerleşmesi, ultrasonun radyasyon içermemesi, ultrasona ulaşımın kolay ve ucuz olması aynı zamanda ultrasonun girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olması gösterilebilir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans (MR), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Sintigrafi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri sınırlı öneme sahiptir.

Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart yöntem ince iğne aspirasyonu biyopsisidir (İİAB). İİAB, yüksek tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü ile doğru ve maliyet etkin bir yöntem olarak görülse de [10-12] İİAB'nin tüm nodüllere uygulanması pratik bir çözüm değildir. Gereksiz İİAB uygulaması, girişimsel bir işlem olduğu için sağlık sistemine yük oluşturmakta ve hastada endişeye neden olmaktadır. Ayrıca tiroid kanserlerinin mükemmel sağkalım oranları, tüm nodüllerin biyopsisi yerine tiroid nodüllerinin yönetiminde daha farklı stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır.

Nodülleri ultrason özelliklerine göre risk sınıflarına ayırmak ve bu sınıflamaya göre İİAB önerisi yapmak güncel bir uygulamadır. Kullanılan rehberler, önemli benzerlikler gösterebilir de, farklı risk sınıflandırma kategorileri ve büyüklük kriterleri önermektedir [2, 3, 11-14]. Tüm bu çabalar, mümkün olan en az sayıda biyopsi ile yanlış tanıların sayısını azaltmayı amaçlamaktadır [15].

Ultrason, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında kullanılan sonografik özellikler teorik olarak iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, teorik olarak iyi bilinen bu sonografik özelliklerin hasta üzerinde tatbiki hekimin deneyimine göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, ultrasonda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yanlış tanı oranını azaltabilecek objektif ve etkili bir yöntem duyulan ihtiyaç giderek daha kritik hale gelmektedir. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı, yaygın bir sağlık sorunu olması nedeniyle makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri ile ilgili çalışmaların konularından birisidir.

1.1 Tezin Amacı

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, otomatik görüntü işleme yerine tiroid nodüllerinin sonografik görüntüleri, tiroid sonografisi konusunda 25 yılı aşkın deneyime sahip uzman bir sonografi uzmanı (Sİ) tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiş ve nodüllerin sonografik özellikleri manuel olarak özgün şekilde belirlenmiştir. Bu çalışmada tiroid nodüllerinin kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısı için yenilikçi bir yapay zekâ yöntemi kullanılmış ve literatürde bulunmayan yapay zekâ temelli yeni bir rehber önerilmiştir. Bu tez çalışmasında;

- Tanıları histopatolojik olarak doğrulanan hastaların tiroid nodülleri değerlendirilmiştir.
- Sonografi uzmanı tarafından belirlenen özelliklerle (literatürde sınırlı sayıda olup sonografi uzmanı tarafından birbirleriyle ilişkisini anlamak için özgün şekilde birçok özellik ve bu özelliklerin alt özellikleri belirlenmiştir) kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında Uyarlanabilir Sinirsel Bulanık Çıkarım Sistemi (ANFIS) modelinin Genetik Algoritma (GA) ile eğitilmesi gibi yenilikçi bir yaklaşım kullanılarak sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır.

- Kullanılan yenilikçi yaklaşımın performansı, türev tabanlı klasik algoritmalar ile eğitilen ANFIS ve Derin Sinir Ağı (DNN) gibi yapay zekâ yöntemlerinin performansları ile karşılaştırılmıştır.
- Kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında en etkili özellikleri belirlemek için Karar Ağacı algoritması kullanılmıştır. Böylece, kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında sonografik işaretlerin etkisini gösteren literatürde olmayan bir rehber önerilmiştir.

1.2 Tezin Kapsamı

Çalışmanın ikinci bölümünde, literatürde yapılan çalışmalar ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde, tiroid bezi, tiroid bezinin anatomik yapısı ve tiroid nodülü ile ilgili bilgiler verilmiştir. Ayrıca tiroid ultrasonu, tiroid ultrasonunun fiziği, ultrason görüntüsünün oluşturulması, tiroid ultrasonunun tarihçesi, tiroid nodüllerinin ultrason özellikleri ve tiroid nodüllerinin ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu biyopsisi konularından bahsedilmiştir.

Dördüncü bölümde, bu çalışma kapsamında incelenen rehberler olan Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TIRADS), Kore Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) ve Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi'nden (EU TIRADS) bahsedilmiştir. Beşinci bölümde, önerilen sınıflandırma yöntemlerinin akış şemaları ve çalışma kapsamında kullanılan veri kümeleri tanıtılmış, kullanılan sınıflandırma algoritmalarının performansları hususlarında bilgilere yer verilmiştir.

Altıncı bölümde, önerilen yöntemin diğer yapay zeka yöntemleri ile karşılaştırma sonuçları ile tiroid nodülünün ultrason sınıflandırması için literatürde olmayan bilgisayar destekli tanı (BDT) tabanlı yeni bir risk sınıflandırma sisteminden bahsedilmiştir.

Yedinci bölümde, çalışma kapsamında önerilen yenilikçi model ve önerilen yeni rehber için yapılan genel değerlendirmeler sunulmuştur.



2. LİTERATÜR

Literatürdeki güncel çalışmalar tiroid görüntüleri üzerine yapılan çalışmalardır. Hongxun Wu ve diğerleri [1], tiroid görüntüleri aracılığıyla kötü huylu ve iyi huylu tiroid nodüllerini ayırt etmek için 3 farklı makine öğrenme yöntemi denemiştir: Naive Bayes Sınıflandırıcı (NBC), Destek Vektör Makinesi (SVM) ve Radyal Temelli Fonksiyon-Sinir Ağı (RBF-NN). Ayrıca deneyimli ve deneyimsiz 2 farklı radyolog bu tiroid nodül görüntülerini geriye dönük olarak incelemiş ve makine öğrenmesi yöntemleri ile radyologların muayene sonuçları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, RBF-NN algoritmasından elde edilen değerler, tecrübesiz radyolog ve diğer makine öğrenmesi yöntemlerinden elde edilen değerlere göre daha başarılı iken, deneyimli radyoloğun sonuçlarının en iyisi olduğu tespit edilmiştir. Zhuang Jin ve diğerleri [16] kötü huylu ve iyi huylu tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı için konvolüsyonel nöral ağ (CNN) temelli ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından önerilen TIRADS kılavuzuna dayalı bir yöntem geliştirmiştir. Çalışma 5 farklı grup (grup 1 (bilgisayar destekli tanı (BDT) grubu), grup 2 (genç radyolog grubu), grup 3 (orta seviye radyolog grubu), grup 4 (kıdemli radyolog grubu) ve grup 5 (genç radyologların yeni yöntemle eğitilmesi ile oluşturulan grup)) tarafından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, genç radyologların yeni yöntemle eğitilmesi sonucunda genç radyologların kötü huylu ve iyi huylu tümörlerin ayırıcı tanısındaki başarılarının arttığı görülmüştür. Yongjun Chang ve diğerleri [17] kötü huylu ve iyi huylu tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı için tiroid BDT adlı bir algoritma geliştirmişlerdir. Hailiang Li ve diğerleri [18] tiroid nodüllerinin ultrason görüntülerinden papiller tiroid karsinomları belirlemek için CS Faster R-CNN yöntemini geliştirmiş, literatürdeki SVM tabanlı çalışmalarla karşılaştırmış ve tüm SVM çalışmalarına göre daha iyi sonuçlar elde etmiştir. Tianjiao Liu ve diğerleri [19] kötü huylu ve iyi huylu tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı için iki aşamalı bir sistem önermiştir. Bu sistem, hem son teknoloji BDT sistemleri hem de deneyimli radyologların tiroid nodülü görüntülerini incelemesi sonucu oluşan farklı veri setleri ile karşılaştırılmıştır. Her iki veri setinde de çok yüksek bir doğruluk oranı elde edilmesine rağmen, deneyimli radyologlara kıyasla daha kötü, BDT sistemlerine göre daha iyi performans gösterilmiştir. Yi-Cheng Zu ve diğerleri [20] hem tiroid hem de meme nodüllerinin ultrason görüntülerini sınıflandıran CNN tabanlı bir model

önermiştir. Bu model, 3-15 yıllık deneyime sahip radyologların performansları ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda modelin radyologlara göre daha iyi sonuçlar ürettiği görülmüştür. Vivian Y.park ve diğerleri [21] tiroid nodülü görüntülerini sınıflandırmada kullanmak için oluşturdukları derin öğrenme (DL) tabanlı BDT algoritmasını, SVM tabanlı BDT algoritması ve radyologlarla karşılaştırmıştır. SVM tabanlı BDT algoritmasının sonuçları diğer iki algoritmaya göre daha düşük olurken, DL tabanlı BDT algoritmasından elde edilen sonuçlar radyologlardan elde edilen sonuçlarla benzerdir. Luying Gao ve diğerleri [22] CNN tabanlı bir BDT sistemini, Kwak tarafından önerilen Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) rehberi, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) rehberi ve Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TIRADS) rehberi gibi kötü huylu ve iyi huylu ayırıcı tanısında halen kullanılan rehberlerle karşılaştırmıştır. Deneyimli bir radyolog, rehberleri tiroid nodüllerine uygulamıştır. Özgüllük incelendiğinde BDT sistemi diğer kılavuzlara göre daha düşük performans gösterirken, BDT sisteminin duyarlılığı deneyimli radyologla benzer sonuçlar vermiştir. Yongfeng Wang ve diğerleri [23] tiroid nodüllerini sınıflandırmak için radiomics ve DL yöntemlerini karşılaştırmıştır. DL yönteminin diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Aylin Tahmasebi ve diğerleri [24] kötü huylu ve iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısını belirlemede ultrason görüntüleri üzerinde Google Auto ML algoritmasını kullanarak, bu algoritmayı üç radyoloğun performansı ile karşılaştırmıştır. Yapay zeka algoritmasının radyologların performansına göre daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Mateusz Buda ve diğerleri tarafından önerilen DL algoritması [25] kötü huylu ve iyi huylu tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı için ACR TIRADS komitesi üyesi üç radyolog tarafından ACR TIRADS'a göre değerlendirilmiş ayrıca dokuz farklı radyoloğun klinik deneyimine göre değerlendirildikten sonra elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Önerilen algoritmadan elde edilen sonuçların, ACR TIRADS komitesi üyesi üç radyolog tarafından değerlendirilen sonuçlarla benzerlik gösterdiği fakat diğer dokuz radyologdan bazılarının göre daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, tiroid nodüllerinin sonografik görüntüleri, tiroid sonografisi konusunda 25 yılı aşkın deneyime sahip uzman bir sonografi uzmanı (Sİ) tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiş ve nodüllerin sonografik özellikleri manuel olarak özgün şekilde belirlenmiştir. Bu çalışmada tiroid

nodüllerinin kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısı için yenilikçi bir yapay zeka yöntemi kullanılmış ve literatürde bulunmayan yapay zeka temelli bir rehber önerilmiştir.





3. TİROİD BEZİ

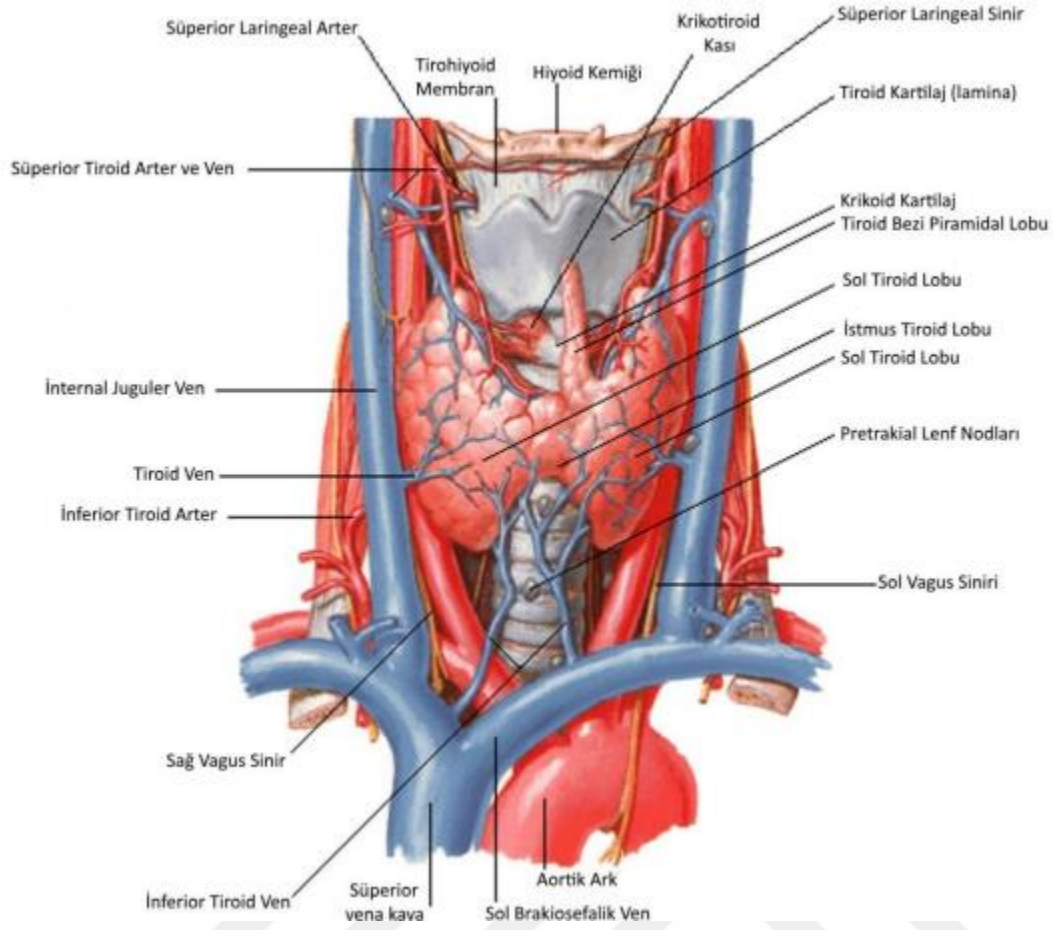
Tiroid bezi insan vücudundaki en büyük endokrin bezlerinden birisidir. Tiroid bezi, boynun ön bölgesinde yer alan, servikal-5 ve torakal-1 omurları arasındaki bölgeleri kapsayan, anterolateral trakeayı çevreleyen ve damarlanması oldukça fazla bir bezdir. Erişkinlerde boyuna uzunluğu yaklaşık 4-6 cm ve derinliği yaklaşık 1-2 cm boyutlarındadır [26].

Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i ile örtülüdür. Sağ lob ve sol lob olmak üzere iki lobdan oluşur. Bu iki lobu isthmus glandula thyroidea birbirine bağlar. İsthmus, trakeanın ön yüzü boyunca uzanır. İsthmus glandula thyroidea nadir de olsa bulunmayabilir. Tiroid bezi yaklaşık 25 g ağırlığındadır. Fakat bu değişkenlik gösterebilir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha ağırdır. [27].

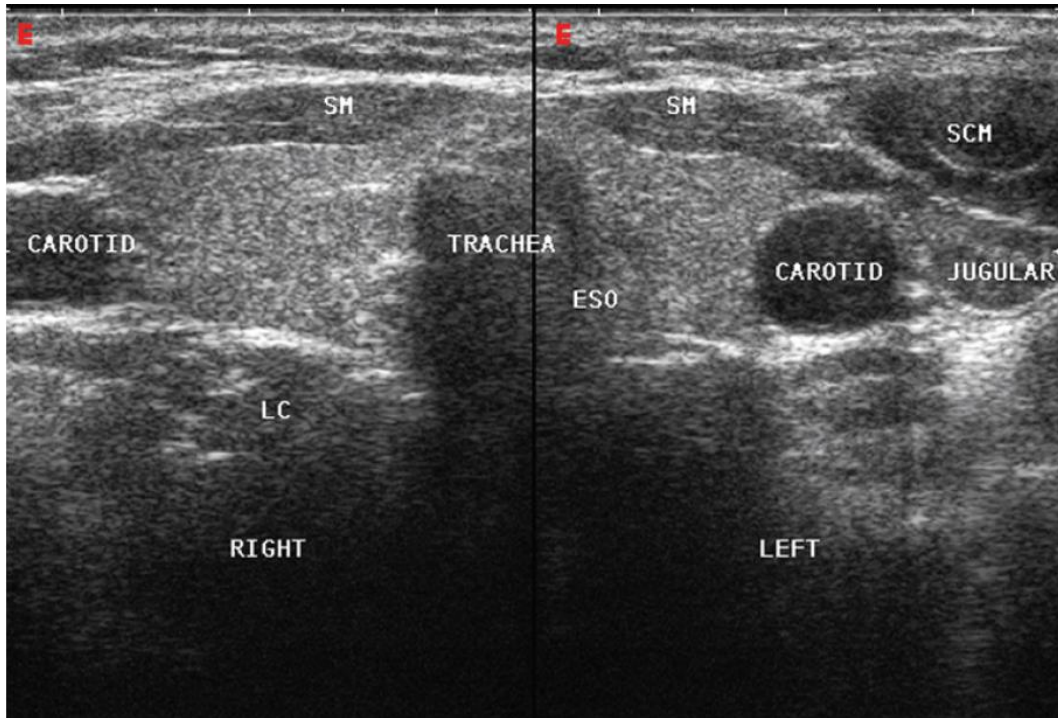
Tiroid dokusu, lümeni kolloid adı verilen jelatinöz bir madde içeren tek katlı endotel ile çevrili küresel yapıda binlerce folikülden oluşmaktadır. Tiroid bezi parankim içinde bölmeler oluşturan gevşek bir bağ dokusu ile örtülüdür. Tiroid bezi, folikülleri saran kan ve lenfatik kılcal damar ağından oluşan ileri derecede damarlı bir organdır. Bu kılcal kan damarlarındaki endotel hücreleri, diğer endokrin bezlerde olduğu gibi pencerelidir. Bu yapı, moleküllerin tiroid bezi hücreleri ile kılcal kan damarları arasındaki geçişini kolaylaştırır [27].

Normal sağlıklı bir tiroid lobu, enine görünüşte armut şeklinde, ultrason monitöründe görünüşte ise "buzlu cam" görünümündedir. Önde strap kasları (sternohyoid, sternothyoid ve omohyoid) ile sınırlanmıştır. Tiroid bezinin yanında büyük sternokleiodomastoid kas, karotid atar damar ve iç juguler toplar damar bulunur [29]. Şekil 3.1'de tiroid bezinin anatomisi görülmektedir. Şekil 3.2'de ise normal bir tiroid bezinin enine görünümünün ultrason görüntüsü verilmiştir.

Tiroidin (veya bir nodülün) ölçümü genişlik, derinlik ve uzunluk değerlerini içerir. Hacim (V) ($V = \pi/6 * (\text{Genişlik (W)} \times \text{Derinlik (D)} \times \text{Uzunluk (L)})$) formülü ile hesaplanır. Bir tiroid lobunun genişliği (W), trakeanın yan kenarı boyunca tiroid bezinin en yan kenarına çizilen hayali bir dikey çizgiden ölçülür.

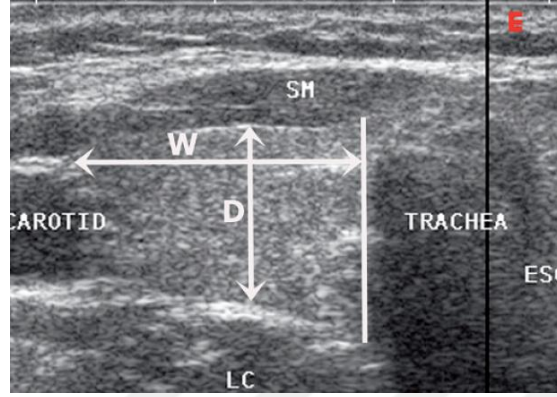


Şekil 3.1: Tiroid anatomisi [28]

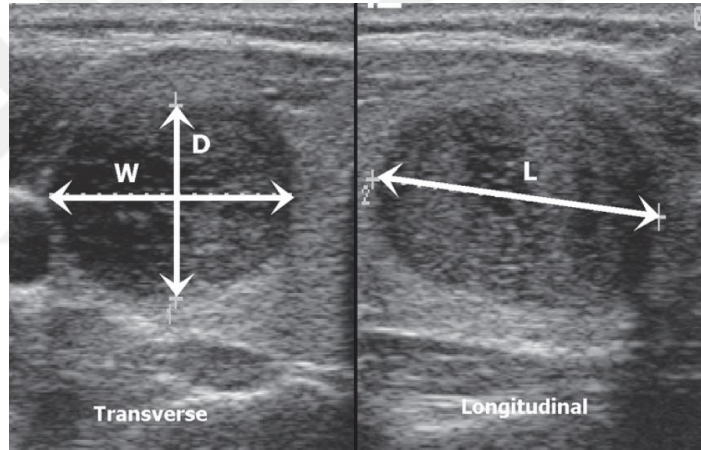


Şekil 3.2: Normal bir tiroidin enine görünümü. Strap Kasları (SM), Longus Colli Kası (LC), Sternocleidomastoid Kası (SCM), Özofagus (ESO) [29]

Derinlik (D) aynı ekranda ölçülür ve lobun orta üçte birlik kısmındaki maksimum ön-arka mesafedir. Uzunluk (L) uzunlamasına görünüşte ölçülür ve lobun en baş kısmından en aşağı kısmına kadar olan azami mesafedir. Şekil 3.3'te tiroid lobunun ölçümü, Şekil 3.4'te ise tiroidin enine ve boyuna görünümünün ultrason görüntüleri yer almaktadır.



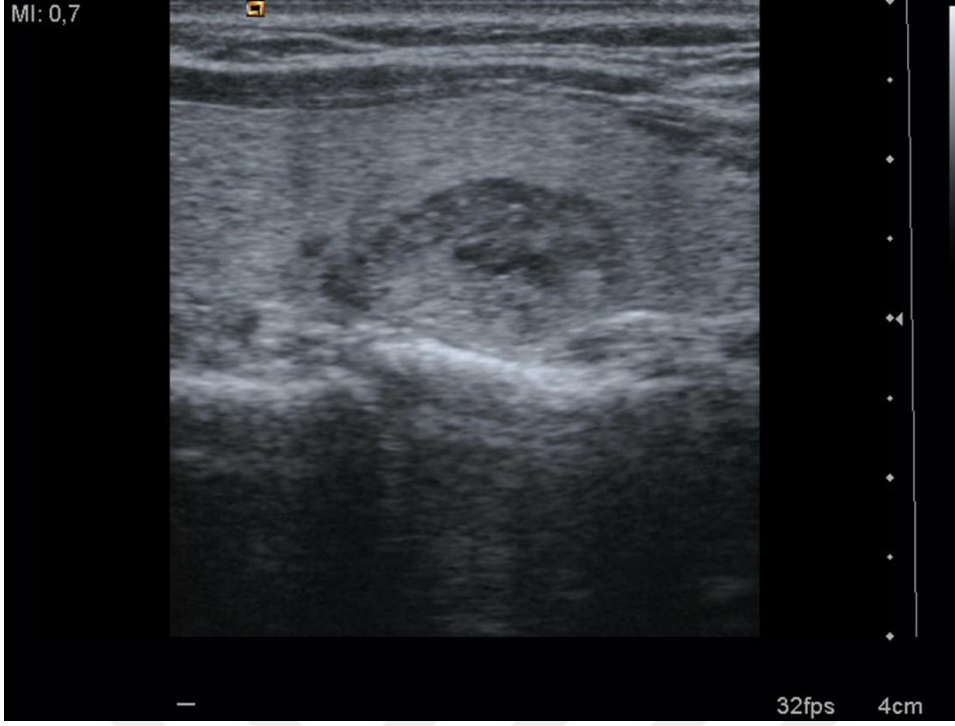
Şekil 3.3: Tiroid lobunun ölçümü. Genişlik (W), Derinlik (D) [29]



Şekil 3.4: Tiroidin enine ve boyuna görünümü. Uzunluk (L) [29]

3.1 Tiroid Nodülü

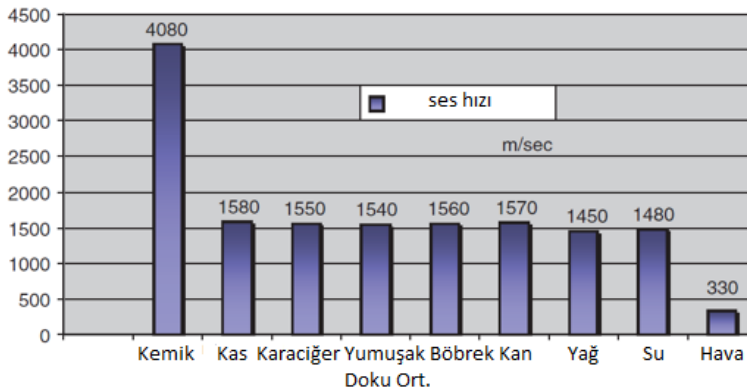
Tiroid nodülü; tiroid dokusu içinde oluşan, tiroid dokusuna benzemeyen ve değişik büyüklüklerde olabilen anormal kitlelerdir. Erişkin popülasyonda tiroid nodüllerinin sıklık oranları kullanılan tekniğe bağlı olarak %10-67 olarak bildirilmektedir [30]. Tiroid nodüllerinin kötü huylu olma olasılığı ise farklı serilerde %1.6 ile %12 arasında bildirilmektedir [2]. Şekil 3.5'te tipik bir tiroid nodülünün ultrason görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 3.5: Tipik bir tiroid nodülü

3.2 Tiroid Ultrasonunun Fiziği

Elektromanyetik enerji olarak iletilen ışığın aksine, ses mekanik enerji olarak iletilir. Elektromanyetik dalgardan farklı olarak, ses dalgalarının yayılması için bir ortam gerekir. Işık boşlukta hareket edebilir, ancak ses boşlukta iletilmez. İletim ortamının nitelikleri, sesin nasıl yayıldığını doğrudan etkiler. Malzemelerin farklı ses iletim hızları vardır. Sesin hızı belirli bir malzeme için sabittir ve ses frekansına göre değişmez [29]. Şekil 3.6'da farklı ortamlardaki sesin hızı yer almaktadır.

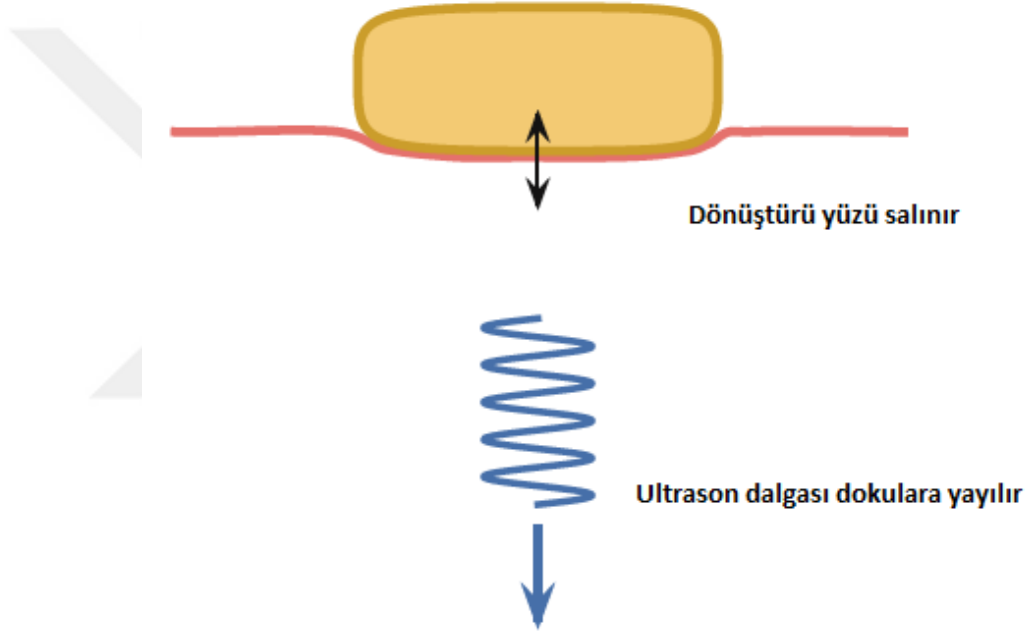


Şekil 3.6: Sesin hızı [19]

Frekans, ses dalgalarının titreşiminin zaman başına döngü sayısı olarak tanımlanır. Ultrason kısaca çok yüksek frekanslı sestir. İşitilebilir ses frekansları yaklaşık 20 Hertz (Hz) ile 20 kilohertz (kHz) arasında değişirken, ultrason frekansı 2 megahertz (MHz)

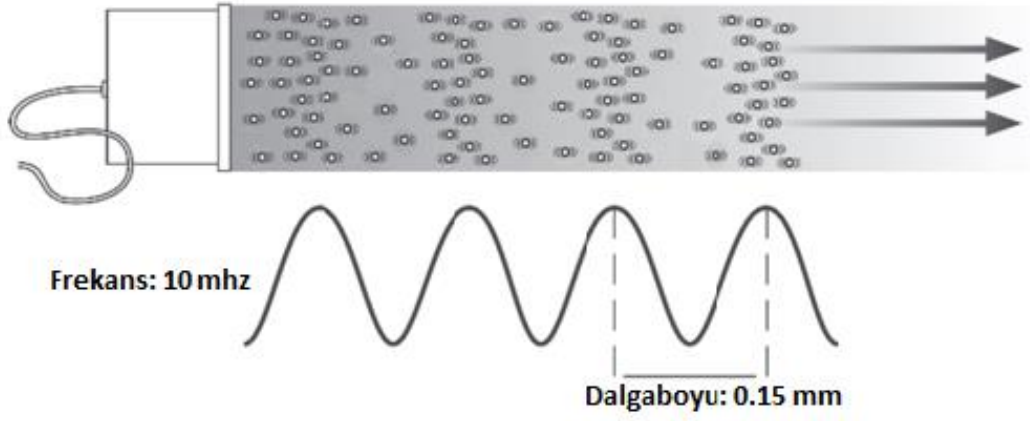
ile 20 MHz arasında değişir. Ultrason frekansı işitilebilir ses frekansının yaklaşık 1000 katıdır.

Ses gibi bir ultrason dalgası da salınımlı basınç değişimlerinden oluşur. Bunlara ultrason dönüştürücünün (ultrason frekansında) cilt yüzeyine karşı titreşimi neden olur. Dönüştürücü vücuda doğru hareket ederken dokuları sıkıştırarak basıncın artmasına (sıkıştırma) neden olur. Vücuttan uzaklaştığında dokuları gevşeterek basıncın düşmesine (seyreltme) neden olur. Bu şekilde, salınımlı basınç değişiklikleri oluşturulur. Bu basınç değişimleri, dokulardan sabit bir hızla geçen bir ultrason dalgası oluşturur [31]. şekil 3.7'de görüldüğü gibi dönüştürücü yüzünün cilde karşı salınımı, dokulara doğru ilerleyen bir ultrason dalgası oluşturur.



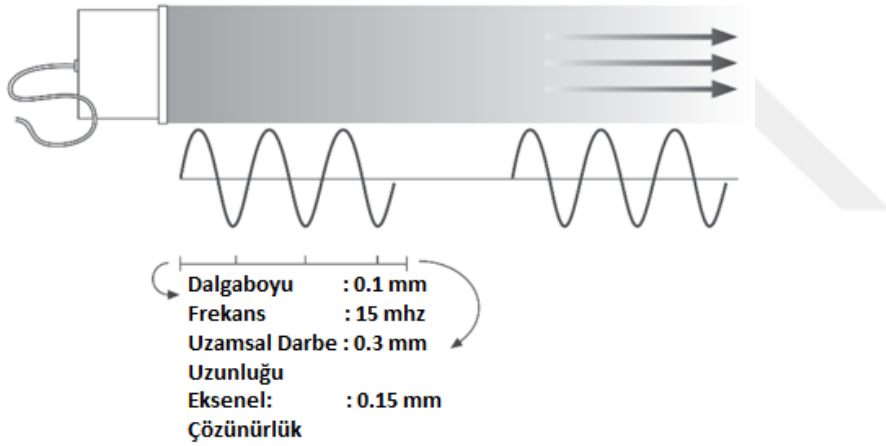
şekil 3.7: Dönüştürücü yüzünün cilde karşı salınımı [31]

Ses dalgaları uzunlamasına bir yönde yayılır, ancak tipik olarak bir sinüs dalgası ile temsil edilir. Burada tepe, moleküllerin uzaydaki azami sıkışmasına karşılık gelir. Çukur ise azami seyrekleşmeye karşılık gelir [29]. şekil 3.8'de ses dalgalarının yayılımı görülmektedir.



Şekil 3.8: Ses dalgalarının yayılımı [29]

Teşhis ultrasonu, bir ses iletimi aralığına ve ardından yansıyan seslerin alındığı ve analiz edildiği bir aralığa izin veren darbeli dalgalar kullanır. Tipik olarak üç ses dögüsü bir darbe olarak iletilir [29]. Şekil 3.9’da darbe anlatılmaktadır.

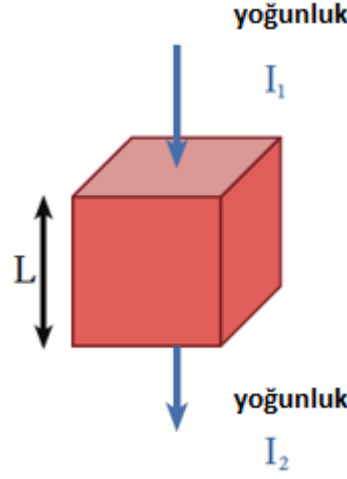


Şekil 3.9: Darbe [29]

Bir ultrason görüntüsünde görüntülenen bir nesneye olan mesafe, varsayılan ses hızı olarak saniyede 1.540 m’yi kullanarak, ses hızı ile bir ses sinyalinin dönüştürücüye geri dönmesi için geçen süre çarpılarak hesaplanır.

Ultrason, yumuşak doku ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiği için bize yararlı bilgiler verir. Bunlar genel olarak zayıflama, yansıma, saçılma ve kırılma olarak tanımlanmıştır.

Zayıflama, ultrason dalgasının dokudan geçerken giderek zayıflamasıdır. Şekil 3.10’da ultrason dalgasının zayıflaması görülmektedir.



Şekil 3.10: Ultrason dalgasının zayıflaması [31]

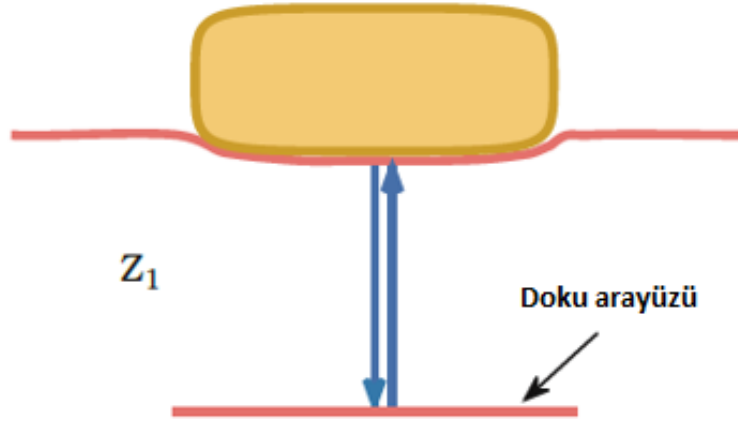
Zayıflama miktarı, başlangıçtaki ultrason dalgasının yoğunluğunun (I_1) nihai yoğunluğa (I_2) oranı olarak hesaplanır. Bir oran olduğu için genellikle desibel (dB) cinsinden ölçülür [31]

Zayıflama = $(10 \log I_1 / I_2)$ dB formülü ile hesaplanmaktadır.

Yansıma, bir ses dalgasının bir kısmının, eşit olmayan akustik empedansa sahip dokuların arayüzünden yeniden yönlendirilmesidir. Empedans farkı ne kadar büyük olursa, yansıma miktarı da o kadar büyük olur. Akustik empedans açısından homojen olan bir malzeme herhangi bir iç yankı oluşturmaz. Saf bir kist, yankısız bir yapının tipik bir örneğidir. Biyolojik dokuların çoğu, hem hücresel hem de görünür düzeyde değişen derecelerde homojen olmama özelliğine sahiptir. Bağ dokusu, kan damarları ve hücresel yapının tümü, karakteristik ultrasonografik modellerin oluşmasına yol açan akustik empedans uyumsuzlukları sağlar. Yansıma, ayna gibi pürüzsüz yüzeylerden yansıtıldığında speküler olarak kategorize edilir. Buna karşılık, dağınık yansıma, bir yüzey, gelen sesin dalga boyunda veya dalga boyundan daha küçük varyasyonlarla düzensiz olduğunda meydana gelir. Dağınık yansıma, ses dalgalarının saçılmasına ve gürültü oluşumuna neden olur [29].

