



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
TİROİD HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA
TİROİD HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Öztürk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Narin Nasıroğlu İmga

Tez Eş Danışmanı: Uzm. Dr. Yusufcan Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Narin Nasıroğlu İmga ve tez eş danışmanım Uzm. Dr. Yusufcan Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu Doç. Dr. Enes Seyda Şahiner'e desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Beni dünyaya getiren ve yetiştiren, her anımda yanımda olan, kararlarımı destekleyen, zorlandığım zamanlarda güç veren canım annem Fadime Öztürk ve babam Cemalettin Öztürk'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Kardeşlerim Mustafa Öztürk ve Bürde Öztürk'e asistanlık sürecimde ve ekseriyetle yıllık izinlerde yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan karanlık yollardan birlikte geçtiğimiz Dr. Büşran Meriç Tığlı 'ya ve Habibe Akbaba'ya teşekkür ederim.

Üniversite yıllarından bugünlere uzanan dostluğumuzda her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Afife Onat Büke'ye teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde yaşadığım güzel anıları ve hüzünlerimi paylaştığım başta Dr. Fatma Zehra Kekil olmak üzere dostlarım; Dr. Ayşe Kıpçak, Dr. Büşra Alkış, Dr. Elif Yıldız'a teşekkür ederim.

Dr. Fatma ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ.....	3
2.1.1. Tiroid Hormonları.....	3
2.1.2. Tiroid Otoantikorları.....	4
2.1.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması	7
2.2. TİROİD NODÜLÜ	7
2.3. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ	9
2.3.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	11
2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	13
2.4.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati)	14
2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Tiroid İlişkisi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU	18
3.3. ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI	19
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKÇA.....	41

KISALTMALAR

Anti-TPO	: Anti-tiroperoksidaz antikoru
ATA	: American Thyroid Association
ATI	: Antitiroid ilaç
DTK	: Diferansiye tiroid karsinomu
ETA	: European Thyroid Association
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
HPT	: Hipotalamo-pitüiter-tiroid
KT	: Kalsitonin
LT4	: Levotiroksin
MMI	: Metimazol
MNG	: Multinodüler guatr
MTK	: Medüller tiroid kanser
OİTH	: Otoimmün tiroid hastalığı
ÖBA	: Önemi belirsiz atipi
ÖBFL	: Önemi belirsiz folliküler lezyon
ÖDG	: Ötiroid diffüz guatr
ÖDMNG	: Ötiroid diffüz multinodüler guatr
ÖHS	: Ötiroid hasta sendromu
PTK	: Papiller tiroid kanseri
PTU	: Propiltiyourasil
RAI	: Radyoaktif iyot
RAIU	: Radyoaktif iyot yakalama (uptake)
EUTIRADS	: European Thyroid Imaging and Reporting Data System
rT3	: Reverse T3
SAT	: Subakut tiroidit
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
STV	: Sonografik tiroid volümleri
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TA	: Toksik adenom

TBG	: Tiroksin bağlayan globülin
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
Tg	: Tiroglobulin
THD	: Tiroid hormon direnci
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSHoma	: TSH salgılayan adenoma
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TTx	: Total tiroidektomi
US	: Ultrasonografi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
DM	: Diabetes Mellitus,
DN	: Diyabetik nefropati
GFR	: Tahmini Glomeruler Filtrasyon hızı,
KBH	: Kronik Böbrek hastalığı,
HT	: Hipertansiyon
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. EU-TIRADS klasifikasyonu.....	10
Tablo 2. Kılavuzlara göre tiroid nodül risk değerlendirilmesi.....	11
Tablo 3. Bethesda klasifikasyonu	13
Tablo 4. İncelenen grubun demografik ve bazı laboratuvar özellikleri (N=518).....	21
Tablo 5. İncelenen grubun yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılması	25
Tablo 7. Hasta grubunun albüminüri kategorilerine göre karşılaştırılması	28
Tablo 8. Hasta grubunun glomerüler filtrasyon hızı kategorilerine göre karşılaştırılması (n=277).....	31
Tablo 9. İstatistiksel Olarak Anlamlı Olan Değişkenlerin Alt Gruplarının Analizi	33
Tablo 10. Hasta grubunda albüminüri düzeyi ile bazı devamlı değişkenlerin korelasyon analizi	34

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid nodüllerine yaklaşım.....	10
Şekil 2. Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması.....	15
Şekil 3. GFR ve albüminüri kategorisine göre KBH prognozu.....	16



ÖZET

Giriş: Diabetes mellitus, dünya genelinde kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir. Diyabetik böbrek hastalığı, diyabet hastalarında görülen klinik bir tablodur. Diabetes mellitus' un yanı sıra, tiroid hastalığı da endokrin pratiğinde sıkça görülen bir patolojidir. İnsülin direnci, tiroid hormon bozukluğu ve tiroid nodülü gelişimi arasında da bağlantı gösterilmiştir. Ancak, Tip 2 Diyabetes mellitus ile tiroid nodülü arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sınırlıdır. Bu çalışmada, Diabetes mellitusa bağlı böbrek hastalığı gelişen hastalarda tiroid fonksiyon testlerindeki değişimini ve tiroid nodülü özelliklerinin sağlıklı bir kontrol grubuna göre değişkenliğini araştırması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olup 2019-2024 yılı aralığında Endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine başvuran herhangi bir sebeple tiroid ultrasonografi yapılan hastalar tarandı. Hasta grubu diyabetik nefropati saptanan 277 hasta çalışmaya alındı. Herhangi bir sebeple tiroid USG yapılan ve Diabetes mellitus saptanmayan 241 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Hastalara ait tıbbi bilgilere hastane bilgi işlem veri tabanından ulaşıldı. Çalışmamızın birincil sonlanım noktası diyabetik böbrek hastalığı saptanan hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki tiroid fonksiyon testleri ve tiroid nodül özellikleri arasında farkı saptamaktır. İkincil sonlanım hasta grubu arasındaki glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ve proteinüri düzeyinin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid nodül özellikleri üzerine etkisini saptamaktır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 518 olgunun %46.5 kontrol grubunda iken %53.5 hasta grubundaydı. Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığında kontrol grubuna göre serbest triiyodotironin (sT3) düzeyin düşük, serbest tetrayodotironin (sT4) düzeyini yüksek, tiroid uyarıcı hormon (TSH) normal olarak saptadık.

Hastalarda kontrol grubuna göre hipotiroidi oranı yüksek saptandı (p=0.002). Makroalbuminüri olan grupta albuminüri olmayan gruba göre hipotiroidi (p=0.02) ve levotiroksin kullanımı ise daha düşüktü (p=0.03). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında total nodül sayısı (p=0.67), total tiroid volümü (p=0.87) arasında anlamlı farklılık saptanmazken, hasta grubunda GFR ile total tiroid hacmi arasında negatif korelasyon saptandı (p=0.01). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında total nodül sayısı, nodül natürü açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda düzensiz sınırlı nodül sayısı (p=0.04) ve varlığı (p=0.03) daha düşüktü. Hipoekojen nodül sayısı makroalbuminüri olan grupta diğer iki gruba göre daha yüksekti (p=0.02).

Patoloji sonucunda Bethesda VI sınıfında olan hasta sayısı albuminürik grupta albuminüri saptanmayan gruba göre daha fazlaydı. Tüm olgularda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİAB) sonuçları incelendiğinde Bethesda VI kategorisindeki patoloji sonucu hasta grubunda yoğunlukta idi (p=0.008).

Sonuç: Diyabetik böbrek hastalığının, tiroid fonksiyonları üzerinde çeşitli mekanizmalarla etkili olduğunu ve tiroid hastalıklarının sıklığını arttırdığını düşünmekteyiz.

Diyabetik böbrek hastalığında tiroid hiperplazisi ve kronik inflamatuvar süreçle tiroid malignite riskini artırdığını düşünüyoruz. Albuminüri saptanan grupta da TİAB'ı Bethesda VI saptanan hastanın fazla olması kronik böbrek hasarının tiroid üzerine negatif etkisini destekliyordu. Diyabetik böbrek hastalığının nodül özelliklerine etkisi tam olarak aydınlatılamamış olup malignite potansiyelinin arttırmaktadır. Diyabetik böbrek hastalığı ile takip edilen hastalarda tiroit fonksiyon testlerinin ve tiroid ultrasonografi görüntülemesinin daha yakın takibi önerilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nefropati, tiroid hastalıkları ve tiroid nodülü

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is one of the leading cause of chronic kidney disease on a global scale. Diabetic kidney disease manifests as a clinical condition within diabetic patients. In addition to diabetes mellitus, thyroid disease is a pathology frequently seen in endocrine practice, with demonstrated links between insulin resistance, thyroid hormone dysfunction and thyroid nodule development. However, the evidence for the association between Type 2 Diabetes mellitus and thyroid nodules is limited. In this study, we aimed to investigate changes in thyroid function tests and thyroid nodule characteristics in patients with diabetes mellitus-induced kidney disease compared to a healthy control group.

Materials and Methods: Our study was retrospectively designed and patients attending the Endocrinology and Metabolism outpatient clinic between 2019 and 2024, who underwent thyroid ultrasonography (USG) for any reason were screened. The patient group comprised 277 individuals with diabetic nephropathy, while the control group consisted of 241 patients without diabetes mellitus who underwent thyroid USG for various reasons. Medical data of the patients was obtained from the hospital database. The primary endpoint of the study was to determine the differences in thyroid function tests and thyroid nodule characteristics between the diabetic kidney disease patients and the control group. The secondary endpoint is aimed to determine the effect of glomerular filtration rate (GFR) and proteinuria level on thyroid function tests and thyroid nodule characteristics within the patient group.

Results: Among the 518 adults included in the study, 46.5% were in the control group, and 53.5% comprised the patient group. Analysis of the thyroid function tests revealed free T3 (fT3) level was significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$). While free T4 (fT4) level was significantly higher in the patient group compared to the control group ($p = 0.009$). No significant difference was observed in thyroid stimulating hormone (TSH) levels between the controls and the patient group ($p = 0.16$). Hypothyroidism and hyperthyroidism rates were higher in the patient group compared to the control group ($p = 0.002$, $p = 0.001$). Hypothyroidism ($p = 0.02$) and levothyroxin use ($p = 0.03$) were found lower in the macroalbuminuria group. There was no significant difference between the controls and patient group in

terms of total nodule number ($p=0.67$) and total thyroid volume ($p=0.87$), although a negative correlation was found between GFR and total thyroid volume in patient group ($p=0.01$). There was no significant difference between the patient group and the control group in terms of total nodule number and nodule nature. The number ($p=0.04$) and presence ($p=0.03$) of irregularly circumscribed nodules were lower in patient group. The hypoechogenous nodules were more prevalent in the macroalbuminuria group compared to the other two groups ($p=0.02$). The number of pathology results in the Bethesda VI category was higher in the albuminuric group than the group without albuminuria. When the results of thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) were analyzed in all cases, the pathology result in the Bethesda VI category was concentrated in the patient group ($p=0.008$).

Conclusions: We consider that diabetic kidney disease impacts thyroid function through various mechanisms, potentially increasing the frequency of thyroid diseases. Thyroid hyperplasia and chronic inflammatory process may elevate the risk of thyroid malignancy in diabetic kidney disease. The fact that the group with albuminuria had more patients with Bethesda VI category and FNAB further supports the negative effect of chronic kidney damage on the thyroid gland. The effect of diabetic kidney disease on nodule characteristics has not been fully elucidated and it is obvious that malignancy potential is increased. Consequently, closer monitoring of thyroid function tests and thyroid USG imaging is recommended for patients with diabetic kidney disease.

Keywords: Diabetic nephropathy, thyroid diseases and thyroid nodule

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus dünya çapında kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Diyabetik böbrek hastalığı ise diyabetik hastalarda albüminüri, azalmış Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) veya her ikisinin varlığıyla karakterize klinik bir tablodur. Albüminüri varlığı ve ciddiyeti spot idrarda albümin/serum kreatinin oranıyla ya da 24 saatlik idrarda albümin düzeyi ile değerlendirilir. Son 6 ayda bakılan 3 spot idrar testinden en az 2'sinde mikroalbüminüri saptanması (30 mg/gün) ve/veya en az 3 aydır düşük GFR (<60 ml/dk/1.73 m²) tespit edilmesiyle kronik böbrek hastalığı tanısı konmaktadır. Ayrıca 30-300 mg aralığındaki albüminüri, mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Albüminüri varlığı ve ciddiyeti, diyabetik böbrek hastalığının önemli prognostik göstergelerinden biridir (1).

Diabetes mellitus yanı sıra tiroid hastalığı endokrin pratiğinde yaygın olarak görülen bir patolojidir. Tiroid hastalıkları ve diabetes mellitus birlikteliğinin sık olduğu belirtilmektedir. İnsülin direnci tiroid hormon bozukluğu ile bağlantı olarak görülebilmektedir. Tiroid nodülü tiroid hastalıkları içerisinde en sık görülen iyi hastalıklarından biridir. Birçok etiyolojik faktöre bağlı gelişen tiroid nodülü ile insülin direnci arasında da bağlantı gösterilmiştir (2). Bununla birlikte Tip 2 diabetes mellitus ve tiroid nodülü arasındaki ilişkiye dair kanıtlar azdır.

Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında tiroid işlevi Diyabetik nefropatinin erken prognostik göstergesi olan mikroalbüminüri ile de ilişkili olabilir. Serbest T3 düzeyinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında mikroalbüminüri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (3). Başka bir çalışmada TSH seviyeleri ve tiroid nodülü arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (4).

