

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROİD DİSFONKSİYONU VE TİROİD OTOANTİKORLARI İLE İDRARLA
ATILAN PROTEİN MİKTARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NAİM ATA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MURAT SUHER

ANKARA – 2006

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
A-TİROİD BEZİ ve HASTALIKLARI	2
A.1.Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi, Anatomi, Histoloji ve Fizyolojisi	2
A.2.Tiroid Hormonlarının Doku ve Sistemler Üzerine Fizyolojik Etkileri	6
A.3. Tiroid Fonksiyon Testleri	9
A.4. Tiroid Bezi Hastalıklarına Yaklaşım ve Sınıflama	11
A.5. Hipotiroidizm	13
A.6. Hipertiroidizm	15
A.7. Tiroidit Türleri	17
B- PROTEİNÜRİ	20
3- MATERYAL METOD	24
4- BULGULAR	26
5- TARTIŞMA	41
6- SONUÇ ve ÖZET	46
7- KAYNAKLAR	49

J

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yakın desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Murat Suher'e, yine İç Hastalıkları'nda ve rotasyon eğitimimi gerçekleştirdiğim diğer bölümlerde emeği geçen tüm hocalarıma, asistanlık dönemim boyunca gece-gündüz birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarım ve ayrıca tezimin hazırlanmasında her aşamada bana destek olan sevgili eşim Dr. Elif Uzun Ata'ya ve değerli kardeşim Uzm. Dr. Mehmet Şeker'e teşekkür ederim.

Dr. NAİM ATA

KISALTMALAR

ANTI-TG; Anti Tiroglobulin

ANTI-TPO; Anti Tiroperoksidaz

DİT; Diiyodotirozin

MİT ; Monoiyodotirozin

rT3 ; Reverse Triiyodotironin

sT3; Serbest triiyodotironin

sT4; Serbest Tiroksin

T3 ; Triiyodotironin

T4 ; Tiroksin

TBG ; Tiroksin Bağlayan globülin

TG; Tiroglobulin

TPO; Tiroperoksidaz

TRH; Tirotropin Relasing Hormon

TSH; Tirotropin

TTR ; transtiretin

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Normal tiroid bezi yanlarda iki lob ve merkezde bunları birleştiren istmustan oluşan normal ağırlığı 30-40 gram arasında değişen bir endokrin organdır. Tiroid bezi; tiroid hormonlarının sentez ve salgılandığı folliküllerden, bağ dokusundan ve kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden oluşur. Tiroid bezinden esas olarak tiroksin ve daha az olarak triiyodotironin TSH'nın kontrolü altında salgılanır. Tiroid hormonları doku ve sistemlerin normal işlevleri için gereklidir(1-3).

Tiroid otoantikörleri; antitiroid peroksidaz, antitiroglobulin ve TSH reseptörlerine karşı gelişen antikörlerdir. Tiroid otoantikörleri otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında kullanılırlar. Tiroid disfonksiyonu tiroid hormon düzeylerine göre esas olarak primer hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm, hipertiroidizm ve subklinik hipertiroidizm şeklinde 4 hastalık grubundan oluşur(4-6).

Normal bir bireyde idrarda günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır. İdrardaki ana plazma proteini albumindir ve idrar ile toplam günlük protein atılımının % 20'sini oluşturur. Protein atılımının miktarının belirlenmesi, 24 saatlik idrar örneği ile çalışılarak veya rastgele idrar örneğinde protein/kreatinin oranı ölçülerek yapılabilir. Protein atılımının miktarının belirlenmesi, proteinüriye neden olan çeşitli hastalıklar arasında ayırım yapılmasına izin verir(7-10).

Bu çalışmada amacımız, tiroid otoantikörleri ve tiroid disfonksiyonu ile idrarla atılan protein miktarı arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

A- TİROİD BEZİ VE HASTALIKLARI

A.1. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

a-Embriyolojik Gelişim

Tiroid bezi, gestasyonun yaklaşık olarak 24. gününde vücudun endokrin bezleri içinde ilk gelişmeye başlayanıdır. Bez, gelişmekte olan yutak tabanının median yüzündeki endodermal epitel hücrelerinin çoğalmasından köken alır. Tiroid bezi ilk olarak median dil tomurcuğunun alt kısmından, foramen ceacumdan gelişir. Foramen ceacum, hipobrankial eminensten başlar. Bu median embriyolojik şişkinlik mezodermden oluşur ve ikinci faringeal poştan kaynaklanır. Bu nedenle, tiroid bezi birinci ve ikinci poşlar arasından gelişir(1,2).

İlk tiroid öncüsü yapı olan tiroid primordium, orta hatta basit bir kalınlaşma şeklinde başlar ve tiroid divertikülünü oluşturmak üzere gelişir. Bu yapı başlangıçta çukurdur, daha sonra sertleşir ve iki loblu olur. Bu iki lob orta hattın kenarında yerleşmiş ve istmus aracılığı ile birbirine bağlanmıştır. Bezin inişi hyoid kemiğin önünden ve devamında laringeal kıkırdakların önünden devam eder. Bez inişini tamamladıktan sonra, ortadaki istmus aracılığıyla yanlardaki iki lobu birbirine bağlayan şekli ile olgun yapısını oluşturur. Tiroid bezi inişini gestasyonun 7. haftasında tamamlar ve trakeanın hemen önünde son yerini alır(2,3).

b- Anatomi

Normal tiroid bezi yanlarda iki lob ve merkezde bunları birleştiren istmustan oluşan, sert, kırmızı-kahverengi, düzgün yüzeyli endokrin bir organdır. İstmustan yukarıya doğru değişik büyüklükte bir piramidal lob bulunabilir. Bezin normal ağırlığı 30-40 gram arasındadır. Kendisine yapışık fibröz bir kapsül ile çevrilidir ve bu kapsülden bezin içine

doğru uzanan ve bezi bir çok lobüle ayıran çok sayıda fibröz uzantı vardır. Tiroid bezi damardan zengindir ve gram doku başına kan akımının en yüksek olduğu organdır(1-3).

c- Histoloji

Histolojik olarak tiroid bezi yan yana duran pek çok asinüsten oluşur ve buna follikül adı verilir. Her bir follikül kapiller ve stroma ile çevrilidir. Folliküller kabaca küre şeklindedir ve tek katlı kübik epitel hücreleri ile döşelidir. Folliküllerin içi temelde tiroglobulinden ve depo edilmiş tiroid hormonlarından oluşan proteinöz bir madde olan kolloid ile doludur. Bez aktif değilken; folliküller geniştir ve döşeyici hücreler düzdür, kolloid miktarı boldur. Bez aktifken; folliküller küçüktür ve döşeyici hücreler kübik veya kolumnar şekildedir, kolloid miktarı ise azdır ve kenarları düzensizdir, reabsorbsiyon boşluklarını oluşturur. Folliküllerin arasında dağılan hücreler parafolliküler (C hücreleri) hücrelerdir, nöral krestten köken alan bu hücreler kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ve plazma kalsiyum düzeylerini düşüren hormon olan kalsitonin salgırlar(1-3).

d-Fizyoloji

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu, herbiri TSH'nın kontrolü altında olan dört aşamada gerçekleşir. Birinci aşama, iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. Bu işlem, hücre plazma membranında bulunan ve "Na⁺/I⁻" symporter" denilen protein aracılığı ile gerçekleşir. TSH tiroidin iyot alımında önemli bir uyarıcıdır. Tiroid, iyot alımını TSH'dan bağımsız olarak da düzenleyebilir; aşırı iyot varlığında alım azalır, iyot yetersizliğinde artar(1,2).

Tiroid hormon sentezinin ikinci aşaması, hücre içine giren iyodun oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu ile oluşan, daha yüksek değerlikli ara madde, tiroglobulindeki tyrosyl kalıntılarının iyotlanması işlemi gerçekleştirir. Oksidasyon işlemi, peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile meydana gelir. Organik iyotlanma, hücre-kolloid aralığında gerçekleşir ve hormon öncüleri olan monoiyodotirozin(MİT) ve diiyodotirozin (DİT) meydana gelir. Üçüncü

aşamada yine peroksidaz (TPO) enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla tiroglobulin molekülü üzerinde iyodotirozinlerin eşleşmesi "coupling"i olur ve böyle T4 ve T3'ün de dahil olduğu iyodotironinler yapılır. İki DİT'in birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT'in birleşmesi ile T3 meydana gelir. TPO yanında iyot alımı da tiroid hormon yapımını ayarlayan bir faktördür. İyodun bol olduğu ortamda tiroglobulin molekülündeki başlıca tiroid hormonu T4, iyot eksikliğinde ise T3'dür. TSH TPO'nun aracılık ettiği bu reaksiyonların düzenlenmesini sağlar. Follikül lümenindeki kolloid içinde depo edilen tiroglobulin hücrenin apikal yüzünden hücre içine alınır ve kolloid damlacıkları halinde hücrenin bazal-lateral ucuna doğru sürüklenir. Bu damlacıklar, tiroid lizozomları ile birleşerek fagolizozomları oluşturur. Lizozomlar içindeki tiroglobulinin proteazlar aracılığı ile enzimatik yıkımı sonucu tiroid hormonları (T4 ve T3) serbestleşir(1,2,3,11).

Son aşamada, serbestleşen iyodotironinlerin, T4 ve T3'ün, dolaşıma verilmesi olayı gerçekleşir. Tiroglobulinin yıkımı sırasında ortaya çıkan inaktif iyodotirozinlerin iyodu iyodotirozin dehalojenaj enziminin etkisi ile ayrılır ve yeni tiroid hormonu sentezinde tiroid içi iyot kaynağı olarak yeniden kullanılır. Açığa çıkan iyodun ufak bir bölümü ise kana karışır. Tiroidden salgılanan başlıca tiroid hormonu T4'dür, T3'ün ise sadece % 20'si doğrudan tiroidden salgılanır. Geri kalan bölümü tiroid dışı dokularda T4'ün 5' de-iodinase enzimi ile 5' iyodunu kaybetmesi sonucu yapılır. İyot alımı, tiroglobulindeki DİT/MİT oranını etkiler. İyot alımı yeterli olduğunda, DİT ve T4 yapımı öncelik kazanır; iyot alımı azaldığında ise MİT yapımı artar ve daha fazla T3 yapımı ve salgılanması görülür(1,2,3,11).

Tiroid hormonlarının büyük kısmı bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. Böylece T4'ün % 0.03'ü ve T3'ün % 0.3'ü proteinlere bağlanmaz ve kanda serbest olarak bulunur. Tiroid hormonu bağlayıcı proteinleri olarak görev yapan serum proteinleri, bağlanma gücüne göre sırasıyla, tiroksin-bağlayan globulin (TBG), T4-bağlayan prealbumin (transthyretin, TTR) ve albumindir. T4'ün % 80'i TBG'e, % 15'i TTR'e ve geriye kalan % 5'i albumine

bağlanır. T3'ün, TTR'ye bağlanması ihmal edilecek düzeydedir ve TBG'ye bağlanması T4'e göre 10-20 kez daha zayıftır. T3'ün zayıf bağlanması, etkisinin çabuk başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklar. Tiroid hormonlarının sadece bağlı olmayan serbest bölümleri dokulara ulaşır ve bu yüzden metabolik durumu total tiroid hormonlarına göre daha doğru olarak yansıtır. Bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler akut olarak serbest T4 düzeyini değiştirir, ancak kısa sürede yeni bir denge kurulur ve eğer hipotalamo-hipofizer eksen sağlam ise, serbest T4 düzeyi normal sınırlara ulaşır(11,12).

