



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**NEFROTİK DÜZEYDE OLMAYAN İZOLE PROTEİNÜRİLİ
HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Duygu YEŞİLYURT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



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

NEFROTİK DÜZEYDE OLMAYAN İZOLE PROTEİNÜRİLİ
HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Duygu YEŞİLYURT

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniklerinde nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri ile takip edilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri ve proteinüri miktarı ile tiroid fonksiyon testlerinin korelasyonunu incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2015- 01.01.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları ve Nefroloji kliniğine başvuran, nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri nedeniyle takip edilen 111 hasta hastanemiz Health Information System otomasyon sistemi üzerinde geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması $40,32 \pm 14,11$ (yıl), 79'u kadın (% 71,2), 32'si erkek (% 28,8) idi. Hastaların 24 saatlik idrar analizi ile tespit edilen proteinüri miktarları, kreatinin klirensleri, serum sT3, sT4, TSH, albümin, total protein ve LDL değerleri retrospektif olarak değerlendirilip kaydedildi. Hastalar proteinüri miktarlarına göre 500-1500 mg/gün, 1500-2500 mg/gün ve 2500-3500 mg/gün olarak 3 ayrı grupta incelendi. Hastaların proteinüri miktarları ile proteinüri saptandıktan sonraki 6 aylık periyotta bakılan serum sT3, sT4, TSH, albümin, total protein ve LDL değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca proteinüri miktarları ile aralarında korelasyon incelemesi yapıldı. Akut veya kronik böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı olanlar, tiroid hormon replasmanı alanlar ve proteinüri miktarı 3,5 gr/gün üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri ile takip edilen hastalarda bakılan tiroid fonksiyon testlerinde ortalama TSH değeri $1,94 \pm 0,25$ mIU/L, sT4 değeri $1,04 \pm 0,21$ ng/dl, sT3 değeri $2,96 \pm 0,49$ ng/l saptandı. TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir bozukluk tespit edilmedi. Proteinüri miktarı ile serum TSH, sT3 ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi bulunamadı. Hastaların kreatinin klirensi ve serum total protein değeri ile TSH, sT3 ve sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif veya pozitif korelasyon saptanmadı. Serum albümin değeri ile yapılan incelemede serum TSH veya sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmazken serum albümin ve sT3 arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi olduğu görüldü ($r=0.25$ $p=0.007$).

Sonuç: İzole proteinürili hastalarda tiroid fonksiyonlarını incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada tiroid fonksiyon testlerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik saptanmadı. Proteinüri miktarı ile serum TSH, sT3, sT4 ve LDL arasında pozitif veya negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi görülmedi. Serum albümin ve sT3 arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi saptandı. Nefrotik düzeyde olmayan izole proteinürili hastalarda endokrin ve metabolik açıdan yapılan çalışmalar kısıtlı olduğundan yaptığımız çalışmanın literatüre katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, İzole Proteinüri, Tiroid Fonksiyon Testleri



ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to examine the changes in thyroid function tests and the correlation between the amount of proteinuria and thyroid function tests in patients followed up in Internal Medicine and Nephrology clinics with isolated proteinuria that is not at a nephrotic level.

Materials and Methods: Between 01.01.2015 and 01.01.2022, 111 patients who applied to Health Sciences University Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center Internal Medicine and Nephrology clinic and were followed up due to isolated proteinuria not at the nephrotic level were retrospectively analyzed on our hospital's Health Information System automation system. The mean age of the patients was 40.32 ± 14.11 (years), 79 (71.2%) women and 32 (28.8%) men. The amount of proteinuria, creatinine clearance, serum fT3, fT4, TSH, albumin, total protein and LDL values determined by 24-hour urine analysis of the patients were evaluated and recorded retrospectively. The patients were examined in 3 different groups according to the amount of proteinuria as 500-1500 mg/day, 1500-2500 mg/day and 2500-3500 mg/day. Proteinuria amounts of the patients were compared with serum fT3, fT4, TSH, albumin, total protein and LDL values measured in the 6-month period after proteinuria was detected. In addition, correlation between proteinuria amounts and their correlation analysis was performed. Patients with acute or chronic renal failure, thyroid disease, thyroid hormone replacement and proteinuria over 3.5 g/day were not included in the study.

Results: In the thyroid function tests performed in patients followed up with isolated proteinuria that is not at a nephrotic level, the mean TSH value is 1.94 ± 0.25 mIU/l, fT4 value is 1.04 ± 0.21 ng/dl, fT3 value is 2.96 ± 0.49 ng /l detected. No statistically significant disorder was detected in TSH, fT3 and fT4 levels. No statistically significant correlation was found between the amount of proteinuria and serum TSH, fT3 and fT4 levels. No statistically significant negative or positive correlation was found between creatinine clearance and serum total protein value of the patients and TSH, fT3 and fT4. In the examination performed with serum albumin value, no statistically significant correlation was found between serum TSH

or fT4, but there was a positive statistically significant correlation between serum albumin and fT3 ($r=0.25$ $p=0.007$).

Conclusion: In our study to examine thyroid functions in patients with isolated proteinuria, no statistically significant changes were found in thyroid function tests. There was no statistically significant positive or negative correlation between the amount of proteinuria and serum TSH, fT3, fT4 and LDL. A positive statistically significant correlation was found between serum albumin and fT3. We believe that our study will contribute to the literature, since studies on endocrine and metabolic aspects are limited in patients with isolated proteinuria who are not at a nephrotic level.

Keywords: Hypothyroidism, Isolated Proteinuria, Thyroid Function Tests

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin başından itibaren bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hekimliğin yanında iyi bir insan olmayı unutmamamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresinde aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dahiliye A servisindeki asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım zor anlarda her zaman yanımda olan klinik sekreterlerimize, servisimiz hemşireleri ve personellerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Proteinüri	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Proteinürinin Saptanma Yöntemleri.....	2
2.1.3. Proteinüri Tipleri	3
2.1.4. Proteinürlü Hastaya Yaklaşım	5
2.1.5. Prognoz.....	7
2.1.6. Tedavi.....	7
2.2. Tiroid Hormonu.....	7
2.2.1. Tiroid Hormon Fizyolojisi	7
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri	9
2.2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	9
2.2.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	12
3.2. İstatistiksel Analiz	13
3.4. Kullanılan Laboratuvar Parametrelerinin Ölçüm Yöntemi	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇLAR	25
7. KAYNAKÇA	26
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1: Akademik Kurul Kararı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ApoA-I	: Apolipoprotein A1
ApoB	: Apolipoprotein B
ApoC-II	: Apolipoprotein C2
ApoC-III	: Apolipoprotein C3
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DIT	: Diiyodotirozin
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ICMA	: İmmunokemiluminometrik yöntem ' <i>Chemiluminescent microparticle immunoassay</i> '
IDL	: Ara yoğunluklu lipoprotein
IRMA	: İmmunoradyometrik yöntem ' <i>Immunoradiometric assay</i> '
LCAT	: Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MIT	: Monoiyodotirozin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NA-K ATPaz	: ATP bağımlı sodyum potasyum pompası
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey III
SGLT-2	: Sodyum-glukoz ko-transporter 2
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TG	: Tioglobulin
TPO	: Tioperoksidaz
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Proteinüriyi Saptamada Kullanılan Semi Kantitatif Yöntemlerin Karşılaştırılması	2
Tablo 2.	Proteinüri Tipleri.....	4
Tablo 3.	İdrar Sedimentindeki Mikroskopik Bulgularla İlişkili Olabilecek Klinik Durumlar.....	5
Tablo 4.	Hastalara İlişkin Sosyodemografik Bulguların Dağılımı.....	14
Tablo 5.	Hastaların Komorbiditelerine Göre Dağılımı	14
Tablo 6.	Proteinürlü Hastalarda TSH Düzeylerinin Karşılaştırılması	15
Tablo 7.	Proteinürlü Hastalarda sT3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	16
Tablo 8.	Proteinürlü Hastalarda sT4 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	16
Tablo 9.	Proteinüri Miktarı İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu	16
Tablo 10.	Kreatinin Klirensi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu	17
Tablo 11.	Serum Albümin Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu	17
Tablo 12.	Serum Total Protein Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu	18
Tablo 13.	Serum LDL Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu	19
Tablo 14.	Serum LDL Düzeyi İle Proteinüri Miktarının Korelasyonu	19

