



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Mecdi Hikmet Ergüney**

YENİ TANI KONMUŞ AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTLARDA ÜRE, KREATİNİN, ÜRİK ASİT DEĞERLERİNİN TSH İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Baran AKAGÜNDÜZ

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2014



T .C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Mecdi Hikmet Ergüney

YENİ TANI KONMUŞ AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTLARDA ÜRE, KREATİNİN, ÜRİK ASİT DEĞERLERİNİN TSH İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Baran AKAGÜNDÜZ

İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Mesut AKÇAKAYA
Dr.Mecdi Hikmet ERGÜNEY

İSTANBUL - 2013

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğin öncelikle bir sanat olduğunu öğreten, her koşulda yanımda olan, 2.Dahiliye servisi Klinik Şefi değerli hocam sayın Dr.Mecdi ERGÜNEY'e,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan eğitim sorumlusu sayın Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, eğitim sorumlusu sayın Dr. Füsün ERDENEN'e, eğitim sorumlusu Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, eğitim sorumlusu Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA'ya, eğitim sorumlusu Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na ,

Tezimde büyük emekleri geçen Dr.Mesut AKÇAKAYA'ya, bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım uzmanlarım, Dr.Apduh YÜKSEL, Dr.Mehmet Tarık AKBAR, Dr.Sedat IŞIK, Dr.Bülent ÇAĞLAR, Dr.Fatih Öner KAYA, Dr.Apduh SIĞANIK, Dr. Fatmanur OTMAR ÖZCAN, Dr. Feray AKBAŞ, Dr. Elif GÜLCAN ŞENOL'a,

Her zaman bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan hematoloji uzmanlarımız Doç.Dr.Cem Ar, Doç. Dr. Osman Yokuş'a nefroloji uzmanımız Dr.Şennur KÖSE'ye,

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği eğitim sorumlusu sayın Dr.Muzaffer FİNCANCI, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi 3.Klinik eğitim sorumlusu sayın Prof.Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA'ya, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi eğitim sorumlusu Doç.Dr. Mehmet Yunus EMİROĞLU'na,

Hastanemiz ve eğitimimize sağladığı olanaklar nedeniyle başhekimimiz sayın Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL ve hastane yöneticisi Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e,

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip canım annem ve ilk öğretmenim bana vizyon katan babama, bana her zaman destek olan sevgili kardeşlerime,

içten teşekkürlerimi sunarım

Dr. Baran AKAGÜNDÜZ

İstanbul 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	4
2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi	6
2.4. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etkileri	7
2.5. Tiroid hormonlarının dokulardaki etkileri.....	7
2.6. Hipotiroidizm.....	8
2.6.1. Epidemiyoloji.....	8
2.6.2. Klinik Bulgular	9
2.6.3. Labaratuar bulguları.....	11
2.7. Subklinik Hipotiroidi	11
2.7.1. Tanımı.....	11
2.7.2. Etyolojisi.....	12
2.7.3. Klinik Önemi	12
2.8. Renal fonksionları değerlendirmede üre,kreatinin,ürük asit	13

2.8.1. Ürik asit.....	13
2.8.2. Üre	14
2.8.3. Kreatinin	15
2.9. Hipotiroidizm ve böbrek fonksiyonları.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	29
6. KAYNAKLAR.....	34



KISALTMALAR

TSH	: Tiroid sitümölan hormon
TRH	: Tirotropin releasing hormon
SH	: Subklinik hipotiroidi
AH	: Aşıkak hipotiroidi
T4	: Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
ST3	: Serbest Triiyodotironin
TBG	: Tiroid bağlayan globulin
TG	: Tioglobulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbümin

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Grup	19
Tablo 2: Cinsiyet.....	19
Tablo 3:	20
Tablo 4: Kontrol, aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırılması	20
Tablo 5: Gruplara göre Üre, Kreatinin ve Ürik asit karşılaştırmaları	21
Tablo 6:	21
Tablo 7:	22
Tablo 8: Üre, Kreatinin ve Ürik asit'in TSH'la korelasyonu.....	23
Tablo 9: Üre, Kreatinin ve Ürik asit'in T3 ve T4 ile korelasyonu.....	24
Tablo 10: Diğer parametreler	25
Tablo 11: Gruplar arasında TSH, T3, T4 ve Sodyum'un karşılaştırılması.....	27
Tablo 12:	27

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Tiroid hormon sentezinde hipotalamus hipofiz ve tiroid bezi aksı..... 6



ÖZET

AMAÇ: Böbrek fonksiyonları tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkilidir. Hipotiroidide, böbrek fonksiyonlarını yansıtan rutin biyokimyasal parametrelerin değişimi iyi tanımlanmamıştır ve klasik iç hastalıkları metinlerinde geçmemektir. Bu çalışma değişik derecelerdeki hipotiroidide renal fonksiyonların ne yönde etkilendiğini saptamak için yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmada 201 hastanın tiroid ve böbrek fonksiyonları, üre, kreatinin, ürik asit ve sodyum değerleri değerlendirildi. Bu hastaların 81' i aşikar 120'si subklinik hipotiroidiliydi. Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışmaydı. Hastalardan elde edilen değerler, 203 hastadan oluşan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

BULGULAR: Aşikar hipotiroidili hastalarada üre, kreatinin, ürik asit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ancak bu değerler subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı değildi.

SONUÇ: Hipotiroidi rutin olarak kullanılan renal fonksiyon testlerinden üre, kreatinin, ürik asit değerlerinde artışa yol açmaktadır. Bu yüzden hipotiroidik hastalarda düzenli olarak üre, kreatinin, ürik asit değerleri bakılarak renal monitorizasyon yapılmalıdır.

SUMMARY

OBJECTIVE: Renal function is influenced by thyroid status. Changes in routine clinical chemical indicators of renal function in the hypothyroid status are not well characterized, and are infrequently discussed in standard internal medicine textbooks. This study was done to determine the relationship between renal function and different degrees of thyroid dysfunction.

MATERIAL AND METHODS: Thyroid and kidney function tests were analyzed in 201 patients. 120 of them were subclinical hypothyroidism and 81 patients were overt hypothyroidism. This was a cross-sectional retrospective study. These were compared with 203 age- and sex-matched euthyroid controls.

RESULTS: Overt hypothyroid subjects showed significantly raised serum urea, creatinine and uric acid levels as compared to controls but subclinical hypothyroid patients did not show significant increased levels of serum urea, uric acid and creatinine levels.

CONCLUSION: Hypothyroid state is associated with significant derangement in biochemical parameters of renal function. Therefore the renal function should be regularly monitored in hypothyroid patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi genel dahiliye polikliniklerinde sık karşılaştığımız tanılardır. Hipotiroidizm, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde oluşan bir defekt sonucu, tiroid hormon yapımının azalması olarak tanımlanır(1). Labaratuar bulgusu olarak yüksek TSH düşük T4 ve T3 saptanır. Subklinik hipotiroidi, genellikle klinik belirtiler olmaksızın, normal T3, T4 düzeyi, artmış TSH düzeyi ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur. Özellikle polikliniklerde yaygın olarak TSH düzeyinin bakılması subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi tanısı konma sıklığını arttırmıştır.

Böbrekler tiroid hormonlarının metabolizması ve eliminasyonunda rol oynar, aynı zamanda böbrekler tiroid hormonlarının etkilerinin olduğu organlardır. Hipotiroidizmin böbrek üzerindeki etkileri iyi anlaşılmış olup bunlar su ve elektrolit dengesi ve tubuler disfonksiyon ile ilişkilidir (2,3).

Hipotiroidizmde renal rutin biyokimyasal belirteçlerin ne yönde değiştiği iyi karakterize edilmemiş olup standart referans metinlerde üre ve kreatinin değışikliklerinden söz edilmemiştir (4,5). Komplike olmayan primer hipotiroidide üre ve kreatinin değeri çocuk (6,7) ve erişkinlerde geri dönüşümlü olarak artar(8,9). Bazı çalışmalarda hipotiroidik hastalarda hiperürisemi ve dolayısıyla gut hastalığına yatkınlık saptanmıştır (10).