Çeşitli faktörler, TBG düzeylerinde ve buna bağlı olarak total tiroid hormonlarında değişikliklere neden olabilir. TBG yüksekliğinin en sık rastlanan sebebi, gebelik veya oral kontraseptiflerin kullanımında görülen östrojen yüksekliğidir. TBG düzeylerinde azalma, benzer şekilde total tiroid hormonlarının düzeylerinde değişikliklere neden olabilir. Akut ve kronik tiroid dışı hastalıklar, edinsel TBG azalmasının en sık sebepleridir. TBG miktarındaki azalmaya rağmen serbest T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlar içindedir ve eğer hipotalamo-hipofizer eksenin işleyişi normal ise hastalar ötiroid kalırlar(11,12).

Normal bir insanda günlük T4 yapımının tamamı tiroidden sağlanır, T3'ün iki kaynağı vardır. Günlük yapımın yaklaşık % 80'i T4'ün periferik dokularda 5' monodeiyodasyonu ile meydana gelir. Geri kalan % 20'lik bölümü ise doğrudan tiroidden salgılanır. T4 metabolizmasının en önemli yolu, aktif bir hormon olan T3'e dönüşmesidir. T4 ve T3'ün deiyodasyonu sonucu oluşan diğer ürünlerin tamamı inaktif ürünlerdir. Tiroid hormonları, deiyodasyon yoluyla her safhada bir iyodunu kaybederek sonunda iyotsuz tironin çekirdeği haline gelirler. Deiyodasyon yolu T4 ve T3 yıkımının % 70'inden sorumludur. Günlük yapılan T4'ün yaklaşık % 30'u T3'e dönüşür. T3'ün metabolik etkinliği T4'den üç misli daha fazladır ve T4 etkisini oluşturduğu T3 aracılığıyla gösterir. Hipertiroidizmde tiroidden daha fazla T3 salgılanır ve tiroid içinde ve serumda T3/T4 oranı yükselir. Erken dönem tiroid

yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T4 yapımı azaldığı zaman, daha etkili olan T3 yapımı ve serum T3/T4 oranı artar(11,12).

T4'ün yaklaşık % 40'ı inaktif reverse T3 (rT3)'e dönüşür. T3'ün yapımını azaltan durumlar rT3 artmasına yol açar. Reverse T3, daha sonra 5' monodeiodinase enzimi ile 3, 3' diiodotironin (T2) haline ve nihayet iyotsuz tironine dönüşür(12).

T4, T3 ve metabolitlerinin ikinci derecede önemli metabolik yolu, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur. Konjugatlar lokal olarak deiyodinasyona uğrarlar veya safraya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve T4, T3 ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T4 yıkımının % 20'sini teşkil eder. T4 ve T3'ün yaklaşık % 20'si alanin yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiodo- ve triiodo thyroacetic acid (tetrac ve triac) haline metabolize olur(11-13).

A.2. TİROİD HORMONLARININ DOKU VE SİSTEMLER ÜZERİNE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının genel etkisi, çok sayıda genin çekirdekdeki transkripsiyonunu sağlamaktır. Vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerin sentezinde artış olur. Bütün bunların net etkisi vücudun her yerinde işlevsel aktivitedeki genel artıştır(1). Tiroid hormonlarının;

- a) **Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi:** Tiroid hormonunun büyüme üzerine hem genel hem de özel etkileri vardır. İnsanda büyüme üzerine etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayat sırasında ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır(1,2).

- b) Bazal Metabolizma Hızına Etkisi:** Tiroid hormonu vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde metabolizmayı arttırdığından, aşırı miktarda hormon bazal metabolizma hızını bazen normalin % 60-100'üne kadar artırır. Yine, hormon yetersizliğinde bazal metabolizma hızı normalin yaklaşık yarısına kadar azalabilir(1,2).
- c) Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi:** Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen hemen daima vücut ağırlığını azaltır ve hormon düzeyinin azalması hemen daima vücut ağırlığını artırır(1,2).
- d) Vitamin Metabolizması Üzerine Etkisi:** Tiroid hormonu bir çok enzimin miktarını arttırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduğundan, tiroid hormonu vitamin gereksiniminde artışa yol açar(1,2).
- e) Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi:** Tiroid hormonu glukozun hücreler tarafından tutulmasını, glukolizi, glukoneogenezi, sindirim sisteminde emilimini ve insulin salınımını artırır(1,2).
- f) Yağ Metabolizması Üzerine Etkisi:** Tiroid hormonları hücrelerdeki serbest yağ asidi oksidasyonunu ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırır. Plazmadaki serbest yağ asidi konsantrasyonundaki artışa rağmen plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonu azalır(1,2).
- g) Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi:** Vazodilatasyona ve kan akımında artışa neden olur. Kan akımındaki artışın bir sonucu olarak kalp debisi artar, aşırı tiroid hormon varlığında bazen normalin % 60 veya daha fazla artış görülebilir. Kalp hızı kalp debisinden beklenenden daha fazla artar. Tiroid hormonlarının kalbin uyarılabilirliği üzerine direkt etkisi vardır ve bu da kalp hızını artıran en önemli faktörlerden biridir. Yine artmış protein katabolizması nedeniyle kalp kası gücü azalır. Ayrıca tiroid hormonları kan hacminde hafif artışa yol açar(3).

- h) Kan Basıncı Üzerine Etkisi:** Ortalama arteriyal kan basıncı genelde değişmez. Bununla birlikte sistolik kan basıncında artmaya, diastolik kan basıncında azalmaya neden olur. Nabız basıncı sıklıkla artar(3).
- i) Solunum Sistemi Üzerine Etkisi:** Metabolizma hızının artması oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. Bu da solunum derinliğini ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyarır(3).
- j) Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi:** İştah artışına bağlı olarak besin alınımında artışa yol açar. Sindirim sisteminde salgılanan sıvıların salınım hızı artar. Ayrıca mide ve bağırsak hareketinde artışa yol açar(13).
- k) Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi:** Genel olarak tiroid hormonları serebrasyon hızını artırır. Aynı zamanda işlevselliğini bozar(13).
- l) Kaslar Üzerine Etkisi:** Tiroid hormonlarındaki hafif artış uyarılara kasların güçlü bir şekilde cevap vermesini sağlar. Ancak hormon düzeyleri çok fazla arttığında artmış protein katabolizması nedeniyle kaslarda güçsüzlük gelişir. Hormon eksikliğinde kaslarda kasılma yavaşlar. Ayrıca kas tonusunu kontrol eden medulla spinalisteki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olarak tremor gelişir(3,13).
- m) Uykuya Etkisi:** Tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle hormon fazlalığında uyumakta güçlük oluşur. Hormon azlığında sürekli uyuklama olarak tanımlanan somnolens görülür(3,13).
- n) Seksüel İşlev Üzerine Etkisi:** Normal seksüel işlev için tiroid hormon düzeylerinin normal olması gerekir. Erkeklerde hormon fazlalığında libido kaybı, eksikliğinde impotans, kadınlarda hormon fazlalığında oligomenore ve amenore, azlığında polimenore ve menoraji gelişebilir(3,13).
- o) Diğer Endokrin Bezlere Etkileri:** Tiroid hormonlarının artması dokulara gereksinimi artırdığından diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır(3,13).

A.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

A-Serum TSH düzeyi:

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının değerlendirilmesinde en önemli test serum TSH düzeyinin belirlenmesidir. Günümüzde üçüncü ve dördüncü jenerasyon radyoimmün yöntemler kullanılarak TSH ölçümü yapılmaktadır(14-16).

B-Total tiroksin ve triiyodotironin düzeylerinin saptanması:

Tiroid hormonlarını bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden büyük oranda etkilenirler, bu nedenle günümüzde serbest hormon düzeylerinin ölçümü ön plana çıkmıştır(14-16).

C-Serbest tiroksin ve serbest triiyodotironin düzeylerinin saptanması:

Hücre düzeyinde triiyodotironin, tiroksine göre biyolojik olarak daha aktif olsa da, tiroid bezinin fonksiyonunu belirlemede tiroksin düzeyi daha etkindir. Serbest hormon düzeylerini belirlemede en çok radyoimmün yöntemler tercih edilmektedir(4,17).

D-Reverse Triiyodotironin (rT3):

Ağır sistemik hastalıklarda serbest triiyodotironin düzeyi düşerken, reverse triiyodotironin düzeyi artmaktadır(5).

E-Serum Tiroglobulin Düzeyi:

Tiroglobulin, tiroid hormon depolanmasında önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Pratikte tiroid karsinomu nedeniyle total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi sonrasında nüks kriteri olarak kullanılır(18,19).

F-Tiroid Otoantikorları:

Bu antikörler; antitiroid peroksidaz, antitiroglobulin ve TSH reseptörlerine karşı gelişen antikörlerdir. Ötiroid kadınların % 5-15'inde ve ötiroid erkeklerin % 2'sinde tiroid otoantikörleri mevcuttur. Antitiroglobulin antikoru prevalansı yaşla birlikte artar ve yaşlı kadınlarda % 30'a ulaşır. TSH reseptörlerine karşı gelişen antikörler Graves hastalığında yüksek sıklıkla saptanır(11-13).

G-Radyoaktif İyot Tutulumu Testi:

Radyoaktif iyot, in vivo koşullarda tiroid bezindeki iyot dönüşümünün incelenmesini sağlar. Bu amaçla en çok kullanılan radyoizotoplar iyot-123 ve iyot-131'dir. Radyoaktif iyotun verilmesini takiben 4. ve 24. saatte tiroid bölgesindeki radyoaktivite ölçülür. Alınan iyot miktarı ile radyoaktif iyot tutulumu arasında ters bir ilişki vardır; iyot alımı arttıkça radyoaktif iyot tutulumu düşer, iyot yetersizliğinde olduğu gibi iyot alımı azaldıkça radyoaktif iyot tutulumu artar(20,21).

H-TRH Testi:

TRH testi subklinik hipertiroidizm, hipofiz ve hipotalamus hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılabilir. Uygulama sonrasında TSH yanıtı hipofiz kökenli hipotiroidilerde alınamamakta, hipotalamik nedenle gelişen hipotiroidilerde ise alınabilmektedir(5).

İ- Tiroid Ultrasonografisi:

Tiroid bezinin morfolojik yapısının değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. 3 mm'den büyük nodül ve kistler saptanabilmektedir. Ultrasonografi nodül boyutunun izlenmesinde, ince iğne aspirasyon biyopsisinin yapılmasında ve kistik lezyonların aspirasyonunda da kullanılmaktadır. Aynı zamanda rekürren tiroid kanserlerinin ve olası servikal lenf nodu metastazlarının tespitinde de kullanılır(20-23).

