



Yüksek Hepatik Fibrozis – 4 (FİB-4) İndeksi ile Asemptomatik Tiroid Nodülleri Arasındaki İlişki

Esra Demir¹, Onur Tanrıkulu¹, Bülent Demir²

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Kardiyoloji Kliniği, Turkish Hospital, Doha, Katar

Gelis: 01.08.2022; Revizyon: 18.10.2022; Kabul Tarihi: 27.10.2022

Öz

Amaç: Asemptomatik hastalarda yapılan tiroid ultrasonu sırasında rastlanan insidental tiroid nodüllerinin karaciğer fibrozis skoruolan hepatik Fibrozis – 4 (FİB-4) indeksi ile ilişkisinin araştırılmasıdır. .

Yöntemler: Hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine genel kontrol amaçlı başvurmuş, herhangi bir semptomu olmayan ve yapılan tiroid ultrasonunda tiroid nodülü tesbit edilen veardışık seçilen100 hasta ile tiroid nodülü olmayan ardışık seçilen 100 kontrol hastası retrospektif olarak taranarak toplam 200 hastaçalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, Tiroid USG sonuçları , Abdominal USG sonuçları her bir hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Tüm hastalar içinhepatik FİB-4 indeks skorlarıhesaplandı.Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler için Spearman'ın korelasyon analizi ve ikili lojistik modeli kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması, hepatosteatoz derecesi, kreatinin düzeyive FİB-4dahayüksekti ($p<0.05$). Yapılan Spearman'skorelasyon analizi sonucunda;tiroid nodülü ilecinsiyet ($r=-0.331$; $p<0.01$), yaş ($r=0.344$; $p<0.01$), kreatinin ($r=-0.259$; $p<0.01$)arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi. ($r=-0.154$; $p<0.05$) ve FİB-4 ($r=0.227$; $p<0.01$). İkili lojistik regresyon analizi sonuçları, cinsiyetin ($B=1,351$; $p<0,01$) ve FIB-4'ün ($B=1,603$; $p<0,01$) tiroid nodülü üzerinde anlamlı etkisi olduğunu gösterdi.

Sonuç: Hepatik FİB-4indeksi kolay hesaplanan ve ucuz bir parametre olması nedeniyle, asemptomatik hastalarda tiroid USG yapılacak hastaları belirlemede bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, Karaciğer Fibrozisi, İnflamasyon, Ultrasonografi

DOI: 10.5798/dicletip.1220928

Yazışma Adresi / Correspondence: Bülent Demir, Kardiyoloji Kliniği, Turkish Hospital, Doha, Katar e-mail: drbdmr06@hotmail.com

The Relationship Between High Hepatic Fibrosis – 4 (FIB-4) Index and Asymptomatic Thyroid Nodules

Abstract

Objective: To investigate the relationship between incidental thyroid nodules found during thyroid ultrasound performed in asymptomatic patients and the hepatic Fibrosis – 4 (FIB-4) index.

Methods: A total of 200 asymptomatic patients were included in the study by retrospectively screening those who applied to our hospital's internal medicine outpatient clinic for check-ups and 100 consecutively selected patients were diagnosed with thyroid nodules on thyroid ultrasonography and 100 consecutive patients were chosen without thyroid nodules on thyroid ultrasonography. Patients' ages, genders, thyroid USG results, and abdominal USG results were recorded separately for each patient. Hepatic FIB-4 index scores were calculated for all patients. Spearman's correlation analysis and a binary logistic model were used for univariate and multivariate analyses.

Results: The patient group's mean age, hepatosteatosis grade; creatinine level and mean FIB-4 were higher ($p < 0.05$). As a result of Spearman's correlation analysis; It was shown that there was a significant positive correlation between a thyroid nodule and gender ($r = -0.331$; $p < 0.01$), age ($r = 0.344$; $p < 0.01$), and creatinine ($r = -0.259$; $p < 0.01$). ($r = -0.154$; $p < 0.05$) and FIB-4 ($r = 0.227$; $p < 0.01$). Binary logistic regression analysis results showed that gender ($B = 1.351$; $p < 0.01$) and FIB-4 ($B = 1.603$; $p < 0.01$) had significant effect on thyroid nodule.