Hipotiroidizmde renal fonksiyonlarla ilgili yapılmış çalışma ve veriler sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizm ve aşikar hipotiroidizmde günlük pratikte kullandığımız biyokimyasal renal fonksiyon parametrelerinde anlamlı değişiklik olup olmadığını ve bu değerlerin tiroid hormon profili ile korele olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Tiroid glandı başlıca tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgıyarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eden endokrin salgı bezidir. Tiroid hastalıkları; tiroid hormonlarının salgılama bozuklukları veya tiroid dokusunun büyümesi yada her ikisinin birlikte bulunması ile kendini gösterir. Yetersiz hormon salgılanması hipotiroidizm veya mixödem; aşırı hormon salgılanması hipertiroidizm veya tirotoksikoz denilen ve tipik bulgular gösteren hastalıklar meydana getirir.

2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. Dil kökünden doğan tiro-glossal kanaldan kaynaklanır. Piramidal lob tiro-glossal kanalın bakiyesidir. Glandın kökeni "Foramen Cecum" olarak dil kökünde belirlidir. Buradan doğan kanal aşağı doğru yürüyerek tiroid glandını oluşturur (11). Tiroid bezi anatomik olarak boynun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında, tiroid lobları ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Her lobun uzunluğu 2,5-4 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ve genişliği 1,5-2 cm'dir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan süperior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir.

Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 ml/gr/dak'dır. Başka bir ifadeyle tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir (12). Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (11). Histolojik olarak tiroid bezi, etrafı tek sıra epitel ile çevrili, lümeni hematoksil-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu folliküllerden oluşur. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücrelerinin şekli, bez aktif olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda düzdür. Follikül hücreleri Tiroglobulin (Tg) sentezlerler. Tg follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid bezinde folliküler hücreden başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (13).

2.2. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ

Fetüsün tiroid bezi, gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve T4 üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. T4 ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla TRH (tirotropin-saliverici hormon) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'nın ve maternal T4'ün plasentayı geçişi çok düşük düzeydedir. Fetal T3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T4'dür (11). Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. Bu, sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın geç saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde anormalliklere yol açmazlar. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın bez üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyi değişikliklerine, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal tiroid hormon düzeyleri

korunmaya çalışılır(14). TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemlidir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterler TSH'yı baskırlar. İlaçlardan kortikosteroidler, TSH salınımını baskırlarken, amiodaron ise tiroid hormon üretiminde artış veya azalma yapabilir. İyot içeren bazı astım ilaçları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler(14,15). T4'ün tamamı, T3'ün % 13'ü tiroid bezi tarafından salgılanır. T3'ün geriye kalanı periferik dokulardan tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur (12,15).

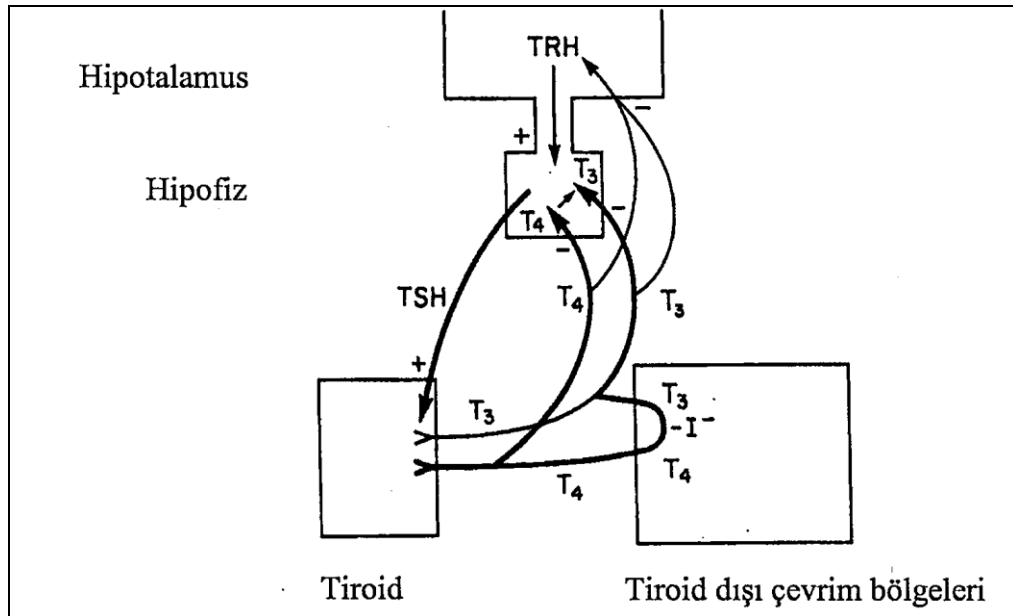
Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT3 veya 3,3',5-triiodotironin) bulunur. T3 ve T4 aktifken, rT3 inaktiftir (15).Triiyodotironin tiroksinden dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır.Tiroglobulin tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve ekzositoz yoluyla follikül içine salgılanır. T4 ve T3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobuline peptid bağıyla bağı olarak kalır. T4 ve T3 salgılanacağı zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağıları hidrolize edilir ve serbest T3, T4 ve rT3 kapillere atılır. İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T4, 4 mikrogram T3 ve 2 mikrogram rT3 salgılar(15). Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda değişik proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu TBG'e bağılıdır (%67). Daha az oranda TBPA (%20) ve albumine (% 13) bağlanmıştır. Normalde plazma tiroksinin % 99,98'i bağılıdır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 gündür (12,15). Triiyodotironin ise % 99,8'i proteinlere bağılıdır (%46'sı TBG'e, % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'e bağlanır).rT3 de TBG'e bağlanır (15).

Değişik nedenler TBG düzeyini etkiler. TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, östrojen, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlarda da tersi fizyolojik olaylar geçerlidir (15). Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda tiroksinin %33'ü triiyodotironine, % 45'i rT3'e dönüşür. Dolaşımdaki rT3'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, %95'i

tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur. Deiyodinasyon iki farklı enzimle olur. T3 oluşumunu sağlayan 5'-deiyodinaz ve rT3 oluşumunu sağlayan 5-deiyodinazdır. 5'-deiyodinaz ayrıca rT3'ün T2'e (diiodotironin) dönüşümünü sağlar(12,15). Birçok durumda 5'-deiyodinaz inhibe olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla T3 miktarı azalırken, rT3 miktarı artar. T3 miktarını, 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler; yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlıktır. T3 azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur(15).

2.3. TİROİD HORMON SEKRESYONUNUN DÜZENLENMESİ

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T3 ve T4 sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T3 ve serbest T4 ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir(12,15).



Şekil 1: Tiroid hormon sentezinde hipotalamus hipofiz ve tiroid bezi aksı

2.4. TİROİD HORMONLARININ DOKULARDAKİ ETKİLERİ

Tiroid hormonları, tiroid hormon reseptörleri (TRs) a ve b olarak adlandırılan nükleer reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. TRa ve TRb'nin her ikisi çoğu dokularda eksprese olurlar, fakat ekspresyonun relatif düzeyleri organlar arasında değişiklik gösterir. TRa özellikle beyin, böbrek, gonadlar, kas ve kalpte çok miktarda iken, TRb ekspresyonu hipofizve karaciğerde relatif olarak daha yüksektir. T3 kendi reseptörlerine T4' ten 10-15 kat fazlabir afinite ile bağlanır. Bu da T3'ün artmış hormonal etkinliğinin nedenini açıklamaktadır. T4, T3'den fazla yapılmasına karşı reseptörlerin başlıca T3 tarafından işgal edilmesi, periferel dokularda T4-T3 dönüşümüne, T3'ün plazmada biyolojik olarak daha fazla bulunmasına ve reseptörlerin T3'e daha fazla afinite göstermesine işaret etmektedir (17).

Tiroid hormonları büyüme ve gelişmeyi, oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sinirsel fonksiyonları etkiler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Tiroid hormonlarının major etkileri nükleer T3 reseptörleri aracılığı ile olur. Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri tiroid hormonlarının growth faktör sentezini uyarması ve growth faktör reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Bu hormonların diğer bir etkisi de katekolamin işlevlerini artırmasıdır (18).