J- Tiroid Sintigrafisi:

Tiroid bezinin görüntülenmesi fonksiyonel ve nonfonksiyonel alanların belirlenmesinde yararlıdır. Yarı ömrü kısa olan I-123 ve Tc-99 m perteknetat ile yapılır. Nodül radyoaktif maddeyi tutmuyorsa soğuk (hipoaktif) nodül denir. Nodül, verilen radyoaktif maddeyi tiroidin diğer bölgeleri ile aynı oranda tutuyorsa bu duruma ılık (normoaktif) nodül adı verilir. Nodül radyoaktif maddeyi çevre dokudan fazla tutarsa buna sıcak (hiperaktif) nodül denir. Tiroid sintigrafisi retrosternal yerleşimli tiroid bezlerini, ektopik yerleşimli ve folikül

hücrelerinden köken alan tiroid kanserlerinin metastazlarını saptamada önemli yer tutar(20,21,23).

K- Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB):

En önemli kullanım alanı benign ve malign hastalıkların ayırt edilmesidir(24).

A.4. TİROİD BEZİ HASTALIKLARINA YAKLAŞIM VE SINIFLAMA

Tiroid hastalıklarının geniş kapsamlı en son sınıflaması 1969'da Amerikan Tiroid Derneği tarafından yayımlanmıştır. Tiroid bezinin fonksiyonel davranışı çoğu tiroid hastalığının temelini oluşturur, tanı ve tedavi için esas teşkil eder. Tiroid bezi hastalıkları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir(25).

A-Guatr

I. Ötiroidizm ile karakterize hastalıklar

A. Ötiroid Guatr

1. Diffüz

2. Nodüler

a. Tek nodüler

b. Multinodüler

II. Hipertiroidizm ile karakterize hastalıklar

A. Tiroid bezi hiperfonksiyonu ile birlikte

1. Multinodüler hipertiroid guatr veya Plummer Hastalığı

2. Otonom nodül (hipertiroid)

3. Nadir formlar: Dışarıdan aşırı iyot alımı, kronik otoimmün (Hashitoksikoz) ve postpartum tiroidit (hipertiroid dönemi, polar hastalık), tiroid hormonlarına pituiter rezistans, TSH salgılayan pituiter adenom, koryonik gonadotropin salgılayan tümör (koryokarsinom, mol hidatiform, testisin embriyonel karsinomu), folliküler tiroid adenomları veya karsinomları

B. Tiroid bezi hiperfonksiyonu olmaksızın (Tirotoksikoz)

1. Dışarıdan aşırı tiroid hormonu alımı (tirotoksikozis faktisya veya iyatrojenik tirotoksikoz)
2. Postinflamatuar (subakut tiroidit) ya da tiroid harabiyeti sonrası
3. Amiodaron kaynaklı

III. Hipotiroidizm ile karakterize hastalıklar

A. Hipotiroidizm ile birlikte

1. Primer hipotiroidizm

a. Erişkin

1. Kronik otoimmün tiroidit (guatr ile birlikte veya değil)
2. İyatrojenik (cerrahi, I¹³¹ tedavisi)
3. Diffüz ve nodüler guatr
4. Ciddi iyot eksikliği

b. Neonatal konjenital [ektopi, agenezis, dishormonogenez (iyot metabolizması, tiroglobulin biyosentezi, enzimatik bozukluklar)]

2. Pituitar (veya sekonder) hipotiroidizm (tümör, inflamasyon, infiltrasyon, travma, TSH eksikliği, izole veya panhipopituitarizm)
3. Hipotalamik (veya tersiyer) hipotiroidizm (tümör, inflamasyon, infiltrasyon, travma)

B. Hipotiroidizm olmaksızın

1. Tiroid hormonlarına jeneralize ve periferik rezistans (reseptör ve postreseptör bozukluklar)

B-Tümörler

1. Benign (tek nodül)

a. Adenom

b. Nadir tümörler (teratom, lenfoma, vs..)

2. Malign

a.Differansiye

1.Papiller

2.Foliküler

b.Andiferansiye (anoplastik)

1.Küçük hücreli

2.Dev hücreli

c.Medüller

d.Diğer maligniteler (lenfoma, sarkoma, metastatik tümörler)

C-Tiroiditler

1. Akut tiroidit
2. Subakut tiroidit (De Quervain)
- 3.Kronik otoimmün tiroidit veya Hashimoto Hastalığı
4. Postpartum ve Sessiz tiroidit
5. Riedel Tiroidit.

A.5. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm sorumlu olan endokrin disfonksiyonun seviyesine primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidizm olarak da adlandırılır. Şiddetine göre(aşıkâr [klinik] veya hafif [subklinik]) sınıflandırılabilir. Serum TSH düzeyi yükselmiş olan ve primer hipotiroidizm bulunan hastalarda serum serbest tiroksin konsantrasyonu referans aralığın altındadır. Subklinik hipotiroidizm terimi serum TSH düzeyinde hafif yükselme ve serum sT4

düzeşinin normal olmasını ifade eder. Sekonder ve tersiyer hipotiroidizmde genelde serum TSH, sT4 ve sT3 seviyeleri referans aralıklarının altında seyreder(26-28).

Kazanılmış primer hipotiroidizm aynı zamanda, cerrahi veya radyasyon (baş ve boyundaki malign hastalıklar için uygulanan eksternal radyasyon sonrası), tirotoksikoz için radyoaktif iyot tedavisi, yanlışlıkla radyoaktif iyodüre çevresel maruziyet ve kanser tedavisi için radyoaktif iyotlu immunglobülinlerin deneşsel kullanımından kaynaklanan geçirilmiş tiroid hasarı nedeniyle oluşabilir. Bazı ilaçlar, tiroid hormon üretimini engelleyerek veya tiroid otoimmünitesini provoke ederek hipotiroidizme neden olabilir. Amiodaronla veya iyot içeren başka bileşiklerle tedavi edilen hastaların maruz kaldığı farmakolojik miktarlarda iyot, özellikle altta yatan bir otoimmün tiroidit durumunda tiroid hormonu üretimini inhibe edebilir ve hipotiroidizme yol açabilir. Aynı şekilde lityum, glandüler hormon salınımını engelleyerek, tedavi gören hastaların üçte birinden fazlasında geçici TSH yükselmesine ve özellikle altta yatan otoimmün tiroiditi bulunan hastalarda yaklaşık % 10 oranında inatçı hipotiroidizme neden olur. Kemoterapötik ajan aminoglutetimid, tiroid hormonu sentezini inhibe eder ve guatrlı hipotiroidizme yol açabilir. İnterferon- α ile tedavi, tiroid otoimmünitesini tetikleyerek, genellikle ilacın kesilmesiyle birlikte geri döneşilen hipotiroidizme veya hipertiroidizme neden olabilir(28-30).

Hastalıkların hipotalamus aracılığıyla TSH salgılatan hormon (TRH) üretimini veya hormonun hipofiz sapı yoluyla ulaştırılmasını ya da hipofizden TSH salgılanmasını engellemeleri durumunda santral hipotiroidizm(sekonder ve tersiyer hipotiroidizm) ortaya çıkabilir. Sekonder hipotiroidizmin en sık karşılaşılan nedenleri hipofiz adenomları ve bunların tedavisi için kullanılan cerrahi ve/veya radyoterapidir. Tersiyer hipotiroidizm hipotalamusa tutunan tümörlerden (örneğin germinoma, glioma ve meningioma) veya

suprasellar bölgede hipofiz sapına tutunan tümörlerden (örneğin kraniyofaringioma ve kordoma) kaynaklanabilir(31-34).

Subklinik hipotiroidizm genellikle asemptomatiktir, rutin sensitif TSH taraması veya nonspesifik semptomların araştırılması sırasında saptanır. Muayenede tiroid normal, nonpalpabl veya diffüz büyümüş olabilir. Aşkar hipotiroidizm; soğuğa karşı intolerans, kilo alımı, kabızlık, deri kuruluğu, bradikardi, horlama ve mental işlemlerde yavaşlama dahil olmak üzere bilinen bazı semptom ve belirtilerle ilişkili bulunmuştur(27,28).

Hipotiroidizmin atipik klinik tabloları arasında hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal ve plevral efüzyonlar, ileus ve intestinal pseudo-obstrüksiyon ve koagulopati sayılabilir. Nörolojik belirtiler arasında depresyon, psikoz, ataksi, nöbetler ve koma sayılabilir. Hipotiroidizm, özellikle hafızada bir takım nörokognitif kusurlarla ilişkili bulunmuştur(35-41).

Hipotiroidizmin tedavisinde levotiroksin kullanılır(42).

A.6. HİPERTİROİDİZM

Bazı uzmanlar hipertiroidizm terimini, tiroid bezinin fazla miktarda hormon sentezlediği ve salgıladığı hastalıklarla sınırlamıştır. Tirotoksikoz terimi, hormonun zarar görmüş tiroid bezinden salınmasına bez veya vücuda dışardan alınmasına bakılmaksızın, dolaşımda aşırı miktarda tiroid hormonunun bulunduğu herhangi bir durumu tariflemek için kullanılır. Subklinik hipertiroidizm semptomu bulunmayan hastada TSH düzeylerinin baskılanmış ve serum tiroksin-triiodotironin düzeylerinin normal olması olarak tanımlanır(26,27,43,44).

Hipertiroidizmin birçok nedeni vardır. TSH reseptörüne karşı antikörlerin olduğu, otoimmün bir durum olan Graves hastalığı en yaygın nedendir. Aşırı miktarda tiroid hormonu üreten bir veya daha fazla otonomik nodülün gelişmesi de bir diğer yaygın nedendir. Tiroid inflamasyonunun tiroid folüküllerini harap ettiği ve dolaşıma kontrolsüz olarak tiroid

hormonu salgılanmasına neden olan çeşitli tiroidit formları daha nadir görülür. Hipertiroidizmin diğer nadir nedenleri şunlardır: (1) TSH üreten hipofiz tümörleri (2) Struma ovarii (tiroid dokusuna sahip olan ovaryan teratom); (3) Bazı hamile kadınlarda ve koryokarsinomlu erkek ve kadınlarda görülen insan koryonik gonodotropinine bağlı hipertiroidizm; (4) İyota bağlı hipertiroidizm (Jod-Basedow); (5) Metastatik foliküler tiroid kanseri ve (6) Dışarıdan tiroid hormonu alımına bağlı tirotoksikozdur(43,44).

Hastalarda genellikle yorgunluk, sinirlilik ve anksiyete, kilo kaybı, çarpıntı ve ısıya duyarlılık vardır. Amenore, adet düzensizliği ve fertilité azalması olabilir. Erkeklerde libido azalması ve bazen de ağırlı jinekomasti olabilir. Klinik bulgular genellikle taşikardi, sıcak, nemli bir cilt, büyümüş tiroid bezi ve hafif dereceli bir tremoru içerir. Daha az görülen nörolojik bulgular konsantrasyon bozukluğu ve kişilik değişikliğidir. Yaşlı hastalarda, atrial fibrilasyon ve daha nadir olmak üzere konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak olayların sıklığı yüksektir. Yeni başlayan atrial fibrilasyonlu yaşlı hastaların yaklaşık % 15'inde tirotoksikoz vardır(45,46).

Hipertiroidizmin diğer göstergeleri osteoporoz, hiperkalsemi, konjestif kalp yetmezliği, prematür atrial atımlar veya atrial fibrilasyon, nefes darlığı, kas güçsüzlüğü, anksiyete veya amenoredir(47).

Hastaların çoğunda serbest tiroksin ve triiyodotironin konsantrasyonları yüksek, TSH konsantrasyonu düşüktür(48).

Bugün kullanımda olan üç temel tedavi yöntemi; ilaç, cerrahi, radyoaktif iyot tedavisidir(49,50).