Conclusion: Since the hepatic FIB-4 index is an easily calculated and inexpensive parameter, it can be used as a screening test to identify patients who will undergo thyroid USG in asymptomatic patients.

Keywords: Thyroid nodule, Liver Fibrosis, Inflammation, Ultrasonography.

GİRİŞ

Tiroid nodülü, muayene ve radyolojik yöntemler ile tiroid parankiminden ayırt edilebilen lezyonlara ait genel bir tanımlamadır^{1,2}. Tiroid nodüllerine klinik muayene sırasında rastlanabileceği gibi herhangi bir nedenle yapılan görüntülemeler sırasında da rastlanabilir ve bu nodüller 'insidentaloma' olarak isimlendirilir. İnsidental olarak rastlanan tiroid nodülleri en sık Ultrasonografi (USG) ile tesbit edilmektedir^{1,3}.

İnflamasyonun vücutta oksidatif mekanizmalar aracılığıyla doku ve organ hasarına neden olduğu, karaciğerde bu hasarın fibrozis şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Hepatik fibrozis – 4 (FIB-4) indeksi bazı kronik hastalıkların, enfeksiyöz durumların seyrinde karaciğer fibrozisini göstermede etkin, güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Alkole bağlı olmayanağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hepatitler ve kronik karaciğer hastalıklarında hepatic FIB-4 indeksi

skoruyükselmektedir⁴⁻⁶. Ayrıca hepatic FIB-4 indeksi skoru sadece karaciğer hastalıklarında değil sepsis ve koronavirus hastalığı - 2019 (COVID-19) gibi enfeksiyonların seyrinde de inflamasyonun göstergesi olarak yükselmektedir ve yüksek FIB-4 indeksi kötü prognozu göstermektedir⁷⁻⁸.

Diğer taraftan İnflamasyon aynı zamanda tiroid parankim hasarına neden olarak tiroid nodülü oluşumunu arttırıcı etkiye sahiptir. İyot eksikliği, radyasyon maruziyeti ve metabolik risk faktörleri demeti olarak tanımlanan metabolik sendrom gibi faktörlerin kronik inflamasyon zemininde hücre hiperplazisine yol açarak tiroid nodül gelişimini arttırdığı tesbit edilmiştir. Ötiroid 988 hastada yapılan bir çalışma da, H.Pylori enfeksiyonunun tiroid nodülü oluşum riskini arttırdığı tesbit edilmiştir⁹.

Asemptomatik tiroid nodüllerinin olası kanserleşme riski nedeniyle erkenden tesbiti;

hem erken tedavi ve takip açısından hem de düşük riskli hastalara karar verip gereksiz işlem yapılmasını önlemek açısından önemlidir. Bizde çalışmamızda herhangi bir şikayeti olmayıp polikliniğimize rutin check-up amaçlı başvuran hastalarda yapılan tiroid ultrasonografisinde rastlanan insidental tiroid nodüllerinin karaciğer fibrozis skoru FİB-4 ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Ocak 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine genel kontrol amaçlı başvurmuş, herhangi bir semptomu olmayan ve yapılan tiroid ultrasonunda tiroid nodülü tesbit edilen ve ardışık seçilen 100 hasta ile tiroid nodülü olmayan ardışık seçilen 100 kontrol hastası retrospektif olarak taranarak toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gebelik, bilinen kronik tiroid hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (GFR<15), kronik kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar, Anti HCV pozitifliği, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği, HIV-1-2 Antikor p24 antijen pozitifliği, Diyabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon çalışmamızda kullanılan kriterleri olarak belirlendi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, Tiroid USG sonuçları, Abdominal USG sonuçları, kreatinin değerleri, İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi (HOMA-IR), HbA1c, trigliserid düzeyleri, hemoglobin değerleri, platelet sayısı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri her bir hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Fibrozis skorlama formülü olan FİB-4 = (Yaş x AST) / (Platelet x karekök ALT) formülü kullanılarak tüm hastalar için hesaplandı¹⁰. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı ve hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı (08.06.2022 tarih ve karar no: 512).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) SPSS yazılım sürümü 17.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Nominal ve sıralı parametreler arasındaki farklar için Fischer's Exact ve lineer-lineer ilişkilendirme analizi kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz için ikili lojistik model uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1 de özetlendi. Kadın hastalar hasta grubunda (%52,9) kontrol grubuna (%21,0) göre daha sıktı (p<0.05). Hasta grubunun yaş ortalaması ve hepatosteatoz derecesi daha yüksek bulundu (p<0.05). Kontrol grubunun kreatinin düzeyi yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 1). Ayrıca hasta grubu ile kontrol grubu hepatik FİB-4 skoru açısından karşılaştırıldığında, tiroid nodül grubunda yüksek bulundu (sırasıyla; 0.89±0.43, 0.72±0.32, p=0.001) (Tablo 1).