2.5. TİROİD HORMONLARININ DOKULARDAKİ ETKİLERİ

- Termojenik etkiler
- Mitokondrial enzim sentezinin uyarılması
 - Sitoplazmik mRNA uyarısıyla oluşan mitokondrial enzim sentezi
 - Kahverengi yağ dokusunda termogenezin uyarılması
 - Mitokondriyal olarak şifrelenmiş protein sentezi
- Membran Na/K ATPaz sentezinin uyarılması
- Metabolik etkiler
- Hepatik lipojenik enzimlerde artış (malik enzim, yağ asit sentetaz, G6PD)
- Diğer hepatik enzim uyarımı
- Glutamin sentetaz, GAMA ALA sentetaz uyarımı
- Laktalbumin sentezinin prolaktin ile uyarılmasının artması
- Betaglobulin sentezinin büyüme hormon uyarısı ile artma

- Plazma membranı glukoz transportunun uyarılması
- Plazma membranı adrenerjik reseptör bağlanması uyarılması
- Büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri
- Hipofizer büyüme hormon sentezinde artma
- Büyüme hormonunun insülin like growth faktör sentezine etkisinde artma
- Epidermal growth faktör sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması
- Sinirsel büyüme hormonu sentezinin uyarılması
- Eritropoetin üretiminde artışı

2.6. HİPOTİROİDİZM

2.6.1. Epidemiyoloji

Hipotiroidizm, hipotalamik-pitüiter-tiroid aksının herhangi bir yerinde oluşan bir defekt sonucu, tiroid hormon yapımının azalması olarak tanımlanır. Tiroid bezinin hastalıkları (Primer hipotiroidizm) hipotiroidinin en önemli sebebidir (19). Daha az sıklıkla ön hipofizden TSH sekresyonun veya hipotalamusdan tiotropin salgılatan hormon (TRH) sekresyonunun azalması sonucu da oluşabilir (santral hipotiroidizm) (20).

1-Primer Hipotiroidizm

- Kronik otoimmün tiroidit
- İatrojenik
 - -Tiroidektomi
 - -Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi veya eksternal radyasyon
- İyot eksikliği veya fazlalığı
- İlaçlar (lityum, amiodaron, interferon- α , interlökin-2)
- İnfiltratif hastalıklar (fibröz tiroidit, hemokromatoz, sarkoidoz)
- Geçici hipotiroidizm
 - -Sessiz tiroidit
 - -Subakut granümatöz tiroidit
 - -Postpartum tiroidit
 - -Subtotal tiroidektomi
 - -Graves hastalığı tedavisi için yapılan RAİ tedavisi sonrasında
- Konjenital tiroid agenezisi, disgenезisi ve tiroid hormon sentez bozuklukları

2-Sekonder (Santral Hipotiroidizm)

- TSH eksikliği
- TRH eksikliği

3-Tiroid hormon direnci

I° eksikliği halen dünya çapındaki en sık hipotiroidi nedenidir. I° eksikliği olmayan yerlerde ise hipotiroidizmin en sık sebebi kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)'dir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında, 13344 kişi taranmış ve %4,6 oranında yüksek TSH değerleri saptanmıştır (21). Bu oranın %0,3'ü aşikar hipotiroidi, %4,3'ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 55 yaş üstünde bayan hastalarda SKH riski % 10,8 iken, 65 yaş ve daha yaşlı bireyler dikkate alındığında KH oranı %1,7'ye SKH oranı da %13,7'ye, 75 yaş üstünde ise SKH oranı %17,4'ye çıkmaktadır (21).

Hipotiroidi kadınlarda erkeklerden 2-8 kat daha sık görülür. İngiltere'de yapılmış olan Whickham çalışmasında kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır (22).

2.6.2. Klinik Bulgular

Hipotiroidinin bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına ve şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Sıklıkla fiziksel ve mental aktivitelerde yavaşlama şeklinde ortaya çıkar, fakat asemptomatik de olabilir. Soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi ve mental işlevlerde yavaşlama gibi hipotiroidinin klasik semptom ve bulguları genç hastaların ancak %50-64'ünde görülür(23).

Hipotiroidik hastalarda semptom ve bulgular:

Mekanizma	Semptomlar	Bulgular
Metabolizmada yavaşlama	• Yorgunluk ve güçsüzlük • Soğuk intoleransı • Efor dispnesi • Kilo alma • Kabızlık • Gelişme geriliği • Mental fonksiyonlarda yavaşlama	• Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama • Tendon reflekslerinin gevşeme fazında yavaşlama • Bradikardi • Karotenemi
Hücreler arası maddelerin dağılımı	• Deride kuruluk • Kalın ses • Ödem	• Deride kabalaşma • Yüz ödemi ve kaşlarda dökülme • Periorbital ödem • Dilde büyüme
Diğer	• İşitmede azalma • Miyalji ve parastezi • Depresyon • Menoraji • Artralji • Pubertede gecikme	• Diyastolik hipertansiyon (HT) • Plevral ve perikardiyal effüzyon • Asit • Galaktore

Bu tipik bulguların yanı sıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, ileus, intestinal pseudoobstruksiyon, koagülopati, depresyon, psikoz, ataksi, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir (23).

2.6.3. Labaratuar bulguları

Primer hipotiroidi için en sensitif tarama metodu serum TSH değeridir (54). TSH'nın normal referans aralığı 0.40-4.2 μ IU/L'dir. NHANES III (1988-1994) çalışmasında 17353 kişi değerlendirilmiş ve kişilerin %80.8'de TSH 2.5 μ IU/L'nin altında bulunmuş ve yaşla birlikte TSH değerinde artış olduğu saptanmıştır (21).

Eğer TSH değeri normal aralıkların üzerinde saptanırsa ikinci basamak serum sT3 ve sT4 değerinin ölçümüdür (24). Primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyesi yüksek, sT3 ve sT4 değerleri düşüktür (25). Primer hipotiroidizmde T3 azalması T4'e göre daha hafiftir ve tanıdaki değeri azdır. TSH değeri normal veya hafif düşükken sT4 değeri de düşük bulunduğu santral hipotiroidi veya tiroid dışı hastalıklar düşünülmelidir. Santral hipotiroidi durumunda diğer ön hipofiz hormonlarında da azalma söz konusudur (24).

Tiroid antikorları, bilhassa tiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO) otoimmün hipotiroidizmin tanısını kesinleştirir. Serum Anti TPO ve tiroglobulin antikoru (Anti Tg) konsantrasyonu yaş ile artmaktadır ve bayanlarda tiroid otoantikorlarının pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir (21).

Diğer laboratuvar testleri içinde en sık gözlenen durum serum lipid profilinde meydana gelen bozulmadır. Hiperkolesterolemi nedeniyle değerlendirilen hastaların % 4-14'ünde klinik veya subklinik düzeyde hipotiroidi saptanmaktadır (26). Ayrıca normokrom normositer anemi, hiponatremi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi görülebilmektedir (24).

2.7. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

2.7.1. Tanımı

SKH serum sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur (27). Genel popülasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmektedir. 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20'ye ulaşmaktadır (27,28). Görülme sıklığı taranan popülasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. NHANES III ve Whickham çalışmaları, SKH hakkında

önemli epidemiyolojik veriler sağlayan 2 büyük popülasyon tarama çalışmasıdır. Whickham çalışmasında 2779 kişi taranmış ve SKH'li hastalarda ortalama TSH değerinin 6 μ IU/L'nin üzerinde olduğu ve kadınlarda %7,5, erkeklerde %2,5 sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (29). NHANES III çalışmasında (16353 kişi, yaşları >12) popülasyonda sıklığı %4.3 olarak saptanmıştır (21).

2.7.2. Etyolojisi

SKH'in etiyolojisi KH'ye benzerdir .I° eksikliği bulunan bölgelerde en sık neden I° eksikliği, yeterli I° alımı durumunda en sık neden tiroid bezinin otoimmün bir bozukluğu olan kronik lenfositik tiroidittir (Hashimoto Tiroiditi) (30).

