



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KEÇİÖREN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÖTİROİD BİREYLERDE TİROİD NODÜL, VOLÜM
VE
ARTERİYAL STİFFNESSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yasemin Aydoğan Ünsal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KEÇİÖREN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÖTİROİD BİREYLERDE TİROİD NODÜL, VOLÜM
VE
ARTERİYAL STİFFNESSİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin Aydoğan Ünsal

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Altay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bilimsel düşünme, etik çalışma ve disiplini öğrendiğim, ahlaki ve insani değerleriyle de örnek edindiğim saygıdeğer hocam, İç Hastalıkları Klinik Şefimiz Prof. Dr. Esin BEYAN'a; eğitimim boyunca ve özellikle tez süresince bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa ALTAY'a; asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her alanda çokça faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Derun Taner ERTUĞRUL'a; çalışmamın radyoloji ile ilgili bölümünde değerli görüşlerini benimle paylaşan Radyoloji Kliniği eğitim görevlilerinden Doç. Dr. Selma UYSAL RAMADAN'a ve tezimin radyoloji ile ilgili bölümünde çalışmaktan onur duyduğum Uzm. Dr. Veysel KAPLANOĞLU'na; eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Gastroenteroloji Kliniği eğitim görevlilerinden Prof. Dr. Yaşar NAZLIGÜL'e; birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve özellikle tez süreci boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma; İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kliniği Servisi hemşire ve personellerimize;

Eğitim hayatım boyunca, maddi ve manevi açıdan her türlü desteklerini esirgemeyen ve üzerimde çok emeği olan pek kıymetli babam Metin AYDOĞAN ve değerli annem Melek AYDOĞAN ve biricik abim İbrahim AYDOĞAN'a;

Hayatıma girdiği günden beri varlığıyla daima yüzümü güldüren, hayatım ve çalışmam süresince her zaman desteğini yanımda hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Oktay ÜNSAL'a ve biricik oğlum Mert ÜNSAL'a yaşam serüvenimde beni yalnız bırakmadıkları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL

Ankara 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2. 2. TİROİD NODÜLÜ	4
2. 2. 1. Tiroid Nodülüne Yaklaşım.....	5
2. 2. 1. a: Anamnez ve Fizik Muayene.....	5
2. 2. 1. b: Tiroid Fonksiyon Testleri	6
2. 2. 1. c: Tiroid Ultrasonografisi.....	6
2. 2. 1. d: Tiroid Ultrason Elastografisi.....	8
2. 2. 1. e: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	11
2. 2. 1. f: Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama(RAIU) Testi	11
2. 2. 1. g: MRG ve BT	12
2. 2. 2. Tiroid Nodüllerinin Takibi.....	12
2. 2. 3. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi	13
2. 2. 3.a: Cerrahi.....	13
2. 2. 3.b: Girişimsel Tedaviler.....	14
2. 3. Tiroid Nodülü, Kardiyovasküler Risk,İnsülin Direnci İlişkisi.....	14
2. 4. Arteriyal Stiffness	15
2.4.1. Arteriyal Stiffness’ın Önemi.....	16
2.4.2. Arteriyel Stiffness’ın Değerlendirilmesi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışmanın popülasyonu ve protokolü.....	22
3.2. Kan Tetkiklerinin Değerlendirilmesi	23

3.3. Tiroid USG ve UE'nin Değerlendirilmesi	24
3.4. Nabız Dalga Analizi ve Arteriyal Stiffnessın Değerlendirilmesi.....	26
3.5. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER.....	49
Ek 1. Etik Kurul Onayı	49
Ek 2. Özgeçmiş	50



ÖZET

Amaç: Aşık/subklinik hipotiroidi ve hipertiroidinin kardiyovasküler riskler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde nodül varlığı ve arteriyel stiffness arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde nodül varlığı ve nodül sertliğinin arteriyel stiffnessı etkileyip etkilemediğini nabız dalga analizi(NDA) ile ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza ötiroid nodüler guatrı olan 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılara B-mod tiroid ultrasonografisi(USG) ve nodüler guatr grubundaki bireylere ayrıca strain elastografi(SE) deneyimli tek uzman tarafından yapıldı. Rago skorlamasına göre sınıflandırılan nodüllerin strain indeksleri hesaplandı. Bel ve kalça çevresi, insülin, açlık plazma glukozu(APG), lipit parametrelerinin yanı sıra serbest T3(sT3), serbest T4(sT4), TSH, anti-tiroglobulin antikor(anti-TG) ve anti-tiroid peroksidaz antikor(anti-TPO) düzeyleri ölçüldü. Homeostasis model assessment-IR(HOMA-IR) ile hesaplanan insülin direnci seviyeleri değerlendirildi. Arteriyel stiffness değerlendirilmesi Mobil-O-Graph 24h PWA cihazı ile yapıldı.

Bulgular: İki grup NDA verileri açısından karşılaştırıldığında; nabız dalga hızı(NDH) nodüler guatrı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi($p<0,001$). Diğer NDA verileri gruplar arasında benzerdi. Her iki grup arasında HOMA-IR ve insülin düzeyi açısından fark olmadığı görüldü. APG düzeyinin nodüler guatrı olan grupta daha yüksek olduğu gözlemlendi($p=0,03$). HOMA-IR ile tiroid volümü, nodül volümü, nodül sayısı arasında korelasyon saptanmadı($p>0,05$). HOMA-IR ve strain indeks ile NDA verileri arasında korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Nodüler guatrı olan hastalarda NDH'nin yüksek saptanması ve açlık plazma glukoz değerinin daha yüksek tespit edilmesi, ötiroid nodüler guatrı olan bireylerin kardiyovasküler ve metabolik riskler açısından yakın takip

edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ötiroid nodüler guatr, insülin direnci, strain indeks, nabız dalga hızı



ABSTRACT

Aim: Overt/subclinic hypothyroidism and hyperthyroidism are known to be associated with cardiovascular risks. There have been no studies evaluating the relationship between nodule presence and arterial stiffness in individuals with euthyroid nodular goitre. Our aim in this study is to demonstrate whether nodule presence and nodule stiffness affect arterial stiffness in individuals with euthyroid nodular goitre by using pulse wave analysis(PWA).

Materials and Methods: In our study, 50 patients with euthyroid nodular goitre and 50 healthy volunteers were included. All participants were evaluated by B-mod thyroid ultrasonography(USG) and the individuals in the nodular goiter group were also performed strain elastography(SE) by one experienced radiologist. Strain indices of nodules classified according to Rago scoring system were calculated. As well as waist and hip circumference, insulin, fasting plasma glucose(FPG), lipid parameters, free T3(sT3), free T4(sT4), TSH, anti-thyroglobulin antibody(anti-TG) and anti-thyroid peroxidase antibodies(TPO) levels were measured. The levels of insulin resistance calculated by homeostasis model assessment-IR(HOMA-IR) were evaluated.

Evaluation of arterial stiffness was performed with the Mobile-O-Graph 24h PWA device.

Results: When comparing two groups with respect to data of PWA, pulse wave velocity was found to be statistically significantly higher in the group with nodular goitre($p<0,001$). Other data of PWA were similar among the groups. There was no difference in HOMA-IR and insulin levels between the two groups. FPG levels were higher in the group with nodular goitre($p=0,03$). There was no correlation between HOMA-IR and thyroid volume, nodule volume, nodule number($p>0,05$). Also, correlation was not seen between HOMA-IR and strain index and data of PWA.

Conclusion: Detection of high levels of pulse wave velocity and fasting plasma glucose in patients with nodular goitre suggests that individuals with

euthyroid nodular goitre should be followed closely for cardiovascular and metabolic risks.

Key words: euthyroid nodular goitre, insulin resistance, strain index, pulse wave velocity



KISALTMALAR DİZİNİ

AB	Augmentasyon Basıncı
Aix	Augmentasyon indeksi
Aix@75	75 atım/dk nabza göre düzenlenmiş augmentasyon indeksi
Anti-TG	Anti-Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti- Tiroid Peroksidaz
APG	Açlık Plazma Glukozu
BHS	British Hypertension Society
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺²	Kalsiyum
DKB	Diastolik Kan Basıncı
ESH	European Society of Hypertension
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIFU	Yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrasonografi
HOMA	Homeostasis Model Assessment
İGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İR	İnsülin direnci
G-6-PDH	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
kfNDH	Karotis-femoral nabız dalga hızı
KO	Kardiyak output
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LAP	LDL
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MEN	Multipl Endokrin Neoplazi
MHz	Megahertz
MNG	Multinodüler Guatr
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NB	Nabız Basıncı

NDA	Nabız Dalga Analizi
NDH	Nabız Dalga Hızı
OKB	Ortalama Kan Basıncı
PD	Periferik Direnç
RAIU	Radyoaktif İyot Yakalama
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
ROI	Region of Interest
PWV	Pulse Wave Velocity/Nabız Dalga Hızı
sDKB	Santral Diyastolik Kan Basıncı
SE	Strain Elastografi
SERCA	Sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfataz
SKB	Sistolik Kan Basıncı
sNB	Santral Nabız Basıncı
sSKB	Santral Sistolik Kan Basıncı
sT3	Serbest Triiodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon biyopsisi
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
UE	Ultrason Elastografi
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No.	Sayfa No
Şekil 1. Ultrason Elastografinin Prensipleri.....	9
Şekil 2. Rago Skorlama Sistemi.....	11
Şekil 3. Arteriyal Stiffnessın Oluşum Mekanizmaları.....	16
Şekil 4. Nabız Basınç Dalgasının Arteriyel Stiffness ile Değişimi....	19
Şekil 5. Tonometri ile Elde Edilen Karotis ve Femoral Arter Basınç Dalgaları ve kfNDH hesaplanması.....	20
Şekil 6. Periferik Nabız Dalgasından Santral Nabız Dalgası Oluşturulması ve Aix Hesaplanması.....	21
Şekil 7. Strain Elastografi Örneği.....	25
Şekil 8. Mobil-O-Graph 24h PWA Cihazı ile Ölçülen ve Hesaplanan Nabız Dalgaları Örneği.....	28
Şekil 9. Çalışma Gruplarında Nabız Dalga Hızının Karşılaştırılması.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No.	Sayfa No
Tablo 1. Tiroid Nodülünün Etiyolojisi.....	5
Tablo 2. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri.....	7
Tablo 3. USG Özelliklerine göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlanması.....	13
Tablo 4. Non-invaziv Arteriyel Stiffness Ölçüm Yöntemleri.....	18
Tablo 5. Gruplara Göre Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	23
Tablo 6. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	23
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 8. Çalışma Grupları Arasında NDA verilerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 9. Değerlendirilen Nodüllerin Özellikleri.....	34
Tablo 10. Tüm Popülasyonda Tiroid Volümü ile Korelasyonu Saptanan Değişkenler.....	35

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülü; çevre tiroid parankiminden farklı, klinik olarak belirlenebilen ve radyolojik olarak ayrılabilen bir veya birden fazla alanda aşırı büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon ile karakterize olan küresel veya ovoid şekilli lezyondur(1).

Tiroid nodülleri hastanın kendisi veya hekimin fizik muayenesi sırasında boyunda kitle ele gelmesi bazen de yapılan görüntüleme incelemesi sırasında tesadüfen bulunmaktadır.

Palpe edilebilen nodül sıklığı %3-7 arasındadır. Klinik olarak saptanmayan ancak ultrasonografi(USG) ile tespit edilen nodüller ise %20-76 arasında rapor edilmektedir(2-4). Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve kadın cinsiyette görülme oranı daha yüksektir.

Tiroid hücre fonksiyon ve proliferasyonunun ana belirleyicisi tiroid stimüle edici hormon(TSH)' dur. Tiroid hücre siklusunun progresyonu, TSH ve insülin ve/veya insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1)'in ortak aktivitesine bağlıdır. Bunlar ko-mitojenik faktörler olarak fonksiyon görmektedirler. İnsülin, büyüme faktörlerinin de mitojenik aktivitesini arttırmaktadır(5–10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ötiroid bireylerde metabolik sendrom ve/veya insülin direnci ile nodül varlığı ve hacmi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda insülin direnci bulunan hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında tiroid nodül formasyonu için artmış riske ve daha büyük tiroid hacmine sahip oldukları görülmüştür. Bu durum dolaşımdaki artmış insülin seviyelerinin tiroid nodül ve tiroid hücre proliferasyonunda artışa neden olabileceği hipoteziyle ilişkilendirilmiştir. Metabolik sendrom ve insülin direnci tespit edilen bireylerde daha fazla oranda ve daha büyük hacimde tiroid nodülü tespit edilmesi, ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde eşlik eden artmış

kardiyovasküler risk açısından araştırma yapılması ihtiyacını ortaya çıkarmıştır(11,12).

Vasküler hasarın erken dönemde göstergesi olan arteriyel stiffness, uzun zamandır kardiyovasküler riski belirlemek amacıyla invazif ve noninvazif tekniklerle ölçülen bir yöntemdir(13,14). Son zamanlarda nabız dalga hızı analizi ile noninvazif olarak ve pratik bir şekilde yapılan ölçümün, invazif yöntemlerle yapılan ölçümlerle korele olduğu gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde tiroid bezi hacimleri, nodüllerin varlığı, nodüllerin çeşitli özelliklerini, hacimlerini belirlemek ve bu bireylerde arteriyel stiffness değerinin etkilenip etkilenmediğini nabız dalga analizi(NDA) ile ortaya koymaktır. Ayrıca tiroid nodüllerinin malignite olasılığı hakkında fikir veren, invazif olmayan bir teknik olan strain elastografi(SE) yöntemini kullanarak, tespit edilen nodüllerin gerinim oranları(strain indeks), elastisite skorları ile nabız dalga analizi verileri arasında ilişkinin var olup olmadığı araştırılmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROID BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi, embriyonal gelişimin 3. haftasında farinks tabanında, dil ön taslağı ve dil arka taslağı arasındaki foramen çekum bölgesinde epitelyal çoğalma olarak görülür. Gelişim sürecinde hyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı göç eder ve son konumuna 7. haftada ulaşır(15).