Yapılan Spearman's korelasyon analizi sonucunda; tiroid nodülü ile cinsiyet (r=-0.331; p<0.01), yaş (r=0.344; p<0.01), kreatinin (r=-0.259; p<0.01) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi (Tablo 2). Ayrıca yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonucunda; cinsiyetin (B=1,351; p<0,01) ve FİB-4' ün (B=1,603; p<0,01) tiroid nodülü üzerinde anlamlı etkisi olduğu gösterildi (Tablo 3).

Tablo I: Tiroid nodülü grubu ile kontrol grubu arasında klinik, demografik özellikler ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu (n=100)	Tiroid Nodülü Grubu (n=102)	P Değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	21 (21.0)	54 (52.9)	0.000 ^a
Erkek	79 (79.0)	48 (47.1)	
Yaş, Ortalama ± SS	45.31±12.47	48.04±11.64	0.109 ^b
Hepatosteatoz derecesi, n (%)	46 (47.9)	45 (44.1)	0.347 ^a
Hepatosteatoz Derecesi, n (%)			
Grade I	26 (56.5)	32 (71.1)	
Grade II	15 (32.6)	12 (26.7)	0.033 ^c
Grade III	1 (2.2)	1 (2.2)	
Multiple	4 (8.7)	-	
TI-RADS, n (%)			
Grade I	-	10 (9.8)	
Grade II	-	23 (22.5)	
Grade III	-	36 (35.3)	N/A
Grade IV	-	11 (10.8)	
Grade V	-	22 (21.6)	
HOMA-IR		2.86±1.31	N/A
Trigliserid	134.35±82.94	137.61±95.96	0.957 ^d
Kreatinin	0.92±0.16	0.83±0.16	0.000 ^b
TSH	2.34±1.15	2.15±1.26	0.067 ^d
HbA1c	5.50±0.35	5.51±0.65	0.370 ^d
CRP	3.72±6.15	4.07±4.92	0.688 ^d
ALT	24.97±15.28	23.54±19.27	0.109 ^d
AST	19.62±6.48	20.06±10.50	0.371 ^d
GGT	22.93±13.37	25.44±25.34	0.415 ^d
Trombosit Sayısı	245.49±57.14	249.46±51.69	0.605 ^b
FİB - 4	0.72±0.32	0.89±0.43	0.001 ^d

Fisher'in Kesin Testi, b. Bağımsız Örnekler T-Testi, c. Doğrusal-Doğrusal ilişkilendirme, d. Mann Whitney U Testi, N/A: Uygulanamaz.