2.7.3. Klinik Önemi

SKH'li hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir (27). SKH'li hastalarda var olan semptomları değerlendiren Cooper ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SKH'de hipotiroidi semptomlarının yüksek prevalansta olduğu saptanmıştır (31). Kong ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise SKH'li kadın hastalarda en sık hipotiroidi bulgusu olarak %83 yorgunluk, %80 kilo alımı saptanmıştır (32). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında TSH seviyesi 5-10 μ IU/L arasında olan SKH'li hastalarda hipotiroidi ile ilişkili semptomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların % 28'inde cilt kuruması, % 24'ünde hafızada zayıflama, % 22'sinde düşünce yavaşlaması, % 22'sinde kas güçsüzlüğü, %18'inde halsizlik, % 17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, % 12'sinde göz kapaklarında şişlik, % 8'inde kabızlık ve % 7'sinde ses kabalaşması yakınmalarının olduğu tespit edilmiştir (28).

SKH' nin KH'ye progresyonu yönünde güçlü kanıtlar vardır. TSH düzeyi, yaş, otoantikör pozitifliği ve kadın cinsiyet ek risk faktörleridir (33). SKH'nin aşikar hipotiroidiye ilerlemesi antikör (+) olgularda yıllık % 4.3 oranındayken, antikör (-) olgularda yıllık % 2.1 oranındadır (34).

2.8. RENAL FONKSİYONLARI DEĞERLENDİRMEDE ÜRE,KREATİNİN,ÜRİK ASİT

2.8.1. Ürik asit

İnsanlarda, pürin nükleozidleri olan adenozin ve guanozin katabolizmasının temel ürünü ürik asittir. Besinsel nükleik asit katabolizmasından elde edilen pürinler direkt olarak ürik aside dönüşürler.

Sonuçta idrarda ürik asit olarak ekskrete edilen pürinlerin ana kütlesi, endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Ürik asitin günlük sentez hızı yaklaşık 400 mg olup, diyetel kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. Proteinden yoksun diyetlerle beslenen erkeklerde değiş-tokusa uğrayabilen total vücut urat havuzu 1200 mg; kadınlarda ise 600 mg olarak belirtilmiştir (35).

Pürin prekürsörlerinin artmış sentezleri, ürik asitin aşırı miktarda üretimi ile sonuçlanabilir. İnsanlarda ekskrete edilen ürik asitin % 75'i idrar ile atılıma uğrar; kalanın büyük kısmı bakteriyel enzimler tarafından alantoin ve diğer bileşiklere yıkıldığı gastrointestinal kanala sekrete olur (35).

Ürik asidin canlı dokuda kuvvetli bir radikal çöpçü ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir. Ürik asitin renal sonu kompleks olup 4 ardışık basamağı kapsar (36).

Glomerüler filtrasyon (37) proksimal tüplerde %98-100 geri emilim (38) proksimal tüplerin distal bölümünden lümeneye sekresyon; ve (39) distal tüplerde daha ileri reabsorbsiyon: Ürik asitin net üriner ekskresyonu filtre olan miktarın %6-122'si kadardır. Ürik asit pH değerinin 5.57'nin üzerinde olduğu durumlarda daha çözünabilen bir form olan urat iyonu formunda bulunmaktadır (35).

Hiperürisemi genel olarak serum veya plazma ürik asit konsantrasyonlarının erkeklerde 7.0 mg/dL'den, kadınlarda 6.0 mg/dL'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Asemptomatik hiperürisemik olgular, hiperürükürinin uzun dönemde renal bir hastalığın gelişim riski nedeniyle izlenmelidir.

HİPERÜRİSEMİ SEBEPLERİ:

Artmış oluşum nedenli

PRİMER

- Artmış pürin sentezi
- Kalıtsal metabolik bozukluk

SEKONDER

- Diyet ile aşırı pürin alımı
- Artmış nükleik asit dönüşümü
- Malignite
- Psoriyazis
- İlaçlara bağlı artma (sitotoksik ilaçlar, pirazinamid gibi ilaçlar)
- Değişikliğe uğramış adenosin trifosfat (ATP) metabolizması
- Doku hipoksisi
- Alkol

Azalmış atılım nedenli

PRİMER (idiyopatik)

SEKONDER

- Kronik Renal Yetmezlik
- Renal reabsorpsiyon artışı
- Azalmış salınma
- Kurşun zehirlenmesi
- Organik asitler (örneğin, laktat, asetoasetat)
- Salisilat
- Tiyazitli diüretikle

2.8.2. Üre

Üre, karaciğerde protein metabolizmasının bir ürünüdür ve amonyaktan sentezlenir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en eski testlerden biridir, ancak tek başına GFH'ni tahmin etmede yetersizdir. Glomerüllerden serbestçe filtre olmasına rağmen, tübüllerden değişik derecelerde (böbrek kan akımı ve idrar miktarına bağlı) geri emilmesi nedeniyle GFH'nin tespit edilmesinde ideal bir belirleyici değildir. Ürenin yapım hızı sabit olmayıp, pek çok durumdan etkilenmektedir. Ürenin yapım hızı sabit olmayıp, pek çok durumdan etkilenmektedir. Ürenin molekül ağırlığı 60 dalton'dur. Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek kan üre azotu

(BUN) sonucu vermektedir.Üre içindeki nitrojen ise 28 dalton olması nedeniyle üre ile BUN arasındaki ilişki: $\text{üre} = \text{BUN} \times 2,14$ olarak formüle edilir.

2.8.3. Kreatinin

Kreatin, karaciğer, böbrek ve pankreasta sentezlenir ve kan yoluyla kas ve beyin gibi organlara taşınır, fosforillenir ve fosfokreatin şeklini alır. Fosfokreatin yüksek enerjili bir bileşiktir. Kaslardaki kreatin'in bir kısmı anhidrat formu olan kreatinine dönüşür. Bu oran günde %1-2 civarlarındadır. Endojenik kreatinin üretim oranı kas kütlesiyle yaş ve cinsiyetle doğrudan orantılıdır. Erkeklerde idrarla atılan kreatinin miktarı 1,5g/dl iken kadınlarda bu oran 1,2g / dl dir. (40) Kreatinin, böbrek ve kasların hasar gördüğünün tespiti için önemli bir biyokimyasal parametredir. Bu günlerde klinik laboratuvarlarının en çok istenen analizlerden biridir(41). Kreatin aminoasit metabolizmasının bir yan ürünü ve kas dokuları için enerji kaynağıdır. Kanda dehidrojenize formu olan kreatinin şeklinde taşınır. Kandaki normal değeri 0,7-1,1 mg/dl (44-106 μM) arasındadır (40). 1000 μM geçtiğinde kesin patolojik bir durumu tanımlar (42). Kreatinin seviyesi 140 μM aştığında klinik araştırmayı gerektirir ve 530 μM geçtiğinde ağır böbrek harabiyetini belirtir (43) .

2.9. HİPOTİROİDİZM VE BÖBREK FONKSİYONLARI

Böbrek ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir(44,45). Tiroid hormonları, böbrek gelişimi ve sıvı, elektrolit hemostazı için gereklidir. Öte yandan böbrekler de tiroid hormonlarının metabolizması ve eliminasyonu ile yakından ilgilidir.Bir klinik bakış açısına göre hipotiroidizm ve hipertiroidizmin kardiyovasküler fonksiyonlara ek olarak su ve elektrolit metbolizmasında da kayda değer değişiklikler yaptığından söz edilebilir. Bu etkiler böbreğin su ve elktrolit yönetiminde değişikliklere sebep olmaktadır(46,47). Ayrıca böbrek fonksiyonlarında azalma tiroid hormonlarının sentezi, sekresyonu, metabolizması ve eliminasyonlarında değişikliklere yol açmaktadır.

Hipotiroidizmle ilgili en çok rastlanılan böbrek fonksiyon bozuklukları: serum kreatinin düzeyinin artması, GFR'nin ve renal plazma akımının azalması, serbest su ekskresyonunun azalması ve hiponatremidir. Bu değişiklikler santral hipotiroidizmi olan çocuklarda olmayabilir; çünkü bu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu çoğu zaman başka endokrin bozukluklarla beraberdir ve bu bozukluklar böbrek fonksiyonlarını direkt veya indirekt olarak etkileyebilir.