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Spot idrar örneğinde protein-kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein atılım oranı arasındaki ilişki..... 3
- Şekil 2.** Tiroid hormon salınımındaki regülatör mekanizmalar..... 8
- Şekil 3.** Serum albümin düzeyi ile sT3 değerlerinin korelasyonu..... 18



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı bireylerde fizyolojik koşullarda idrarla protein atılımı 150 mg/gün altındadır. Tekrarlayan ölçümlerde 150mg/gün üzerinde idrarda protein saptanması proteinüri olarak adlandırılır ve renal hastalıklarda sıkça karşımıza çıkan bir bulgudur (1). Glomerüler geçirgenlik, tübüler geri emilim, plazmadaki protein konsantrasyonu ve renal hemodinamik değişiklikler idrarla atılan protein miktarını etkileyebilir (2).

Tiroid hormonları su ve elektrolit dengesinin sağlanması, glomerül ve tübülüs fonksiyonlarının düzenlenmesi ve böbreğin yapısal gelişiminde etkilidir. Tiroid hormonlarının metabolizması ve eliminasyonunda böbrekler önemli rol oynar. Proteinüri hastalarda idrarla birlikte albümin, levotiroksin (T4), tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) gibi moleküllerin kaybı aşikâr veya subklinik hipotiroidizm ile sonuçlanabilir (3).

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda proteinürinin komplikasyonları uzun yıllardır bilinmekte ve tedavi edilmekte olup nefrotik düzeyde olmayan proteinüri hastalarda endokrinolojik açıdan gelişen komplikasyonlar özellikle tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda bu açıdan nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri hastalarda tiroid fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Proteinüri

2.1.1. Tanım

Sağlıklı insanlarda fizyolojik koşullarda idrarla protein ekskresyonu 150 mg/gündür. Tekrarlayan ölçümlerde idrarda 150 mg/gün üzerinde protein saptanması proteinüri olarak adlandırılır (4).

2.1.2. Proteinürinin Saptanma Yöntemleri

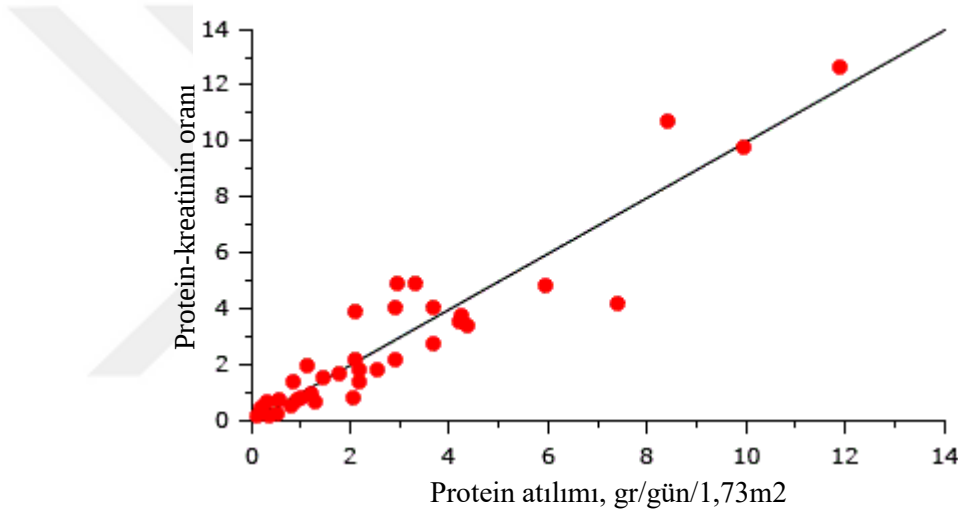
Proteinürinin saptanmasında en sık kullanılan laboratuvar yöntemi 24 saatlik idrarda protein atılımının ölçümüdür. Klinik pratikte başlangıç olarak semi kantitatif yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemlerle proteinüri saptanırsa miktarı belirleyebilmek için kantitatif yöntemler klinik açıdan önemli rol oynar.

İdrar dipstick testi semi kantitatif yöntemlerde en sık kullanılan testtir ve özellikle albümine duyarlıdır. Albümin dışı proteinleri saptamada duyarlılığı düşüktür. Ayrıca idrarda 10-20 mg/dl altındaki albümin konsantrasyonlarını saptayamaz. Bir diğer semi kantitatif yöntem olan sülfosalisilik asit testinde dipstick yönteminin tersine idrarda tüm proteinler saptanabilir (5). Dipstick yöntemi ile sülfosalisilik asit yöntemi arasındaki farklar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Proteinüriyi Saptamada Kullanılan Semi Kantitatif Yöntemlerin Karşılaştırılması

Protein konsantrasyonu (mg/dl)	Dipstick yöntemi	Sülfosalisilik asit yöntemi
0	0	Bulanıklık yok
1-10	Eser	Hafif bulanık
15-30	1+	Arkasındaki yazı okunabilecek kadar bulanık
40-100	2+	Arkasındaki kalın siyah çizgilerin görülebildiği beyaz bulut şeklinde bulanık
150-350	3+	Arkasındaki kalın siyah çizgilerin görülemediği ince çöküntülerin bulunduğu beyaz bulut şeklinde bulanık
>500	4+	Topaklanmış çöküntüler

Tekrar eden ölçümlerde proteinüri saptanan hastalarda idrarla protein atılım miktarı belirlenmelidir. Bunun için altın standart yöntem hasta açısından zahmetli olmasına ve genelde usulüne uygun toplanmamasına rağmen 24 saatlik idrar örneğinde protein miktarının ölçülmesidir. Toplanan idrar örneğinin uygunluğu 24 saatlik idrardaki kreatinin değeri ile hastanın yaş, cinsiyet, boy ve kilosuna göre beklenen kreatinin değerinin karşılaştırılması ile belirlenebilir. Bu yöntem alternatif ve daha kolay bir yol sabah ilk veya ikinci idrar örneğinde protein/kreatinin oranı bakılmasıdır. Şekil 1’de de gösterildiği üzere daha ucuz ve kolay elde edilebilen bu oran ile günlük idrarla atılan protein miktarı arasında iyi bir korelasyon vardır (6).



Şekil 1. Spot idrar örneğinde protein-kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein atılım oranı arasındaki ilişki (6)

2.1.3. Proteinüri Tipleri

Proteinüri, oluşum mekanizmasına bağlı glomerüler, tübüler ve taşma proteinürisi olarak üç ana başlıkta gruplandırılır. Proteinüri tiplerinin klinik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Klinikte en sık karşımıza çıkan proteinüri tipi olan glomerüler proteinüride ana mekanizma makromoleküllerin (albümin gibi) glomerül duvarındaki geçirgenlik artışına bağlı olarak normalden fazla filtre edilmesidir. Glomerüler hasarın ön planda olduğu diyabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefrit gibi hastalıklarda görülür. Genellikle idrar sedimentinde hematüri, lipidüri, eritrosit silendirleri mevcuttur ve proteinüri miktarı nefrotik düzeylere ulaşabilir.

Fizyolojik koşullarda düşük molekül ağırlıklı proteinler (Beta-2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünoglobulin ve hafif zincir proteinleri) filtre edildikten sonra geri emilirler. Ancak tübülointertisyel hastalıklarda tübülüslerdeki hasara bağlı geri emilimde azalma olur ve bu durum tübüler proteinüri olarak karşımıza çıkabilir.