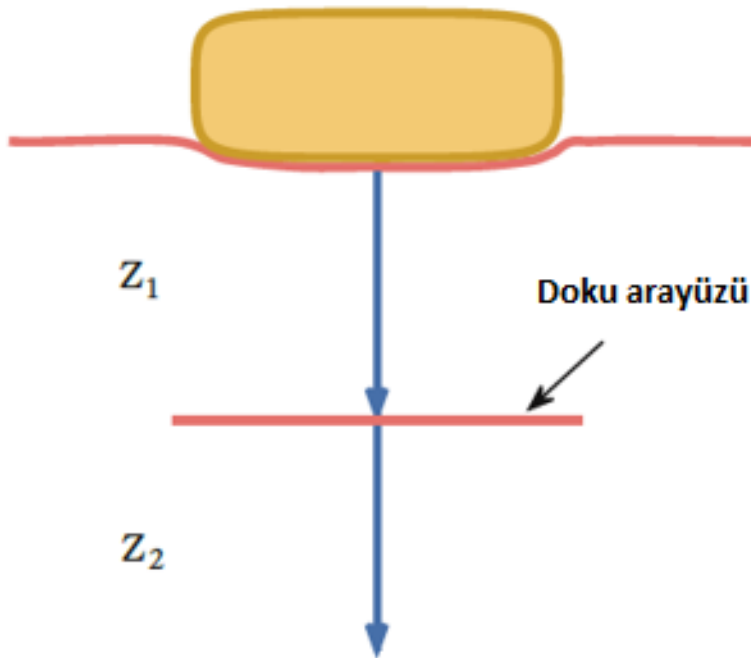
Şekil 3.11 – 3.13 arasında akustik empedansı farklı çeşitli yansıma örnekleri gösterilmiştir. Şekil 3.11’de çok büyük bir akustik empedans farkına sahip iki doku arasındaki toplam yansımada tüm enerji yansıtılır ve enerji ikinci dokuya iletilmez. Şekil 3.12’de iki doku aynı akustik empedansa sahiptir. Dolayısıyla, hiçbir enerji yansıtılmaz ve yankı da meydana gelmez. Bu yüzden arayüz ultrason görüntüsünde görülmez. Şekil 3.13’te ise iki doku arasında az miktarda empedans farkı vardır.

Enerjinin bir kısmı yansıtılır ve geri kalanı iletilir. Arayüz görüntüde görülebilir ancak oluşacak olan görüntü toplam yansıma durumundaki kadar güçlü değildir.

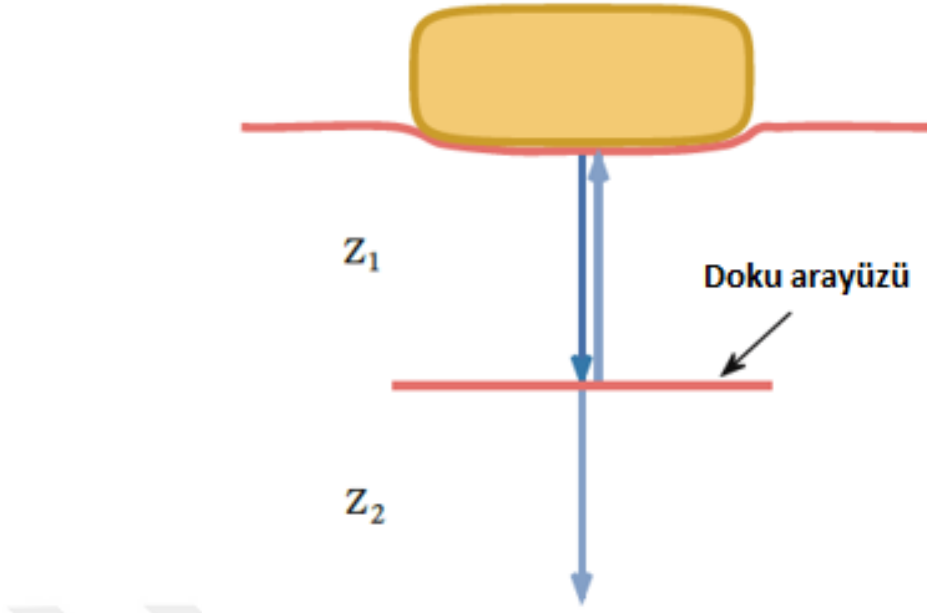


3.11: Yansıma örnekleri [31]

Şekil

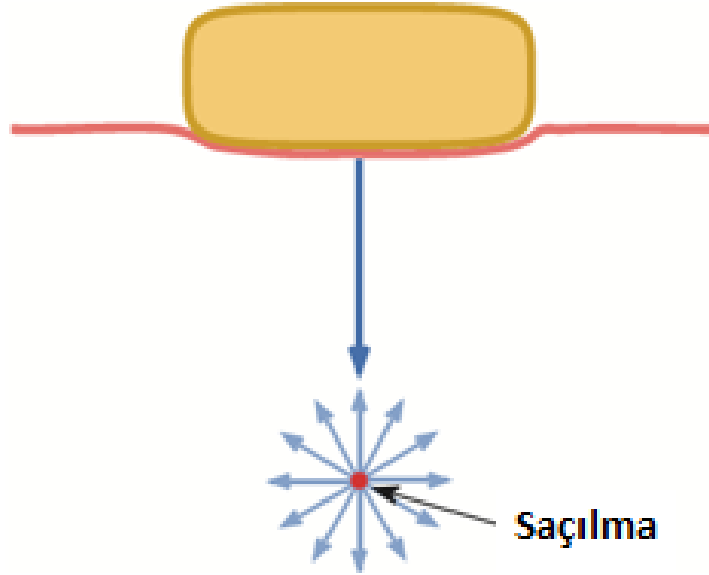


Şekil 3.12: Yansıma örnekleri [31]



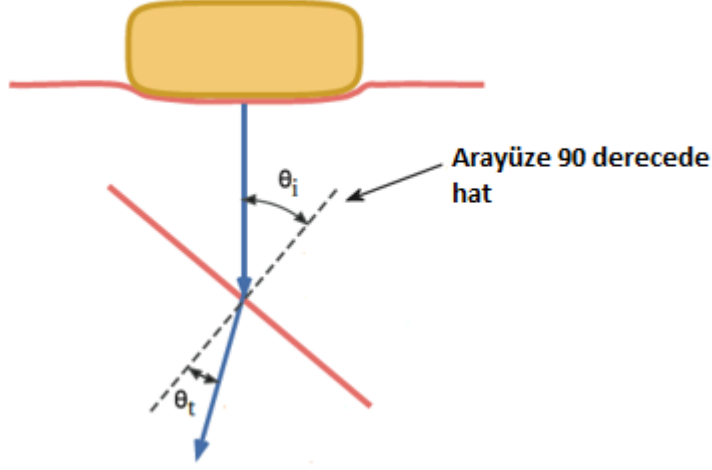
Şekil 3.13: Yansıma örnekleri [31]

Saçılma, ultrasonun kırmızı kan hücreleri ve kılcal damarlar gibi küçük yapılarla etkileşimidir. Saçılan enerji her yöne giderken, yansıma tek yönlüdür ayrıca saçılan enerji yansıyan enerjiye göre çok zayıftır. Bu sebeple görüntüde düşük ile orta seviye gri tonlar olarak görünürler. Şekil 3.14'te ultrasonda saçılma görülmektedir.



Şekil 3.14: Ultrasonda saçılma [31]

Ultrason, farklı ultrason yayılma hızlarına sahip dokular arasındaki bir arayüzden geçtiğinde kırılır [31]. Şekil 3.15'te ultrasonda kırılma görülmektedir.



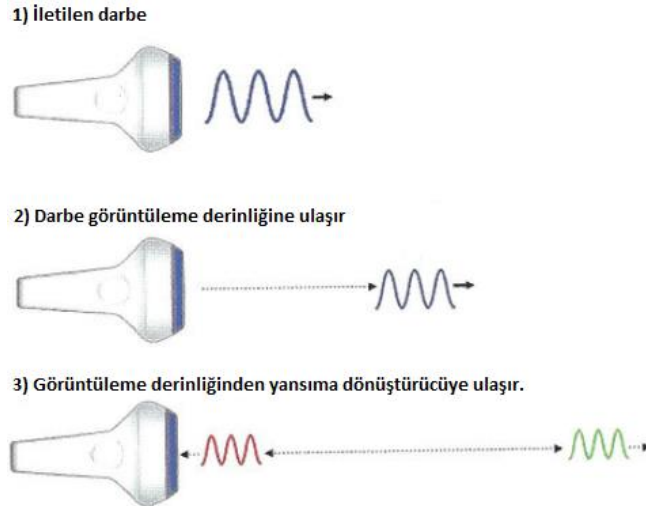
Şekil 3.15: Ultrasonda kırılma [31]

3.3 Ultrason Görüntüsünün Oluşturulması

Ultrasonda,

- makinenin probu, hastanın vücuduna kısa bir ultrason darbesi iletir,
- bu darbe, ultrason ışını adı verilen tanımlanmış bir yol boyunca hareket eder,
- ışın içindeki yapılar iletilen enerjinin bir kısmının yansıtılmasına ve dağılmasına neden olur,
- yansıtılan ve saçılan enerjinin bir kısmı, ışın boyunca algılandığı ve bir elektrik sinyaline dönüştürüldüğü proba geri döner ve görüntü oluşur. [31].

Şekil 3.16'da ultrasonda görüntü oluşumu prensibi anlatılmıştır.



Şekil 3.16: Ultrasonda görüntü oluşturma prensibi [32]

3.4 Tiroid Ultrasonun Tarihçesi

Tıpta sesin görsel uygulaması, tiroid hastalığının tanı ve tedavisinde devrim etkisi oluşturmuştur. Görüntü kalitesi ve ekipman mevcudiyetindeki gelişmelerle birlikte ultrasonun güvenliği, günümüzün endokrinologları ve endokrin cerrahları için tiroid ultrasonunun önemini artırmaktadır [33].

Tiroid yüzeysel yerleşimi, damarlı yapısı, boyutu ve ekojenitesi nedeniyle ultrason incelemesi için çok uygundur [29, 33]. Ek olarak, tiroid, büyük çoğunluğu iyi huylu olan çok yüksek bir nodüler hastalık sıklığına sahiptir. Tiroidin yapısal anormalliklerinin çoğu değerlendirme ve izlemeye ihtiyaç duyar, ancak müdahaleye ihtiyaç duymaz [29, 33]. Böylece tiroid, ultrasona en iyi uyum sağlayan ilk organlar arasında yer almıştır. Tiroid ultrasonunun ilk raporları 1960'ların sonlarında ortaya çıkmıştır. 1965 ile 1970 yılları arasında tiroid ultrasonuna özgü yayınlanmış yedi makale bulunmaktadır.

Son 5 yılda bu konuda 10.000'in üzerinde makale yayınlanmıştır. Tiroid ultrasonu, A modu taramada üretilen bir osiloskop üzerindeki şifreli sapmalardan zar zor tanınan B modu görüntülere, ardından başlangıçtaki düşük çözünürlüklü gri skaladan mevcut yüksek çözünürlüklü görüntülere kadar dramatik bir dönüşüm geçirmiştir. Harmonik görüntüleme, uzamsal bileşik görüntüleme, elastografi ve üç boyutlu rekonstrüksiyon dahil olmak üzere teknolojidaki son gelişmelerin tümü bu alanı daha da ileriye götürmüştür [33].

Yüksek çözünürlüklü tiroid ultrasonunun geliştirilmesi için ses akustüğü, veri işleme vb. alanlarında onlarca yıl çalışılması gerekmiştir. 1700'lerin başlarında, İtalyan biyolog Lazzaro Spallanzani, yarasaların tamamen karanlıkta gezinmek için yüksek frekanslı ses dalgalarını kullandıklarını göstermiştir [34].

Ses iletimi ile ilgili en eski deneylerden biri 1826'da Cenevre Gölü'nde Jean-Daniel Colladon tarafından yapılmıştır. Bir su altı zili kullanarak sesin sudaki iletim hızı belirlenmiştir [33]. 1800'lerde sesin dalga iletimi, yayılması, yansınması ve kırılması gibi özellikleri tanımlanmıştır. 1877'de Lord Rayleigh'in İngilizce incelemesi "Theory of Sound", uygulamalı ses incelemesinin temeli olmuştur. Açıklanan ilkeler, nesnelere tanımlama ve yerleştirmede yansıyan sesi kullanma bilimine öncülük etmiştir [33]. 1880'de Pierre ve Jacques Curie, bir kristale uygulanan bir elektrik akımının ses dalgaları oluşturacak bir titreşimle sonuçlanacağını ve bir kristale çarpan ses dalgalarının da bir elektrik voltajı üreteceğini belirleyerek piezoelektrik etkiyi

keşfetmişlerdir. Piezoelektrik dönüştürücüler, işitilebilir aralıkta sonik dalgalar ve insan işitme aralığının üzerinde ultrasonik dalgalar üretebilmektedir [29, 33, 34].

Bir sonar cihazının ilk patenti, Titanik gemisinin bir buzdağıyla çarpışmasının ardından sadece 1 ay sonra İngiliz meteorolog Lewis Richardson'a verilmiştir. İlk işlevsel sonar sistemi, 1915'te Kanadalı Reginald Fessenden tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır. Elektronik geliştikçe, Paul Langevin hidrofona adı verilen bir cihaz tasarlamıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman botlarını tespit etmek için mevcut olan ilk önlemlerden biri haline gelmiştir. Hidrofon, bugün hala ultrason ekipmanında kullanılan darbe-yankı sonarının temelidir [33, 34, 35].

2. Dünya Savaşı'nın sona ermesiyle birlikte, bilgisayarın gelişmesi ve transistörün icadı, tıbbi ultrasonun gelişimini ilerletmiştir [33, 34]. Ultrasonun ilk tıbbi uygulaması 1940'larda gerçekleşmiştir. Çok yüksek şiddetteki ses dalgalarının dokulara zarar verme özelliği olduğu gözlemlendikten sonra daha düşük şiddetteki ses dalgaları terapötik amaçlarla denemeye başlanmıştır. Romatoid artrit tedavisinde dokuyu hafifçe ısıtmak için odaklanmış ses dalgaları kullanılmış ve bazal ganglionları yok edip Parkinson hastalığını tedavi etmek için erken girişimlerde bulunulmuştur [29, 34].

Ultrasonun ilk tanınal uygulaması 1942'de gerçekleşmiştir. "Beynin Hiperfonografisi" başlıklı bir makalesinde Karl Theodore Dussic, ultrason kullanarak serebral ventriküllerin lokalizasyonunu bildirmiştir. Mevcut yansıtma tekniğinden farklı olarak, sistemi ses dalgalarının iletilmesine dayanmakta, ses kaynağı kafanın bir tarafına, alıcı diğer tarafına yerleştirilmektedir. Tespit edilen sinyalin orta hat yapılarının yerini gösterebildiği iddia edilen bir darbe iletilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları daha sonra ağırlıklı olarak artefakt olarak itibarını yitirmiş olsa da, bu çalışma ultrasonun teşhis yeteneklerine yönelik araştırmaları teşvik etmede önemli bir rol oynamıştır [29, 34].

Tanısal ultrason ile ilgili ilk çalışmalardan biri George Ludwig tarafından yapılmıştır. A-modlu ultrason kullanarak, asıl odak noktası, bir osiloskop ekranında yansıyan ses dalgaları olarak gösterilen safra taşlarını saptamak için ultrason kullanılmıştır. Canlı deneklerin kullanımı da dahil olmak üzere çeşitli dokular üzerinde yaptığı çalışma aracılığıyla, tanısal ultrasonun klinik faydası açıklanmıştır. İlk ultrason sisteminin sınırlı etkinliğine rağmen, Ludwig'in en önemli başarısı, hayvan yumuşak dokularında ses iletim hızını belirlemesidir. Ludwig ayrıca derin doku için bir ultrason dönüştürücünün optimum frekansının 1 ile 2,5 MHz arasında olduğunu belirlemiştir.

Memeli dokusunun ultrason özellikleri, Massachusetts Institute of Technology'den fizikçi Richard Bolt ve Massachusetts General Hospital'dan beyin cerrahı H. Thomas Ballantine, Jr. tarafından daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır [33, 34]. Erken ultrasonun çoğu bir iletim tekniği kullanmış, ancak 1950'lerin ortalarında bunun yerini bir yansıma tekniği almıştır. Tek bir boyutla sınırlı bilgi sağlayan A modu tarama, bir osiloskopta yansıtıcı yüzeylere olan mesafeyi gösteren sapmalar göstermiştir [33, 35]. A-mod ultrasonografi beyin tümörlerinin saptanması, beynin orta hat yapılarındaki kaymaların saptanması, gözdeki yabancı cisimlerin yerleşimi ve kopmuş retinaların saptanmasında kullanılmıştır [29, 33, 35]. Ultrasonun kanserin saptanmasında yardımcı olabileceğini ilk belirleyen John Julian Wild, midenin kanserli dokularının normal mide dokusundan daha ekojenik olduğu gözlemini bildirmiştir. John Reid daha sonra 15 MHz'lik bir ses kaynağı kullanarak 117 meme nodülü üzerinde çalışmış ve bunların boyutlarını %90 doğrulukla belirleyebildiğini bildirmiştir [29, 33, 35].

1950'lerin sonlarında, ilk iki boyutlu B modu tarayıcılar geliştirilmiştir. B modu tarayıcılar, iki boyutlu bir görüntü oluşturmak için sıralı A modu görüntülerin bir derlemesini görüntüler. Douglass Howry, Eylül 1954'te Life Magazine'in Tıp bölümünde de yer almış olan bir daldırma tankı B-modu ultrason sistemini geliştirmiştir [29, 33, 34]. Bunu birkaç ek daldırma tankı tarayıcı modeli takip etmiştir. Hepsi, tam taramayı göstermek için yeniden oluşturulmuş bir görüntü ile bir yay boyunca süpüren mekanik olarak tahrik edilen bir dönüştürücü kullanmıştır. [29, 33, 36] Devam eden geliştirme çalışmaları daha gelişmiş bir B modu cihazı olan "Pan tarayıcının" ortaya çıkmasına neden olmuş, ancak yine hantal bir su küveti kullanılmıştır. Daha sonraki gelişmeler arasında, konumla ilgili veri sağlamak için üniteye mekanik bir bağlantı gerektiren bir el tipi dönüştürücü ve daldırma ihtiyacını ortadan kaldırmak için su torbası bağlantı cihazları yer almıştır [33, 34]. 1964'e gelindiğinde, William Wright ve Ralph (Edward) Meyerdirk ile birlikte Joseph H. Holmes'un çalışması, dönüştürücünün hastanın vücuduyla doğrudan temas ettiği "bileşik temaslı" tarayıcının prototipinin ortaya çıkmasına yol açmıştır [33].

Tiroid görüntüleme için ultrason uygulaması 1960'ların sonunda başlamıştır. Temmuz 1967'de Fujimoto ve diğerleri su banyosu kullanan bir B-modu ultrason "tomogram" ile çalışılan 184 hasta hakkında verileri rapor etmiştir [29, 33, 37]. Yazarlar, bilinen tiroid disfonksiyonu olmayan hastalarda tiroid tarafından hiçbir iç eko oluşturulmadığını bildirmişlerdir. Anormal tiroid dokusu tarafından üretilen dört temel

modeli tanımlamışlardır. Tip 1 patern, yapı içinde ekoların fiilen yokluğu ve lezyondan geçen ses dalgalarının ihmal edilebilir düzeyde zayıflaması nedeniyle “kistik” olarak adlandırılmıştır. Tip 2, "seyrek lekeli" olarak etiketlenmiş ve önemli bir zayıflama olmadan yalnızca birkaç küçük yankı göstermiştir. Tip 3 paterni "kötü huylu" olarak kabul edilmiş ve güçlü iç yankılar ürettiği açıklanmıştır. Yankılar orta derecede parlak ve bunlara sinyalde belirgin bir zayıflama eşlik etmektedir. Tip 4'te dahili yankılar görünmemekte, ancak güçlü bir zayıflama oluşmaktadır. İncelenen hastalarda, (ağırlıklı olarak foliküler) kanserlerin %65'i tip 3 paternine sahiptir. Ne yazık ki, iyi huylu olan adenomların %25'i aynı zamanda tip 3 olmuştur. Ayrıca, papiller karsinomların %25'inin tip 2 paternine sahip olduğu bulunmuştur. Tiroid ultrasonunun ilk büyük yayını kötü huylu potansiyeli belirleme yeteneğini oluşturmaya çalışırken, vakaların büyük bir yüzdesinde sonuçlar nonspesifik olmuştur [29, 33].

Aralık 1971'de Manfred Blum, tiroid nodüllerinin bir dizi A-modlu ultrasonunu yayınlamıştır [29, 33, 38]. Ultrasonun solid nodülleri kistik nodüllerden ayırt etme yeteneğini ve ayrıca ultrasonun tiroid nodüllerinin boyutlarının ölçümündeki doğruluğunu göstermiştir. 1970'lerin başındaki ek yayınlar, hem A-mod hem de B-mod ultrasonun solid lezyonları kistik lezyonlardan ayırma kapasitesini daha da doğrulamış, ancak tutarlı bir şekilde ultrasonun, kötü huylu ve iyi huylu solid lezyonları kabul edilebilir bir doğrulukla ayırt edemediğini göstermiştir [29, 33, 39].

Gri tonlamalı ekranın ortaya çıkışı, görüntülenmesi ve yorumlanması çok daha kolay olan görüntülerle sonuçlanmıştır [29, 33, 40]. 1974 yılında Ernest Crocker “Tiroid Kötü Huylu Olma Riskinin Gri Ölçekli Ekografik Görünümü”nü yayınlamıştır [29, 33, 41]. 0,5 mm çözünürlüğe sahip 8 MHz'lik bir dönüştürücü kullanarak, gri tonlamalı bir ekranla bakıldığında tiroid kanserinin karakteristik özelliği olan "düşük genlikli, seyrek ve düzensiz ekoları" tanımlamıştır. Kanser özelliği olduğu belirlenen özellikler "hipoekoik ve heterojen" olarak kabul edilmiştir. İncelenen seksen hastanın kırkına ameliyat yapılmıştır. Teşhis edilen tiroid kanserlerinin altısı da tanımlanan (hipoekoik) özelliğe sahip çıkmıştır. Bu paterni gösteren iyi huylu lezyonların yüzdesi yayında bildirilmemiştir [29, 33].

1977'de Wallfish, biyopsi örneklerinin doğruluğunu artırmak için ince iğne aspirasyon biyopsisinin ultrasonla birleştirilmesini önermiştir [29, 33, 42]. Son çalışmalar, biyopsi iğnesinin yerleştirilmesine rehberlik etmek için ultrason kullanıldığında biyopsi doğruluğunun büyük ölçüde arttığını göstermeye devam etmiştir. Daha önce “tanısal

olmayan” biyopsileri olan çoğu hasta, ultrason kılavuzluğunda biyopsi yapıldığında yeterli bir numuneye sahip olduğu görülmüştür [29, 33, 43]. Ultrason kılavuzluğunda gerçekleştirilen ince iğne aspirasyonu, biyopsilerin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmasının yanı sıra tanısal olmayan ve yanlış negatif biyopsilerde %50'den fazla azalma sağlamıştır [29, 33, 44].

1980'lerde, kan damarlarındaki akışın saptanmasına izin veren Doppler ultrason geliştirilmiştir. Tiroid nodüllerindeki kan akışının Doppler paterni, kanser olasılığını değerlendirmede önemli bir role sahiptir. Doppler görüntüleme, Graves hastalığının artan kan akımı özelliğini de gösterebilmekte [29, 33, 45] ve özellikle hamile hastalarda veya amiodaron kaynaklı hipertiroidizmi olan hastalarda Graves hastalığı ile tiroiditi ayırt etmede yararlı olabilmektedir [29, 33, 46].

Son teknolojik gelişmeler damar içi sonografik kontrast maddeleri, üç boyutlu ultrason görüntüleme ve elastografiyi içermektedir. Damar içi sonografik kontrast maddeleri Avrupa'da mevcuttur, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde deneysel olarak kalmaktadır. Tüm ultrason kontrast maddeleri, hem ultrasonik dalgaları yansıtarak hem de daha yüksek sinyal gücünde yankılanarak ve gelen dalganın harmoniklerini üreterek işlev gören mikro kürelerden oluşmaktadır. Ultrason kontrast ajanları ağırlıklı olarak büyük kan damarlarını görselleştirmek için kullanılmakta ve karaciğer tümörleri ve metastazlarının yanı sıra periferik damarların görüntülenmesinde umut vaat etmektedir [29, 33, 47]. Rutin tiroid görüntülemede kontrast ajanların herhangi bir avantajını gösteren hiçbir çalışma yayınlanmamış olsa da, tiroid nodüllerinin başarılı lazer veya radyofrekans ablasyonunun değerlendirilmesinde kontrast ajanların veya B-akış görüntülemenin kullanılmasının yardımcı olabileceği değerlendirilmektedir [29, 33, 48].

Yeniden yapılandırılmış görüntülerin üç boyutlu gösterimi, BT taraması ve MR için uzun yıllardan beri mevcuttur ve pratik uygulamada gösterilmektedir. Üç boyutlu ultrason son zamanlarda fetal görüntüleme için popülerlik kazanmakta olsa da, tanısal ultrasondaki rolü belirsizliğini korumaktadır. Obstetrik ultrason, hedefin doğal bir sıvı arayüzü ile çevrili olması gibi büyük bir avantaja sahipken, üç boyutlu tiroid ultrasonu, tiroidi bitişik boyun dokularından ayıran benzer bir arayüzün olmaması nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Yakında meme biyopsilerinin gerçek zamanlı üç boyutlu görüntüleme ile daha kesin bir şekilde yönlendirileceği tahmin edilmektedir [29, 33, 49] ve zamanla tiroid biyopsisinin de benzer şekilde fayda sağlaması olası

görülmektedir. Ancak şu anda, üç boyutlu ultrason teknolojisinin tiroid görüntülemeye kanıtlanabilir bir rolü bulunmamaktadır.

Elastografi, bir nodülün sıkıştırılabilirliğinin dış basınç uygulanarak ultrason ile değerlendirildiği umut verici bir tekniktir. Meme nodüllerinde kötü huylu nodül tespiti için iyi bir tahmini değer gösteren çalışmalarla, tiroid görüntülemedeki rolüne ilişkin son araştırmalar umut verici olmuştur. Elastografinin tiroid nodülünün kanser olasılığını tahmin etmedeki rolünü değerlendirmek için ek prospektif çalışmalar devam etmektedir [29, 33].

Bir endokrinolog tarafından gerçekleştirilen gerçek zamanlı ultrasonun, bir radyoloji raporundan elde edilenden çok daha yararlı bilgiler sağladığının giderek daha fazla fark edilmesiyle, endokrinologlar tarafından yapılan ofis ultrasonu kabul görmüştür. Tiroid ultrasonuna özgü ilk eğitim kursu, 1998 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) tarafından gerçekleştirilmiştir. Dr. Jack Baskin'in yönetiminde, 53 endokrinologa tanısal ultrason ve ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması eğitimi verilmiştir. Yüzyılın başında 300 endokrinolog eğitilmiştir. 2002 yılında AACE tarafından kurulan Endokrin Üniversitesi, mezun olan tüm endokrin bursiyerlerine tiroid ultrasonu ve biyopsi eğitimi vermeye başlamıştır. 2006 yılı sonunda 2.000'den fazla endokrinolog AACE ultrason kursunu tamamlamıştır. 2007'de AACE ve Amerikan Ultrason Tıbbı Enstitüsü (AIUM), tiroid ultrasonunda sertifika ve akreditasyon için ortak bir çaba başlatmıştır [29].

Ultrasonun tiroid görüntüleme için ilk kez kullanılmasından bu yana geçen 35 yılda, görüntüleme teknolojisinde ve kalitesinde büyük bir gelişme olmuştur. A modundan B moduna gri tonlamalı görüntülere geçişe, görüntülerin netliği ve yorumlanabilirliğinde önemli gelişmeler eşlik etmiştir. Mevcut yüksek çözünürlüklü görüntüler, klinik önemi olan hemen hemen tüm lezyonları tanımlayabilmektedir. Ultrason özellikleri iyi huylu lezyonları tahmin edememekte, ancak düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar ve merkezi damarlanma gibi özellikler bir nodülü şüpheli kılmaktadır [29, 33, 35]. Ultrasonun, tüm vücut iyot taraması negatif veya saptanamayan tiroglobulini olan hastalarda tekrarlayan tiroid kanserinin saptanmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır [45 - 47, 49 - 51]. Kontrast maddelerinin kullanımı, doku harmonik görüntüleme, elastografi ve görüntülerin çok düzlemli rekonstrüksiyonu dahil olmak üzere son gelişmeler, ultrason görüntülerinin tanısal değerini daha da artıracaktır. Doppler akış analizinin kullanılması, kanser riskinin

belirlenmesi için öngörü değerini iyileştirebilir, ancak mevcut hiçbir ultrason tekniği, iyi huylu nodülleri kabul edilebilir bir doğruluk derecesi ile belirleme yeteneğine sahip değildir. İnce iğne aspirasyonu biyopsisine ultrason rehberliğinin hem tanısal verimi hem de doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir. Ultrasonun rutin klinik kullanımını genellikle endokrinologlar tarafından fizik muayenenin bir uzantısı olarak kabul edilmektedir. Yüksek kaliteli ultrason sistemleri artık bu teknolojiyi neredeyse tüm endokrin bakım sağlayıcıları için erişilebilir kılan fiyatlarla mevcuttur [35].

3.5 Tiroid Nodüllerinin Ultrason Özellikleri

Ultrason sadece tiroid bezindeki nodüllerin varlığını, yerini ve boyutunu saptamakla kalmaz, aynı zamanda bu nodüllerin görüntüleme özelliklerini de tanımlar [29, 33].

Kötü huylu olguları iyi huylu olanlardan ayırt etmek için tüm nodüllere biyopsi yapmak pratik bir yöntem olamayacağından yüksek riskli nodülleri diğerlerinden ayırt edebilecek güvenilir bir tarama testine ihtiyaç duyulmaktadır. Nodül boyutunun kötü huylu olarak düşünülmesinin önemli bir kriter olmadığı anlaşıldığından dominant nodülün örneklenmesi önerisi yerini sonografik olarak belli kriterleri taşıyan nodüllerin örneklenmesine bırakmıştır. Başlangıç biyopsisi iyi huylu olan nodüllerin tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada şüpheli ultrason bulguları olan nodüllerin tekrar biyopsilerinde %20'ye varan oranlarda kötü huylu olduğu tespit edilirken, sonografik bulguları da iyi huylu özellikler gösteren nodüllerde tekrar biyopsilerde kötü huylu olma oranları %1'in altında bulunmuştur [50, 51]. Bu sonuçlar nodülün örneklenme sorunları veya sitolojik değerlendirme hataları ile açıklanabilir. Ancak önemli olan mesaj şudur ki ultrason bulguları ile sitolojik sonuç arasında bir uyumsuzluk olduğunda biyopsi tekrar edilmelidir. Bu ayrımı önemlidir ve nodüler tiroid hastalıklarının sadece biyopsi sonucuna göre yönetilmesinin eksik olabileceğini gösterir. Tek başına sonografik kriterlere dayanarak güvenilir biçimde nodüllerin kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısını yapmak mümkün olmamakla birlikte sonografik kriterler dikkatle uygulandığında ayırıcı tanıya çok yardımcı olur [52].

Kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısında kullanılan sonografik özellikler şunlardır:

Eko Yapısı: Nodüllerin ekosu çevre normal tiroid dokusu referans alınarak belirlenir. Ekosu çevre doku ekosundan düşük olan nodüllere hipoekoik, yüksek olan nodüllere hiperekoik (ekojenik), ekosu tiroid dokusu ile benzer olan nodüllere ise izoekoik nodül denir. Kötü huylu nodüllerin çok büyük bir kısmı hipoekoiktir [52, 53]. Bu özellik ayırıcı tanıda çok işe yaramaz, çünkü iyi huylu nodüllerin de çok büyük bir kısmı

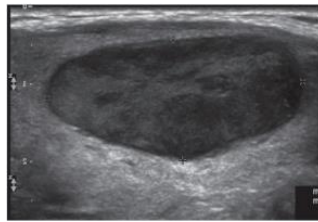
hipoekoiktir. Yüksek duyarlılığına karşın bu kriterin özgüllüğü düşüktür. Ancak hipoekoik nodülleri de kendi içinde eko düzeyine göre ayrıca gruplandırmak mümkündür ve ayırıcı tanıya katkı sağlar. Ekosu daha düşük olan nodüllerde kötü huylu olma olasılığı daha yüksektir [52, 54]. Özellikle ekosu kas ekosu kadar düşük olan belirgin hipoekoik nodüller kötü huylu olma yönünden daha risklidir [52].

Öte yandan hiperekoik nodüllerde kötü huylu olma olasılığı oldukça düşüktür. Özellikle tiroidit zeminindeki düzgün sınırlı nodüllerde kötü huylu olma olasılığı ihmal edilebilecek kadar azdır [52, 54]. Bu nedenle bu tip nodüllerin klinik önemleri düşüktür ve rutin olarak biyopsi ile ileri tetkikleri önerilmez [52].

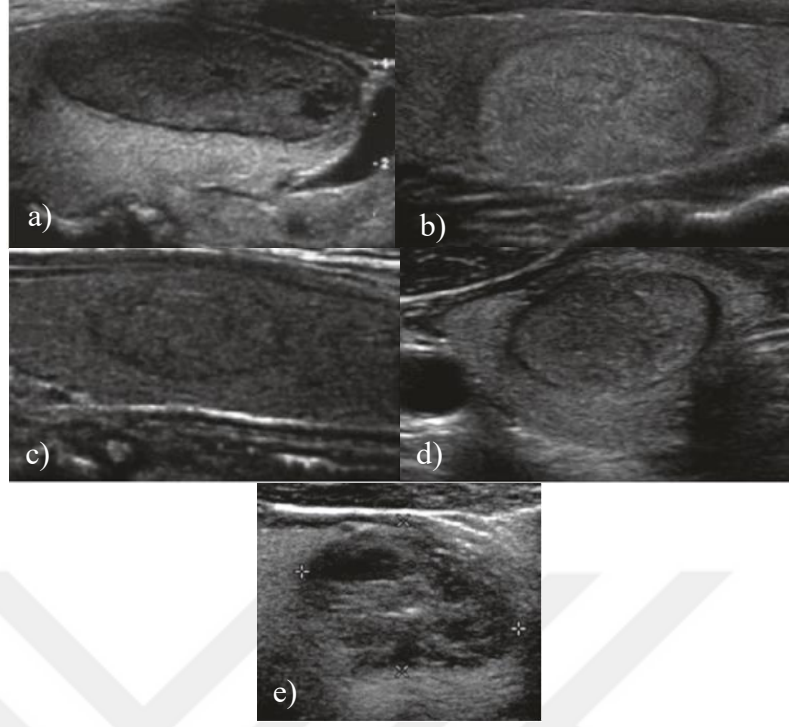
İzoekoik nodüller ile ilgili öneriler ise daha belirsizdir. Solid izoekoik nodüllerde kötü huylu olma oranları %8,8 olarak bildirilmiş olsa da sadece izoekoik yapı kötü huylu olma açısından ayırt edici bir özellik olarak kabul edilemez [52, 55]. Bu nedenle izoekoik nodüllere yaklaşımda diğer sonografik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır [52].

Pek çok nodülün değişen ekojenite bölgeleri vardır ve baskın ekojenite (örn. ağırlıklı olarak hipoekoik) veya baskın bir özellik olmadığında ekojenite açısından heterojen olarak tanımlanabilir [33]. Kısmen kistik olan nodüller göz önüne alındığında, nodülün ekojenitesini tanımlamak için solid parçanın ekojenitesi kullanılmalıdır ve kistik bileşenler yankısız olarak kabul edilir, yani ekolardan yoksundur [33, 56].

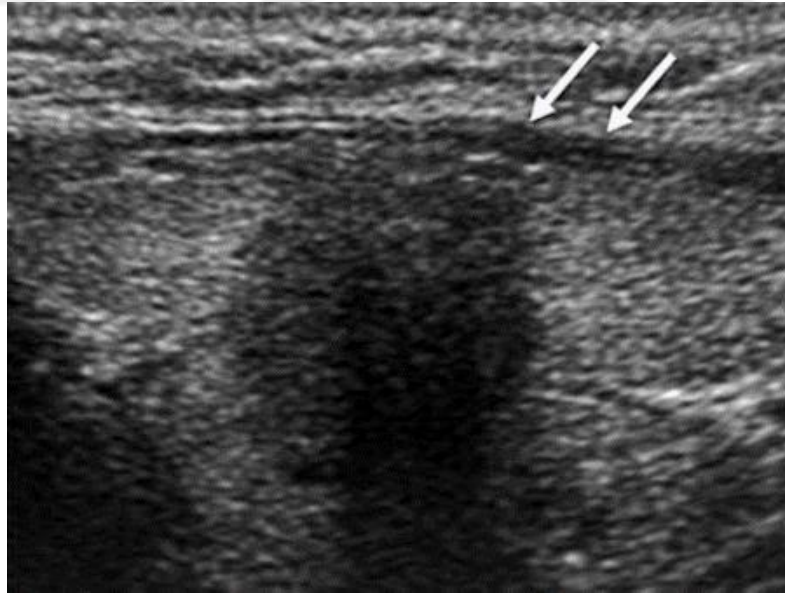
Şekil 3.17’de hipoekoik solid nodül, Şekil 3.18’de nodüllerin ekojenite örnekleri, Şekil 3.19’da belirgin hipoekojenite, Şekil 3.20’de hipoekoik, halosuz, içerisinde punktat kalsifikasyon odakları izlenen solid bir nodül ve Şekil 3.21’de genel ekosu düşük ve heterojen tiroid parankimi içinde düzgün sınırlı hiperekoik solid bir nodül görülmektedir.