Primer hipotiroidizm erişkinlerde serum kreatinin seviyesinde reversible değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (8). Bu yükselme hipotiroidisi olan erişkinlerin yaklaşık %55' inde gözlemlenmiştir (3). Buna ek olarak bazı uzmanlar subklinik hipotiroidide de serum kreatinin seviyelerinde de yükselme olduğunu göstermişlerdir (48).

Primer hipotiroidizmde levotiroksin tedavisiyle GFR ve renal perfüzyon akımında artış olduğu saptanmıştır (3,8). Aynı şekilde hipotiroidizmi olan kronik renal yetmezlikli olgularda da tiroid hormon replasmanının GFR yi kaydedeğer şekilde arttırdığı gösterilmiştir (48).

Hipotiroidizmde olan tiroid hormon seviyesinin böbrek disfonksiyonu ile olan ilişkisinin tiroid otoİmmünitesi ile olan ilişkisinden daha güçlü olduğu gösterilmiştir(50). Hipotiroidizmde olan böbrek disfonksiyonuyla ilgili iki mekanizma mevcuttur: Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde direk etkileri (Periferik arteriyel rezistanta artma, miyokardial kasılma ve stroke volümde azalma) ve metabolik etkiler(hiperlipidemi) ve parakrin ve endokrine mediatorlerle olan indirekt etkileri (IGF I, VEGF) (51,52,53).

Hiponatremi, hipotiroidisi olan hastalarda en sık rastlanılan elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi, hipotiroidili olup serum kreatinin seviyesi yükselen hastaların %45' inde görülür. Kreatinin seviyesi normal olan hastalarda daha az sıklıkla görülür(%21). GFR' de düşüş distal tübule ulaşan su miktarını azaltır, bu durum su yüklemesi sonrası belirgin hale gelir ve bu durum ADH'nin baskılanmasına sebep olur. Ayrıca hipotiroidizmin uygunsuz ADH sendromuna yola açtığı bir mekanizma da suçlanmaktadır(3,54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Çalışmaya, genel dahiliye polikliniklerine başvuran ve yeni tanı konan 20-50 yaş arası 81 aşıkâr, 120 subklinik hipotiroidili olgu dahil edildi. 2010-2013 yılları arasında genel dahiliye polikliniklerinde tanı konmuş hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmadan dışlanma kriterleri: gebelik, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu olması, hipertansiyon, kalp yetmezliği, obezite, son bir ay içinde kontrast madde alınması, lityum veya amiodaron kullanımı, hipertiroidi sebebiyle metimazol veya propiltiurasil kullanımı ve diğer inflamatuvar durumlar. Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarına uygun olarak; TSH: 0,27-4,20 mIU/mL, serbest sT3:1,80-4,60 pg/dl, serbest sT4:0,84-1,70 ng/dl arasında kabul edildi. Subklinik hipotiroidi tanısı artmış TSH değeri (6,1 ile 9,9 mIU/mL arasında) ve normal sT4 ve sT3 değerleriyle konuldu. Aşıkâr hipotiroidi tanısı ise artmış TSH (>10mIU/mL), azalmış sT3 ve sT4 değeriyle konuldu.

Çalışmaya dahiliye polikliniklerine genel kontrol amacıyla başvuran ayrıca genel kontrol amacıyla rutin tetkiklerini yaptıran sağlık çalışanlarından hasta grubuyla yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Biyokimyasal analiz

Çalışmaya alınan bütün hastaların TSH, sT4,sT3,üre, kreatin ve ürik asit değerleri bakıldı. TSH, sT4,sT3 elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışan Roche Elecsys Modular Analytic E170 otoanalizöründe çalışıldı. Üre, kreatin, ürik asit ve diğer rutin biyokimyasal testler de otomatize teknikle(Siemens Advia 2400, Tarrytown, New York, United States) yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

Temel İstatistikler

Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiştir. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı.

İstatistik anlamlılık sınırı (p) 0.05 olarak belirlenmiştir.İstatistiksel analizler SPSS(SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ver 12.0 programı ile yapıldı.

İkincil Karşılaştırmalar

Karşılaştırmalarda değişkenin normal dağılıp dağılmamasına göre parametrik veya non parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Normal dağılım gösteren sayısal parametrelerde üç grup arası karşılaştırmalarda Oneway ANOVA, post-hoc test olarak Tukey HSD kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanıldı(Ki-kare).

Simetrik dağılım gösteren sayısal değişkenler arasındaki bağıntı için Pearson korelasyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 81 aşikar 120 subklinik olmak üzere 201 hasta dahil edildi. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların 12 tanesi erkek 108 tanesi kadındı. Aşikar hipotiroidisi olan hastaların ise 17 tanesi erkek 64 tanesi kadındı. Yaş ve cinsiyet dağılımı uygun olan 203 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta dağılımı Tablo 1, 2 ve 3'te verilmiştir.

Tablo 1: Grup

	Sayı	Yüzde
Aşikar hipotiroidi	81	20,0
Subklinik hipotiroidi	120	29,7
Kontrol	203	50,2
Toplam	404	100,0

Tablo 2: Cinsiyet

	Sayı	Yüzde
Kadın	339	83,9
Erkek	65	16,1
Toplam	404	100,0

Tablo 3:

		Grup			
Cinsiyet		Aşıkâr	Subklinik	Kontrol	Toplam
Kadın	Sayı	64	105	170	339
	Yüzde	18,9	31,0	50,1	100,0
Erkek	Sayı	17	15	33	65
	Yüzde	26,2	23,1	50,8	100,0
Toplam	Sayı	81	120	203	404
	Yüzde	20,0	29,7	50,2	100,0
<i>Ki-kare testi p=0.274</i>					

Cinsiyete göre gruplar arasında fark yoktur.

TSH düzeyi kontrol gurubunda $2,524 \pm 0,21$ mIU/Ml olarak saptandı. Subklinik hipotiroidili hastalarda TSH değeri daha yüksekti ($7,812 \pm 0,13$ mIU/Ml). Bu fark aşıkâr hipotiroidili hastalarda daha fazla belirgindi ($44,501 \pm 4,51$ mIU/Ml). Serum sT3($3,09 \pm 0,07$ pg/dl) ve sT4 düzeyleri ($0,84 \pm 0,03$ ng/dl) subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Aşıkâr hipotiroidili hastalarda (sT3: $2,65 \pm 0,07$ pg/dl, sT4: $0,402 \pm 0,02$ ng/dl) bu düşüş istatistiksel olarak daha anlamlıydı (Tablo 4).

Tablo 4: Kontrol, aşıkâr hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarada TSH, sT4, sT3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	SH	AH
TSH	$2,524 \pm 0,21$	$7,812 \pm 0,13$ **	$44,501 \pm 4,51$ **
sT4	$0,983 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,03$ *	$0,402 \pm 0,02$ **
sT3	$3,315 \pm 0,04$	$3,09 \pm 0,07$ *	$2,65 \pm 0,07$ **

**p<0,001 *p<0,05

Çalışmada kontrol grubunda ortalama üre: $30,5 \pm 14,8$ mg/dl, kreatinin: $0,7 \pm 0,1$ mg/dl, ürik asit: $4,1 \pm 1,1$ mg/dl olarak saptandı. Serum üre seviyesi, aşikar hipotiroidli hastalarda $35,6 \pm 7,1$ mg/dl olarak bulundu, bu değer kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$). Aşikar hipotiroidili hastalarda kreatinin değeri: $0,8 \pm 0,1$ mg/dl olarak saptandı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Ürik asit seviyesi de aşikar hipotiroidili hastalarda $5,5 \pm 1,3$ mg olarak saptandı ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Subklinik hipotiroidili hastalarda ise üre: $31,5 \pm 6,4$ mg/dl, kreatinin: $0,7 \pm 0,2$ mg/dl, ürik asit: $4,3 \pm 1,1$ mg/dl olarak saptandı ve bu değerler kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek değildi ($p=0,708$, $p=0,934$, $p=0,334$)(tablo-5).