Taşma proteinürisi benign monoklonal gamapati, multipl miyelom gibi hastalıklarda tübülüslerin geri emilim kapasitesini aşacak şekilde normalden daha fazla miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretimine bağlı görülür (7).

Tablo 2. Proteinüri Tipleri

Proteinüri tipleri	Klinik özellikler	Proteinüri miktarı	İdrarla atılan protein
Geçici proteinüri	Ağır egzersiz, ateş, vazopresör veya albümin infüzyonuna bağlı görülebilir.	1 gr/gün altında	Albümin
Kalıcı proteinüri-ortostatik proteinüri	Adolesanlarda %2-5 oranına görülür.	1-2 gr/gün altında	Albümin
Kalıcı proteinüri-taşma proteinürisi	Multipl miyelom, rabdomiyoliz veya hemoliz gibi durumlarda görülür.	Değişken, nefrotik düzeyde olabilir.	Albümin dışındaki proteinler
Kalıcı proteinüri-glomerüler proteinüri	Glomerüler hastalıklar, diyabetik veya hipertansiyona bağlı nefropatilerde görülebilir.	Değişken, nefrotik düzeyde olabilir.	Albümin
Kalıcı proteinüri-tübülointertisyel proteinüri	Tübülointertisyel nefritler	3 gr/gün altında	Albümin dışındaki proteinler
Postrenal proteinüri	Üriner sistem taşları, genitoüriner enfeksiyonlar veya tümörler	1 gr/gün altında	Albümin dışındaki proteinler

GFR’de azalma olmaksızın, idrar sedimentinde hematüri, lipidüri vb anormallikler görülmeyen proteinüri izole proteinüri olarak tanımlanır. Hastalar asemptomatiktir ve insidental olarak yapılan idrar dipstick testinde proteinüri saptanır. Serolojik markerlar negatiftir ve diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi sekonder glomerülonefrit yapan nedenler yoktur. Günlük protein atılımı 3,5 gr/gün altında seyreder (8).

2.1.4. Proteinürlü Hastaya Yaklaşım

Proteinürinin böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli rol oynayan bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (9). Bu sebeple proteinüriye yaklaşım, etiyojolojiyi aydınlatmak ve uygun tedaviyi uygulamak klinik açıdan öneme sahiptir.

İdrar dipstick testinde proteinüri saptanması durumunda mikroskopik olarak idrar sedimenti incelenir. İdrar sedimentinde görülebilecek bulgular ve bunlarla ilişkili klinik durumlar Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. İdrar Sedimentindeki Mikroskopik Bulgularla İlişkili Olabilecek Klinik Durumlar (10)

Bulgular	Klinik durumlar
Lipid silendirleri	Nefrotik sendrom
Bakteri ile birlikte lökosit silendirleri	Üriner sistem enfeksiyonları
Bakteri olmaksızın lökosit silendirleri	Tübülointertisyel nefrit
Şekli korunmuş eritrositler	Alt üriner sisteme ait lezyonlar
Dismorfik eritrositler	Üst üriner sisteme ait lezyonlar
Eritrosit silendirleri	Glomerüler hastalık
Mumsu, granüler silendirler	Kronik böbrek hastalığı
Eozinofilüri	İlaç ilişkili akut tübülointertisyel nefrit
Hiyalen silendirler	Renal hastalık olmadan diüretik kullanımı veya dehidratasyon

İdrar dipstick testinde eser, 1+ veya 2+ proteinüri görülen hastalarda idrar sedimentinde patolojik bir bulgu saptanmamışsa en az 2 kez daha sabah idrarında dipstick testi tekrarlanmalıdır. Tekrar eden idrar dipstick testlerinde proteinüri

saptanmazsa buna geçici proteinüri denir ve benign seyirlidir, daha ileri testler gerekmez. İdrar sedimentinde anormallik görülürse, proteinüri sebat ederse veya ilk idrar dipstick testinde 3+, 4+ proteinüri saptanırsa kantitatif testler yapılmalıdır.

Kalıcı proteinüri saptanan hastalarda detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalı, 24 saatlik idrarda protein ölçümü veya spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılmalı, üriner sisteme yönelik görüntüleme yapılmalı, serum kreatinin seviyesi ve CKD-EPI formülüne göre GFR hesaplanmalıdır.

2 gr/gün üzerinde proteinüri saptanırsa ve GFR normal ise proteinüriye sebep olabilecek sistemik hastalıklara (diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, hipertansiyon vb) yönelik araştırma yapılmalıdır. Bu hastalarda proteinürinin miktarı ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli, altta yatan sistemik hastalığa yönelik spesifik tedavilere yönelinmelidir.

3,5 gr/gün üzerinde proteinüri ile beraberinde ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri nefrotik sendroma işaret eder. Primer veya sekonder glomerülonefritlerde görülür. En sık görülen sekonder glomerülonefrit yapan nedenler diyabetik nefropati, amiloidozis, sistemik lupus eritematozudur (11).

Kreatinin klirensi normal ve 2 gr/gün altında proteinüri saptanan hastalarda ortostatik veya postüral proteinüri araştırılmalıdır. Bu hastalar genellikle 30 yaşın altındadır. Ortostatik proteinüride dik durur vaziyette idrarla protein atılımı artarken, yatar pozisyonunda normaldir. Tanı koymak için sabah ilk idrar kullanılmaksızın 16 saatlik gündüz idrarı ve 8 saatlik gece yatar pozisyonunda toplanan idrar ayrı ayrı incelenir. Gündüz idrarında proteinüri saptanırsa, gece idrarında saptanmaz. Hastalık benign seyirlidir, böbrek fonksiyonlarında bozulma beklenmez (12).

Böbrek fonksiyonları normal, böbrek yetmezliğine sebep olabilecek bir sistemik hastalığı olmayan, idrar sedimenti ve kan basıncı normal, nefrotik düzeyde olmayan protein atılımı izole proteinüri olarak adlandırılır. Bu hastalarda 10 yılın sonunda %20 oranında böbrek yetmezliği görülebileceğinden idrar analizi, kan basıncı ve böbrek fonksiyon testleri 6 ay aralıklarla takip edilmelidir. İzole proteinüride 2 gr/gün üzerinde proteinüri nadir görülür ve glomerüler hastalığa işaret edebileceğinden bu hastalarda ileri inceleme yapmak ve nefroloji konsültasyonu gerekir (11).

2.1.5. Prognoz

Proteinüri kronik böbrek hastalığının progresyonunda önemli bir etken olup genel popülasyonda veya kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler olaylar ve ölüm için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Proteinüri miktarı arttıkça böbrek yetmezliğine gidişte, komplikasyonların ortaya çıkmasında ve mortalitede artış görülür. Proteinüriyi azaltan tedaviler ile bu sonuçların önüne geçilebilir. Buna karşılık nefrotik düzeyde olmayan izole proteinürlü hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi daha uzun bir süreç sonunda görülür (13).

2.1.6. Tedavi

Tedavide amaç proteinüri miktarında azalma ile orta ve uzun vadede böbrek fonksiyonları korumaktır. Yapılan gözlemsel çalışmaların meta-analizinde proteinüri miktarında %30 azalma ile böbrek yetmezliği riskinde %20 azalma sağlandığı görülmüştür (14). Ayrıca altta yatan etiyolojiyi belirleyip buna yönelik tedavilerin uygulanması da proteinürinin önüne geçilmesinde önemli rol oynar. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve SGLT-2 inhibitörleri antiproteinürik ve böbrek koruyucu etkilerinden dolayı proteinüri miktarını azaltmada yaygın kullanılan ilaçlardır (15).