Böbrek biyopsisi ile diyabetik nefropati tanısı alan hastaların incelendiği başka bir çalışmada yüksek TSH düzeyi daha şiddetli proteinüri, hiperlipidemi, hipertansiyon ve böbrek patolojik lezyonlarını taşıma olasılığını göstermiştir. Düşük T3 düzeyi saptanan hastalarda ö tiroid hastalarla karşılaştırıldığında ciddi glomeruler lezyonlar olduğu görülmüştür. Yüksek TSH ve düşük T3 birlikteliğinde izole TSH yüksekliğine göre daha şiddetli proteinüri ve hiperlipidemi sıklığı gösterilmiştir (5).

Bununla birlikte 270 Tip 2 Diabetes mellitus hastası ile yapılan başka bir çalışmada tiroid nodülü saptanan grupta mikroalbuminüri insidansı daha yüksek saptanmıştır. Tiroid nodüllerinin ekojenite, şekil, kenar yapısı, ekojenik odaklar ve yüksek ultrasonografi skorları gibi ultrasonografik özellikleri mikroalbuminüri saptanan grup ve mikroalbuminüri saptanmayan grup arasında benzer olarak bulunmuştur(6).

Biz çalışmamızda Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran diyabetik nefropati saptanan hastalar ve kontrol grubunu tiroid fonksiyon testleri, tiroid USG ve tiroid nodül özellikleri açısından retrospektif olarak incelemeyi planladık. Diyabetik nefropati hastalarını Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunu baz alarak GFR düzeyine göre gruplara ayırdık (7). İki grup arasında TSH, sT3, sT4, tiroid volümü, total nodül sayısı, maximum nodül büyüklüğü, nodül özelliklerini karşılaştırıldı. Hasta grubunda ise GFR ve proteinüri düzeyinin tiroid fonksiyonları ve tiroid nodülü özelliklerine olan etkisini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri, tiroid hastalıklarını tespit etme, teşhis etme ve izleme süreçlerinde önemli bir rehberdir. Toplumda tiroid fonksiyon bozuklukları oldukça yaygındır. Ayrıca, duygusal değişiklikler, saç dökülmesi, yorgunluk, obezite gibi sağlık sorunlarında tiroid fonksiyon bozuklukları sıkça görülür ve bu nedenle ilgili testler istenir. Bir hastanın tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için hastanın şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda, tiroid fonksiyon testlerinde anormallikler görülebilir, ancak gerçekte tiroid fonksiyon bozukluğu olmayabilir. Bu durumda, laboratuvar kaynaklı etkilerden şüphelenilir ve daha fazla inceleme yapılabilir. Ayrıca, tiroid hastalığının durumu zamanla kendiliğinden değişebilir. Bu durumda, karar vermek için testlerin düzenli aralıklarla tekrarlanması ve sonuçların zamanla değerlendirilmesi önemlidir. Laboratuvar testlerinin yanlış yorumlanması, hastada mevcut bir hastalığın tedavi edilmemesine veya mevcut olmayan bir durumun yanlışlıkla tedavi edilmesine neden olabilir, bu da ciddi sonuçlara yol açabilir.

2.1.1. Tiroid Hormonları

Tiroid disfonksiyonuna bağlı herhangi bir semptom belirtmeyen hastada tarama amaçlı TSH bakılması yeterlidir (8). Sistemik hastalık yoksa primer hipotiroidi ve hipertiroidi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ölçümleri immün radyometrik yöntem (IRMA) ve immünkemiluminesans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Genelde TSH düzeyinin normal değerinin ne olması gerektiğine dair kesin bir kanı yoktur. Laboratuvarlarda genel olarak TSH aralığı 0.35-4.5 mU/ml arasında vermektedir. Ancak yaşla birlikte TSH değerleri yükselmektedir (9).

Bu nedenle yaş gruplarına göre TSH düzeyi sınırlarının bilinmesinde fayda vardır. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES -III) verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5 inci persentil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/ mL olarak bildirilmiştir (10).

Tarama testi olarak tiroid fonksiyon değerlendirilmesi yapıldığında TSH normal referans aralığında ise ek araştırmaya gerek yoktur. Sadece TSH ile değerlendirilme yapıldığında; santral hipotiroidi, hipertiroidi tanısı alan hastaların tedavi dönemi (tedavi ile ötiroidi sağlandığında TSH bir süre baskılı kalabilmektedir), TSH salgılayan adenom (TSHoma), tiroid hormon direnci (THD), ötiroid hasta sendromuna bağlı olarak hastalarda tiroid hormon değerlerinde değişiklik meydana gelebildiğinden yanlış sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (11, 12).

Tiroid hormonları; hücre metabolizması ve farklılaşması, normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için önemlidir. Tiroksin yalnızca tiroid bezi tarafından üretilir ve doku deiyonidazları tarafından aktif form olan triiyodotironine dönüştürülür. Dolaşımdaki iyodotironinler; tiroid bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümine bağlanır. Aktif form serbest olan kısımdır, hormonlar etkilerini serbest kısım üzerinden gösterir. Tanı ve takipte serbest form kullanılır. Çünkü çeşitli hastalık ve fizyolojik durumlar tiroid hormonlarının bağlandığı protein düzeyini, T3 ve T4 ün proteinlere bağlanma affinitesini etkileyebilir (13).

Klinik pratikte immünometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri çok daha sık kullanılmaktadır (12). Bununla birlikte sT4 ölçümlerinde çok iyi standardize edilmiş bir yöntem mevcut değildir. Tek adımlı ölçüm yöntemleri kullanıldığında bazı durumlarda yanlış sonuçlar çıkabilir (örneğin; familial disalbuminamik hipertiroksinemi). Heparin, furosemid benzeri ilaç kullananlarda, açlıkta, yoğun bakım ünitesi yatışı olan hastalarda, gebeliğin ilerleyen haftalarında sT4 ölçümü hatalı sonuçlar verebilmektedir (14). Ayrıca sT4 ölçümü için serbest tiroksin indeksi ve tiroid hormon bağlanma oranı gibi hesaplamalarla kullanılabilir. Altın standart ölçüm yöntemi equilibrium diyalizi olup adı verilen yöntem olup genellikle özelleşmiş laboratuvarlarda yapılmaktadır (12).

2.1.2. Tiroid Otoantikörleri

Tiroid otoantikörleri; anti tiroperoksidaz (anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-Tg, TSH reseptör antikorları (TRAb) olarak sınıflandırılabilir (15).

Tiroid fonksiyon değerlendirilmesinde bu antikorlar önerilmemektedir. Tiroglobulin (Tg) tirozin rezervlerini katalizleyen bir enzim olan Tiroid peroksidaz' a

karşı gelişen antikorlar serumda anti-TPO olarak tespit edilir. Diğer bir otoantikor olan anti-Tg ise popülasyonda %10 oranında pozitif bulunabilir ve diferansiye tiroid karsinom (DTK) olan hastalarda ise %25 oranında saptanabilir. Anti-Tg ölçümleri için daha iyi sonuç verdiği için serum **IRMA** (immün radyometrik yöntem metodu) kullanılmalıdır. Anti-TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri, tiroide artmış inflamasyon ve hipotiroidizm gelişimi ile pozitif korelasyon gösterir ve Hashimoto tiroiditi hastalarında ultrasonografik görüntüleme paterni ile anti-TPO antikor düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16).

Tiroid otoantikor ölçümünün kullanıldığı mevcut durumlar;

- İnfertilite veya tekrarlayan düşük hikayesi olan kadınlarda bakılması kuvvetle önerilir (9).
- Gebelik sırasında tiroid otoantikor varlığı, postpartum tiroidit için ön gördürücü niteliktedir (17).
- Subklinik hipotiroidide progresyonu öngörmeye yardımcı olabilir. Özellikle yüksek titrelerde, aşikâr hipotiroidi gelişebileceğinin habercisi olabilir
- Anti-TPO yüksekliği bazı ilaçların tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğinin habercisidir (amiodaron, interferon, IL-2).
- Tiroid otoantikor pozitifliği, in vitro fertilizasyon (IVF) cevapsızlığı için risk faktörüdür (17).
- Tiroid otoantikorları neonatal hipotiroidi için risk faktörüdür (18).
- Tiroid lenfomasına sahip hastalarda genellikle çok yüksek anti-TPO titreleri mevcuttur.
- DTK takibinde Tg ile anti Tg değerine de bakıp değerlendirme buna göre yapılmalıdır (12).

TSH reseptör antikorları; stimülan (TSHSAb), blokan (TSHBAb) ya da nötral (TSHNAb) antikorlar olarak sınıflandırılabilir. Hatalarda stimülan antikor baskın olduğunda Graves hastalığı görülebilmektedir. Blokan antikor baskın olduğu durumlarda hipotiroidi gelişebilmektedir. Hem stimülan hem blokan antikorların beraber bulunması halinde ise baskın olan gruba göre hastalarda zaman içinde değişen hipertiroidi ve hipotiroidi geçişleri gözlenebilmektedir. TSH reseptör antikorları değişik biyolojik aktiviteye sahip olan immunoglobülinlerden (Ig) oluşmaktadır. Bu

Ig' ler içerisinde TSH' nin kendi reseptörüne bağlanmasını bloke eden antikorlar (TRBAb); ICMA veya radyoizotop işaretli yöntemlerle stimulan, blokan ve nötral antikorların tamamını ölçerler. Tiroid stimulan immünglobulin (TSI) düzeylerini ölçen üçüncü jenerasyon testler sadece stimulan antikorları ölçerler. Üçüncü jenerasyon TSI yöntemlerinde insan monoklonal TSH antikorları kullanılmaktadır. Bu nedenle bu testlerde sensitivite %95-97 iken spesifite %100' olarak yüksek oranlardadır. Bioassay teknoloji yöntemleri kullanarak TRAb biyolojik etkinliği ölçülmekte ve hücre dizilerinde cAMP (siklik adenozin monofosfat) üretimi araştırılmaktadır. TSH reseptör stimulan antikor, cAMP üretimini artırırken, TRBAb inhibisyona yol açmaktadır.

Graves Hastalığı tanısında radyoizotop uptake testi kullanılıyorsa çoğu zaman bu antikorlara gerek duyulmaz. Ancak son dönemlerde Graves hastalığı tanısında TRAb düzeylerinin tespit edilmesi radyoizotop uptake testinin yerini almaya başlamıştır. Aynı zamanda genellikle 12-18 aylık antitiroid ilaç kullanım sonrası remisyonu ön gördürmede TRAb titresindeki azalmanın faydalı olabileceği düşüncesi ile tanı esnasında bazal TRAb düzeyini tespit etmek önemli olabilmektedir. Gebelikte annede Graves hastalığı öyküsü olduğunda, plasental TRAb geçişi nedeniyle, fetusta ve yenidoğanda tirotoksikoz tablosu görülebilmektedir (15).

TSH Reseptör Antikorları Ne Zaman Kullanılabilir?

- Egzoftalmi ayırıcı tanısı (Ötiroid Graves hastalığı ve unilateral ekzoftalmi gibi)
- Pretibial miksödem saptanması halinde ayırıcı tanısında
- Klinik ve ultrasonografi bulguları yeterli olmuyorsa tirotoksikoz ayırıcı tanısında sorun varsa
- Neonatal tirotoksikoz riski bakımından gebelikte annede Graves hastalığı öyküsü olduğunda
- Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu olup olmadığına karar vermede
- Graves hastalığında kullanılan antitiroid tedavi sonlandırılacağı zaman
- Gebeliğin geçici tirotoksikozu gebelerde Graves hastalığı ayırıcı tanısında

2.1.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Serum TSH düzeyi yüksek, sT4 ve sT3 düşük olması primer hipotiroidi, sessiz tiroiditin geçici hipotiroidik fazı, ciddi iyot fazlalığı ya da eksikliği, TSH rezistansı, Pendred Sendromu, infiltratif tiroid hastalıkları, amiodaron, lityum, interferon, IL-2 ve GM-CSF kullanım etkisi gibi klinik durumlarda saptanır.

Serum TSH düzeyi yüksek iken sT4 ve sT3 normal ise subklinik hipotiroidi, heterofil antikor varlığı, kötü beslenme, tiroid hormon replasman sırasında hasta uyumsuzluğu, ötiroid hasta sendromu (ÖHS), nekahet sırasında, tiroid hormon direnci, TSH reseptör defektlerine benzer klinik durumlarında olabilmektedir.

Serum TSH düzeyi yüksek iken sT4 ve sT3 yüksek saptanması durumunda TSH salgılayan adenom, akut psikiyatrik hastalık, tiroid hormon direnci, amiodaron etkisi, sT3 ve sT4' e karşı gelişen antikor varlığı gibi klinik durumlar düşünülmelidir.

Serum TSH düzeyi düşük iken sT4 ve sT3 yüksek ise Graves Hastalığı, toksik multinodüler guatr, amiodarona bağlı tirotoksikoz, toksik adenom, bazı tiroiditler, aşırı levotiroksin kullanımı, struma ovarii, Jode-Basedow hastalığı, gestasyonel tirotoksikoz gibi klinik durumlar araştırılmalıdır.

Serum TSH düzeyi düşük iken sT4 ve sT3 normal olması ise subklinik hipertiroidi, steroid tedavisi, levotiroksin supresyon tedavisi, dopamin, dobutamin, ötiroid hasta sendromu, Cushing Sendromu klinik durumlarında saptanabilmektedir.

Serum TSH düzeyi düşük iken sT4 ve sT3 düşük ise ÖHS, antitiroid ilaç kullanan hipertiroidi hastalarında tedavi sırasında, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi), TSH veya tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliği klinik durumlarında saptanır.

TSH normal, primer tiroid hastalığı yoksa sekonder ve tersiyer tiroid hastalığı dışlanamaz (12,19-21).