Tablo 5: Gruplara göre Üre, Kreatinin ve Ürik asit karşılaştırmaları

	Kontrol	Aşikar	p¹	Subklinik	p²
Üre	$30,5 \pm 14,8$	$35,6 \pm 7,1$	0.002	$31,5 \pm 6,4$	0.708
Kreatinin	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	0.001	$0,7 \pm 0,2$	0.934
Ürik asit	$4,1 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,3$	<0.001	$4,3 \pm 1,1$	0.334

¹ Aşikar vs. Kontrol ² Subklinik vs. Kontrol

Her bir parametre için Aşikar ve Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 6:

	*p
Üre	0.003
Kreatinin	0.002
Ürik asit	<0.001

*oneWay ANOVA yöntemi

Tablo 7:

		*P
Üre	Aşıkâr vs. Subklinik	0.033
	Aşıkâr vs. Kontrol	0.002
	Subklinik vs. Kontrol	0.708
Kreatin	Aşıkâr vs. Subklinik	0.010
	Aşıkâr vs. Kontrol	0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.934
Ürik asit	Aşıkâr vs. Subklinik	<0.001
	Aşıkâr vs. Kontrol	<0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.334

*Tukey HSD

Gruplar arasında OneWayANOVA yöntemiyle yapılan karşılaştırmada üre, kreatinin ve ürik asit değerleri arasında anlamlı farklar bulundu (Tablo-6). Post-hoc olarak Tukey HSD yöntemiyle yapılan analizde üre, kreatinin, ürik asit değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklı olduğu saptandı. Yine bu değerler subklinik hipotiroidili olgulara göre de anlamlı derecede farklıydı. Subklinik hipotiroidili olgularda bulunan üre, kreatinin, ürik asit değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı fark taşımıyordu(Tablo-7).

Tablo 8: Üre, Kreatinin ve Ürik asit'in TSH'la korelasyonu

		TSH	
		R	P
Tüm grup	Üre	0,147	0,003
	Kreatinin	0,137	0,006
	Ürik asit	0,341	<0,001
Aşık hipotiroidi	Üre	0,058	0,607
	Kreatinin	-0,041	0,715
	Ürik asit	0,009	0,933
Subklinik hipotiroidi	Üre	0,013	0,888
	Kreatinin	0,115	0,210
	Ürik asit	-0,042	0,648
Kontrol	Üre	0,042	0,549
	Kreatinin	0,082	0,245
	Ürik asit	0,012	0,864

*Pearson korelasyonu

Tüm hastalar ele alındığında her bir parametre TSH ile korele bulundu; ancak gruplarda herbir parametrenin TSH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Üre, Kreatinin ve Ürik asit'in T3 ve T4 ile korelasyonu

		T3		T4	
		r	P	r	p
Tüm grup	Üre	-0.088	0,076	-0.118	0.018
	Kreatinin	-0.071	0.155	-0.057	0.251
	Ürik asit	-0.243	<0,001	-0.244	<0.001
Aşık ar hipotiroidi	Üre	-0.074	0.513	-0.047	0.679
	Kreatinin	-0.048	0.668	0.029	0.798
	Ürik asit	-0.061	0.587	0.032	0.778
Subklinik hipotiroidi	Üre	0.052	0.570	0.110	0.234
	Kreatinin	0.097	0.294	0.063	0.494
	Ürik asit	0.037	0.691	0.042	0.647
Kontrol	Üre	0.093	0.185	-0.027	0.700
	Kreatinin	0.169	0.016	0.127	0.072
	Ürik asit	0.241	0.001	0.059	0.402

*Pearson korelasyonu

Üre, kreatinin, ürik asit değ erlerinin sT3, sT4, TSH değ erleri arasındaki korelasyonuna bakıld ığında, tüm grupta Üre ile sT4, Ürik asit ile sT3 ve sT4'ün korele oldu ğ u saptandı (zayıf derecede ters yönde anlamlı ilişki); kontrol grubunda ise kreatinin ve ürik asitin sT3 ile korele oldu ğ u saptandı (zayıf derecede aynı yönde anlamlı ilişki); ancak subklinik hipotiroidili ve aşık ar hipotiroidili hastalarda Üre, kreatinin, ürik asit değ erleri ile sT3, sT4, TSH değ erleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 10: Diğer parametreler

		N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm grup	Üre	404	31,8	31	11,6	13	212
	Kreatinin	404	0,7	0,7	0,2	0,2	1,1
	Ürik asit	404	4,5	4,2	1,3	2,1	9,2
	Yaş	404	38,7	40	8,8	20	58
	TSH	404	14,782	5,4	26,462	0,506	150
	T3	404	2,8	2,94	0,8	0,4	4,25
	T4	404	0,9	0,94	0,3	0,1	1,97
	AST	404	22,8	21	10,7	4	101
	ALT	404	23,2	20	11,6	2	81
	Sodyum	402	141,6	142	3,0	132	150
	Potasyum	402	4,3	4,2	0,5	3	6,2
Aşıkır hipotiroidi	Üre	81	35,6	36	7,1	13	54
	Kreatinin	81	0,8	0,8	0,1	0,4	1,1
	Ürik asit	81	5,5	5,4	1,3	3,2	9,2
	Yaş	81	39,0	41	9,5	20	58
	TSH	81	57,381	50,8	34,613	11,172	150
	T3	81	1,6	1,54	0,7	0,4	2,94
	T4	81	0,5	0,49	0,3	0,1	1,4
	AST	81	24,6	22	12,4	9	101
	ALT	81	25,6	24	11,7	5	81
	Sodyum	79	140,3	140	2,9	132	150
	Potasyum	79	4,4	4,2	0,5	3,2	5,6
Subklinik hipotiroidi	Üre	120	31,5	31	6,4	17	47
	Kreatinin	120	0,7	0,7	0,2	0,2	1,1
	Ürik asit	120	4,3	4,25	1,1	2,1	9,1
	Yaş	120	39,7	41	8,7	20	50
	TSH	120	7,374	7,0	1,096	6,012	9,859

		N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimu m
	T3	120	3,0	2,97	0,4	1,42	3,9
	T4	120	1,0	0,97	0,2	0,28	1,4
	AST	120	23,1	21	11,7	4	66
	ALT	120	23,2	19	12,6	7	78
	Sodyum	120	142,2	142	2,4	136	150
	Potasyum	120	4,3	4,3	0,5	3	6,2
Kontrol	Üre	203	30,5	30	14,8	13	212
	Kreatinin	203	0,7	0,7	0,1	0,4	1
	Ürik asit	203	4,1	3,9	1,1	2,1	9
	Yaş	203	38,0	39	8,6	20	50
	TSH	203	2,164	1,9	1,261	0,506	5,501
	T3	203	3,1	3,02	0,5	2,05	4,25
	T4	203	1,0	0,99	0,2	0,69	1,97
	AST	203	22,0	21	9,2	8	65
	ALT	203	22,2	20	10,9	2	68
	Sodyum	203	141,8	142	3,1	134	149
	Potasyum	203	4,3	4,2	0,5	3,1	6,2

Tablo 11: Gruplar arasında TSH, T3, T4 ve Sodyum'un karşılaştırılması

	*p
Yaş	0.264
TSH	<0.001
T3	<0.001
T4	<0.001
AST	0.169
ALT	0.081
Sodyum	<0.001
Potasyum	0.325

*OneWay ANOVA

Gruplar arasında TSH, sT3, sT4 ve Sodyum için fark vardır.

Tablo 12:

		*p
TSH	Aşıkâr vs. Subklinik	<0.001
	Aşıkâr vs. Kontrol	<0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.010
T3	Aşıkâr vs. Subklinik	<0.001
	Aşıkâr vs. Kontrol	<0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.025
T4	Aşıkâr vs. Subklinik	<0.001
	Aşıkâr vs. Kontrol	<0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.068
Sodyum	Aşıkâr vs. Subklinik	<0.001
	Aşıkâr vs. Kontrol	<0.001
	Subklinik vs. Kontrol	0.385

*Tukey HSD

Her bir parametre için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda anlamlı olanlar kalınlaştırılarak gösterilmiştir.

Diğer parametreler gözden geçirildiğinde sodyumun aşikar hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır($p<0,001$). Aşikar hipotiroidili hastaların sodyum değerlerinin subklinik hipotiroidili hastalara göre de anlamlı derecede düşük olduğu saptandı($p<0,001$); ancak subklinik hipotiroidili hastaların sodyum değeri ile kontrol grubunun sodyum değeri arasında fark saptanmadı($p=0,385$).