Ortalama 20 gram ağırlığında bir endokrin organdır. İki lob ve ortada iki lobu birleştiren istmustan meydana gelir. Ayrıca bireylerin %50-80'inde istmustan gelişen tiroglossal kanal artığı piramidal lob izlenmektedir(16). Her bir lob 4-5 cm uzunluğunda, 2-3 cm genişliğinde ve 2-4 cm kalınlığındadır. Loblar genelde 1. ve 4. trakeal halkayı önden çevreler.

Tiroid bezi hücresel düzeyde 3 temel birimden oluşmuştur. Bunlar; folliküller, folliküler hücreler ve parafoliküler hücrelerdir. Tiroid folliküler hücreleri tiroid hormonları olarak tanımladığımız; tiroksin(T4) ve tri-iyodotironin(T3) sentezinden sorumludur. Aktif olan form T3'tür. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır(17). Tiroid hormonları neredeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için gereklidir(18). Parafoliküler hücreler ise kalsitonin sentezinden sorumludur.

Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmeyi sağlar(19). Bazal metabolizma hızını artırır. Hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırır, bazal ısı regülasyonunun düzenlenmesini sağlar. İştah ve gıda emilimini düzenler. Eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır. Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar. Protein döngüsü, hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları

etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu ve yeni yağ asitlerinin sentezini uyarır.

Tiroid hormonları, kalp hızı ve myokardial kontraktiliteyi düzenler. Bu etkiler miyosit nükleus ve reseptörleri yoluyla doğrudan, hemodinami ve otonomik sinir sistemi yoluyla dolaylı olarak karşımıza çıkmaktadır. Nükleer düzeyde gen ekspresyonu üzerinden miyozin ağır zincir alfa/beta oranını, sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfataz 2a(SERCA 2a)'yı, kalsiyum ve glukoz alımını değiştirerek miyokardiyal kontraktiliteyi, sistemik vasküler rezistans, termogenez ve laktat üretimi üzerinden artıyıcı, kan hacmi ve eritrosit kitlesi, anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve renal sodyum atılımını değiştirerek önyükü etkilemektedir(20).

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin bilinmesine rağmen ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde artmış kardiyovasküler risk ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Bu bireylerde artmış insülin direncinin tespit edilmesi kardiyovasküler risk açısından bireylerin taranmasını gerekli kılmaktadır. Bu hipotezden yola çıkılarak ötiroid nodüler guatrı olan bireyler kardiyovasküler hastalık açısından taranmalı ve yakın takip edilmelidir.

2. 2. TİROİD NODÜLÜ

Tiroid nodülü, tiroid bezinde yer kaplayan, çevresindeki normal tiroid dokusundan kıvam olarak farklı, radyolojik olarak sınırları ayrılabilen küresel veya ovoid şekilli lezyondur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artan nodülün ülkemizdeki prevalansı 18-65 yaş arasında %23,5 iken 65 yaş üzerinde bu sıklığın %37,4'lerde olduğu bildirilmiştir(21).

Nodüller bazen hasta tarafından fark edilebilir. Bazen de rutin fizik muayene sırasında hekim tarafından veya başka nedenle yapılan ultrasonografi, boyun tomografisi veya pozitron emisyon tomografisi(PET) taraması gibi radyolojik incelemeler sırasında insidental olarak tanı alabilmektedir.

Tiroid nodüllerinin çok sayıda nedeni bulunmaktadır(Tablo 1)(21).

Tablo 1. Tiroid Nodülünün Etiyolojisi

Benign nodüler guatr	Kötü diferansiye karsinom
Basit veya hemorajik kistler	Medüller karsinom
Foliküler adenom	Anaplastik karsinom
Fokal tiroidit alanları	Primer tiroid lenfoması
Papiller karsinom	Nadir primer maligniteler(Sarkom, teratom veya diğer tümörler)
Foliküler karsinom	Metastatik tümörler
Hurthle hücreli karsinom	

2. 2. 1. Tiroid Nodülüne Yaklaşım

2. 2. 1. a: Anamnez ve Fizik Muayene

Tiroid nodüllerinde öncelikli yaklaşım, nodüllerin %4-6,5'inde var olan kanser riskinin dışlanması ve kişilerin klinik olarak ötiroid olup olmadıklarını değerlendirmek olmalıdır. Tiroid nodülü saptanan her hastada sorgulanması gereken noktalar; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu için tüm vücut ışınlanması, ailede tiroid kanseri hikayesi, birinci derece akrabalarında tiroid kanser sendromları(Multipl endokrin neoplazi tip 2(MEN 2), familial polipozis, Gardner Sendromu, Carney kompleksi, Cowden Sendromu), akromegali öyküsü, çocukluk veya adölesan dönemde iyonize radyasyona(nükleer kazalar) maruziyettir. Erkek cinsiyet ve ileri yaş malignite için risk faktörleri arasındadır.

Fizik muayenede sert, çevre dokulara fiske nodül, vokal kord paralizisi, obstrüktif semptomların ve servikal lenfadenopatilerin varlığı maligniteyi düşündürmelidir. Mukozal nöromlar ve marfanoid yapı gibi bulgular varlığında MEN 2B akla gelmelidir.

Anamnez ve fizik muayenede hastanın klinik olarak hipotiroidi veya hipertiroidi semptom ve bulgularının varlığı da değerlendirilmelidir.

2. 2. 1. b: Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda serum TSH düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Serum TSH düzeyi düşük ise nodül hiperfonksiyonu olasılığı açısından radyonüklid tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Hiperfonksiyone olan nodüllerde malignite ihtimali düşük olduğundan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) gerekmez. Serum TSH düzeyi normal veya yüksek ise ve nodül örnekleme için gerekli sonografik kriterleri karşılıyorsa TİİAB yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda TSH değeri daha yüksek aralıkta tespit edilen ve tiroid kanseri saptanan bireylerde kanser evresinin daha ileri olduğu tespit edilmiştir(22,23).

Medüller tiroid karsinomu veya MEN 2 şüphesi varlığında kalsitonin ölçümü yapılmalıdır.

2. 2. 1. c: Tiroid Ultrasonografisi

Fizik muayenede şüpheli tiroid nodülü veya nodüler guatrı olan veya radyolojik tetkikler(BT, MRG veya PET) sırasında insidental olarak nodül tespit edilen tüm bireylere tiroid USG yapılmalıdır.

Tiroid USG, tiroid bezinin anatomisi, büyüklüğü ve boyundaki komşu yapılar hakkında bilgi verir. Palpasyonda ele gelenin gerçek bir nodül olup olmadığı, nodül veya nodüller varsa boyutu, yerleşimi, benign veya şüpheli özellikleri, nodülün kompozisyonu hakkında bilgi verir. Tiroid USG'sinde izlenen bazı malignite özellikleri tablo 2'de belirtilmiştir(21).

Tiroid USG raporlarında saptanan nodüllerin özellikleri belirtilmelidir; boyut mümkünse 3 eksen(uzunluk, genişlik, derinlik) milimetrik olarak ölçülmelidir. Tiroid bezinin volümetrik değerlendirmesi elipsoid model kullanılarak yapılır. Her bir lobun uzunluğu, genişliği ve derinliği düzeltme faktörü olan $\pi/6$ veya 0.524 ile çarpılarak tiroid volümü hesaplanır(24,25). Nodül takibinde büyüme kriteri olarak; nodül çapında %20, 2 boyutta en az 2 mm büyüme, yani hacimde yaklaşık %50'lik artış kabul edilir ve nodüle yeniden TİİAB yapma endikasyonu ortaya çıkar.

Tablo 2. Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine göre Malignite Belirteçleri

Hipoekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu
Santral vaskülarite
Düzensiz sınırlar
Halo yokluğu veya inkomplet halo
İntranodüler kanlanma artışı
Transvers kesitte yüksekliğin genişlikten büyük olması
Anterior boyun kaslarına invazyonu
Patolojik servikal lenfadenopati(LAP) varlığı

Tiroid USG raporlarında saptanan nodüllerin özellikleri belirtilmelidir; boyut mümkünse 3 eksen(uzunluk, genişlik, derinlik) milimetrik olarak ölçülmelidir. Tiroid bezinin volümetrik değerlendirmesi elipsoid model kullanılarak yapılır. Her bir lobun uzunluğu, genişliği ve derinliği düzeltme faktörü olan $\pi/6$ veya 0.524 ile çarpılarak tiroid volümü hesaplanır(24,25). Nodül takibinde büyüme kriteri olarak; nodül çapında %20, 2 boyutta en az 2 mm büyüme, yani hacimde yaklaşık %50'lik artış kabul edilir ve nodüle yeniden TİİAB yapma endikasyonu ortaya çıkar.

Nodülün lokalizasyonu sağ, sol, isthmus, üst, orta, alt ve ön-arka şeklinde raporlamalı ve biçimi ise düzensiz, oval, yuvarlak gibi belirtilmelidir. Nodülün yapısı solid, baskın olarak kistik, kistik; saf kistik şeklinde raporlanmalıdır. Nodüllerin büyük çoğunluğu karışık yapıdadır ve değişen oranlarda solid ve kistik alanlar içerirler.

Nodülün eko sinyali, çevre tiroid dokusundan daha kuvvetli ise hiperekoik nodül, nodülde zayıf eko sinyali söz konusu ise hipoekoik nodül, boyun önü kaslara göre daha zayıf eko sinyali söz konusu ise belirgin hipoekoik nodül, tiroid dokusuna benzer eko sinyali söz konusu ise izoekoik nodül adı verilir. Nodülün belirgin hipoekoik olması malignite için daha spesifik ve daha

güvenilir bir kriterdir. Benign nodüller iyi sınırlı ve düzgün kenarlı yapılardır. Nodülün çevre dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite lehine önemli bir bulgudur.

Kalsifikasyonlar hiperekoik noktalardır ve mikro, makro ya da yumurta kabuğu şeklinde olabilir. Mikrokalsifikasyonlar nodül içinde nokta tarzında(<1 mm) multipl parlak eko sinyali veren kalsifikasyonlardır ve mikrokalsifikasyon varlığı yüksek malignite riski ile birlikte dir. Nodülü çevreleyen ve etraftaki damarların basıya uğraması sonucu ortaya çıktığı düşünölen hipoekoik veya sonolusent ince çizgilenme halo olarak ifade edilir. Genellikle benign, nadiren de malign durumlarda görölebilir.

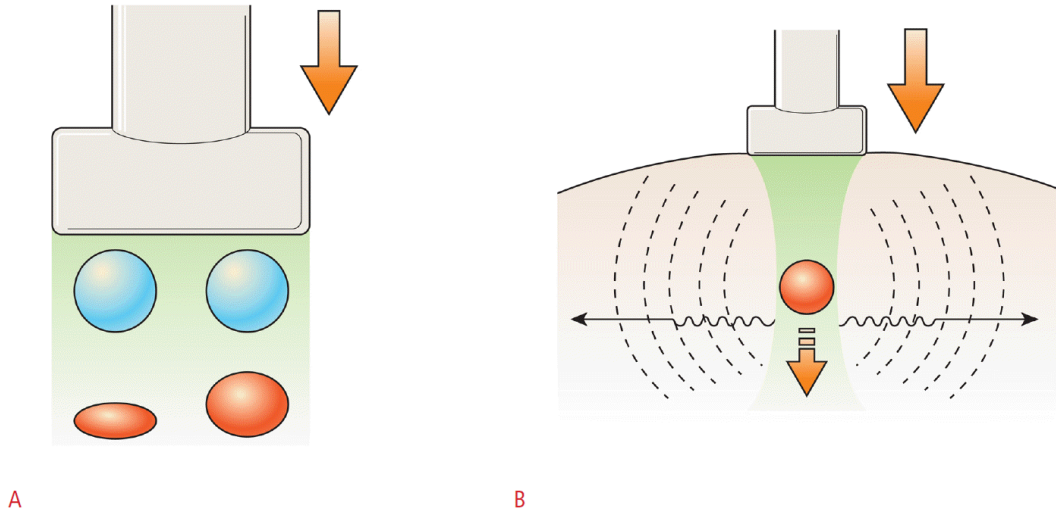
Doppler ile vaskölarite değörlendirildiğinde; kanlanmanın olmadığı tip 1, perinodöler kanlanmanın olduğu tip 2 ve intranodöler kanlanma ve nodölün tamamında kanlanmanın olduğu tip 3 şeklinde ifade edilmektedir. Nodölün merkezinde olan Doppler sinyallerinin periferinde olandan fazla olmasının malignite ile ilişkili olduğu öne sürölmüştür. Ayrıca ön-arka çapın transvers çapa oranının ≥ 1 olması yani genişliğinden uzun nodöller malignite ile ilişkilendirilmiştir(21).

2. 2. 1. d: Tiroid Ultrason Elastografisi

Tiroid nodöl palpasyonunda sert olanların malignite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Nodölün sertlik değörlendirmesinin subjektif deneyime dayanması nedeniyle doku sertliğini ölçen teknik elastografi gündeme gelmiştir. Dokuların elastikiyetini değörlendiren ve lezyon karakterizasyonunu arttıran yardımcı bir USG teknolojisi olan ultrason elastografi(UE) ilk kez 1991 yılında yeni bir yöntem olarak sunulmuştur(26,27). Ultrason elastografinin İİAB ile benzer düzeyde malign nodöllerin tanınmasında yüksek belirleyici bir değere sahip olduğu düşünölmektedir(28-30).

Günümüzde dokuların USG ile sertlik derecesini ölçen strain elastografi(SE) ve “shear wave” elastografi olmak üzere iki temel elastografi yöntemi mevcuttur.

Strain elastografide dokunun elastikiyeti, transdüserin tekrarlayan kompresif hareketi sırasında dokudan gelen eko sinyallerinin bozulmalarının analiz edilmesi ile tespit edilmektedir(Şekil 1). Kompresyondan veya solunum ve kalp gibi doğal vücut hareketleri öncesi ve sonrasında gelen eko sinyalleri karşılaştırılarak dokunun kompresyonun uygulandığı longitudinal yönde ne kadar yer değiştirdiği hesaplanmaktadır. Sert dokularda daha az deformasyon oluşurken, yumuşak dokularda daha çok deformasyon oluşmaktadır. Pür kistik, başlıca komponenti kistik olan nodüller ve etrafında kalsifikasyon olan nodüller elastografik değerlendirme dışı bırakılmaktadır. Dokunun elastik sonuçları renklerle kodlanarak B-mod görüntü üzerine süperpoze edilir. Sıklıkla, renk skalasında mavi renk en sert dokuyu temsil ederken, yeşil veya sarı ara sertlikteki dokuyu, kırmızı en yumuşak dokuyu temsil etmektedir. Ancak renk skalası ultrason kullanıcısına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.