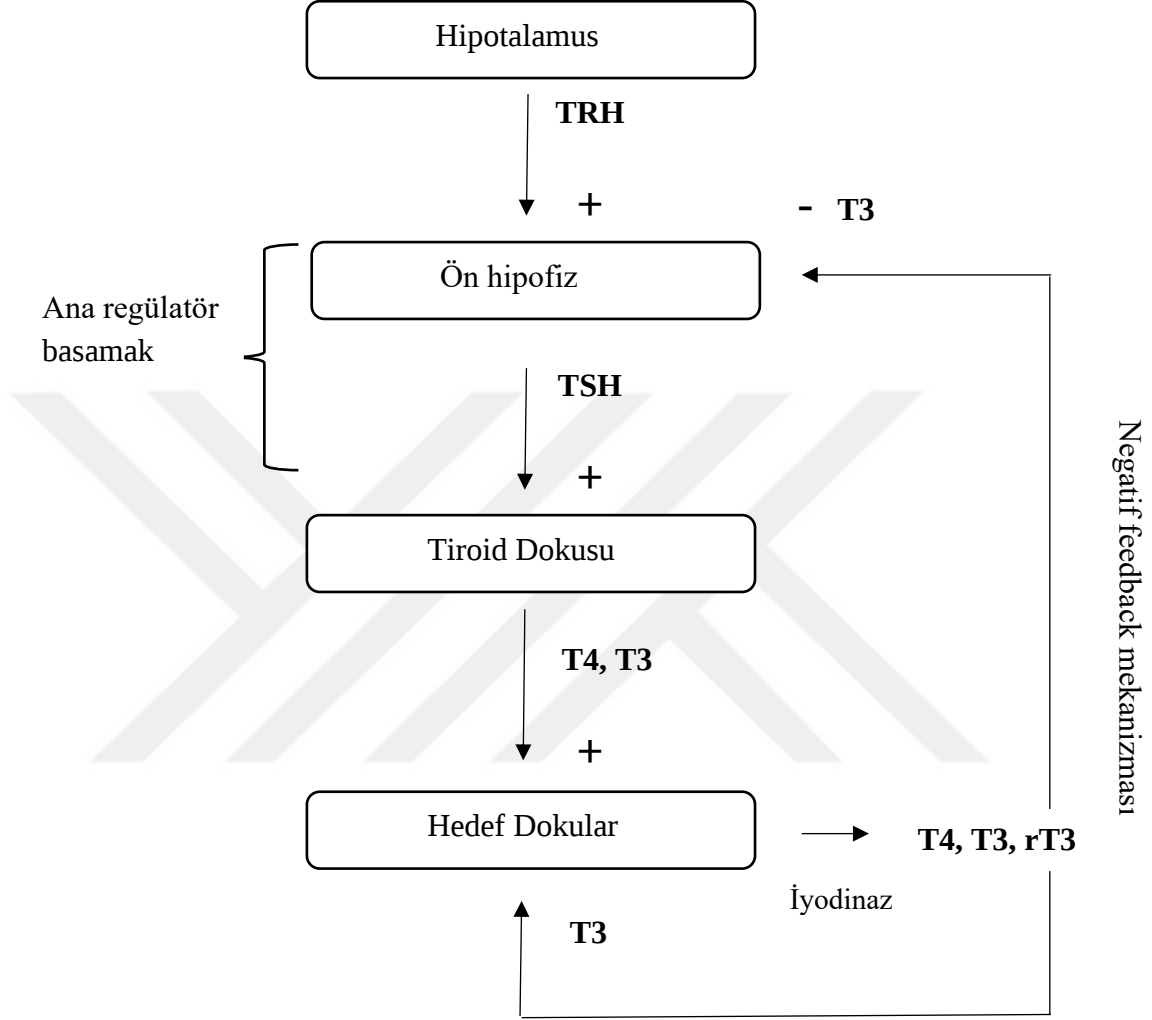
2.2. Tiroid Hormonu

Tiroid hormonları merkezi ve somatik sinir sisteminin gelişmesinde ve metabolik aktivitede kritik rol oynar. Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasındaki değişiklikler tiroid fonksiyon bozuklukları olarak karşımıza çıkar ve toplumda sık rastlanılan bir durumdur.

2.2.1. Tiroid Hormon Fizyolojisi

Şekil 2’de de gösterildiği üzere kan dolaşımındaki tiroid hormon düzeyine göre regülatör mekanizmalar ile hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) kontrolünde ön hipofiz bezinde tirotropin hücreleri uyarılarak tiroid stimülan hormonu (TSH) salgılanır. TSH direkt olarak tiroid bezindeki foliküllerde bazal membrandaki TSH reseptörlerine bağlanarak etki eder ve tiroid bezine iyot

geçişini, tiroglobulinin iyodinizasyonunu, hidrolizini artırarak tiroid hormonlarının kana salınımını artırır (16).



Şekil 2. Tiroid hormon salınımındaki regülatör mekanizmalar

Tiroid bezi folikül hücrelerinde bazolateral membrandaki sodyum bağımlı iyot pompası aracılığıyla aktif taşıma ile iyodür hücre içine geçer. Bu aşama tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayıcı role sahiptir (17). Folikül lümeninde iyodür, NADPH bağımlı tiroperoksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla okside olur. Buna paralel olarak folikülde tirozin aminoasitlerinin birleşimi ile tiroglobulin (TG) sentezlenir. Okside iyodun tiroglobulindeki tirozin rezidüleri ile tiroid peroksidaz aracılığıyla organifikasyona uğramasıyla monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT birleşiminden triiyotironin (T3), iki DIT molekülünün

birleşiminden tiroksin (T4) ortaya çıkar ve folikül lümeninde tiroglobuline bağlı olarak depo edilirler. TSH stimülasyonu ile tiroglobulin lümeninden folikül hücresine geçer, burada hidrolize uğrayarak T3 ve T4 ekstraselüler aralığa salınır. T4 tip 1 ve tip 2 deiyodinaz ile hormonal aktivitesi daha yüksek olan T3'e, tip 3 deiyodinaz ile de inaktif form olan reverse T3'e çevrilir (18).

Tiroid hormonları suda çözünmez ve dolaşımdaki T4'ün %99,95'i, T3'ün %99,5'i taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu proteinler tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin, albümin ve lipoproteinlerdir. Taşıyıcı proteinlerin özellikle de TBG'nin serum konsantrasyonundaki değişikliklerin serum total T3 ve T4 düzeylerine etkisi büyüktür.

Tiroid hormonlarının biyolojik aktif formu sT3 ve sT4'tür. Bağlayıcı proteinler serumda sT3 ve sT4'ün konsantrasyonunun dar bir aralıkta tutulmasını, dokulara sürekli ve hızlı bir şekilde hormonların ulaştırılmasını sağlar. Böylelikle hem depo hem tampon görevi görürler. Aynı zamanda büyük solid organlara hormonların homojen dağılımı sağlanmış olur (19).

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları dokularda genel olarak metabolizmayı hızlandırır. Büyüme ve gelişme çağında kemik büyümesi ve olgunlaşmasını, özellikle prenatal dönemde merkezi sinir sisteminin gelişimini etkiler. Pozitif inotropik ve kronotropik etkisi üzerinden kardiyak output, kalp hızı ve stroke hacmi artırır. Hücrelerde ATP bağımlı sodyum potasyum pompası (Na-K ATPaz) sentezini artırarak bazal metabolizma hızını yükseltir ve sonucunda dokuların oksijen kullanımı artar. Katabolik bir hormon olduğundan dokularda glikoz Emilimi, glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz, protein sentezi ve yıkımında artış görülür (20).