2.2. TİROİD NODÜLÜ

Tiroid nodülü kıvam olarak çevresindeki normal dokudan farklı, tiroid bezinde yer kaplayan ultrasonografi ile tiroid parankiminden ayırt edilebilen lezyonlardır. Fizik

muayene esnasında ya da görüntüleme tetkiklerinde insidental olarak saptanabildiği gibi hasta elle muayene ile kendinde saptayabilir (22).

Etiyolojisinde benign nodüler guatr, basit veya hemorajik kistler, folliküler adenom, fokal tiroidit alanları, tiroid maligniteleri (papiller, folliküler, hurthle hücreli, kötü diferansiye, medüller, anaplastik karsinomlar), primer tiroid lenfoması, nadir primer maligniteler (sarkom, teratom, diğer tümörler), metastatik tümörler (en sık renal hücreli karsinom, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserleri) bulunur (12).

Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre 4:1 oranında olarak daha sık görülmektedir (23). Yaş artışı ile her iki cinsiyette de tiroid nodülü prevalansı artmaktadır. Ülkemizde 18-65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23 iken; 65 yaş üzerinde %37 olarak bulunmuştur (12). Tiroid nodülü saptandığında her zaman tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Tiroid nodüllerinde %5 malignite riski mevcuttur (24).

Tiroid nodülü ileri değerlendirilmesinde 3 ana faktör vardır; tiroit nodülünün fonksiyonel durumu, malignite riski, bası semptom ve bulguları. Tiroid nodülü değerlendirirken hastadan tıbbi öykü alınmalı, yaş ve cinsiyeti, komorbid hastalıkları, şikayetleri, nodülün nasıl saptandığı, nodül ile ilişkili olabilecek ilaç, iyot alma öyküsü, hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları, bası semptomları, radyasyon öyküsü, ailede tiroid nodülü ve kanser öyküsü ve tiroid kanser risk faktörleri sorgulanmalıdır (12).

Tiroid nodülü saptanan bütün hastalar serum TSH düzeyi değerlendirilmelidir. TSH düzeyi tiroid kanseri için bağımsız risk faktörüdür. Yüksek TSH düzeyi ileri evre tiroid kanseri ile koreledir (24). Nodül değerlendirilmesinde rutin kalsitonin ölçümü önerilmez. Kalsitonin düzeyi ailede veya kişide medüller tiroid kanseri (MTK) veya MEN 2 (Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2) sendromu varlığında, eşlik eden lenf nodu metastazı, diyare, flushing olması durumunda kalsitonin düzeyi bakılmalıdır.

Nodül değerlendirilmesinde rutin kalsiyum ve/veya parathormon, tiroglobulin ölçümü önerilmez (22, 25, 26).

2.3. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Nodül değerlendirilmesinde birinci basamak radyolojik tetkik tiroid ultrasonografisidir. Tiroid nodül özellikleri tanımlanmalı ve nodüldeki malignite riski kategoriye göre raporlanmalıdır. Nodülün yeri, boyutu, şekli, sınır özellikleri, içeriği, ekojenite paterni, kanlanma özellikleri tanımlanmalıdır. Birden fazla nodül varlığında ön planda büyüklük değerlendirilmesi yapmak yerine malignite ile ilişkili USG özellikleri dikkate alınmalıdır.

Boyunda şüpheli lenf nodları olan hastalarda servikal kompartman; sayı, şekil, boyut sınır özellikleri, ekojenite paterni, hilusun varlığı ve kanlanma özellikleri açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

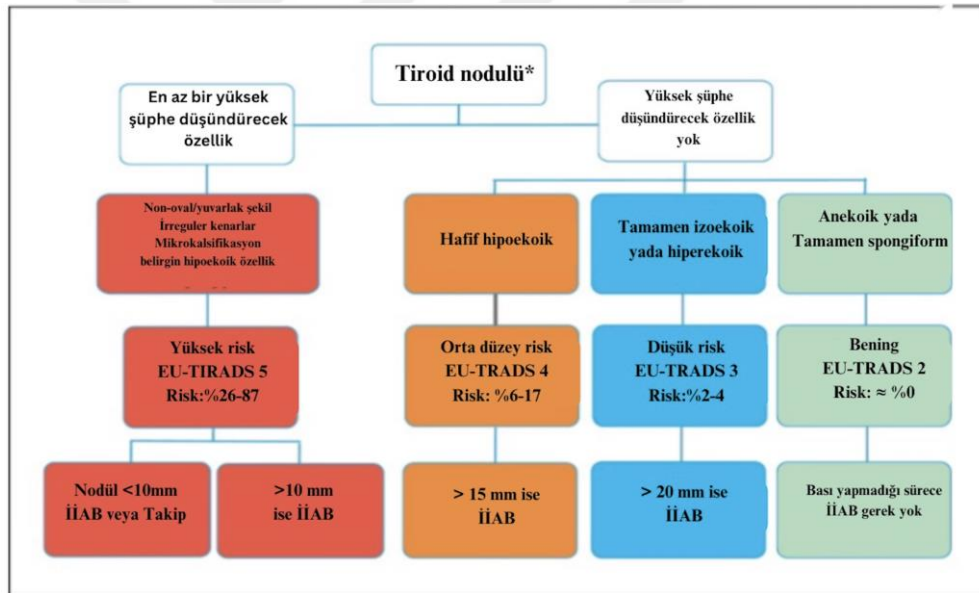
Nodüllerde malignite açısından belirleyici özellikler (27)

1. Ekojenite (veya ekoların yokluğu)
2. Mikrokalsifikasyonlar (noktasal ekojenik odaklar)
3. Düzensiz veya infiltratif kenar
4. İçerik (solid veya kistik)
5. Şekil (transfer görüntüde uzunluğun genişlikten fazla olması)
6. Büyüklüğü

Tiroid nodüllerinde malignite olasılığını değerlendirmek ve biyopsi alınacak nodülleri belirlemek için birçok sınıflama yöntem kullanılmaktadır. Ülkemizde kullanılmakta olan yöntem EU-TIRADS sınıflamasıdır (12, 28). Bu yöntemle göre nodüller normal, benign, düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Tiroid nodülüne yönelik ince iğne aspirasyonu planlarken bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. EU-TIRADS klasifikasyonu

KATEGORİ	US BULGUSU	MALİGNİTE RİSKİ %
EU-TIRADS 1: normal	Nodül yok	yok
EU-TIRADS 2: benign	Pür kistik nodül Tamamen süngerimsi	0
EU-TIRADS 3: düşük risk	Ovoid,pürüzsüz,izoekoik/hiperekoik Yüksek şüpheli bulgusu yok	2-4
EU-TIRADS 4:orta risk	oval, pürüzsüz, yumuşak,hafif hipoekoik Yüksek şüpheli bulugusu yok	6-17
EU-TIRADS 5:yüksek risk	Aşağıdaki yüksek riskli bulgulardan en az bir tanesi -Düzensiz şekil -Düzensiz sınır -Mikrokalsifikasyon -Makrokalsifikasyon	26-87



Malignite risk sınıflandırması ve ince iğne aspirasyon biyosisine (İİAB) karar verme için EU-TIRADS algoritması. * Şüpheli lenf nodlarının bulunması durumunda İİAB yapılmalıdır.

Şekil 1. Tiroid nodüllerine yaklaşım

Tablo 2. Kılavuzlara göre tiroid nodül risk değerlendirilmesi

Risk Skorları	AACE/ACE/AME	ATA	EU-TIRADS	K-TIRADS
Şüpheli US bulguları	Belirgin hipoeojenite Spiküle/lobule kenarlar Mikrokalsifikasyon Uzunluğu genişliğinden fazla Tiroid dışı uzanım Patolojik lenf nodu	Düzensiz kenarlar(infiltratif veya mikrolobule) Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Kesintili kenar kalsifikasyonları Tiroid dışı yayılım	Oval olmayan şekil Düzensiz kenarlar Mikrokalsifikasyonlar Belirgin hipoeojenite	Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Spiküle veya mikrolobule kenarlar
Kategori	Düşük risk Malignite riski %1 TİAB >20 mm Kistler Çoğunluğu kistik nodüller(şüpheli US bulguları olmayan) İzoekoik süngerimsi nodüller Orta risk Malignite riski % 5-15 TİAB > 20 mm Kısmi hipoeoik veya izoeoik, ovoid-yuvarlak şekilli, düzgün veya düzensiz kenarlı, İlave olarak İntranodular vaskülarizasyon, Elastografide artmış sertlik, Makro veya devamlı kenar kalsifikasyonu Belirsiz hiperekoik noktalar	Benign Malignite riski <%1 TİAB endike değil(saf kistik nodüller) Çok düşük şüpheli Malignite riski <%3, TİAB ≥ 20 mm veya takip Süngerimsi veya kısmi kistik nodüller (düşük, orta veya yüksek şüpheli özellikleri olmayan) Düşük şüpheli Malignite riski %5-10 TİAB ≥ 15 mm İzoekoik veya hiperekoik veya şüpheli US bulguları olmayan kısmi kistik nodüller Orta şüpheli Malignite riski %10-20 TİAB ≥ 10 mm Eşlik eden mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım veya uzunluğu genişliğinden fazla özellikleri olmayan düzenli kenarlı hipoeoik nodüller	Benign (EU-TIRADS2) Malignite riski %0 TİAB endikasyonu saf/ anekoik kistler, süngerimsi nodüller için yok Düşük risk (EU-TIRADS3) Malignite riski %2-4 TİAB >20 mm Yüksek US riskleri olmayan oval şekil, düzenli kenarlar, izoeoik veya hiperekoik nodüller Orta risk (EU-TIRADS4) Malignite riski %6-17 TİAB >15 mm Yüksek risk özelliklerine sahip olmayan Oval şekilli, düzgün kenarlı, hafif hipoeoik nodüller	Benign Malignite riski %1-3 TİAB ≥ 20 mm Süngerimsi veya parsiyel kistik nodüllerde kuyruklu yıldız artefaktı Saf kistik Düşük Şüpheli Malignite riski %3-15 TİAB ≥ 15 mm 3 şüpheli US bulguları olmayan kısmi kistik veya izohiperekoik nodüller Orta şüpheli Malignite riski % 15-50 TİAB ≥ 10 mm Şüpheli US bulguları olmayan solid hipoeoik veya kısmi kistik veya izohiperekoik olup aşağıdaki bulgulardan herhangi birini içermeyen nodüller; Mikrokalsifikasyon, uzunluğu genişliğinden fazla, spiküle/ mikrolobule kenarlı
	Yüksek risk Malignite riski %50-90 TİAB≥ 10 mm(seçili 5 mm) ≥1 özelliğe sahip nodüller; belirgin hipoeojenite, spiküle veya lobule kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, Uzunluğu genişliğinden fazla olması, tiroid dışı büyüme, patolojik lenf nodu varlığı	Yüksek şüpheli Malignite riski %70-90 TİAB ≥ 10 mm Solid hipoeoik veya kısmi kistik solid hipoeoik olup eşlik eden ≥ 1 risk faktörü Düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, uzunluğu genişliğinden fazla, tiroid dışı uzanım, yumuşak doku uzanım olan kenar kalsifikasyonu	Yüksek risk (EU-TIRADS 5) Malignite riski %26-87 TİAB >10 mm Aşağıda eşlik eden ≥ 1; oval olmayan şekil, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoeojenite	Yüksek şüpheli Malignite riski > %60 TİAB >10 mm (seçili >5 mm) Eşlik eden aşağıdaki faktörlerden herhangi birine sahip solid hipoeoik nodüller; mikrokalsifikasyon, uzunluğu genişliğinden fazla nodül, spiküle veya mikrolobule kenarlar

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Mayıs 2023.

2.3.1. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodülü saptandığında benign ve malign ayrımını yapmak gerekir. Ultrason kılavuzluğunda 22-27 Gauge büyüklüğünde ince iğne kullanılarak yapılan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİAB); non-invaziv, maliyeti düşük, komplikasyon riski daha az olan etkin bir tanı aracıdır (29).

Malignite için yüksek riskli ultrasonografik bulguları; mikro/makro kalsifikasyon, solid ve/veya solid komponenti bulunan > 1 cm tiroid nodülünde, belirgin hipoeojenite, spiküle /mikrolobule kontur, antero-posterior çapın transvers çaptan büyük olması, ekstratiroidal uzanım mevcut ise yapılır (30, 31).

Tamamı kistik ve /veya kuyruklu yıldız artefaktı bulunan ekojenik kolloid nodüller benign olma ihtimali çok yüksektir. Genellikle TİAB yapılmaması gerekmektedir. Ekstratiroidal uzanımı olmayan, mikrokalsifikasyon olmayan, anterior-posterior çapı transvers çaptan uzun olmayan düzgün sınırlı hipoeoik solid nodüllerin malignite riski %10-20 oranında olup orta risk sınıfındadır (12).

Ultrasonografik olarak nodül tanımlamada çeşitli kılavuzlar yayınlanmış olup Amerikan Radyoloji Birliği'nin (ACR) yayınlandığı Thyroid İmaging, Reporting and Data System (TIRADS) ultrasonografi paternlerini puanlayan bir sistemdir. Gereksiz biyopsi sayısını azaltmada diğerlerinden daha başarılıdır. Her bir USG paterninin puanlandığı bu kılavuzda TIRADS 4 ve 5 lezyonlarda mutlaka TİAB yapılır (32-34).

Tiroid nodülü örnekleme kriterleri dikkate alınmaksızın; ailede tiroid kanseri öyküsü olan kişilerde tiroid kanserinden sorumlu genetik testlerin pozitif olması durumunda hastalarda şüpheli nodül saptandığında biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Bu kişilerde tiroid kanseri görülme sıklığı 4-10 kat artmıştır (35, 36).

Tiroid glandında ani, hızlı büyüme olan ve klinik olarak anaplastik karsinom, lenfoma veya tiroide başka yerden metastaz düşünülen durumlarda tiroid nodül biyopsisi yapılır. Bu gibi lezyonlarda mümkünse tru-cut biyopsi tercih edilir (12).