1-ilaç tedavisi

a-Antitiroid ilaçlar

Bu amaçla propiltiourasil, karbimazol ve metimazol kullanılır. Bu siklik tioüre deriveleri tiroidin iyot kullanımını bozarlar ve böylece tiroid hormon sentezini kontrol ederler(51).

b- Beta Adrenerjik Bloke Edici İlaçlar

β -blokerler tirotoksikozun tedavisinde yararlıdır çünkü hastaların tremor, anksiyete ve çarpıntı gibi semptomlarında düzelme sağlarlar(52).

A.7. TİROİDİT TÜRLERİ

A-Hashimoto Tiroiditi

Yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonu ve guatr oluşumu ile özdeş olan Hashimoto tiroiditi en sık karşılaşılan tiroidit türüdür. Hashimoto tiroiditi olan ötiroid bireylerin yılda yaklaşık olarak % 5'inde hipotiroidizm gelişir(53).

Hashimoto tiroiditi genelde asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalarda boyunda gerginlik ve dolgunluk hissine neden olabilir. Hashimoto tiroiditinin sıklıkla ilk bulgusu ele sert, düzensiz, simetrik ve ağrısız guatrın gelmesidir. Kronik lenfositik tiroiditin kesin göstergesi serumda tiroid spesifik antikorların varlığıdır. 1:6400'den yüksek titrede veya 2000 UI/ml'den yüksek Anti-TPO antikor varlığı büyük oranda kronik otoimmün tiroiditi düşündürür(54).

B-Postpartum Tiroidit

Ağrısız postpartum tiroidit doğumdan sonraki ilk birkaç ay içinde tiroid bezinde lenfositik inflamasyona neden olur(55,56). Tüm tiroidit hastalarının % 29-50'sini oluşturur. 30-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülür(53,57,58). En fazla gebeliğin ilk trimesterinde ya da doğumdan hemen sonra yüksek serum antitiroid peroksidaz antikor konsantrasyonu olanlarda ve tip 1 diabetes mellitus gibi başka otoimmün hastalığı olanlarda veya otoimmün tiroid hastalığı aile öyküsü bulunanlarda görülmektedir(55). Postpartum tiroidit geçirmiş hastalarda sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir(58).

C-Ağrısız Sessiz Tiroidit

Ağrısız sessiz tiroidit tüm tirotoksikoz olgularının %1'ini oluşturabilir. Klinik seyri ağrısız postpartum tiroidite benzer. Hastaların çoğunluğunda tiroid işlev anormallikleri düzelirse de hastaların yaklaşık % 20'sinde kalıcı hipotiroidizm gelişir. Semptomları genellikle hafiftir. Hastaların % 50'sinde küçük, yumuşak olmayan, çok sert, yaygın bir guatr gözlenir. Serum antitiroid peroksidaz antikör konsantrasyonları tanı konduğunda hastaların yaklaşık % 50'sinde yüksek bulunur. Hashimoto tiroiditine göre ortalama antikör titreleri daha düşüktür(55,59).

D-Subakut Lenfositik Tiroidit

Sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izler ve insidansı yaz aylarında en yüksektir. Bu nedenle subakut tiroidit için viral bir neden öne sürülmüştür(54,55).

Subakut tiroidit; genel myalji, farenjit, düşük seyirli ateş ve bitkinlik gibi ön belirtiler ile başlar. Hastalar daha sonra ateş ve şiddetli boyun ağrısı, şişlik ya da her ikisi ile başvurur. Fizik muayenede palpasyonla sert, nodüler ve hassas tiroid bezi ele gelir. Olguların % 50'sinde tirotoksikoz semptomları gelişir. Hastaların çoğunda birkaç hafta süren tirotoksikozdan sonra tiroid işlevi normaldir ve daha sonra ağrısız sessiz tiroidit ve ağrısız postpartum tiroiditte olduğu gibi dört-altı ay süren hipotiroidizm gelişir. Hastaların % 95'inde tiroid işlevi 6-12 ay arasında kendiliğinden normale dönmekle birlikte % 5'inde hipotiroidizm kalıcıdır. Ağrılı subakut tiroidit hastaların yaklaşık % 2'sinde tekrarlar. Ağrılı subakut tiroiditin en önemli bulgusu eritrosit sedimentasyon hızının artmasıdır (60,61).

E- Süpüratif Tiroidit

Süpüratif tiroidit etkeni genellikle bakterilerdir, ancak etken mantar, mikobakteri ya da parazit enfeksiyonu da olabilir. Süpüratif bakteriyel tiroidit gelişen hastalar genellikle ateş, disfaji, disfoni, boyun ön kısmında ağrı ve kızarıklık ve hassas bir tiroid kitlesi ile akut bir

tablo sergiler. Bu semptomlardan önce akut bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmiş olabilir(53,55).

F-Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi, sistemik fibrotik bir sürecin bölgesel yansımasıdır ve tiroid bezinde çevre dokulara da yayılabilen ilerleyici fibrozis olması ile ilişkilidir. Riedel tiroiditi ile başvuran hastalarda taş gibi sert, sabitleşmiş ve ağrısız bir guatr bulunur. Trakea ya da özefagus basısına ait belirtiler ya da fibrozisin yayılmasına bağlı hipoparatiroidizm belirtileri bulunabilir. Hastaların çoğu başvuru anında ötiroid tablodadır(53,55,62).

B- PROTEİNÜRİ

Normal bir bireyde idrarda günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır; büyük oranda filtre edilen plazma proteinleri (% 60) ve tübüler Tamm-Horsfall proteinlerinden (% 40) oluşur. İdrardaki ana plazma proteini albumindir ve idrar ile toplam günlük protein atılımının % 20'sini oluşturur. Normal bireylerde albumin atılımının günlük miktarı 20 mg (15 µg/dk)'ın altındadır(63).

A-Tanım

Proteinüri genelde albumin gibi normalde filtre edilmeyen plazma makromoleküllerinin glomerüler geçirgenliğinde artış olmasını yansıtır. 24 saatlik idrarda 150 mg üzerinde protein varlığı anormal kabul edilir(7,8).

Günlük albuminüri miktarının 30 mg üzerinde ve 300 mg altında olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. 24 saatlik idrar toplanımının uygulanması zor olduğundan, herhangi bir zamanda alınan idrarda albumin/kreatinin konsantrasyonu ölçümü kullanışlıdır. Her 1 gram kreatinin için albumin/kreatinin konsantrasyonunun 30 mg üzerinde olması, 24 saatlik idrar proteini ölçümü ile çok iyi uyum gösterir. İdrarda protein atılımında geçici artış olması; kısa süreli hiperglisemi, egzersiz, idrar yolları enfeksiyonu, belirgin hipertansiyon, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklarda görülebilir. İdrar albumin atılımında diürenal farklılık da söz konusudur. Mikroalbuminüri tanısının doğrulanması için 3-6 aylık bir süre içinde iki veya üç kontrol gerekir(7,9,64).

B-Prevalans

Geçici veya klinik olarak anlamsız dipstick proteinürisi; febril hastalık, aşırı egzersiz sonrası, konjestif kalp yetmezliği, soğuğa maruziyet gibi pek çok farklı klinik durumda ortaya çıkabilir. Tek incelemede, erkeklerin % 4'ünde ve kadınların % 7'sinde geçici proteinüri saptanabilir. Asemptomatik olan sağlıklı bireylerin incelendiği çalışmalarda iki ardışık zamanda bakılan dipstick proteinürisi % 0.5-5 arasında bulunmuştur. Aynı

çalışmalarda, ciddi ürogenital hastalığı gösteren proteinürinin pozitif prediktif değeri % 0-11 idi. Ortostatik proteinüri genel olarak büyük adolesanlarda görülür; ayakta iken protein atılımının artması ve yatar durumda atılımın normal olması ile karakterizedir(8-10,65). Proteinüri nedenleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo.1: Proteinüri Nedenleri

İdyopatik	Primer Böbrek Hastalıkları (Minimal Lezyon Hastalığı, Membranöz Nefropati, Fokal Segmental Glomeruloskleroz,	Kronik Pyelonefrit
Ateş	Membranoproliferatif Glomerulonefrit, IgA Nefropatisi)	Alerjik İntertisyel Nefrit
Ağır egzersiz		Akut Böbrek Yetmezliği
Konjestif Kalp Yetmezliği	Hereditör Böbrek Hastalıkları (Polikistik Böbrek Hastalığı, Oksalozis, Sistinozis, Fanconi Sendromu, Tirozinemi)	Kronik Böbrek Yetmezliği
Soğuk maruziyeti		Böbrek Transplant Rejeksiyonu
Emosyonel stres	Bağ Doku Hastalıkları (Sistemik Lupus Eritematozis, Vaskulitler, Kryoglobulinemi)	Obstrüktif Üropati
Gebelik		Reflux Nefropati
Diabetes Mellitus	Malignite (Solid tümörler, Lenfomalar, Multipl Myeloma)	Hipokalemik Nefropati
Hipertansiyon		Hiperkalsemik Nefropati
Sarkoidoz	İlaçlar (Non-Steroid Antiinflamatuvar ilaçlar, Altın, Penisilamin, Ağır metaller, ACE İnhiböterleri)	Radyasyon Nefriti
Amiloidoz	Enfeksiyonlar (HIV, HBV, HCV, Sifiliz)	Eroin

C-Patofizyoloji

Proteinürinin üç ana tipi vardır; glomerüler, tübüler ve taşma(8).

a-Glomerüler Proteinüri:

Glomerüler hastalıkta, glomerüler bazal membrana olan hasar sonucu negatif yüklerde kayıp ve büyük seçici olmayan porlarda artış olması proteinuriye neden olur(8,66).

b-Tübüler Proteinüri:

Küçük proteinler bazal membranın karşısına kolayca filtre olurlar ve proksimal tübüler hücrelerden tamamen reabsorbe olurlar. Tübüler ve intertisyel hasara neden olan pek çok hastalık bu moleküllerin tübüler reabsorbsiyonunu bozar. Bazı glomerüler hastalıklar da tübüler hasar ve tübüler proteinüri ile ilişkilidir(8,66).

c-Taşma Proteinürisi:

Düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin atılımında artış, bu proteinlerin üretiminde belirgin artışın olduğu durumlarda görülebilir. Filtre olan bu proteinlerin miktarının, proksimal tübülün reabsorbsiyon kapasitesini aşması sonucu proteinüri ortaya çıkar(8,66).

D-Belirti ve Bulgular

Proteinürisi olan çoğu hastada hiçbir belirti ve bulgu yoktur. Günlük 3 g'ı aşan ağır (nefrotik düzeyde) proteinüri durumunda hastada ödem bulunabilir. Albuminin artmış glomerüler kaybı ve bozulmuş sentezi hipoalbuminemi ile sonuçlanır. Hipoalbuminemi ve plazma onkotik basınç azalması intravasküler volümde gerçek bir azalmaya yol açar, hipotansiyon ve prerenal böbrek yetmezliğine neden olur. Albuminin kaybı karaciğer sentez aktivitesini uyarır. Aynı zamanda lipoprotein üretiminde artışa ve hiperlipidemi gelişimine katkıda bulunur(8,63).