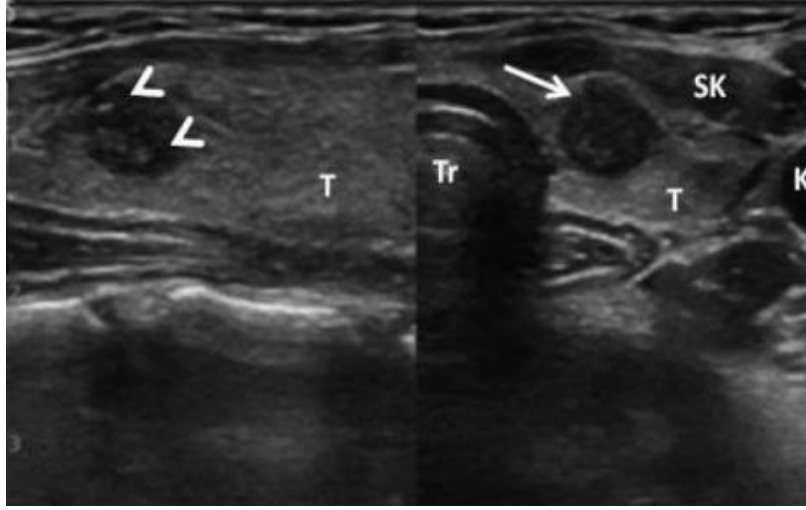
Şekil 3.17: Hipoekoik solid nodül [29]



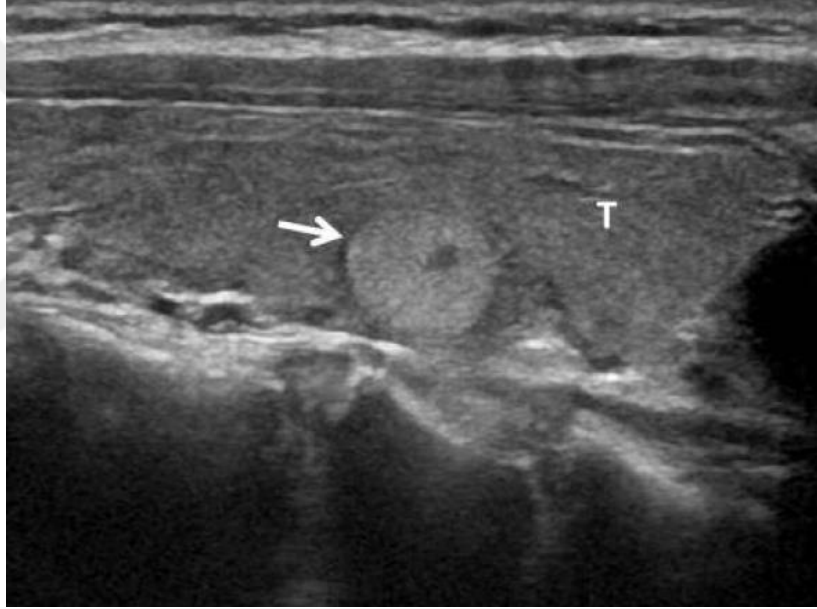
Şekil 3.18: Nodüllerin ekojenite örnekleri. a) Hipoekoik nodül, b) Hiperekoik nodül, c) İzoekoik nodül d) Hiperekoik ve hipoekoik solid kısımlara sahip heterojen solid nodül e) Solid bileşenin parankimle izoekoik olduğu karışık bir kistik ve solid nodül [33]



Şekil 3.19: Belirgin hipoekojenite [33]



Şekil 3.20: Hipoekoik, halosuz, içerisinde punktat kalsifikasyon odakları (ok başları) izlenen solid nodül (ok) [52]



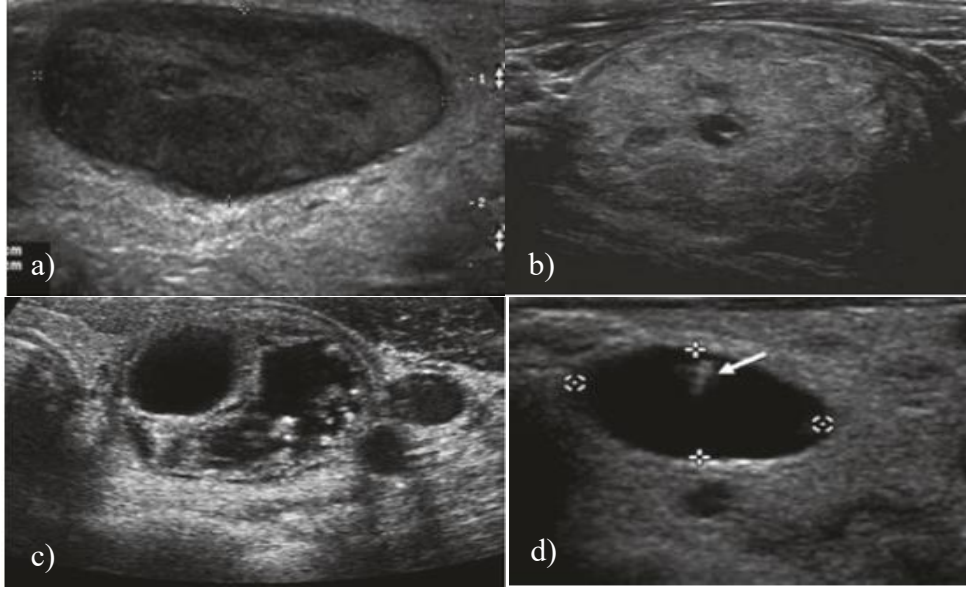
Şekil 3.21: Genel ekosu düşük ve heterojen tiroid parankimi içinde düzgün sınırlı hiperekoik solid nodül (ok) [52]

İnternal Yapı: Nodül bileşimi, bir nodüldeki katı ve sıvının miktarını veya oranını tanımlar [33]. Kistik komponenti %10'dan daha az olan nodüllere solid, kistik komponenti %90'dan daha fazla olan nodüllere ise kistik nodül denir [52]. Ağırlıklı olarak solid, yumuşak doku bileşenlerinin nodülün hacminin en az %50'sini veya daha fazlasını oluşturduğu anlamına gelir, ağırlıklı olarak kistik, yumuşak doku bileşenlerinin nodül hacminin %50'sinden daha azını oluşturduğu anlamına gelir ve tamamen kistik, kayda değer katı bileşen içermeyen sıvı dolu nodül olduğu anlamına gelmektedir [33].

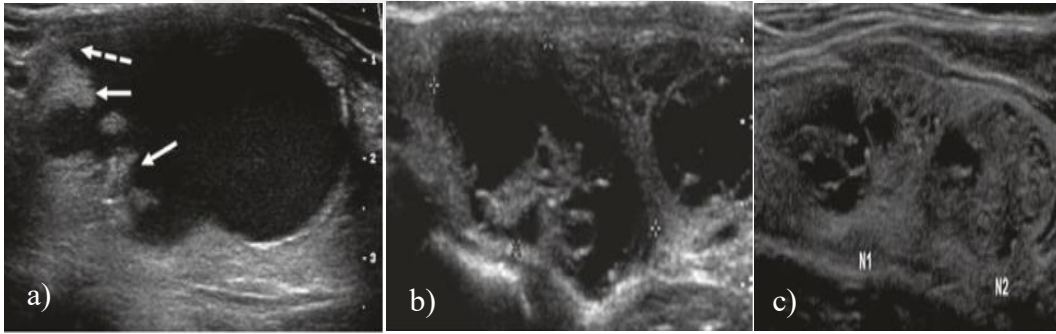
Solid nodüllerde kötü huylu olma oranları tahmin edilebileceği gibi daha yüksek olmakla birlikte solid/kistik yapı kötü huylu ayırıcı tanısında tek başına güvenilir değildir. Tüm kötü huylu nodüllerin yaklaşık %88'i tümüyle solid yapıdadır veya %5'den daha az kistik komponente sahiptir [33, 52, 57].

Bununla birlikte, iyi huylu nodüllerin sayısı kötü huylu olanlardan daha fazla olduğu için, bu özellik izole bir özellik olarak kötü huylu için nispeten düşük bir özgüllük taşır. Solid bir nodülün kötü huylu olma ihtimalinin %15-27 olduğu tahmin edilmektedir [2, 33]. Bir nodülde bulunan kistik değişikliğin derecesinin bildirilmesinde bir miktar sübjektiflik olsa da, katı nodül tutarlılığının bildirilmesi için gözlemciler arası anlaşmanın oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir [33, 58, 59, 60]. Baskın olarak kistik nodüllerin sadece % 6.1'i kötü huylu olmak üzere, kanserlerin ağırlıklı olarak kistik bir görünüme sahip olması nadirdir [33, 57]. Kötü huylu olma riski açısından kısmen kistik bir nodülün değerlendirilmesi, solid bileşenin analizine odaklanmalıdır. Bir kötü huylu nodül ile ilgili özellikler, hipoekoik ve lobüle, düzensiz bir sınırı olan ve/veya kalsifikasyonlar içeren bir lezyon içi katı bileşeni içerir [33]. Ek olarak, solid bileşen eksantrik olarak (periferal olarak) kısmen kistik bir nodül içinde yer alıyorsa ve solid bileşenin kenarı nodül duvarı ile keskin bir açı yapıyorsa, kötü huylu olma riski de artar. Tersine, solid bileşen izoekoik ise, nodülün içinde merkezi olarak konumlanmışsa veya eşmerkezli olarak dağılmışsa, nodül duvarı ile keskin bir açısı yoksa veya düzgün bir kenara sahipse, nodül muhtemelen iyi huyludur [33, 61]. Kistik nodüllere biyopsi yapılır ve kistik komponent aspire edilirse bu nodüllerin sonografik özellikleri kötü huylu nodülleri çok taklit edebilir. Önceki biyopsinin yanılığa neden olmaması için hastaların eski sonografik incelemeleri gözden geçirilmelidir [52].

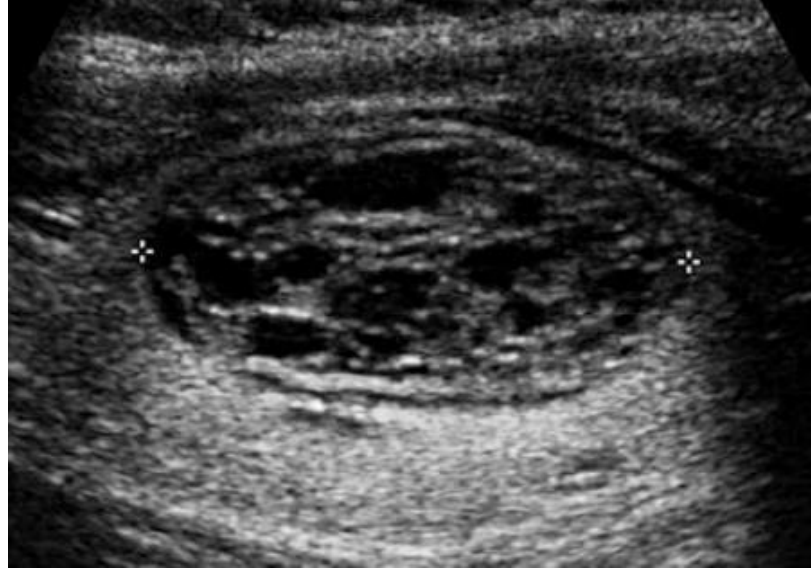
İçerisinde çok yaygın küçük kistik alanlar içeren nodüllere süngerimsi (spongiform) nodül denir. Bu nodüllerin hemen tümü iyi huylu olduğundan eşlik eden patolojik lenfadenopati gibi başka bulgular yoksa süngerimsi nodüllerin boyutu ne olursa olsun sadece izlenmesi yeterli olabilir [52]. Şekil 3.22 ve Şekil 3.23'te nodülün internal yapısından örnekler, Şekil 3.24'te spongiform nodül ve Şekil 3.25'te nodüldeki kistik ve solid komponentler görülmektedir.



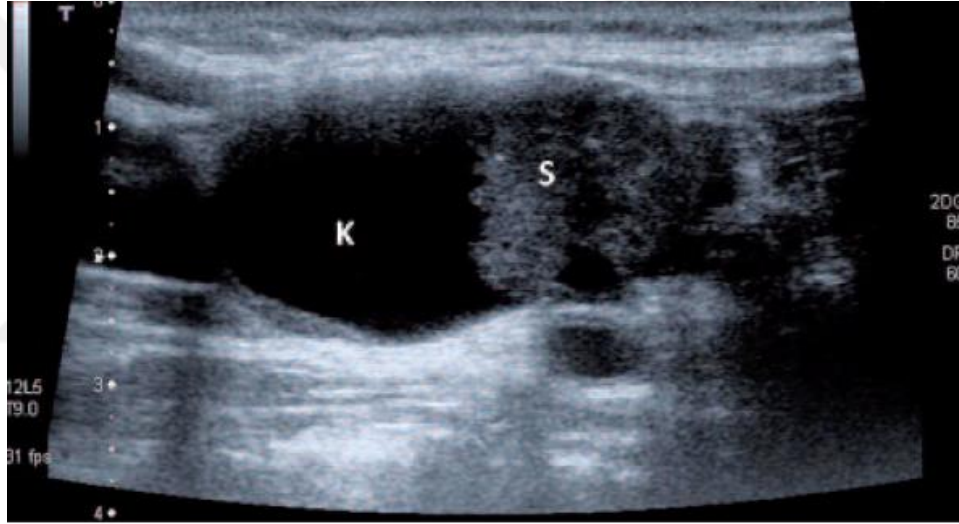
Şekil 3.22: Nodülün internal yapısından örnekler. a) Tamamen katı bir nodül, b) Dağınık kistik boşluklara sahip ağırlıklı olarak katı bir nodül c) Ağırlıklı olarak kistik bir nodül d) Tamamen kistik bir nodül [33]



Şekil 3.23: Nodülün internal yapısından örnekler. a) Ağırlıklı olarak kistik nodülün yumuşak doku bileşeni (düz oklar) eksantrik ve nodülerdir ve nodülün duvarı ile keskin bir açı oluşturur, b) Kistik nodüllerin solid bileşeni parankim ile izoekoiktir, düz kenarları ve spongiform görünümü vardır, tipik bir iyi huylu kistik nodül, c) İki bitişik nodül (N1 ve N2 olarak etiketlenmiştir), iyi huylu hiperplastik nodüller için tipik olan merkezi, eşmerkezli ve düzgün kenarlı bir [33]

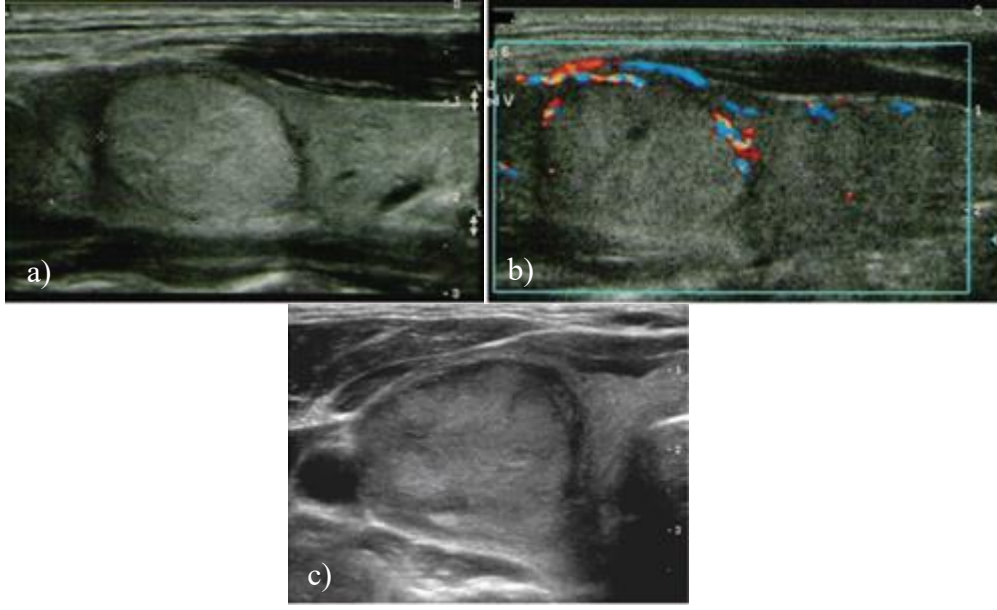


Şekil 3.24: Spongiform nodül [33]



Şekil 3.25: (K) Kistik komponent, (S) solid komponent [52]

Halo: Halo nodülü kısmen veya tamamen çevreleyen, nodül veya beze göre daha az ekojen bir halka olarak tanımlanır. İnflamasyon ve ödem halo oluşumuna neden olan durumlar arasında sayılmaktadır. Kötü huylu olma ile en sık ilişkilendirilen sonografik halo özelliği kalın düzensiz halodur. Halo çevresinde sınırların silik olması ve tamamlanmamış halo da kötü huylu olma ile ilişkili sonografik bulgular arasında tanımlanmış olmakla birlikte bu iki özellik ayırıcı tanıda pek anlamlı sayılmaz [52]. Şekil 3.26'da çeşitli halo örnekleri görülmektedir.

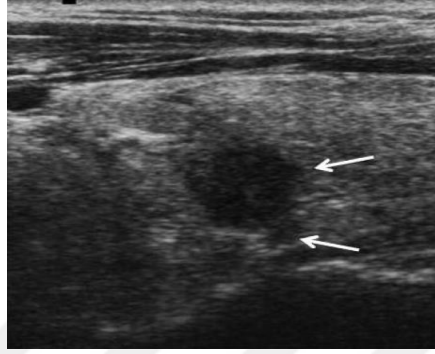


Şekil 3.26: Halo örnekleri. a) İnce düzenli halo ile izoekoik nodülün gri tonlamalı görüntüsü, b) Aynı nodülün renkli akımlı Doppler görüntüsü, periferik vaskülariteye karşılık gelen haloyu gösterir, c) Katı izo-ila hiperekoik çevreleyen kalın ve düzensiz halo [28]

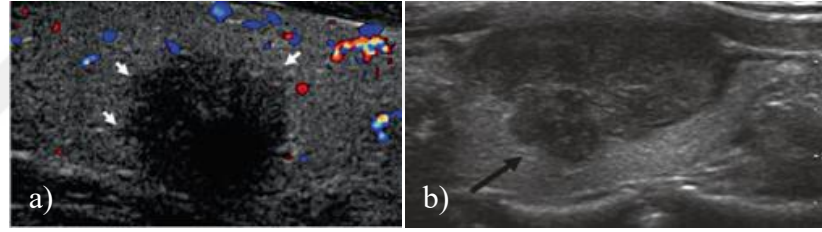
Kenar Keskinliğinin Azalması/Kenar Düzensizliği: Yüksek frekanslı, yüksek çözünürlüklü dönüştürücülerle gerçekleştirilen sonografi, tiroid nodüllerinin çevre doku ile arayüzünün ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Bir nodülün sınırı, nodül ve tiroid dokusu arasındaki ekojenite farkı nedeniyle tanımlanabilir. Tiroid dokusu normal homojen hiperekoik bir görünüme sahipse, hipoekoik bir nodül kolayca tanımlanır ancak Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi doku heterojen ise hipoekoik bir nodülün saptanması daha zor olabilir. Bazı sınır özellikleri tiroid nodülünün kötü huylu olması ile ilişkilendirilmiştir. Komşu dokuya yayılan, dikenli ve/veya pürüzlü kenarlar ve ayrıca lobüler sınırlar, kapsüllenmemiş, invaziv tiroid kanseri ile ilgilidir. Bununla birlikte, komşu dokuya yayılan sınırların belirsiz sınırlardan ayrılması önemlidir. Çünkü birçok küçük hiperplastik nodül, nodül ile komşu normal doku arasındaki arayüzde yetersiz tanımlanmış veya belirsiz kenarlara sahip olacaktır. Ancak bunlar komşu dokuya yayılan değildir ve kötü huylu bir bulgu olarak kabul edilmez [33].

Literatürde kenar tomurcuklanması veya mikrolobülasyon olarak da tanımlanan kenar düzensizliği en güvenilir kötü huylu olma kriterlerinden birisidir. Güvenilir bir kriter olmakla birlikte kötü huylu nodüllerin ancak yaklaşık 1/5'inde bu bulgu izlenebilmektedir. Kenar keskinliğinin azalması hem iyi huylu hem de kötü huylu nodüllerde izlenebilen bir bulgudur ve ayırıcı tanıda daha az güvenilirdir. Her iki

sonografik bulgu da tümörün komşu dokuya yayılan kenarlı olduğunu düşündürür. Bu nedenle histopatolojik olarak tümör boyutu sonografik boyuttan anlamlı şekilde büyük olabilir. Komşu dokuya yayılan kenarlı tümörler daha agresif seyir gösterebildiği gibi daha sık lenfatik metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle kenar düzensizliği olan nodüller daha erken örneklenmelidir [52]. Şekil 3.27’de belirgin kenar düzensizliği ve tomurcuklanma örneği görülürken, Şekil 3.28’de kenar düzensizliği örnekleri görülmektedir.



Şekil 3.27: Belirgin kenar düzensizliği ve tomurcuklanma (oklar) [52]



Şekil 3.28: Kenar düzensizliği örnekleri. a) Bitişik parankim içine uzanan pürüzlü ve dikenli kenarlara (oklar) sahip hipoekoik solid nodül, b) Loblu kenarlı hipoekoik solid nodül (ok) [33]

Kalsifikasyonlar: Kalsifikasyonlar nodüllerin %30'una kadar mevcut olabilir ve farklı kategorilere ayrılabilir [29, 33]. Mikrokalsifikasyonlar küçük, punktat ekojenik odaklar olarak görünür, 1 mm'den küçüktür ve tiroid kanseri için duyarlı olmaktan çok spesifiktir (bazı çalışmalarda %96'ya kadar) [29, 33, 62]. Psammoma cisimciklerinin agregatlarını temsil ettiği düşünülen mikrokalsifikasyonlar, papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %40'ında ve çok daha az yaygın olarak iyi huylu nodüllerde ve Hashimoto tiroiditinde bulunur [29, 33, 62]. Mikrokalsifikasyonların çok küçük boyutları nedeniyle, daha büyük veya makrokalsifikasyonlardan farklı olarak, distal akustik gölgelenmeye neden olacak şekilde ultrason ışınını yeterince yansıtmazlar. En yaygın olarak, tiroid nodüllerindeki diğer neoplastik olmayan ve gölgelenmeyen ekoik odaklardan ayırt edilmesine yardımcı olan tamamen katı kıvam, hipoekojenite

(genellikle belirgin) ve komşu dokuya yayılan sınırlar gibi diğer kötü huylu özelliklere sahip nodüllerde görülürler [33].

Mikrokalsifikasyon, tüm ultrason kriterleri içerisinde tek başına en güvenilir kriter olarak kabul görmüştür. Öyle ki 40 yaşından küçük hastalarda soliter nodülde mikrokalsifikasyon için doğrudan cerrahi tedavi önerenler bulunmaktadır. Aslında mikrokalsifikasyon tiroid kanserinde görülebildiği gibi multinodüler guatrda, soliter nodüler guatrda veya folliküler adenomlarda da görülebilir. Bu bulgunun özgüllüğü yüksek (%80-95) olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür (%59) [52, 53]. Pek çok çalışmada tek başına en güvenilir kriter olarak yer almakla birlikte sonografik olarak değerlendirilmesi en çok tecrübe gerektiren kriterlerden birisidir. Özellikle mikrokistik nodüllerde izlenen reverberasyon artefaktları mikrokalsifikasyonu çok taklit edebilir. En tecrübeli gözler bile mikrokalsifikasyon konusunda yanılabılır. Bu nedenle en iyisi mikrokalsifikasyon şüphesi olan nodüllerin biyopsi ile incelenmesidir [52].

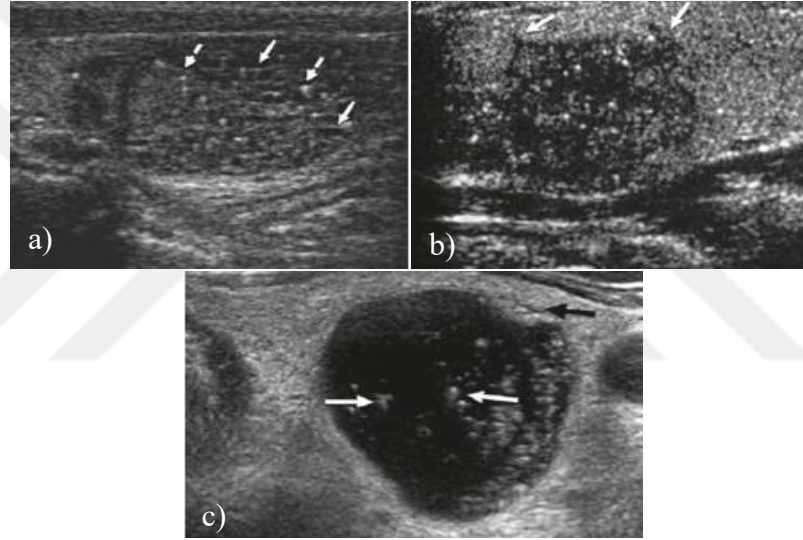
Kaba veya yoğun kalsifikasyonlar 2 mm'den büyüktür ve posterior akustik gölgelenmeye neden olur. İyi huylu veya kötü huylu nodüllerde meydana gelen bu distrofik kalsifikasyonlar, fibroz ve doku dejenerasyonu ve nekroz alanlarında bulunur. Bununla birlikte, mikrokalsifikasyonlarla ilişkili veya hipoeoik bir nodülün merkezinde ortaya çıkan kaba kalsifikasyonlar kötü huylu olma için endişe verici olabilir [29, 33, 63, 64]. Kaba kalsifikasyon 45 yaş üstünde daha sık karşılaşılan, en sık hemoraji ve dejeneratif değişiklikleri işaret eden bir bulgudur. Bu bulgu hem iyi huylu hem de kötü huylu nodüllerde izlenebilir. Kaba kalsifikasyonlar arkalarında akustik gölgelenme oluşturduklarından nodülün sonografik özelliklerini değerlendirmek mümkün olmayabilir [52].

Kalsifikasyonlar ince ve düzenli olup, bir nodülün çevresi boyunca da meydana gelebilir ve genellikle "yumurta kabuğu" kalsifikasyonu olarak adlandırılır. Yaygın olarak iyi huylu olmakla birlikte az da olsa kötü huylu olma olasılığı vardır [34, 62].

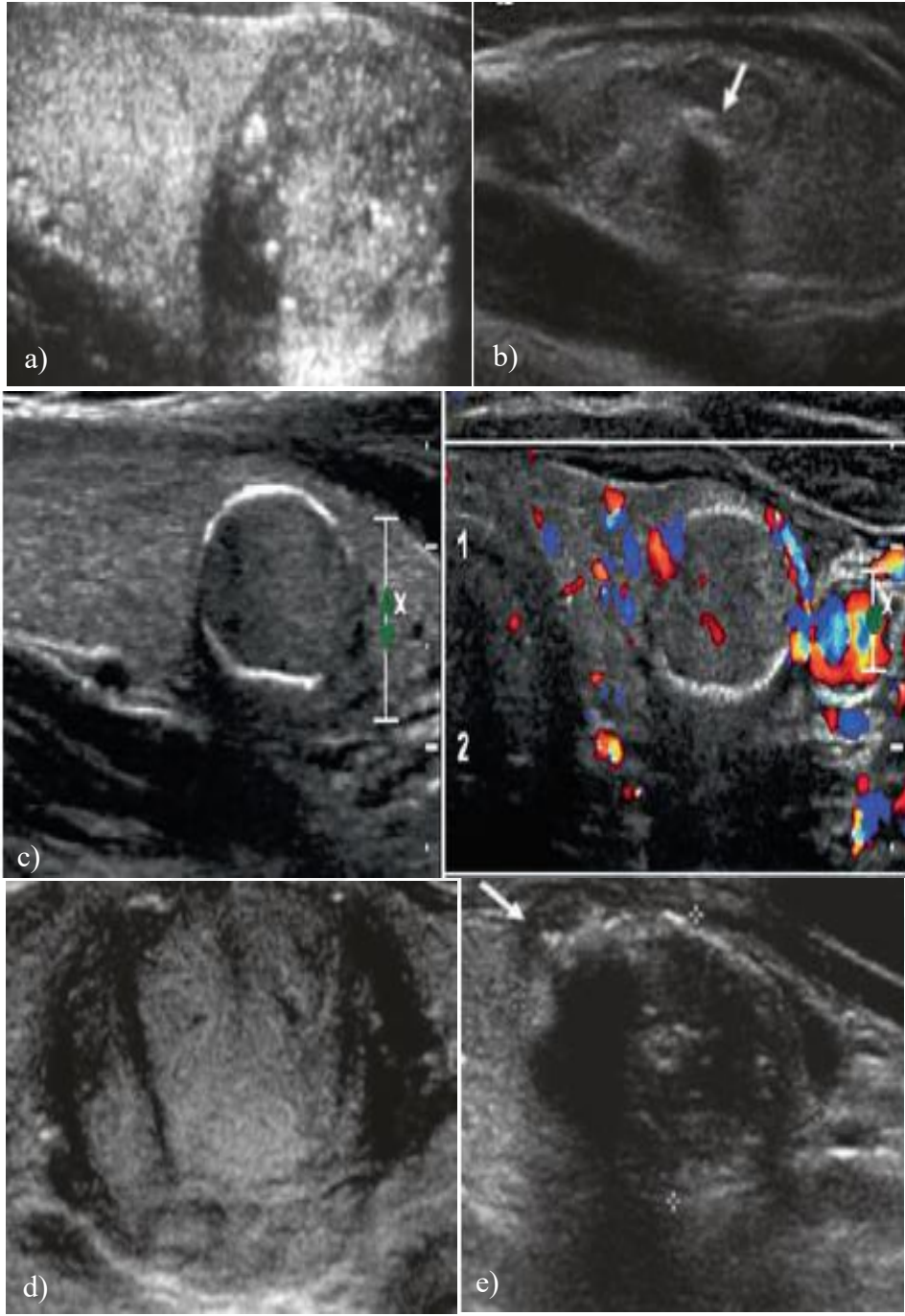
Çevresel kalsifikasyon tamamlanmış veya tamamlanmamış olabilir. Tamamlanmış kalsifikasyonda nodül iç ekosunu değerlendirmek mümkün olmadığı gibi bu nodüllere ince iğne aspirasyonu biyopsisi yapmak da neredeyse imkansızdır. Çevresel kalsifikasyon tamamlanmamış ise yer yer nodül iç ekosunu değerlendirmek mümkün olabileceği gibi kalsifikasyon içermeyen boşluklardan nodüle girişim yapmak da mümkündür. Çevresel kalsifikasyon (eggshell like) eskiden ultrason literatüründe tümüyle iyi huylu bir kriter olarak bildirilmektedir. Ancak çevresel kalsifiye nodüller

ile ilgili çalışmalarda bu nodüllerde de kötü huylu olma olasılığı görülebileceği hatta bu oranların hiç de düşük olmadığı bildirilmektedir [52, 65]. Çevresel kalsifiye nodüller için tamamlanmamış çevresel kalsifikasyon, kalın kalsifikasyon (30,5 mm), izlenebilen iç ekonun düşük olması ve hipoekoik halo kötü huylu olma lehine sayılan bulgular arasındadır [52].

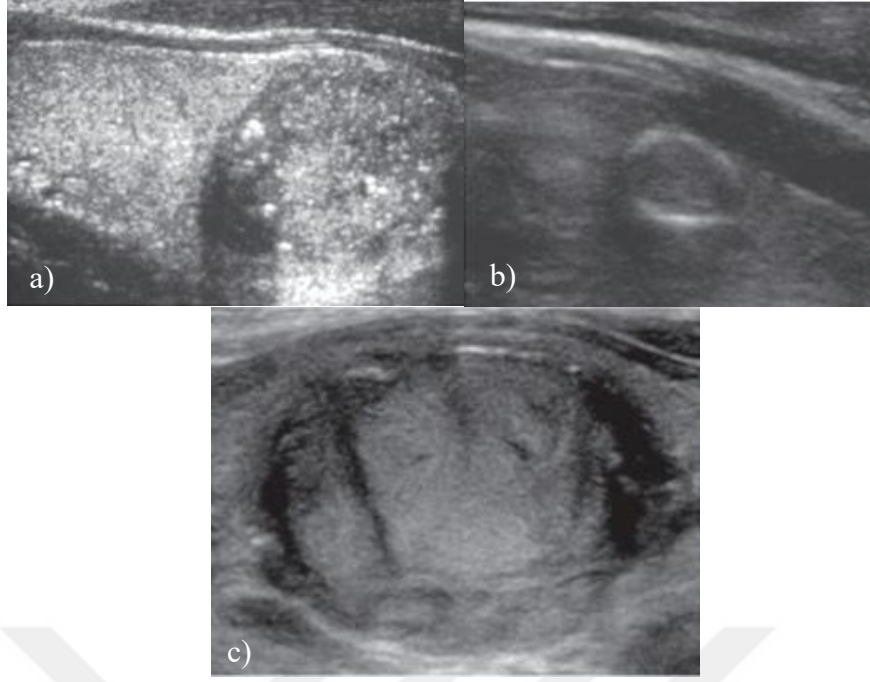
Bir diğer kaba kalsifikasyon tipi ise intranodüler kaba kalsifikasyondur. İleri yaş grubunda bu bulgu sıklıkla iyi huylu nodüllerde izlenir. Ancak özellikle medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısında kaba kalsifikasyon izlenebileceğinden bu nodüllerin örneklenmesi veya olguların serum kalsitonin düzeylerinin kontrolü daha güvenilir olacaktır [52, 66]. Şekil 3.29'da ekojenik odaklar, Şekil 3.30'da makrokalsifikasyonlar, Şekil 3.31'de kalsifikasyon örnekleri görülmektedir.



Şekil 3.29: Ekojenik odaklar. a) Bu nodülde iki tip ekojenik odak görülmektedir. Bazıları kısa ve doğrusaldır ve kuyruklu yıldız artefaktı (kesikli oklar) içerirken, diğerleri bu süngerimsi nodüldeki küçük iç kistik boşlukların arka duvarından ses yansısıyla ilgili daha uzun ve doğrusaldır (düz oklar), b) Noktalı ekojenik odaklar olarak görünen mikrokalsifikasyonlara sahiptir (oklar). Boşlukların arka duvarından ses yansısıyla ilgili daha uzun ve doğrusaldır (düz oklar), c) Neredeyse tamamı kistik olan bu nodül, kolloidden gelen sesin yankılanması nedeniyle paralel doğrusal ekoların ters üçgenleri olarak görünen çoklu kuyruklu yıldız artefaktlarını (beyaz oklar) gösterir. Düz kenarlı bir izoekoik katı bileşen anterior olarak görülmektedir (siyah ok) [33]



Şekil 3.30: Makrokalsifikasyonlar. a) Hem mikro hem de makro kalsifikasyon içeren hypoekoik katı nodül, b) Merkezi bir lineer kalsifikasyon (ok), c) Merkezi akışın yanı sıra "yumurta kabuğu" kalsifikasyonunun pürüzsüz bir periferik kenarı, d) Çevreleyen tiroide lokalize invazyona karşılık gelen anterior kalsifiye sınırın kesintiye uğraması, e) Hypoekoik yumuşak dokunun mikrokalsifikasyon ile periferik kalsifikasyon kenarının ötesine uzanması [33]



Şekil 3.31: Kalsifikasyon örnekleri a) Düzensiz kenar boşlukları ve mikro ile makrokalsifikasyonlar, b) Yumurta kabuğu kalsifikasyonları, c) Papiller tiroid kanserinin foliküler bir varyantında kesikli kenar kalsifikasyonu [29]

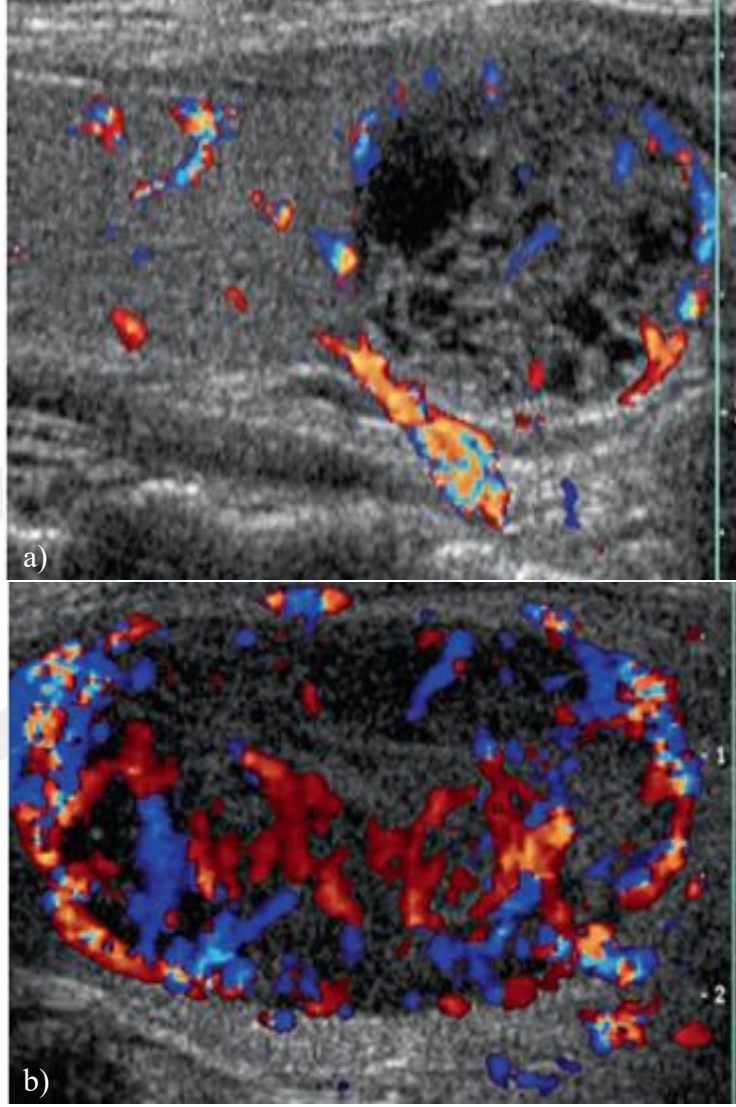
Kanlanma Paterni: Bir tiroid nodülünün damarlanması, renkli akış doppler (RAD) görüntüleme ile belirlenir. Hareket eden kanın neden olduğu yansıyan ultrason ışığında tespit edilen doppler frekans kaymasına dayalı olarak, RAD görüntüleme, kan akışının hızını ölçmenin yanı sıra hangi bölgelerde vasküler akış olduğunu gösterebilir [33].