Şekil 1. Ultrason Elastografinin Prensipleri; A: Real time elastografi B: Shear wave elastografi(Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. *Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology* 2006; 239: 341-50'den alınmıştır.)

Strain elastografi(SE); yapılması hızlı, öğrenilmesi kolay, “shear wave” teknolojisine göre daha ucuz ve daha yaygın bir teknolojidir. Ancak kullanıcı bağımlı olması en önemli dezavantajıdır. Prob ile uygulanan basıncın bir standardının olmaması nedeni ile imaj ve elastisite değerleri arasında geniş

değişkenlikler olabilmektedir. Sonuçta, kişinin kendi içinde ve kişiler arası değişkenlik oranları yüksek olabilmektedir. Ayrıca, SE’de elastisiteyi gösteren ve subjektiviteyi azaltan sayısal bir değer eksikliği mevcuttur. Bu amaçla, kompresif serbest el elastografilerde yarı-kantitatif bir ölçüm olan “strain ratio”(strain indeks), gerinim oranı ölçümü geliştirilmiştir(31).

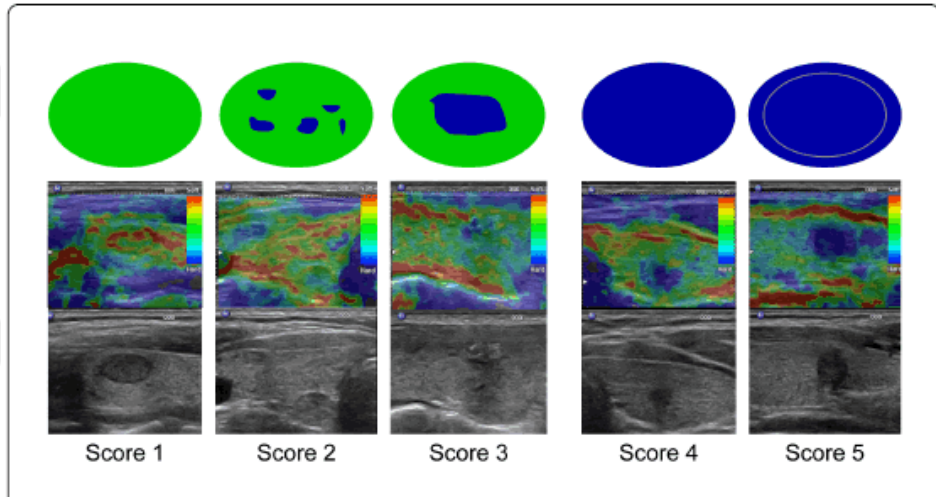
“Strain indeks”, tiroid nodülünün elastikiyet oranının, normal komşu tiroid parankiminin elastikiyet oranına bölünmesi ile elde edilen yarı kantitatif sayısal bir veridir. İncelemede ilk ROI(region of interest)(A), nodülün elastikiyetini ölçmek amaçlı nodüle yerleştirilirken, ikinci ROI(B) ise yaklaşık aynı derinlikteki komşu tiroid parankimine yerleştirilmektedir. Elde edilen iki elastikiyet değerinin birbirlerine oranları ile(B/A) “strain indeks” değerine ulaşılmaktadır. Strain indeksin diagnostik önemine dair yapılan çalışmalarda benign tümörlerde ortalama strain indeks 2.11 ± 0.9 ve malign tümörlerde 9.82 ± 6.33 olarak tespit edilmiştir(32). Yapılan bir diğer çalışmada benign tümörlerde strain indeks 2.59 ± 2.12 ve malign tümörlerde 9.10 ± 7.02 olarak bulunmuştur(33).

“Shear Wave” elastografi, SE’ye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisidir. Bu modda, dış kompresyon yerine US problemleri ile dokuya kısa süreli(0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanmaktadır. Bu kuvvet, dokuda küçük yer değiştirmelere sebep olmaktadır(1-10 μ m). Horizontal planda olan bu yer değiştirmelere “shear wave” adı verilmektedir. “Shear wave” hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır(m/s veya kilopaskal). Bu teknikte, hafif prob kompresyonu yeterli olup kullanıcı değişkenliği ortadan kaldırılmıştır. Dolayısıyla elde edilen hız değerleri objektif elastisite değerlerini göstermektedir. Literatürde benign-malign kitlelerin ayırımında 2-3,065 m/s eşik değerleri tanımlanmıştır(34,35). Bu sistemin bir dezavantajı, “shear wave” elastografi yapabilen probun nispeten düşük frekanslı(maksimum 9 MHz) olmasıdır.

Objektif değerlendirme için renk skorlama sistemi kullanılmaktadır. Üç temel skorlama sistemi oluşturulmuştur. İlk skorlama sistemi, Itoh ve Uneo ark.’nın tarafından meme dokusu üzerinde(36), diğer skorlama sistemleri Rago

ve arak.(30) ve Asteria ve ark.(37) tarafından tiroid bezi üzerinde oluşturulmuştur(38).

Rago elastografi skorlaması 5 gruba ayrılmaktadır; skor 1; nodül tamamen yumuşak, skor 2; nodülün çoğu yumuşak içerisinde az miktarda sert alanlar var, skor 3; nodülün periferi yumuşak santrali sert, skor 4; nodül tamamen sert, skor 5; tüm nodül ve perilezyoner bölge sert şeklinde skorlama yapılmaktadır. Skor 1,2,3 anlamlı benign, skor 4 ve 5 şüpheli malign olarak değerlendirilmektedir(30).



Şekil 2. Rago Skorlama Sistemi(30).

2. 2. 1. e: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TİİAB, tiroid nodüllerinin benign malign ayrımında altın standart testtir. TİİAB endikasyonu nodülün USG özelliklerine göre belirlenmelidir(Tablo 3)(21).

2. 2. 1. f: Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama(RAIU)

Testi

TSH düşük veya normal olan vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tiroid dokusunun RAI yakalama yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde ^{131}I , ^{123}I ya da $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kullanılır.

2. 2. 1. g: MRG ve BT

Hava yolu basısı, çevreye invazyon derecesinin değerlendirilmesi, retrosternal uzanım gösteren tiroid dokularının tanısında veya metastatik tiroid kanser takibinde yardımcı olurlar.

2. 2. 2. Tiroid Nodüllerinin Takibi

Nodüllerde boyut artışı en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere büyüme veya volümde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmalıdır. TİİAB sonucu benign, sonografik risk kategorisi düşük veya orta risk olan hastalarda USG 6-12 ay sonra tekrarlanmalı, anlamlı boyut artışı varsa, risk kategorisi değişirse TİİAB tekrarlanmalıdır. Sonografik risk kategorisi yüksek risk olan hastalara hemen veya üç ay içerisinde USG eşliğinde TİİAB tekrarı uygundur(39).

Tablo 3. USG Özelliklerine göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlanması

Risk kategorisi	USG özellikleri	Malignite riski(%)	TİİAB için boyut önerisi ve endikasyon
Benign	•Saf tiroid kistleri •Süngerimsi nodüller •Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller	•0 •< 2 - 3 •< 1	•Yok(boşaltma veya perkütan etanol enjeksiyonu amaçlı uygulanabilir) •Yok(boşaltma veya perkütan etanol enjeksiyonu amaçlı uygulanabilir)
Düşük risk	•İzo/hiperekoik nodüller •Kanlanan solid komponente sahip olan kistik nodüller	•< 5	•≥ 20 mm
Orta risk	•Hipoekoik nodüller	•10 - 20	•≥ 15 mm
Yüksek risk	•Yüksek risk özelliklerinden herhangi birisine sahip nodüller	•> 60	•> 10 mm

Yüksek risk USG özellikleri; Mikrokalsifikasyon, düzensiz kenar, yükseklik>genişlik şekli olan nodül, kesintili periferik kalsifikasyon ve yumuşak doku komponentinin dışı invazyonu, ekstratiroidal yayılım, patolojik LAP varlığı şeklinde özetlenebilir.

2. 2. 3. Tiroid Nodüllerinin Tedavisi

2. 2. 3.a: Cerrahi

Hastayı lüzumsuz cerrahiden korumak önemlidir. Risk/yarar ilişkisi iyi değerlendirilmeli, uygun hastalarda cerrahi endikasyonu konulmalıdır. TİİAB sonucu ile malign veya malignite şüphesi olan ve bası yapan veya büyüme hızı

ile daha ileri yaşlarda bası yapabileceği tahmin edilen nodüllerde, evre II-III multinodüler guatrda(MNG), güvenle takip edilemeyeceği düşünülen, çok sayıda nodülü olan, özellikle genç, orta yaş hastalarda, boyuna radyoterapi öyküsü olan MNG'de, RET protoonkogen mutasyon taşıyıcılarında, nodüller hasta için ciddi psikik kaygı yaratıyor ve hasta ikna edilemiyorsa cerrahi planlanmalıdır(21).

2. 2. 3.b: Girişimsel Tedaviler

Tekrarlayan kistik nodüllerde perkutan etanol enjeksiyonuyla başarı sağlanmaktadır. Lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrasonografi(HIFU) gibi teknikler de uygun nodüllere uygulanabilir. RAI tedavisi ise tek sıcak nodülü olan hastalarda seçilebilecek tedavi yöntemidir.

2. 3. Tiroid Nodülü, Kardiyovasküler Risk,İnsülin Direnci İlişkisi

Tiroid nodülü ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceği son yıllarda akla gelmiş ve araştırılmaya başlanmıştır. İnsülin, hücre büyümesini uyaran büyüme faktörü olarak etki etmektedir. İnsülin direnci durumunda artmış insülin düzeyleri, IGF-1 bağlayıcı proteinlerin üretimini azaltmaktadır. Sonuç olarak pek çok doku tarafından üretilen ve pek çok doku üzerinde reseptörü bulunan serbest IGF-1 düzeyleri artmaktadır. Tiroid foliküler hücre öncüllerinde de önemli miktarlarda IGF- 1, IGF-2, IGF-1 reseptörü bulunmaktadır. IGF-1 antiapoptotik özelliklere ve hücre yaşam süresini arttırıcı pek çok fonksiyona sahip olduğundan insülin direnci durumunda tiroid foliküler hücreleri çoğalmakta ve nodül oluşumu artmaktadır(40).

Epidemiyolojik çalışmalar insülin direncinin vasküler stiffness için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir(41). Arteriyal stiffness indeksleri ve serum insülin ölçümlerinin karşılaştırıldığı 4701 erkek ve kadını inceleyen çalışmada, yüksek serum insülin düzeyi olan bireylerde artmış ateroskleroz riski gözlenmiştir(42).

İnsülin direnci ve arteriyal stiffness arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar, diyabet ve obezite gibi insülin direncinin olduğu durumlarda azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon ve nitrik

oksit bağımlı yollarla arteriyal kompliyansında değişimler olduğuna işaret etmektedir(43,44). Orta yaş sedanter yaşam tarzı olan erkeklerde yapılan bir çalışmada insülin duyarlılığını arttırmak için aerobik ekzersiz yapan grupta insülin duyarlılığında artış ve paralel olarak arteriyal stiffnessta azalma tespit edilmiştir(45).

Sonuç olarak arteriyal stiffnesta artışla ilişkilendirilen insülin direnci tiroid nodülü olan bireylerde yüksek olarak tespit edilmektedir. Mekanizmanın aydınlatılması ve kardiyovasküler risk faktörü olan insülin direncinin azaltılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

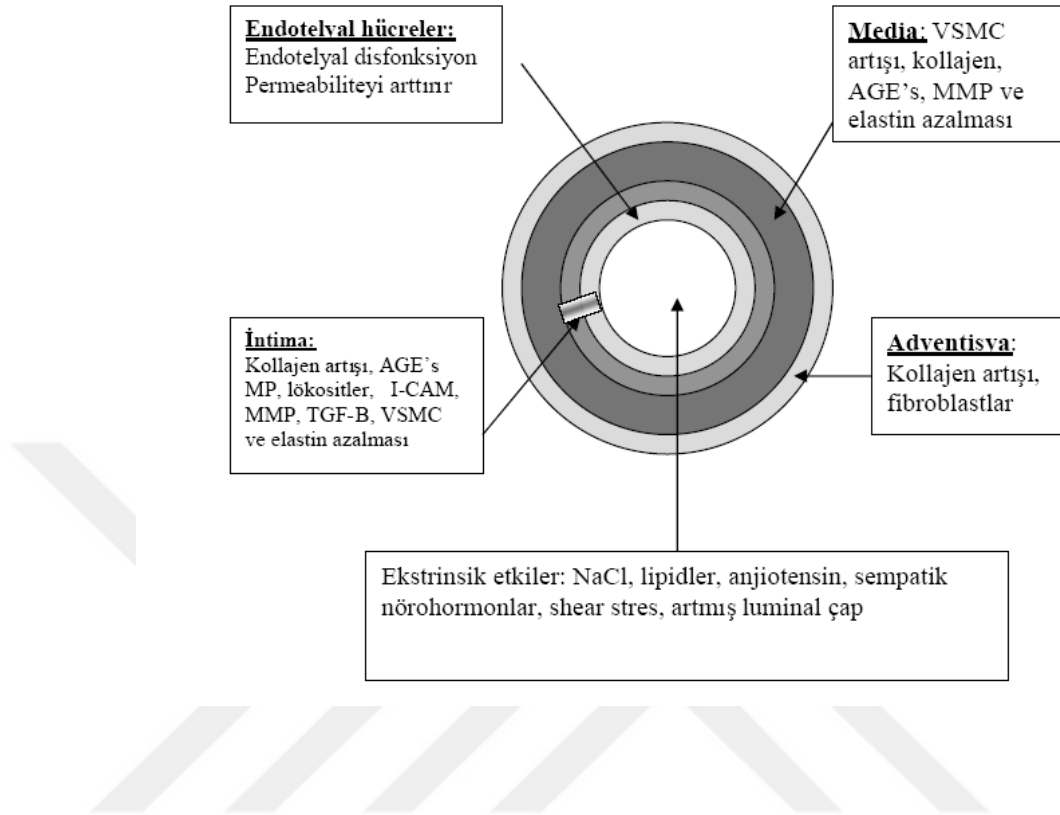
2. 4. Arteriyal Stiffness

Arteriyel stiffness, her kalp atımı ile birlikte kan basıncı, kan akışı, arter çapındaki değişimleri etkileyen arteriyal duvarın özelliklerini ifade eder(46). Arteriyal stiffnessta meydana gelen değişimlere çok sayıda faktör katkıda bulunmaktadır(Şekil 3).