Düşük orta riskli bulgulara sahip bir nodülde kistik içeriğin kaybolması, nodül hacminde %50 den fazla artış veya iki boyutta %20'den fazla boyut artışı olması yeniden biyopsi endikasyonudur (12). TİAB yapılması için birçok faktör mevcut olup her hasta için spesifik faktörler ayrıca değerlendirilmelidir (37, 38).

Tiroid nodüllerinden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) örneklerinin sitolojik değerlendirmesi için Bethesda klasifikasyon sistemi kullanılır.

Tablo 3. Bethesda klasifikasyonu

Bethesda kategori	Sitopatoloji	Malignite riski Kanser = NIFTP Kanser # NIFTP	Değerlendirme
1	Tanısal değil	%5-10 %5-10	TİİAB tekrarlar
2	Benign	%0-3 %0-3	Klinik ve US takip
3	Önemi bilinmeyen atipi veya Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon	%6-18 %10-30	TİİAB tekrarı, moleküler test veya tanısal lobektomi
4	Foliküler neoplazi veya Foliküler Neoplazi Şüphesi	% 10-40 % 25-40	Moleküler test veya Tanısal lobektomi
5	Malignite Şüphesi	% 45-60 % 50-75	Total tiroidektomi veya Lobektomi
6	Malign	%94-96 %97-99	Total tiroidektomi veya lobektomi

NIFTP: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features, Bethesda 2017 e göre adapte edilmiştir.

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Mayıs 2023.

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Tanım olarak kronik böbrek hastalığı (KBH); GFR düzeyinin azalmasından bağımsız, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFR' nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73m²'den düşük olmasıdır. Başka bir deyişle altta yatan birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile seyreden patofizyolojik bir durumdur (39).

GFR' nin azalması dışında yapısal ve fonksiyonel anormalliklerle tanımlanmış böbrek hasarının kriterleri arasında idrar sediment anormallikleri, albüminüri, histolojik olarak saptanmış anormallikler, tübüler bozukluklara bağlı olabilen anormallikler, görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler ve böbrek nakli hikayesi yer alır (40). SDBY' nin nedenleri arasında diyabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı gittikçe artmaktadır. Önceleri en önemli KBH nedeni glomerulonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler DM ve HT' dur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (41).

2.4.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati)

Diyabetik nefropati, önemli mortalite ve morbidite sebebi olup diabetes mellitusun uzun dönem komplikasyonlarından biridir.

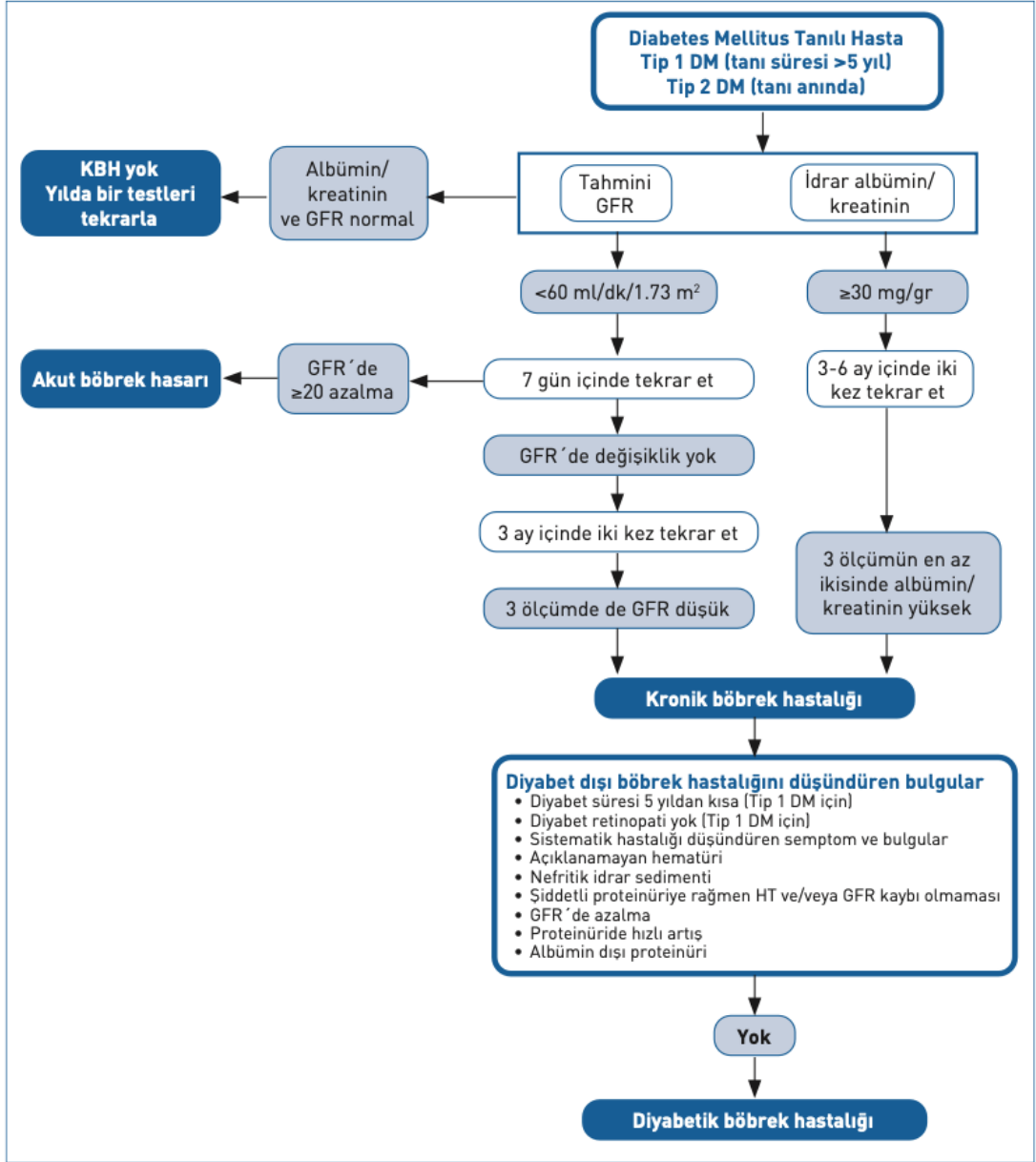
Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilir. Nefropati değerlendirilmesi için albüminüri ve serum kreatinin ölçümü ve GFR değerlerinin hesaplanması gerekir.

Günümüzde genellikle GFR ölçümü için CKD-EPI formülü tercih edilmektedir. Serum kreatinin ve GFR ölçümü tanı anında ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer GFR <60 ml/dk/1.73 m² ise akut böbrek hasarını dışlamak için 1 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan ölçümde fark saptanmadıysa KBH tanısı için en az 3 ay içinde 2 ölçüm yapılmalıdır.

Albüminüri taraması için sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Günümüzde albüminüri, makroalbüminüri ve mikroalbüminüri şeklinde kategorize edilmemektedir. İdrarda albümin/kreatinin oranının <30 mg/g olması normal, > 30 mg/g olması yüksek albüminüri atılımı olarak tanımlanır. Eğer 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albümin/kreatinin oranının en az 2 tanesinde anormal olması durumunda albüminüri tanısını koydurur.

Diyabetik böbrek hastalığı, klinik olarak ölçümlerin zamanlamasında en az 3 aylık bir farkla iki ölçümde gösterilen kalıcı albüminüri ve/veya azalmış böbrek fonksiyonunun varlığı ile karakterize edilir.

Diyabetik böbrek hastalığı erken evrelerde asemptomatiktir ve erken tanı için rutin tarama gereklidir. Örneğin 2022 Amerikan Diyabet Birliği Diyabette Tıbbi Bakım Standartları ve 2022 Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Klinik Uygulama Kılavuzları, diyabetik hastaların GFR ve idrar spot idrar protein/kreatinin oranı kontrol ederek böbrek hastalığı için rutin yıllık taramasını önermektedir (7).



Şekil 2. Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması

(DM: Diabetes mellitus, eGFR: Tamini Glomeruler Filtrasyon hızı, KBH: Kornik Böbrek hastalığı, HT: Hipertansiyon)

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2023 May2023, ENKARNE uzlaşlı raporu 2021

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥90			
	E2	Hafif azalmış	60-89			
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	E5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (başka nedeni böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk
Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150

Şekil 3. GFR ve albüminüri kategorisine göre KBH prognozu (KDIGO 2012)

2012 yılında Böbrek Hastalığı: Improving Global Outcomes (KDIGO), kronik böbrek bir sınıflandırmasını, yani GFR ve albüminüri kombinasyonundan oluşan "risk kategorilerini" ele almış ve bu sınıflandırma klinik uygulamada Kronik Böbrek Hastalığını sınıflandırmak için yaygın olarak uygulanmıştır (40, 42). Bu sınıflandırma 2020 yılında KDIGO Diyabet Çalışma Grubu tarafından bir kez daha vurgulanmıştır (7).

2.4.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Tiroid İlişkisi

Tiroid bezi ve böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki uzun süre önce saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığında tiroid hormon metabolizması ve tiroid yapısal olarak etkilenmekte olup sonuçları diffüz guatr, tek tiroid nodülü ve multinodüler guatr olarak görülür (43).

KBH hastalarında malign ve benign nodül sıklığı normal popülasyona göre anlamlı artış görülmüştür (44). KBH' li hastalarda normal popülasyona göre tiroid volümü daha yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı kişilerde ortalama tiroid hacmi 17 ml (10-22 ml) iken üremik hastalarda 24 ml (8-43 ml) bulunmuştur (41,42). Çalışmalarda yüksek rezolüsyonlu USG ile % 13-40 arasında nodül sıklığı bildirilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde tiroid nodül

sıklığı ise %3-7 oranında bildirilmiştir ve adolesan dönemden itibaren yaşla birlikte artış gösterdiği bulunmuştur (45, 46).

Kronik böbrek hastalığında; serbest dolaşan tiroid hormonlarında düşüş, tiroid hormonlarının periferik metabolizmasında değişme, taşıyıcı proteinlere bağlanmada azalma, tiroid bezinde iyot bağlanmasıdır. KBH' de TSH, sT4, tT4 düzeyleri normal iken total T3 ve sT3 düzeyleri düşük saptanmıştır. Ayrıca sT3 seviyelerinde azalma iki faktörün seviyesinde azalmaya bağlanmıştır. Bu faktörler serum tiroid bağlayan globulin (TBG) ve periferde T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan 5'deiyodinaz enzim aktivitesi olarak bulunmuştur. Serbest T3 düzeyinin düşük olması protein yıkımının azalmasını sağlar. Serum T3 düzeylerinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin yüksek olmamasının nedeni KBH' de tiroid-hipofiz aksı feedback metabolizmasının bozuk olduğu düşünülmektedir (47, 48).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış olup 14.03.2019 tarihi ile 12.09.2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastaların verileri geçmişe yönelik olarak incelendi. Veriler Ankara Bilkent Şehir Hastanesi bilişim sistemi üzerinden elde edildi.

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinik başvurusunda $GFR < 60$ ml/dk/1.75 m² saptanan ve çeşitli nedenlerle tiroid USG yapılan 3012 hastanın verileri tarandı. Diyabetik böbrek hastalığı saptanan 277 kişi çalışmaya alındı.

Hastaların demografik özellikleri, ilaç tedavileri, laboratuvar verileri, ultrasonografi, TİAB ve patoloji verileri kaydedildi. Bu verilerden hastaların tiroid ultrasonografi nodül patenleri ayrıntı olarak kaydedildi.

DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

18 yaş ve üzerinde olup Diyabetik Böbrek Hastalığı saptanan ve herhangi bir sebeple tiroid ultrasonografi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma Kriterleri ise;

- Tip 2 Diabetes mellitus tanılı $GFR > 60$ ml/dk/1.75 m² saptanan hastalar
- $GFR < 60$ ml/dk/1.75 M² ya da proteinüri saptanan ancak akut böbrek hasarı olarak değerlendirilen hastalar
- $GFR < 60$ ml/dk/1.75 m² ya da proteinüri saptanan ancak eşlik eden yeni gelişen enfeksiyon durumu, malignite, üriner sistem hastalıkları (post-renal hastalık), ileri düzeyde kalp yetmezliği, multiorgan yetmezliği, akut ya da kronik karaciğer parankim hastalığına sahip olan hastalar
- $GFR < 60$ ml /dk/1.75 m² ya da proteinüri saptanan ancak eşlik eden primer renal hastalık (glomerülonefritler, parsiyel nefrektomi), renal transplantasyon yapılan hastalar

- GFR <60 ml /dk/1.75 m² ya da proteinüri saptanan ancak daha önce geçirilmiş total tiroidektomi öyküsü olan hastalar
- GFR <60 ml /dk/1.75 m² ya da proteinüri saptanan ancak ileri derecede kalp yetmezliği saptanan hastalar
- GFR <60 ml /dk/1.75 m² ya da proteinüri saptanan ancak radyoaktif iyot tedavisi alan hastalar

Tez için yapılan etik kurul başvurusu Ankara Bilkent Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından 06.09.2023 tarihinde onaylandı. Tez konusu için Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (TUEK) başvurusu 12.02.2024 tarihinde onaylandı.

3.3. ÇALIŞMA SONLANIM NOKTALARI

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası Diyabetik böbrek hastalığı saptanan hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki tiroid fonksiyon testleri ve tiroid nodül özellikleri arasında farkı saptamaktır.