SS; Standart Sapma, TI-RADS; Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, HOMA-IR; İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, HbA1c; Hemogloblin A1c, CRP; C-Reaktif Protein, ALT; Alanin Aminotransferaz, AST; Aspartat aminotransferaz, GGT; Gama Glutamil Transferaz, FİB - 4; Fibrozis - 4

Tablo II: Spearman'ın tiroid nodülleri ile diğer anlamlı parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Parametre	r	p
Cinsiyet (Kadın =0, Erkek=1)	-0.331**	0.000
Hepatosteatoz_Derecesi	-0.174	0.100
Kreatinin	-0.259**	0.000
FİB-4	0.227**	0.001

FİB - 4; Fibrozis - 4

Tablo III: Tiroid nodülü ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler arasındaki ikili lojistik regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Cinsiyet	1,351	,420	10,346	,001	3,863	1,695	8,802
Kreatinin	-1,202	1,254	,919	,338	,301	,026	3,508
FİB-4	1,603	,479	11,211	,001	4,968	1,944	12,697
Sabit (Constant)	-,695	1,265	,302	,582	,499		

FİB-4; Fibrozis 4

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızın en önemli sonucu; tiroid nodülü olan gurupta hepatik FİB-4 risk skorunun kontrol grubuna göre yüksek saptanmasıdır. Bizim bilgilerimize göre asemptomatik tiroid nodülü olan hasta popülasyonunda, hepatik FİB-4 risk ilişkisinin irdelendiği literatürde ki ilk çalışmadır.

İnsidental tiroid nodüllerine günlük pratikte düşünüldüğünden dahası rastlanmaktadır. Her ne kadar rutin fizik muayane sırasında palpasyonla %5-7 oranında tespit edilsede, yapılan otopsi serilerinde %60-70 oranında tiroid nodülleri saptanmaktadır¹¹. Ayrıca kanserleşme riski nedeniyle tiroid nodüllerinin erken tespiti toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. İnsidental rastlanan tiroid nodüllerinin patogeneze bakıldığında çoklu faktörlüdür. Radyasyon maruziyeti, endemik iyot eksikliği, çevre kirliliğinin sonucu olarak birtakım kimyasal maddeler, bazı genetik mutasyonlar bu faktörlerden başlıcalarıdır¹¹. Diğer taraftan tiroid nodülleri obezite ve obezitenin sonuçları olan insülin resistansı, metabolik sendrom ve diyabetes mellitus ile ilişkili bulunmuşlardır¹¹⁻¹³. Özellikle obezite ve obezite ile ilişkili metabolik riskli durumların oksidatif stress ve inflamasyon artışıyla birlikte, hiperinsulinizm nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)'nün aşırı uyarılmasına yol açarak tiroid nodülü

ve ilerleyen aşamalarda tiroid kanserine yol açtığı düşünülmektedir¹²⁻¹⁴. Bu bağlamda Deng Y. ve ark. TI-RADS grade 3 tiroid nodüllerinde yaptıkları bir çalışmada trombosit sayısının lenfosit sayısı oranı (PLO) ve sistemik inflamasyon indeksi (SII) gibi proinflamatuvar parametreleri malign tiroid nodüllerinde, benign tiroid nodüllerine göre daha yüksek saptamışlardır¹⁵. Bu bulgu inflamasyonun tiroid nodül patogenezinde ve nodül zemininde tiroid kanseri gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada ise inflamasyonun indirekt bir mekanizmayla tiroid hormon sentezini inhibe ettiği ve bunun sonucu olarak TSH düzeyinin yükselmesi nedeniyle tiroid dokusunun aşırı stimülasyonunun tiroid nodülü gelişimine yol açtığı ileri sürülmüştür¹⁶.

Hepatik FİB-4 indeksi risk skoru; yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılarak günlük pratikte kolayca hesaplanan basit ve kullanışlı bir parametredir. Bu skor inflamasyon ve özellikle kronik inflamasyon sonucunda gerçekleşen karaciğer fibrozisini öngörmektedir¹⁷. Başta alkolle bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olmak üzere, karaciğer sirozu, kronik hepatit B ve C gibi kronik karaciğer hastalıklarında FİB-4 risk skoru yükselmektedir⁴⁻⁶. Ayrıca FİB-4 risk skoru gibi invazif olmayan risk skorlarının NAYKH hastalarında mortalitenin erken prediktörü olduğu da gösterilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda tiroid nodülü olan hastalarda yüksek FİB-4 düzeyinin saptanmasının olası nedenlerinden biri kronik düşük dereceli inflamasyondur. Şöyle ki, Z. Shen ve ark. Ötiroid 988 hastada yapılan bir çalışmada, Tiroid nodülü olan hastalarda daha yüksek oranda kronik gastrit gibi inflamasyona yol açan *Helicobacter Piloni* pozitifliği saptanmıştır⁹. Bir diğer çalışmada ise; Kronik hepatit C enfeksiyonunun tiroid dokusunda inflamasyonu artırarak malign tiroid nodülü ve papiller tiroid kanser riskini artırdığı gösterilmiştir¹⁹. Bu