Artmış vasküler lümenal basınç gibi mekanik nedenler veya inflamatuvar süreçler gibi biyokimyasal sebepler kollajen aşırı üretimine ve elastinin yıkımına neden olmaktadır. Sonuç olarak kompliyans azalmakta ve damar direnci artmaktadır. Ayrıca, sempatik aktivitenin artışına bağlı artmış kalp hızı, arteriyal stiffnesstın önemli bir bağımsız belirleyicisidir(47).

Endotelial hücrelerde endotelin I ekspresyonunun artışı ve endotelial nitrik oksit sentazın azalması artmış arteriyal stiffness ile ilişkili bulunmuştur(48-50). Periferik direnci etkileyen düz kas hücrelerinin kasılma özelliklerinin büyük arter duvarlarının mekaniği üzerinde önemli etkiye sahip oldukları gözlenmiştir(51).

Ekstraselüler matriks içerisinde ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu stiffnesstı arttıran önemli moleküler mekanizmalar arasında yer almaktadır(52). Düz kas tonusu üzerine etkili nörolojik mekanizmalar ve anjiyotensin II, TGF β , metalloproteinaz 2 ve 9, reaktif oksijen türevlerinin içinde yer aldığı nöroendokrin mekanizmalar da arteriyal stiffnesstı arttıran etkenler arasında sayılabilir(53,54).



AGE's: Advanced Glycation End Products(İleri glikasyon son ürünleri), ICAM – 1: İnterselüler Adezyon Molekülü, MMP: Matriks Metalloproteinaz, TGF β: Transforme Edici Büyüme Faktörü β, VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell(Vasküler düz kas hücresi)

Şekil 3. Arteriyal Stiffnessın Oluşum Mekanizmaları(Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-943 'den alınmıştır.)

2.4.1. Arteriyal Stiffness'ın Önemi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, arteriyal stiffnessın kardiyovasküler hastalık, inme, kognitif bozukluk, demans, retinal hastalık, böbrek hastalıkları gibi çok sayıda sağlık problemi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(55-61).

Santral arterlerde stiffness artışı, nabız basıncının genişlemesi ve mikrosirkülasyona olan akımın artışı gibi birtakım istenmeyen hemodinamik sonuçlara yol açmaktadır. Bu değişikliklerin oluşturduğu zararlı etkiler değerlendirildiğinde arteriyal stiffness kardiyovasküler hastalık riski açısından bir prediktör olarak değerlendirilebilir. Hastalık spesifik ve toplum temelli çeşitli kohortları içeren çok sayıda çalışma, daha yüksek karotis-femoral nabız dalga hızının(kfNDH) birincil ve tekrarlayan kardiyovasküler hastalık(KVH) için artmış risk ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(62).

Arteriyel stiffness ve hipertansiyon arasındaki ilişki iyi bilinmektedir(63-65). Yüksek aortik stiffness, artmış kan basıncı labilitesi ve bozulmuş baroreseptör duyarlılığı ile ilişkilidir(66-68). Bu etkiler değerlendirildiğinde günlük normal aktiviteler sırasında kalp debisi değiştikçe kan basıncında potansiyel olarak belirgin değişiklikler izlenebilmektedir(69).

Aortik stiffness sol ventrikül sistolik yükü arttırır; sonuç olarak ventriküler hipertrofi meydana gelir ve mekanik verimlilik düşer. Bu durum myokardın oksijen ihtiyacında artışa neden olur(70). Aynı zamanda nabız basıncı artar ve ortalama diyastolik basıncın ortalama sistolik basınca oranının azalmasına neden olur. Koroner akım diyastolde daha fazla olduğundan koroner perfüzyon azalır(71).

Arteriyal stiffness, diyastolik disfonksiyon ile de ilişkilendirilmiştir; kardiyak dolum basıncı artışı nedeniyle diyastolik kalp yetmezliği meydana gelir ve ventriküler hipertrofi gelişimi ile sonuçlanan bir süreç ortaya çıkar. Diyastolik disfonksiyon nedeniyle dolum basınçlarının artması sonucunda atriyal hipertrofi, fibrozis ve son olarak atriyal fibrilasyon ortaya çıkabilmektedir(72). Aortik stiffness büyük arterlerde anormal akım çeşitleri ve artmış basınç akımları gibi aterojenik hemodinamik stresler nedeniyle ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir(73).

Ayrıca yüksek kan akımı alan özellikle beyin ve göz gibi organlar basınç fazlalığı ve akım değişkenliğine duyarlıdır(74). Aortik stiffness, iskemik veya hemorajik inme için büyük damarlarda artmış risk ve bozulmuş bilişsel

fonksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir(75,76). Artmış basınç ve akım değişkenliği glomerüllere zarar verebilir; proteinüriye ve glomerüllerde fonksiyon kaybına neden olabilir(77).

Bu bilgiler artmış arteriyel stiffnessın, bağımsız bir KVH risk faktörü olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

2.4.2. Arteriyel Stiffness'ın Değerlendirilmesi

Önceleri çeşitli invazif kateterizasyon yöntemleriyle değerlendirilen arteriyel stiffness teknolojinin gelişmesiyle birlikte noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmeye başlanmıştır. Pratik olmaları, düşük yan etki profilleri, kolay uygulanabilir olmaları, invaziv çalışmalara yakın doğrulukta bilgi vermeleri açısından noninvaziv yöntemlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Noninvaziv arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan yöntemler Tablo 4'te sıralanmıştır(78).

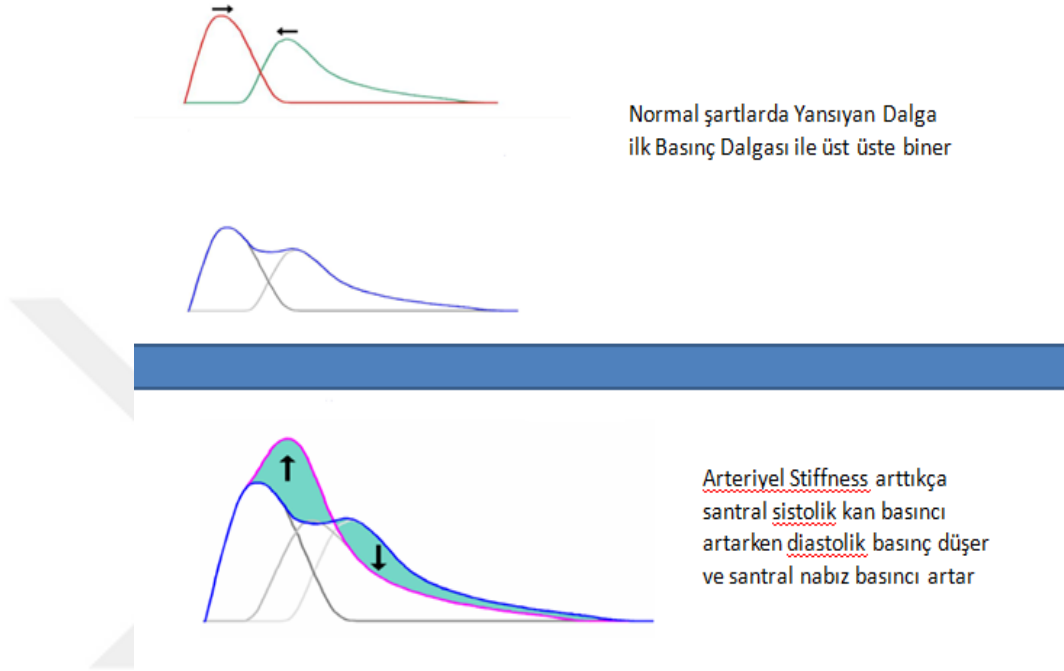
Tablo 4: Non-invaziv Arteriyel Stiffness Ölçüm Yöntemleri

Aplanasyon tonometrisi (Sphygmo Cor, Complior)
Mekanotransduserler
Parmak fotopletismografisi
Tek kanallı-manşon temelli metodlar (osilometrik yöntem – Arteriyograph, Mobil O graph)
Multi-sinyal teknikleri
Doppler USG
BT veya MRG

Bu non-invazif metodlarda hesaplamaların periferel nabız dalgalarının hareketleri üzerinden yapılması sebebiyle, yapılan bu değerlendirme nabız dalga analizi(NDA) olarak isimlendirilmektedir. Nabız dalgalarını periferel vasküler sistemde etkileyen temel değişkenler; damar duvarı elastisitesi, lokal mekanik faktörler ve kalp hızıdır.

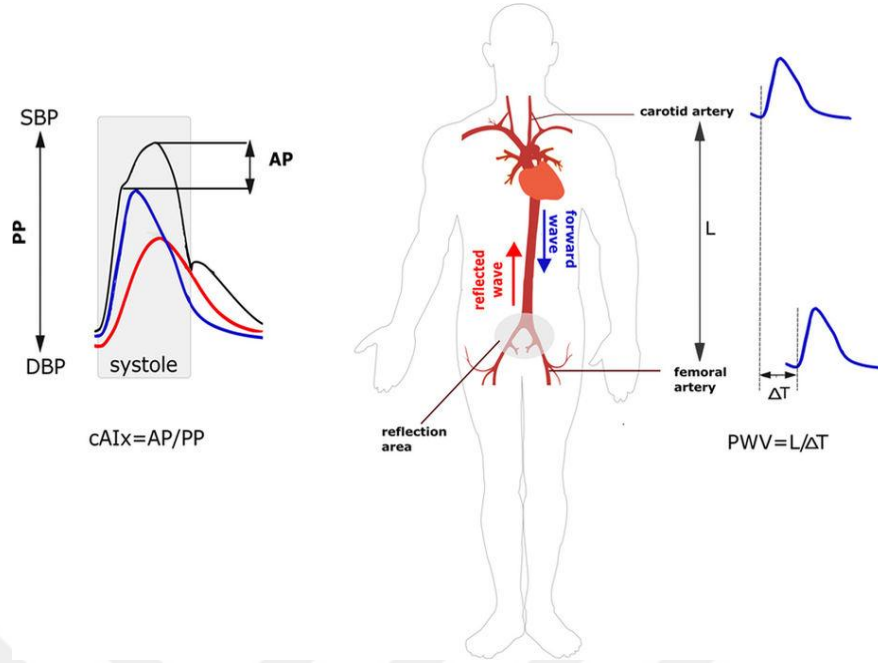
Arteriyel stiffness artarsa yansıyan basınç dalgası daha hızlı hareket ederek daha erken döner. Bunun sonucunda; santral sistolik kan basıncı artarken

diastolik basınç düşer ve santral nabız basıncı artar. Sol ventrikül kütlesi ve yükü artar; sonuç olarak kalbin iş yükü artar. Diyastol sırasında koroner perfüzyon düşer(Şekil 4).



Şekil 4. Nabız Basınç Dalgasının Arteriyel Stiffness ile Değişimi
(http://www.turkhipertansiyon.org/UserFiles/File/17_kongre/8_mayis/Baris_Afsar.Pdfden alınmıştır.)

Nabız dalga hızı(NDH); her atımda oluşan basınç dalgasının aorttan periferiye doğru belirli bir süredeki katettiği mesafeyi ifade etmektedir. NDH ölçümünde en sık kullanılan yöntemlerin başında kfNDH ölçümü gelmektedir. Bir tonometri aracılığı ile transkütanöz olarak karotis ve femoral arterlerden basınç dalga formları kaydedilir. Bu iki arter arasında basınç dalgası oluşumundaki gecikme zamanı(Δt) ve bu iki arter arasındaki mesafe(ΔL) yardımıyla kfNDH(m/s) hesaplanır ($kfNDH=0,8 \Delta L/\Delta t$)(Şekil 5). Bu veriler nabız dalgasının aradaki mesafeyi(ΔL) gecikme zamanı(Δt) kadar sürede katettiğini ifade etmektedir.

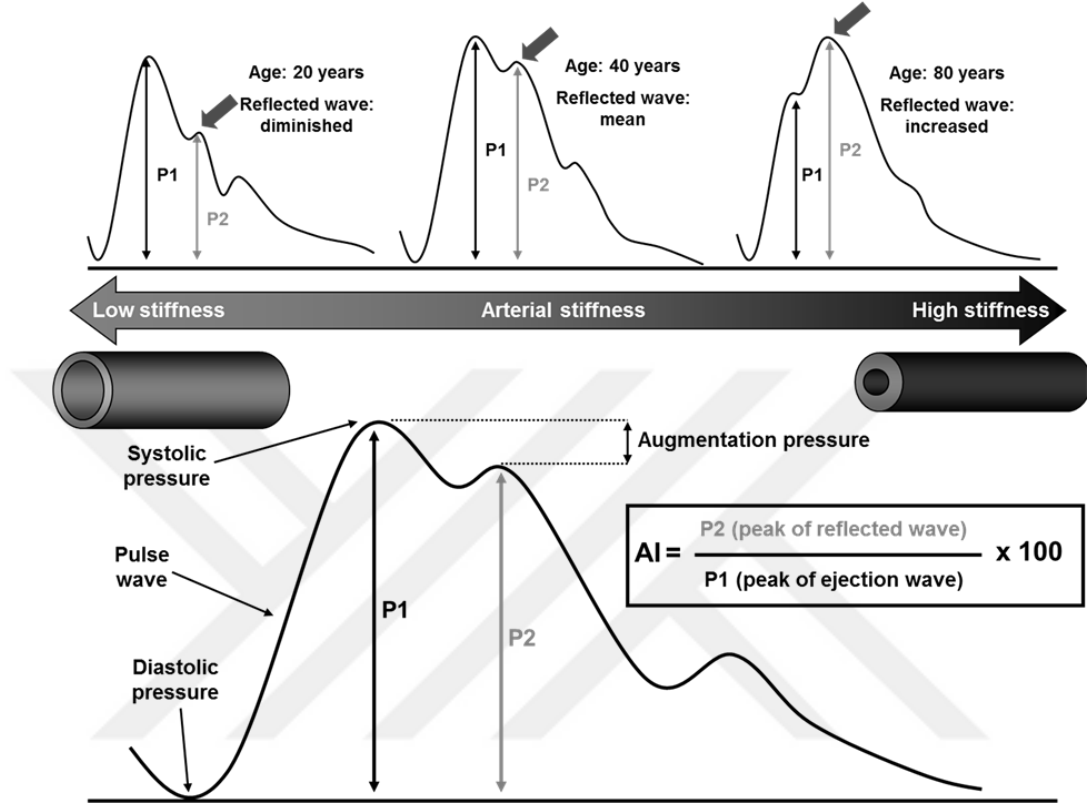


Şekil 5. Tonometri ile Elde Edilen Karotis ve Femoral Arter Basınç Dalgaları ve kfNDH hesaplanması
(<http://www.nature.com/articles/srep27016/figures/1>'den alınmıştır.)