5. TARTIŞMA

Böbrek ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki yıllardan beri bilinmektedir (44,45). Tiroid hormonları böbreğin gelişmesi, su ve elektrolit dengesinin sağlanması için gereklidir. Diğer taraftan böbrek tiroid hormonlarının metabolizması ve eliminasyonunda rol alır. Klinik pratikte hipo ve hipertiroidizm elektrolit ve sıvı metabolizmasında ayrıca kardiyovasküler fonksiyonlarda etkilidir (5,6). Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma tiroid hormonlarının sentez sekresyon ve eliminasyonunda değişikliklere yol açabilir (45). Hipotiroidili hastalarda en sık görülen böbrek fonksiyon bozukluğu serum kreatinin düzeyinde artma GFR ve renal kan akımında azalma, serbest su ekskresyonunda bozulma ve hiponatremidir (3).

Bu çalışmamızda amacımız temel böbrek fonksiyon testlerinin (Üre, kreatinin, ürik asit) hipotiroidik hastalarda etkilenip etkilenmediğinin saptanmasıydı. Hipotiroidide üre ve kreatinin değerlerinin artması referans metinlerde geçmese de komplike olmayan hipotiroidide üre ve kreatinin değerlerinin arttığını gösteren birçok yayın vardır. Verhelst j ve arkadaşları kreatinin değerlerinin subklinik hipotiroidi hastalarında da arttığını göstermişlerdir (48).

Bazı çalışmalarda primer hipotiroidizmde geri dönüşümlü bir kreatinin yükselmesi olduğu saptanmıştır (8,9). Hipotiroidizmde olan böbrek disfonksiyonuyla ilgili iki mekanizma mevcuttur: Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde direk etkileri (Periferik arteriyel rezistanta artma, miyokardial kasılma ve stroke volümde azalma) ve metabolik etkiler (hiperlipidemi) ve parakrin ve endokrine

mediatorlerle olan indirekt etkileri (IGF I, VEGF)(51,52,53). Hipotiroidili hastalarda proteinlerin kapiller geçişindeki artışına bağlı olarak hafif bir proteinüri görülebilir (55). Bu yüzden hipotiroidizm hali hazırda böbrek yetersizliği olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını kötüleştiren bir faktör olabilir. GFR miksödemli hastaların üçte birinde ötiroid hastalara göre daha düşüktür. Tiroksin replasman tedavisiyle normale dönebilir (19). Hammami ve arkadaşları tiroid kanserli hastalarda tedavi veya taramaya hazırlandıkları dönemde 4 hafta süreyle T4 tedavisini kesmeleri sırasında oluşan akut hipotiroidinin GFR ve serum kreatinin düzeyi üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada, 116 hastada 191 hipotiroidi fazında serum kreatinin değerlerini ölçmüşlerdir. Tiroksin tedavisinin geçici kesilmesine bağlı serum kreatinin seviyesinde artış olduğunu ve TSH seviyesi çok yükselen (>150 mU/L) genç erkek hastalarda serum kreatininin seviyesindeki artışın daha belirgin olduğunu bulmuşlardır. Tiroksin tedavisinin tekrar başlanmasıyla GFR ve serum kreatinin değerlerinin normal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (60). Georgias ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut ciddi hipotiroidi vakalarında GFR' nin azaldığı hormon replasman tedavisiyle glomerüler fonksiyonların hızlıca normale döndüğü böbrek fonksiyon testlerinin normalleştiği görülmüştür (61). Tiroid karsinomu sebebiyle total tiroidektomi yapılmış hastalarda radyoaktif iyot tedavisi hazırlığı olarak levotiroksin tedavisi kesilir. Bu durumda üre, kreatinin seviyeleri artar ve renal itrahi olan ilaçlar vücutta birikebilir(56). Vandana Saini, Amita Y ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aşikar ve subklinik hipotiroidili hastalarda serum üre ve kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptamışlardır(62).

Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidili hastalarda üre ve kreatinin değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Üre için $p=0,002$, kreatinin için $p=0,001$). Üre ve kreatinin değerleri subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (üre için $p=0,708$, kreatinin için $p=0,934$).

Vandana ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada aşikar hipotiroidili hastalarda TSH ile serum kreatinin ve ürik asit seviyelerinin pozitif korele olduğunu ve sT4 seviyesi ile ürik asitin negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (62).

Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları bütün olarak ele alındığında TSH ile kreatinin değerleri korele saptanmıştır; ancak aşikar ve subklinik hipotiroidili hasta gruplarının kendi içlerinde TSH'nın üre ve kreatinin değerleri ile korele olmadığı saptanmıştır. Üre, kreatinin, ürik asit değerlerinin sT3, sT4, ve TSH değerleri arasındaki korelasyonuna bakıldığında, tüm grupta üre ile sT4, ürik asit ile sT3 ve sT4'ün korele olduğu saptandı (zayıf derecede ters yönde anlamlı ilişki); kontrol grubunda kreatinin ve ürik asitin sT3 ile korele olduğu saptandı (zayıf derecede aynı yönde anlamlı ilişki); ancak subklinik hipotiroidili ve aşikar hipotiroidili hastalarda üre, kreatinin, ürik asit değerleri ile sT3, sT4 ve TSH değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Komplike olmayan hipotiroidi hastalarında hiperürisemi olabileceği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (57,58). Giardano ve arkadaşları hipotiroidik hastalarda hiperürisemiye bağlı gut hastalığına daha sık rastlanıldığını kanıtlamışlardır (58). Bu çalışmamızda aşikar hipotiroidili hastalarda ürik asit seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Subklinik hipotiroidili hastalarda ise kontrol grubuyla anlamlı derecede fark olmadığı tespit edilmiştir. Bütün grup ele alındığında ürik asit seviyesinin TSH ile korele olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) ayrıca tüm grupta sT3 düzeyi ile ürik asit düzeyinin korele olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Aşikar hipotiroidili hastalarda olan ürik asit yüksekliği üre ve kreatinin yüksekliğinden daha anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu artıştan hipotiroidide olan miyopati buna bağlı ürik asidin üretim artışı sorumlu olabilir. Aynı zamanda azalmış GFR ve azalmış renal kan akımı ürik asidin renal klirensini azaltır, bu da ürik asidin artmasının ikinci sebebi olabilir (59).

Çalışmada, aşikar hipotiroidili olgularda üre, kreatinin ve ürik asit değerleri kontrol grubu ve subklinik hipotiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksekti; ancak bu değerler hala normal sınırlardaydı. Ayaktan başvuran yeni tanı alan aşikar hipotiroidili hastalarda üre, kreatinin, ürik asit seviyelerinin yüksek olması ve hipotiroidi derecesi yükseldikçe daha da yükselmesi günlük pratikte bu değerlerin hipotiroidik hastalarda renal monitorizasyonda kullanılması gerektiğini düşündürülebilir. Halihazırda kronik renal yetersizliği olan hastalarda tiroid fonksiyonları yakından izlenmeli tiroid hormon yetersiliğinde hemen replasman yapılmalıdır. Primer hipotiroidizmde levotiroksin tedavisiyle GFR ve renal perfüzyon akımında artış olduğu saptanmıştır (3,8). Aynı şekilde hipotiroidizmi olan kronik renal yetmezlikli olgularda

da tiroid hormon replasmanının GFR' yi kaydadeğer şekilde arttırdığı gösterilmiştir (48).