2.2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hormon fonksiyonları; hastanın anamnezi, kullandığı ilaçlar, fizik muayenesi ve laboratuvar testleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Tiroid fonksiyon testlerinden biri olan TSH'nin sekresyonu sirkadiyen bir ritme sahiptir. Sabah en yüksek değerde iken akşam saatlerine doğru serum konsantrasyonunda azalma görülür. Ölçümü 3.jenerasyon immünoradyometrik

(IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılabilir. TSH değeri için referans aralıkları halen tartışmalıdır ancak laboratuvarlarda en çok kabul gören sınırlar 0,35-4,5 mU/ml'dir. Hipotiroidi tanısında ve tedavi başlangıcında referans değerleri belirlemek için yapılan NHANES-III survey çalışmasındaki verilere göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı 3.5 mU/ml, 50-70 yaş arası 4.5 mU/ml, 80 yaş üzeri 7.5 mU/ml'dir (21). Sıklıkla tercih edilmemesine rağmen TSH için yaşla orantılı referans aralıkları kullanılması önerilmektedir (22).

T4 serumda %99,97 oranında TGB, transtiretin ve albümine bağlı olarak bulunur. Serum total T4 için referans aralıkları 4.6 to 11.2 mcg/dl olarak kabul edilmiştir. Serumda T3, T4'e kıyasla daha az oranda transtiretin ve TGB'ye bağlı bulunurken albümine T4'ten daha güçlü bağlıdır. Total T3 için normal referans aralıkları 75-195 ng/dl'dir. Tiroid hormon fonksiyonları değerlendirilirken serbest T4 ve serbest T3 değerleri dikkate alınmalıdır (21). Serumda serbest dolaşan hormon fraksiyonları hücrelerin içine taşınır ve nükleer reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Bu nedenle hormon aktivitesini belirleyen serumda sT3 ve sT4'tür. Buna serbest hormon hipotezi de denir (23). Bazı hastalıklar ve ilaçlar tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin düzeyini, tiroid hormonlarının bunlara karşı afinitelerini etkileyerek serumda serbest hormon seviyelerinde değişikliklere yol açabilir.

2.2.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Hipotiroidi dolaşımda tiroid hormon yetersizliğine bağlı görülür. Primer ve santral olmak üzere ikiye ayrılır. Primer hipotiroidide tiroid bezindeki yetersizliğe bağlı hormon sentezinde bozukluk görüldüğünden sT4 düşük, TSH yüksektir. Santral hipotiroidide hipofiz bezinde TSH veya hipotalamustan TRH salgılanmasında yetersizlikten ötürü sT4 düşük olmasına rağmen TSH normal veya düşük olabilir. Klinikte metabolizma hızında yavaşlama, bradikardi, diyastolik hipertansiyon, hiperlipidemi, derin tendon reflekslerinde azalma, kilo alımı, bilişsel fonksiyonlarda azalma gibi belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilir (24).

Dolaşımda tiroid hormon fazlalığı tirotoksikoz olarak tanımlanır. Tiroid bezinden artmış hormon sentezine bağlı ise hipertiroidi olarak ifade edilir. Tiroid fonksiyon testlerinde TSH düşük, sT3 ve sT4 yüksek saptanır. Tiroid bezi aşırı uyarıldığında tiroid hormon sentezi ve salgılanmasında sürekli aktivasyon meydana

gelir, otonom olarak hormon salınımına sebep olur. Otoimmün, enfeksiyöz, kimyasal veya mekanik hasarlanmalara bağılı tiroid bezinden kana hormon salınımı görülebilir. Ayrıca tiroid bezi dışında endojen veya ekzojen kaynaklara bağılı hormon fazlalığı da tirotoksikoza sebebiyet verebilir. Klinikte kilo kaybı, terleme, osteoporoz, atrial fibrilasyon; sempatik sistem aktivasyonu sonucunda taşikardi, sistolik hipertansiyon gibi belirti ve bulgular görülebilir (25).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

01.01.2015- 01.01.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları ve Nefroloji kliniğine başvuran nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri nedeniyle takip edilen 79'u (%71,2) kadın, 32'si (%28,8) erkek olmak üzere 111 hasta hastanemiz Health Information System otomasyon sistemi üzerinde geriye dönük olarak incelendi.

Dahil Edilme Kriterleri;

- 01.01.2015-01.01.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'ne başvuran izole proteinüri tanılı hastalar
- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Başvuru anında proteinüri değeri 500 mg/gün- 3,5 gr/gün arasında olan hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri;

- Nefrotik sendrom tanılı veya henüz tanı almamış proteinüri miktarı > 3,5 gr/gün, hipertansiyon ve hipoalbuminemi birlikteliği olan hastalar
- 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük hastalar
- Akut ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Gebeler
- Daha önceden tiroid hastalığı nedeni ile takipte olan hastalar
- Malignitesi bulunan hastalar

Hastaların 24 saatlik idrar analizi ile tespit edilen proteinüri miktarları, kreatinin klirensleri, serum sT3, sT4, TSH, albümin, total protein, LDL değerleri retrospektif olarak değerlendirilip kaydedildi. Hastalar proteinüri miktarlarına göre 500-1500 mg/gün, 1500-2500 mg/gün ve 2500-3500 mg/gün olarak 3 ayrı grupta incelendi. Ölçümden sonraki 6 aylık periyot içinde bakılan serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri ile proteinüri miktarları ile karşılaştırıldı.

Laboratuvar Testlerinin Referans Aralıkları;

• 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi	46-105 ml/dk/1.73 m ²
• 24 saatlik idrarda protein	0,04 – 0,15 gr/gün
• Serum serbest T3	2,04 – 4,4 ng/l
• Serum serbest T4	0,93 – 1,71 ng/dl
• Serum TSH	0,5 – 5,1 mIU/l
• Serum albümin	35 – 52 g/l
• Serum protein	64 – 83 g/l
• Serum LDL	<130 mg/dl

3.2. İstatistiksel Analiz

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda PRO (g/24h) düzeyi için effect size d (etki boyutu):0.314, Standart sapma:7.4; Power:0.80 ve α :0.05 için tespit edilen minimum proteinürlü hasta sayısı n=102 kişi olarak saptandı

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun çıkan iki grup arasındaki analizlerde Bağımsız gruplarda T Testi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uygun çıkmadığında Mann Whitney U, One-Way ANOVA ve Kruskal Wallis ve Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi %5 (0.05) olarak belirlendi. Analizler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Kullanılan Laboratuvar Parametrelerinin Ölçüm Yöntemi

Proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda immünotürbidimetrik yöntemle hastanemizde bulunan Roche Cobas 8000 model analizörde çalışılmıştır. Kreatinin klirensi (idrarda kreatinin x 24 saatlik idrar volümü) / (plazma kreatinin x 1440) formülü ile hesaplanmıştır. Serum sT3, sT4 ve TSH; Abbott Architect Systems 1200 model cihazlarda Chemiluminescent Microparticle Immunassay (ICMA) yöntemiyle çalışılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında incelenen 111 hastanın 79'u (%71,2) kadın, 32'si (%28,8) erkek olarak belirlendi. Hastaların yaş ortalaması $40,32 \pm 14,11$ (yıl) olduğu tespit edildi ve yaş gruplamasına göre 21'inin (% 18,9) 18-25 yaş, 20'sinin 26-33 (%18) yaş, 21'inin 34-41 (%18,9), 19'unun 42-49 (%17,2), 16'sının 50-57 (%14,4), 10'unun 58-65 (% 9), 4'ünün (%3,6) >65 yaş grubunda olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalara İlişkin Sosyodemografik Bulguların Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	79	71,2
Erkek	32	28,8
Yaş		
18-25	21	18,9
26-33	20	18
34-41	21	18,9
42-49	19	17,2
50-57	16	14,4
58-65	10	9
65 yaş üzeri	4	3,6
Yaş (Ort $\pm$ ss)	$40,32 \pm 14,11$ yıl	

Hastalar eşlik eden hastalıklarına göre incelendiğinde, 80'inin (%72) ek hastalığı olmadığı, 25'inin (%22,5) eşlik eden bir komorbiditesi olduğu, 6'sının (% 5,5) birden fazla ek hastalığı olduğu saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Komorbiditelerine Göre Dağılımı

	n	%
Ek hastalığı olmayanlar	80	72
Bir komorbiditesi olanlar		
Ankilozan spondilit	1	0,9
Astım	3	2,7
Psikotik bozukluk	3	2,7
Ailesel akdeniz ateşi	3	2,7

Tablo 5. (Devam) Hastaların Komorbiditelerine Göre Dağılımı

	n	%
Gut	1	0,9
Hemofili hastalığı	1	0,9
Kronik hepatit B	1	0,9
Dislipidemi	3	2,7
Koroner arter hastalığı	1	0,9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	2	1,8
Osteoporoz	2	1,8
Romatoid artrit	2	1,8
Kronik karaciğer hastalığı	1	0,9
Serebrovasküler hastalık	1	0,9
Çoklu komorbiditesi olanlar	6	5,5

Nefrotik düzeyde olmayan izole proteinürlü hastalar arasında yapılan karşılaştırmada kandaki TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0,503$) (Tablo 6). Hastaların ortalama TSH değeri $1,94 \pm 0,25$ mIU/l olarak hesaplandı.