Tiroidin yüksek kaliteli RAD görüntülemesi, küçük boyutlu damarları ve tiroid içindeki düşük akış hızını algılamaya duyarlı ultrason üniteleri ve görüntüleme ayarları gerektirir [33].

Nodül değerlendirmesinde RAD'den daha duyarlı olan power doppler (PD) görüntüleme de uygulanmıştır. Power doppler, küçük damarlardaki akışa karşı daha duyarlıdır, ultrason ışınının geliş açısından göreceli olarak bağımsızdır ve arka plan gürültüsünden daha az etkilenir [33, 67].

Doppler incelemede nodülde kanlanma izlenmemesine Tip-I kanlanma (avasküler), nodülde çevresel kanlanma izlenmesine Tip-II kanlanma, nodül içi kanlanma artışına ise Tip-III kanlanma adı verilir. İntranodüler kanlanma kötü huylu olma ile ilişkilendirilirken, çevresel kanlanmanın daha çok iyi huylu nodüllerde olduğu düşünülmektedir [52].

Yine özellikle papiller karsinomun folliküler varyantında halo ve periferik kanlanma olabilmektedir. Diğer yandan kötü huylu nodüllerin büyük bir kısmında kanlanma hiç izlenmediğinden kanlanma özelliği zayıf bir kriter olarak kabul edilmektedir [52]. Şekil 3.32’de nodüler kanlanma görülmektedir.

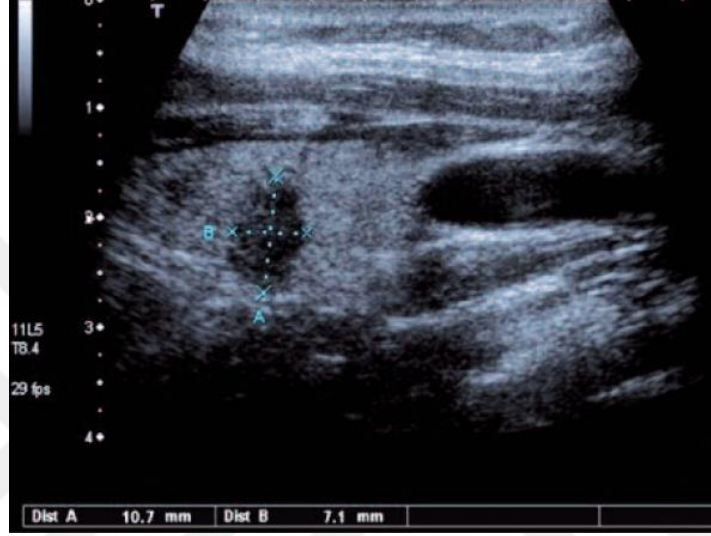


Şekil 3.32: Nodüler kanlanma örneği. a) Spongiform nodülde periferik kanlanma, b) Hipoekoik nodülde artan intranodüler kanlanma [33]

Boy/En Oranı: Nodüller eğer tiroid aksına paralel uzanıyorsa bu nodüllere paralel yerleşimli denir. Aslında nodüller nötral durumda genel olarak yuvarlak şekillidir ancak sonografik inceleme sırasında prop ile yapılan bası neticesinde paralel hale gelirler. Paralel nodüller daha yumuşak kıvamlıdır. Aksiyal kesitte nodülün ön-arka çapının transvers çapından büyük olması (taller than wide) nodülün sert olduğunu ve basıya yanıt vermediğini düşündürür ve kötü huylu olma açısından önemli kriterlerden

birisidir [52, 68]. Bu bulgu kötü huylu nodüllerin yaklaşık %76'sında, iyi huylu nodüllerin ise %40'ında izlenir [52].

Birkaç seri, tiroid kanserinin, bir nodülün ön-arka/enine çap oranının (A/T) enine görüntüde ölçüldüğünde 1'den büyük olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir [29, 33, 59, 69-71]. Bu bulgu, meme kansinomlarını değerlendiren sonografik literatürdeki sonuçları tekrarlamaktadır [33, 70]. Şekil 3.33'te aksiyel kesitte ön-arka çapı artmış bir nodül örneği görülmektedir.



Şekil 3.33: Aksiyel kesitte ön-arka çapı artmış nodül [52]

Nodül Boyutu ve Büyüme Hızı: Tahmin edilebileceği gibi genellikle kötü huylu nodüller daha hızlı büyür. Ancak iyi huylu nodüller de büyür. Büyüme hızı olarak hangi sürede hangi boyut artışının patolojik kriter kabul edileceği konusu da net değildir [52].

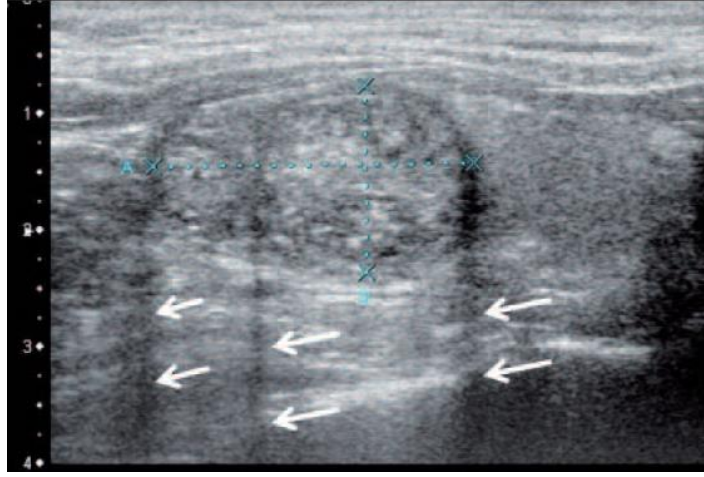
Ultrason, nodül boyutu bakımından fiziki muayeneden üstün olduğu için boyut değişiklikleri seri sonografi ile belirlenmektedir. Ultrasonda Radyologlar Derneği tarafından yayınlanan tiroid nodülleri hakkındaki son fikir birliği beyanında da nodül boyutunun ne oranda artışının büyüme olarak kabul edileceği hususunda bir fikir birliğine varılamamıştır [29, 56]. Bazı gruplar nodül hacminde %15 artış önermiştir [29, 72]. Bununla birlikte, nodül hacminin ultrason tayini için gözlemciler arası varyasyonun yaklaşık %45 olduğu bildirilmektedir [29, 73]. Amerikan Tiroid Birliği kılavuzları, büyümenin makul bir tanımı olarak, en az 2 mm'lik bir artışla, 3 nodül çapından 2'sinde %20'lik bir artış önermektedir [29, 50]. Bu metodoloji aslında oldukça kullanışlıdır çünkü nodül hacminde en az %44'lük bir artışa eşittir, bu da

boyuttaki gerçek değişikliğin belirlenmesine izin vererek rapor edilen gözlemciler arası değişkenliğin üstesinden gelir [29]. Genel olarak 6-18 ay gibi bir süre içerisinde %20 çap artışı veya %50 hacim artışı nodül boyutunda hızlı artış olarak tanımlanır [52, 74]. Ancak önemli tanısal gücüne karşın ultrasonun en zayıf yönü oldukça subjektif bir yöntem olmasıdır. Bu nedenle birden fazla ultrason incelemesini, özellikle aynı kişi tarafından yapılmamışsa, birbiri ile karşılaştırmak ve boyut artışına karar vermek neredeyse olanaksızdır [52].

Nodül boyutunun kötü huylu nodül ayırıcı tanısında yeri olup olmadığı da tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda örnekleme problemleri nedeniyle iri nodüllerin biyopsi ile araştırılmasının yeterince güvenilir olmayacağı, bu nedenle cerrahi olarak tedavi edilmeleri gerektiği savunulmaktadır. Bir çalışmada başlangıç biyopsisi iyi huylu olan iri nodüllerde olguların yaklaşık %19'unda araştırılan nodülde, yaklaşık %6'sında ise tiroid glandında başka bir alanda 1 cm'den büyük veya küçük kötü huylu odaklar saptanmış ve yüksek yalancı negatiflik oranları nedeniyle 4 cm'den büyük nodüllere cerrahi tedavi önerilmiştir [52, 75]. Her ne kadar bu boyutlardaki nodüller bası semptomları ve kozmetik kusurlar nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilebilirse de nodül boyutu kötü huylu olma açısından güvenilir bir kriter olarak kabul edilemez. Ancak, olası örnekleme problemlerini en aza indirmek için iri nodüllerde nodülün birden farklı bölgesinin biyopsi sırasında örneklenmesi uygun olacaktır [52].

Nodül Sayısı: Soliter nodüller kötü huylu olma açısından daha yüksek risk taşımakla birlikte multinodüler guatrda her bir nodülün bağımsız kötü huylu olma riski dikkate alınırsa bu iki grupta nihai risk benzerdir [52, 63]. Bu nedenle nodül sayısından çok nodüllerin sonografik özellikleri dikkate alınmalıdır [52].

Refraktif Gölgeleme: Refraktif gölgeleme nodül kenarları boyunca izlenen ve kalsifikasyona bağlı olmayan akustik gölgelerdir. Ultrason literatüründe az yer bulan kriterlerden birisidir. Ses dalgaları ileti hızı farklı olan dokuya geçerken kırılır. Bu artefakt oblik kesitlerde daha sık gözlenir. Özellikle papiller kanserlerde makroskopide sıklıkla tümör çevresinde izlenen reaktif fibröz dokunun bu artefakta neden olduğu düşünülmektedir. Refraktif gölgeleme folliküler adenom ve karsinomda da izlenebilir [52, 76]. Şekil 3.34'te nodül boyunca posterior (refraktif) gölgeleme gösteren papiller karsinom tanılı nodüler bir lezyon görülmektedir.



Şekil 3.34: Nodül kenarları boyunca posterior (refraktif) gölgelenme gösteren papiller karsinom tanılı nodüler lezyon [52]

Elastografi: Elastografi eksternal bası ile distorsiyonu değerlendiren yeni dinamik bir incelemedir [29, 52]. Yöntem nodülün sertliği hakkında bilgi verir. Tümörler genellikle sert yapılar olduğundan basıya yanıt vermezler. Elastografide nodüller sertlik derecesine göre 1-5 arasında skorlanır. Skor arttıkça nodül sertliği ve dolayısı ile kötü huylu olma olasılığı da artar (52). Elastografide nodül sertliği çevre tiroid dokusu referans alınarak belirlendiğinden tüm lobu kaplayan nodüllerin değerlendirilmesi zordur. Yine sınırları birbirinden ayırt edilemeyen koalesan nodüller, çok küçük nodüller, kalsifiye ve kistik nodüller ve özellikle akromegaliklerdeki sert nodüllerin elastografi ile değerlendirilmesi hataya neden olabilir. Örneğin kistik nodüllerin elasto skoru düşük olmakla birlikte bu durum kötü huylu olma olasılığını dışlayamaz, diğer yandan kaba kalsifiye nodüllerin elasto skoru yüksek olabilir ancak bu durum nodülün kötü huylu olduğunu işaret etmez [52].

Ekstratiroidal Yayılım: İnvaziv tiroid kanserlerinde çevre yapıların invazyonu bazen görülebilmektedir. Tiroid kapsülü tümör seviyesinde kesintiye uğrar ve tümör dokusunun çevredeki strap kaslara penetre olduğu görülür. Nadiren intratrakeal büyüme görülür [29].

Tiroid kanserlerinde nadir rastlanan bir bulgu olmakla birlikte nodülün ekstratiroidal uzanımı çok kuvvetli bir kötü huylu olma bulgusudur. Yüksek rezolüsyonlu ultrason ile kapsül bütünlüğünde bozulma da değerlendirilebilir. Bu bulgu da ekstratiroidal uzanım kadar kuvvetli olmasa da kötü huylu olma şüphesi uyandırmalıdır [52]. Şekil 3.35'te bir lezyon ön sınırının, anterior tiroid kapsülünden çevre dokuya nüfuz etmekte olduğu görülmektedir.



Şekil 3.35: Ekstratiroidal yayılım örneği [29]

Patolojik Lenfadenopati: Tiroid kanseri vakalarının %35 kadarı servikal lenf nodlarını tutabilir. Bu nedenle, ipsilateral servikal zincirdeki anormal lenf düğümleri, nodül teşhisi sırasında belirgin olabilir. Kötü huylu sitolojisi olan veya kötü huylu şüphesi olan nodüle sahip her hastada ameliyat öncesi servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır [29, 50]. Tiroid varlığından dolayı santral boyun veya paratrakeal lenf nodlarını değerlendirmek daha zordur [29, 33].

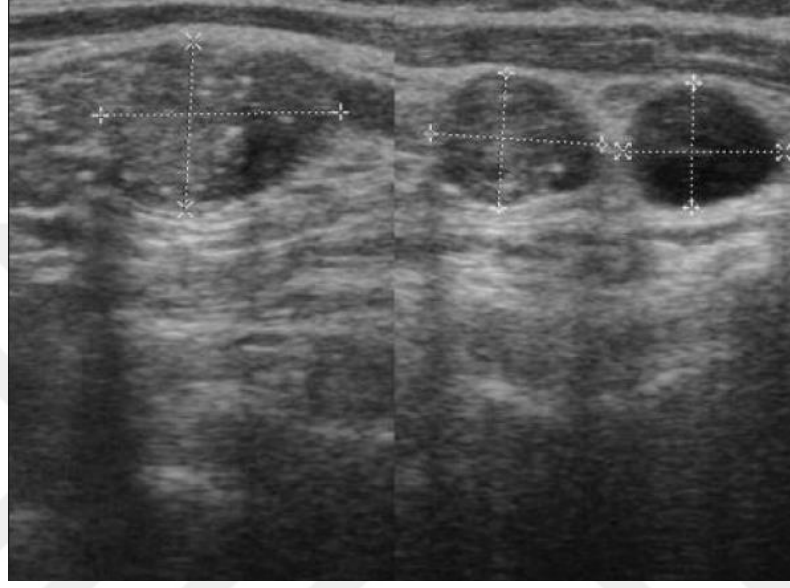
Tiroid karsinomundan kaynaklanan servikal lenf nodu metastazları, kistik bölgeler, noktalı kalsifikasyonlar, hiperekoik odaklar, artmış periferik vaskülarite ve yuvarlak bir şekil dahil olmak üzere çeşitli anormal bulgulara sahip olabilir [33, 77].

Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirilmesine yönelik hem ATA [14, 34, 78] hem de AACE [33, 79, 80] kılavuzları, servikal lenf nodlarının sonografik değerlendirmesinin tiroid nodüllerinin standart tanısal tiroid ultrasonunun bir parçası olması gerektiğini belirtmektedir [33].

AIUM uygulama kılavuzları, lateral servikal lenf düğümlerinin değerlendirilmesinin tüm boyun ultrason muayenelerinin bir parçası olması gerektiğini ve herhangi bir anormal görünen düğümün görüntülenmesi gerektiğini ve düğümün yeri, boyutu ve anormal özelliklerinin rapor edilmesi gerektiğini belirtmektedir [33, 80].

Nadir de olsa tümör odakları sonografik olarak seçilemezken metastatik lenf nodları tespit edilebilir. Lenf nodlarının değerlendirilmesi nodüllerin değerlendirilmesine kıyasla daha fazla deneyim gerektirir. Metastatik lenf nodlarının ayırıcı tanısında güvenilir bazı kriterler olmakla birlikte çoğu zaman metastatik lenf nodlarını reaktif

lenf nodlarından ayırt etmek mümkün olmayabilir. Bu nedenle lenf nodlarını değerlendirirken tüm klinik veriler dikkate alınmalıdır. Özetle lenf nodlarının sonografik olarak değerlendirilmesi kısmen klinik bir değerlendirme olmak zorundadır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntem ultrasondur. Ultrasonun özgüllüğü biyopsi ile kombine edildiğinde %90'ların üzerindedir [52]. Şekil 3.36'da papiller karsinom tanılı olguda sol segment III ve IV'de mikrokalsifikasyon izlenen lenf nodları görülmektedir.



Şekil 3.36: Papiller karsinomda lenf nodları tutulumu [52]

3.6 Tiroid Nodüllerinin Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodülü ince iğne aspirasyonundan (İİA) önce, tanısal ultrason ile boyun muayenesi yapmanın birçok faydası vardır. Kapsamlı ultrason, bir biyopsinin gerekli olduğunu doğrulayacak ve iğne uzunluğu ayrıca iğne boyutunun daha iyi seçilmesini sağlayacak aynı zamanda bir nodülün boyutunu ve konumunu belirlemeye yardımcı olacaktır.

Multinodüler guatrli hastalarda ultrason; baskın nodül, mikrokalsifikasyon, artmış vaskülarite, belirgin hipoekojenite, bulanık düzensiz sınırlar veya kötü huylu olma ile ilişkili diğer özelliklere sahip nodüllerin kötü huylu olma olasılığı en yüksek olanlardan biyopsi yapılmasını sağlar.

Son olarak ultrason, İİA'yı büyümüş, şüpheli bir lenf nodu gibi diğer şüpheli alanlara yönlendirebilir veya tesadüfi bir paratiroid adenomu belirleyebilir [29, 33].

Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu (UEİİA), tiroid nodül değerlendirmesi için düşük riskli, uygun maliyetli bir ayakta tedavi yöntemidir. Ancak yüksek oranda

operatör becerisine bağlıdır. Bir doktor boyun ultrasonografisi yapma becerisini kazandığında, iki prosedürü bir ultrason kılavuzluğunda UEİİA'da birleştirmek basit bir ilerlemedir[29, 33].

Bu teknik elle algılanamayan nodüllerin ve 1,5 cm'den küçük nodüllerin çoğunun biyopsisi için gereklidir [29, 33].

UEİİA, nodülün katı bileşeninden materyal elde etmek ve yeterli sitoloji sağlamak amacıyla kompleks veya kistik nodüllerin biyopsisi için kullanılır. Solid nodüllerde en iyi sitoloji materyali genellikle tüm nodülün çeşitli yönlerinden alınarak elde edilir. Bununla birlikte, birçok nodül büyüdükçe merkezi olarak değişikliklere uğrar, böyle durumlarda UEİİA, nodülün katı, daha çevresel bölgelerine yönlendirilmelidir [29, 33].

Heterojen nodüllerde biyopsi, nodülün hipoekoik alanından ve ek şüpheli bulguların olduğu herhangi bir alandan (örn. intranodüler doppler kan akımı bölgeleri, mikrokalsifikasyonlar vb.) alınmalıdır [29, 33].

UEİİA, iğne ucunun nodül içinde daha hassas yerleştirilmesine izin verir. Mevcut tiroid nodülü İİA neredeyse her zaman ultrason kılavuzluğunda gerçekleştirilir.

1970'lerde tiroid nodüllerinden İİA biyopsisinin kullanılmaya başlanması ile tanısal cerrahi sayısı %50 azalmış ve cerrahide saptanan kanser sayısı iki katına çıkmıştır [29, 33, 81]. Çok sayıda araştırmacı, ultrason ve İİA'yı tek bir prosedürde (UEİİA) birleştirmenin, geleneksel İİA'ya kıyasla sitoloji yorumu için tatmin edici şekilde hücrel verimde üç ila beş kat artışa yol açtığını ortaya koymuştur [29, 33, 44, 82]. Diğer bazı çalışmalar ise UEİİA yapıldığında hem İİA özgüllüğünde hem de duyarlılığında bir artış olduğunu göstermiştir [83, 84].

UEİİA, iğne ucunun nodül içinde olmasını sağlar (yanlış negatifleri önler) ve operatörün trakea, yemek borusu ve boyundaki büyük damarlardan kaçınmasına olanak tanır. Bu teknik genellikle operatörün iğneyi sternokleidomastoid kas içinden geçirmekten kaçınmasına izin verir ve böylece prosedürün rahatsızlığını önemli ölçüde azaltır [29, 33].

UEİİA, sitolojinin kalitesini ve miktarını maksimize ettiği için, tiroid nodüllerini değerlendirmek ve yönetmek için en iyi ve tek araç haline gelmiştir [85]. Şekil 3.37 ve 3.38'de ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonunun yapılışı gösterilmektedir.



Şekil 3.37: Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu [29]



Şekil 3.38: Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu [29]



4. TEZ KAPSAMINDA İNCELENEN REHBERLER

4.1 Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TIRADS)

Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırmacı grupları, ultrason uygulayıcılarına ultrason özelliklerine dayalı olarak İİAB önermede rehberlik edecek yöntemler önermiştir [13, 57, 85-91].

Bu sistemlerden bazıları, meme görüntülemeye geniş çapta kabul gören Amerikan Radyoloji Koleji'nin (ACR) Meme Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (BIRADS) modeline göre modellendikleri için TIRADS (Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi) olarak adlandırılmıştır.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) gibi diğer topluluklar aynı niyetle fakat biraz daha farklı, örüntü odaklı bir yaklaşım benimsemiştir [14].

Bu sistemlerin çokluğu, karmaşıklığı ve uyum eksikliği, ultrason topluluğu tarafından benimsenmelerini sınırlamış ve ACR'nin himayesi altında bir sınıflandırma sistemi yayınlanması çabasına ilham vermiştir [11].

ACR TIRADS Komitesi, risk sınıflandırma algoritması için aşağıdaki özellikler üzerinde anlaşmaya varmıştır:

- daha önce yayınlanan sözlükte tanımlanan ultrason özelliklerine dayanmaktadır,
- geniş bir ultrason uygulamaları yelpazesinde uygulanması kolaydır,
- tüm tiroid nodüllerini sınıflandırabilir,
- ve mümkün olan en büyük ölçüde kanıtlara dayalıdır.

Konferans görüşmeleri, e-posta ve çevrimiçi anketler yoluyla gerçekleştirilen bu rehberde sunulan öneriler, ACR TIRADS Komitesinin ortak görüşünü temsil etmektedir. Öneriler literatüre dayanmaktadır ve Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) Programından elde edilen verilerin analizi, mevcut risk sınıflandırma sistemlerinin değerlendirilmesi ile uzman görüşlerinden oluşmaktadır. Öneriler, tiroid nodülü olan yetişkin hastaların tedavisinde ultrasonu kullanan pratisyenler için rehberlik etmeyi amaçlamaktadır. Öneriler standart olarak yorumlanmamalıdır [11].

Hekimler, ACR TIRADS tavsiyelerinden bağımsız olarak, profesyonel muhakemelerini her vakaya uygulamakta yasal ve profesyonel olarak sorumludur.

İİA uygulama kararı, sevk eden hekimin tercihini, hastanın tiroid kanseri risk faktörlerini, endişeyi, komorbiditeleri, yaşam beklentisini ve diğer ilgili hususları da hesaba katmalıdır [11].

4.1.1 ACR TIRADS'a genel bakış

ACR TIRADS'daki ultrason özellikleri kötü huylu olma açısından iyi huylu, minimal şüpheli, orta derecede şüpheli veya yüksek derecede şüpheli olarak kategorize edilir. Bir nodüldeki tüm ultrason özellikleri için puan verilir ve daha şüpheli özellikler ek puanlarla değerlendirilir [11].

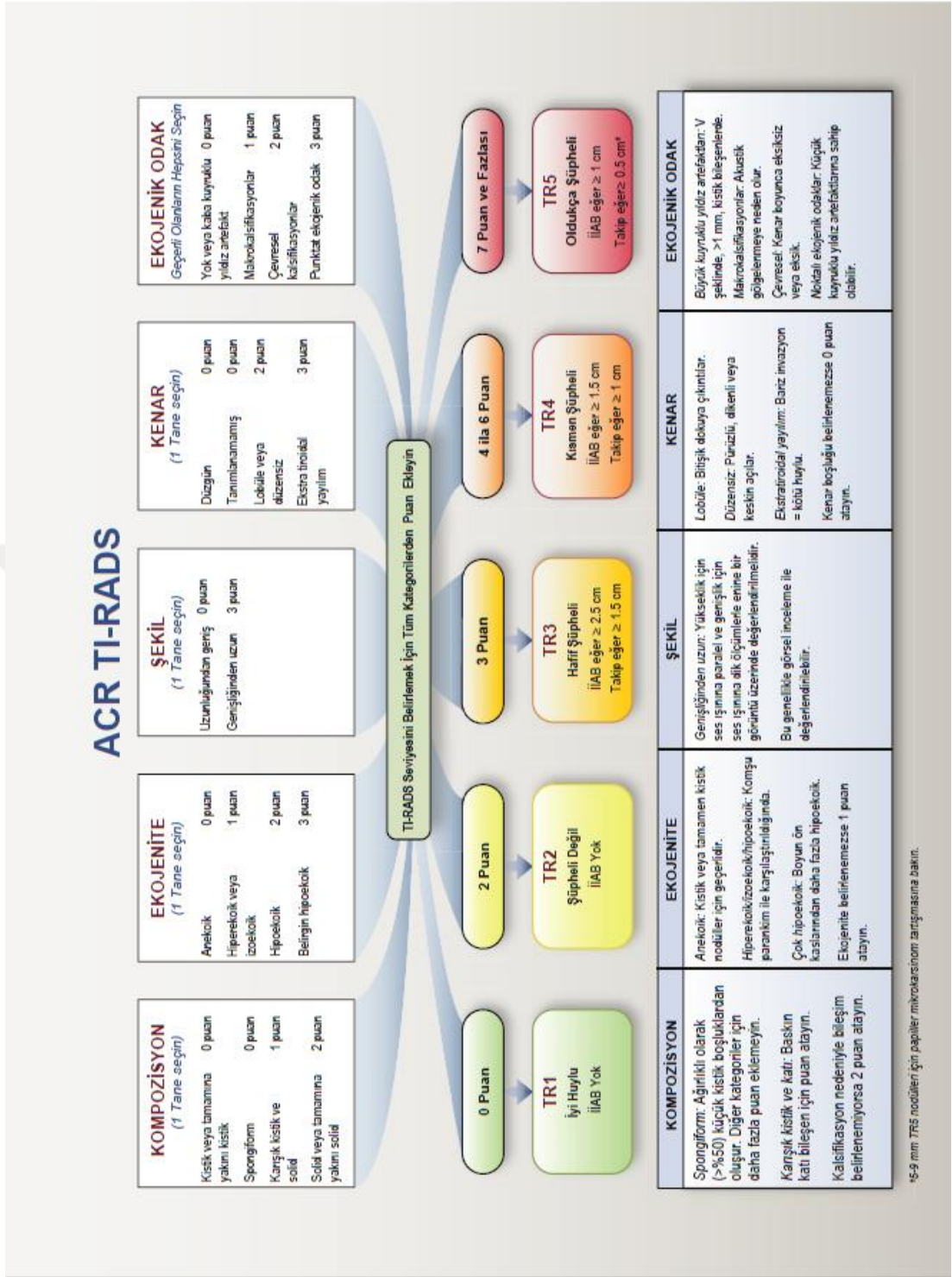
Şekil 4.1, beş ayrı kategoriye göre düzenlenmiş bu özellikleri sunmaktadır.

Bir nodülü değerlendirirken, okuyucu ilk dört kategorinin her birinden bir özellik ve son kategoriden geçerli olan tüm özellikleri seçer ve puanları toplar. Puan toplamı, nodülün TR1'den (iyi huylu) TR5'e (yüksek kötü huylu olma şüphesi) kadar değişen ACR TIRADS seviyesini belirler. Bir nodülün sıfır puan alması ve dolayısıyla TR1 olarak nitelendirilmesi mümkün olsa da, diğer tüm nodüller en az iki puanı alacaktır. Çünkü kistik ve solid bileşimi karışık (bir puan) olan bir nodül, solid bileşeninin ekojenitesi için de en az bir puan daha alacaktır [11].

ACR TIRADS'da, İİAB veya ultrason takibi için öneriler, bir nodülün ACR TIRADS düzeyine ve maksimum çapına bağlıdır. TR3'ten TR5'e kadar olan risk seviyeleri için tablo, İİAB'nin önerilmesi gereken bir boyut eşiği sunar.

Ayrıca, iyi huylu olması muhtemel veya klinik olarak anlamlı olmayanlar için tekrar sonogram sayısını sınırlamak üzere TR3, TR4 ve TR5 nodüllerine takip ultrasonu önermek için daha düşük boyut sınırları belirlenmiştir [11].

Diğer profesyonel dernekler gibi [13-14, 91], yüksek şüphe uyandıran nodüllerin biyopsisi yalnızca 1 cm veya daha büyüklerse önerilmektedir. Ayrıca kötü huylu olma riski düşük olan nodüllerden sadece 2,5 cm ve üzeri çapta biyopsi alınması önerilmektedir. Takip ultrasonu, önemli kötü huylu nodüllerin zaman içinde tespit edilmeme olasılığını önemli ölçüde azaltmakta ve düşük riskli tiroid kanseri için aktif sürveyansa ("dikkatli bekleme") yönelik artan eğilimle uyumlu olmaktadır [11]. Şekil 4.1'de ACR TIRADS'ın uygulama esasları gösterilmektedir.



Şekil 4.1: ACR TIRADS [11]

Sistemin anlaşılmasını ve uygulanmasını kolaylaştırmak için ACR TI-RADS alt kategorileri ve normal bir tiroid bezini belirtmek için bir TR0 kategorisi içermemektedir [11].

ACR TI-RADS, bilgisayarlı karar destek sistemlerinde şablon olarak uygulamaya da uygundur.

Komite, Yoon ve diğeri [10] tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak ATA tarafından kullanılan örüntü tabanlı yaklaşımın aleyhine karar vermiştir. Bu çalışma, ATA kılavuzlarının, %18,2'si kötü huylu olan 1293 nodülün %3,4'ünü sınıflandıramadığını göstermektedir.

4.1.2 İİAB için boyut eşikleri

ACR TI-RADS, 1 cm veya daha büyük oldukça şüpheli nodüller için İİA önerme konusunda diğeri birçok kılavuzla uyumludur. Bununla birlikte, hafif şüpheli ve orta derecede şüpheli nodüller için eşik değerler (sırasıyla 2.5 ve 1.5 cm), ATA ve Kore Tiroid Radyoloji Derneği tarafından savunulan eşik değerlerden daha yüksektir [11, 13, 14].

4.1.3 ACR TIRADS özellik kategorileri

Bu bölümde, ultrason bulgularının beş grubu, ACR TI-RADS seviyeleri ve boyut eşikleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Aynı zamanda, takip ultrasonunda şüpheli bir görünüme yol açabilecek olan daha önce herhangi bir İİAB veya etanol ablasyonu öyküsü varsa araştırılmalıdır [11, 92].

4.1.3.1 Kompozisyon

Kistik veya yaklaşık olarak tamamen kistik olan nodüller, neredeyse evrensel olarak iyi huylu oldukları için puan gerektirmezler [11, 90]. Benzer şekilde, spongiform bir mimari, göreceli ekojenitesi veya diğeri özelliklerinden bağımsız olarak, iyi huylu sitoloji ile yüksek oranda ilişkilidir [11, 65, 77, 93]. Bununla birlikte, süngerimsi bir nodül ağırlıklı olarak (>%50) küçük kistik boşluklardan oluşmalıdır [2, 11].

Nodüller, yalnızca katı bir nodülde birkaç dağınık kistik bileşenin varlığı temelinde süngerimsi olarak karakterize edilmemelidir. "Karışık kistik ve solid", sözlükteki ağırlıklı olarak solid ve ağırlıklı olarak kistik olmak üzere iki özelliği birleştirir [11].

Solid bileşenin görünümü, biyopsinin gerekli olup olmadığının belirlenmesinde nodülün genel boyutundan veya solid ve kistik bileşenlerin oranından daha önemlidir.

Eksantrik olan ve nodül duvarı ile keskin bir açığa sahip katı materyal, azalmış ekojenite, lobülasyon ve punktat ekojenik odaklar gibi orta veya yüksek oranda şüpheli özelliklere sahip katı materyal gibi şüphelidir [11, 62, 94-96]. Ayrıca, renkli Doppler ultrasonun iyi huylu ve kötü huylu nodüller arasında güvenilir bir şekilde ayrım yaptığı gösterilmemesine rağmen [11, 97], katı bileşenlerde akışın varlığı dokuyu kanamadan ayırır.

4.1.3.2 Ekojenite

Bu özellik, karşılaştırma için strap kaslarının kullanıldığı çok hipoekoik nodüller dışında, bir nodülün bitişik tiroid dokusuna göre yansıtıcılığını ifade eder. Bu kategori aynı zamanda sözlükte bulunmayan bir sıfır noktası özelliği olan "yankısız"ı da içerir [11].

4.1.3.3 Şekil

Eninden daha uzun bir şekil, hassas olmayan ancak oldukça spesifik bir kötü huylu olma göstergesidir [11, 60, 86, 87]. Bu özellik, sırasıyla ultrason ışınına paralel ve dikey olarak ölçülen bir nodülün yüksekliği ("uzunluk") ve genişliği karşılaştırılarak eksenel düzlemde değerlendirilir. Genişlikten daha uzun bir konfigürasyon genellikle görsel incelemede belirgindir ve nadiren resmi ölçümler gerektirir [11].

4.1.3.4 Kenar

Bir halonun varlığı ne ayrımcıdır ne de diğer kenar türleri ile karşılıklı olarak birbirini dışlar, bu nedenle halonun atlanması seçilmiştir. Kenar boşluğu için bir alan içeren herhangi bir raporlama şablonunda, bir nodül iyi tanımlanmamışsa boş bırakılmaması için bu gruba "yanlış tanımlanmış" ifadesi dahil edilmiştir [11].

"Lobüle veya düzensiz kenar", çevreleyen parankim içine çıkıntılar olsun veya olmasın sivri uçlu veya pürüzlü bir kenar anlamına gelir [11].

Nodül kötü tanımlanmışsa, heterojen bir beze gömülmüşse veya birden fazla başka nodülle bitişikse bu bulguyu tanımak zor olabilir. Herhangi bir nedenle kenar belirlenemezse sıfır puan verilmelidir. Tiroid sınırının ötesine yayılma, geniş veya minimal olarak sınıflandırılır [11, 98]. Bitişik yumuşak doku ve/veya vasküler yapıların açık bir şekilde invazyonu ile karakterize edilen geniş ekstratiroidal yayılım (ETE), kötü huylu olmanın oldukça güvenilir bir işaretidir ve olumsuz bir prognostik işaretidir [11, 99]. Minimal ETE'den, sınır dayanağı, kontur şişkinliği veya ekojenik tiroid sınırının kaybı varlığında sonografik olarak şüphelenilebilir [11, 100, 101]. Bununla birlikte, minimal ETE'nin tanımlanması konusunda patoloğlar arasında anlaşma zayıftır [102] ve klinik önemi tartışmalıdır [11, 98, 99, 100]. Bu nedenle, uygulayıcıların, özellikle iyi huylu görünen nodüller için minimal ETE bildirirken dikkatli olmaları önerilmektedir [11].

4.1.3.5 Ekojenik odaklar

"Büyük kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktları", 1 mm'den büyük ve V-şekilli ekoları olan ekojenik odaklardır. Kolloid ile ilişkilidirler ve tiroid nodüllerinin kistik bileşenleri içinde bulduklarında güçlü bir şekilde iyi huylu olduklarının göstergesidirler [11].

"Makrokalsifikasyonlar", akustik gölgelemenin eşlik ettiği kaba ekojenik odaklardır. Kötü huylu olma ile zayıf pozitif bir ilişki olduğunu gösteren yayınlanmış veriler göz önüne alındığında [11, 103], makrokalsifikasyonlara bir puan atanması önerilir ve nodülün ayrıca ek puan gerektiren orta veya yüksek derecede şüpheli özellikler içermesi durumunda riskin arttığı kabul edilmesi önerilir [11].

Periferik kalsifikasyonlar bir nodülün kenarının tamamı veya bir kısmı boyunca uzanır. Literatürdeki kötü huylu olma ile korelasyonları değişkendir [104]. Bununla birlikte, bazı yayınlar bunların makrokalsifikasyonlardan daha güçlü bir şekilde kötü huylu olma ile ilişkili olduğunu ileri sürdüklerinden, iki puanla değerlendirilmeleri önerilir [103]. Bazı yazarlar, çıkıntılı yumuşak doku ile kesintiye uğramış periferik kalsifikasyonlara, kötü huylu olma açısından için şüpheli, ancak düşük özgüllüğe sahip olarak dikkat çekmişlerdir [105]. ACR TI-RADS'de, dahili özelliklerin, özellikle ekojenite ve kompozisyonun değerlendirilmesini engelleyen veya sınırlayan güçlü akustik gölgelenmeye neden olan kalsifikasyonlu nodüllerde, nodülün katı olduğunun varsayılması ve kompozisyon için iki, ekojenite için bir puan atanması önerilmektedir [11].