İkincil sonlanım hasta grubu arasındaki GFR ve proteinüri düzeyinin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid nodül özellikleri üzerine etkisini saptamaktır

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışma ile ilgili olarak araştırmacıların herhangi bir maddi-manevi çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlendi. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (SS) veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U kullanıldı. Sonlanım noktalarını diğer faktörlerden bağımsız olarak etkileyen faktörleri saptamak için binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Bir yıllık

mortaliteyi öngören laboratuvar değerlerinin kesim noktalarını, sensitivitelerini ve spesifisitetlerini hesaplamak için Youden indeksi kullanılarak Receiver Operating Characteristic analizi yapıldı. P değerinin 0.05 ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 518 kişinin ortanca (25p-75p) yaşı 67.0 (61.0-73.0) iken %61,6'sı (n=319) 65 yaş ve üstüydü. Kadın cinsiyette kişi sayısı 383'tü (%73,9). İncelenen grupta %53,5' u (n=277) hasta grubunda yer almaktaydı. Ortanca (25p-75p) serum kreatinin 1.10 (mg/dL) (0.62-1.43) iken GFR'si 60 ml/dk/1.73 m² ve üstünde olan kişi sayısı 246 (%47,5), 45-59 ml/dk/1.73 m² arasında olan kişi sayısı 105 (%20,3), 30-44 ml/dk/1.73 m² arasında olan kişi sayısı 119 ml/dk/1.73 m² (%23,0), 15-29 ml/dk/1.73 m² arasında olan kişi sayısı 31 (%6.0) ve 15 ml/dk/1.73 m² 'ten küçük veya hemodiyalize giren kişi sayısı 17 (%3,3) idi. Ortanca (25p-75p) spot idrar albümin/kreatinin 60.5 (9.2-338.0) iken mikroalbumiürisi olan hasta sayısı 70 (%29,9), makroalbumiürisi olan hasta sayısı 65' ti (%27,8).

Tablo 4. İncelenen grubun demografik ve bazı laboratuvar özellikleri (N=518)

	N (%)
Yaş ^a (yıl)	67.0 (61.0-73.0)
Cinsiyet (kadın)	383 (73.9)
Cinsiyet (erkek)	135(20.1)
≥65	319 (61.6)
Katılımcı Grubu	
Kontrol	241 (46.5)
Hasta	277 (53.5)
Laboratuvar	
Kreatinin ^a (mg/dL)	1.10 (0.62-1.43)
GFR ^a (ml/dk/1,73 m ²)	56.5 (40.0-98.0)
≥60	246 (47.5)
45-59	105 (20.3)
30-44	119 (23.0)
15-29	31 (6.0)
<15 ve/veya hemodiyaliz	17 (3.3)
Spot idrar Alb/kre ^a (n=234)	60.5 (9.2-338.0)
Normal	99 (42.3)
Mikroalbuminüri	70 (29.9)

Tablo 4. (Devamı) İncelenen grubun demografik ve bazı laboratuvar özellikleri (N=518)

	N (%)
Makroalbuminüri	65 (27.8)
HbA1c ^a (%) (n=274)	7.4 (6.4-8.5)
Trigliserid ^a (mg/dl) (n=513)	139.0 (97.0-195.0)
HDL ^a (mg/dl) (n=515)	47.0 (39.0-58.0)
LDL ^a (mg/dl) (n=514)	107.0 (86.0-131.0)
Total Kolesterol ^a (mg/dl) (n=514)	189.0 (161.0-218.0)

^aortanca (25-75 persentil), GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Alb: Albumin, Kre: Kreatinin, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 5. İncelenen grubun yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<65 (n=199, %38.4)	≥65 (n=319, %61.6)	p
Cinsiyet (kadın)	129 (64.8)	254 (79.6)	<0.001
Hasta Grubu	92 (46.2)	185 (58.0)	0.009
Kreatinin ^a (mg/dL)	1.08 (0.63-1.43)	1.11 (0.62-1.43)	0.73
GFR ^a (ml/dk/1,73 m ²)	62.0 (42.0-102.0)	53.0 (39.0-95.0)	<0.001
			0.16
≥60	108 (54.3)	138 (43.3)	
45-59	36 (18.1)	69 (21.6)	
30-44	38 (19.1)	81 (25.4)	
15-29	10 (5.0)	21 (6.6)	
<15 ve/veya Hemodiyaliz	7 (3.5)	10 (3.1)	
			0.09
TSH ^a (mU/L)	1.60 (0.67-2.94)	1.76 (0.83-2.73)	0.56
Serbest T ₄ ^a (ng/dl)	1.20 (1.07-1.36)	1.17 (1.06-1.31)	0.12
Serbest T ₃ ^a (ng/dl) (n=508)	3.21 (2.91-3.53)	3.00 (2.65-3.30)	<0.001
Anti-TPO (≥60) (n=439)	64 (37.0)	79 (29.7)	0.11
Anti-Tg (≥4.5) (n=422)	95 (55.2)	141 (56.4)	0.81
Spot İdrar Alb/kre ^a (n=234)	102.0 (12.6-480.0)	48.0 (7.7-299.0)	0.10

Tablo 5. (Devamı) İncelenen grubun yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<65 (n=199, %38.4)	≥65 (n=319, %61.6)	p
Normal	29 (37.7)	70 (44.6)	
Mikroalbuminüri	22 (28.6)	48 (30.6)	
Makroalbuminüri	26 (33.8)	39 (24.8)	
Kalsitonin (pg/mL) (≥5.0) (n=264)	14 (13.7)	14 (8.6)	0.19
HbA1c ^a (%) (n=274)	7.3 (6.3-8.3)	7.4 (6.4-8.5)	0.59
Trigliserid ^a (mg/dl) (n=513)	157.0 (107.0-205.0)	132.0 (95.0-189.0)	0.02
HDL ^a (mg/dl) (n=515)	44.0 (38.0-54.0)	49.0 (40.0-61.0)	<0.001
LDL ^a (mg/dl) (n=514)	107.0 (85.0-129.0)	107.0 (88.0-133.0)	0.59
Total Kolesterol ^a (n=514)	187.5 (160.0-213.0)	190.0 (162.0-220.0)	0.45
Hipotiroidi	70 (35.2)	126 (39.5)	0.32
Subklinik Hipotiroidi	3 (1.5)	3 (0.9)	0.68
Hipotiroidi+ Subklinik Hipotiroidi	73 (36.7)	129 (40.4)	0.39
Hipertiroidi	24 (12.1)	40 (12.5)	0.87
Subklinik Hipertiroidi	7 (3.5)	19 (6.0)	0.22
Hipertiroidi+ Subklinik Hipertiroidi	31 (15.6)	59 (18.5)	0.39
Levotiroksin Kullanımı	73 (36.7)	121 (37.9)	0.78
ACEI/ARB Kullanımı	74 (37.2)	162 (50.8)	0.003
Antitiroid İlaç Kullanımı	21 (10.6)	36 (11.3)	0.80
Total Nodül Sayısı ^a (n=489)	2.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.004
Var	137 (71.4)	242 (81.5)	0.009
Sağ Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=489)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.03
Var	129 (67.2)	218 (73.4)	0.14
Sol Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=489)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.001
Var	104 (54.2)	206 (69.4)	0.001
İsthmustaki Nodül Sayısı ^b (n=487)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-7.0)	0.64
Var	33 (17.4)	56 (18.9)	0.68
İsthmus Ölçümü ^a (n=487)	4.0 (2.9-5.3)	3.6 (2.6-5.3)	0.18
Makrokalsifiye Nodül ^b (n=484)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.08
Var	29 (15.3)	62 (21.0)	0.12
İzoekojen Nodül ^a (n=486)	1.0 (0.0-3.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.002
Var	113 (59.5)	214 (72.3)	0.003
Hipoekojen Nodül ^a (n=485)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.20
Var	90 (47.4)	152 (51.5)	0.37
Belirgin Hipoekojen Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-5.0)	0.37
Var	32 (16.8)	60 (20.3)	0.34
Düzensiz Sınırlı Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-10.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.90
Var	11 (5.8)	18 (6.1)	0.89
Mikrokalsifikasyon ^b (n=486)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.54
Var	8 (4.2)	16 (5.4)	0.55

Tablo 5. (Devamı) İncelenen grubun yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<65 (n=199, %38.4)	≥65 (n=319, %61.6)	p
Kanlanma ^b (n=483)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-9.0)	0.13
Var	5 (2.6)	16 (5.4)	0.14
Uzunluk>Genişlik ^b (n=482)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.002
Var	23 (12.2)	69 (23.5)	0.002
Maksimum Nodül Hacmi ^a (n=377)	482.4 (110.4-1636.9)	509.5 (137.8-2361.5)	0.27
Büyük Oranada Kistik Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-5.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.53
Var	26 (13.8)	35 (11.8)	0.53
Süngerimsi Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.05
Var	11 (5.8)	7 (2.4)	0.05
Mikst Kistik ve Solid Nodül ^a (n=484)	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.02
Var	92 (48.9)	177 (59.8)	0.02
Büyük Oranda Solid Nodül ^a (n=484)	0.0 (0.0-1.5)	1.0 (0.0-2.0)	0.004
Var	84 (44.7)	173 (58.4)	0.003
Sağ Lob Hacmi ^a (n=484)	7066.7 (4675.1-12103.5)	6704.8 (3854.2-10743.5)	0.17
Sol Lob Hacmi ^a (n=485)	5931.9 (3948.6-9735.7)	6203.1 (3218.2-10883.5)	0.73
Total Tiroid Hacmi ^a (n=484)	13915.5 (9212.3-21588.6)	13316.6 (7523.2-20875.0)	0.51

^aortanca (25-75 persentil), ^bortanca (25-75 persentil) (minimum-maksimum), GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimulan hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, Tg: Tiroglobulin, Alb: Albumin, Kre: Kreatinin, Hba1c: Glikolize hemogloblin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Katılımcılar yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında geriatrik yaş grubundaki katılımcılarda kadın cinsiyet oranı (p<0.001), HDL (p<0.001), ACEI/ARB kullanım oranı (p=0.003), total nodül sayısı (p=0.004), herhangi bir nodül varlığı oranı (p=0.009), sağ lobdaki nodül sayısı (p=0.03), sol lobdaki nodül sayısı (p=0.001), sol lobda nodül varlığı oranı (p=0.001), izoekojen nodül sayısı (p=0.002), izoekojen nodül varlığı oranı (p=0.003), uzunluğu genişliğinden büyük olan nodül sayısı (p=0.002), uzunluğu genişliğinden büyük olan nodül varlığı oranı (p=0.002), mikst kistik ve solid nodül sayısı (p=0.02), mikst kistik ve solid nodül varlığı oranı (p=0.02), büyük oranda solid nodül sayısı (p=0.004) ve büyük oranda solid nodül varlığı oranı (p=0.003) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken GFR (p<0.001), serbest T3

($p < 0.001$) ve trigliserid ($p = 0.02$) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo 5).

Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=241, %46.5)	Hasta (n=277, %53.5)	p
Yaş ^a (yıl)	66.0 (60.0-71.0)	69.0 (62.0-73.0)	0.001
≥ 65	134 (55.6)	185 (66.8)	0.009
Cinsiyet (kadın)	194 (80.5)	189 (68.2)	0.002
Laboratuvar			
Kreatinin ^a (mg/dL)	0.61 (0.53-0.69)	1.40 (1.21-1.66)	<0.001
GFR ^a (ml/dk/1,73 m ²)	98.0 (91.0-103.0)	41.0 (34.0-48.0)	<0.001
			<0.001
≥ 60	241 ^x (100.0)	5 ^y (1.8)	
45-59	- ^x	105 ^y (37.9)	
30-44	- ^x	119 ^y (43.0)	
15-29	- ^x	31 ^y (11.2)	
<15 ve/veya Hemodiyaliz	- ^x	17 ^y (6.1)	
			<0.001
TSH ^a (mU/L)	1.63 (0.78-2.74)	1.79 (0.76-2.88)	0.16
Serbest T4 ^a (ng/dl)	1.15 (1.06-1.29)	1.22 (1.07-1.37)	0.009
Serbest T3 ^a (ng/dl) (n=508)	3.27 (2.97-3.55)	2.91 (2.55-3.20)	<0.001
Anti-TPO (IU/mL) (≥60) (n=439)	87 (38.5)	56 (26.3)	0.006
Anti-Tg (IU/mL) (≥4.5) (n=422)	154 (69.7)	82 (40.8)	<0.001
Spot idrar Alb/kre ^a (n=234)	-	60.5 (9.2-338.0)	-
			-
Normal	-	99 (42.3)	
Mikroalbuminüri	-	70 (29.9)	
Makroalbuminüri	-	65 (27.8)	
Kalsitonin (pg/mL) (≥5.0) (n=264)	8 (5.4)	20 (17.4)	0.002
Hba1c ^a (%) (n=274)	-	7.4 (6.4-8.5)	-
Trigliserid ^a (mg/dl) (n=513)	116.0 (80.0-163.5)	160.0 (120.5-222.0)	<0.001
HDL ^a (mg/dl) (n=515)	53.0 (45.0-62.5)	43.0 (37.0-51.5)	<0.001
LDL ^a (mg/dl) (n=514)	116.0 (94.5-136.0)	101.5 (83.0-123.0)	<0.001
Total Kolesterol ^a (mg/dl) (n=514)	197.0 (169.0-220.0)	181.0 (153.0-212.0)	0.001
Hipotiroidi	73 (30.3)	123 (44.4)	0.001
Subklinik Hipotiroidi	4 (1.7)	2 (0.7)	0.42
Hipotioridi+Subklinik Hipotiroidi	77 (32.0)	125 (45.1)	0.002
Hipertiroidi	42 (17.4)	22 (7.9)	0.001
Subklinik Hipertiroidi	14 (5.8)	12 (4.3)	0.44
Hipertiroidi+Subklinik Hipertiroidi	56 (23.2)	34 (12.3)	0.001
Levotiroksin Kullanımı	72 (29.9)	122 (44.0)	0.001
ACEI/ARB Kullanımı	59 (24.5)	177 (63.9)	<0.001