Tablo 6. Proteinürlü Hastalarda TSH Düzeylerinin Karşılaştırılması

	TSH			p
	Düşük TSH	Normal TSH	Yüksek TSH	
Proteinüri	0,391±0,06	2±0,98	6,38±0,44	0,503*

*Kruskal Wallis Testi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan kandaki sT3 düzeyi ortalama $2,96 \pm 0,49$ ng/l olarak tespit edilmiş olup izole proteinürde sT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($p=0,069$) (Tablo 7).

Tablo 7. Proteinürlü Hastalarda sT3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	sT3		p
	Düşük sT3	Normal sT3	
Proteinüri	1,95 ± 0,21	2,99 ± 0,46	0,069 *

*Mann Whitney U Testi

Hastalarda bakılan kandaki sT4 ortalama değeri 1,04±0,21 ng/dl olup serum sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı (p=0,492) (Tablo 8).

Tablo 8. Proteinürlü Hastalarda sT4 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	sT4		p
	Düşük sT4	Normal sT4	
Proteinüri	0,82 ± 0,08	1,11 ± 0,17	0,492*

*Independent Samples t Testi

Proteinüri miktarı ile TSH (r=-0.088 p= 0.357), sT3 (r=0.107 p=0.260), sT4 (r=-0.071 p=0.459), arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9). Proteinüri miktarı arttıkça serumda TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı bir artış veya azalma görülmedi.

Tablo 9. Proteinüri Miktarı İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu

	Kreatinin klirensi	TSH	sT3	sT4
Proteinüri miktarı	1			
TSH	-0,088	1		
sT3	0,107	-0,145	1	
sT4	-0,071	-0,160	0,000	1

İzole proteinürlü hastaların 24 saatlik idrar analizlerindeki kreatinin klirensi ile TSH (r=0.071 p= 0.453), sT3 (r=-0.034 p=0.717), sT4 (r=0.111 p=0.243) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Kreatinin Klirensi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu

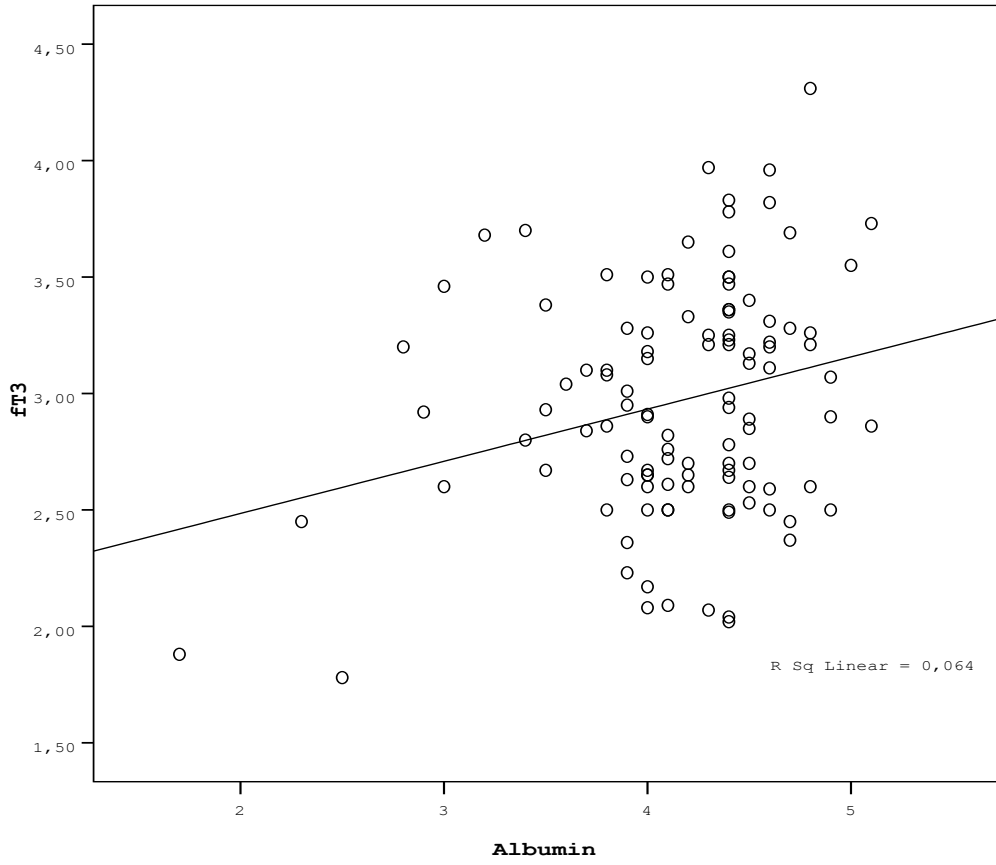
	Kreatinin klirensi	TSH	sT3	sT4
Kreatinin klirensi	1			
TSH	0,071	1		
sT3	-0,034	-0,145	1	
sT4	0,111	-0,160	0,000	1

Hastaların serum albümin düzeyleri ile TSH ($r=0.015$ $p=0.879$), sT4 ($r=-0.04$ $p=0.679$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Albümin ile sT3 ($r=0.25$ $p=0.007$) arasında pozitif yönde yüksek düzeyde bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 11). Şekil 3'teki grafikte gösterildiği üzere daha yüksek serum albümin düzeylerinde sT3 değerlerinde de artış olduğu saptandı.

Tablo 11. Serum Albümin Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu

	Albümin	TSH	sT3	sT4
Albümin	1			
TSH	0,015	1		
sT3	0,25**	-0,248**	1	
sT4	-0,04	-0,2*	-0,034	1

* $p<0.05$ ** $p<0.01$



Şekil 3. Serum albümin düzeyi ile sT3 değerlerinin korelasyonu

Hastaların serumda bakılan total protein değerleri ile TSH ($r=0.01$ $p= 0.916$), sT3 ($r=-0.02$ $p=0.765$), sT4 ($r=-0.019$ $p=0.841$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Serum Total Protein Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu

	Total protein	TSH	sT3	sT4
Total protein	1			
TSH	0,01	1		
sT3	0,02	-0,248**	1	
sT4	-0,019	-0,203*	-0,034	1

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

İzole proteinürili hastalarda serum LDL düzeylerinin tiroid fonksiyon testleri ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılan korelasyon çalışmasında serum LDL düzeyleri ile TSH ($r=0.006$ $p=0.952$), sT3 ($r=-0.048$ $p=0.620$), sT4 ($r=0.067$ $p=0.482$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Serum LDL Düzeyi İle TSH, sT3, sT4 Değerlerinin Korelasyonu

	LDL	TSH	sT3	sT4
LDL	1			
TSH	0,006	1		
sT3	-0,048	-0,248	1	
sT4	-0,067	-0,203	-0,035	1

Serum LDL ile proteinüri miktarı ($r=0.16$ $p=0.090$) arasında yapılan korelasyon çalışmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14). Proteinüri miktarı arttıkça serum LDL düzeylerinde anlamlı bir artış söz konusu değildi.