E-Tanı

Protein atılımının miktarının belirlenmesi, 24 saatlik idrar örneği ile çalışılarak veya rastgele idrar örneğinde protein/kreatinin oranı ölçülerek yapılabilir. Protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrar toplanımı ile uygunluk gösterdiği ve geçerli olduğu gösterilmiştir . Bu yüzden protein/kreatinin oranının 1'den az ve 3'den çok olması; 24 saatlik idrarda sırası ile 1 g altında ve 3.5 g üzerinde olmasına karşılık gelir(7-10).

Protein atılımının miktarının belirlenmesi, proteinüriye neden olan çeşitli renal hastalıklar arasında ayırım yapılmasına izin verir. Hastalıklar, 1-2 g/gün altında olanlar ve 3.5 g/gün üzerinde olanlar olarak gruplandırılabilir. 1-2 g/gün altında proteinürisi olan hastalarda

genelde tübülointertisyel hastalıklar, nefroskleroz, polikistik böbrek hastalığı, ortostatik proteinüri veya Ig A nefriti gibi benign glomerüler hastalıklar görülür. 3.5 g/gün üzerinde proteinüri glomerüler hastalığına bağlıdır(8,10).

F-Tedavi

Proteinürinin rolü ne olursa olsun, proteinüri miktarını azaltan tedavi yöntemlerinin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir(67).

3- MATERYAL METOD

a-Hasta Seçimi;

Hastalar 2004 ile 2005 yıllarında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir nedenle başvurular arasında seçilmiştir. Tiroid disfonksiyonu ve/veya tiroid otoantikor pozitifliği saptanan ve proteinüriye neden olabilecek hastalığı (proteinüri nedenleri tablo-1 de verilmiştir) olmayan 46'sı erkek, 104'ü kadın toplam 150 hasta çalışmaya kabul edilmiştir.

b-Laboratuar Ölçümleri;

Hastalara ait TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, ve Anti-TG değerleri radyokemulüminesans yöntem kullanılarak elde edilmiştir. TSH için 0,4-4 uIU/ml, sT3 için 1,6-4,7 pg/dl, sT4 için 0,8-1,8 ng/dl, Anti-TPO için 0-35 IU/ml ve Anti-TG için 0-40 IU/ml aralıkları normal kabul edilmiştir. Tiroid disfonksiyonu olan hastalar kendi aralarında; primer hipotiroidizm(TSH>4 IU/ml, sT3 <1,6 pg/dl ve sT4<0,8 ng/dl), subklinik hipotiroidizm(TSH>4 IU/ml, sT3 ve sT4 normal), hipertiroidizm(TSH<0,1 IU/ml, sT3> 4,7 pg/dl ve sT4>1,8 ng/dl) ve subklinik hipertiroidizm(TSH<0,1 IU/ml, sT3 ve sT4 normal) şeklinde 4 hastalık grubuna , tiroid otoantikor pozitifliği açısından; sadece Anti-TPO pozitif(>40 IU/ml), sadece Anti-TG pozitif (>35 IU/ml), her iki antikorun pozitif ve her iki antikorun negatif olduğu şekilde 4 antikor grubuna ayrılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda 24 saatlik idrar toplatılarak ve imminoturbidimetrik test kullanılarak idrarla atılan protein miktarı saptanmıştır. Günlük idrarla atılan mikroalbumin miktarı 30 mg ve üzeri olan hastalarda proteinüri pozitif kabul edilmiştir.

c-İstatistiksel analiz;

Hastalara ait istatistiksel analiz; hastalık gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldığı birinci alt

problem, antikor gruplarının idrarla atılan preoteın miktarlarına göre aralarında istatıksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığının araştırıldığı ikinci alt problem ve hasta gruplarının ve antikor gruplarının idrarla atılan proteın miktarlarına istatıksel olarak anlamlı ortak etkisinin olup olmadığının araştırıldığı üçüncü alt problem şeklinde 3 alt gruba ayrılarak incelenmiştir.

Değişkenlerin istatıstıksel analizinde, değişkenlerin dağılımlarının normal olmaması nedeniyle hasta grupları arasında ve antikor grupları arasında idrarla atılan proteın miktarları yönünden fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak test edilmiştir. Bu test sonucu anlamlı bulunan değerlerin nereden kaynaklandığının saptanmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta grupları ve antikor gruplarının idrarla atılan proteın miktarlarına ortak etkilerinin olup olmadığı İki Yönlü ANOVA kullanılarak test edilmiştir. Bunun için normal dağılım göstermeyen idrarla atılan proteın miktarlarının küpkök dönüşümüyle normal dağılımı sağlanmıştır. Tüm işlemler SPSS (version. 11.5) adlı bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

4- BULGULAR

Araştırmaya yaşları 17 ile 76(ortalama $41,01 \pm 12,74$) arasında değişen 46 erkek(yaş ortalaması $40,09 \pm 11,04$) ve 104 kadın(yaş ortalaması $41,42 \pm 13,45$) olmak üzere toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Hipotiroidizm hasta grubuna yaş ortalaması $47,05 \pm 12,03$ olan 5 erkek 34 kadın olmak üzere 39 hasta, subklinik hipotiroidizm hasta grubuna yaş ortalaması $42,43 \pm 12,02$ olan 11 erkek 31 kadın olmak üzere 42 hasta, hipertiroidizm hasta grubuna yaş ortalaması $36,12 \pm 10,66$ olan 18 erkek 23 kadın olmak üzere 41 hasta, subklinik hipertiroidizm hasta grubuna yaş ortalaması $37,61 \pm 14,14$ olan 12 erkek 16 kadın olmak üzere 28 hasta alınmıştır. Hasta gruplarından hipotiroidizm hasta grubunda proteinüri prevalansı %39.60, subklinik hipotiroidizm hasta grubunda %25, hipertiroidizm hasta grubunda %18.70, subklinik hipertiroidizm hasta grubunda %16.70 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan tüm hastalarda proteinüri prevalansı % 27,1'dir (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta gruplarında yaş ortalamaları, kadın-erkek sayıları, proteinüri prevalansı ve protein miktarları

	Hipotiroidizm	Subklinik Hipotiroidizm	Hipertiroidizm	Subklinik Hipertiroidizm	Toplam
N	39	42	41	28	150
Yaş ortalaması	$47,05 \pm 12,03$	$42,43 \pm 12,02$	$36,12 \pm 10,66$	$37,61 \pm 14,14$	$41,01 \pm 12,74$
Erkek sayısı	5	11	18	12	46
Kadın sayısı	34	31	23	16	104
Proteinüri prevalansı	%39.60	%25.00	%18.80	%16.70	%27,1
Protein miktarı	$32,10 \pm 16,51$	$25,05 \pm 14,85$	$16,24 \pm 11,58$	$24,25 \pm 22,54$	$24,33 \pm 17,09$

Hipotiroidizmi olan 39 hastanın 3'ünde(% 8) sadece Anti-TG pozitif, 7'sinde(% 18) sadece Anti-TPO pozitif, 12'sinde(% 30) her iki antikor pozitifken 17'sinde(% 44) her iki antikor negatif, hipertiroidizmi olan 41 hastanın 8'inde(% 20) sadece Anti-TG pozitif, 4'ünde(% 10) sadece Anti-TPO pozitif, 7'sinde(% 17) her iki antikor pozitifken 22'sinde(% 53) her iki antikor negatif, subklinik hipotiroidizmi olan 42 hastanın 6'sında(% 14) sadece Anti-TG pozitif, 4'ünde(% 10) sadece Anti-TPO pozitif, 9'unda(% 21) her iki antikor pozitifken 23'ünde(% 55) her iki antikor negatif, subklinik hipertiroidizmi olan 28 hastanın 8'inde(% 29) sadece Anti-TG pozitif, 1'inde(% 4) sadece Anti-TPO pozitif, 6'sında(% 21) her iki antikor pozitifken 13'ünde(% 46) her iki antikor negatif saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 150 hastanın 34'ünde(% 23) hem Anti-TPO hemde Anti-TG antikorunu pozitif, 16'sında(% 11) sadece Anti-TPO antikorunu pozitif, 25'inde(% 16) sadece Anti-TG antikorunu pozitif ve 75'inde(% 50) hem Anti-TPO hemde Anti-TG antikorunu negatif bulunmuştur. Hem Anti-TPO hemde Anti-TG antikorunu pozitif bulunan hastaların proteinüri prevalansı %67,60 , sadece Anti-TPO antikorunu pozitif hastaların proteinüri prevalansı %50, sadece Anti-TG antikorunu pozitif hastaların proteinüri prevalansı % 36, hem Anti-TPO hem de Anti-TG antikorunu negatif hastalarda proteinüri prevalansı % 10,67dir. (Tablo 3).

Tablo 3. Antitiroperoksidaz ve antitiroglobulin antikor durumlarına göre hastalarda yaş ortalamaları, kadın-erkek sayıları, proteinüri prevalansı ve protein miktarları

		Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	Anti-TPO(+) Anti-TG(+)	Toplam
N		75	25	16	34	150
Yaş ortalaması	Genel	41,57±11,94	38,60±10,34	36,13±18,63	42,42±12,98	41,01±12,74
	Erkek	39,37±12,04	41,67±8,75	37,00±	41,83±11,03	40,09±11,04
	Kadın	43,04±11,77	36,86±11,03	39,27±19,27	42,54±13,54	41,42±13,45
Erkek sayısı		30	9	1	6	46
Kadın sayısı		45	16	15	28	104
Proteinüri prevalansı		%10,67	%36,00	%50,00	%67,6	%27,1
Protein miktarı (mg/gün)		18,36±15,18	24,72±15,39	31,07±21,25	34,03±14,99	24,33±17,09

Yine antitiroperoksidaz ve antitiroglobulin antikorlarının her ikisinin negatif olduğu hipotiroidizm hasta grubunda proteinüri prevalansı %13,04, subklinik hipotiroidizm hasta grubunda %11,77, hipertiroidizm hasta grubunda %4,55 ve subklinik hipertiroidizm hasta grubunda %7,69 olarak bulunmuştur.

a-Birinci Alt Problem: Hasta gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığının araştırıldığı bu bölümde hasta gruplarına göre toplam 150 hastanın idrarla atılan protein miktarları yönünden ortalama ve standart sapmaları betimleyici istatistik olarak Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta Gruplarına Göre Betimleyici İstatistikler

Hasta Grubu	N	Ortalama \bar{x}	Standart Sapma S.S.	Standart Hata S.H.	Minimum	Maksimum
Hipotiroidizm	39	32,10	16,51	2,64	9,00	78,00
Subklinik Hipotiroidizm	42	25,05	14,85	2,29	,00	66,00
Hipertiroidizm	41	16,24	11,58	1,81	1,00	42,00
Subklinik Hipertiroidizm	28	24,25	22,54	4,26	2,00	100,00
Toplam	150	24,33	17,09	1,40	,00	100,00

Araştırma örnekleminde hipotiroidizm hasta grubu oranı %26 (39), subklinik hipotiroidizm hasta grubu oranı %28 (42), hipertiroidizm hasta grubu oranı %27.33 (41), subklinik hipertiroidizm hasta grubu oranı %18.67 (28)'dir. Bu araştırmada elde edilen sonuçlar incelendiğinde tüm hasta gruplarının ortalama idrarla atılan protein miktarının 24.33 ± 17.09 olduğu görülmektedir. Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden en düşük ortalamaya hipertiroidizm ($\bar{x} = 16,24 \pm 11.58$) hasta grubunun, en yüksek ortalamaya ise hipotiroidizm ($\bar{x} = 32,10 \pm 16.51$) hasta grubunun sahip olduğu görülmektedir.