Tonometrik değerlendirmelerin subjektif olmaları ve işlemin gerçekleştirilmesinin zaman ve uğraşı gerektirmesi nedeniyle manşon aracılı osilometrik yöntemler geliştirilmiştir. Osilometrik yöntemde brakial arter trasesine manşon bağlanır ve diyastolik brakial basınç düzeyine dek manşon şişirilir. Cihazdaki basınç sensörleri ile 10 saniye boyunca nabız dalgaları kaydedilir ve bu nabız dalgalarından aortik nabız dalgası hesaplanır. Bunun yardımıyla da NDH hesaplanır.

Periferik nabız dalgası değerlendirmesiyle santral nabız dalgasını değerlendirmeyi sağlayan belli başlı parametreler elde edilebilmektedir. Santral nabız dalgasındaki ilk plato(P2) giden basınç dalgasını, tepe noktası(P1) ise ona eklenen yansıyan basınç dalgası ile oluşan pik noktasını göstermektedir. İki nokta arasındaki basınç farkı augmentasyon basıncını(AB) gösterir. Augmentasyon indeksi(Aix) ise AB'nin nabız basıncına oranını ifade eder. Aix, arteriyel stiffnessın önemli bir göstergesidir ancak nabız basıncından etkilenebilmektedir. Bu amaçla nabızın 75 atım/dk olduğu varsayılarak düzeltme

yapılır (Aix@75)(Şekil 6).



AI: Augmentasyon indeksi

Şekil 6. Periferik Nabız Dalgasından Santral Nabız Dalgası Oluşturulması ve Aix Hesaplanması

(<http://www.florist-nyc.info/catalog/a/arterial-stiffness-index.html>'den alınmıştır.)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın popülasyonu ve protokolü

Araştırma için etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı(2012-KAEK-15/1124). Araştırmaya hastanemiz İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 02/05/2016 ve 14/08/2017 tarihleri arasında başvuran ötiroid nodüler guatr tespit edilen ve bilinen herhangi bir tiroid hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan ötiroid sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 5’te ve dışlama kriterleri Tablo 6’da görülmektedir.

Ultrason dalgaları kalsifikasyonları geçmediği için kaba kalsifiye nodülleri olan bireyler elastografi ölçümleri yanıltıcı olabileceğinden çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca B-mod tiroid USG’sinde pür kistik olarak izlenen ve başlıca komponenti kistik olan karışık ekolu nodülleri olan bireyler doku elastisitesi daha çok sıvı kısma ait olacağı için çalışmaya dahil edilmedi. Kompresyonu zorlaştırdığından büyük damarlara ve istmusa komşu olan nodülü olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Elastografide, nodülün sertlik derecesi nodüldeki distorsiyonun çevre dokudaki distorsiyon ile kıyaslanmasına dayanması nedeniyle tiroiditte yanlış sonuçların önüne geçmek için USG’si tiroiditle uyumlu(psödonodüler görüntü, parankim heterojenitesi) bulunan bireyler çalışmaya alınmadı. Ayrıca, büyük nodülleri olan bireyler, elastografide nodül ile karşılaştırılacak normal parankim dokusu elde edilemediğinden çalışmaya dahil edilmedi.

Kriterleri karşılayarak çalışmaya kabul edilen vaka ve kontrol grubundaki tüm olguların ayrıntılı medikal öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Bu hastaların yaş, cinsiyet bilgileri kaydedildi. Tiroid hastalığının önceden varlığı, aile öyküsü ve kullanılan ilaçlar sorgulandı. Boy standart medikal dikey boy ölçer, kilo standart tıbbi baskül ve bel ve kalça çevresi standart mezür ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi(VKİ); $\text{ağırlık(kg)}/\text{boy(m)}^2$ formülü ile hesaplandı.

Tablo 5. Gruplara Göre Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Ötiroid Nodüler Guatrı Olan Grup	➤ ≥ 18 yaş olması ➤ Tiroid fonksiyon testleri ötiroidi ile uyumlu olması(1 yıl öncesine kadar antitiroid ya da levotiroksin tedavi almamış olması) ➤ Tiroid nodülü saptanmış olması
Kontrol Grubu	➤ ≥ 18 yaş olması ➤ Tiroid fonksiyon testlerinin normal olması ve tiroid nodülü olmaması

Tablo 6. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Tüm Gruplar	➤ < 18 yaş ➤ Kronik hastalık varlığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, subklinik veya aşikar hipotiroidi/hipertiroidi olması) ➤ Gebelik, laktasyon ➤ Tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaç kullananlar ➤ Sigara ve alkol kullanımı ➤ Yüksek titrede anti-TG ve anti TPO değeri olanlar ➤ Boyuna radyasyon veya boyun bölgesinde cerrahi öyküsü bulunanlar
--------------------	---

3.2. Kan Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Venöz kan örnekleri en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. TSH(0,35-4 mIU/ml), sT3(1,71-4,71 pg/ml) ve sT4(0,8-1,9 ng/ml) seviyeleri kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. Normal referans sınırları içinde olan ölçümler ötiroidizm olarak tanımlandı. Anti-Tiroglobulin(Anti-TG) ve Anti-Tiroid Peroksidaz(Anti-TPO) ölçümleri kemilüminesans yöntemi ile açlık plazma glukozu(APG) heksokinaz/G-6-PDH metodu kullanılarak ve insülin düzeyi ölçümleri ise kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Lipit parametrelerinden total kolesterol; kolesterol esteraz-kolesterol oksidaz kullanan

peroksidaz–kromojen metodu, trigliserit; kinaz-gliserol-3-fosfat oksidaz kullanan peroksidaz-kromojen metodu, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL); kolesterol akseleratör selektif detergent hızlandırıcı seçici deterjan, düşük dansiteli lipoprotein(LDL); kolesterol hesaplamalı test formülü[Kolesterol-(HDL+Trigliserid/5)] ile değerlendirildi.

İnsülin direnci(İR) Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment(HOMA) sistemine göre hesaplandı(79).

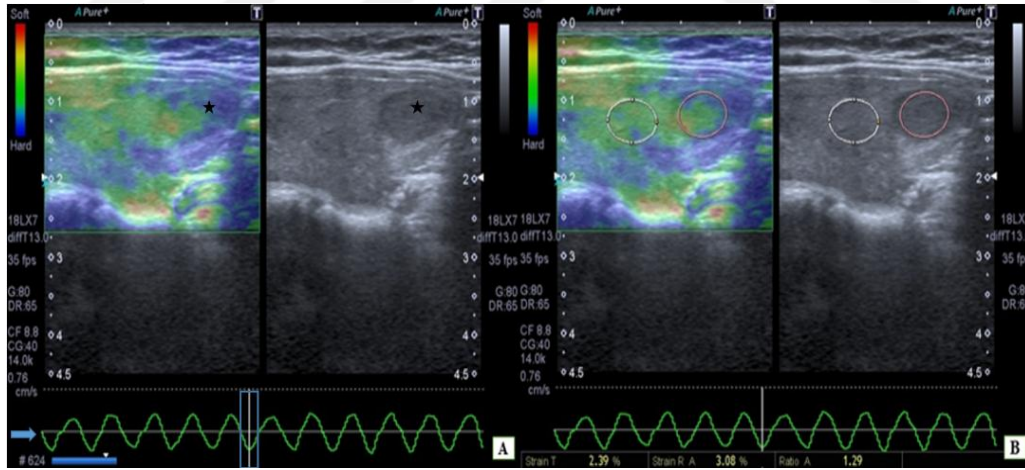
$$\text{HOMA-IR} = (\text{Açlık plazma insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık plazma glukoz (mg/dl)})/405$$

3.3. Tiroid USG ve UE'nin Değerlendirilmesi

Nodüler guatrı olan gruba ve kontrol grubundaki tüm bireylere B-mod tiroid USG, nodüler guatr grubundaki bireylere ayrıca Renkli Doppler USG(RDUS) ve strain elastografi(SE), operatörler arasındaki farklılıkları önlemek ve nodüle uygulanan basıncın derecesini standartlaştırmak için deneyimli tek radyolog tarafından yapıldı. Çalışmada Toshiba Aplio 500 (TUS-A500, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japonya) ultrason cihazı ile 12 MHz lineer prob kullanıldı. Tetkik görüntüleri dijital ortamda arşivlendi.

Ultrasonografi incelemesi hastalar sırt üstü yatar durumda, boyunları altına inceleme yastıkcığı konulup, hiperekstansiyon pozisyonunda, rahat ve hareketsiz kalmaları sağlanarak yapıldı. İnceleme 3 aşamada gerçekleştirildi. 1. aşama; B-Mod USG ile tiroid bezi volümü, nodülün volümü, sayısı, ekojenitesi, kalsifikasyon özellikleri değerlendirildi. Tiroid bezinin ve nodüllerin volümü elipsoid formülle ($\text{Volüm(ml)} = \text{Derinlik(cm)} \times \text{Genişlik(cm)} \times \text{Uzunluk(cm)} \times \pi/6$) hesaplandı. Tiroid bezi lobları ve istmus boyutları ölçümü orta hatta bezin en kalın kesiminden yapıldı. 2. aşama; RDUS ile nodüllerin vaskülarizasyonu değerlendirildi. 3. aşama; SE görüntüsü, B-mod görüntü üzerine renk modu elastogram görüntüsü eklenerek oluşturuldu. Longitudinal planda, elastogram penceresi içerisine nodül ve yeterli tiroid parankim dokusu alınarak, B-modunda görüntü kalitesi optimize edildikten sonra nodül santralize edildi. USG probu boyuna-cilde dik açıda yerleştirilerek, minimal titreşimle(hafif, sabit basınç), serbest el yöntemi ile nodüle ritmik kompresyon ve dekompresyon manevrası

uygulandı. Manevraya en iyi elastogram görüntüsü ve uniform (aynı şekil ve boyutta) sinüzoidal kompresyon grafisi elde edinceye kadar devam edildi. Oluşan sine hafızadaki görüntülerden geriye dönük en düzgün dekompresyon dalgası (taban çizgisi altında kalan eğri) üzerine gösterge çubuğu yerleştirilerek ideal elastogram görüntüsü seçildi. Bu elastogram görüntüsündeki renk skalası Rago skorlamasına göre 5 grupta değerlendirildi. Ayrıca, elde edilen elastogram görüntüde ilk ROI-T(Region of interest Target) ilgili hedef bölge olan nodüle, ikinci ROI-R(Region of interest Reference) aynı derinlikteki ilgili referans bölge olan komşu normal tiroid parankim dokusuna yerleştirilerek her bir bölge için elastisite değerleri saptandı ve değerler birbirine oranlanarak(R/T) yarı kantitatif olan strain indeks değerleri otomatik olarak hesaplandı. Strain indeks ölçümünde en iyi elastogram görüntüsü ve uniform sinüzoidal kompresyon grafisi elde etmek için ilgili hedef doku(ROI-T) ile ilgili normal referans doku(ROI-R) bölgeleri nodülün sınırları içine yerleşecek şekilde en büyük ölçülerde, eşit boyutlarda tutuldu ve aynı düzeyde(derinlik farkı 10 mm'den az olmalı) olmaları amaçlandı(Şekil 7).



Şekil 7. Strain Elastografi Örneği A: Renkli mod elastogram görüntünün elde edilmesi; solda renk mod elastogram görüntüsü, sağda B-mod görüntü, uniform sinüzoidal kompresyon grafisi(mavi ok), dekompresyon dalgası-gösterge çubuğunun yerleştirildiği alan ve beyaz gösterge çubuğu(mavi kutucuk), Rago skorlamasına göre skor 2 nodül(siyah yıldız), **B:** Strain indeks(Ratio A) ölçümü (R/T); kontrol hedef bölge(ROI-strain T, beyaz çember), normal referans bölge(ROI-strain R, pembe çember)

Nodüllerin biyopsi endikasyonu ATA kriterlerine göre belirlendi(80) ve TİİAB materyallerinin değerlendirilmesi Bethesda sınıflandırma sistemine göre yapıldı(81).

3.4. Nabız Dalga Analizi ve Arteriyal Stiffnessın Değerlendirilmesi

Bu çalışmada verilerin toplanması amacıyla Mobil-O-Graph PWA/ABPM(I.E.M. GmBH, Stolberg, Germany) marka brakiyal arterden manşon temelli osilometrik ölçüm yapan NDA cihazı kullanıldı. Mobil-O-Graph NDA cihazı; kan basıncı ölçümü BHS(British Hypertension Society) ve ESH(European Society of Hypertension) tarafından onaylanmış bir cihazdır.