Üre ve kreatinin değerleri renal fonksiyon açısından sınırlı bilgiler vermelerine rağmen subklinik hipotiroidi ve ya aşikar hipotiroidi sebebiyle takip edilen hastalarda ayaktan poliklinik takiplerinde renal monitorizasyon amaçlı kullanılabilir, gene renal patolojisi olan hastalarda da tiroid hormon profili mutlaka bakılmalıdır. Aşikar hipotiroidili hastalarda ürik asit seviyesinin üre ve kreatinin değerlerine göre daha anlamlı olarak yüksek saptanması bu hastalarda hiperürisemiye bağlı patolojilere daha sık rastlanılabileceğini düşündürebilir; zira Giardano ve arkadaşları hipotiroidik hastalarda hiperürisemiye bağlı gut hastalığına daha sık rastlanıldığını kanıtlamışlardır (58). Hipotiroidik hastalarda ürik asit seviyesinin bu açıdan da monitörize edilmesinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında taradığımız diğer parametreleri karşılaştırdığımızda sodyumun aşikar hipotiroidili hastalarda kontrol gurubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık ($p<0,001$); aynı zamanda aşikar hipotiroidili hastalardaki sodyum değeri subklinik hipotiroidili hastalarla karşılaştırıldığında da anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,001$); ancak subklinik hipotiroidili hastalarla kontrol gurubu karşılaştırıldığında sodyum değerinin anlamlı derecede farklı olmadığı saptanmıştır ($p=0,385$). Hiponatremi, hipotiroidisi olan hastalarda en sık rastlanılan elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi, hipotiroidili olup kreatinin seviyesi yükselen hastaların %45' inde görülür. Kreatinin seviyesi normal olan hastalarda daha az sıklıkla görülür (%21). GFR de düşüş distal tübule ulaşan su miktarını azaltır, bu durum su yüklemesi sonrası belirgin hale gelir ve bu durum ADH'n baskılanmasına sebep olur. Ayrıca hipotiroidizmin uygunsuz ADH sendromuna yola açtığı bir mekanizma da suçlanmaktadır (3,54).

Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidik olgularda üre, kreatinin, ürik asit değerlerinin kontrol grubuyla farkının olmadığı saptanmış olup bu böbrek fonksiyonlarının ileri evre hipotiroidide etkilenmiş olabileceğini gösterebilir.

Hipotiroidizmde böbreklerde görülen fizyolojik değişikliklerin daha net olarak anlaşılması için renal fonksiyonları daha objektif olarak değerlendirebileceğimiz

biyokimyasal markır ve parametrelerle ve daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sınırlayıcı noktaları; Renal fonksiyonları daha objektif olarak değerlendirebileceğimiz GFR, proteinüri gibi değerlerin bakılmaması olabilir. Aynı zamanda üre, kreatinin ve ürik asit değerleri artmış olan aşık ar hipotiroidili hastalara levotiroksin tedavisi sonrası bu değerlerin normale inip inmediği prospektif olarak araştırılabilir.



6. KAYNAKLAR

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15(6):788-830
2. Derubertis FR, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971;51:41–53.
3. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195–8.
4. Moses MA, Scheinman SJ. The kidneys and electrolyte metabolism in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger Rd, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Press; 1996. p. 812–5
5. Kelepouris E, Agus ZS. Effects of endocrine disease on the kidney. In: Becker KL, editor. *Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1995. p. 1754–8.
6. Al-Fifi S, Girardin C, Sharma A, Rodd C. Moderate renal failure in association with prolonged acquired hypothyroidism in children. *Acta Paediatr* 1999;88: 715–8.
7. Del-Rio CG, Tapia CL, Picazo AB, Ruiz Moreno JA, Hortas Nieto ML, Romero GJ. Renal failure and acquired hypothyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003;18:290–2.
8. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1999;159:79–82.
9. Karanikas G, Schütz M, Szabo M, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, et al. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. *Am J Nephrol* 2004;24:41–5.7

10. Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, et al. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron* 2001;88(3):264–7.
11. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8th ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
12. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII 2001: 1291-1301
13. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 417-421.
14. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-127.
15. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16th ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-356.
16. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17 (7): 625 630
17. J.L. Jameson, A.P. Weetman. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 th ed. McGraw Hill. Disorders of the Thyroid Gland; 2224-2242
18. Fisher DA. The thyroid In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. Rudolph's pediatrics 20 th edition, 1996:1750- 1755
19. Weetman AP, Pinching AJ, Pussell BA, Evans DJ, Sweny P, Rees AJ. Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol* 1981;15:50–1
20. Utiger RD. Hypothyroidism. In: Endocrinology. DeGroot LJ, editors. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia, 1989: 702-721
21. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
22. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68
23. De Groot JL. Endocrinology, 14 ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia
24. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet.* 1997 Feb 8;349(9049):413-7.

25. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem.* 1996 Jan;42(1):164-73.7
26. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med.* 1995 Jul 24;155(14):1490-5.
27. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med.* 2001 Jul 26; 345(4): 260- 5
28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
29. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec;7(6):481-93.
30. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47.
31. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1984 Jul;101(1):18-24.
32. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002 Apr 1;112(5):348-54.
33. Helfand M, Redfern CC 1998 Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 15;129(2):144-58.
34. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.
35. Burtis C, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Çev. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 4:422
36. Celi BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46
37. Siafakas NM, Vermeire P, Gurur NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS Consensus Statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
38. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.

39. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health, 2003:1-30.
40. Tietz, N.W. ,1986, In Textbook of Clinical Chemistry (1st edn), p. 1810
41. Bakker, E.,1999, Ion sensors: current limits and new trends. *Anal. Chim. Acta* 393, 11–18.
42. Sena, F.S. ,1988, Effect of high creatinine content on the Kodak single slide method for creatinine. *Clin. Chem.* 34, 594–595.
43. Madaras, M.B. and Buck, R.P. ,1996, Miniaturized biosensors employing electropolymerized permselective films and their use for creatinine assays in human serum. *Anal. Chem.* 68, 3832–3839.
44. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT & Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *American Journal of Nephrology* 1982 2 70–76.
45. Kaptein EM, Feinstein EI & Massry SG. Thyroid hormone metabolism in renal diseases. *Contributions to Nephrology* 1982 33 122
46. Katz AI & Lindheimer MD. Actions of hormones on the kidney. *Annual Review of Physiology* 1977 39 97–133.
47. Katz AI, Emmanouel DS & Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron* 1975 15 223–249.
48. Verhelst J, Berwaerts J, Marescau B, Abs R, Neels H, Mahler C & De Deyn PP. Serum creatine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism* 1997 46 1063–1067.
49. vanWelsem ME & Lobatto S. Treatment of severe hypothyroidism in a patient with progressive renal failure leads to significant improvement of renal function. *Clinical Nephrology* 2007 67 391–393.
50. Suher M, Koc E, Ata N & Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Renal Failure* 2005N 27 739–742.
51. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Goómez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M & García-Están J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *European Journal of Endocrinology* 2006 154 197–212.
52. Nikolaeva AV & Pimenov LT. Lipid metabolism and functional status of the kidney in hypothyroid patients depending on the phase of disease. *Terapevticheskii Arkhiv* 2002 74 20–23.

53. Elgadi A, Verbovski P, Marcus C & Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *Journal of Pediatrics* 2008 152 860–864.
54. Allon M, Harrow A, Pasque CB & Rodriguez M. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* 1990 1 205–210.
55. Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A, Elmay M. Primary hypothyroidism and glomerular involvement. *Ann Endocrinol* 1991;52:289–92.
56. Iglesias P, Díez JJ. Review-Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160(4):503–1
57. Dariyerli N, Andican G, Catakoğlu AB, Hatemi H, Burçak G. Hyperuricemia in hypothyroidism: is it associated with post-insulin infusion glycemic response? *Tohoku J Exp Med* 2003;199(2):59–68.
58. Giordano N, Santacroce C, Mattii G, Geraci S, Amendola A, Gennari C. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6): 661–5
59. Yokogoshi Y, Saito S. Abnormal serum uric acid level in endocrine disorders. *Nippon Rinsho* 1996;54(12):3360–3.
60. İsmail AA, Burr WA, Walker PL. Acute changes in serum thyrotropin in treated Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 225-230.
61. Georgios Karanikas Matthias Schütz Monica Szabo Alexander Becherer Karoline Wiesner Robert Dudczak Kurt Kletter Isotopic Renal Function Studies in Severe Hypothyroidism and after Thyroid Hormone Replacement Therapy *Am J Nephrol* 2004;24:41–45
62. Vandana Saini, Amita Yadav, Megha Kataria Arora, Sarika Arora, Ritu Singh, Jayashree Bhattacharjee. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism — A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? *Clinical Biochemistry* 45 (2012) 212–214