Hasta grupları arasında idrarla atılan protein miktarlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığını anlamak için yapılan 0.05 önem düzeyinde Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi istatistiği sonuçları ($\chi^2: 25.821$ df: 3 ve p:0.000) Tablo 5'de görülmektedir. Hasta grupları arasında ortalama idrarla atılan protein miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grupları arasındaki farkı gösteren Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçları

	χ^2	df	Asymp. Anlam.
İdrarla Atılan Protein Miktarı	25.821	3	0.000*

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden hipotiroidizm hasta grubu ile subklinik hipotiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, U=587.50, p<0.05). Hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının subklinik hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{hipotiroidizm}}=46.94$, $SO_{\text{subklinik hipotiroidizm}}=35.49$) olduğu bulundu(Tablo 6).

Tablo 6. Hipotiroidizm hasta grubu ile Subklinik hipotiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	p(2-yönlü)
Hipotiroidizm	39	46.94	1830.50	-2.19	587.50	0.028*
Subklinik Hipotiroidizm	42	35.49	1490.50			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden hipotiroidizm hasta grubu ile hipertiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, U=326.00, p<0.05). Hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının

hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{hipotiroidizm}}=52.64$, $SO_{\text{hipertiroidizm}}=28.95$) olduğu bulundu(Tablo 7).

Tablo 7. Hipotiroidizm hasta grubu ile Hipertiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	P (2-yönlü)
Hipotiroidizm	39	52.64	2053.00	-4.56	326.00	0.000*
Hipertiroidizm	41	28.95	1187.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden hipotiroidizm hasta grubu ile subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, $U=312.00$, $p<0.05$). Hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının subklinik hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak sıra ortalamasının anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{hipotiroidizm}}=40.00$, $SO_{\text{subklinik hipertiroidizm}}=25.64$) olduğu bulundu(Tablo 8).

Tablo 8. Hipotiroidizm hasta grubu ile Subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	P (2-yönlü)
Hipotiroidizm	39	40.00	1560.00	-2.98	312.00	0.003*
Subklinik hipertiroidizm	28	25.64	718.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden subklinik hipotiroidizm hasta grubu ile hipertiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, $U=505.00$, $p<0.05$). Subklinik hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{subklinik hipotiroidizm}}=50.48$, $SO_{\text{hipertiroidizm}}=33.32$) olduğu bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Subklinik Hipotiroidizm hasta grubu ile Hipertiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	P (2-yönlü)
Subklinik Hipotiroidizm	42	50.48	2120.00	-3.25	505.00	0.001*
Hipertiroidizm	41	33.32	1366.00			

* $p < 0.05$ seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden subklinik hipotiroidizm hasta grubu ile subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Mann Whitney, $U=505.00$, $p>0.05$). Subklinik hipotiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının subklinik hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{subklinik hipotiroidizm}}=38.83$, $SO_{\text{subklinik hipertiroidizm}}=30.50$) olmadığı bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Subklinik Hipotiroidizm hasta grubu ile Subklinik Hipertiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	P (2-yönlü)
Subklinik Hipotiroidizm	42	38.83	1631.00	1.68	448.00	0.093
Subklinik Hipertiroidizm	28	30.50	854.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden hipertiroidizm hasta grubu ile subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Mann Whitney, U=451.00, p>0.05). Subklinik hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarının hipertiroidizm hasta grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{\text{hipertiroidizm}}=32.00$, $SO_{\text{subklinik hipertiroidizm}}=39.39$) olmadığı bulundu(Tablo 11).

Tablo 11. Hipertiroidizm hasta grubu ile Subklinik Hipertiroidizm hasta grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Hasta Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O)	Sıra Toplamı (S.T)	Z	U	P (2-yönlü)
Hipertiroidizm	41	32.00	1312.00	-1.51	451.00	0.132
Subklinik Hipertiroidizm	28	39.39	1103.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

b-İkinci Alt Problem: Antitiroperoksidaz (Anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-TG) antikor gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığının araştırıldığı bu bölümde antikor gruplarına göre toplam 150 deneğin idrarla atılan protein miktarları yönünden ortalama ve standart sapmaları betimleyici istatistik olarak Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Antikor Gruplarına Göre Betimleyici İstatistikler

Antikor Grubu	N	Ortalama \bar{x}	Standart Sapma (S.S.)	Standart Hata (S.E.)	Minimum	Maksimum
Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	75	18,36	15,18	1,75	0,00	100,00
Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	25	24,72	15,39	3,08	1,00	63,00
Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	16	31,06	21,25	5,31	6,00	78,00
Anti-TPO(+) Anti-TG(+)	34	34,03	14,99	2,57	6,00	67,00
Toplam	150	24,33	17,09	1,40	0,00	100,00

Araştırma örnekleminde Anti-TPO(-) Anti-TG(-) grubu oranı %50 (75), Anti-TPO(-) Anti-TG(+) grubu oranı %16.67 (25), Anti-TPO(+) Anti-TG(-) grubu oranı %10.67 (16), Anti-TPO(+) Anti-TG(+) grubu oranı %22.67 (34)’dir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar incelendiğinde tüm antikor gruplarının ortalama idrarla atılan protein miktarının 24.33 ± 17.09 olduğu görülmektedir. Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden en düşük ortalamaya Anti-TPO(-) Anti-TG(-) ($\bar{x} = 18.36 \pm 15.18$) grubunun, en yüksek ortalamaya ise Anti-TPO(+) Anti-TG(+) ($\bar{x} = 34.03 \pm 14.99$) grubunun sahip olduğu görülmektedir.

Antikor grupları arasında idrarla atılan protein miktarlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığını anlamak için yapılan 0.05 önem düzeyinde Kruskal-Wallis

Tek Yönlü Varyans Analizi istatistiği sonuçları (χ^2 :29.963 df: 3 ve p:0.000) Tablo 13'te görülmektedir. Antikor grupları arasında ortalama idrarla atılan protein miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ortaya çıkmıştır.

Table 13. Antikor grupları arasındaki farkı gösteren Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçları

	χ^2	df	Asymp. Anlam.
İdrarla Atılan Protein Miktarı	29.962	3	0.000*

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, U=658.50, p<0.05). Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (SO_{Anti-TPO(-) TG(+)}=61.66, SO_{Anti-TPO(-) TG(-)}=46.78) olduğu bulundu(Tablo 14).

Tablo 14. Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	75	46.78	3558.50	-2.22	658.50	0.026*
Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	25	61.66	1541.50			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, $U=379.50$, $p<0.05$). TPO(+) TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{TPO(+)} TG(-)}=59.78$, $SO_{TPO(-)} TG(-)}=43.06$) olduğu bulundu(Tablo 15).

Tablo 15. Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	75	43.06	3229.50	-2.30	326.00	0.021*
Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	16	59.78	956.50			

* $p < 0.05$ seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, $U=456.50$, $p<0.05$). Anti-TPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak sıra ortalamasının anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{TPO(+)} TG(+)}=79.07$, $SO_{TPO(-)} TG(-)}=44.09$) olduğu bulundu(Tablo 16).

Tablo 16. Anti-TPO(-) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	75	44.09	3306.50	-5.36	456.50	0.000*
Anti-TPO(+) Anti-TG(+)	34	79.07	2688.50			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Mann Whitney, U=167.00, p>0.05). Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (SO_{TPO(+)} TG(-)=23.06, SO_{TPO(-)} TG(+)=19.68) olmadığı bulundu(Tablo 17).

Tablo 17. Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	25	19.68	492.00	-0.89	167.00	0.377
Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	16	23.06	369.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu ile AntiTPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Mann Whitney, $U=270.00$, $p<0.05$). AntiTPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{TPO(-) TG(+)}=34.56$, $SO_{TPO(-) TG(+)}=23.80$) olduğu bulundu(Tablo 18).

Tablo 18. Anti-TPO(-) Anti-TG(+) antikor grubu ile AntiTPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	25	23.80	595.00	2.38	270.00	0.017*
AntiTPO(+) Anti-TG(+)	34	34.56	1175.00			

* $p < 0.05$ seviyesinde anlamlı

Antikor gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Mann Whitney, $U=441.00$, $p>0.05$). Anti-TPO(+) Anti-TG(+) antikor grubu idrarla atılan protein miktarının Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu idrarla atılan protein miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($SO_{TPO(+)} TG(+)}=26.59$, $SO_{TPO(+)} TG(-)}=23.19$) olmadığı bulundu(Tablo 19).

Tablo 19. Anti-TPO(+) Anti-TG(-) antikor grubu ile Anti-TPO(+) Anti-TG(+)antikor grubu arasındaki farkı gösteren Mann-Whitney U testi sonuçları

Antikor Grupları	N	Sıra Ortalaması (S.O.)	Sıra Toplamı (S.T.)	Z	U	P (2-yönlü)
Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	16	23.19	371.00	-0.77	235.00	0.441
Anti-TPO(+) Anti-TG(+)	34	26.59	904.00			

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

c-Üçüncü Alt Problem: Hasta gruplarının ve antikor gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına istatistiksel olarak anlamlı ortak etkisinin olup olmadığının araştırıldığı bu bölümde hasta gruplarına ve antikor gruplarına göre toplam 150 hastanın idrarla atılan protein miktarları yönünden ortalama ve standart sapmaları betimleyici istatistik olarak Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hasta Gruplarına ve Antikor Gruplarına Göre İdrarla Atılan Protein Miktarları
Betimleyici İstatistikleri

		Hasta Grupları											
		Hipotiroidizm			Subklinik Hipotiroidizm			Hipertiroidizm			Subklinik Hipertiroidizm		
		N	X	S.D.	N	X	S.D.	N	X	S.D.	N	X	S.D.
Antikor Grupları	Anti-TPO(-) Anti-TG(-)	17,00	23,47	12,31	23,00	20,17	14,29	22,00	11,91	7,00	13,00	19,38	25,27
	Anti-TPO(-) Anti-TG(+)	3,00	26,33	6,35	6,00	31,67	19,38	8,00	20,50	15,63	8,00	23,13	14,91
	Anti-TPO(+) Anti-TG(-)	7,00	42,14	24,03	4,00	34,00	10,10	4,00	13,75	12,97	1,00	11,00	—
	Anti-TPO(+) Anti-TG(+)	12,00	39,92	11,99	9,00	29,11	11,63	7,00	26,43	11,60	6,00	38,50	23,60

Hasta gruplarının ve antikor gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına ortak etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı anlamak için yapılan 0.05 önem düzeyinde iki yönlü ANOVA (F) istatistiği sonuçları ($F(0.05, 0.555)=2.086$) Tablo 21’de görülmektedir. Hasta gruplarının ve antikor gruplarının idrarla atılan protein miktarlarına ortak etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır ($p>0.05$).