Noktalı ekojenik odaklar, makrokalsifikasyonlardan daha küçüktür ve gölgelenmez. Tiroid nodüllerinin katı bileşenleri, papiller kanserlerle ilişkili psammomatöz kalsifikasyonlara karşılık gelebilirler ve bu nedenle, özellikle diğer şüpheli özelliklerle birlikte oldukça şüpheli kabul edilirler. Bu kategori, daha önce açıklanan büyük kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktlarından farklı olarak, katı bileşenlerde küçük kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktlarıyla ilişkili ekojenik odakları içerir [106]. Özellikle küçük ekojenik odaklar, muhtemelen küçük kistlerin arka duvarlarını temsil ettikleri süngerimsi nodüllerde görülebilir. Bu durumda şüphelenilmezler ve toplam puana süngerimsi nodüllerin eklenmemesi önerilmektedir [11].

4.1.3.6 Ek iyi huylu görünüşler

Birkaç ultrason bulgusu, yüksek derecede güvenilirliğe sahip iyi huylu nodüllerin özelliği olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında, her ikisi de Hashimoto tiroiditinde gözlenen [93], homojen hiperekoik ("beyaz şövalye") görünümünün yanı sıra zürafa

derisini anımsatan hipoekoik bantlarla ayrılmış alacalı hiperekoik alanlar yer almaktadır [93]. Az bulunmaları nedeniyle komite, bu kalıpları ACR TI-RADS şemasına resmi olarak dahil etmemeyi seçmiştir [11].

4.1.4 Papiller tiroid mikrokarsinomları

ACR TI-RADS, oldukça şüpheli olsalar bile, 1 cm'den küçük nodüllerin rutin biyopsisine karşı tavsiyede bulunma konusunda diğer kılavuzlarla uyumludur. Bununla birlikte, bazı tiroid uzmanları papiller mikrokarsinomlar için aktif süreyans, ablasyon veya lobektomiye savunduklarından, belirli koşullar altında 5-9 mm TR5 nodül biyopsisi uygun olabilmektedir [11, 107-110].

İİAB gerçekleştirme kararı, sevk eden doktor ve hasta arasında ortak karar vermeyi içermelidir. Rapor, takip çalışmalarında nodülün tekrarlanabilir bir şekilde ölçülüp ölçülemeyeceğini ayrıca nodülün trakeaya mı yoksa trakeoözofageal oluğa mı bitişik (tekrarlayan laringeal sinirin yeri) olduğunu da belirtmelidir [11].

4.2 Kore Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS)

Tiroid nodüllerinin ultrason terminolojisi, klinik uygulama için uygulanabilirliğe, kötü huylu risk sınıflandırması için faydaya ve gözlemciler arası düşük değişkenliğe sahip olmalıdır [13]. Ultrason özelliklerinin önerilen terminolojisi ve tanımı Çizelge 4.1'de özetlenmiştir.

4.2.1. Ultrason risk sınıflandırması ve Kore tiroid görüntüleme, raporlama ve veri sistemi

Ultrasonda kötü huylu nodül riskinin sınıflandırılması, tiroid nodüllerinde İİA'nın lehinde veya aleyhinde karar vermede önemli bir role sahiptir. Yakın zamandaki meta-analiz çalışmaları [13, 111-113], mikrokalsifikasyon, spiküle/mikrolobüle kenarlar ve paralel olmayan oryantasyon (genişlikten uzun) gibi gri skala ultrason özelliklerinin yüksek bir özgüllük (%80'den büyük) ve yüksek pozitif olasılık oranı (3'ten büyük) ile kötü huylu nodülü güçlü bir şekilde öngördüğünü tutarlı bir biçimde göstermiştir. Katı dahili içeriğin ve hipoekojeniteninde, tiroid nodülleri için orta düzeyde bir özgüllük ve mütevazı bir olasılık oranı ile kötü huylu olmanın habercisi olduğu gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Tiroid nodülleri için önerilen ultrason terminolojisi ve tanımı [13]

Ultrason Özellikleri	Kategori	Tanım	Açıklama
Dahili İçerik (Kompozisyon)	Solid	Bariz kistik bileşen yok	
	Ağırlıklı olarak solid	Kistik bölüm \leq 50%	
	Ağırlıklı olarak kistik	Kistik bölüm $>$ 50%	
	Kistik	Solid bölüm yok	Saf kist
Ekojenite	Belirgin hipoejojenite	Komşu ön boyun kaslarına göre hipoejoik	
	Hafif ejojenite	Tiroid dokusuna göre hipoejoik	
	İzoekojenite	Tiroid dokusu ile aynı ejojeniteye sahip	
	Hiperejojenite	Tiroid dokusuna göre hiperejoik	
Şekil	Yuvarlaktan ovale	Yönü ne olursa olsun yuvarlak veya oval	
	Düzensiz	Yuvarlak veya oval olmayan	
Yönelim	Paralel	Ön-arka çap enine veya uzunlamasına çapa göre daha kısa veya eşit	
	Paralel olmayan	Enine veya boyuna görüntüde enine veya boyuna çaptan daha uzun ön-arka çap	Eninden daha uzun şekil
Kenar	Düzgün	Açıkça fark edilebilir pürüzsüz kenar	Düzenli, sınırlı
	Spiküle/mikrolobüle	Belirgin bir şekilde fark edilebilir, ancak spikülasyon, mikrolobülasyon veya pürüzlü görünüm gösteren pürüzsüz olmayan kenar	Düzensiz, komşu dokuya yayılan, pürüzsüz olmayan
	Tam olarak tanımlanamamış	Bitişik tiroid dokusundan net bir şekilde ayırt edilemeyen kötü sınırlı kenar	Belirsiz
Kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon	Katı kısım içinde posterior akustik gölgeleme ile beraber veya olmadan 1 mm veya daha az ejojenik odaklar	
	Makrokalsifikasyon	Arka akustik gölgeleme ile 1 mm'den daha büyük ejojenik odaklar	Kaba kalsifikasyon
	Kenar kalsifikasyonu	Periferik eğrisel ejojenik kenar (tamamlanmış veya tamamlanmamış)	Yumurta kabuğu kalsifikasyonu
Halo	Var veya yok	Nodülü çevreleyen ince veya kalın hipoejoik çerçeve	
Spongiform	Var veya yok	Nodülün %50'sinden fazla mikrokistik değişiklik gösteren izoejoik nodül	Bal peteği
Kolloid (kuyruklu yıldız artefaktı)	Var veya yok	Kistik bileşen içinde yankılanma artefaktları olan ejojenik odaklar.	
Damarlanma	Tip 1 (yok)	İntranodüler veya perinodüler damarlanmanın olmaması.	
	Tip 2 (perinodüler damarlanma)	Nodül kenarında çevresel damarlanma varlığı	
	Tip 3 (hafif intranodüler damarlanma)	Perinodüler damarlanma ile birlikte olan veya olmadan intranodüler damarlanma (% 50'den az)	
	Tip 4 (belirgin intranodüler damarlanma)	Perinodüler damarlanma olsun ya da olmasın belirgin intranodüler damarlanma (%50'den fazla)	

Bu ultrason özellikleri, kötü huylu olmanın bağımsız belirteçleri olmasına rağmen, herhangi bir tek ultrason belirleyicisi, kötü huylu nodüllerin saptanmasında hem yüksek duyarlılığa hem de yüksek özgüllüğe sahip değildir [13, 86-91,107-113].

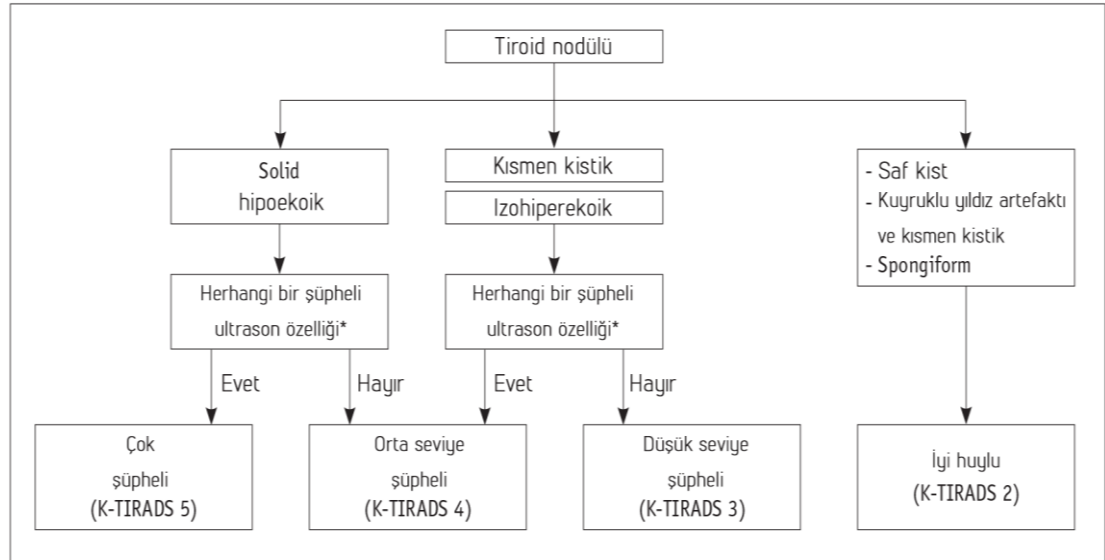
Ultrason tarafından tahmin edilen kötü huylu olma riski, tek bir ultrason özelliği tarafından belirlenmediğinden, ultrason özellikleri bir kombinasyonu ile değerlendirilmelidir.

Tiroid derneği kılavuzlarının çoğu [13, 14, 114-116, URL-2], tiroid nodülleri için ultrason modellerinin kategorizasyonuna dayalı risk sınıflandırma sistemleri önermektedir. Bununla birlikte, tiroid nodülleri için standartlaştırılmış bir kötü huylu olma risk sınıflandırma sistemi bulunmamaktadır.

Tiroid nodüllerinin kötü huylu olma risk sınıflandırması için basitleştirilmiş, klinik olarak uygulanabilir bir K-TIRADS rehberi önerilmektedir (Şekil 4.2) [13].

Tiroid nodülleri, ekojenite ve şüpheli ultrason özelliklerinden oluşan ultrason modellerine binaen kötü huylu olma risklerine göre yüksek şüphe, orta şüphe, düşük şüphe ve iyi huylu nodüller olarak sınıflandırılır (Çizelge 4.2, Şekiller 4.3-4.6) [13].

İntranodüler vaskülaritenin renkli Doppler ultrason özellikleri ve elastografi bulguları iyi huylu ve kötü huylu nodüllerin ayırımında potansiyel olarak yararlı olsa da, bunların tiroid nodüllerinin risk sınıflandırmasındaki tamamlayıcı rollerini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [13].

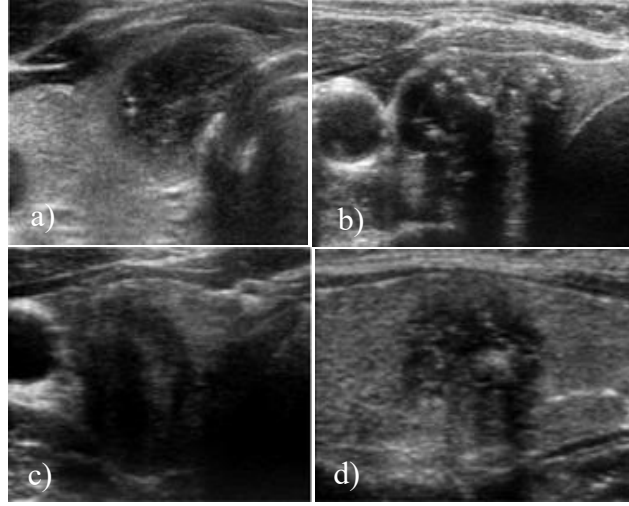


Şekil 4.2: K-TIRADS algoritması

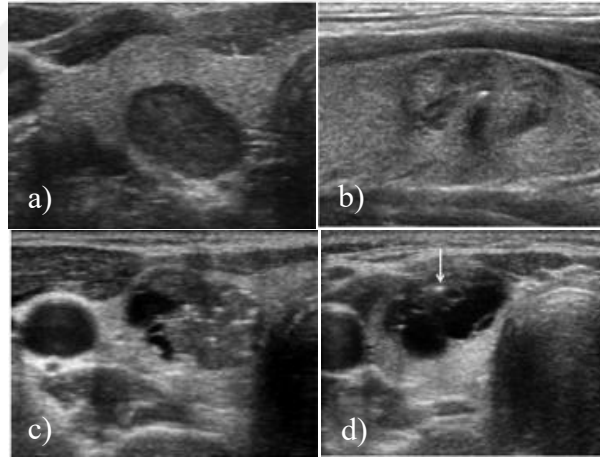
*Mikrokalsifikasyon, paralel olmayan oryantasyon, spiküle/mikrolobüle kenar [13]

Çizelge 4.2: K-TIRADS ve İİAB endikasyonlarına göre kötü huylu risk sınıflandırması [13]

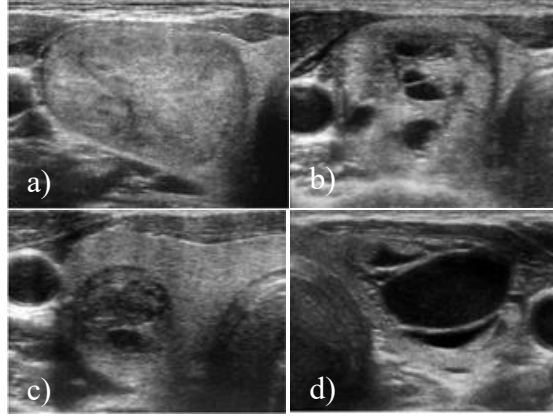
Kategori	Ultrason Özelliği	Kötü Huylu Olma Riski (%)	Hesaplanmış Kötü Huylu Olma Riski, Genel düşük ve yüksek kanser hacmi verileri	Kötü Huylu Olma Riski İçin Hesaplanan Hassasiyet (%), Genel düşük ve yüksek kanser hacmi verileri	İİA
5 Çok şüpheli	3 şüpheli ultrason özelliğinden herhangi birine sahip katı hipoekoik nodül	>60	79.3 (60.9, 84.9)	51.3 (35.9, 56.7)	≥ 1 cm (>0.5 cm, seçici)
4 Orta seviye şüpheli	1) 3 şüpheli ultrason özelliğinden herhangi biri olmayan katı hipoekoik nodül veya 2) 3 şüpheli ultrason özelliğinden herhangi biri ile kısmen kistik veya izohiperekoik nodül	15-50	25.4 (15, 33.6)	29.5 (29.9, 29.4)	≥ 1 cm
3 Düşük şüpheli	3 şüpheli ultrason özelliğinden herhangi biri olmayan kısmen kistik veya izohiperekoik nodül	3-15	7.8 (6, 10.3)†	19.2 (34.2, 13.9)	≥ 1.5 cm
2 İyi huylu	1) Spongiform	< 3	0	0	≥ 2 cm
	2) Kuyruklu yıldız artefaktı ile kısmen kistik nodül	< 1	0	0	Uygulanabilir değil
Nodül yok	3) Saf kist				Uygulanabilir değil



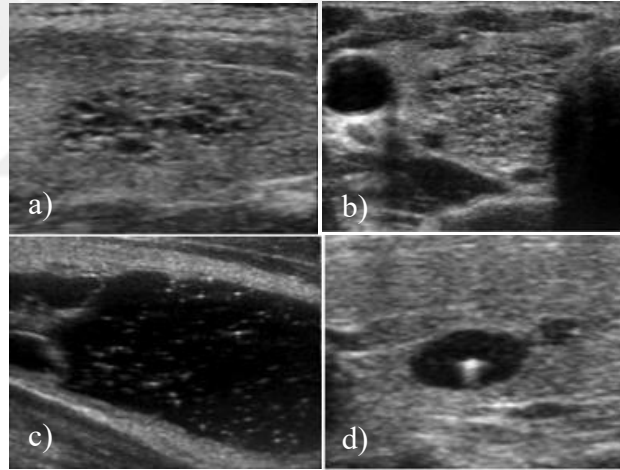
Şekil 4.3: K-TIRADS 5 (yüksek şüphe). a) Mikrokalsifikasyonlu katı hipoekoik nodül, b) Birden fazla mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon içeren katı hipoekoik nodül, c) Paralel olmayan oryantasyonlu katı hipoekoik nodül, d) Spiküle/mikrolobüle kenarlı katı hipoekoik nodül. Teşhis: papiller karsinom (a-d) [13]



Şekil 4.4: K-TIRADS 4 (orta şüphe). a) Şüpheli ultrason özellikleri olmayan katı hipoekoik nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler nodül, b) Mikrokalsifikasyonlu solid izoekoik (ağırlıklı olarak izoekoik) nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler nodül, c) Birden fazla mikrokalsifikasyon içeren ağırlıklı olarak katı hipoekoik nodül. Teşhis: papiller karsinom, d) Ağırlıklı olarak kistik hipoekoik nodül ve mikrokalsifikasyon (ok). Teşhis: papiller karsinom [13]



Şekil 4.5: K-TIRADS 3 (düşük şüphe). a) Solid izoekoik nodül. Teşhis: foliküler varyant papiller karsinom, b) Ağırlıklı olarak solid ve izoekoik nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler, c) Ağırlıklı olarak solid ve hipoeoik nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler nodül, d) Ağırlıklı olarak kistik ve izoekoik nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler nodül [13]



Şekil 4.6: K-TIRADS 2 (iyi huylu). a) Spongiform nodül. Teşhis: iyi huylu (İİA uygulanmadı), b) Küçük mikrokistik değişiklikler içeren süngerimsi nodül. Teşhis: iyi huylu foliküler nodül, c) Çok sayıda kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktı içeren ağırlıklı olarak kistik nodül. Teşhis: kolloid içeren iyi huylu foliküler nodül, d) Kuyruklu yıldız artefaktı içeren kist. Teşhis: iyi huylu (kolloid kist, İİA uygulanmadı) [13].

4.2.2 Ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu endikasyonları

İnce iğne aspirasyonu güvenli, güvenilir ve tiroid nodüllerinin kötü huylu olma tanısında etkili bir yöntemdir. İİAB yapma kararı, bir tiroid nodülünün kötü huylu olma ve prognostik risklerine dayanmalıdır. Şüpheli servikal lenf nodu metastazları, ETE ve doğrulanmış tiroid kanseri uzak metastazları gibi kötü prognostik risk faktörleri olan olgularda, nodül boyutuna bakılmaksızın tiroid nodüllerinin İİA'sı yapılmalıdır. Yukarıda belirtilen kötü prognostik faktörlere sahip olmayan hastalarda, ultrason ile tahmin edilen kanser olasılığı ve nodül boyutuna göre tiroid nodüllerinden İİA yapılması önerilmektedir [13].

Nodül boyutunun kötü huylu olma için gösterge olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte [13, 117-119], tiroid kanserinin birincil tümör boyutu prognoz ile yakından ilişkilidir ve kansere özgü ölüm oranı ve nüks oranı tiroid tümörünün boyutu ile orantılıdır [13, 119-120]. Nodülün yüksek veya orta derecede kötü huylu olma riski varsa (K-TIRADS 5 veya 4), nodül boyutu 1 cm'ye eşit ve büyük olduğunda rutin olarak İİA önerilir. Nodülün kötü huylu olma riski düşükse (K-TIRADS 3), gereksiz İİA prosedürlerini azaltmak için nodül boyutu 1,5 cm'ye eşit ve büyük olduğunda İİA önerilir. Nodül iyi huylu durumdaysa (K-TIRADS 2), nodül boyutu 2 cm'ye eşit ve büyük olduğunda süngerimsi bir nodül için tanısal İİA seçici olarak düşünülebilir [13]. Ek olarak, saf bir kist veya kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktları olan kısmen kistik bir nodülde ablasyon tedavisinden önce teşhis için olduğu kadar kistik içeriğin terapötik drenajı için de İİA yapılabilir [87].

Çocuklukta radyasyon tedavisi öyküsü, ailesel tiroid kanseri ve yüksek kalsitonin düzeyi gibi tiroid kanseri için bilinen klinik risk faktörlerinin ultrason modeline göre tahmin edilen kötü huylu olma riskini aşamalı olarak artırıp artırmadığı belirlenmemiş olsa da, klinik risk grubunda orta veya düşük şüphe paternine sahip nodüllerin daha düşük boyutlu kesim noktalarında İİA düşünülebilir [13].

Mevcut K-TIRADS kategorileri, klinik geçmişe bakılmaksızın nodüllerin ultrason özelliklerine dayanmaktadır. Bazı nodüllerin ultrason özellikleri K TIRADS kategori 4 veya 5'e karşılık gelse de, seri olarak ilişkili görüntülere veya dejenere nodül, ablasyon sonrası durum ve subakut tiroidit gibi tipik bir klinik öyküye sahip olduklarında İİA'dan kaçınılabılır [13, 120-122]. ETE gibi kötü prognostik faktörler ve nodal veya uzak metastaz gibi düşük riskli santimetre altı nodüllerde İİAB uygulama kararı tartışmalıdır. Bu nodül kategorisi için, İİA'nın sadece 5 mm'den

büyük nodüller için seçici olarak ve ultrason özelliklerine göre şüphesi yüksek olan (K-TIRADS 5) nodüllerde düşünülmesi önerilmektedir [13].

Santimetre altı nodüller için İİA kararı, tiroid mikrokarsinomlarının tedavi stratejisine bağlıdır. Düşük riskli papiller tiroid mikrokarsinomları olan erişkin hastalarda (> 18 yaş) acil cerrahi yerine aktif sürveyans düşünülebilir [13, 109, 110, 123-126]. Acil cerrahi gerektirecek risk faktörleri olmayan yaşlı hastalarda (> 60 yaş), hastalığın ilerleme riskinin çok düşük olması ve bu hastalarda nispeten daha kısa takip süreleri göz önüne alındığında, acil İİA ertelenebilir [109]. Tartışmalı olmakla birlikte, acil cerrahiye aday olmayan genç veya orta yaşlı erişkin hastalarda, ultrason patern şüphesi yüksek olan santimetre altı nodüller (> 5 mm) için ortak kararlar İİA seçici olarak uygulanabilir [13].

Bununla birlikte, yüksek şüphe uyandıran ultrason paterni gösteren iyi huylu nodülleri olan bazı hastaların (yüksek şüphe paternine sahip nodüllerin yaklaşık %20-40') gereksiz uzun vadeli aktif gözetiminden kaçınılabılır. Ayrıca yüksek dereceli kötü huylu İİA bulguları, bu tür vakalar nadir olmasına rağmen, yönetim stratejisini aktif sürveyanstan cerrahiye değiştirebilir [13].

İİAB için 5 mm'lik nodül boyutu eşığının güvenilir bir kanıtı yoktur ve gözlemsel bir çalışmada düşük riskli tiroid mikrokarsinomlarının tümör ilerlemesinin bir göstergesi olmadığı görülmüştür [123].

Birden fazla tiroid nodülü olması durumunda, kötü huylu olma riski ve nodül boyutuna göre İİA kriterlerini karşılayan bir veya daha fazla nodülün İİA'sı önerilmektedir. Bilateral nodülleri olan bir hastada lobektomi düşünüldüğünde ve loblardan sadece birinde kötü huylu tümör saptandığında klinik karara bağlı olarak kontralateral nodül için ameliyat öncesi İİAB yapılabilir [13].

4.3 Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi

Tiroid ultrasonu, tiroid nodüllerinin tedavisi için önemli bir incelemedir. Tiroid ultrasonu kolay erişilebilir, noninvaziv, uygun maliyetli ve tiroid nodüllerinin incelenmesinde zorunlu bir adımdır. Yöntemin ana dezavantajı, operatöre bağımlı olmasıdır. İİA biyopsisi yapılması gereken nodülleri seçmek için tiroid nodül(ler)ü olan hastalarda nodüllerin kötü huylu olma riskinin tiroid ultrasonu ile değerlendirilmesi çok önemlidir [12].

Nodüllü hastaların tedavisinde tiroid ultrasonunun merkezi rolü nedeniyle, Avrupa Tiroid Derneği tiroid nodüllerinin ultrason risk sınıflandırmasına ilişkin Avrupa

kılavuzlarını oluşturmak için uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel toplamıştır. Panel, literatürü gözden geçirmiş ayrıca Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Amerikan Tiroid Derneği ve Kore yönergelerine dayanarak EU-TIRADS olarak adlandırılan yeni Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemini oluşturmuştur. Bu sistem, tiroid ultrason sözlüğünü, standartlaştırılmış bir raporu, iyi huylu, düşük, orta ve yüksek riskli nodüllerin tanımlarını, her kategoride tahmini kötü huylu olma risklerini ve İİA endikasyonlarını içerir. Çok sayıda ultrason görüntüsüyle karşılaştırılan EU-TIRADS, hekimlere klinik uygulamalarında hizmet etmeyi, tanımlamaların gözlemciler arası tekrar üretilebilirliğini artırmayı ve sonuçların iletişimini basitleştirmeyi amaçlamaktadır [12].

Yeni bir ultrason sınıflandırma sistemi geliştirmenin gerekçesi, tek bir sisteme bir sözlük ve resimli atlas, standartlaştırılmış bir rapor ve şema (Amerikan Tiroid Derneği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği kılavuzlarında yer almayan) ve bir puanlama yöntemi entegre etmektir. Ayrıca nodüllerin kötü huylu olma riskini değerlendirmek ve kullanılan ultrason semiyolojisini detaylandırmak için mümkün olduğunca az kriteri dikkate alarak diğerlerinden daha basit bir skorlama sistemi oluşturmaktır [12].

Tiroid ve boyun ultrason bulgularını açık ve tutarlı bir şekilde iletmeyi amaçlayan yapılandırılmış ve standardize edilmiş bir rapor, EU-TIRADS'ın önemli bir parçasıdır (Çizelge 4.3).

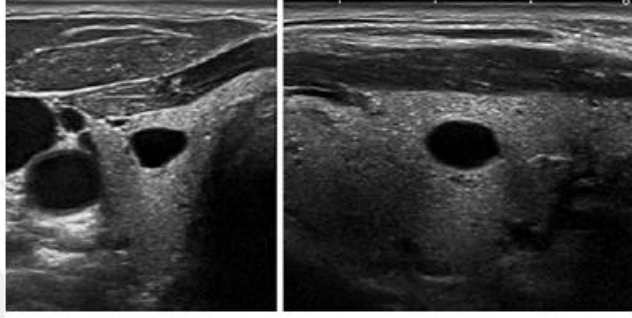
Çizelge 4.3: Standartlaştırılmış rapor [12]

Teknik	Ultrason ekipmanı, dönüştürücünün türü Risk faktörleri olan hasta
Öykü	Tiroid kanseri konusunda aile öyküsü Çocukluk döneminde boyun radyasyonu öyküsü veya boyun veya tiroid ile ilgili bilinen ameliyat öyküsü Eski İİAB sonuçları
Sonuçlar	Tiroid hacmi Bezin ekojenitesi ve damarlanması Nodüller (çok şüpheli olmadıkça 5 mm'nin üzerinde) Konum (yan, üst, orta, alt) Boyut (3 çap +/- hacim) Şekil, kenarlar, ekojenite, kompozisyon, ekojenik odaklar EU-TIRADS skoru Tiroid haritasında numaralandırılmış ve haritalanmıştır Boyut değişikliği Retrosternal uzantı Trakea deviasyonu Lenf düğümlerinin (seviye II, III, IV, V, VI) ve tiroglossal kanalın incelenmesi
Netice	Normal muayene veya patoloji türü Önceki belgelerle karşılaştırma Nodüllerin son değerlendirme kategorisi (EU-TIRADS puanı) Yönetim önerileri

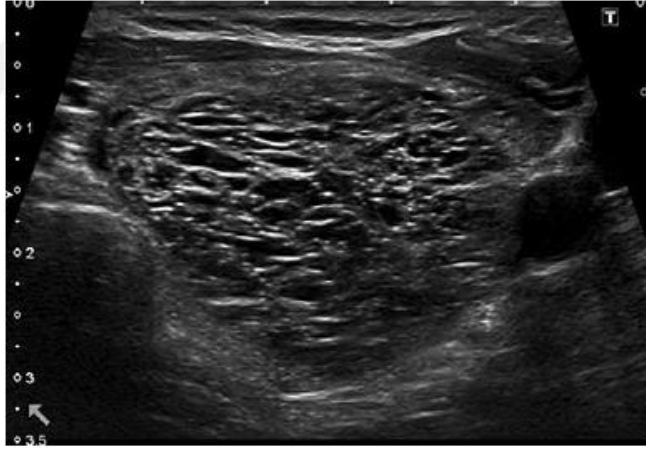
4.3.1 Tiroid karsinomu riski için ultrason sınıflandırma sistemi

EU-TIRADS 1 kategorisi, tiroid nodülünün bulunmadığı bir ultrason muayenesini ifade eder. İİA endikasyonları ayrıca klinik risk faktörlerine dayanmalı ve hasta ile uyumlu olmalıdır [12].

İyi huylu kategori olan EU-TIRADS 2'nin kötü huylu olma riski %0'a yakındır [12, 77, 93] Bu kategori iki özellik içerir: saf/yankısız kistler (Şekil 4.7) ve tamamen süngerimsi nodüller (Şekil 4.8). Bu kategoride tiroid ultrasonu, İİAB'ye gerek kalmadan nodülün iyi huylu olduğunu kanıtlamak için yeterlidir [12].



Şekil 4.7: EU-TIRADS 2: saf/yankısız kist. Enine (solda) ve boyuna (sağda) düzlemler [12]



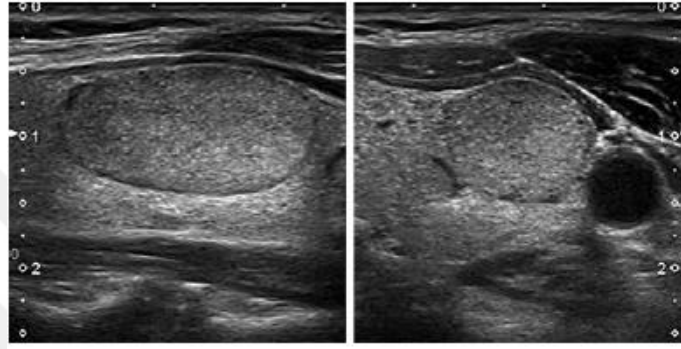
Şekil 4.8: EU-TIRADS 2: süngerimsi nodül. Enine düzlem [12]

Tamamen kistik nodüller: Duvar kalınlaşması veya katı bir bileşen yoktur, büyüklükleri dikkate alınmaz. Bu kategori, birkaç geçiş septasıyla ayrı bölmelere ayrılan kistleri içerir. Kist içinde ekojenik materyalin varlığına sıklıkla rastlanır ve fibrin pıhtısına veya gerçek bir solid bileşene karşılık gelebilir. Doppler ultrason uygulaması ile ayırt edilebilir. Katı bir bileşenin varlığına ilişkin şüphe devam ediyorsa, nodül düşük risk kategorisine dahil edilmelidir [12].

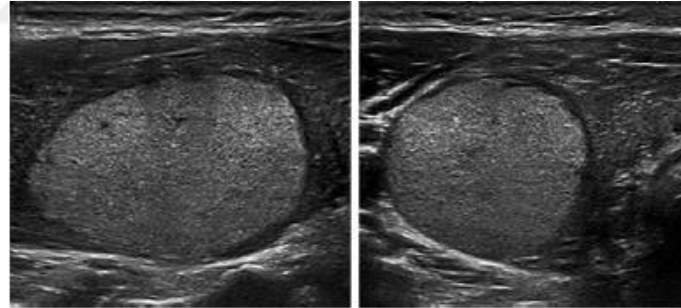
Süngerimsi nodüller: Tüm nodülü içeren küçük kistik boşluklardan oluşur. Boyutları dikkate alınmaz, çok sayıda izoekoik septa ile ayrılmıştır. Kistik boşluklar nodülün tamamını tutmuyorsa nodül düşük riskli kabul edilmelidir [12].

EU-TIRADS 2 için komite önerisi: Saf kistler ve tamamen süngerimsi nodüller iyi huylu olarak kabul edilmelidir. İİAB endike değildir (terapötik amaçlar dışında, basısal semptomlar durumunda) [12].

Düşük risk kategorisi olan EU-TIRADS 3'ün kötü huylu olma riski %2-4 arasındadır [12, 86]. Nodül, oval şekilli, pürüzsüz kenarlara sahip, izoekoik veya hiperekoik, herhangi bir yüksek risk özelliği taşımamaktadır (Şekil 4.9, 4.10) [12].



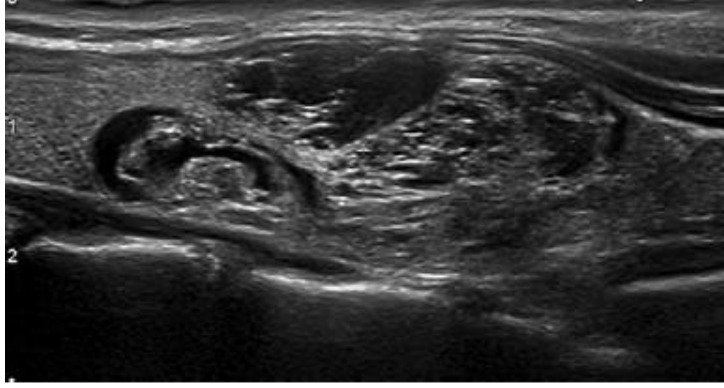
Şekil 4.9: EU-TIRADS 3: izoekoik nodül. Boyuna (sol) ve enine (sağ) düzlemler [12]



Şekil 4.10: EU-TIRADS 3: hiperekoik nodül. Boyuna (sol) ve enine (sağ) düzlemler [12]

Bu özelliklere sahip nodüllerin kötü huylu olma riski düşüktür ve İİA genellikle sadece 20 mm'den büyük nodüller için düşünülmelidir. 20 mm eşiği, 20 mm'den küçük foliküler kanserlerden kaynaklanan uzak metastazların nadiren gözlendiği argümanına dayanarak seçilmiştir [12, 120]. Gruplanmış/birleşen izoekoik nodüller (Şekil 4.11) bu kategoriye dahil edilmeli ve 1 veya daha fazla nodül 20 mm'den büyük ise İİAB düşünülmelidir. Bununla birlikte, tamamen katı bir izoekoik nodül vakalarının %4'ten azında bir foliküler kansere karşılık gelmektedir [12, 127-130]. Aksine, minimal kistik değişiklikler bile iyi huylu olma lehinedir [12, 131]. Şekil 4.11'de boyuna düzlemde

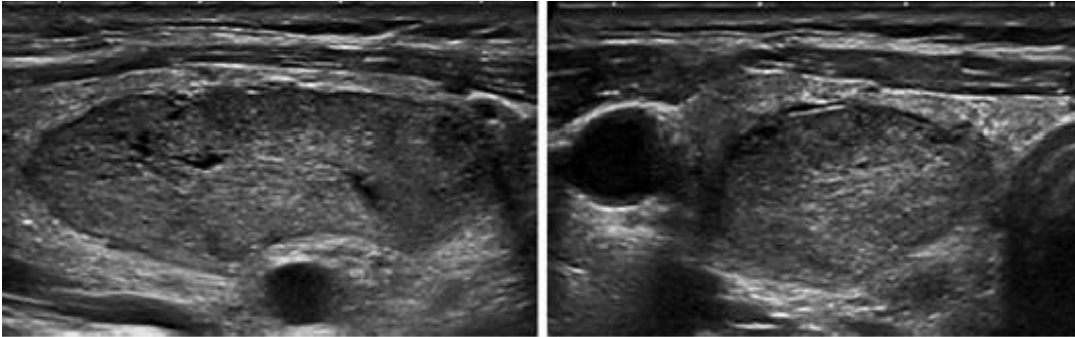
herhangi bir yüksek risk özelliği olmayan, oval şekilli ve düzgün kenarlı gruplandırılmış düşük riskli izoekoik nodüller görülmektedir.



Şekil 4.11: EU-TIRADS 3 [12].

EU-TIRADS 3 için komite önerisi: Düzgün kenarlı ve yüksek riskli özellikleri olmayan oval şekilli, izoekoik veya hiperekoik nodüller, kötü huylu olma riski düşük olarak düşünülmelidir. İİA genellikle sadece 20 mm'den büyük nodüller için yapılmalıdır [12].

Orta risk kategorisi EU-TIRADS 4 için kötü huylu olma riski %6-17 arasındadır [10, 12, 132]. Nodül, oval şekilli, pürüzsüz kenarlı, hafif hipoekoiktir ve herhangi bir yüksek risk özelliği taşımaz (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: EU-TIRADS 4: hafif hipoekoik nodül. Boyuna (sol) ve enine (sağ) düzlemler [12].