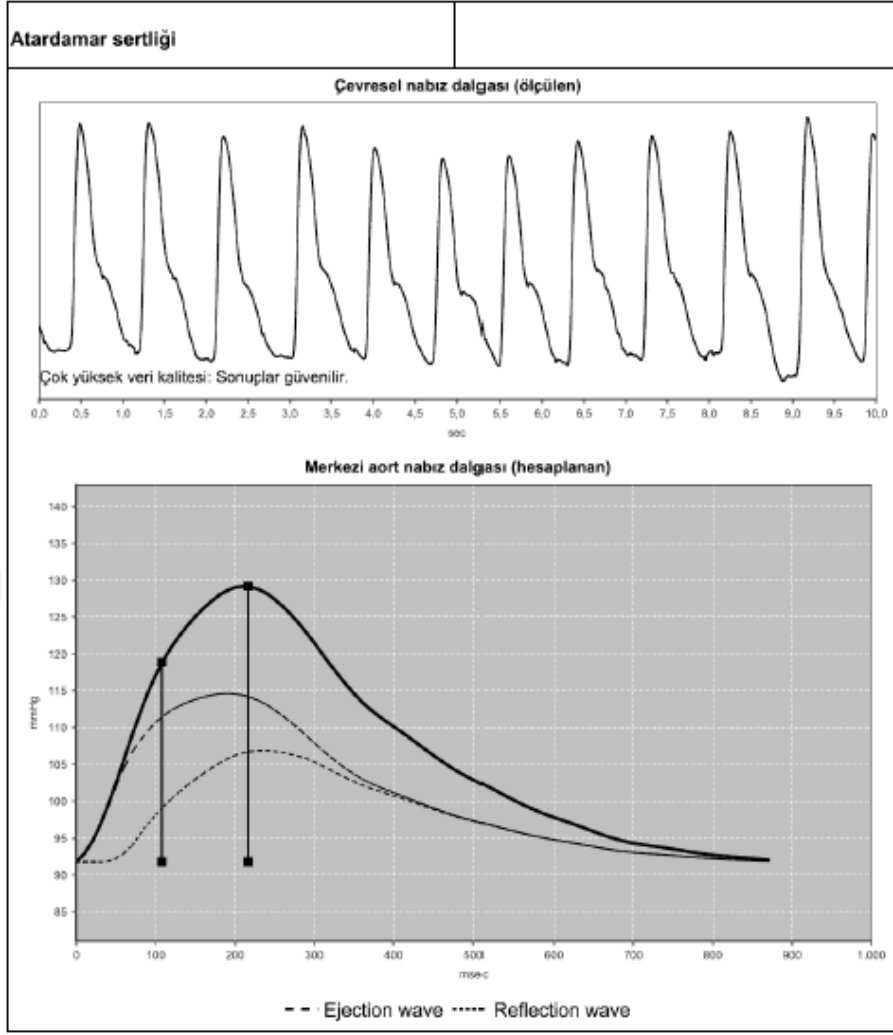
Katılımcılar arteriyal stiffness ölçüm işleminden önce kesin bir odada 15 dakika oturur pozisyonda bekletildi. Katılımcıların kol çevresine uygun manşonlar belirlendi. Uygun manşon, sağ kol dirsek hizasının hemen üzerine yerleştirildi. Brakiyal damardan oturur pozisyonda, 5 dakika ara ile 4 kez nabız dalga hızı analizi yapıldı. Cihaz ile cihazın verilerini izlemek amacıyla geliştirilen yazılım arasında kablosuz bir iletişim aracı olan bluetooth bağlantısı kuruldu. Yazılım programına katılımcının yaşı, boyu ve kilosu girildi. Öncelikle hastalarda cihaz ile kan basıncı ölçümü yapıldı ve brakiyal arterin tamamen komprese edildiği basınç değeri saptandı. 30 saniyelik aradan sonra brakiyal arterin tekrar tamamen kompresyonu sağlandı ve nabız dalgaları, akımın olmadığı bu noktaya ulaştığında cihazdaki özel sensörler aracılığı ile algılanıp büyütülerek tarandı ve periferik nabız dalgası elde edildi. Buradan elde edilen veriler çok yüksek kaliteli ve düşük kaliteli olmak üzere yazılım tarafından sınıflandırıldı. Sadece çok yüksek kaliteli olan veriler değerlendirmeye alındı.

Özel yazılım ile ölçülen brakiyal arter nabız dalgasından santral aortik nabız dalgası hesaplandı. Hesaplanan aortik nabız dalgası ile NDA tamamlandı. Bu ölçümler sonucunda; sistolik kan basıncı(SKB), diyastolik kan basıncı(DKB), ortalama kan basıncı(OKB), nabız, nabız basıncı(NB), santral SKB, santral DKB, santral NB, kardiyak output(KO), periferik vasküler direnç, kardiyak indeks, vücut yüzeyi, augmentasyon basıncı(AB), 75 atım/dk nabza göre düzenlenmiş augmentasyon indeksi(Aix@75), yansıtma büyüklüğü ve

nabız dalga hızı verileri elde edildi(Şekil 8). Elde edilen veriler yazılım programına aktarıldı ve kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak incelenmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik değerler sayı ve yüzde ile bildirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve verilerin histogram grafilere ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise medyan ve minimum-maksimum değerler olarak ifade edildi. Normal dağılıma uyan sayılabilir verileri değerlendirmek için Student T test, normal dağılıma uymayan sayılabilir verileri değerlendirmek için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi uygulandı. Korelasyonların incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. İstatistiki açıdan anlamlılık için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 8. Mobil-O-Graph 24h PWA Cihazı ile Ölçülen ve Hesaplanan Nabız Dalgaları Örneği

4. BULGULAR

Çalışmamıza ötiroid nodüler guatr tanısı olan 78 hasta ve kontrol grubu olarak 76 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Hastaların değerlendirilmeleri sırasında önceden tanı almamış olmalarına rağmen kan basıncı yüksekliği, kan şekeri yüksekliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan bireyler ile çalışmaya devam edilmedi. Ayrıca SE’de ölçüm hatalarına neden olabilecek tiroid USG özellikleri(makrokalsifikasyon varlığı, kistik nodül(pür kistik ve başlıca komponenti kistik olan) yapısı, tiroidit ile uyumlu bulgu, büyük damarlara, trakeaya, istmusa yakın nodül v.s.) olanlar da çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak ötiroid nodüler guatrı olan grupta 50, sağlıklı gönüllü grubunda 50 kişi ile çalışmaya devam edildi.

Kontrol ve nodüler guatrı olan gruplar, yaş, cinsiyet ve VKİ, serum lipit değerleri, serum sT3, sT4, TSH, anti TPO, anti TG, HOMA-IR, insülin düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından benzerdi(Tablo 7).

Açlık plazma glukozu nodüler guatrı olan grupta daha yüksek tespit edildi($p=0,002$). Bel çevresi ise nodülü olan grupta daha geniş bulundu($p=0,03$). Ayrıca, total tiroid bezi, sağ ve sol tiroid loblarının volümü nodülü olan grupta daha yüksek saptandı(sırasıyla $p=0,005$, $p=0,02$, $p=0,02$)(Tablo 7).

İki grup nabız dalga analizi verileri açısından karşılaştırıldığında; NDH nodüler guatrı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi($p<0,001$)(Tablo 8)(Şekil 9). Diğer NDA verileri gruplar arasında benzerdi.

Tablo 7: Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

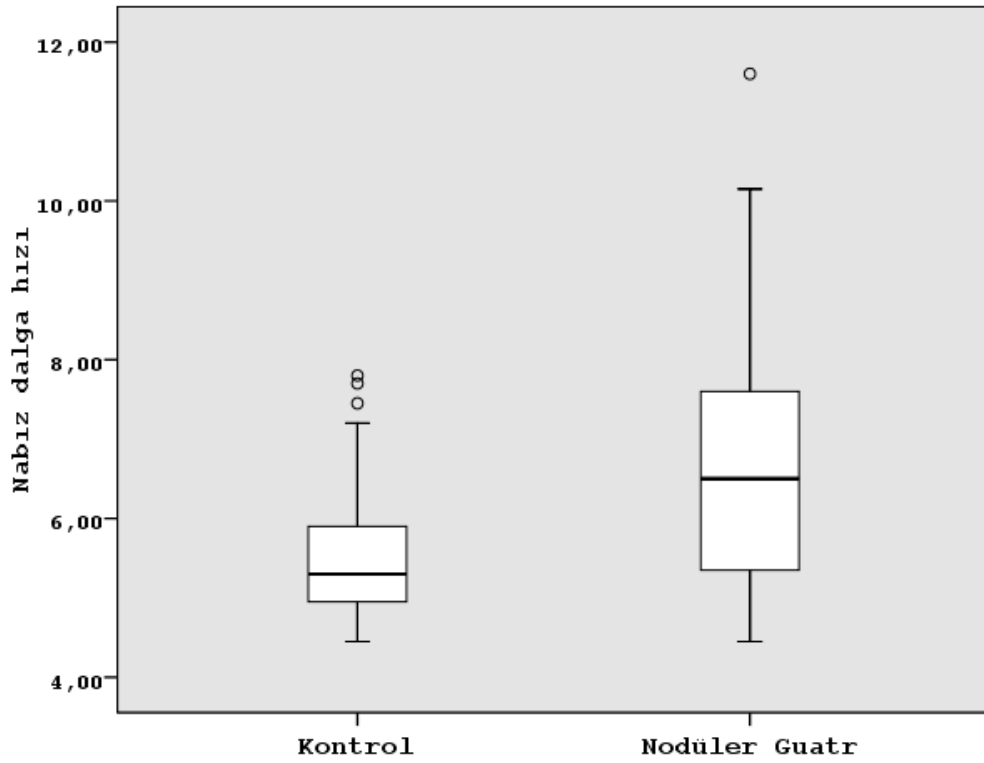
	Nodülü olan grup	Kontrol grubu	p
	(n=50)	(n=50)	
Yaş	41(21-54)	38(26-54)	AD
Kadın cinsiyet(%)	42(% 84)	37(% 74)	AD
VKİ(kg/m²)	28,25(17,8-46,3)	26,75(18,30-39,5)	AD
Bel çevresi(cm)	109(82-137)	100,5(75-136)	0,03
İnsülin(μU/mL)	8(3,8-20,8)	7,05(2,4-31)	AD
APG(mg/dL)	92(72-99)	87(70-99)	0,002
HOMA-IR	1,75(0,71-4,72)	1,57(0,45-6,88)	AD
T. Kolesterol(mg/dL)	179, 5(110-261)	182(134-289)	AD
TG(mg/dL)	120,5(39-816)	103,5(37-376)	AD
LDL(mg/dL)	106(35-170)	113(62-213)	AD
HDL(mg/dL)	47,5(29-106)	45,5(28-107)	AD
sT3(ng/ml)	2,84(2-3,36)	2,80(2-3,69)	AD
sT4(ng/ml)	1,05(0,79-1,27)	1,01(0,82-1,26)	AD
TSH (mIU/ml)	1,55(0,43-3,9)	1,53(0,53-4)	AD
Anti TPO(U/ml)	0,35(0-35)	0,265(0-26,21)	AD
Anti TG(U/ml)	1,22(0,47-4,37)	1,84(0,53-4,11)	AD
SKB(mmHg)	116,5(77-176)	118, 5(94-138)	AD
DKB(mmHg)	71(50-100)	72(47-95)	AD
Sağ tiroid volümü(ml)	5,88(2,59-16,49)	5,14(1,9-12)	0,02
Sol tiroid volümü(ml)	5,66(2,21-16,36)	4,5(1,53-14,4)	0,02
Toplam tiroid volümü(ml)	11,87(5,39-32,85)	9,43(4,14-26,4)	0,005

AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA – IR: Homeostatic Model Assessment - İnsülin Rezistansı, TG: Trigliserid, LDL: low density lipoprotein, HDL: High-Density Lipoprotein, sT3: Triiyodotironin, sT4: Tiroksin, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, , Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz, TG: Anti-tiroglobulin,

Tablo 8. Çalışma Grupları Arasında NDA verilerinin Karşılaştırılması

	Nodülü olan grup	Kontrol grubu	p
	(n=50)	(n=50)	
OKB(mmHg)	91,5(72-135)	93(74-114)	AD
Nabız(atım/dk)	76,5(53-117)	79(53-112)	AD
NB(mmHg)	44(29-77)	45(28-74)	AD
sSKB(mmHg)	107(86-160)	106(89-126)	AD
sDKB(mmHg)	74(51-103)	72,5(44-97)	AD
sNB(mmHg)	35(22-58)	33(23-59)	AD
KO(lt/dk)	4,85(3,35-6,40)	4,72(3,30-5,95)	AD
PD(smmHg/ml)	1,19(0,85-2,21)	1,20(0,82-1,53)	AD
Kİ(lt/dk/m²)	2,70(1,26-3,90)	2,60(2-4)	AD
AB(mmHg)	7(3-28)	8(3-17)	AD
Aix@75(%)	22(2-46)	25,5(5-41)	AD
NDH(m/s)	6,5(4,45-11,6)	5,30(4,45-7,8)	p<0,001

AD: Anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, OKB: Ortalama kan basıncı, NB: Nabız basıncı, sSKB: Santral Sistolik kan basıncı, sDKB: Santral Diyastolik kan basıncı, KO: Kardiyak output, PD: Periferik direnç, Kİ: Kardiyak İndeks, AB: Augmentasyon basıncı, Aix@75: Augmentasyon indeksi(nabız 75atım/dk baz alınarak düzeltilmiş), NDH: Nabız dalga hızı.



Şekil 9. Çalışma Gruplarında Nabız Dalga Hızının Karşılaştırılması

Korelasyon analizleri incelendiğinde; HOMA-IR ve insülin ile tiroid volümü, nodül büyüklüğü, nodül sayısı arasında korelasyon saptanmadı($p>0,05$)

HOMA-IR ile NDA verileri arasında korelasyon izlenmedi. VKİ ile DKB, OAB, sSKB, sDKB, PD, Kİ, NDH arasında korelasyon saptandı(Sırasıyla $r=0,366$, $p=0,00$; $r=0,297$, $p=0,003$; $r=0,287$, $p=0,004$; $r=0,318$, $p=0,001$; $r=0,203$, $p=0,043$; $r=-0,363$, $p<0,001$; $r=0,354$, $p<0,001$).

Nabız dalga hızı ile APG ve bel çevresi arasında korelasyon saptandı(Sırasıyla $r=0,44$, $p<0,001$; $r=0,528$, $p<0,001$). Diğer NDA verileri ile APG ve bel çevresi arasında korelasyon izlenmedi.