Tablo 14. Serum LDL Düzeyi İle Proteinüri Miktarının Korelasyonu

	Proteinüri miktarı	LDL
Proteinüri miktarı	1	
LDL	0,16	1

5. TARTIŞMA

Proteinüri renal veya sistemik hastalıklarda karşımıza çıkan bir bulgudur. İdrar sedimentinde anormallik olmayan, genellikle 2 gr/gün altında saptanan proteinüri izole proteinüri olarak adlandırılır. Böbrek fonksiyonları korunmuştur ve benign seyirlidir. Klinikte hastalar asemptomatiktir. Çoğunlukla sistemik hastalığı olmayan kişilerde rutin taramalarda saptanır (26). Nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüri hastalarda tiroid fonksiyonlarını geriye dönük incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada proteinürinin tespit edilmesinden sonraki 6 aylık süre içinde bakılan tiroid fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir değişiklik saptanmadı. Hastaların proteinüri miktarı ile serum TSH, sT3 ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmadı. Hastaların kreatinin klirensi ile tiroid fonksiyon testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum total protein değerleri ile yapılan korelasyon çalışmasında serum TSH, sT3 veya sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki kaydedilmedi. Serum albümin değerleri ile yapılan incelemede serum TSH veya sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmazken serum albümin düzeyi daha yüksek olanlarda serum sT3 değerlerinde artış olduğu saptandı.

Dolaşımda tiroid hormonlarının %99'dan fazlası TBG ve albümin gibi proteinlere bağlı olarak taşınır. Proteinüri hastalarda tiroid hormonlarının ve taşıyıcı proteinlerin idrarla kaybına bağlı olarak tiroid fonksiyon bozuklukları görülebilir. Proteinüri hastalarda tiroid fonksiyonlarındaki bozuklukları göstermek amacıyla Gilles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tiroid otoantikörleri negatif olan 111'i erkek ve 48'i kadın olmak üzere 159 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 52 (40-62), ortalama serum kreatinin değeri 99 $\mu\text{mol/l}$ (1,1 mg/dl), serum albümin değeri 29 g/l, proteinüri miktarı 6.6 g/10 mmol kreatinin, ortalama serum TSH düzeyi 1,81mU/l olarak saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından benzer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında proteinüri hastalarda ortalama TSH düzeyi daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca TSH ve serum albümin arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon ilişkisi görülmüştür. Tiroid hormonlarının idrarla kaybının TSH salınımını uyardığı sonucuna varılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında proteinüri hastalarda subklinik hipotiroidiye 6 kat daha sık

rastlanılmıştır. Bununla birlikte, hastaların %1'inden azında aşikâr hipotiroidi saptanmıştır (27). Bizim çalışmamızda ise hasta popülasyonu ağırlıklı olarak kadınlardan oluşmakta olup yaş ortalaması daha gençtir. Kronik böbrek hastalığı, glomerülonefrit veya proteinüriye sebebiyet verebilecek sistemik hastalıkları olan ve proteinüri miktarı 3,5 gr/gün üzerinde olan hastaları dahil etmediğimiz çalışmada, bu düzeyde proteinüride serum TSH, sT3 ve sT4 değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Kwong ve arkadaşlarının proteinürlü hastalarda hipotiroidizm prevalansını ve hipotiroidizm ile proteinüri miktarı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 1979 ve 2015 yılları arasında en az bir idrar örneğinde 0,2 gr/gün üzerinde proteinüri saptanan 18 yaş ve üzerindeki hastalar incelenmiştir. Serum TSH seviyelerini etkileyeceğinden antitiroid ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 2136 hastadan toplanan 2676 adet eş zamanlı serum TSH ve idrarda protein atılım ölçümleri geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 56,4 (39.1- 69.4 yıl), toplanan örneklerin 1690'ı (%63,1) kadın, 986'sı (%36,9) erkek hastalara aittir. Ortalama idrarla protein atılımı 0,95 gr/gün olarak saptanmış olup toplanan örneklerin 500'ünde (%18,7) proteinüri miktarı 3,5 gr/gün üzerindedir. Yapılan analiz sonucunda ortalama TSH değeri 1,81 mIU/l, örneklerin 353'ünde (%13,2) 5 mIU/l üzerinde, 108'inde (%4) 10 mIU/l üzerinde saptanmıştır. Ayrıca idrarla protein atılım miktarlarına göre 0-0.54, 0.55-1.75, >1.75 gr/gün olmak üzere üç grupta incelenen örneklerde ortalama TSH değeri, proteinüri miktarının daha fazla olduğu 3. grupta diğerlerine kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Nefrotik düzeyde proteinürlü hastalarda hipotiroidizm prevalansının 2 kat daha yüksek olduğu görülüp idrar protein atılımındaki her %10'luk artış, TSH'de $1,1 \pm 0,2$ 'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (28). Bu çalışmadan farklı olarak kronik böbrek hastalığı olan, önceden belirlenmiş tiroid hastalığı olup tiroid hormon replasmanı alan ve 3,5 gr/gün üzerinde proteinürisi olan hastaları dahil etmediğimiz çalışmamızda nefrotik düzeyde olmayan izole proteinüride serum TSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemiştir. Sadece 2 hastada serum TSH >5 mIU/l saptanmıştır. Proteinüri miktarı ile TSH arasındaki korelasyon incelemesinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmemiştir. Daha düşük proteinüri düzeylerinde, tiroid hormonlarının ve bağlayıcı proteinlerin

idrarla atılımının serumdaki tiroid hormon düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Primer veya sekonder glomerülonefritlerde, bazı sistemik hastalıklarda karşımıza çıkan nefrotik sendrom proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Nefrotik sendromlu hastalarda idrarla kaybedilen albumin, karaciğerden üretimin artmasına rağmen tam olarak kompanse edilemez. Albuminin yanı sıra hormonlar ve hormon bağlayıcı proteinler de idrar ile atılır. Albumin ve TBG kaybı, tiroid hormonları için bağlanma kapasitesini azaltabilir ve bu da serumda total T3 ve T4 konsantrasyonlarında azalmaya sebep olabilir. Çeşitli çalışmalar ile proteinürlü hastalarda tiroid hormonlarının ve TBG'nin idrarla kaybı gösterilmiştir (29-32).

Afrasiabi ve arkadaşlarının nefrotik sendromlu hastalarda tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada 3 gr/gün üzerinde proteinürisi olan nefrotik sendrom tanısı almış 7 hastada total serum ve üriner T4, T3, TBG, serum sT4, TSH, T3 resin uptake test sonuçları kaydedilmiştir. Yaş ortalaması 34 olan hastaların böbrek biyopsilerinde 2'sinde minimal change hastalığı, 2'sinde membranoproliferatif glomerülonefrit, birinde immün kompleks ilişkili glomerülonefrit saptanmış olup 2'sinde biyopsi yapılmamıştır. Hastaların ortalama proteinüri miktarı 5,1 gr/gün, ortalama kreatinin klirensi 54 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu olarak 19'u erkek 26'sı kadın olmak üzere 45 sağlıklı ötiroidi birey dahil edilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda serum T4 7.2 ± 1.7 mikrogram/dl, kontrol grubunda 7.6 ± 0.4 mikrogram/dl (referans aralığı 5.0- 9.6); serum T3 92.4 ± 31.9 ng/dl, kontrol grubunda 133 ± 5.7 ng/dl (referans aralığı 56-150) saptanmıştır. Serum T4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmezken serum T3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Hastaların tümünde serum TSH 8 mIU/l altında, ortalama değeri 4 ± 1.6 mIU/l olup kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Hastalardaki ortalama TBG değeri 2.4 ± 1.2 mg/dl (referans aralığı 0,5- 4,2) kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hastalarda idrarla T4 atılımı ortalama 24 mikrogram/gün (referans aralığı 12-70) saptanmış olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Kontrol grubunda idrarda TBG saptanmazken hasta grubunda ortalama

2,1 ± 1,8 mg/gün düzeyinde kaydedilmiştir (29). Sonuç olarak nefrotik sendromda idrarla T4 ve TBG kaybının serumda tiroid hormon seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca renal klirensin azaldığı durumlarda ve nefrotik sendroma neden olabilecek kronik hastalıklarda bozulmuş periferik T4-T3 dönüşümü gözlemlendiğinden bu durumun serum T3 düzeylerinde azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür (33). Bu çalışmaya kıyasla daha fazla sayıda hasta ile yaptığımız çalışmada nefrotik düzeyde olmayan idrarda protein atılımının tiroid hormon seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür. Buna sebep olarak çalışmaya dahil edilen hastaların tiroid hormonlarının metabolizmasında değişikliğe yol açabilecek kronik hastalıklarının olmaması ve proteinüri miktarlarının daha düşük olması gösterilebilir.