Düşük riskli ve orta riskli kategori arasındaki fark, nodülün katı kısmının ekojenitesinde yatmaktadır. Katı bileşenin heterojen ekojenitesi durumunda, herhangi bir hipoekoik dokunun varlığı nodülü orta risk olarak sınıflandırır. Diğer özellikler bu kategorideki kötü huylu olma riskini modüle edebilir. İnce bir halonun varlığı, kısmen kistik bir bileşim, kuyruklu yıldız kuyruğu artefaktları, periferik vaskülarite ve düşük sertlik kötü huylu olma riskini azaltır [12].

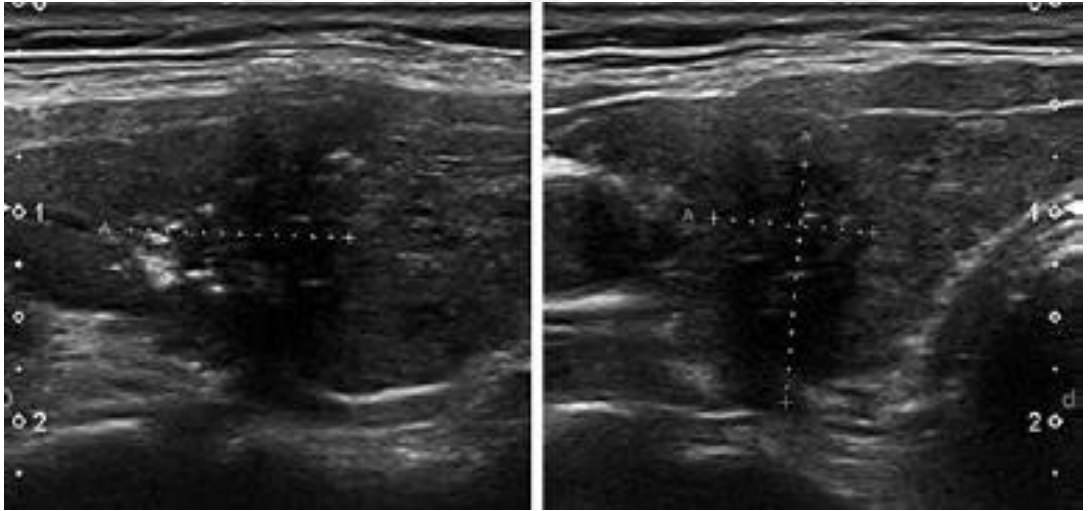
Kore TIRADS rehberinde, kısmen kistik nodüller, ekojenitelerine bakılmaksızın düşük riskli lezyonlar olarak kabul edilir ve yalnızca tamamen katı hipoekoik nodüller

orta risk kategorisine dahil edilir. Bununla birlikte, Kore düşük risk kategorisi, mevcut ETA kılavuzlarında tanımlanan orta risk kategorisine daha yakın olan %3-15'lik bir kötü huylu olma riskine sahiptir. Bu nedenle, kısmen kistiklerde riskin tamamen katı nodüllerden daha düşük olduğunu kabul ederken, kistik alanları olanlar da dahil olmak üzere tüm hipoekoik nodüller orta düzeyde riskli olarak kabul edilmektedir [12].

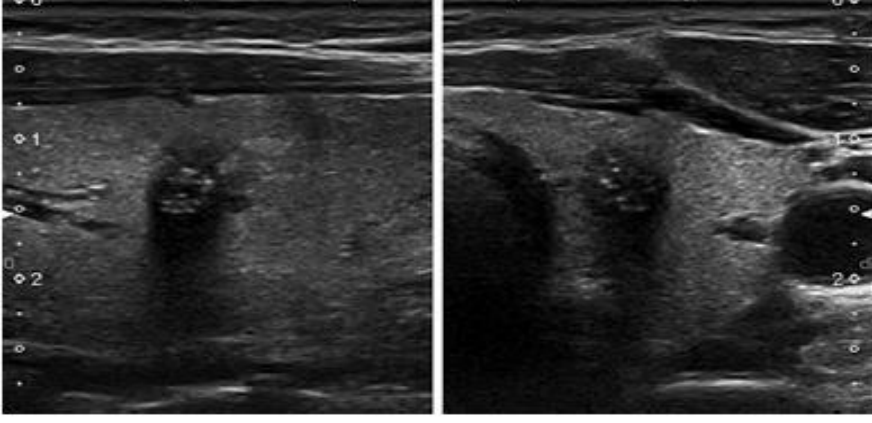
Süreksiz periferik/kenar makrokalsifikasyonları, kalın bir halo, ağırlıklı olarak merkezi vaskülarite ve yüksek sertlik gibi özellikler kötü huylu olma riskini artırabilir. EU-TIRADS 4 nodüllerinin orta düzeyde riski göz önüne alındığında, komite bu gruptaki İİAB eşiğini, EUTIRADS 5 ve EU-TIRADS 3 nodülleri için verilen eşikler arasında olan 15 mm olarak tanımlamayı seçmiştir [12].

EU-TIRADS 4 için komite önerisi: Oval şekilli, pürüzsüz kenarlı ve yüksek riskli özellikleri olmayan hafif hipoekoik nodüller, orta derecede kötü huylu olma riskinde düşünülmelidir. İİA genellikle 15 mm'den büyük nodüller için yapılmalıdır [12].

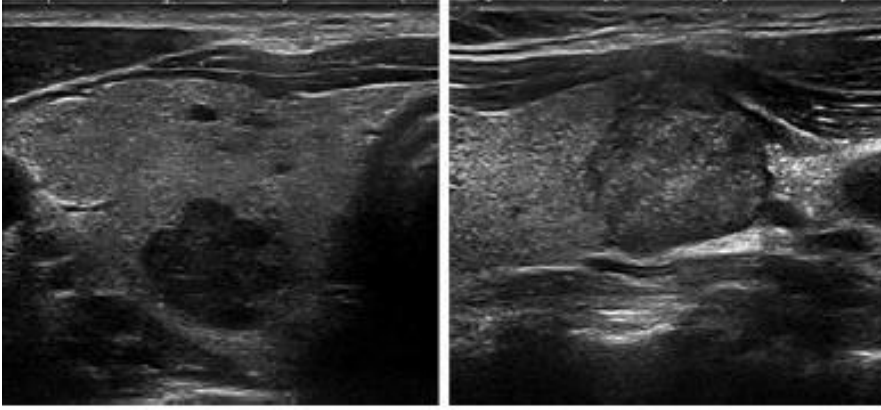
Yüksek risk kategorisi olan EU-TIRADS 5 için kötü huylu olma riski %26-87 arasındadır [12, 86, 133]. Nodül, oval olmayan şekil, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar ve belirgin hipoekojenite özelliklerinden en az birine sahipse bu durum geçerlidir (Şekil 4.13-4.16).



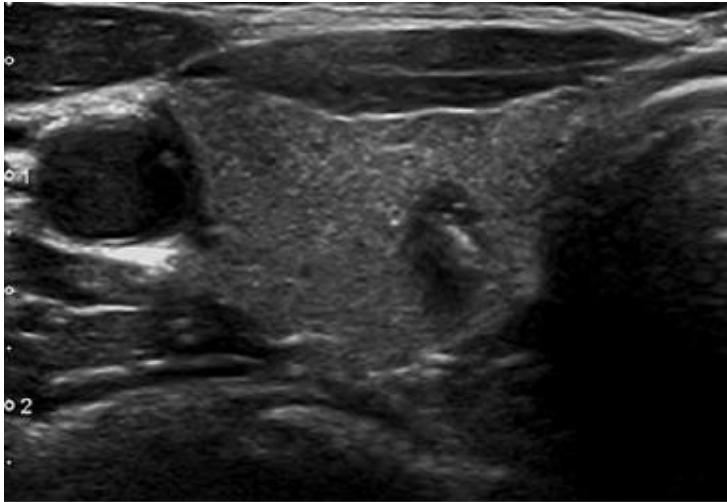
Şekil 4.13: EU-TIRADS 5: Genişinden daha uzun şekilli, düzensiz kenarlı, mikrokalsifikasyonlu ve belirgin hipoekojeniteli yüksek riskli nodül [12]. Boyuna (sol) ve enine (sağ) düzlemler.



Şekil 4.14: EU-TIRADS 5: oval olmayan şekle, dikenli kenarlara, mikrokalsifikasyonlara ve belirgin hipoekojeniteye sahip yüksek riskli nodül [12]. Boyuna (sol) ve enine (sağ) düzlemler.



Şekil 4.15: EU-TIRADS 5: enine (soldaki resim) ve uzunlamasına (sağdaki resim) düzlemlerde lobüle kenarlı iki farklı yüksek riskli hipoekoik nodül örneği [12].



Şekil 4.16: EU-TIRADS 5: enine düzlemde eninden daha uzun bir şekle sahip yüksek riskli nodül [12].

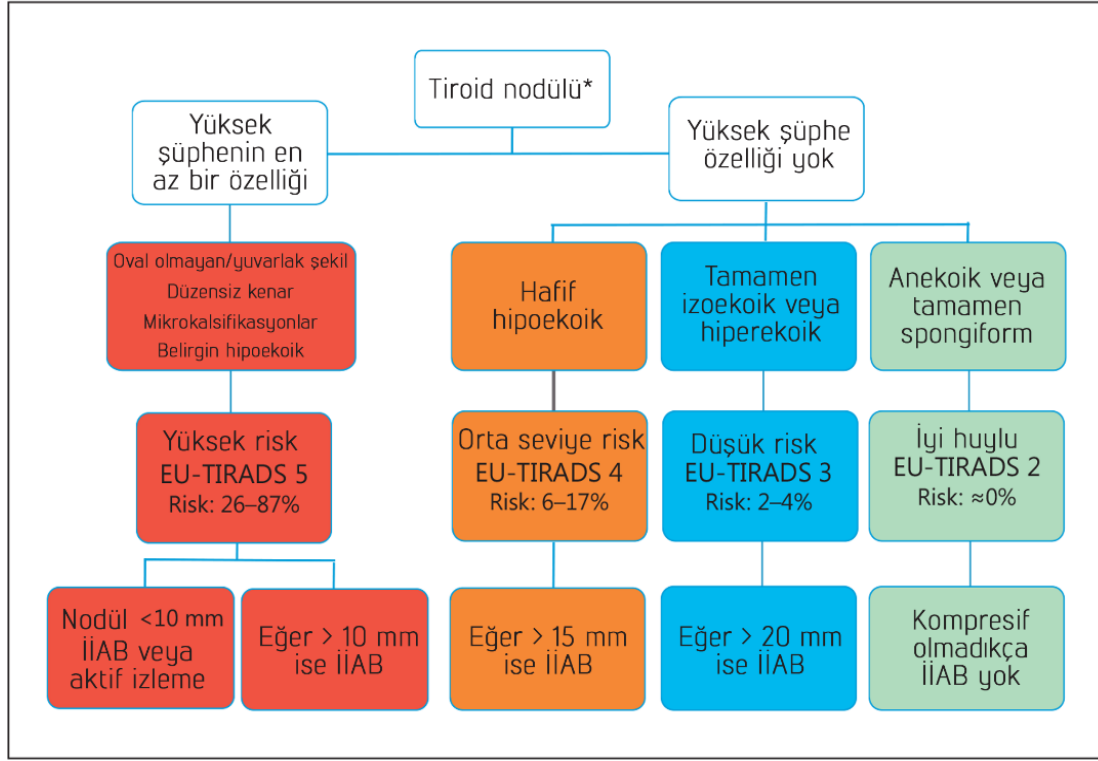
Tüm bu özellikler yüksek özgülük oranları (%83-84) ve aynı zamanda düşük duyarlılık oranları (%26-59) göstermektedir [12, 71]. Belirgin hipoekojenite, dört özelliğin en düşük duyarlılığına sahiptir ve yalnızca nodülün katı olması ve iyileşmiş bir kistin yarası olmaması durumunda spesifiktir [12, 134]. Bu özelliklerin değeri de bileşime bağlıdır [26]. Kısmi kistik nodüllerde, mikrokalsifikasyonlar kötü huylu olmanın en iyi göstergesi iken, diğer özellikler daha az önemli görünmektedir [12, 87]. Spesifiklik kazanmak için spikülasyonların, lobulasyonların veya punktat ekojenik odakların sayısı dikkate alınmalıdır. Kötü huylu olma olasılığı anomalilerin sayısının artmasıyla artmaktadır. 10 mm'den büyük bu tür tüm nodüller, bir hasta opere edilemeyecek durumda değilse veya diğer komorbiditelerden düşük bir yaşam beklentisine sahip değilse, İİAB'ye tabi tutulmalıdır. İlk iyi huylu sitolojik sonuç durumunda yanlış negatif örnek oranını azaltmak için İİA 3 ay içinde tekrarlanmalıdır [12].

Yüksek riskli ultrason özelliklerine sahip santimetre altı nodüller olması durumunda, anormal lenf nodu olmaması ve hastanın düzenli ultrason taramasını kabul etmeye istekli olması koşuluyla aktif izlem önerilir. Nodül bir karsinoma karşılık gelse bile, bu hastaların çok azının veya hiçbirinin uzak metastaz geliştirmeyeceği bilinmektedir [12, 109]. Gözetim sırasında kanıtlanmış bir büyüme veya şüpheli bir lenf nodu saptanması durumunda İİAB yapılmalıdır [12].

EU-TIRADS 5 için komite önerisi: En az 1 şüpheli ultrason özelliğine sahip nodüller (yani, oval olmayan bir şekil, kenarlar, mikrokalsifikasyonlar veya belirgin hipoekojenite), şüpheli özelliklerin sayısı ile artan yüksek kötü huylu olma riski olarak düşünülmelidir. 10 mm'den büyük nodüller için İİA yapılmalıdır [12]. Çok şüpheli ultrason özelliklerine sahip ve anormal lenf nodu olmayan santimetre altı nodülleri olan hastalar, aktif izlem veya İİAB seçeneğine sahip olabilir [12]. Çizelge 4.4'te EU-TIRADS kategorileri ve kötü huylu olma riski gösterilmektedir. Şekil 4.17'de kötü huylu olma risk sınıflandırması ve İİAB'ye karar vermek için EU-TIRADS algoritması yer almaktadır.

Çizelge 4.4: EU-TIRADS kategorileri ve kötü huylulu olma riski [12].

Kategori	Ultrason Özellikleri	Kötü huylulu olma riski, %
EU-TIRADS 1: normal	Nodül yok	Yok
EU-TIRADS 2: iyi huylulu	Saf kist Tamamen spongiform	~0
EU-TIRADS 3: düşük risk	Oval, pürüzsüz izoekoik/hiperekoik Yüksek şüpheli özelliği yok	2-4
EU-TIRADS 4: orta seviye risk	Oval, pürüzsüz, hafif hipoekoik Yüksek şüpheli özelliği yok	6-17
EU-TIRADS 5: yüksek risk	Aşağıdaki yüksek şüpheli özelliklerinden en az biri: - Düzensiz şekil - Düzensiz kenar - Mikrokalsifikasyonlar - Belirgin hipoekojenite (ve solid)	



Şekil 4.17: EU-TIRADS algoritması.

* Şüpheli lenf nodları bulunması durumunda İİA yapılmalıdır [12]

5. MATERYAL VE METOTLAR

Ultrasonografi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve en etkili görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir [3-9, 95, 16, 21]. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans, Pozitron Emisyon Tomografi, Sintigrafi ve Bilgisayarlı Tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin önemi sınırlıdır. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart yöntem İİAB'dir. İİAB, önemli tanı duyarlılığı ve özgüllüğü ile doğru ve uygun maliyetli bir yöntem olarak kabul edilse de [10-12], İİAB'nin tüm nodüllere uygulanması sağlık sistemi üzerinde yük oluşturur ve çoğu hasta için endişeye neden olur.

Nodülleri ultrason görünümüne göre risk kategorilerine ayırmak ve İİAB'yi daha seçici sunmak güncel bir uygulamadır. Mevcut kılavuzlar, İİAB için farklı risk kategorilerine yönelik farklı nodül boyutu kriterleri önermekte ve aşağı yukarı aynı kriterleri kullanmaktadır.

Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (ACR TIRADS), Avrupa Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (EU TI-RADS) ve Kore Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (K-TIRADS) literatürde en yaygın kullanılan kılavuzlardır.

Kısaca, kötü huylu nodüllerle en yaygın şekilde ilişkilendirilen üç sonografik özellik vardır; bunlar sınır düzensizliği, genişten daha uzun bir patern ve mikrokalsifikasyonlardır. Bunlardan birini taşıyan katı ve hipoekoik nodüller, kötü huylu olma açısından yüksek riskli nodüller olarak kabul edilir. Bununla birlikte, risk sınıflandırması için önemli olabilecek başka bazı sonografik özellikler de vardır. Bu çalışmada çok çeşitli ultrason işaretlerinin ilişkileri yapay zeka yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Tüm bu çabalar, kötü huylu nodüllerin doğru teşhisini tehlikeye atmadan gereksiz İİAB sayısını azaltmayı amaçlamaktadır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ultrason en önemli görüntüleme tekniği olarak kabul edilse de, değerlendirme sonucu kesinlikle uygulayan hekime bağlıdır. Nodüllerin ayırıcı tanısında kullanılan sonografik özellikler teorik olarak iyi bilinmesine rağmen bu kriterlerin uygulanması yine de muayeneyi yapan hekimin tecrübesine bağlıdır. Bu nedenle, ultrasonla tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde objektif ve etkili bir yönteme duyulan ihtiyaç giderek daha kritik hale gelmektedir.

Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı yaygın bir sağlık sorunu olması nedeniyle makine öğrenmesi ve derin öğrenme çalışmalarının araştırma konularından biridir.

Bu çalışmada kullanılan tüm tiroid nodülleri histopatolojik olarak doğrulanmış iyi huylu ve kötü huylu nodüllerden oluşmaktadır. Tiroid nodüllerinin sonografik görüntüleri, alanında 25 yıldan fazla deneyime sahip bir sonografi uzmanı tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiş ve iyi huylu ve kötü huylu nodüllerin sonografik özellikleri sonografi uzmanı tarafından manuel şekilde özgün olarak belirlenmiştir.

Sonografi uzmanı tarafından özgün olarak belirlenen sonografik özelliklerle kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında ANFIS modelinin GA ile eğitimine dayalı yenilikçi bir yaklaşım kullanılarak sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır.

Ayrıca, kullanılan yenilikçi yaklaşımın performansı, türev tabanlı geriye yayılım algoritması ile eğitilmiş ANFIS ve DNN yöntemlerinin performansları ile karşılaştırılmıştır.

Bununla birlikte kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında en etkili bulguları belirlemek için Karar Ağacı algoritması uygulanmıştır.

Son olarak bu çalışmada, sonografik bulgunun kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısındaki anlamlı etkisini gösteren yeni bir rehber literatüre kazandırılmıştır.

5.1 Veri Kümesi Açıklaması

Bu çalışmada tiroid kanseri teşhisi olan 224 hastadan sonucu histopatolojik olarak kanıtlanmış 284'ü (%71,36) kötü huylu, 114'ü (%28,64) iyi huylu olmak üzere toplam 398 tiroid nodülünü içeren bir veri seti kullanılmıştır. Yaşları 16 ile 77 arasında değişen 224 hastanın yaş ortalaması 40,98 olup, hastaların 49'u (%21,875) erkek, 175'i (%78,125) kadındır. Hastalar Eylül 2012-Eylül 2016 tarihleri arasında Güven Hastanesi'nde tiroid kanseri sitolojik tanısı ile ameliyat edilmiştir.

Tüm hastalara multidisipliner şekilde oluşturulan ekibin bir üyesi olan aynı sonografi uzmanı tarafından ameliyat öncesi son bir ultrason muayenesi yapılmış ve ultrason görüntüleri prospektif olarak kaydedilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların ultrason görüntüleri aynı sonograf tarafından retrospektif olarak incelenmiş ve iyi huylu olanlar da dahil olmak üzere tüm nodüllerin önceden tanımlanmış ultrason özellikleri nihai histopatoloji sonuçlarına göre kaydedilmiştir.

Tüm görüntülerin sonografik incelenmesi, toplanması ve yeniden değerlendirilmesi aynı sonografi uzmanı tarafından Siemens Acuson marka ultrason sistemi ve 12 MHz dönüştürücü ile gerçekleştirilmiştir.

Nodüllerin sonografik özellikleri Çizelge 5.1'de listelenen 27 kategoride sınıflandırılmıştır.

Çizelge 5.1: Çalışma Grubunda Değerlendirilen Nodüllerin 27 Kategorideki Sonografik Özellikleri

Sıra	Gösterim	Sonografik Özellik	Değer	Alt Özellik
1	P1	Boyut (mm)	-	-
2	P2	Kompozisyon	1	Tümüyle solid
			2	Mikrokistler içeren solid (<%5)
			3	Ağırlıklı olarak solid (%5-10 kistik)
			4	Ağırlıklı olarak solid (% 10-25 kistik)
			5	Ağırlıklı olarak solid (% 25-50 kistik)
			6	Ağırlıklı olarak kistik (% 50-90 kistik)
			7	Tama yakın kistik (> %90)
			8	Tümüyle kistik
			9	Spongiform
3	P3	Ekojenite	1	Anekoik
			2	Belirgin hipoekoik
			3	Hipoekoik
			4	İzoekoik
			5	Hiperekoik
			6	Karışık hakim hiperekoik
			7	Karışık hakim hipoekoik
			8	Karışık hakim izoekoik
			9	Değerlendirilemiyor (kalsifiye nodül)
4	P4	Şekil (ön/arka çap artışı)	1	Yok
			2	Var
5	P5	Kenar Yapısı	1	Silik
			2	Düzensiz
			3	Düzensiz (kaba lobülasyon)
			4	Düzensiz (mikrolobülasyon)
			5	Düzensiz (spiküle)
			6	Silik ve düzensiz
			7	Sınır oluşturmayan kitlesel görünüm

Çizelge 5.1: Çalışma Grubunda Değerlendirilen Nodüllerin 27 Kategorideki Sonografik Özellikleri (devamı)

			8	Ekstratiroidal uzanım
			1	Yok
			2	Noktasal
			3	Lineer
			4	Noktasal ve lineer
			5	Küme kalsifikasyonlar ve akustik gölgelenme içerir
			6	V şekilli (comet tail)
			7	İnternal makrokalsifikasyon
			8	Inkomplet periferel kalsifikasyon
			9	Komplet periferel kalsifikasyon
			10	Inkomplet periferel kalsifikasyon ve internal lineer ve noktasal kalsifikasyon
6	P6	Kalsifikasyon veya Mikroekojenite Paterni	11	Noktasal, lineer ve akustik gölgelenme oluşturmeyen internal kaba ekjeniteler
			12	Kaba internal ekjeniteler (akustik gölgelenme yok)
			13	Noktasal, lineer ve kaba kalsifikasyon
			14	Kaba internal kalsifikasyon ve kaba ekjeniteler
			1	Kistik alanların posterorunda
7	P7	Varsa Lineer Mikroekojenite Dağılımı	2	Solid alanlarda
			3	Karışık paternde
			1	Nadir (<5)
8	P8	Varsa Internal Mikroekojenite Sayı ve Dağılımı	2	Multiple dağınık (≥ 5)
			3	Multiple periferel (≥ 5)
			4	Snowstorm
			1	Hiperekoik
9	P9	Inkomplet Periferel Kalsifikasyon Varsa İç Eko	2	Izoekoik
			3	Hipoekoik
			-	-
10	P10	Genişliğinden Uzun Nodüller İçin Ap/Horizontal Çap		
			1	Yok
			2	Anteriorda
11	P11	Kapsül İlişkisi	3	Posteriora
			4	Üst polde
			5	Alt polde
			6	Üst pole oturan

Çizelge 5.1: Çalışma Grubunda Değerlendirilen Nodüllerin 27 Kategorideki Sonografik Özellikleri (devamı)

			7	Alt pole oturan
			8	Geniş alanlar
			9	Lateral
12	P12	Kapsül İlişkisi	1	10%
		Varsa Kapsüle	2	20%
		Temas Eden	3	30%
		Çevre Oranı	4	40% ve üstü
13	P13	Kapsül İlişkisi	1	Yok
		Varsa Kapsülde	2	Hafif
		Yaylanma	3	Belirgin
14	P14	Kapsül İlişkisi	1	Yok
		Varsa Ekojenik	2	Var
		Kapsülde	3	Gross ekstrapoidal
		Kesinti	4	Değerlendirilemiyor
15	P15	Halo	1	Yok
			2	Var (silik)
			3	Var (ince düzgün)
			4	Var (kalın veya asimetrik)
16	P16	Kanlanma	1	Yok
		Paterni	2	Periferik ağırlıklı
			3	İnternal veya miks
			4	Inferno (yoğun internal)
17	P17	Solid Nodülde	1	Var
		Reflektif	2	Yok
18	P18	Gölgelenme		
		Solid Nodülde	1	Var
19	P19	Posteriorda	2	Yok
		Akustik		
20	P20	Şiddetlenme		
		Kötü Huylu	1	Eksantrik solid komponent
		Nodül Kistik	2	Solid komponentte
		İse Solid	3	mikroekojenite
21	P21	Komponent	4	Özellik yok
		Özellikleri		Eksantrik solid komponent
				ve mikroekojenite
22	P22	Yerleşim	1	Sağ
			2	Sol
			3	İsthmus
			4	Piramidal lob
23	P23	Lob İçi Yerleşim	1	Üst (1/3)
			2	Orta (1/3)
			3	Alt (1/3)
			4	Lobu büyük oranda dolduran
24	P24	Soliter/Multinod	1	Tek
		üler	2	Multiple
25	P25	Kronik Tiroidit	1	Yok
		Bulgusu	2	Şüpheli

Çizelge 5.1: Çalışma Grubunda Değerlendirilen Nodüllerin 27 Kategorideki Sonografik Özellikleri (devamı)

			3	Tipik
		Parankimde	1	Yok
24	P24	Serbest	2	Var
		Mikroekojenite		
			1	Yok
			2	Nonspesifik (<5 mm)
			3	Nonspesifik (5-10 mm)
		Ultrasonda	4	Nonspesifik (>10 mm)
25	P25	Santral Lenf	5	Şüpheli (<5 mm)
		Nodu Boyut Ve	6	Şüpheli (5-10 mm)
		Özellikleri	7	Şüpheli (>10 mm)
			8	Tipik metastatik (<5 mm)
			9	Tipik metastatik (5-10 mm)
			10	Tipik metastatik (>10 mm)
		Ultrasonda	1	Tek
		Santral Lenf	2	Birkaç (2-4)
		Nodu Sayısı Ve		Mutiple (>5)
26	P26	Ultrasonda		
		Lateral	3	
		Metastatik Lenf		
		Nodu		
		Ultrasonda	1	Yok
27	P27	Lateral	2	Şüpheli
		Metastatik Lenf	3	Tipik
		Nodu		

P1 özelliğinin kötü huylu olma ile ilişkisi konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur.

P1 özelliğinin kendisinin ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkisinin incelenmesi bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P2 özelliğinde "tümüyle solid" ve "mikrokistler içeren solid (<5)" alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P3 özelliğinde "belirgin hipoekoik" ve "hipoekoik" alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P4 özelliğinde "ön/arka çap artışı" alt özelliğinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P5 özelliğinde "düzensiz (kaba lobülasyon)", "düzensiz (mikrolobülasyon)", "düzensiz (spiküle)" ve "silik ve düzensiz" alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P6 özelliğinde "noktasal" alt özelliğinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P7 ve P8 özelliklerinin kötü huylu olma ile ilişkileri konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. P7 ve P8 özelliklerinin kendilerinin incelenmesi ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkileri bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P9 özelliğinde “hipoekoik” alt özelliğinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P10, P11, P12 ve P13 özelliklerinin kötü huylu olma ile ilişkileri konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. P10, P11, P12 ve P13 özelliklerinin kendilerinin incelenmesi ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkileri bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P14 özelliğinde “kapsül ilişkisi varsa ekojenik kapsülde kesinti” ve “gross ekstratiroidal” alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P15, P16, P17 ve P18 özelliklerinin kötü huylu olma ile ilişkileri konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. P15, P16, P17 ve P18 özelliklerinin kendilerinin incelenmesi ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkileri bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P19 özelliğinde “solid komponentte mikroekojenite”, “eksantrik solid komponent” ve “mikroekojenite” alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P20, P21, P22, P23 ve P24 özelliklerinin kötü huylu olma ile ilişkileri konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. P20, P21, P22, P23 ve P24 özelliklerinin kendilerinin incelenmesi ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkileri bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P25 özelliğinde “şüpheli (<5 mm)”, “şüpheli (5–10 mm)”, “şüpheli (>10 mm)”, “tipik metastatik (<5 mm)”, “tipik metastatik (5–10 mm)” ve “tipik metastatik (>10 mm)” alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

P26 özelliğinin kötü huylu olma ile ilişkisi konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. P26 özelliğinin kendisinin incelenmesi ve diğer özelliklerle birlikte değerlendirildiğinde kötü huylu olma ile ilişkisi bu çalışmanın ilgi alanları arasındadır.

P27 özelliğinde "şüpheli" ve "tipik" alt özelliklerinin varlığı nodülün kötü huylu olma riskini yükseltir.

5.2 Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System (ANFIS) (Uyarlanabilir Sinirsel Bulanık Çıkarım Sistemi)

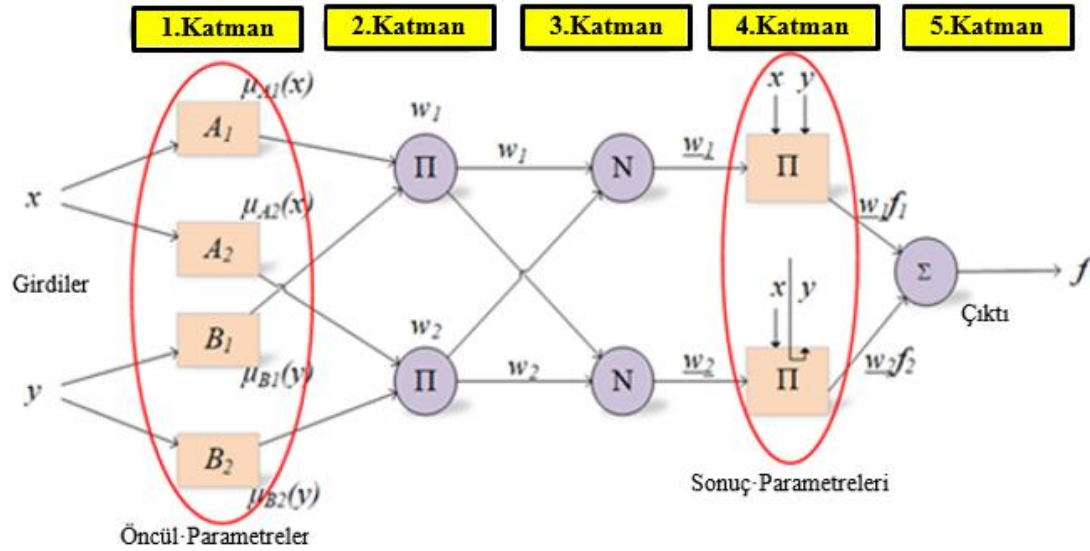
ANFIS, Takagi Sugeno bulanık modeli dikkate alınarak geliştirilmiş yapay bir sistemdir [135]. Oluşturulan model hem sinir ağlarının öğrenme yeteneğine hem de bulanık mantığın özelliklerini çıkarsama yeteneğine sahiptir.

Üyelik fonksiyonları ile bulanık hale getirdiği girdi verilerini bulanık kurallar ile ağ üzerinde dağıtarak çıktıyı hesaplar. Bu süreç ANFIS modeline çıkarım yeteneği sağladığı için tahmin problemlerindeki başarısı oldukça yüksektir. Böylece iki yöntemi birleştiren hibrit bir yapay zeka modeli geliştirilmiştir.

ANFIS'in öncül ve sonuç olarak adlandırılan iki kısmı vardır. Bu kısımlar, ANFIS'in ağ yapısı içerisinde bulanık kurallar ile birbirine bağlıdır.

ANFIS'in temel amacı, girdi-çıkı veri kümeleri ile bir öğrenme algoritması kullanarak bu bölümlerde bulunan öncül ve sonuç olarak adlandırılan parametreleri optimize etmektir. Bu bağlamda, eğitim sürecinde gerçek ve tahmin edilen çıktılar arasındaki hata değerini en aza indirmek için parametre optimizasyonu yapılır [136].

Temel olarak ANFIS yapısı aşağıda açıklanan beş katmandan oluşur ve bunlar da Şekil 5.1'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1: ANFIS'in yapısı ve eğitim sürecinde kullanılan parametreler

1. Katman

Birinci katman, bu katmandaki her bir düğümden gelen sinyalin diğer katmana aktarıldığı bulanıklaştırma katmanı olarak da bilinir. Her bir düğümden alınan sinyal, giriş değerlerine ve kullanılan üyelik fonksiyonunun tipine bağlı olarak oluşturulur.

Bu katmandaki düğümlerin çıktıları (O_{1i}) Denklem (5.1) ve Denklem (5.2)'den elde edilir [137]:

$$O_{1i} = \mu A_i(x) \quad i=1,2 \quad (5.1)$$

$$O_{1i} = \mu B_{i-2}(x) \quad i=3,4 \quad (5.2)$$

burada A_i ve B_i girişlerin herhangi bir üyelik fonksiyonudur, μA_i ve μB_i bu fonksiyon için hesaplanan üyelik derecelerdir. μA_i , çan eğrisi tipindeki üyelik fonksiyonu için Denklem (5.3)'ten elde edilir:

$$\mu A_i(x) = e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-c}{a}\right)^2} \quad i=1,2 \quad (5.3)$$

burada a_i ve c_i , sırasıyla üyelik fonksiyonunun sigma ve merkez parametreleridir.

2. Katman

Bu katman, kural katmanı olarak adlandırılır ve burada Denklem (5.4) kullanılarak bulanıklaştırma katmanındaki üyelik dereceleri ile her bir kuralın tetikleme düzeyi hesaplanır:

$$O_{2i} = w_i = \mu A_i(x) \cdot \mu B_i(y) \quad i=1,2 \quad (5.4)$$

burada w_i , i üyeliğine karşılık gelen ateşleme seviyesidir.

3. Katman

Normalizasyon katmanı olarak adlandırılır. Her kuralın normalize edilmiş tetikleme seviyesi bu katmanda Denklem (5.5)'ten hesaplanır.

$$O_{3i} = \overline{w_i} = \frac{w_i}{w_1 + w_2} \quad i=1,2 \quad (5.5)$$

4. Katman

Bu katman, bu katmandaki her kural için çıktı değerinin hesaplandığı durulaştırma katmanı olarak adlandırılır. Kuralların çıktısı, Denklem (5.6)'da formüle edildiği gibi, önceki katmandan normalize edilmiş ateşleme düzeyi değerinin birinci dereceden polinom ile çarpılmasıyla elde edilir.

$$O_{4i} = \overline{w_i} \cdot f_i = \overline{w_i} \cdot (p_i x + q_i y + r_i) \quad i = 1,2 \quad (5.6)$$

5. Katman

Son katman, çıktı katmanı olarak da bilinir. Bu katmanda, durulaştırma katmanında elde edilen her kuralın çıktı değerleri Denklem (5.7)'ye göre toplanarak ANFIS'in hedef çıktısı elde edilir.

$$O_{5i} = f = \sum \overline{w_i} \cdot f_i = \frac{\sum w_i \cdot f_i}{\sum w_i} \quad i = 1,2 \quad (5.7)$$

Bulanık sistemlerin öğrenme ve adaptasyon sürecini kolaylaştırması ve sinir ağlarının kontrol parametrelerini ağ üzerinde dağıtarak doğrusal olmayan problemlerde başarılı olması sinirsel-bulanık ağ modeli olarak değerlendirilebilecek ANFIS mimarisine büyük avantaj sağlamaktadır.

ANFIS modelinin eğitimi, girdi ve çıktı değerlerine bağlı olarak ağırlık değerleri için en uygun değerleri üretmeyi amaçlar. Türev tabanlı algoritmalar, ANFIS'in parametrelerinin eğitiminde yaygın olarak yer alır. Ancak türev tabanlı algoritmalarda yerel minimumun üstesinden gelememe gibi problemlerin yanı sıra başlangıç değerine bağlı kalınması gibi zorluklar da mevcuttur. Bu nedenle ANFIS'in türev tabanlı algoritmalarla eğitilmesi ve parametrelerin güncellenmesi temel sorunlardan biridir. Araştırmacılar son zamanlarda ANFIS parametrelerini eğitmek için türev tabanlı olmayan farklı algoritmalar önermişlerdir. Bu algoritmalarından bazıları Genetik Algoritma (GA), Parçacık Sürü Optimizasyon Algoritması (PSO) ve Diferansiyel Geliştirme Algoritması (DE) gibi sezgisel algoritmalar [138]. Bu çalışmada, ANFIS ağının eğitimi için popülasyon tabanlı sezgisel GA kullanılmıştır.

5.3 Genetik Algoritma (GA)

Temel ilkeleri 1970'li yıllarda John Holland tarafından ortaya atılan GA, birçok problem türünün çözümünde başarıyla uygulanmaktadır [139]. GA, optimizasyon veya arama probleminde kesin veya yaklaşık sonuçları bulmak için kullanılan sezgisel bir algoritmadır. Bu algoritma, kalıtım, mutasyon, seçim ve çaprazlama gibi evrimsel biyolojideki tekniklerden ilham alınarak geliştirilmiştir. GA, geniş arama alanı ve değişken sayısı olan çok boyutlu problemlere bile çok kolay bir şekilde uygulanabilir. Tüm uzayı aramaya kıyasla daha iyi olabilecek değerleri deneme eğilimi sonucunda, problemlerin arama uzaylarında makul bir süre içerisinde optimal sonuçlar üretebilmesi yeteneğine sahiptir. GA'nın temel adımları aşağıda listelenmiştir:

Adım 1. İlk popülasyonu oluşturun.