Tiroid USG’de değerlendirilen nodüllerin ortalama büyüklüğü 0,33(0,02-1,79) ml olarak tespit edildi. Yapılan tüm TİİAB’lerin tanısı Bethesda sistemine göre benign olarak raporlandı.

Tespit edilen nodüllerin çoğu sağ lob orta kesim yerleşimliydi(%28) ve daha çok kistik nodül yapısındaydı(%40). Nodül ekojeniteleri daha çok izo-hipoekoik şeklinde yorumlandı(%50). Makrokalsifikasyonu olan nodüller çalışmaya dahil edilmemekle birlikte 5 kişi(%10)de mikrokalsifikasyon içeren nodül saptandı. Nodüllerin renkli Doppler USG incelemesinde 22 kişide(%44) nodül kanlanması yoktu. 24 kişide(%48) tip 1 kanlanma ve 4 kişi(%8) tip 3 kanlanma tespit edildi.

Ultrason elastografi ile değerlendirilen nodüllerin çoğu(%72) Rago sınıflandırmasına göre skor 2 şeklinde kaydedildi. Değerlendirilen nodüllerin özellikleri Tablo 9’da belirtilmiştir.

Farklı nodül ekojeniteleri olan nodüllerin strain indeksleri arasında farklılık saptanmadı($p>0,05$). Farklı nodül yapıları, nodül kalsifikasyonları, nodül yerleri, kanlanmaları olan nodüllerin strain indeksleri arasında farklılık izlenmedi($p>0,05$).

Strain elastografi ile ölçülen strain indeks değerleri Rago skorlaması ile karşılaştırıldı. Rago skorlama sistemine göre ileri skorlarda olan nodüllerin strain indekslerinin daha yüksek olduğu tespit edildi($p=0,013$).

Nabız dalga analizi verileri ile strain indeks arasında ise korelasyon saptanmadı.

Tablo 9: Değerlendirilen Nodüllerin Özellikleri

	Nodülü olan grup(n=50)	
Nodül volümü(ml)	0,33(0,02-1,79)	
Nodül sayısı	SAĞ LOB	SOL LOB
	1(0-3)	1(0-3)
Nodüllerin yerleşim yerleri	Sağ lob orta kesim-14 kişi(%28) Sağ lob alt kesim-12 kişi(%24) Sol lob orta kesim-11 kişi(%22) Sol lob alt kesim-5 kişi(%10) Sağ lob arka kesim-3 kişi(%6) Sol lob üst kesim-2 kişi(%4) Sağ lob üst kesim-1 kişi(%2) Sol lob lateral kesim-1 kişi(%2) İstmus sol lateral-1 kişi(%2).	
Nodül özelliği	Kistik nodül-20 kişi(%40) Solid nodül-16 kişi(%32) Mikst nodül-14 kişi(%28)	
Nodül ekojenitesi	İzo hipoeoik-25 kişi(%50) Hipoekoik-21 kişi(%42) İzoekoik-3 kişi(%6) İzo hiperekoik-1 kişi(%2)	
Kalsifikasyon varlığı	Mikrokalsifikasyon-5 kişi(%10)	
Renkli Doppler USG incelemesinde kanlanma paterni	Nodül kanlanması yok-22 kişi(%44) Tip 1 kanlanma-24 kişi(%48) Tip 3 kanlanma-4 kişi(%8).	
Rago sınıflamasına göre nodüllerin görünümü	Skor 1-4 kişi(%8) Skor 2-36 kişi(%72) Skor 3-8 kişi(16) Skor 4-2 kişi(%4)	
Strain indeks	1,5(0,52-9,62)	

Tablo 10. Tüm Popülasyonda Tiroid Volümü ile Korelasyonu Saptanan Değişkenler

	Tiroid volümü	
	<i>P</i>	<i>r</i>
Kalça çevresi(cm)	0,029	0,218
VKİ(kg/m²)	0,03	0,207
Kilo(kg)	0,016	0,240
VYA(m²)	0,009	0,262

Genel popülasyon değerlendirildiğinde; tiroid volümü 10,99(4,14–32,85) ml şeklinde bulundu. Tiroid volümü ile yaş, boy, bel çevresi gibi antropometrik parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca, kadınlar ve erkekler arasında tiroid volümleri açısından fark yoktu.

Kalça çevresi ile VKİ, kilo ve tiroid volümü arasında zayıf nitelikte pozitif korelasyon izlendi(sırasıyla $r=0,218$, $p=0,029$; $r=0,207$, $p=0,03$; $r=0,240$, $p=0,016$). VYA ve tiroid volümü arasında da pozitif korelasyon saptandı($r=0,262$, $p=0,009$)(Tablo 10).

Tiroid volümü ile sT3, sT4, anti TG, anti TPO, HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı. Tiroid volümü ile TSH değeri arasında ise negatif korelasyon gözlemlendi($r=-0,481$, $p<0,001$)

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler morbitide ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan arteriyal stiffness, tiroid hastalıkları ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla pek çok çalışmada incelenmiştir(82-85). Çalışmamız ötiroid nodüler guatrı olan bireylerin kardiyovasküler risk açısından değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Literatür değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda aşıkâr/subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki üzerinde incelemeler yapıldığı görülmektedir. Gammage ve arkadaşlarının 2007 yılında ötiroid olan bireylerde yaptığı çalışmada normal laboratuvar değeri aralığı içerisinde iken sT4 düzeyleri arttıkça atriyal fibrilasyon riskinin arttığı gösterilmiştir(86). Bizim çalışmamızda ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde sağlıklı ötiroid bireylerle karşılaştırıldığında NDH daha yüksek tespit edildi. Bu durum ötiroid nodüler guatrı olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık risk varlığını desteklemektedir.

Son yıllarda ilginç olarak tiroid nodüllerinin, obezitenin ve insülin direncinin prevalanslarında ciddi bir artış olduğu bilinmektedir(87,88). Tiroid nodüllerinin artan prevalansı toplumda boyun USG kullanım sıklığının artması ile ilişkilendirilebilir. Tiroid nodüllerinin artan prevalansının obezite ve insülin direncinde artış ile ilişkisi de son yıllarda yapılan araştırmalarda gündeme gelmeye başlamıştır.

İnsülinin tiroid nodülü veya guatr gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır(88,89). Kültür ortamında TSH gibi insülinin de tiroid hücrelerinde büyümeyi uyardığı tespit edilmiştir(90). Elde edilen veriler IGF-1 bağımlı ve TSH bağımsız sinyal yollarının tiroid bezinin büyümesinde majör role sahip olduklarını göstermektedir. Bu hipotez TSH sekresyonunun artmadığı akromegali gibi tablolarda IGF-1 artışına bağlı tiroid bezinde büyümenin gözlenmesi ile desteklenmiştir(91). IGF-1 pekçok hücre çeşidinin büyüme ve farklılaşmasında majör role sahiptir. IGF-1 reseptörleri insülin ve insülin reseptörü ile benzerlik gösterir. İnsülin ve IGF-1 sinyal yolağı, tiroid gen

ekspresyonunu düzenler ve tiroid hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını sağlar(92). Tüm bunlarla birlikte metformin verilen bireylerde tiroid nodül büyüklüğünde küçülme kaydedilmesi nodül etiolojisinde insülin direnci varlığını desteklemektedir(93).

Rezzonico ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid nodülü olan bireylerde insülin direnci ve hiperinsülinemi daha fazla bulunmuştur(88). Bizim çalışmamızda ise nodüler guatrı olan grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Yine Rezzoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada saptanan nodül büyüklüğü ve HOMA-IR seviyeleri arasında saptanan ilişki bizim çalışmamızda desteklenmemiştir. Bunun nedeni çalışmamızın az sayıda bireyden oluşması ve kesitsel çalışma olması nedeniyle insülin direnci ve benign tiroid nodülü varlığı arasında neden sonuç ilişkisinin kurulamaması şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca invaziv ve pahalı olması nedeniyle insülin direnci ölçümünde glukoz klamp yönteminin kullanılamaması insülin direnci ve nodül arasında ilişki kurulamamasının nedenleri arasında gösterilebilir.

Diabetes mellitus tanısı alan bireylerde daha yüksek tiroid volümü izlendiğine dair çalışmalar literatürde dikkat çekmektedir(94). Hatta tiroid nodüllerinde kanser patolojisinin glukoz metabolizması bozukluklarında daha fazla görüldüğüne dair araştırmalar da yayınlanmıştır(95). Bizim çalışmamızda çalışma öncesinde diabetes mellitus olmadığı tespit edilen bireylerde, nodülü olan grupta açlık kan şekeri daha yüksek tespit edilmiştir. Literatürde bu bulgu ile uyumlu olarak diyabet, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde tiroid bezi ve tiroid nodül volümünün daha fazla olduğu vurgulanmaktadır(96). Ancak çalışmamızda, hiçbir bireyin bozulmuş açlık glukozu tanısı olamamakla birlikte, OGTT yapılmayan ve bozulmuş glukoz toleransı tanısı tespit edilmemiş bireylerin olduğu unutulmamalıdır. Bu durum, glukoz metabolizması ve nodül patogenezi üzerinde daha geniş çapta çalışmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde metabolik sendrom varlığı ve nodül prevalansı ilişkilendirilmiştir. Bel çevresi daha geniş olan bireylerde tiroid nodüllerinin

daha fazla görüldüğü belirtilmiştir(97). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nodüler guatrı olan grupta bel çevresi daha geniş bulunmuştur.

Tiroid bezinde nodül tespit edildiğinde izlenecek yol, nodülün benign/malign ayrımını yapmaya çalışarak gereksiz cerrahi girişimleri en aza indirmek olmalıdır. Tiroid USG'sinde malignite yönünde olan bulgular bu açıdan yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda da nodüllerin çeşitli tiroid USG özellikleri incelenmiştir. Ancak vaka sayımızın sınırlı olması nedeniyle malignite yönünde değerlendirme yetersiz kalmıştır. Sadece endikasyonu olan nodüllere biyopsi yapılmış ve biyopsi patolojileri benign şeklinde raporlanmıştır. Biyopsi endikasyonu olmadığı için her bir nodülün histopatolojik sonuçlarının olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda benign tiroid tümörlerinde ortalama strain indeks 2.11 ± 0.9 ve malign tümörlerde 9.82 ± 6.33 olarak tespit edilmiştir(32). Bu bilgilerden yola çıkılarak çalışmamızda Rago skorlaması ve strain indeks değeri karşılaştırıldı. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda yüksek uneo skorlarında daha yüksek strain indeks değerleri elde edildi($p=0,013$).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak bir malignite prediktörü olarak kullanılan strain indeks ile NDA verileri korelasyonu incelenerek strain indeksin kardiyovasküler mortalite ve morbitide belirteci olarak kullanıma uygun olup olmadığı araştırıldı. Literatür incelendiğinde, 2013 yılında kalp yetmezliği olan bireylerde yetmezliğin şiddetinin değerlendirilmesi için karaciğer dokusunun stiffnessının ölçümü dışında strain indeksin lezyonların malign-benign ayrımında bir gösterge olarak kullanıldığı görülmektedir(98). Bizim çalışmamızda strain indeks ile NDA verileri karşılaştırıldı; ancak aralarında korelasyon saptanmadı. Çalışma popülasyonunun az sayıda olması ve strain indeks ölçümünde kullanılan SE yönteminin subjektif özelliği güçlü sonuçlara ulaşılamamış olmasına yol açmış olabileceğinden, bu alanda daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda nodül varlığının kardiyovasküler hastalık

için güvenilir bir risk göstergesi olan arteriyel stiffnessı olumsuz etkilediği tespit edildi. Nodülü olan bireylerde daha yüksek NDH elde edildi. Bu nedenle ötiroid nodüler guatrı olan bireyler kardiyovasküler riskler açısından mutlaka değerlendirilmeli ve bilgilendirilmelidir. Araştırmamızın bu alanda yapılacak daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ışık tutacağını mit ediyoruz.



6. SONUÇ

Kardiyovasküler morbitide ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan arteriyel stiffness, tiroid hastalıkları ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla pek çok çalışmada incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak ötiroid bireylerde nodül varlığının arteriyel stiffness üzerine etkisi araştırıldı.

Arteriyel stiffness değerlerdirmesinde kullanılan nabız dalga analiz parametrelerinden en önemlisi NDH'dir. Çalışmamızda nodüler guatrı olan grupta NDH, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu sonuç, ötiroid bireylerde nodül varlığının arteriyel stiffness ile dolayısıyla da kardiyovasküler olaylar ile yakın ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda dikkat çekici bulgulardan diğeri, nodüler guatrı olan grupta APG'nin daha yüksek tespit edilmesidir. Bu bulgu, insülin direncinin temel rol oynadığı glukoz metabolizma bozukluğu sürecinin insülin direnci veya muhtemelen başka mekanizmalar aracılığıyla tiroidte morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler yarattığını göstermektedir.

Sonuç olarak ötiroid nodüler guatrı olan bireylerin kardiyovasküler ve metabolik riskler açısından yakın takip edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tiroid nodüllerine yaklaşımda ATA kılavuzu önerileri, 2015[internet]. (Erişim Tarihi 07.08.2017). http://endokrincerrahisi.org/files/file/forum_dokumanlar/ata_nodul_yaklasimi.pdf
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1977; 7: 481-93.
3. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351:1764-71.
4. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955; 15: 1270-80.
5. Derwahl M, Studer H. Pathogenesis and treatment of multinodular goiter. In: Fagin JA (ed). *Thyroid Cancer*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer 1998: 155-186.
6. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia— a changing concept: A review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev*. 1995; 16: 411-426.
7. Westermarck K, Karlsson FA, Westermarck B. Thyrotropin modulates EGF receptor function in porcine thyroid follicle cells. *Mol Cel Endocrinol*. 1985; 40: 17-23.
8. Eggo MC, King WJ, Black EG, Sheppard MC. Functional human thyroid cells and their insulin-like growth factor-binding proteins: Regulation by thyrotropin cyclic 3',5' adenosine monophosphate, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3056-3062.
9. Burikhanov R, Coulonval K, Pirson I, Lamy F, Dumont JE, Roger PP. Thyrotropin via cyclic AMP induces insulin receptor expression and growth factor signaling pathways in dog thyroid epithelial cells. *J Biol Chem*. 1996; 271: 29400-29406.
10. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: An ultrasonographic study. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1997; 46: 545-549.
11. Shin J, Kim M H, Yoon K H, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J Intern Med*. 2016 Jan; 31(1): 98–105.
12. Heidari Z, Mashhadi MA, Nosratzahi S. Insulin Resistance in Patients with Benign Thyroid Nodules. *Arch Iran Med*. 2015 Sep; 18(9): 572-6.
13. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51: 1377–1383.
14. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Haiden A, Hametner B, Eber B. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes. In: *Hypertension*. Vol 60; 2012: 534-541.
15. Güllü D, Utlu Y, Özkan H, et al. Incidence of pyramidal lobe on thyroid scintigraphies. *Ege Journal of Medicine* 2008;47(3): 159–62.

16. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(Suppl 2): 425–38.
17. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR(Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008: 299-332.
18. Cooper SD, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Lange Mc Graw Hill; 2007: 209-80.
19. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı, Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi, T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7, Deomed Yayıncılık, İstanbul 2011.
20. Arınç H, Gündüz H, Uyan C. Tiroid Hormonu ve Kardiyovasküler Sistem. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006; 18(2): 138-42.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. *Tiroid Nodülü* 2017: 143-154.
22. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008.
23. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid* 2014; 24: 35.
24. Shabana W, Peeters E, Maeseneer M. Measuring Thyroid Gland Volume: Should We Change the Correction Factor?. *AJR Medical Imaging* 2006.
25. Brown MC, Spencer R. Thyroid gland estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17: 337-341.
26. Hoyt K, Forsberg F, Ophir J. Analysis of a hybrid spectral strain estimation technique in elastography. *Phys Med Biol* 2006; 51: 197-209.
27. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, et al. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1347-1357.
28. Soto GD, Halperin I, Squarcia M et al. Update in thyroid imaging: The expanding world of thyroid imaging and its translation to clinical practise. *Hormones (Athens)* 2010; 9: 287-98.

29. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 913-28.
30. Rago T, Santini F, Scutari M et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2917-22.
31. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, Canale S, Sethom S, Al Rouhbane R, et al. Breast elastography: the technical process and its applications. *Diag Interv Imaging* 2013; 94: 503-13.
32. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237: 202–211.
33. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol* 2012; 81: 286–291.
34. Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 659-70.
35. Bai M, Du L, Gu J, Li F, Jia X. Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 289-94.
36. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341–350.
37. Asteria, A. Giovanardi, A. Pizzocaro, L. Cozzaglio, A. Morabito, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18(5): 523–531.
38. Ciledag, Hidir Kaygusuz, Burcu Sahin, Elif Aktas, Fatma Gul Buyukbayraktar Imamoglu and Bilgin Kadri Aribas The Advantages and Limitations of Ultrasound Elastography in Diagnosis of Thyroid Carcinoma. 2016: 111-122.
39. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D S, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P, American Association of Clinical Endocrinologists and European Thyroid Association Medical Guidelines For Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb; 12(1): 63-102.
40. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, Roger PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev.* 2001; 22: 631-656.

41. Aroor A. R., Demarco V. G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G. A., et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front. Endocrinol.* 4: 161.
42. Salomaa V, Riley W, Kark J D, Nardo C., Folsom A R. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1995; 91: 1432–1443.
43. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601–2610.
44. Hu CT, Chang KC, Wu CY, Chen HI. Acute effects of nitric oxide blockade with L-NAME on arterial haemodynamics in the rat. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1237–1243.
45. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102: 1270–1275.
46. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66(3): 698-722.
47. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105(10): 1202-1207.
48. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105(2): 213-217.
49. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, McEniery CM, Butlin M, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension* 2005; 46(1): 227-231.
50. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(11): 1975-1981.
51. Salvucci FP, Schiavone J, Craiem D, Barra JG. Arterial wall mechanics as a function of heart rate: role of vascular smooth muscle. *Journal of Physics Conference Series* 2007; 90: 1-7.
52. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17: 23-30.
53. Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, Boutouyrie P, Somers VK, Narkiewicz K. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 2010; 28(5): 979-984.

54. Levy BI, Michel JB, Salzmann JL, Devissaguet M, Safar ME. Remodeling of heart and arteries by chronic converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1991; 4(2): 240-245.
55. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39(1): 10-15.
56. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-511.
57. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5): 1203-1206.
58. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension* 2009; 53(4): 668- 673.
59. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51(1): 99-104.
60. Choudhury F, Varma R, McKean-Cowdin R, Klein R, Azen SP. Risk factors for four year incidence and progression of age-related macular degeneration: the los Angeles latino eye study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(3): 385-395.
61. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(5): 967-974.
62. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Hansen TW, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013.
63. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012; 308: 875–881.
64. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H, Sato K, Kimura G. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 667–673.
65. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, Spurgeon HP, Ferrucci L, Lakatta EG. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in

systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1377–1383.

66. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Witteman JC. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007; 25:1 421–1426.

67. Protogerou AD, Stergiou GS, Lourida P, Achimastos A. Arterial stiffness and orthostatic blood pressure changes in untreated and treated hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2008; 2: 372–377.

68. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 2012; 59: 98–104.

69. Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D, Hamburg NM, Widlansky ME, O'Donnell CJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 125: 2836–2843.

70. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res* 1992; 71(3): 490-502.

71. Kass DA, Saeki A, Tunin RS, Recchia FA. Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996; 93(8): 1533-1541.

72. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Sr, Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297(7): 709-715.

73. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15(8):658-664.

74. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and atherosclerosis: guilty by association. *Hypertension* 2009; 54(6): 1213-1215.

75. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105: 1652–1660.

76. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34: 1203–1206.

77. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011; 58: 839–846.

78. Stefano O, Posokhov IN, Kotovskaya Y V. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(10):7 2.

79. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski SS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: İnsülin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul; 28(7): 412-9.
80. Şişik A, Başak F, Köse E. Tiroid nodüllerine güncel yaklaşım: “2015 ATA” ve “2016 AACE/ACE/AME” kılavuzları derlemesi. *Arch Clin Exp Med* 2017; 2(1): 18-23.
81. Haksever M. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitopatolog Klinisyen İletişimi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014; 15(3): 349-54.
82. Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *International Journal of Cardiology* 2005; 103: 1–6.
83. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2005; 59: 8–14.
84. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, et al. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *European Journal of Endocrinology* 2004; 150: 757–762.
85. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 154–158.
86. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 928-934.
87. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care* 2006; 29: 2396-2402.
88. Mitchell I, Livingston EH, Chang AY, Holt S, Snyder WH, Lingvay I, et al. Trends in thyroid cancer demographics and surgical therapy in the United States. *Surger.* 2007; 142: 823-828.
89. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome *Thyroid.* 2008; 18: 461-464.
90. Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. High prevalence of thyroid nodules in patients with achrocondons(skin tags). Possible role of insulin-resistance. *Medicina (B Aires)* 2009; 69(3): 302-304.
91. Burikhanov R, Coulonval K, Pirson I, Lamy F, Dumont JE, Roger PP. Thyrotropin via cyclic AMP induces insulin receptor expression and insulin co stimulation of growth and amplifies insulin and insulin like growth factor signaling pathways in dog thyroid epithelial cells. *J Biol Chem.* 1996; 271: 29400-29406.
92. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: An ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46: 545-549.

92. Kimura T, Dumont JE, Fusco A, Golstein J. Insulin and TSH promote growth in size of PC Cl3 rat thyroid cells, possibly via a pathway different from DNA synthesis: Comparison with FRTL-5 cells. *Endocr Rev.* 2001; 22: 631-656.
93. Anıl C, Kut A, Atesagaoglu B, et al, Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance. A Preliminary Study. *Medical Principles and Practice*, November 30, 2015.
94. Duran O A, Anıl C, Gürsoy A et al, Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders, *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.58 no.8 São Paulo Nov. 2014.
95. Duran O A, Anıl C, Gürsoy A et al, The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease, *International Journal of Clinical Oncology* August 2013: 585–589.
96. Akkurt A, Glukoz metabolizması bozukluğunun tiroid volümü ile ilişkisinin değerlendirilmesi(tez). *Başkent Üniversitesi Hastanesi*; 2010.
97. Juyoung Shin, Min-Hee Kim, Kun-Ho Yoon et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J Intern Med.* 2016 Jan; 31(1): 98–105
98. Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshigawa Y et al. Novel Evaluation of Liver Stiffness using Transient Elastography to Evaluate Perioperative Status in Severe Heart Failure Patients. *Circulation* 2013; 128: 12745.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırma Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1124
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

13.04.2016

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Ötiroid Bireylerde Tiroid Nodül, Volüm Ve Arteriyel Stiffnessın Değerlendirilmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

Ek 2. Özgeçmiş

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yasemin Aydoğan ÜNSAL

Doğum yeri ve tarihi: 07.08.1988-KDZ Ereğli

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: -

İletişim adresi ve telefonu: S.B.Ü. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği/5375775209

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

14.01.2013'den itibaren S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi-İç hastalıkları asistanı

KDZ Ereğli Devlet Hastanesi Acil Servisi/Pratisyen hekim: 2012

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi/mezuniyet yılı: 2012

III-Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

KDZ Ereğli Devlet Hastanesi Acil Servisi - 2012 Ekim-Aralık/pratisyen hekim

14.01.2013'den itibaren S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç hastalıkları asistanı

IV-Mesleki Deneyimi:

KDZ Ereğli Devlet Hastanesi Acil Servisi-2012 Ekim-Aralık/pratisyen hekim

14.01.2013'den itibaren S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç hastalıkları asistanı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

VI- Bilimsel İlgi Alanları

A.Uluslararası bilimsel kongre, sempozyum ve panellerde sunulan posterler:

A1. Yasemin Aydoğan Ünsal, Fatma Kaplan Efe, Selcen Devenci, Esin Beyan, Gülin Morkavuk, Mustafa Altay. Diplopia as a presenting symptom of diabetes mellitus. Endocrine abstracts (2016) 41 EP 535 DOI:10.1530/endoabs.41.EP535

A2. Tolga Akkan, Mustafa Altay, Yasemin Aydoğan Ünsal, Murat Dağdeviren, Esin Byean. Nonfunctional adrenal incidentaloma affects central blood pressures and arterial stiffness parameters. Endocrine Abstracts (2017) 49 EP186 DOI:10.1530 / endoabs.49.EP186

A3. Oktay Ünsal, Serdar Karakaya, Oktay Bulur, Kürşat Dal, Metin Uzman, Murat Eser, Yasemin Aydoğan. Heart rate recovery in inflammatory bowel disease. Doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.545.

A4. Oktay Bulur, Kürşat Dal, Derun Taner Ertuğrul, Yasemin Aydoğan, Esin Beyan, İbrahim Karadağ, Oktay Ünsal. The role of insulin-like growth factor-1 on steatohepatitis. Doi.org/10.1016/j.jval.2016.08.545.

B.Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

B1. Oktay Ünsal, Sebahat Başyigit, Ferdane Sapmaz, Yasemin Ünsal, Metin Uzman, Yaşar Nazlıgöl. Erişkin dispeptik hastalarda gastrik bulgular ile hipotiroidi ve tiroit otoantikör pozitifliği prevalansı arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2015 14/3:101-105.

C.Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan sözlü bildiriler ve posterler:

C1. Esin Beyan, **Yasemin Aydoğan**, Oktay Ünsal, Güler Kızılca. İç hastalıkları kliniğinde yatan hastalarda hiponatreminin değerlendirilmesi. 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2015. s273 PS-343.

C2. Oktay Ünsal, **Yasemin Aydoğan Ünsal**, Esin Beyan, Yavuz Çağır, Kürşat Dal, Oktay Bulur, Metin Uzman, Mehmet Aytürk. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kalp hızı toparlanma indeksinin değerlendirilmesi. 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2016. s129 PS-092.

C3. Oktay Ünsal, **Yasemin Aydoğan**, Oktay Bulur, Metin Uzman, Esin Beyan, Mehmet Aytürk, Kürşat Dal, Serdar Karakaya, Murat Eser, İbrahim Karadağ, Kubilay Şahin, Fatma Kaplan Efe. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kalp hızı toparlanma indeksinin değerlendirilmesi. 13. Ulusal Hepatogastroenteroloji Kongresi 2016 s93 SS-020.

C4. Oktay Ünsal, Esin Beyan, Oktay Bulur, **Yasemin Aydoğan Ünsal**, Murat Eser, İbrahim Karadağ, Fatma Kaplan Efe, Serdar Karakaya. Bir hiperkalsemi nedeni olarak sarkoidoz. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 2016. S305 PS-207.

C5. Oktay Ünsal, **Yasemin Aydoğan Ünsal**, Derun Taner Ertuğrul, Esin Beyan Kürşat Dal, Oktay Bulur, Murat Eser. Hastaneye başvuran hastalarda hiperkalsemi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 2016. s306 PS-209.

C6. Yavuz Çağır, Büşra Betül Çağır, **Yasemin Ünsal**, Oktay Ünsal, Esin Beyan. 39. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları. Antalya, Mayıs 2017

C7. Yavuz Çağır, Mustafa Altay, Büşra Betül Çağır, Erman Çakal, Tolga Akkan, Canan Yıldız, **Yasemin Aydoğan Ünsal**, Murat Dağdeviren, Esin Beyan. Nonfonksiyonel hipofiz adenomlu hastalarda Kardiyovasküler riskin

arteriyel stiffnss ile değerdendirilmesi. 19. Ulusal iç hastalıkları kongresi 2017 SS-005.

C8. Canan Yıldız, Mustafa Altay, Sedat Yıldız, Yavuz Çağır, Tolga Akkan, **Yasemin Aydoğan Ünsal**, Esin Beyan. Hipertiroidinin arteriyel stiffness üzerine etkilerinin değerdendirilmesi. 19. Ulusal iç hastalıkları kongresi 2017 SS-023

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: -

Ödüller: -

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminerler: -

Katıldığı paneller (panelist olarak): -

VIII-Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: -

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar: -

Diğer üyelikleri: -