çalışmada kronik hepatit C enfeksiyonunun tiroid dokusunda CXCL10 motif ligand 10 kemokin (CXCL10) geninin up-regülasyonuna yol açtığı, yardımcı T hücreleri-1 (TH1) tarafından salgılanan Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon gamma (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sitotoksiklerden CXCL10 sekresyonunu artırarak otoimmünite temelli immün kaskad aktivasyonuna yol açtığı, bu kronik inflamasyon ve immün aktivasyon sonucu tiroid nodülü ve ilerleyen aşamada tiroid kanseri riskinin arttığı ileri sürülmüştür¹⁹. Bu bulgular inflamasyonun Tiroid nodülü patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir ve bizim çalışmamızda tiroid nodülü grubunda bulduğumuz yüksek hepatik FİB-4 indeks skoru düzeyi, düşük dereceli sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Çünkü, hepatik FİB-4 skorunun inflamasyonun bir göstergesi olarak sepsis, hepatit B ve C gibi viral enfeksiyonlar gibi inflamasyon durumlarında ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi düşük dereceli inflamasyon durumlarında yükseldiği bilinmektedir^{4,7,20}.

Diğer taraftan obezite ve obeziteye bağlı karaciğer yağlanması asemptomatik tiroid nodülü sıklığını artırıyor gözükmektedir. Li Xu ve ark. Çin de yaptıkları 121 702 hastalık geniş kapsamlı bir kesitsel çalışmada obezite, DM, hipertansiyon ve yağlı karaciğer ile tiroid nodülleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır²¹. Benzer şekilde bir diğer çalışmada ise metabolik sendrom, obezite ve hiperlipidemi her iki cinsiyette yüksek tiroid nodülü prevalansı ile ilişkili bulunmuştur²². Ayrıca bu çalışmada özellikle NAYKH ve santral obezite daha malign Tiroid nodülleriyle ilişkili bulunmuştur²². Tahara ve ark. subklinik hipotroidi hastalarında yaptıkları bir çalışmada subklinik hipotroidi hastalarında yani yüksek TSH grubunda ötroid hasta grubuna göre daha yüksek hepatik FİB-4 skoru ve NAYKH oranı saptamışlardır²³. Bilindiği gibi

yüksek TSH, tiroid nodülü gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Bu bulgular yüksek hepatik FİB-4 skorunun tiroid nodüllerinin erkenden tespitinde kullanışlı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Bütün bu verilerden yola çıkılırsa bizim yüksek saptadığımız FİB-4 risk skoru obezite, insülin direnci ve karaciğer yağlanması gibi yüksek metabolik riskin bir göstergesi olarak tiroid nodülü grubunda yüksek saptanmış olabilir. Bu bağlamda asemptomatik hastalarda hepatik FİB-4 risk skoru kolayca hesaplanabilir ve FİB-4 risk skoru yüksek bulunan hastalarda tiroid USG yapılarak tiroid nodülleri erken dönemde saptanabilir. Bu yaklaşım asemptomatik hastaları direkt tiroid USG ile taramayla karşılaştırıldığında daha maliyet etkin olacaktır.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlaması çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışmamızın geriye dönük olmasından dolayı, çalışmaya dahil edilen hastarın vücut kütle indeksi (VKİ) değerlerinin hesaplanamaması ve VKİ değerlerinin istatistiksel analize dahil edilememesi de bir diğer önemli limitasyon olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan; çalışmamızda tiroid nodülü grubunda kadın cinsiyet oranı daha fazladır ve bu bulgu literatürle uyumludur. Çünkü tiroid nodülleri kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. Fakat erkek cinsiyet oranı kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların geriye dönük olarak ve ardışık seçilmesinden kaynaklanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında cinsiyet açısından farklılık olmasında bir çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bir diğer limitasyon ise, hepatik FİB-4 indeksi yanısıra, APRI (aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi), ARR (aminotransferazın alanine oranı), UIC (siroz için evrensel indeks) gibi diğer fibrozis risk skorlarının çalışılmaması ve bunların öngörü

değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmamasıdır. Ayrıca CRP dışında, TNF- α , IFN- γ ve İnterlökin-6 gibi diğer sitokinlerin ve proinflatuvar belirteçlerin çalışılmaması da bir diğer önemli limitasyon olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan tiroid nodülleri ile ilgili sadece Tiroid USG ile tanı konulmuştur. Bu nodüllerle ilgili biyopsi yapılmaması ve nodüllerle ilgili histopatolojik veya Bethesda klasifikasyonu gibi güvenilirliği kanıtlanmış sitolojik verilerin bulunmaması da çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlaması olarak görülebilir²⁴.

Sonuç olarak; hepatik FİB-4 indeksi kolay hesaplanan ve ucuz bir parametre olması nedeniyle, asemptomatik hastalarda tiroid USG yapılacak hastaları belirlemede bir tarama testi olarak kullanılabilir. Fakat, hepatik FİB-4 indeksi ile Tiroid nodülü ilişkisini daha net ortaya konulması için geniş kapsamlı yeni randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 08.06.2022/512 tarih ve sayı ile etik kurul onayı alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):537-40.
2. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA.* 2004;292(21):2632-42.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the

- Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-93.
4. Xu XL, Jiang LS, Wu CS, et al. The role of fibrosis index FİB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *J Formos Med Assoc*. 2022; 121(2):454-66.
5. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, et al. FİB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel)*. 2021;11(2).
6. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, et al. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):16-29.
7. Zhu X, Hu X, Qin X, Pan J, et al. An elevated Fibrosis-4 score is associated with poor clinical outcomes in patients with sepsis: an observational cohort study. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(12):1064-73.
8. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, et al. Liver Fibrosis Index FİB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. *Hepatol Commun*. 2021;5(3):434-45.
9. Shen Z, Qin Y, Liu Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with the presence of thyroid nodules in the euthyroid population. *PLoS One*. 2013;8(11):e80042.
10. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(3):309-11.
11. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):97-105.
12. Tsatsoulis A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *J Clin Med*. 2018;7(3).
13. Tang Y, Yan T, Wang G, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1617458.
14. Bener A, Ozdenkaya Y, Barisik CC, et al. The Impact of Metabolic Syndrome on Increased Risk of Thyroid Nodules and Size. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2018;5:2333392818775517.
15. Deng Y, Zhang J, Zou G, et al. Peripheral Blood Inflammatory Markers Can Predict Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:2319660.
16. Li Z, Huang Y, Chen X, et al. The Effect of Inflammation on the Formation of Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:9827349.
17. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FİB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res*. 2016;46(9):862-70.
18. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 Index as an Independent Predictor of Mortality and Liver-Related Outcomes in NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;6(4):765-79.
19. Fallahi P, Ferrari SM, Politti U, et al. Autoimmune and neoplastic thyroid diseases associated with hepatitis C chronic infection. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:935131.
20. Fusco M, Piselli P, Virdone S, et al. Infection with hepatitis viruses, FİB-4 index and risk of hepatocellular carcinoma in southern Italy: a population-based cohort study. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:54.
21. Xu L, Zeng F, Wang Y, et al. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: a cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):175.
22. Chen Y, Zhu C, Chen Y, et al. The Association of Thyroid Nodules with Metabolic Status: A Cross-Sectional SPECT-China Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:6853617.
23. Tahara K, Akahane T, Namisaki T, et al. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open*. 2020;4(3):400-4.
24. Özdenkaya Y, Ersavaş C, Olmuşçelik O, et al. Comparison of the Bethesda system classification and postoperative cytology of thyroid nodules: A single center experience. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46(3):443-8.