Adım 2. Popülasyondaki her çözüm için uygunluk değerini hesaplayın.

Adım 3. Yeni bir popülasyon oluşturulana kadar aşağıdaki adımları tekrarlayın.

- a. Uygunluk değerlerine göre ebeveyn kromozomları seçin.
- b. Yeni bir birey (alt) oluşturmak için çaprazlama olasılığına dayalı olarak çaprazlama uygulayın.
- c. Yeni bireye mutasyon olasılığı oranında mutasyon uygulayın.
- d. Yeni bireyi yeni popülasyona dahil edin.

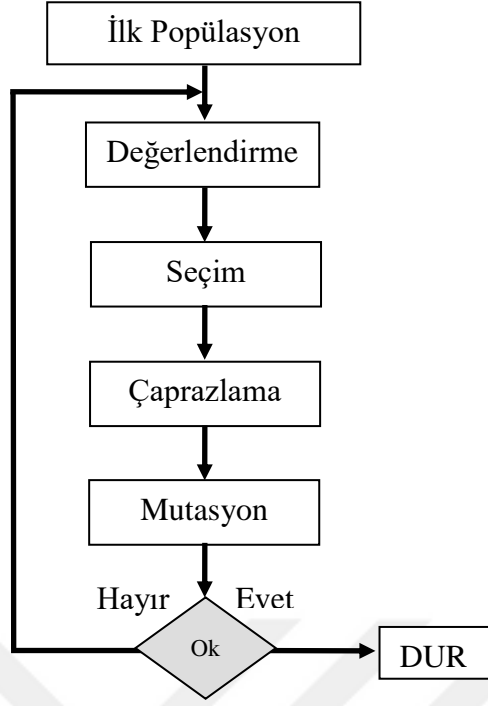
Adım 4. Algoritmanın bir sonraki çalışmasında yeni oluşturulan popülasyonu kullanın.

Adım 5. Durdurma kriteri karşılanırsa DUR.

Adım 6. Adım 2'ye GİDİN.

GA'da popülasyonu oluşturan aday çözümler kromozomlara karşılık gelir. Bu kromozomlar çeşitli evrimsel süreçlerle daha iyi sonuçları temsil eden çözüm adaylarına dönüşürler. Bu işleme, kabul edilebilir bir uygunluk değerine, önceden tanımlanmış bir işlem süresine veya maksimum nesil sayısına ulaşıncaya kadar devam edilir.

Kromozomlar (çözüm adayları), GA'da yer alan çözümün ayrık veya sürekli değerleri biçimindeki değişkenleri tutan kararlardır. Uygunluk fonksiyonu, kromozomların kalitesini ölçen amaç fonksiyonudur. GA'nın akış şeması Şekil 5.2'de gösterilmiştir.

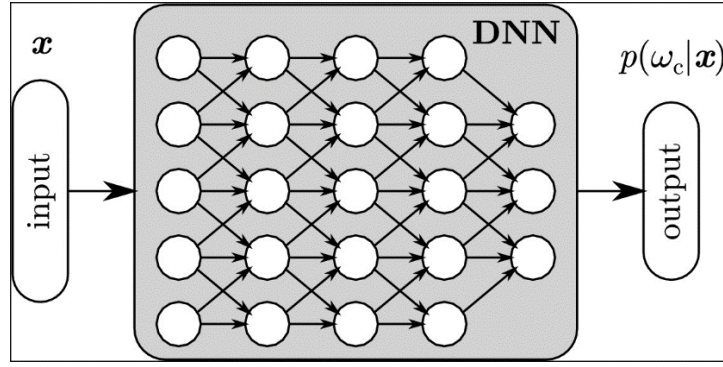


Şekil 5.2: GA'nın akış şeması

5.4 Derin Sinir Ağları (DNN)

Derin öğrenme, makine öğrenmesinin bir altkümesi olup yapay sinir ağlarının büyük miktarda veriden öğrendiği algoritmalar bütünüdür. Derin öğrenme modellerine örnek olarak evrişimsel sinir ağları, uzun-kısa vadeli hafıza ağları, tekrarlayan ağlar, derin sinir ağları, sınırlı Boltzmann makineleri ve derin oto kodlayıcılar verilebilmektedir. Bu çalışmada derin sinir ağları (DNN) algoritması kullanılmıştır.

Bir DNN, nöronların önceki katmandan nöron aktivasyonlarını girdi olarak aldığı ve basit bir hesaplama gerçekleştirdiği (örneğin, girdinin ağırlıklı bir toplamı ve ardından doğrusal olmayan bir aktivasyon) birden çok katman dizisinde düzenlenmiş bir nöron koleksiyonudur. Ağın nöronları, girdiden çıktıya karmaşık doğrusal olmayan bir işlemeyi ortaklaşa uygular. Bu haritalama, hata geri yayılımı adı verilen bir teknik kullanılarak her bir nöronun ağırlıklarının uyarlanmasıyla verilerden öğrenilir. Bir sinir ağı örneği Şekil 5.3'te gösterilmektedir [6, 20, 21, 18].



Şekil 5.3: Bir sinir ağı örneği [20, 21]

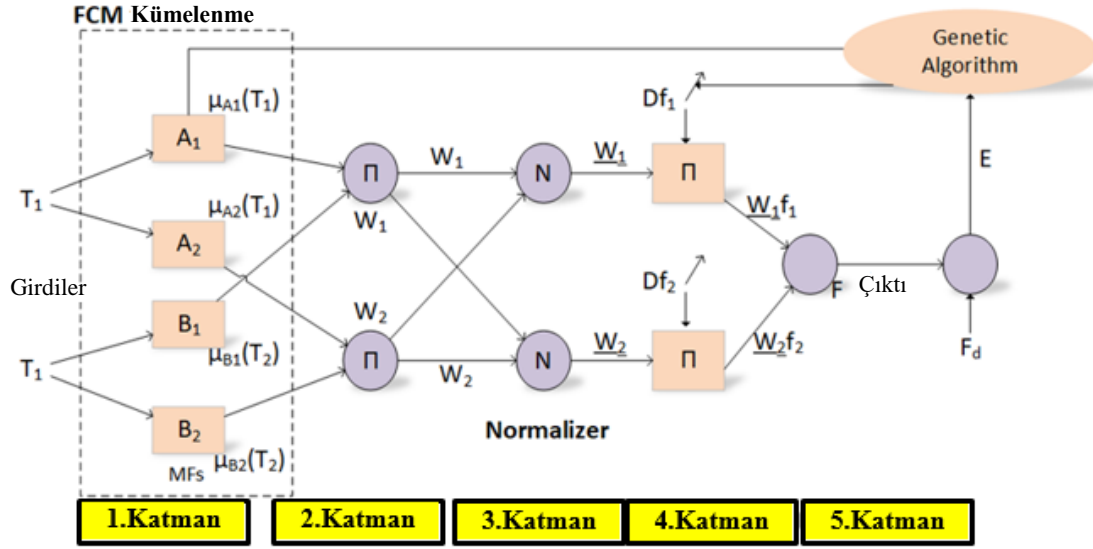
5.5 GA Kullanılarak ANFIS'in Eğitilmesi

ANFIS modelini GA ile eğitmek için önerilen yenilikçi yaklaşım, bu bölümde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. ANFIS, optimize edilmesi gereken iki farklı parametre türüne sahiptir: öncül ve sonuç. Bulanıklaştırma katmanındaki öncül parametreler, giriş değerlerini derecelendirmek için kullanılan üyelik fonksiyonlarına aittir. Sonuç parametreleri, durulaştırma katmanındaki doğrusal fonksiyonların Denklem 5.6'da verilen p , q ve r parametreleridir. Türev tabanlı algoritmalar genellikle ANFIS'te bu parametrelerin optimizasyonu içindir. Ancak, ANFIS'te öncül ve sonuç parametrelerinin optimizasyonu, çoğunlukla türev tabanlı algoritmaların yavaş yakınsaması, yerel minimumu aşamaması ve başlangıç değerlerine bağımlı olması gibi nedenlerle büyük ölçüde temel sorunlardan biri olmuştur. Bu bağlamda ANFIS gibi zor bir modelin parametrelerini optimize etmek için türev tabanlı algoritmaların yukarıda belirtilen dezavantajlarını ortadan kaldıracak güçlü bir algoritma olan popülasyon tabanlı GA kullanılmıştır. Başlangıç değerleri FCM kümeleme yöntemiyle üretilen ANFIS'in öncül ve sonuç parametreleri, genetik algorithmada bir kromozomu temsil eder. GA, ANFIS'in eğitim sürecini göz önünde bulundurarak en uygun uygunluk değerine sahip kromozom ile en iyi öncülü ve sonuç parametrelerini bulmaya çalışır. Önerilen yöntemin blok diyagramı Şekil 5.4'te gösterilmiştir. Çözümlerin uygunluk değerini hesaplamak için Denklem 5.8'de verilen kök ortalama karekök hata (RMSE) işlevi kullanılır.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (F(i) - F_d(i))^2}{N}} \quad (5.8)$$

Burada F ve F_d , sırasıyla verilerin gerçek çıkış değerini ve ANFIS tarafından tahmin edilen değeri temsil eder. Ek olarak N , eğitim veri kümesindeki toplam örnek sayısıdır.

Öncül ve sonuç parametrelerinin optimizasyonu sırasında amaç, *RMSE* fonksiyonunu en aza indirmektir. En etkili *RMSE* değeri, gerçek değer ile tahmin edilen değer birbirine en yakın olduğu durumda elde edilen değerdir. GA, durdurma kriteri sağlanana kadar en etkili *RMSE* değerini bulmaya çalışır. Bu çalışmada durdurma kriteri olarak iterasyon sayısı kullanılmıştır.



Şekil 5.4: Önerilen metodun blok diyagramı

Nodüllerin kötü huylu/iyi huylu olarak teşhis edilebilmesi için ANFIS modeli GA ile eğitilerek sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır (bkz. Şekil 5.4). GA ile ANFIS modelinin eğitim süreçlerinde optimize edilecek parametre sayısı girdi sayısı, üyelik fonksiyonlarının sayısı, üyelik fonksiyonlarının türü ve kural sayısı ile ilişkilidir. Bu çalışmada üç farklı durum için sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Üç farklı ANFIS modeli, girdi olarak 27, 13 ve 8 sonografik işaretleri kullanmıştır. Ayrıca üyelik fonksiyonu olarak gaussmf kullanılmış ve bu çalışma kapsamında her giriş için 10 üyelik fonksiyonu kullanılmıştır. Bu nedenle, üç ANFIS modeli için optimize edilecek toplam parametre sayısı sırasıyla 820, 400 ve 250'dir.

27 sonografik bulgu içeren 398 tiroid nodülüne ait eğitim ve test veri setleri rastgele örnekleme yöntemi ile oluşturulmuştur. Bu kapsamda veriler %70-30 ve %80-20 olarak iki farklı gruba ayrılmıştır. Ayrıca, yaygın olarak kullanılan çapraz doğrulama yöntemlerinden biri olan K-fold çapraz doğrulama yöntemi kullanılmıştır. Burada amaç bir deneyi bağımsız koşullar altında tekrarlamak ve test etmek için önerilen yöntemin genellenebilirliğini doğru bir şekilde değerlendirmektir. Spesifik olarak, bu çalışmada veri bölme için 5'li ve 10'lu çapraz doğrulama yöntemleri kullanılmıştır.

Optimizasyon algoritmalarının performansı büyük ölçüde kontrol parametrelerine bağlıdır. Bu parametre değerlerinin belirlenmesi uygulandıkları probleme göre değişiklik gösterebilir ve belirli bir kural ya da yöntem yoktur. En uygun kontrol parametresi değerlerini belirlemek için birçok girişim gereklidir. Bu kapsamda GA algoritmasının kontrol parametrelerini belirlemek için birçok test denemesi yapılmıştır. Bu denemelerden sonra kontrol parametreleri iterasyon sayısı 100, popülasyon sayısı 50, çaprazlama oranı 0,4 ve mutasyon oranı 0,15 olarak belirlenmiştir.

ANFIS ağı ayrıca önerilen yöntemin türev tabanlı algoritmalara göre performansını ve katkısını değerlendirmek için türev tabanlı Geri Yayılım (BP) ve Hibrit (HB) algoritmaları ile eğitilmiştir. Bu bağlamda, BP algoritması için öğrenme oranı ve momentum katsayısı da sırasıyla 0,2 ve 0,4 olarak seçilmiştir. HB, en küçük kareler tahmini ve BP algoritmasının kullanılmasından oluşan birleşik bir yöntem olarak kabul edilir. BP ve HB için iterasyon sayısı 100 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, karşılaştırma ve önerilen yöntemin performansını vurgulamak amacıyla, son zamanlarda popüler olan ve oldukça başarılı olan DNN algoritması nodülleri kötü huylu/iyi huylu olarak teşhis etmek için kullanılmıştır. Simülasyon çalışmaları için Keras derin öğrenme kütüphanesi kullanılarak ileri beslemeli sinir ağı oluşturulmuştur. GA kontrol parametresinin belirlenmesine benzer şekilde, DNN'in çeşitli kontrol parametrelerine karar vermek için birçok girişimde bulunulmuştur. Daha sonra sırasıyla her katmanda 48, 36, 12 ve 6 nöron bulunan dört gizli katman kullanılmış ve çıkış katmanına sigmoid lojistik regresyon fonksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca DNN modelinin optimizasyonu için RMSprop algoritması seçilmiştir. DNN modelinde kullanılan kontrol parametreleri şu şekilde ayarlanmıştır: Momentum katsayısı 0.9, öğrenme oranı 0.03, ağırlık azalması 0.00005 ve bırakma oranı 0.2. Ayrıca ağda ezberlemeyi önlemek için bırakma oranı 0,2 olarak kullanılmıştır.

Önerilen yöntemin performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan doğruluk (AC), duyarlılık (SN) ve özgüllük (SP) ölçümleri kullanılmıştır. Denklemlerde (5.9-5.11) verilen bu ölçümleri belirlemek için modelin TP (gerçek pozitif) / TN (gerçek negatif) doğru sınıflandırmaları ve FP (yanlış pozitif) / FN (yanlış negatif) yanlış sınıflandırmalarını gösteren ifadeleri incelenir. Doğruluk, modelin örnekleri doğru bir şekilde sınıflandırma yeteneğini ölçer. Ek olarak, duyarlılık doğru sınıflandırılmış gerçek pozitiflerin yüzdesidir, özgüllük ise negatif örneklerin model tarafından ne kadar iyi tahmin edildiğini gösterir.

$$\text{Doğruluk (\%)} = \left(\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \right) * 100 \quad (5.9)$$

$$\text{Duyarlılık (\%)} = \left(\frac{TP}{TP + FN} \right) * 100 \quad (5.10)$$

$$\text{Özgüllük (\%)} = \left(\frac{TN}{TN + FP} \right) * 100 \quad (5.11)$$



6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE SONUÇLAR

Literatürde birçok yeni çalışma tiroid görüntüleri üzerine odaklanmıştır [1, 16-25, 140]. Bu çalışmalarda yapay zeka yöntemleri ile deneyimli/deneyimsiz hekimlerin görüntü işleme becerilerinin karşılaştırıldığından ya da yeni önerilen yapay zeka yöntemlerinin görüntü işleme kabiliyetlerinin diğer yapay zeka yöntemleriyle karşılaştırılmasından bahsedilmiştir.

Literatürdeki mevcut çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada tiroid nodüllerinin sonografik görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tiroid sonografisi konusunda 25 yıldan fazla deneyime sahip deneyimli bir sonografi uzmanı tarafından nodüllerin sonografik bulguları manuel şekilde özgün olarak saptanmıştır. Literatürde kullanılan kılavuzlardaki sınırlı sayıdaki ultrason sonografik özelliklerini kullanmak yerine, bu çalışmada sonografik özellikler çok geniş bir ölçekte incelenmiştir. Bu sonografik özellikler ve bunların alt özellikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu ilişkilerden yola çıkılarak daha önceki çalışmalardaki rehber oluşturma yöntemlerinden çok farklı olan yapay zeka tabanlı bir yöntem kullanılarak yeni bir rehber oluşturulmuş ve yeni bir bakış açısı getirilmeye çalışılmıştır.

Özgün olarak belirlenen 27 sonografik özellik kapsamında kötü huylu/iyi huylu nodüllerin histopatolojik ayırıcı tanısına yönelik sınıflandırma sonuçları elde edilmiştir. HB (ANFIS-HB), BP (ANFIS-BP) ve GA (ANFIS-GA) ile eğitilmiş ANFIS modellerinden ve DNN'den elde edilen sınıflandırma sonuçları Çizelge 6.1'de sunulmaktadır. Bu yöntemlerden elde edilen AC, SN ve SP değerlerinden anlaşıldığı üzere, kötü huylu/iyi huylu nodüllerin sınıflandırılmasında önerilen ANFIS-GA yönteminin hem türev tabanlı algoritmalara hem de DNN yöntemine göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Çizelge 6.1'de 27 sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP) ile Çizelge 6.2'de ise 27 sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri gösterilmektedir.

Çizelge 6.1: 27 sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP)

Sınıflandırıcı		ANFIS-HB		ANFIS-BP		DNN		ANFIS-GA	
Veri Bölme Yöntemleri	%70-30 bölme	AC	74.79	AC	84.87	AC	84.99	AC	89.08
		SN	65.63	SN	71.79	SN	76.65	SN	89.29
		SP	78.16	SP	91.25	SP	89.23	SP	89.01
	%80-20 bölme	AC	81.25	AC	85.00	AC	87.50	AC	88.75
		SN	72.22	SN	66.67	SN	77.84	SN	83.33
		SP	83.87	SP	90.32	SP	92.44	SP	90.32
	10-fold doğrulama	AC	81.38	AC	82.68	AC	87.65	AC	85.68
		SN	69.82	SN	64.74	SN	78.08	SN	74.99
		SP	86.06	SP	90.60	SP	91.76	SP	89.93
	5-fold doğrulama	AC	78.86	AC	82.92	AC	88.19	AC	86.42
		SN	65.80	SN	65.83	SN	75.88	SN	79.96
		SP	84.28	SP	89.76	SP	93.03	SP	89.58

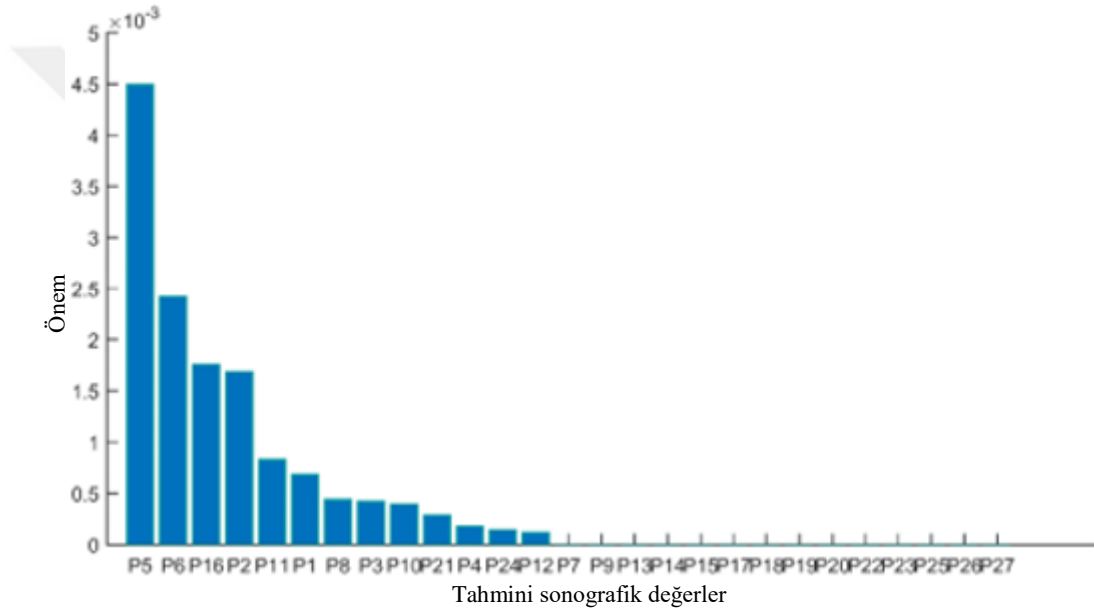
Çizelge 6.2: 27 sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri

Ölçümler (%)			
Sınıflandırıcı	AC	SN	SP
ANFIS-HB	79.07	68.37	83.09
ANFIS-BP	83.86	67,26	90.48
DNN	87.08	77.11	91,62
ANFIS-GA	87.48	81.89	89,71

27 sonografik işaretin gelişmiş analizleri, hangi özelliklerin en önemli olduğunu ortaya çıkararak basitleştirilebilir. Karar Ağaçları (DT), Random Forests (RF), Doğrusal Regresyon (LR) ve Ki-Kare (CS) gibi yöntemler bu noktada hangi özelliklerin büyük önem taşıdığını hızlıca ortaya koyabilir. Bu sınıflandırma yöntemlerinden DT yöntemi, veri madenciliğinde yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma yöntemidir. Karar ağacı, ağaç yapısı şeklinde bir akış şemasıdır. Bu akış şemasında her iç düğüm bir işarete ilişkin bir karara karşılık gelir, her dal kararın bir sonucunu gösterir ve

yaprak düğümler sınıfları temsil eder. Hangi özelliklerin en önemli olduğunu belirlemek için Gini Dizini'ni veya Bilgi Edinme'yi kullanır ve ardından en önemli işaretler karar ağacının en üstüne yerleştirilir. Bu işlem, tüm anlamlı işaretler belirlenene kadar tekrarlanır.

Önerilen yöntemin performansını artırmak için DT algoritmasının uygulama detayları şu şekilde özetlenebilir: Karar ağacı algoritması 27 sonografik bulgunun tamamına (P1, P2, P3, ..., P27) uygulanmış ve Şekil 6.1'de önem sırasına göre verilen 13 sonografik bulgunun tiroid nodüllerinin kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısında kullanımının verimlilik açısından önemli olduğu saptanmıştır. Diğer bir deyişle DT algoritması ile 27 sonografik işaretin her birinin sıra değeri Şekil 6.1'de verilmektedir.



Şekil 6.1: Sonografik işaretlerin sıra değerleri

Eşzamanlı olarak, sonografi uzmanından 27 sonografik özelliğin, kendi klinik deneyimine dayanarak, en önemlilerini belirleyip basitleştirmesi istenmiş ve sadece 8 sonografik özellik belirlenmiştir.

Sonografi uzmanı tarafından karar ağacı algoritmasından bağımsız olarak belirlenen bu 8 ultrason özelliğinden 6 tanesi DT algoritması tarafından belirlenen özellikler ile uyum göstermiştir. Bu sonuçlar, karar ağacı algoritmasının sonografi uzmanı hekim ile uyumluluğunu göstermektedir.

Ayrıca bu çalışma kapsamında, sonografi uzmanı tarafından manuel şekilde özgün olarak belirlenen 27 sonografik özellik ile basitleştirilerek belirlenen 8 sonografik özellik ve DT algoritması kullanılarak belirlenen 13 önemli sonografik özellik için kötü huylu/iyi huylu nodüllerin histopatolojik ayırıcı tanısına yönelik sınıflandırma

çalışmaları yapılmıştır. Her iki yaklaşımdan elde edilen sonuçlar Çizelge 6.3, 6.4, 6.5 ve 6.6’da verilmiştir. Her iki yaklaşım için de önerilen ANFIS-GA yönteminin türev tabanlı algoritmalara ve DNN yöntemine göre daha başarılı olduğu görülmektedir.

Çizelge 6.3: 13 sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgüllüğü (SP)

Sınıflandırıcı		ANFIS-HB		ANFIS-BP		DNN		ANFIS-GA	
Veri Bölme Yöntemleri	%70-30 bölme	AC	80.67	AC	84.87	AC	85.83	AC	89.92
		SN	66.67	SN	72.73	SN	74.60	SN	84.85
		SP	86.05	SP	89.53	SP	91.62	SP	91.86
	%80-20 bölme	AC	82.50	AC	86.25	AC	88.75	AC	90.00
		SN	76.00	SN	80.00	SN	80.92	SN	84.00
		SP	85.45	SP	89.09	SP	92.72	SP	92.73
	10-fold doğrulama	AC	82.64	AC	88.49	AC	88.65	AC	88.67
		SN	74.17	SN	82.04	SN	80.32	SN	79.77
		SP	86.26	SP	91.33	SP	91.34	SP	92.59
	5-fold doğrulama	AC	80.15	AC	84.17	AC	88.71	AC	88.42
		SN	66.95	SN	67.70	SN	78.36	SN	75.03
		SP	85.58	SP	90.86	SP	92.77	SP	93.61

Çizelge 6.4: 13 sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri

Ölçümler (%)			
Sınıflandırıcı	AC	SN	SP
ANFIS-HB	81,49	70,95	85.84
ANFIS-BP	85.95	75.62	90.21
DNN	87.99	78.55	92.11
ANFIS-GA	89.25	80.91	92.70

Çizelge 6.5: 8 sonografik özellik için farklı yöntemlerin yüzde doğruluğu (AC), duyarlılığı (SN) ve özgülüğü (SP)

Sınıflandırıcı		ANFIS-HB		ANFIS-BP		DNN		ANFIS-GA	
Veri Bölme Yöntemleri	%70-30 bölme	AC	73.11	AC	76.47	AC	82.49	AC	84.87
		SN	47.37	SN	55.26	SN	79.70	SN	73.68
		SP	85.19	SP	86.42	SP	83.84	SP	90.12
	%80-20 bölme	AC	78.75	AC	85.00	AC	83.75	AC	86.25
		SN	55.56	SN	61.11	SN	81.84	SN	83.33
		SP	85.48	SP	91.94	SP	84.59	SP	87.10
	10-fold doğrulama	AC	77.88	AC	81.89	AC	84.60	AC	83.66
		SN	58.70	SN	63.71	SN	73.52	SN	71.20
		SP	85.65	SP	88.61	SP	89.47	SP	89.16
	5-fold doğrulama	AC	79.63	AC	83.43	AC	85.16	AC	84.44
		SN	59.75	SN	64.78	SN	74.47	SN	65.65
		SP	87.28	SP	90.90	SP	90.23	SP	91.92

Çizelge 6.6: 8 sonografik özellik için tüm yöntemlere göre ortalama performans kriterleri

Ölçümler (%)			
Sınıflandırıcı	AC	SN	SP
ANFIS-HB	77.34	55.35	85.90
ANFIS-BP	81.70	61.22	89.47
DNN	84.00	77.38	87.03
ANFIS-GA	84.81	73.47	89.58

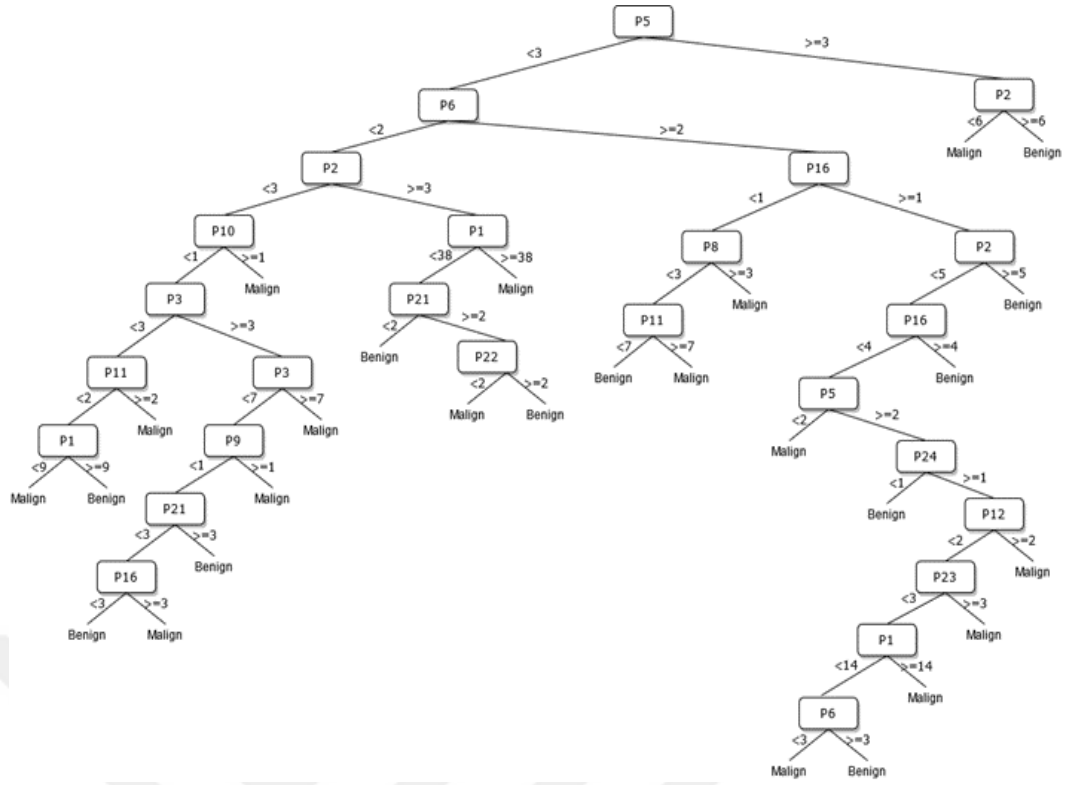
Çalışma kapsamında yenilikçi bir yaklaşım olarak önerilen ANFIS-GA yönteminin, 27, 13 ve 8 işaret içeren tüm veri seti örnekleri üzerindeki ortalama genel performansı da Çizelge 6.7'de detaylandırılmıştır.

Çizelge 6.7: ANFIS-GA yönteminin, 27, 13 ve 8 işaret içeren tüm veri seti örnekleri üzerindeki ortalama genel performansı

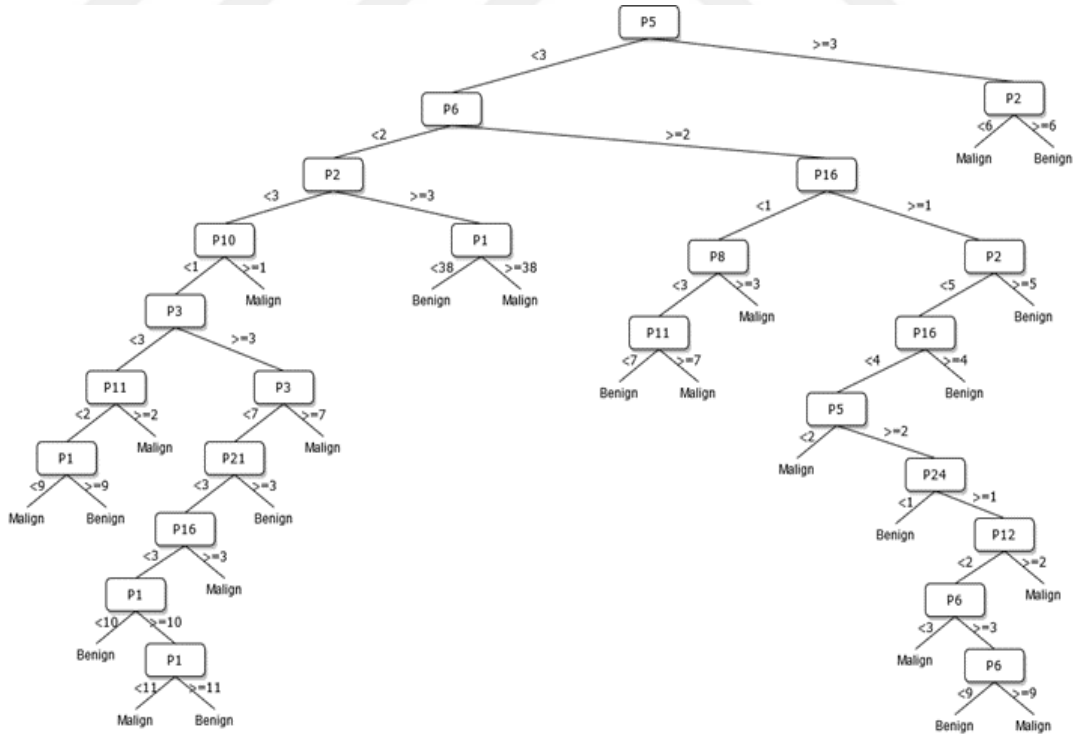
Ölçümler (%)			
Sınıflandırıcı	AC	SN	SP
ANFIS-GA – 27 Özellik	87.48	81.89	89,71
ANFIS-GA – 13 Özellik	89.25	80.91	92.70
ANFIS-GA – 8 Özellik	84.81	73.47	89.58

Çizelge 6.1-6.6'da verilen sonuçlar, önerilen yöntemin tüm ölçümler için ortalama genel performansının, türev tabanlı algoritmalara ve DNN yöntemine kıyasla daha başarılı olduğunu göstermektedir.

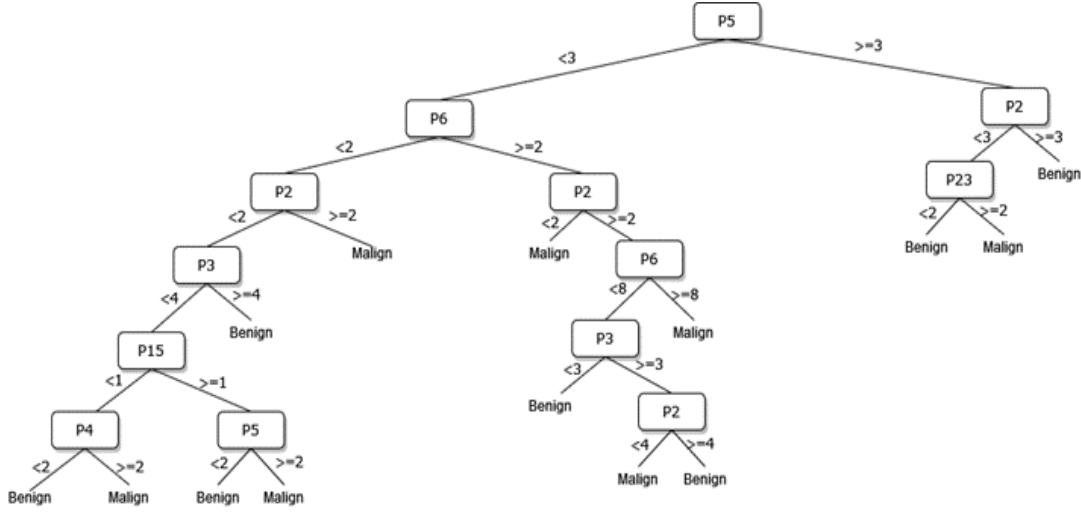
Literatürdeki mevcut risk sınıflama modellerinde bulunmayan yeni bir DT modeli, sonografi uzmanlarına kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında yardımcı olacak bir rehber olarak önerilmiştir. Simülasyon çalışmalarının ilk bölümünde sınıflandırma işlemleri için belirlenen ve belirli analizlerle kullanılan 27, 13 ve 8 sonografik işaretten oluşan 3 farklı veri seti ile DT akış diyagramları oluşturulmuştur. Ayrıca bu diyagramların sınıflandırma sonuçları Şekil 6.2, 6.3 ve 6.4'te verilmiştir. Bu sayede DT'ler ile nodüllerin sonografik alt özelliklerini inceleyen hekime nodülün kötü huylu olma durumunu belirlemesi için bir rehber oluşturulmuştur. Bu nedenle literatürdeki uzman görüşleri ve sonografi uzmanlarının klinik deneyimleri ile oluşturulan rehberlerin aksine yapay zeka yöntemleri ile oluşturulan bir rehber elde edilmiştir.