Tablo 21. Hasta Gruplarının ve Antikor Gruplarının Dönüştürülmüş İdrarla Atılan Protein Miktarlarına Ortak Etkisinin İki Yönlü ANOVA İstatistiği Sonuçları

	Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	p
Hasta Grupları * Antikor Grupları	2,086	9	,232	,555	,831

*p < 0.05 seviyesinde anlamlı

5- TARTIŞMA

Otoimmün tiroid hastalıklarındaki proteinüri prevalansı daha önce geniş hasta gruplarında ve modern teknikler kullanılarak çalışılmamıştır. Renal tutulumun klinik prezantasyonu genelde hafif ile nefrotik düzey arasında değişen proteinüri şeklindedir(68-72). Renal hastalığın patogenezi bazı vakalarda antitiroid antikorların ve immün komplekslerin varlığı ile ilişkili olarak aydınlatılmıştır. Aynı zamanda antitiroid ilaçlar da otoimmün tiroid hastalığının seyri sırasında renal hasarın oluşumuna katkıda bulunabilir(71,73,74).

Literatürde klasik olarak proteinürinin otoimmün tiroid hastalıklarının bir özelliği olduğu bilinmektedir. Yapılan küçük çaplı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarında proteinüri prevalansı yaklaşık olarak % 30 olarak belirtilmiştir(75).

Literatürde hafif geçici veya inatçı proteinüri ile ilişkili birkaç tane hipertiroidizm vakası yer almaktadır(72,74). Graves hastalığı tanısı konulduğu anda veya seyri sırasında membranöz glomerülo nefrit varlığı birçok vaka sunumunda bildirilmiştir. Bütün bu vaka sunumlarında nefrotik sendrom varlığı tiroid ve renal lezyonlar arasında bir ilişkinin olduğunu işaret etmektedir. Bu hastalarda yapılan renal biyopsilerde , glomerüllerde tiroglobülin ve immün kompleksler saptanmıştır(76-78). Sattler'in 1952 yılında 300 gravesli hastada albuminüri prevalansını incelediği çalışmada bu oran % 11 olarak bildirilmiştir. Yazar albuminürinin graves hastalığının gerçek bir komplikasyonu olduğu sonucuna varmıştır(78).

Ford ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada protein kreatinin indeksi kullanılarak 23 hipertiroidizm hastasında proteinüri araştırılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalarda protein kreatinin indeksi ötiroid hastalara göre yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada kan ve 24 saatlik idrarla atılan kreatinin düzeyi ötiroid hasta grubuna göre düşük fakat normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Yazarlar protein kreatinin oranının yüksek olmasını, kan kreatinin

konsantrasyonunun ve 24 saatlik idrarda atılan kreatinin düzeyinin düşük olmasına ve glomerüler filtrasyon hızının artmasına bağlı olabileceğinin ileri sürmüşlerdir(75). Ancak bu çalışmada ötiroid ve hipertiroidizmli hastalarda 24 saatlik idrarla atılan kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu nedenle azalmış kreatinin atılımının olası proteinüri mekanizmasını açıklaması söz konusu olamaz.

Shuper ve arkadaşları proteinüri ile ilişkili Hashimoto tiroiditi olan 3 kız kardeşi bildirmiştir. Kardeşlerin birinde hipotiroidizm ve nefrotik düzeyde proteinüri, diğer ikisinde hipertiroidizm ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri saptanmıştır. Hipertiroidizmi olan kardeşler ötiroid hale geldiğinde proteinürinin kaybolduğu görülmüştür(72).

Agras ve arkadaşlarının 2 hastayı içeren vaka sunumunda hastaların birinde hem Anti-TPO hem Anti-TG pozitif, diğerinde sadece Anti-TG pozitif ve her iki hastada hipertiroidizm ve proteinüri saptanmıştır. Her iki hastada da proteinürinin hastalar ötiroid hala geldikten sonra gerilediği görülmüştür(74). Sato ve arkadaşları takipleri sırasında hashimato tiroiditi gelişen bir kadın hastada membranöz glomerulonefrite bağlı proteinüri vakası bildirmiştir(71,72). İwaoka ve arkadaşları proteinüri, hematüri ve hipoalbuminemi gelişen, renal biyopside troglobülin antijenleri ve bunlarla ilişkili immün kompleksleri gözlünen bir graves hastasını bildirmiştir(70,72).

Weetman ve arkadaşlarının tiroid polikliniğine başvuran ve rastgele seçilen 50 si graves hastası, 35'i kronik otoimmün tiroidit(Hashimato tiroiditi) ve 21'i otoimmün olmayan tiroid disfonksiyonlu toplam 105 hastada yaptıkları çalışmada protein kreatinin indeksi kullanılarak proteinüri varlığı araştırılmıştır. Otoantikor pozitifliği olan 84 hastanın 30'unda (% 35) proteinüri saptanmıştır. Bu otoantikor negatif hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak otoantikor düzeyi ile proteinüri varlığı veya yokluğu arasında belirgin bir ilişki yoktur. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların sadece 3'ünde dolaşımda immün kompleks saptanmış olup bu hastaların hiçbirinde

proteinüri saptanamamıştır. Protein kreatinin indeksi en yüksek hasta grubu otoantikörlerin ikisinin de negatif olduğu hipertiroidizmi olan hastalardır(78). Bu çalışmada otoantikör pozitif veya otoantikör negatif hipotiroidizmli ve hipertiroidizmli hastalarda proteinüri prevalansı belirtilmemiştir.

Churchill ve arkadaşlarının Anti-TPO veya Anti-TG antikörleri veya her ikisinin pozitif olduğu hashimoto tiroiditi ve graves hastalığı olan 27 hastada yaptıkları çalışmada sadece 2 hastada proteinüri saptanmıştır. Bu hastalardan birinde sadece Anti-TPO pozitifken diğerinde her iki antikör pozitifdir. Yine bu hastalarda renal hastalığa ait bir bulgu da saptanamamıştır(68). Bu çalışmada olası proteinüri mekanizması saptanamamıştır ve yazarlar tarafından tiroid otoantikörleri ile ilişkili dolaşan immün komplekslerin subepitelyal birikiminin olası proteinüri mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmaya alınan 27 hastada tiroid hormon düzeyleri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda idrarla atılan ortalama protein miktarı $24,33 \pm 17,09$ mg/gün iken, her iki tiroid otoantikörünün pozitif olduğu hasta grubunda $34,06 \pm 14,99$ mg/gün, her iki otoantikörün negatif olduğu hasta grubunda $18,36 \pm 15,18$ mg/gün, sadece Anti-TPO antikörü pozitif hasta grubunda $31,06 \pm 21,25$ mg/gün ve sadece Anti-TG antikörü pozitif hasta grubunda $24,72 \pm 15,39$ mg/gün idi. Tiroid hormon düzeylerine bakılmaksızın her iki tiroid otoantikörünün pozitif olduğu hasta grubunda proteinüri prevalansı % 67,6, her iki tiroid otoantikörünün negatif olduğu hasta grubunda % 10,67, sadece Anti-TPO antikörü pozitif hasta grubunda % 50 ve sadece Anti-TG antikörü pozitif hasta grubunda % 36 olarak bulunmuştur. Her iki antikörün pozitif olduğu hasta grubunda idrarla atılan protein miktarının her iki antikörün negatif olduğu hasta grubuna ve sadece Anti-TG antikörü pozitif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, sadece Anti-TPO antikörü pozitif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p < 0,05$, $p > 0,05$). Sadece Anti-TPO ve sadece Anti-TG antikörün pozitif olduğu hasta gruplarında

idrarla atılan protein miktarının her iki antikorun negatif olduğu hasta grubunda idrarla atılan protein miktarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır($p<0,05$). Ayrıca sadece Anti-TPO antikor pozitif hasta grubu ile sadece Anti-TG antikor pozitif hasta grubu arasında idrarla atılan protein miktarı yönünde anlamlı bir fark görülmedi($p>0,05$). Bu da idrarla atılan protein miktarı üzerine Anti-TPO antikor ile Anti-TG antikorun benzer etkileri olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Çalışmamızda tiroid otoantikörleri göz önüne alınmadan sadece tiroid hormon düzeylerine göre bakıldığında proteinüri prevalansı sırasıyla hipotiroidizmde % 39,6, subklinik hipotiroidizmde % 25, hipertiroidizmde % 18,8 ve subklinik hipertiroidizmde % 16,7 bulunmuştur. Tüm hasta gruplarında ortalama idrarla atılan protein miktarı 24.33 ± 17.09 mg/gün iken hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden en düşük ortalamaya hipertiroidizm ($\bar{x}=16,24\pm 11.58$) hasta grubunda, en yüksek ortalamaya ise hipotiroidizm ($\bar{x}=32,10\pm 16.51$) hasta grubunda idi. Hipotiroidizm hasta grubunda idrarla atılan protein miktarı diğer üç hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti($p<0,05$). Subklinik hipotiroidizm hasta grubu ile hipertiroidizm hasta grubu arasında idrarla atılan protein miktarı yönünde anlamlı fark varken subklinik hipotiroidizm hasta grubu ile subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu(sırasıyla $p<0,05$, $p>0,05$). Ayrıca hipertiroidizm hasta grubu ile subklinik hipertiroidizm hasta grubu arasında idrarla atılan protein miktarı yönünden anlamlı bir fark bulunamadı($p>0,05$). Proteinüri prevalansının her iki tiroid otoantikörünün negatif olduğu hipotiroidizm hasta grubunda % 13,04, subklinik hipotiroidizm hasta grubunda %11,77, hipertiroidizm hasta grubunda %4,55 ve subklinik hipertiroidizm hasta grubunda % 7,69 idi.

Yapılan çalışmalarda ve vaka sunumlarında genelde hipertiroidizm ile proteinüri arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalarda ve vaka sunumlarında çalışmaya alınan hipertiroidizimli hastalarda bir veya daha fazla tiroid otoantikörünün pozitif

olması nedeniyle, proteinürinin oluşmasında hangisinin daha etkin olduğu gösterilememiştir. Çalışmamızda otoantikör varlığı veya yokluğu göz önüne alınmadan bakılan hipertiroidizmli hastalarda proteinüri prevalansı % 18,8 iken , her iki antikorun negatif olduğu hipertiroidizmli hastalarda ise % 4,55 idi. Bu aradaki fark tiroid otoantikörlerinin olası proteinüri mekanizmasına olan etkilerinden kaynaklandığı fikrini güçlendirmektedir.

Çalışmaya alınan 150 hastada proteinüri prevalansı % 27,1 olarak bulunmuştur. Hem tiroid hormon düzeyleri hem de tiroid otoantikörleri göz önüne alındığında idrarla atılan protein miktarına belirgin ortak etkilerinin olmadığı sonucu çıkmıştır($p>0.05$).

6- SONUÇ ve ÖZET

Tiroid bezi, gestasyonun yaklaşık olarak 24. gününde gelişmeye başlar ve 7. haftasında gelişimini tamamlar ve trakeanın hemen önünde son yerini alır. Normal tiroid bezi yanlarda iki lob ve merkezde bunları birleştiren istmustan oluşan, sert, kırmızı-kahverengi, düzgün yüzeyli fibröz bir kapsül ile çevrili normal ağırlığı 30-40 gram arasında değişen bir endokrin organdır. Tiroid bezi; tiroid hormonlarının sentezlendiği ve salgılandığı folliküllerden ve bu folliküllerin arasındaki bağ dokusundan, kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden oluşur. Tiroid bezinden esas olarak tiroksin ve daha az olarak triiyodotironin, TSH'nın kontrolü altında salgılanır. Tiroid hormonları doku ve sistemlerin normal işlevleri için gereklidir.