Tablo 6. (Devamı) Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=241, %46.5)	Hasta (n=277, %53.5)	p
Antitiroid ilaç	37 (15.4)	20 (7.2)	0.003
Total Nodül Sayısı ^a (n=489)	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.67
Var	191 (79.3)	188 (75.8)	0.36
Sağ Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=489)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.40
Var	173 (71.8)	174 (70.2)	0.69
Sol Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=489)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.52
Var	159 (66.0)	151 (60.9)	0.24
İsthmustaki Nodül Sayısı ^b (n=487)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-7.0)	0.17
Var	38 (15.8)	51 (20.7)	0.16
İsthmus Ölçümü ^a (n=487)	3.5 (2.5-4.9)	3.9 (2.9-5.7)	0.04
Makrokalsifiye Nodül ^b (n=484)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.90
Var	44 (18.3)	47 (19.3)	0.79
İzoekojen Nodül ^a (n=486)	2.0 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.90
Var	163 (67.6)	164 (66.9)	0.87
Hipoekojen Nodül ^a (n=485)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.06
Var	130 (53.9)	112 (45.9)	0.08
Belirgin Hipoekojen Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-5.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.08
Var	38 (15.8)	54 (22.1)	0.07
Düzensiz Sınırlı Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-10.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.04
Var	20 (8.3)	9 (3.7)	0.03
Mikrokalsifikasyon ^b (n=486)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.20
Var	15 (6.2)	9 (3.7)	0.19
Kanlanma ^b (n=483)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-9.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.25
Var	13 (5.4)	8 (3.3)	0.26
Uzunluk>Genişlik ^b (n=482)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.11
Var	53 (22.0)	39 (16.2)	0.11
Maksimum Nodül Hacmi ^a (n=377)	503.7 (119.7-2194.7)	477.9 (134.2-1940.9)	0.75
Büyük Oranada Kistik Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-5.0)	0.74
Var	32 (13.3)	29 (11.9)	0.64
Süngerimsi Nodül ^b (n=485)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.34
Var	7 (2.9)	11 (4.5)	0.35

Tablo 6. (Devamı) Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılması

Mikst Kistik ve Solid Nodül ^a (n=484)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.07
Var	142 (58.9)	127 (52.3)	0.14
Büyük Oranda Solid Nodül ^a (n=484)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.17
Var	136 (56.4)	121 (49.8)	0.14
Sağ Lob Hacmi ^a (n=484)	6704.8 (4430.5-11479.4)	6981.4 (3787.0-11000.0)	0.62
Sol Lob Hacmi ^a (n=485)	5927.4 (3696.5-10036.5)	6329.9 (3589.0-10554.4)	0.82
Total Tiroid Hacmi ^a (n=484)	13198.3 (8666.5-21279.4)	14412.2 (7682.8-21048.4)	0.87
Patoloji (n=201)			0.008
<6	85 (98.8)	103 (89.6)	
6	1 (1.2)	12 (10.4)	

^aortanca (25-75 persentil), ^bortanca (25-75 persentil) (minimum-maksimum), GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimulan hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, Tg: Tiroglobulin, Alb: Albumin, Kre: Kreatinin, Hba1c: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

Kontrol ve hasta grupları tablo 6' da karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunda yaş ($p<0.001$), serum kreatinin ($p<0.001$), serbest T4 ($p=0.009$), kalsitonin yüksek katılımcı oranı ($p=0.002$), trigliserid ($p<0.001$), hipotiroidi ($p=0.001$), levotiroksin kullanımı ($p=0.001$), ACEI/ARB kullanımı ($p<0.001$), isthmus ölçümü ($p=0.04$) ve Bethesda VI patoloji varlığı ($p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken kadın cinsiyet oranı ($p=0.002$), GFR ($p<0.001$), serbest T3 ($p<0.001$), anti-TPO yüksek katılımcı oranı ($p=0.006$), anti-Tg yüksek katılımcı oranı ($p<0.001$), HDL ($p<0.001$), LDL ($p<0.001$), total kolesterol ($p=0.001$), hipertiroidi ($p=0.001$), antitiroid ilaç kullanımı ($p=0.003$), düzensiz sınırlı nodül sayısı ($p=0.04$) ve varlığı ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

Tablo 7. Hasta grubunun albüminüri kategorilerine göre karşılaştırılması

	Normal (N=99, %42,3)	Mikroalbüminüri (N=70, %29,9)	Makroalbüminüri (N=65, %27,8)	p
Yaş ^a (yıl)	69.0 (63.5-73.0)	68.0 (64.0-74.0)	67.0 (59.0-73.0)	0.27
Cinsiyet (kadın)	73 (73.7)	41 (58.6)	39 (60.0)	0.07
Kreatinin ^a (mg/dL)	1.31 ^x (1.15-1.48)	1.42 ^y (1.21-1.51)	1.60 ^z (1.37-2.26)	<0.001
GFR ^a (ml/dk/1,73 m ²)	45.0 ^x (39.0-52.0)	40.5 ^y (37.0-48.0)	36.0 ^z (23.0-44.0)	<0.001
				<0.001
≥60	2 (2.0)	1 (1.4)	2 (3.1)	
45-59	48 ^x (48.5)	23 (32.9)	13 ^y (20.0)	
30-44	45 (45.5)	36 (51.4)	29 (44.6)	
15-29	4 ^x (4.0)	10 (14.3)	12 ^y (18.5)	
<15 ve/veya Hemodiyaliz	- ^x	- ^x	9 ^y (13.8)	
				<0.001
TSH ^a (mU/L)	1.74 (0.71-2.66)	2.05 (0.68-3.28)	1.84 (0.92-3.16)	0.59
Serbest T4 ^a (ng/dl)	1.23 (1.12-1.39)	1.19 (1.06-1.31)	1.23 (1.07-1.36)	0.13
Serbest T3 ^a (ng/dl) (n=227)	2.92 (2.58-3.19)	2.97 (2.63-3.36)	2.74 (2.49-3.14)	0.05
Anti-TPO (≥60) (n=180)	20 (26.7)	12 (21.1)	12 (25.0)	0.75
Anti-Tg (≥4.5) (n=175)	38 (49.4)	19 (34.5)	20 (46.5)	0.22
Kalsitonin (pg/mL) (≥5.0) (n=104)	4 ^x (8.2)	7 ^{x,y} (23.3)	8 ^y (32.0)	0.03
Hipotiroidi+ Subklinik Hipotiroidi	56 ^x (56.6)	31 ^{x,y} (44.3)	21 ^y (32.3)	0.009
Hipertiroidi+ Subklinik Hipertiroidi	7 (7.1)	9 (12.9)	10 (15.4)	0.22
Levotiroksin Kullanımı	53 ^x (53.5)	30 ^{x,y} (42.9)	21 ^y (32.3)	0.03

Tablo 7. (Devamı) Hasta grubunun albüminüri kategorilerine göre karşılaştırılması

	Normal (N=99, %42,3)	Mikroalbüminüri (N=70, %29,9)	Makroalbüminüri (N=65, %27,8)	p
ACEI/ARB Kullanımı	66 (66.7)	50 (71.4)	39 (60.0)	0.37
Antitiroid İlaç	4 (4.0)	6 (8.6)	6 (9.2)	0.33
Total Nodül Sayısı ^a (n=214)	3.0 (1.0-5.0)	2.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.24
Var	66 (75.0)	45 (69.2)	50 (82.0)	0.25
Sağ Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=214)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	0.24
Var	60 (68.2)	40 (61.5)	48 (78.7)	0.11
Sol Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=214)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-3.0)	0.16
Var	49 (55.7)	37 (56.9)	41 (67.2)	0.33
İsthmustaki Nodül Sayısı ^b (n=212)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.5) (0.0-7.0)	0.40
Var	14 (16.1)	15 (23.1)	15 (25.0)	0.36
İsthmus Ölçümü ^a (n=212)	3.80 (2.60-5.45)	3.75 (2.70-5.45)	4.40 (3.40-5.80)	0.18
Makrokalsifiye Nodül ^b (n=210)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.68
Var	17 (19.5)	9 (14.3)	10 (16.7)	0.70
İzoekojen Nodül ^a (n=211)	2.0 (0.0-3.5)	2.0 (0.0-3.5)	1.5 (0.0-4.0)	0.94
Var	59 (67.8)	41 (64.1)	40 (66.7)	0.89
Hipoekojen Nodül ^a (n=210)	0.0 ^x (0.0-1.0)	0.0 ^x (0.0-1.0)	1.0 ^y (0.0-2.0)	0.02
Var	36 (41.9)	25 (39.1)	33 (55.0)	0.16
Belirgin Hipoekojen Nodül ^b (n=210)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 2.0)	0.0 (0.0-1.0) (0.0- 4.0)	0.05
Var	21 (24.4)	8 (12.5)	17 (28.3)	0.08
Düzensiz Sınırlı Nodül ^b (n=210)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 3.0)	0.92
Var	4 (4.7)	3 (4.7)	2 (3.3)	1.0
Mikrokalsifikasyon ^b (n=211)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 1.0)	0.21
Var	4 (4.6)	-	3 (5.0)	0.18
Kanlanma ^b (n=208)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 1.0)	0.30
Var	3 (3.5)	-	1 (1.7)	0.31
Uzunluk>Genişlik ^b (n=207)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0- 3.0)	0.94
Var	15 (17.6)	10 (15.6)	9 (15.5)	0.92
Maksimum Nodül Hacmi ^a (n=160)	379.2 (82.7-1560.7)	693.0 (141.9- 2152.4)	420.1 (117.6- 1138.8)	0.59

Tablo 7. (Devamı) Hasta grubunun albüminüri kategorilerine göre karşılaştırılması

	Normal (N=99, %42,3)	Mikroalbuminüri (N=70, %29,9)	Makroalbuminüri (N=65, %27,8)	p
Büyük Oranada Kistik Nodül ^b (n=210)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-5.0)	0.0 (0.0-5.0) (0.0-4.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.87
Var	12 (13.8)	7 (10.9)	8 (13.6)	0.86
Süngerimsi Nodül ^b (n=210)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.07
Var	-	4 (6.3)	2 (3.4)	0.04
Mikst Kistik ve Solid Nodül ^a (n=210)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.87
Var	45 (51.7)	30 (46.9)	32 (54.2)	0.70
Büyük Oranda Solid Nodül ^a (n=210)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.73
Var	41 (47.1)	26 (40.6)	31 (52.5)	0.41
Sağ Lob Hacmi ^a (n=210)	6544.5 (3142.0-9002.4)	6649.3 (3646.6-11707.7)	7858.4 (4195.7-12195.2)	0.14
Sol Lob Hacmi ^a (n=210)	4892.2 (2814.9-10172.4)	6428.6 (4241.0-9295.8)	7334.9 (4299.0-11750.3)	0.09
Total Tiroid Hacmi ^a (n=210)	12570.5 (6687.1-18996.5)	14874.2 (8411.4-20927.3)	16080.9 (8841.6-25384.3)	0.10
Patoloji (n=94)				0.009
<6	40 ^{x,y} (90.9)	17 ^x (73.9)	27 ^y (100.0)	
6	4 ^{x,y} (9.1)	6 ^x (26.1)	- ^y	

^aortanca (25-75 persentil), ^bortanca (25-75 persentil) (minimum-maksimum), ^{x,y,z}Bonferonni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olanları simgeler, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimulan hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Albuminüri kategorisine göre yapılan karşılaştırmada makroalbuminürisi olan hastalarda diğer iki kategoriye göre serum kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p<0.001$); mikroalbuminürisi olanlarda da albuminürisi olmayanlara göre serum kreatinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Makroalbuminürisi olan grupta albuminürisi olmayan gruba göre kalsitonini yüksek olan katılımcı oranı ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken hipotiroidi ($p=0.02$) ve levotiroksin kullanımı ($p=0.03$) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Hipoejojen nodül sayısı makroalbuminüri olan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$). Bethesda VI'ya sahip hasta sayısı ise mikroalbuminürik grupta makroalbuminürik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.009$) (Tablo 7).