Şekil 6.2: 27 sonografik işarete ait DT, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu



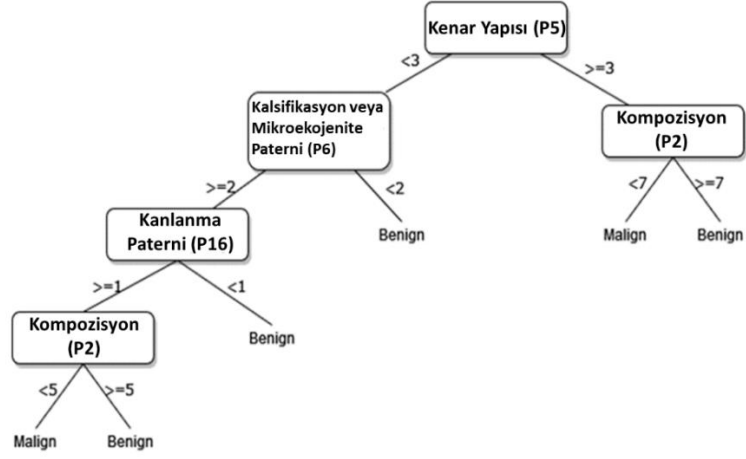
Şekil 6.3: 13 sonografik işarete ait DT, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu



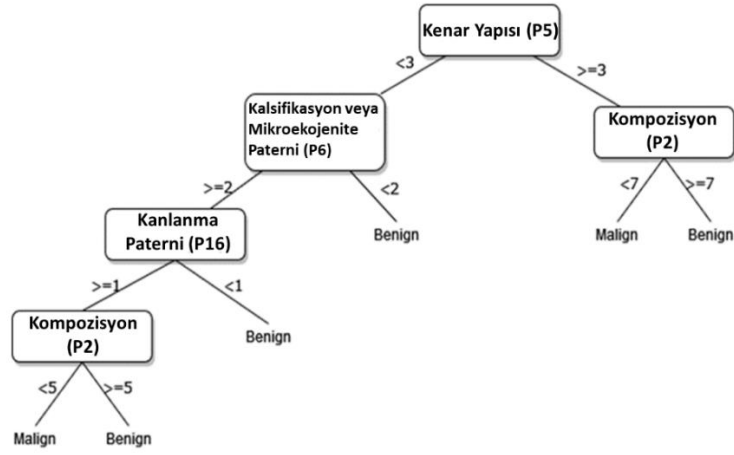
Şekil 6.4: 8 sonografik işarete ait DT, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu

DT algoritması, verilerdeki çeşitli sınıflar arasındaki en iyi ayrımı bulmak için her seferinde bir değişkeni sorgulayarak çalışır. Eşik, öngörülen bir olasılığı veya puanı bir sınıf etiketine dönüştürme seçimini yönetir. Bu çalışmada kullanılan DT modelinin en iyi bölmelerini veren eşikleri seçmek için, bölmeden önceki verilerin safsızlık ölçüsü (her sınıfın noktalarının yoğunluğu) ile bölmelerin ortalama safsızlık ölçüsü kontrol edilmiştir. Matematiksel olarak bu durum “Gini Safsızlığı” olarak tanımlanır. Bu işlem, tüm bölmeler saf numuneler (sıfır safsızlığa sahip) içerene kadar bölünmüş verilerin her birinde tekrarlanır. Sonunda, seçilen tüm eşikler, verileri sınıflandırmak için bir kurallar zinciri (ağacı) oluşturmak üzere birleştirilir.

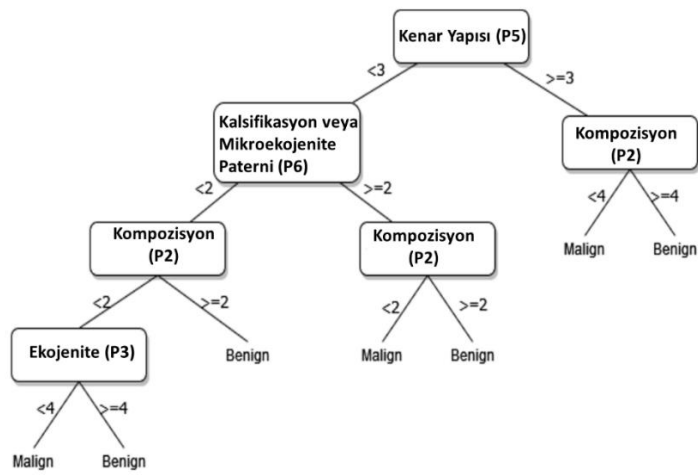
DT'nin doğru sınıflandırma oranına önemli ölçüde katkı sağlamayan dallardaki öngörücü işaretlerin kaldırılması işlemine budama denir. DT, bu tür işaretlerin kaldırılmasından sonra hem daha basit hem de daha anlaşılır hale gelir. Budama işlemi iki farklı şekilde gerçekleştirilebilir. Ön budama olarak adlandırılan aşamada, herhangi bir ayırım yapılmadan öngörücü işaretler tek tek ele alınarak modelin tahmin gücü açısından hangi işaretlerin daha iyi olduğu incelenerek adım adım dallandırmadan yararlanılabilir. Tamamlanmış bir DT'nin modele katkısı olmayan dallarının tanımlandığı ve modelden çıkarıldığı ikinci aşama, sonradan budama olarak adlandırılır. Şekil 6.5, 6.6 ve 6.7'de gösterilen DT'lere, nodül muayenesi yapan hekime nodülün kötü huylu veya iyi huylu olması açısından daha basit bir kılavuz oluşturmak için maksimum bölme sayısı 7 olan sonradan budama işlemi uygulanmıştır. Elde edilen budanmış DT diyagramları Şekil 6.5, 6.6 ve 6.7'de verilmiştir.



Şekil 6.5: 27 sonografik işaretin budanmış karar ağacı, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu



Şekil 6.6: 13 sonografik işaretin budanmış karar ağacı, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu



Şekil 6.7: 8 sonografik işaretin budanmış karar ağacı, malign: kötü huylu, benign: iyi huylu

Kılavuzun çalışma şekli şu şekilde özetlenebilir: Şekil 6.2-6.7'deki P1, P2, P3 vb. değerler, Çizelge 5.1'deki sonografik işaretlerin kısaltmalarını (P1: Boyut, P2: Kompozisyon, P3: Ekojenite vb.) ifade eder. Ayrıca dalların üzerindeki numaralar, her bir sonografik işaretin alt özellikleri için Çizelge 5.1'de verilen Sıra No'ya karşılık gelmektedir. Aynı zamanda bu çalışma kapsamında budama işlemi sonrasında elde edilen daha basit ve daha anlaşılır yeni DT diyagramlarının sınıflandırma performansları karşılaştırılmıştır. DT tarafından elde edilen tüm diyagramların ve budanmış diyagramların sınıflandırma kaybı hata değerleri bu bağlamda Çizelge 6.8'de verilmiştir.

Çizelge 6.8: Farklı DT diyagramlarından elde edilen sınıflandırma kaybı hata değerlerinin karşılaştırılması.

Model No	Modeller	Budama	Bölme Sayısı	Sınıflandırma Kaybı Hatası
1	DT- 27 özellik	Yok	27	0.1457
2	DT- 13 özellik	Yok	13	0.1332
3	DT- 8 özellik	Yok	8	0.1658
4	DT- 27 özellik	Var	7	0.2286
5	DT- 13 özellik	Var	7	0.2161
6	DT- 8 özellik	Var	7	0.1910

Çizelge 6.8'de verilen sonuçlardan da görüldüğü gibi, en iyi performansı Şekil 6.3'te verilen 13 sonografik işaret ile oluşturulan DT akış diyagramı modeli vermektedir. Ancak budama işlemi uygulanarak 8 sonografik işaret ile oluşturulan 6 model numaralı DT diyagramı çok daha az karmaşıktır ve sınıflandırma kaybı hata değeri budanmışlar arasında en iyi olanıdır (bkz. Çizelge 6.8). DT diyagramı model numarası 6, kabul edilebilir performansta olmakla beraber çok daha anlaşılır ve çok daha az karmaşıktır. Tüm bunlar nodülü inceleyen hekimler için nodülün kötü huylu olma durumunu belirlemede bu açıdan iyi bir rehber olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada kullanılan DT Şekil 6.7'de gösterilen 6 numaralı modeldir. Kısaca, sonografik özelliklerin alt özelliklerinin (bkz. Çizelge 5.1) değerleri, Şekil 6.7'de verilen DT'nin dal değerleri ile kontrol edilir ve bu süreç DT'nin sonuna kadar devam eder. Son olarak ulaşılan yaprak düğümünün dal değerine göre nodülün kötü huylu/iyi huylu ayırıcı tanısı belirlenir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada tanısı histopatolojik olarak doğrulanan hastaların tiroid nodüllerinin sonografik bulguları kullanılarak detaylı simülasyon çalışmaları yapılmıştır. ANFIS modelinin GA ile eğitilmesi gibi yenilikçi bir yaklaşım, kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında uygulanmıştır. Ayrıca kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısında en etkili ve anlamlı bulguları belirlemek için DT'den yararlanılmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada önerilen ve daha geniş bir çalışma grubunda doğrulanması gereken yeni bir rehber, sonografik özelliklerin kötü huylu/iyi huylu nodüllerin ayırıcı tanısındaki önemini göstermiştir.

Literatürdeki güncel kılavuzlar genellikle iyi huylu nodüllerin kötü huylu nodüllerden ayrımı için gri tonlamalı ultrason işaretlerinin kullanımını önermektedir. En önemli kabul edilebilecek üç ultrason belirtisi, özellikle katı ve hipoekoik nodüllerde bulduklarında, genişliğinden uzun patern, mikrokalsifikasyonlar ve sınır düzensizliğidir. Bununla birlikte, bir halonun olmaması, kalın ve düzensiz bir halo ve kan akışı paterni gibi başka olası önemli ultrason işaretleri olabilir. Daha da önemlisi, DT ile gerçekleştirilen rehberin önerdiği gibi, tüm ultrason belirtileri arasındaki ilişkiler düşünüldüğünden daha karmaşık olabilir ve muhtemelen daha iyi ayırıcı tanı için daha yararlı olabilir. Tiroid nodüllerinin sınıflandırılmasında olası tüm ultrason özelliklerini ve aralarındaki ilişkileri hesaba katan makine öğrenimi ve derin öğrenme yöntemlerinin gerçek potansiyelini keşfetmek için önerdiğimiz yöntemi daha geniş bir veritabanında test etmek gerekmektedir.

ANFIS parametrelerinin eğitiminde GA'nın türev tabanlı algoritmalara göre daha başarılı olduğu bir kez daha gözlemlenmiştir. Popülasyon tabanlı bir algoritma ile zor bir problem olan ANFIS yapısının optimizasyonu metasezgisel algoritmaların önemini göstermektedir. Ayrıca önerilen ANFIS-GA yönteminin performansı, son yıllarda oldukça popüler olan ve birçok alanda uygulanmaya başlayan DNN ve ANFIS'in türev tabanlı eğitilerek optimize edilen yöntemlerinin performansları ile karşılaştırılmış ve daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma, karşılaştırma sürecinde kullanılan farklı ölçümlerden elde edilen sonuçlarla önerilen yöntemin sağlam ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, önerilen yöntemin gelecekte farklı alanlardaki gerçek dünya problemlerine uygulanması planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] **Wu, H., Deng, Z., Zhang, B., Liu, Q., & Chen, J.** (2016). Classifier model based on machine learning algorithms: application to differential diagnosis of suspicious thyroid nodules via sonography. *American Journal of Roentgenology*, 207(4), 859-864.
- [2] **Grant, E. G., Tessler, F. N., Hoang, J. K., Langer, J. E., Beland, M. D., Berland, L. L. & Teefey, S. A.** (2015). Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *Journal of the American college of radiology*, 12(12), 1272-1279.
- [3] **Zhuang, Y., Li, C., Hua, Z., Chen, K., & Lin, J. L.** (2018). A novel TIRADS of US classification. *Biomedical engineering online*, 17(1), 1-17.
- [4] **Brattain, L. J., Telfer, B. A., Dhyani, M., Grajo, J. R., & Samir, A. E.** (2018). Machine learning for medical ultrasound: status, methods, and future opportunities. *Abdominal radiology*, 43(4), 786-799.
- [5] **Chen, J., You, H., & Li, K.,** (2020). A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images. *Computer methods and programs in biomedicine*, 185, 105329.
- [6] **Liu, S., Wang, Y., Yang, X., Lei, B., Liu, L., Li, S. X., & Wang, T.,** (2019). Deep learning in medical ultrasound analysis: a review. *Engineering*; 5 (2): 261–75.
- [7] **Shen, Y., Liu, M., He, J., Wu, S., Chen, M., Wan, Y., & Fu, X.** (2019). Comparison of different risk-stratification systems for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Frontiers in oncology*, 9, 378.
- [8] **Hoang, J. K., Middleton, W. D., Farjat, A. E., Langer, J. E., Reading, C. C., Teefey, S. A., & Tessler, F. N.** (2018). Reduction in thyroid nodule biopsies and improved accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Radiology*, 287(1), 185-193.
- [9] **Koundal, D., Gupta, S., & Singh, S.** (2012). Computer-aided diagnosis of thyroid nodule: a review. *International Journal of Computer Science and Engineering Survey*, 3(4), 67.
- [10] **Yoon, J. H., Lee, H. S., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y.** (2016). Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American Thyroid Association management guidelines. *Radiology*, 278(3), 917-924.
- [11] **Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., & Stavros, A. T.** (2017). ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *Journal of the American college of radiology*, 14(5), 587-595
- [12] **Russ, G., Bonnema, S. J., Erdogan, M. F., Durante, C., Ngu, R., & Leenhardt, L.** (2017). European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*, 6(5), 225-237.
- [13] **Shin, J. H., Baek, J. H., Chung, J., Ha, E. J., Kim, J. H., Lee, Y. H., & Sung,**

- J. Y. (2016). Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean journal of radiology*, 17(3), 370-395.
- [14] Br, H. (2016). alexander EK, Bible KC, doherly GM, Mandel SJ, nikiforov YE, et al. (2015) american Thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The american Thyroid association Guidelines Task force on Thyroid nodules and differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133.
- [15] Middleton, W. D., Teefey, S. A., Reading, C. C., Langer, J. E., Beland, M. D., Szabunio, M. M., & Desser, T. S. (2017). Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *American Journal of Roentgenology*, 208(6), 1331-1341.
- [16] Jin, Z., Zhu, Y., Zhang, S., Xie, F., Zhang, M., Zhang, Y., & Cao, J. (2020). Ultrasound computer-aided diagnosis (CAD) based on the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) to distinguish benign from malignant thyroid nodules and the diagnostic performance of radiologists with different diagnostic experience. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e918452-1.
- [17] Chang, Y., Paul, A. K., Kim, N., Baek, J. H., Choi, Y. J., Ha, E. J., & Kim, N. (2016). Computer-aided diagnosis for classifying benign versus malignant thyroid nodules based on ultrasound images: a comparison with radiologist-based assessments. *Medical physics*, 43(1), 554-567.
- [18] Li, H., Weng, J., Shi, Y., Gu, W., Mao, Y., Wang, Y., & Zhang, J. (2018). An improved deep learning approach for detection of thyroid papillary cancer in ultrasound images. *Scientific reports*, 8(1), 6600.
- [19] Liu, T., Guo, Q., Lian, C., Ren, X., Liang, S., Yu, J., & Shen, D. (2019). Automated detection and classification of thyroid nodules in ultrasound images using clinical-knowledge-guided convolutional neural networks. *Medical image analysis*, 58, 101555.
- [20] AlZoubi, A., Zhu, Y. C., Jassim, S. A., Jiang, Q., Zhang, Y., Wang, Y. B., & Du, H. (2020). A generic deep learning framework to classify thyroid and breast lesions in ultrasound images. *Ultrasonics*
- [21] Park, V. Y., Han, K., Seong, Y. K., Park, M. H., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y. (2019). Diagnosis of thyroid nodules: performance of a deep learning convolutional neural network model vs. radiologists. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.
- [22] Gao, L., Liu, R., Jiang, Y., Song, W., Wang, Y., Liu, J., & Zhang, B. (2018). Computer-aided system for diagnosing thyroid nodules on ultrasound: A comparison with radiologist-based clinical assessments. *Head & neck*, 40(4), 778-783.
- [23] Wang, Y., Yue, W., Li, X., Liu, S., Guo, L., Xu, H., & Yang, G. (2020). Comparison study of radiomics and deep learning-based methods for thyroid nodules classification using ultrasound images. *Ieee Access*, 8, 52010-52017.
- [24] Tahmasebi, A., Wang, S., Daniels, K., Cottrill, E., Liu, J. B., Xu, J., & Eisenbrey, J. R. (2020, September). Ultrasonographic risk stratification of indeterminate thyroid nodules; a comparison of an

- artificial intelligence algorithm with radiologist performance. In *2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* (pp. 1-4). IEEE.
- [25] **Buda, M., Wildman-Tobriner, B., Hoang, J. K., Thayer, D., Tessler, F. N., Middleton, W. D., & Mazurowski, M. A.** (2019). Management of thyroid nodules seen on US images: deep learning may match performance of radiologists. *Radiology*, 292(3), 695-701.
- [26] **Kapral, N., Khot, R.** (2022). Thyroid anatomy and ultrasound evaluation, Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Volume 25, Issue 2, 100818, ISSN 1089-2516, <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2022.100818>.
- [27] **Emirzeoğlu, M., & Sancak, R.** (2012). Tiroid bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 273-275.
- [28] **Encyclopaedia Britannica, Inc.**, (2010).
- [29] **Baskin Sr, H. J., Duick, D. S., & Levine, R. A. (Eds.).** (2012). Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. *Springer Science & Business Media*
- [30] **Wu, H., Deng, Z., Zhang, B., Liu, Q., & Chen, J.** (2016). Classifier model based on machine learning algorithms: application to differential diagnosis of suspicious thyroid nodules via sonography. *American Journal of Roentgenology*, 207(4), 859-864.
- [31] **Gill, R.** (2020). The Physics and Technology of Diagnostic Ultrasound: a practitioner's guide. *High Frequency Publishing*.
- [32] **Dawson, D. L.** (2022). Ultrasound Physics and Instrumentation, by Frank R. Miele. *Journal for Vascular Ultrasound*, 46(3), 107-109.
- [33] **Duick, D. S., Levine, R. A., & Lupo, M. A. (Eds.).** (2018). Thyroid and parathyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. *Springer International Publishing*.
- [34] **Woo, J.** (2002). A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. *History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 3, 1-25.
- [35] **Levine, R. A.** (2004). Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocrine Practice*, 10(3), 227-233.
- [36] **Skolnick, M. L., & Royal, D. R.** (1975). A simple and inexpensive water bath adapting a contact scanner for thyroid and testicular imaging. *Journal of Clinical Ultrasound*, 3(3), 225-227.
- [37] **Fujimoto, Y. A. R. M., Oka, A., Omoto, R., & Hirose, M.** (1967). Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics*, 5(3), 177-180.
- [38] **Blum, M., Weis, B., & Hernberg, J.** (1971). Evaluation of thyroid nodules by A-mode echography. *Radiology*, 101(3), 651-656.
- [39] **Thijs, L. G., & Stroes, W.** (1971). Diagnostic ultrasound in clinical thyroid investigation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(6), 709-716.
- [40] **Scheible, W., Leopold, G. R., Woo, V. L., & Gosink, B. B.** (1979). High-resolution real-time ultrasonography of thyroid nodules. *Radiology*, 133(2), 413-417.
- [41] **Crocker, E. F., McLaughlin, A. F., Kossoff, G., & Jellins, J.** (1974). The gray scale echographic appearance of thyroid malignancy. *Journal of Clinical Ultrasound*, 2(4), 305-306.
- [42] **Walfish, P. G., Hazani, E., Strawbridge, H. T., Miskin, M., & Rosen, I. B.** (1977). Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the

- assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. *Annals of internal medicine*, 87(3), 270-274.
- [43] **Gharib, H.** (1994, January). Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 69, No. 1, pp. 44-49). Elsevier.
- [44] **Danese, D., Sciacchitano, S., Farsetti, A., Andreoli, M., & Pontecorvi, A.** (1998). Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*, 8(1), 15-21.
- [45] **Ralls, P. W., Mayekawa, D. S., Lee, K. P., Colletti, P. M., Radin, D. R., Boswell, W. D., & Halls, J. M.** (1988). Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *American journal of Roentgenology*, 150(4), 781-784.
- [46] **Bogazzi, F., Bartalena, L., Brogioni, S., Mazzeo, S., Vitti, P., Burelli, A., ... & Martino, E.** (1997). Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*, 7(4), 541-545.
- [47] **Grant, E. G.** (2001, February). Sonographic contrast agents in vascular imaging. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 22, No. 1, pp. 25-41). *WB Saunders*.
- [48] **Andrioli, M., & Valcavi, R.** (2015). Ultrasound B-flow imaging in the evaluation of thermal ablation of thyroid nodules. *Endocrine*, 48(3), 1013-1015.
- [49] **Lees, W.** (2001, February). Ultrasound imaging in three and four dimensions. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 22, No. 1, pp. 85-105). *WB Saunders*.
- [50] **Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., & Tuttle, R. M.** (2006). Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid*, 16(2), 109-142.
- [51] **Antonelli, A., Miccoli, P., Ferdeghini, M., Di Coscio, G., Alberti, B., Iacconi, P., & Baschieri, L.** (1995). Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid*, 5(1), 25-28.
- [52] **Ilgan, S., Emer, M. O., Şengezer, T.** (2014). Tiroid Kanseri Tanı ve Takibinde Ultrasonografinin Artan Rolü. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special 20 Topics 2014*;7(3)
- [53] **Solbiati, L., Cioffi, V., & Ballarati, E.** (1992). Ultrasonography of the neck. *Radiologic Clinics of North America*, 30(5), 941-954.
- [54] **Solivetti, F. M., Bacaro, D., Cecconi, P., Baldelli, R., & Marandino, F.** (2004). Small hyperechogenic nodules in thyroiditis: usefulness of cytological characterization. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 23(3), 433-435.
- [55] **Kim, D. W., In, H. S., Choo, H. J., Jung, S. J., & Kim, Y. W.** (2013). Solid and isoechoic thyroid nodules without malignant sonographic features: comparison of malignancy rate according to nodule size, shape and color Doppler pattern. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39(2), 269-274.
- [56] **Frates, M. C., Benson, C. B., Charboneau, J. W., Cibas, E. S., Clark, O. H., Coleman, B. G., Tessler, F. N.** (2005). Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 237(3), 794-800.

- [57] **Henrichsen, T. L., Reading, C. C., Charboneau, J. W., Donovan, D. J., Sebo, T. J., & Hay, I. D.** (2010). Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *Journal of Clinical Ultrasound*, 38(7), 361-366.
- [58] **Wienke, J. R., Chong, W. K., Fielding, J. R., Zou, K. H., & Mittelstaedt, C. A.** (2003). Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 22(10), 1027-1031.
- [59] **Moon, W. J., Jung, S. L., Lee, J. H., Na, D. G., Baek, J. H., Lee, Y. H., & Lee, D. H.** (2008). Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology*, 247(3), 762.
- [60] **Moon, W. J., Jung, S. L., Lee, J. H., Na, D. G., Baek, J. H., Lee, Y. H., & Lee, D. H.** (2008). Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology*, 247(3), 762.
- [61] **Kim, D. W., Lee, E. J., In, H. S., & Kim, S. J.** (2010). Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *American journal of neuroradiology*, 31(10), 1961-1966.
- [62] **Taki, S., Terahata, S., Yamashita, R., Kinuya, K., Nobata, K., Kakuda, K., & Yamamoto, I.** (2004). Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clinical imaging*, 28(5), 368-371.
- [63] **Frates, M. C., Benson, C. B., Doubilet, P. M., Kunreuther, E., Contreras, M., Cibas, E. S., & Alexander, E. K.** (2006). Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3411-3417.
- [64] **Reading, C. C., Charboneau, J. W., Hay, I. D., & Sebo, T. J.** (2005). Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound quarterly*, 21(3), 157-165.
- [65] **Park, M., Shin, J. H., Han, B. K., Ko, E. Y., Hwang, H. S., Kang, S. S., & Oh, Y. L.** (2009). Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications. *Journal of Clinical Ultrasound*, 37(6), 324-328.
- [66] **Gorman, B., Charboneau, J. W., James, E. M., Reading, C. C., Wold, L. E., Grant, C. S., & Hay, I. D.** (1987). Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution US. *Radiology*, 162(1), 147-150.
- [67] **Cerbone, G., Spiezia, S., Colao, A., Di Sarno, A., Assanti, A. P., Lucci, R., & Fenzi, G.** (1999). Power Doppler improves the diagnostic accuracy of color Doppler ultrasonography in cold thyroid nodules: follow-up results. *Hormone Research in Paediatrics*, 52(1), 19-24.
- [68] **Cappelli, C., Castellano, M., Pirola, I., Gandossi, E., De Martino, E., Cumetti, D., & Rosei, E. A.** (2006). Thyroid nodule shape suggests malignancy. *European journal of endocrinology*, 155(1), 27-31.
- [69] **Cappelli, C., Pirola, I., Cumetti, D., Micheletti, L., Tironi, A., Gandossi, E., & Rosei, E. A.** (2005). Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology?. *Clinical endocrinology*, 63(6), 689-693.
- [70] **Kim, E. K., Park, C. S., Chung, W. Y., Oh, K. K., Kim, D. I., Lee, J. T., & Yoo, H. S.** (2002). New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *American Journal of Roentgenology*, 178(3), 687-691.
- [71] **Ahn, S. S., Kim, E. K., Kang, D. R., Lim, S. K., Kwak, J. Y., & Kim, M. J.**

- (2010). Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *American Journal of Roentgenology*, 194(1), 31-37.
- [72] **Alexander, E. K., Hurwitz, S., Heering, J. P., Benson, C. B., Frates, M. C., Doubilet, P. M., & Marqusee, E.** (2003). Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Annals of internal medicine*, 138(4), 315-318.
- [73] **Brauer, V. F. H., Eder, P., Miehle, K., Wiesner, T. D., Hasenclever, H., & Paschke, R.** (2005). Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid*, 15(10), 1169-1175.
- [74] **Moon, W. J., Baek, J. H., Jung, S. L., Kim, D. W., Kim, E. K., Kim, J. Y., & Park, S. W.** (2011). Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean journal of radiology*, 12(1), 1-14.
- [75] **McCoy, K. L., Jabbour, N., Ogilvie, J. B., Otori, N. P., Carty, S. E., & Yim, J. H.** (2007). The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*, 142(6), 837-844.
- [76] **Bonavita, J. A., Mayo, J., Babb, J., Bennett, G., Oweity, T., Macari, M., & Yee, J.** (2009). Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone?. *American Journal of Roentgenology*, 193(1), 207.
- [77] **Langer, J. E., & Mandel, S. J.** (2008). Sonographic imaging of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Neuroimaging Clinics of North America*, 18(3), 479-489.
- [78] **Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., & Vitti, P.** (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Journal of endocrinological investigation*, 33(5), 287-291.
- [79] **Gharib, H., Papini, E., Garber, J. R., Duick, D. S., Harrell, M., & Hegedüs, L.** (2016). American Association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocrine Practice*, 22, 1.
- [80] **AIUM practice guideline for the performance of ultrasound examinations of the head and neck.** *J Ultrasound Med.* (2014). 33(2):366–82.
- [81] **Miller, J. M., Hamburger, J. I., & Kini, S. R.** (1980). The impact of needle biopsy on the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Henry Ford Hospital Medical Journal*, 28(2), 145-148.
- [82] **Takashima, S., Fukuda, H., & Kobayashi, T.** (1994). Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Journal of Clinical ultrasound*, 22(9), 535-542.
- [83] **Carmeci, C., Jeffrey, R. B., McDougall, I. R., Nowels, K. W., & Weigel, R. J.** (1998). Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*, 8(4), 283-289.
- [84] **Yang, G. C., Liebeskind, D., & Messina, A. V.** (2001). Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two-to six-year follow-

- up. *Thyroid*, 11(6), 581-589.
- [85] **Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Franco, C., Niedmann, J. P., Castro, A., & Dominguez, M.** (2009). An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1748-1751.
- [86] **Kwak, J. Y., Han, K. H., Yoon, J. H., Moon, H. J., Son, E. J., Park, S. H., & Kim, E. K.** (2011). Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 260(3), 892-899.
- [87] **Na, D. G., Baek, J. H., Sung, J. Y., Kim, J. H., Kim, J. K., Choi, Y. J., & Seo, H.** (2016). Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid*, 26(4), 562-572.
- [88] **Park, J. Y., Lee, H. J., Jang, H. W., Kim, H. K., Yi, J. H., Lee, W., & Kim, S. H.** (2009). A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*, 19(11), 1257-1264.
- [89] **Seo, H., Na, D. G., Kim, J. H., Kim, K. W., & Yoon, J. W.** (2015). Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: a four-tier categorization system. *European Radiology*, 25, 2153-2162.
- [90] **Russ, G.** (2016). Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*, 35(1), 25.
- [91] **Zayadeen, A. R., Abu-Yousef, M., & Berbaum, K.** (2016). JOURNAL CLUB: retrospective evaluation of ultrasound features of thyroid nodules to assess malignancy risk: a step toward TIRADS. *American Journal of Roentgenology*, 207(3), 460-469.
- [92] **Lacout, A., Chevenet, C., & Marcy, P. Y.** (2016). Mummified thyroid syndrome. *American Journal of Roentgenology*, 206(4), 837-845.
- [93] **Virmani, V., & Hammond, I.** (2011). Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *American Journal of Roentgenology*, 196(4), 891-895.
- [94] **Kim, D. W., Park, J. S., In, H. S., Choo, H. J., Ryu, J. H., & Jung, S. J.** (2012). Ultrasound-based diagnostic classification for solid and partially cystic thyroid nodules. *American Journal of Neuroradiology*, 33(6), 1144-1149.
- [95] **Lee, M. J., Kim, E. K., Kwak, J. Y., & Kim, M. J.** (2009). Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid*, 19(4), 341-346.
- [96] **Park, J. M., Choi, Y., & Kwag, H. J.** (2012). Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy. *Korean Journal of Radiology*, 13(5), 530-535.
- [97] **Rosario, P. W., Silva, A. L. D., Borges, M. A. R., & Calsolari, M. R.** (2015). Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules?. *Archives of endocrinology and metabolism*, 59, 79-83.
- [98] **Youngwirth, L. M., Adam, M. A., Scheri, R. P., Roman, S. A., & Sosa, J. A.** (2017). Extrathyroidal extension is associated with compromised survival in patients with thyroid cancer. *Thyroid*, 27(5), 626-631.
- [99] **Hoang, J. K., Lee, W. K., Lee, M., Johnson, D., & Farrell, S.** (2007). US Features of thyroid malignancy: pearls and

- pitfalls. *Radiographics*, 27(3), 847-860.
- [100] **Kamaya, A., Tahvildari, A. M., Patel, B. N., Willmann, J. K., Jeffrey, R. B., & Desser, T. S.** (2015). Sonographic detection of extracapsular extension in papillary thyroid cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(12), 2225-2230.
- [101] **Kim, H., Kim, J. A., Son, E. J., Youk, J. H., Chung, T. S., Park, C. S., & Chang, H. S.** (2014). Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 12(5), 544-548.
- [102] **Su, H. K., Wenig, B. M., Haser, G. C., Rowe, M. E., Asa, S. L., Baloch, Z. & Urken, M. L.** (2016). Inter-observer variation in the pathologic identification of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 26(4), 512-517.
- [103] **Arpaci, D., Ozdemir, D., Cuhaci, N., Dirikoc, A., Kilicyazgan, A., Guler, G., & Cakir, B.** (2014). Evaluation of cytopathological findings in thyroid nodules with macrocalcification: macrocalcification is not innocent as it seems. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 939-945.
- [104] **Kim, M. J., Kim, E. K., Kwak, J. Y., Park, C. S., Chung, W. Y., Nam, K. H., & Youk, J. H.** (2008). Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications: role of suspicious sonographic findings. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 27(8), 1179-1184.
- [105] **Park, Y. J., Kim, J. A., Son, E. J., Youk, J. H., Kim, E. K., Kwak, J. Y., & Park, C. S.** (2014). Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. *Yonsei medical journal*, 55(2), 339-344.
- [106] **Malhi, H., Beland, M. D., Cen, S. Y., Allgood, E., Daley, K., Martin, S. E., & Grant, E. G.** (2014). Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *American Journal of Roentgenology*, 203(6), 1310-1316.
- [107] **Leboulleux, S., Tuttle, R. M., Pacini, F., & Schlumberger, M.** (2016). Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance?. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4(11), 933-942.
- [108] **Brito, J. P., Hay, I. D., & Morris, J. C.** (2014). Low risk papillary thyroid cancer. *Bmj*, 348.
- [109] **Brito, J. P., Ito, Y., Miyauchi, A., & Tuttle, R. M.** (2016). A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*, 26(1), 144-149.
- [110] **Ito, Y., Miyauchi, A., Inoue, H., Fukushima, M., Kihara, M., Higashiyama, T., & Miya, A.** (2010). An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World journal of surgery*, 34, 28-35.
- [111] **Brito, J. P., Gionfriddo, M. R., Al Nofal, A., Boehmer, K. R., Leppin, A. L., Reading, C., & Montori, V. M.** (2014). The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1253-1263.
- [112] **Remonti, L. R., Kramer, C. K., Leitao, C. B., Pinto, L. C. F., & Gross, J. L.** (2015). Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a

- systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*, 25(5), 538-550.
- [113] **Campanella, P., Ianni, F., Rota, C. A., Corsello, S. M., & Pontecorvi, A.** (2014). Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 170(5), R203-11.
- [114] **Gharib, H., Papini, E., Paschke, R., Duick, D. S., Valcavi, R., Hegedüs, L., & AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules.** (2010). American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Journal of endocrinological investigation*, 33, 287-291.
- [115] **Wémeau, J. L., Sadoul, J. L., d'Herbomez, M., Monpeyssen, H., Tramalloni, J., Leteurtre, E., & Leenhardt, L.** (2011, September). Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 72, No. 4, pp. 251-281). Elsevier Masson.
- [116] **Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard Ba, G., & Williams, G. R.** (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, 81, 1-122.
- [117] **McHenry, C. R., Huh, E. S., & Machekano, R. N.** (2008). Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy?. *Surgery*, 144(6), 1062-1069.
- [118] **Shrestha, M., Crothers, B. A., & Burch, H. B.** (2012). The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid*, 22(12), 1251-1256.
- [119] **Mazzaferrri, E. L., & Jhiang, S. M.** (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 97(5), 418-428.
- [120] **Machens, A., Holzhausen, H. J., & Dralle, H.** (2005). The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma: a comparative analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(11), 2269-2273.
- [121] **Koo, J. H., Shin, J. H., Han, B. K., Ko, E. Y., & Kang, S. S.** (2010). Cystic thyroid nodules after aspiration mimicking malignancy: sonographic characteristics. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 29(10), 1415-1421.
- [122] **Park, N. H., Kim, D. W., Park, H. J., Lee, E. J., Park, J. S., Park, S. I., & Lee, J. H.** (2011). Thyroid cysts treated with ethanol ablation can mimic malignancy during sonographic follow-up. *Journal of Clinical Ultrasound*, 39(8), 441-446.
- [123] **Ito, Y., Miyauchi, A., Kihara, M., Higashiyama, T., Kobayashi, K., & Miya, A.** (2014). Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*, 24(1), 27-34.
- [124] **Pacini, F.** (2013). Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere!. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1391-1393.
- [125] **Takami, H., Ito, Y., Okamoto, T., Onoda, N., Noguchi, H., & Yoshida, A.** (2014). Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of

Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World journal of surgery*, 38, 2002-2010.

- [126] **Oda, H., Miyauchi, A., Ito, Y., Yoshioka, K., Nakayama, A., Sasai, H., & Miya, A.** (2016). Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*, 26(1), 150-155.
- [127] **Yoon, J. H., Kim, E. K., Hong, S. W., Kwak, J. Y., & Kim, M. J.** (2008). Sonographic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 27(10), 1431-1437.
- [128] **Kim, D. S., Kim, J. H., Na, D. G., Park, S. H., Kim, E., Chang, K. H., & Choi, Y. H.** (2009). Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 28(12), 1685-1692.
- [129] **Yoon, J. H., Kwon, H. J., Kim, E. K., Moon, H. J., & Kwak, J. Y.** (2016). The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology. *Ultrasonography*, 35(1), 47.
- [130] **Sillery, J. C., Reading, C. C., Charboneau, J. W., Henrichsen, T. L., Hay, I. D., & Mandrekar, J. N.** (2010). Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *American journal of Roentgenology*, 194(1), 44-54.
- [131] **Na, D. G., Kim, J. H., Kim, D. S., & Kim, S. J.** (2016). Thyroid nodules with minimal cystic changes have a low risk of malignancy. *Ultrasonography*, 35(2), 153.
- [132] **Russ, G., Royer, B., Bigorgne, C., Rouxel, A., Bienvenu-Perrard, M., & Leenhardt, L.** (2013). Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *European journal of endocrinology*, 168(5), 649-655.
- [133] **Russ, G., Bigorgne, C., Royer, B., Rouxel, A., & Bienvenu-Perrard, M.** (2011). The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *Journal de radiologie*, 92(7-8), 701-713.
- [134] **Kim, S. S., Kim, M. R., Mok, J. Y., Huh, J. E., Jeon, Y. K., Kim, B. H., & Kim, I. J.** (2011). Benign cystic nodules may have ultrasonographic features mimicking papillary thyroid carcinoma during interval changes. *Endocrine journal*, 58(8), 633-638.
- [135] **Jang, J. S.** (1993). ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, 23(3), 665-685.
- [136] **Haznedar, B., Arslan, M. T., & Kalinli, A.** (2021). Optimizing ANFIS using simulated annealing algorithm for classification of microarray gene expression cancer data. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 59, 497-509.
- [137] **Jang, J. S., & Sun, C. T.** (1995). Neuro-fuzzy modeling and control. *Proceedings of the IEEE*, 83(3), 378-406.
- [138] **Simon, D.** (2002). Training fuzzy systems with the extended Kalman filter. *Fuzzy sets and systems*, 132(2), 189-199.
- [139] **Mitchell, M.** (1998). *An introduction to genetic algorithms*. MIT press.
- [140] **Chang, Y., Paul, A. K., Kim, N., Baek, J. H., Choi, Y. J., Ha, E. J., & Kim, N.** (2016). Computer-aided diagnosis for classifying benign versus

malignant thyroid nodules based on ultrasound images: a comparison with radiologist-based assessments. *Medical physics*, 43(1), 554-567.
Url-1<<http://https://my.clevelandclinic.org/health/body/23188-thyroid>>, alındığı tarih:22.12.2022.
Url-2<[http://www.nccn.org/.](http://www.nccn.org/)>, alındığı tarih:24.12.2022