Tiroid otoantikoru antitiroid peroksidaz, antitiroglobulin ve TSH reseptörlerine karşı gelişen antikordur (TRab). Ötiroid kadınların % 5-15'inde ve ötiroid erkeklerin % 2'sinde tiroid otoantikoru mevcuttur. Tiroid otoantikoru otoimmün tiroid hastalıkların tanısında kullanılırlar.

Tiroid disfonksiyonu tiroid hormon düzeylerine göre esas olarak primer hipotiroidizm ($TSH > 4$ IU/ml, $sT3 < 1,6$ pg/dl ve $sT4 < 0,8$ ng/dl), subklinik hipotiroidizm ($TSH > 4$ IU/ml, $sT3$ ve $sT4$ normal), hipertiroidizm ($TSH < 0,1$ IU/ml, $sT3 > 4,7$ pg/dl ve $sT4 > 1,8$ ng/dl) ve subklinik hipertiroidizm ($TSH < 0,1$ IU/ml, $sT3$ ve $sT4$ normal) şeklinde 4 hastalık grubundan oluşur.

Normal bir bireyde idrarda günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır. İdrardaki ana plazma proteini albumindir ve idrar ile toplam günlük protein atılımının % 20'sini oluşturur. Normal bireylerde albumin atılımının günlük miktarı 20 mg'ın altındadır. Günlük albuminüri miktarının 30 mg üzerinde ve 300 mg altında olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Protein atılımının miktarının belirlenmesi, 24 saatlik idrar örneği ile çalışılarak veya rastgele

İdrar örneğinde protein/kreatinin oranı ölçülerek yapılabilir. Protein atılımının miktarının belirlenmesi, proteinüriye neden olan çeşitli hastalıklar arasında ayırım yapılmasına izin verir.

Çalışmaya 2004 ile 2005 yıllarında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir nedenle başvuranlar arasında tiroid disfonksiyonu ve/veya tiroid otoantikor pozitifliği saptanan ve proteinüriye neden olabilecek hastalığı olmayan 46'sı erkek, 104'ü kadın toplam 150 hasta kabul edilmiştir. Bu çalışmada amaç tiroid disfonksiyonu ve tiroid otoantikor pozitifliği ile idrarla atılan protein miktarı arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmada veriler Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi, Mann Whitney U testi ve iki Yönlü ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada çalışmaya alınan tüm hastalarda idrarla atılan ortalama protein miktarı $24,33 \pm 17,09$ mg/gün iken proteinüri prevalansı % 27,1 olarak bulunmuştur. Hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarı yönünden en düşük ortalamaya hipertiroidizm ($\bar{x} = 16,24 \pm 11,58$) hasta grubunda, en yüksek ortalamaya ise hipotiroidizm ($\bar{x} = 32,10 \pm 16,51$) hasta grubunda iken proteinüri prevalansının en yüksek olduğu hastalık grubu hipotiroidizm hasta grubu (% 39,6), en düşük olduğu hastalık grubu ise hipertiroidizm hasta grubu idi. İdrarla atılan protein miktarı yönünden; hipotiroidizm hasta grubu ile diğer üç hastalık grubu arasında ve sublinik hipotiroidizm hasta grubu ile hipertiroidizm hasta grubu arasında anlamlı fark varken, sublinik hipotiroidizm hasta grubu ile sublinik hipertiroidizm hasta grubu arasında ve hipertiroidizm hasta grubu ile sublinik hipertiroidizm hasta grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tiroid hormon düzeylerine bakılmaksızın her iki tiroid otoantikorunun pozitif olduğu hasta grubunda proteinüri prevalansı % 67,6, her iki tiroid otoantikorunun negatif olduğu hasta grubunda % 10,67, sadece Anti-TPO antikoru pozitif hasta grubunda % 50 ve sadece Anti-TG antikoru pozitif hasta grubunda % 36 olarak bulunmuştur. İdrarla atılan protein

miktarı yönünden; her iki antikorun pozitif olduğu hasta grubu ile her iki antikorun negatif olduğu hasta grubu ve sadece Anti-TG antikor pozitif hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken sadece Anti-TPO antikor pozitif hasta grubu ile arasında anlamlı fark yoktu. Sadece Anti-TPO ve sadece Anti-TG antikorun pozitif olduğu hasta gruplarında idrarla atılan protein miktarının her iki antikorun negatif olduğu hasta grubunda idrarla atılan protein miktarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca sadece Anti-TPO antikor pozitif hasta grubu ile sadece Anti-TG antikor pozitif hasta grubu arasında idrarla atılan protein miktarı yönünde anlamlı bir fark görülmedi. Hem tiroid hormon düzeyleri hem de tiroid otoantikorları göz önüne alındığında idrarla atılan protein miktarına belirgin ortak etkilerinin olmadığı sonucu çıkmıştır.

Bu çalışmada bulduğumuz sonuçlar daha önce yapılmış küçük çaplı çalışmalar ve vaka sunumları ile benzer sonuçlar göstermekle birlikte literatürde bu çapta bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7- KAYNAKLAR

1. McPhee SJ, Bouer DC. Thyroid Disease. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Pathophysiology of Disease. 4 Th Ed. McGraw-Hill. 2003;556-578.
2. Greenspan FS. The Thyroid Gland. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 6 Th Ed. McGraw-Hill. 2001;201-272.
3. Weetman AP. The Thyroid Gland and Disorders of Thyroid Function. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ. Oxford Textbook of Medicine. 4.Th Ed. Oxford University Pres. Vol 2. 2003; 209-224.
4. Kaplan MM. Clinical Perspectives in the Diagnosis of Thyroid Disease. Clinical Chemistry. 1999;45:1377-1383.
5. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinol Metab Clin N Am 1997;26:763-775.
6. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med 1993;153:862-865.
7. NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines: Assessment of Proteinuria. Am J Kid Disease. 2002;39:S93-S102.
8. Carroll MF, TemteJL. Proteinuria in adults: A diagnostic approach. Am Fam Physic. 2000;62(6):1333-1342.
9. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratio in single urine samples. Arch Intern Med. 1987;147:943-944.
10. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;309:1543-1554.
11. Dillmann WH. The Thyroid. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22 Th Ed. Pennsylvania, Saunders. 2004;1391-1411.

12. Jameson JL, Weetman AP. Diseases of The Thyroid Gland. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 Th Ed. McGraw-Hill. 2005;2104-2127.
13. Erdoğan G, Koloğlu S. Tiroid, Genel Görüş ve Bilgiler. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2.baskı. Ankara, MN Medikal Nobel. 2005;155-172.
14. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med. 2000;160:1573-1575.
15. Clinicil Guidelines: Screening for Thyroid Disease: Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2004;140:125-127.
16. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. American College of Physicians. Ann Intern Med. 1998; 129:141-143.
17. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update Ann Intern Med. 1998;129:144-158.
18. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients. A systematic review. Arch Intern Med 1999;159:658-665.
19. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. Clin Chem 1996;42:164-173.
20. Feld S, Garcia M, Baskin HJ, at al. ACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 1996;2:78-84.
21. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-559.
22. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126:226-231.
23. Singer PA, Cooper CS, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med 1996;156:2165-2172.

24. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-916.
25. Monako F. Classification of Thyroid Diseases: Suggestions for a Revision. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1428-1432.
26. Kek PC, Ho SC, Khoo DH. Subclinical thyroid disease. *Sing Med J.* 2003;44(11):595-600.
27. Vahap F. Subclinical thyroid disease. *Mayo Found Med Edu Res.* 2001;76(4):413-417.
28. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet.* 2004;363:793-803.
29. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11: 57-63.
30. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227-3232.
31. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 97-104.
32. Bell NH. Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 645-654.
33. Segal-Liebennan G, Karasik A, Shimon I. Hypopituitarism following doped head injury. *Pituitary.* 2000; 3: 181-184.
34. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 1999; 340: 1075-1079.
35. Quin JD, McDonald A, Russell R, et al. Hypothyroidism presenting with cardiac tamponade. *Scott Med J* 1994; 39: 82.

36. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, et al. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 1130-1132.
37. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid*. 1998; 951-956.
38. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma: a form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 279-290.
39. Ross DS, Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 245-264.
40. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42: 140-145.
41. Hollowell, JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endomnol Metab* 2002; 87: 489-499.
42. Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 174-180.
43. Cooper DS. Hyperthyroidism. *The lancet*. 2003;362:459-468.
44. Blackwell J, Goolsby MJ. Evaluation and treatment od hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Am Acad Nurs Pract*.2004;16(10):422-425.
45. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P. Differences in the Signs and Symptoms of Hyperthyroidism in Older and Younger Patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 50-53.
46. Shimizu T, Koide S, Noh JY, et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid* 2002; 12: 489-493.
47. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263-277.
48. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87: 558-561.

49. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with anti thyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2986-2993.
50. Ljunggren J-G, Topping O, Wallin G, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Gravers' hyperthyroidism with anti thyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* .1998; 8: 653-659.
51. Cooper D. Anti thyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endo Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-247.
52. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992; 93: 61-68.
53. Slatosky J, Shipton B, Waahba H. Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000;61(4):1047-1059.
54. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
55. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Current concept: Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646-2655.
56. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-630.
57. Roti E, Emerson CH. Clinical review 29: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:3-5.
58. Singer PA: Thyroiditis: Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am* 1991;75:61-77.
59. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:169-185.

60. Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. *Am Fam Physician* 1993;48:615-621.
61. Iitaka M, Momotani N, Ishii J, et al. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:466-469.
62. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
63. Larson T. Concise review for primary-care physicians: evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proceed.* 1994;69:1154-1158.
64. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol.* 1996; 45:281-288.
65. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int.*1980;18:395-406.
66. Beetham R, Cattell WR. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendation for measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993;30:425-444.
67. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL. Effect of ramipril and amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2719-2728.
68. Churchill DN, Farid N. Proteinuria in Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med*; 1981: 19; 1286.
69. Kubato T, Hirahi H, Shimizu M, et al. Development of hyperthyroidism in a patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* 2002; 17 :367-369.
70. Iwaoka T, Umeda T, Nkayama M, et al. A case of membranous nephropaty associated with thyroid antigens. *Clin Nephrol Urol.* 1989;31: 53-58
71. Sato Y , Sasaki M, Kan R , et al. Thyroid antigen mediated glomerulonephritis in Graves' disease. *Clin Nephrol Urol.* 1989;31: 49-52.

72. Shuper A, Leatham T, Pertzalan A, et al. Familial Hashimoto's thyroiditis with kidney impairment. *Arch Dis Child*.1987;62 :811-814.
73. Fu LS, Yang LY, Chen WP, et al. Class 4 lupus nephritis associated with Graves' disease. *Clin Nephrol Urol*. 1992;12: 50-54.
74. Agras PI, Kınık ST, Cengiz N, et al. Autoimmune thyroiditis with associated proteinuria: report of two patients. *J Ped Endocrinol Met*. 2005;18(3):319-322.
75. Ford HC, Lim WC, Chisnall WN, et al. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine , uric acid, hydrogen ion and electrolytes. *Clin Endocrinol*.1989;30:292-301.
76. Horvath F, Teague P, Gaffney EF, et al. Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in with Graves' disease. *Am J Med*.1979;67:901-904.
77. Jordan SC, Buckinham B, Sakai R, et al. Studies of immune complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. . *N Engl J Med*. 1981: 304; 1212-1215.
78. Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, et al. Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol*. 1985;109(3S):341-347.