Tablo 8. Hasta grubunun glomerüler filtrasyon hızı kategorilerine göre karşılaştırılması (n=277)

	≥60 (n=5, %1.8)	45-59 (n=105, %37.9)	30-44 (n=119, %43.0)	15-29 (n=31, %11.2)	<15 ve/veyaH D (n=17, %6.1)	P
Yaş ^a (yıl)	78.0 (65.0- 78.0)	69.0 (62.0- 73.0)	68.0 (63.0- 74.0)	69.0 (63.5- 74.5)	65.0 (61.0- 67.0)	0.33
Cinsiyet (kadın)	5 ^{x,y} (100.0)	100 ^y (95.2)	58 ^x (48.7)	14 ^x (45.2)	12 ^x (6.3)	<0.001
Spot idrar albümin/kreatinin (n=234)	88.2 (6.3- 545.0)	19.9 (6.1- 137.0)	63.9 (11.5- 313.0)	280.0 (61.0- 1200.0)	1431.0 (1057.0- 2554.0)	<0.001
						<0.001
Normal	2 ^{x,y} (40.0)	48 ^y (57.1)	45 ^x (40.9)	4 ^x (15.4)	- ^x	
Mikroalbuminüri	1 ^x (20.0)	23 ^x (27.4)	36 ^x (32.7)	10 ^x (38.5)	- ^x	
Makroalbuminüri	2 ^{x,y,z} (40.0)	13 ^z (15.5)	29 ^{y,z} (26.4)	12 ^y (46.2)	9 ^x (100.0)	
TSH ^a (mU/L)	1.74 (1.33- 2.74)	1.76 (0.85- 2.85)	1.82 (0.65- 3.02)	1.80 (0.71- 2.30)	1.74 (1.04- 3.51)	0.92
Serbest T4 ^a (ng/dl)	1.18 (1.08- 1.43)	1.24 (1.11- 1.36)	1.20 (1.07- 1.38)	1.21 (1.06- 1.32)	1.15 (1.06- 1.25)	0.50
Serbest T3 ^a (ng/dl) (n=267)	2.37 (2.12- 2.87)	2.87 (2.60- 3.12)	3.03 (2.63- 3.32)	2.80 (2.58- 3.14)	2.36 (2.14- 2.56)	<0.001
Anti-TPO (≥60) (n=213)	-	17 (21.5)	31 (31.6)	4 (17.4)	4 (44.4)	0.20
Anti-Tg (≥4.5) (n=201)	3 (100.0)	30 (38.5)	35 (41.2)	11 (42.3)	3 (33.3)	0.36
Kalsitonin (pg/mL) (≥5.0) (n=115)	-	2 ^x (3.6)	15 ^y (30.0)	3 ^y (37.5)	- ^{x,y}	0.001
Hipotiroidi+ Subklinik Hipotiroidi	3 ^{x,y} (60.0)	56 ^y (53.3)	49 ^{x,y} (41.2)	7 ^x (22.6)	10 ^{x,y} (58.8)	0.02
Hipertiroidi+ Subklinik Hipertiroidi	-	7 (6.7)	19 (16.0)	6 (19.4)	2 (11.8)	0.13
Levotiroksin Kullanımı	3 (60.0)	53 (50.5)	48 (40.3)	8 (25.8)	10 (58.8)	0.07
ACEI/ARB Kullanımı	4 ^{x,y} (80.0)	74 ^y (70.5)	81 ^y (68.1)	15 ^{x,y} (48.4)	3 ^x (17.6)	<0.001
Antitiroid ilaç	-	7 (6.7)	10 (8.4)	2 (6.5)	1 (5.9)	0.98

Tablo 8. (Devam) Hasta grubunun glomerüler filtrasyon hızı kategorilerine göre karşılaştırılması (n=277)

Total Nodül Sayısı ^a (n=248)	1.0 (0.0-1.0)	3.0 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-4.0)	0.66
Var	3 (60.0)	69 (75.8)	82 (75.2)	24 (80.0)	10 (76.9)	0.90
Sağ Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=248)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-3.0)	2.0 (0.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.69
Var	3 (60.0)	62 (68.1)	77 (70.6)	22 (73.3)	10 (76.9)	0.92
Sol Lobdaki Nodül Sayısı ^a (n=248)	0.0 (0.0-0.0)	1.0 (0.0-2.5)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.67
Var	1 (20.0)	56 (61.5)	63 (57.8)	22 (73.3)	9 (69.2)	0.18
İsthmustaki Nodül Sayısı ^b (n=246)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-7.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.71
Var	-	21 (23.1)	20 (18.5)	7 (24.1)	3 (23.1)	0.79
Makrokalsifiye Nodül ^b (n=244)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-1.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0) (0.0-1.0)	0.24
Var	1 (20.0)	14 (15.7)	18 (16.7)	9 (31.0)	5 (38.5)	0.12
İzoekojen Nodül ^a (n=245)	1.0 (0.0-1.0)	2.0 (0.0-4.0)	1.0 (0.0-4.0)	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.62
Var	3 (60.0)	60 (66.7)	70 (64.8)	22 (75.9)	9 (69.2)	0.84
Hipoekojen Nodül ^a (n=244)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-1.0)	0.5 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.75
Var	1 (20.0)	40 (44.4)	49 (45.4)	14 (50.0)	8 (61.5)	0.57
Belirgin Hipoekojen Nodül ^b (n=244)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.0 (0.0-1.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-1.0) (0.0-1.0)	0.83
Var	1 (20.0)	19 (21.1)	22 (20.4)	8 (28.6)	4 (30.8)	0.77
Düzensiz Sınırlı Nodül ^b (n=244)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	-	-	0.58
Var	-	3 (3.3)	6 (5.6)	-	-	0.72
Mikrokalsifikasyon ^b (n=245)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.62
Var	-	5 (5.6)	2 (1.9)	1 (3.4)	1 (7.7)	0.40
Kanlanma ^b (n=242)	-	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	-	0.95
Var	-	3 (3.4)	4 (3.7)	1 (3.4)	-	1.0
Uzunluk>Genişlik ^b (n=241)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-4.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-2.0)	0.0 (0.0-0.0) (0.0-1.0)	0.69
Var	1 (20.0)	14 (16.1)	16 (15.0)	7 (24.1)	1 (7.7)	0.65
Maksimum Nodül Hacmi ^a (n=186)	245.6 (134.9-1199.0)	494.8 (99.5-1756.6)	407.1 (134.2-1812.3)	616.2 (254.0-1872.8)	771.6 (257.8-2454.9)	0.70

Tablo 8. (Devamı) Hasta grubunun glomerüler filtrasyon hızı kategorilerine göre karşılaştırılması (n=277)

	≥60 (n=5, %1.8)	45-59 (n=105, %37.9)	30-44 (n=119, %43.0)	15-29 (n=31, %11.2)	<15 ve/veyaH D (n=17, %6.1)	P
Sağ Lob Hacmi ^a (n=243)	2101.2 (2101.2- 3800.2)	6162.0 (3285.4- 9842.6)	7763.9 (4426.7- 12964.2)	8093.7 (3970.0- 10094.6)	7017.5 (4275.5- 10298.4)	0.02
Sol Lob Hacmi ^a (n=244)	2471.3 (709.9- 3406.2)	5566.8 (3323.8- 8474.3)	6650.3 (3897.0- 13152.9)	6907.2 (3207.7- 8726.8)	8256.9 (4823.5- 11381.5)	0.02
Total Tiroid Hacmi ^a (n=243)	4572.5 (2303.2- 7206.2)	12821.8 (6998.0- 19340.1)	15298.0 (9933.5- 26851.9)	14870.0 (9206.4- 20248.3)	15721.7 (7689.2- 53208.7)	0.01
Patoloji (n=115)						0.89
<6	-	42 (89.4)	41 (87.2)	10 (90.9)	10 (100.0)	
6	-	5 (10.6)	6 (12.8)	1 (9.1)	-	

^aortanca (25-75 persentil), ^bortanca (25-75 persentil) (minimum-maksimum), ^{x,y,z} Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olanları simgeler, TSH: Tiroid stimulan hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, Tg: Tiroglobulin, Alb: Albumin, Kre: Kreatinin, ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Glomerüler filtrasyon hızı kategorilerine göre karşılaştırma sonuçları Tablo 8’ de incelendi. Cinsiyet (p<0.001), spot idrar albümin/kreatinin (p<0.001), serbest T3 (p<0.001), kalsitonin yüksekliği (p=0.001), hipotiroidi (p=0.03), hipotiroidi ile subklinik hipotiroidi (p=0.02) ve ACEI/ARB kullanımı (p<0.001) GFR kategorileri aralarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermektedir. Kategorik değişkenlerin farklılıkları yukarıdaki tabloda (tablo 8) belirtilirken devamlı değişkenlerin analizi alttaki tabloda (tablo 9) incelendi.

Tablo 9. İstatistiksel Olarak Anlamlı Olan Değişkenlerin Alt Gruplarının Analizi

	Albüminüri	Serbest T3	Sol Lob Hacmi	Total Tiroid Hacmi
≥60 vs 30-59	0.87	0.049	0.009	0.005
≥60 vs 15-29	0.18	0.10	0.02	0.007
≥60 vs <15 ve/veya HD	0.01	0.69	0.01	0.01
30-59 vs 15-29	<0.001	0.33	0.82	0.87
30-59 vs <15 ve/veya HD	<0.001	<0.001	0.36	0.51
15-29 vs <15 ve/veya HD	0.01	<0.001	0.28	0.54

Tablo 10. Hasta grubunda albüminüri düzeyi ile bazı devamlı değişkenlerin korelasyon analizi

	Korelasyon Katsayısı*	P
TSH (mU/L)	0.09	0.15
Serbest T4 (ng/dl)	-0.14	0.04
Serbest T3 (ng/dl)	-0.08	0.21
Anti-TPO (IU/mL)	0.04	0.64
Anti-Tg (IU/mL)	-0.03	0.74

*Spearman rho, TSH: Tiroid stimulan hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, Tg: Tiroglobulin

Hasta grubunda yer alan katılımcılarda albüminüri düzeyi ile tiroid ile ilgili bazı devamlı değişkenlerin korelasyon analizi yapıldığında sadece serbest T4'ün albüminüri düzeyi ile negatif yönde zayıf kuvvette korele olduğu görüldü (KK: -0.14, p=0.04) (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Diyabetik nefropati saptanan 277 hasta ile Diabetes mellitus tanısı olmayan 241 kontrol grubunu dahil ettik. Diyabetik nefropatili hastalar ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyon testleri, tiroid nodül özellikleri ve TİAB sonuçları karşılaştırıldı. Diyabetik böbrek hastalığı ile tiroid metabolizması ve hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefleyen araştırmamız, her iki durumun etkileşimlerini ve olası bağlantıları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde sT3 grubu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak saptandı ($p<0.001$). ST3 düzeyi mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve albuminüri olmayan 3 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p= 0.05$).

Çalışmamızda İstatistiksel olarak sT4 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptandı ($p=0.009$). Bununla birlikte hasta grubunda sT4 düzeyi eGFR düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda yer alan olgularda albuminüri düzeyi ile tiroid ile ilgili bazı devamlı değişkenlerin korelasyon analizi yapıldığında sadece sT4'ün albuminüri düzeyi ile negatif yönde zayıf kuvvette korele olduğu görüldü (KK: -0.14, $p=0.04$). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında TSH düzeyi arasında farklılık saptanmadı ($p=0.16$).

Diyabetik nefropatili hastalarda kontrol grubuna göre hipotiroidi ile beraber subklinik hipotiroidi oranı ve hipertiroidi ile beraber subklinik hipertirodi oranı yüksek saptandı ($p=0.002$, $p=0.001$). Makroalbuminürisi olan grupta albuminürisi olmayan gruba göre hipotiroidi ($p=0.02$) ve levotiroksin kullanımı ($p=0.03$) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği daha düşük oranda saptandı ($p=0.006$, $p<0.001$).

İran'da 2017 yılında yapılan çalışmada diyabetik nefropatili saptanan 100 hasta ve saptanmayan 100 Diabetes mellitus tanılı hasta karşılaştırıldığında; sT3 ve sT4 düzeyleri anlamlı düşük iken, serum TSH düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (58).

Çalışmamızla uyumlu olarak, 2018 yılında Çin' de yapılan çalışmada 301 tip 2 diyabetik hastada (99 diyabetik nefropatili, 202 diyabetik nefropati saptanmayan

hasta) tiroid hormonlarını değerlendirilmiştir. Nefropatisi olan hastaların nefropatisi olmayan hastalara göre daha düşük total T3 ve sT3 seviyelerine sahip olduğunu, ancak nefropatisi olan hastalarda TSH seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca sT4 düzeyinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (59).

Çalışmamızın aksine 2020 KDIGO alışma grubu önerileriyle üriner albümin atılım oranı ve GFR kombinasyonu ile diyabetik nefropatili 2832 hasta risk gruplarına göre ayrılmıştır. Çalışmada KBH evresi arttıķa (diyabetik nefropati risk grubu attıkķa) sT3 düzeyinde düşüş saptanmıştır. Serum sT4 ve TSH düzeyleri tüm diyabetik böbrek hastalığı tüm evreleri için risk tahminlerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (53). Benzer çalışmalarda hasta grubunda saptanan sT3 düzeyi ile GFR arasındaki negatif korelasyon saptanmıştır (49, 50).

Genel olarak sT3 seviyelerinde azalmanın birkaç sebebi olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler serum tiroid bağlayan globulin (TBG) ve periferde T4'n T3'e dönüşümünü sağlayan 5' deiyodinaz enzim aktivitesi olarak bulunmuştur. Serbest T3 düzeyinin düşük olması protein yıkımının azalmasını sağlar. Serum T3 düzeylerinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin yüksek olmamasının nedeni; KBH' de tiroid-hipofiz aksı feedback metabolizmasının bozukluğu olduğu düşünülmektedir (47, 48).

Böbrek glomerüler filtrasyon ile vücuttaki iyodun uzaklaştırılması tiroid hormon metabolizmasında etkin rol oynar (51). Böbrek hastalığı olanlarda iyot atılım bozukluğu ile Wolff- Chaikoff etkisi ile hipotiroidizmi tetikleyebilir (52). Ayrıca tiroksin tiroksin bağlayıcı proteine sıkıca bağlanabilir ve idrarla atılabilir (53). Çalışmamızın aksine kronik böbrek hastalığında normal ya da azalmış T4 düzeyi beklenmektedir. Serum taşıyıcı proteinlere bağlanma T4 inhibitörleri ve TBG, albümin ve prealbümin idrar kaybı, T4 seviyesi düşüklüğünü açıklamaktadır (54-56).

KBH olan hastalar ile KBH olmayan hastalar karşılaştırıldığında sT4 düzeyi normal ya da azalmış saptanmıştır. Bununla birlikte incelenen hasta grubuna tiroid hastalığı ve tiroid antikor pozitifliği saptanmayan hastalar seçilmiştir. Bizim alışmamızda hasta grubunda olguların %39' unda hipotiroidi, %38,4' nde hipertroidi, %26' sında subklinik hipertroidi tanıları bulunmaktaydı. Tüm olguların

%37,5'i levotiroksin kullanmaktaydı. İlaç kullanımı ve tiroid hastalıklarının bu uyumsuzluğu açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında TSH seviyesi genellikle normal ya da yüksek saptanmıştır (51). Yüksek bazal TSH sebebi olarak TRH' ye bozulmuş TSH yanıtı, bozulmuş TSH' nin diüurnal ritmi, değişmiş TSH glikolizasyonu ve bozulmuş TSH ve TRH klirens oranları gösterilebilir (57). İki grup arasında TSH düzeyinde anlamlı olarak farklılık saptanmaması ilaç kullanımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür taramalarında hipotiroidi prevalansının kronik böbrek hastalığında arttığı doğrulanmıştır. İran' da 2016 yılında yapılan çalışmada; İranlı diyabetik nefropatili hastalarda subklinik hipotiroidi prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, subklinik hipotiroidinin İranlı hastalarda diyabetik nefropati için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (60).

Olgular yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında geriatric yaş grubundaki olgularda ; total nodül sayısı (p=0.004), herhangi bir nodül varlığı oranı (p=0.009), izoekojen nodül sayısı (p=0.002), izoekojen nodül varlığı oranı (p=0.003), uzunluğu genişliğinden büyük olan nodül sayısı (p=0.002), uzunluğu genişliğinden büyük olan nodül varlığı oranı (p=0.002), mikst kistik ve solid nodül sayısı (p=0.02), mikst kistik ve solid nodül varlığı oranı (p=0.02), büyük oranda solid nodül sayısı (p=0.004) ve büyük oranda solid nodül varlığı oranı (p=0.003) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken GFR (p<0.001) ve sT3 (p<0.001) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu.

Çin' de yapılan 1714 kişilik çalışmada; özellikle yaşlılarda, tiroid nodüllerinin prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur. Yaşla birlikte tiroid nodülü insidansı artmış, özellikle çoklu nodül veya daha büyük nodül bulunması daha yaygın saptanmıştır. Solid nodül, en sık karşılaşılan bulgu olarak öne çıkmıştır (61). Ayrıca 6391 hastayı yaş gruplarına göre inceleyen bir çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak anlamlı tiroid nodüllerinin prevalansının arttığı ancak bu nodüllerin malign olma riskinin azaldığı bulunmuştur. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde tiroid kanseri tespit edildiğinde, daha yüksek riskli bir histolojik fenotipin daha olası olduğu belirlenmiştir (62).

Bu çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında total nodül sayısı ($p=0.67$), total tiroid volümü ($p=0.87$) arasında anlamlı farklılık saptanmazken, hasta grubunda GFR ile total tiroid hacmi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.01$). Diyabetik böbrek yetmezliği gözetmeksizin son dönem böbrek yetmezliği hastalarının incelendiği çalışmada; ultrasonografi ile belirlenen ortalama tiroid hacmi açısından her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarda daha fazla hipoeoik nodül saptanmış olup (%24.1' e karşı %7.9, $p=0.056$), sT4 ve sT3 düzeyleri hasta grubunda daha düşük olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada hastalarda subklinik hipotiroidizm daha yaygın olarak bulunmuştur. (%21.82' ye karşın %7.14, $p=0.04$). Antitiroid antikörlerinin titreleri her iki grupta da benzer saptanmış olup SDBY daha yüksek subklinik hipotiroidizm prevalansı ve daha düşük sT3 ve sT4 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (63).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında total nodül sayısı, hipoeoijen, hiperekoijen, izoeoijen nodül sayısı ve nodül natürü açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda düzensiz sınırlı nodül sayısı ($p=0.04$) ve nodül varlığı ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Hipoeoik nodül sayısı makroalbuminüri olan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$). Makroalbuminürik grupta belirgin hipoeoijen varlığı yüksek olarak saptandı ($p=0.005$).

Bethesda VI sınıflandırmasına giren hasta sayısı albuminürik grupta albuminüri saptanmayan gruba göre daha fazlaydı. Tüm olguların TİAB sonuçları incelendiğinde Bethesda VI kategorisinde patoloji sonucu hasta grubunda yoğunlukta idi ($p=0.008$). Yapılan bazı çalışmalarda da hemodiyaliz alan SDBY hastalarında tiroid kanseri prevalansı daha yüksek bulunurken, tiroid kanseri oluşumu ile diyaliz süresi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (64-67).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda diyabetik böbrek hastalığında kontrol grubuna göre sT3 düzeylerini daha düşük, sT4 düzeyini daha yüksek saptanırken TSH düzeyleri normal aralıkta olup gruplar arasında fark olmadığını saptadık. Serbest T3 düzeyi ile kronik böbrek hastalığı evresi arasında negatif korelasyon saptadık. Diyabetik böbrek hastalığı olan grupta hipotiroidi sıklığı daha fazla iken albüminürik grupta hipotiroidi sıklığı daha düşüktü. Serbest T3 düzeyi ile diyabetik böbrek hastalığı arasında bağlantı olduğu düşünülmekte olup; sT3 düzeyinin böbrek fonksiyonuna etkisini araştırmak açısından ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yapılan bu çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre malignite riski yüksek iken nodül sayısı ve varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte kontrol grubunda düzensiz sınırlı nodül sayısı ise anlamlı olarak yüksek saptandı. Nodüllerde belirgin hipoekojenite varlığı ve hipoekojen nodül sayısı ise makroalbüminürik grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Tiroid volümünde kontrol ve hasta grubunda anlamlı olarak farklılık saptanmazken KBH evresinde artış ile tiroid volümünde artış olduğu bulundu. Her ne kadar kontrol grubunda malignite açısından yüksek riskli tiroid nodül özellikleri daha fazla saptansa da tiroid nodül özelliklerinden bağımsız olarak Bethesda VI sınıflandırmasındaki hastalar KBH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Diyabetik böbrek hastalığında tiroid hiperplazisi ve kronik inflamatuvar sürecin tiroid malignite riskini arttırdığını düşünmekteyiz. Albüminüri saptanan grupta da TİAB sonucu Bethesda VI olarak saptanan hastaların daha fazla olması kronik böbrek hasarının tiroid üzerine negatif etkisini desteklemektedir. Diyabetik böbrek hastalığının nodül özelliklerine etkisi tam olarak aydınlatılamamış olup nodüllerde malignite potansiyelinin arttığı belirgindir. Diyabetik böbrek hastalığı ile takip edilen hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografi görüntülemesi ile tiroid nodüllerinin daha yakın takibi önerilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Retrospektif çalışmalardan kaynaklanabilecek veri kayıpları en aza indirilmiş olsa da hastalara ait verilerin tamamına erişim mümkün olmamıştır, erişilen veri kayıtlarında eksik bilgilerin olması çalışmamızı sınırlandırmıştır.

İkincisi ise incelenen grubun hastanemiz polikliniğine belli bir zaman aralığında başvuran hastalardan seçilmiş olması olgu sayımızın görece azlığını açıklamaktadır. Bu kısıtlılık çalışmanın daha büyük bir olgu sayısı ile yapılması ile daha etkin olabilir.



7. KAYNAKÇA

1. Amy K Mottl MRT, MD, FASN, FACP, FNKFGeorge L Bakris, MD. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis>].
2. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1617458.
3. Cao C, Cui ZL, Miao J, Zhou JX, Wang XN, Jin J. The Correlation between Microalbuminuria and Thyroid Nodules in Type 2 Diabetic Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:2789279.
4. Shin J, Kim M-H, Yoon K-H, Kang M-I, Cha B-Y, Lim D-J. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):98-105.
5. Han Q, Zhang J, Wang Y, Li H, Zhang R, Guo R, et al. Thyroid hormones and diabetic nephropathy: An essential relationship to recognize. *Nephrology*. 2019;24(2):160-9.
6. Cao C, Cui Z-L, Miao J, Zhou J-X, Wang X-N, Jin J. The Correlation between Microalbuminuria and Thyroid Nodules in Type 2 Diabetic Mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2022;2022:2789279.
7. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4s):S1-s115.
8. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016;14(2):83-92.
9. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1554-62.
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
11. Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*. 2019;39(1):3-14.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2023 May2023.
13. Soldin OP, Soldin SJ. Thyroid hormone testing by tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2011;44(1):89-94.
14. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(6):745-62.
15. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006;43(Pt 3):173-83.

16. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res.* 2019;51(5):296-301.
17. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4).
18. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1049665.
19. Führer D, Brix K, Biebermann H. Understanding the Healthy Thyroid State in 2015. *Eur Thyroid J.* 2015;4(Suppl 1):1-8.
20. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet.* 2001;357(9256):619-24.
21. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(6):673-8.
22. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017;123(3):372-81.
23. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2003;67(3):559-66.
24. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):329-49.
25. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist.* 2011;16(1):49-52.
26. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV, Vietor NO. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2853-62.
27. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med.* 2004;23(11):1455-64.
28. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-37.
29. Kim MJ, Kim EK, Park SI, Kim BM, Kwak JY, Kim SJ, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics.* 2008;28(7):1869-86; discussion 87.
30. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):1-14.
31. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.

32. Uner C, Aydin S, Ucan B. Thyroid Image Reporting and Data System Categorization: Effectiveness in Pediatric Thyroid Nodule Assessment. *Ultrasound Q.* 2020;36(1):15-9.
33. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):95-102.
34. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology.* 2018;287(3):893-900.
35. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2017;317(18):1882-7.
36. Galanti MR, Ekblom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer.* 1997;75(3):451-6.
37. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2014;34(2):276-93.
38. Na DG, Baek JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Kim KS, et al. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2017;18(1):217-37.
39. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
40. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
41. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
42. Goldenberg RM, Berall M, Chan CTM, Cherney DZI, Lovshin JA, McFarlane PA, et al. Managing the Course of Kidney Disease in Adults With Type 2 Diabetes: From the Old to the New. *Can J Diabetes.* 2018;42(3):325-34.
43. Bradley SE, Stéphan F, Coelho JB, Réville P. The thyroid and the kidney. *Kidney Int.* 1974;6(5):346-65.
44. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved -editorial. *Am J Nephrol.* 1998;18(2):89-95.
45. Şahin İ, Emlnbeyli L, Etlik Ö, Mercan R, editors. *Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Vakalarda Tiroid Nodüllerinin İncelenmesi*2004.
46. Hegedüs L, Andersen JR, Poulsen LR, Perrild H, Holm B, Gundtoft E, Hansen JM. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron.* 1985;40(2):171-4.

47. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S80-4.
48. Tikanoja SH, Joutti A, Liewendahl BK. Association between increased concentrations of free thyroxine and unsaturated free fatty acids in non-thyroidal illnesses: role of albumin. *Clin Chim Acta.* 1989;179(1):33-43.
49. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):22-6.
50. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Morimoto T, Monden Y, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 1992;49(3):168-71.
51. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):131-44.
52. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Morimoto T, Monden Y, et al. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Oncology.* 1992;49(3):168-71.
53. Liu M-c, Li J-l, Wang Y-f, Meng Y, Cai Z, Shen C, et al. Association between thyroid hormones and diabetic kidney disease in Chinese adults. *BMC Endocrine Disorders.* 2023;23(1):56.
54. Singh PA, Bobby Z, Selvaraj N, Vinayagamoorathi R. An evaluation of thyroid hormone status and oxidative stress in undialyzed chronic renal failure patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2006;50(3):279-84.
55. Srivastava S, Rajput J, Shrivastava M, Chandra R, Gupta M, Sharma R. Correlation of Thyroid Hormone Profile with Biochemical Markers of Renal Function in Patients with Undialyzed Chronic Kidney Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):316-20.
56. Rajeev G, Chickballapur Rayappa WDS, Vijayalakshmi R, Swathi M, Kumar S. Evaluation of Thyroid Hormone Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2015;26(1):90-3.
57. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev.* 1996;17(1):45-63.
58. Khoramnia S, Moradzadegan A. Investigating the Effect of Thyroid Hormones on Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients Referred to Ahvaz Hospitals in 2017. *Gene Cell Tissue.* 2023;10(3):e134691.
59. Fei X, Xing M, Wo M, Wang H, Yuan W, Huang Q. Thyroid stimulating hormone and free triiodothyronine are valuable predictors for diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Translational Medicine.* 2018;6(15):305.
60. Mansournia N, Riyahi S, Tofangchiha S, Mansournia MA, Riahi M, Heidari Z, Hazrati E. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in Iranian patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(3):289-95.
61. Lei QIU; Mingxiao SUN; Yao WANG; Yajing SHANG.Characteristics of thyroid nodules in middle-age to very elderly subjects *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism ;* (12): 115-118, 2014.

62. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, Kim MI, Larsen PR, Alexander EK. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4434-40. doi: 10.1210/jc.2015-3100. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26465395; PMCID: PMC4667162.
63. Da Costa AB, Pellizzari C, Carvalho GA, Sant'Anna BC, Montenegro RL, Zammar Filho RG, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism and nodular thyroid disease in patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2016;20(1):31-7.
64. Dana S, Timar B, Marius C, Mihaela C, Romulus T, Adalbert S. Elastography: A New Ultrasound Technique in Nodular Thyroid Pathology. In: Hojjat A, editor. *Thyroid Cancer*. Rijeka: IntechOpen; 2016. p. Ch. 4.
65. Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer in Patients on Dialysis for End-Stage Renal Disease. *Thyroid®.* 2008;18(1):45-50.
66. Karamchandani D, Arias-Amaya R, Donaldson N, Gilbert J, Schulte KM. Thyroid cancer and renal transplantation: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):159-67.
67. Stoian D, Borcan F, Petre I, Mozos I, Varcus F, Ivan V, et al. Strain Elastography as a Valuable Diagnosis Tool in Intermediate Cytology (Bethesda III) Thyroid Nodules. *Diagnostics.* 2019;9(3):119.