Böbrek hastalıkları sekonder dislipideminin major nedenlerinden kabul edilmiştir. Renal klirensin bozulması lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserit lipaz aktivitesinde, VLDL reseptör sayısında, ApoC-II ApoC-III oranında, ApoA-I ve LCAT aktivitelerinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda VLDL klirensinde azalma, HDL sentezinde bozulma, trigliserit, IDL ve LDL düzeylerinde artış, HDL düzeylerinde azalma ortaya çıkar. Nefrotik sendromda ise hipoalbuminemi; kolesterol, kolesterol ester ve ApoB sentezini artırarak LDL ve VLDL üretiminin artmasına neden olur (34). Nefrotik sendromlu hastalarda şiddetli proteinürinin dislipidemiye yol açıp kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35, 36). Joven ve arkadaşlarının metabolik bir hastalığı olmayan, böbrek fonksiyonları normal, herhangi bir tedavi almamış nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipoproteinemiye göstermek amacıyla yaptıkları prospektif çalışmada 57 hasta incelenmiştir. Hastaların 37'si erkek ve 20'si kadın olup yaş ortalaması 44,8±22,7 (15-81 yıl aralığında), 24 saatlik idrarda protein atılımı 7,15±8,52 gr/gün olarak saptanmıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları bakımından benzer özellikte 57 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nefrotik sendromlu hastalarda ApoB içeren LDL, VLDL, trigliseritler ve fosfolipitlerde anlamlı artış görülürken serum HDL'de benzer değerler saptanmıştır. Hastalardaki hipoalbumineminin derecesi arttıkça serum lipoprotein konsantrasyonlarında da istatistiksel açıdan anlamlı bir artış tespit edilmiştir (35). Hipoalbuminemiye sebep olmayan, altta yatan böbrek hastalığı veya

sistemik hastalığı bulunmayan izole proteinürili hastalarda lipid profilini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmada serum LDL değerleri ile proteinüri miktarı ve tiroid fonksiyon testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. Serum LDL değerlerinde anlamlı artış görülmemesinin sebebi olarak izole proteinüride nefrotik sendromdan farklı olarak renal klirenste bozulma olmaması, lipidüri veya hipoalbümineminin eşlik etmemesi gösterilebilir.

Nefrotik sendromda ve böbrek hastalıklarında tiroid fonksiyonları çokça inceleme konusu olmuşken nefrotik sendroma yol açabilecek altta yatan sistemik hastalığı ve böbrek hastalığı olmayan, izole proteinürili hastalarda yapılan çalışmalar çok az sayıdadır. Dahiliye ve nefroloji kliniklerinde sıkça olmasa da karşılaştığımız izole proteinürili hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin belli aralıklarla takibinin klinik önemi net olarak bilinmemektedir. Bundan yola çıkarak tasarladığımız çalışmamızda izole proteinüri saptanan hastalarda 6 aylık periyot içinde bakılan tiroid fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik görülmedi.

6. SONUÇLAR

İzole proteinürili hastalarda tiroid fonksiyonlarını incelediğimiz çalışmamızda TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir değişiklik saptanmadı. Proteinüri miktarı ile serum TSH, sT3 ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların kreatinin klirensi ile TSH, sT3 ve sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif veya pozitif korelasyon saptanmadı. Serum total protein değerleri ile yapılan korelasyon çalışmasında serum TSH, sT3 veya sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki kaydedilmedi. Serum albümin değerleri ile yapılan incelemede serum TSH veya sT4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmazken serum albümin ve sT3 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Serum LDL değerleri ile proteinüri miktarı ve tiroid fonksiyon testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon gösterilemedi. Literatürde nefrotik düzeyde proteinürili hastalarda gösterilen tiroid fonksiyon değişiklikleri bizim nefrotik düzeyde olmayan izole proteinürili hastalarımızda görülmedi.

7. KAYNAKÇA

1. Kocabaş R, Başol G. Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2006; 4(3): 133-145
2. Kim MS. Proteinuria. Clin Lab Med. 1988; 8(3): 527-540.
3. Jain D, Aggarwal HK, Pavan Kumar YM, Jain P. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome. Med Pharm Rep. 2019; 92(2): 139-144.
4. Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. South Med J. 2004; 97(10): 969-979. PMID: 15558924.
5. Rose BD. Pathophysiology of Renal Disease, 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1987. p.11.
6. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. New England Journal of Medicine. 1983; 309(25): 1543-1546.
7. Sezer S, Tural E. Proteinüri: Tanısı, Hasar Mekanizmaları ve Tedavisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12 (3): 127-133
8. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. The American journal of the medical sciences. 2000; 320(3): 188-194.
9. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. American family physician. 2000 Sep 15; 62(6): 1333-40. PMID: 11011862.
10. Blaine J. Evaluation and epidemiology of proteinuria. Proteinuria: Basic Mechanisms, Pathophysiology and Clinical Relevance. 2016; (1): 1-9
11. Larson T. Evaluation of Proteinuria. Mayo Clinic Proceedings. 1994; 69(12): 1154-1158.
12. Ingold CJ, Bhatt H. Orthostatic Proteinuria. [Updated 2023 Feb 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
13. Ying T, Clayton P, Naresh C, Chadban S. Predictive value of spot versus 24-hour measures of proteinuria for death, end-stage kidney disease or chronic

- kidney disease progression. *BMC Nephrol.* 2018 Mar 7; 19(1): 55. PMID: 29514605; PMCID: PMC5842596.
14. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *The lancet. Diabetes & endocrinology.* 2019; 7(2): 115-127.
 15. Sharma S, Smyth B. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney and Blood Pressure Research* 20 August 2021; 46 (4): 411–420. <https://doi.org/10.1159/000516911>
 16. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology.* 2009 Mar; 150(3): 1091-6. doi: 10.1210/en.2008-1795. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179434.
 17. Christine Spitzweg, Armin E. Heufelder, and John C. Morris. Thyroid Iodine Transport. *Thyroid.* 2000 Apr; 321-330. <http://doi.org/10.1089/thy.2000.10.321>
Published in Volume: 10 Issue 4: January 30, 2009
 18. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
 19. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation.* 2012 Sep; 122(9): 3035-43. doi: 10.1172/JCI60047. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945636; PMCID: PMC3433956.
 20. Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I. Physiology, Thyroid. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
 21. TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Bölüm 1 sayfa 1-3
 22. Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA.* 2019; 322(20): 1961–1962.
 23. Ekins R. The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clinical Chemistry.* 1992 Jul; 38(7): 1289-93. PMID: 1307685.
 24. TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Bölüm 7 sayfa 85-88
 25. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other

- Causes of Thyrotoxicosis [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Nov; 27(11): 1462]. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
26. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *The American journal of the medical sciences*. 2000 Sep; 320(3): 188-94. PMID: 11014373.
 27. Gilles R, den Heijer M, Ross AH, Sweep FC, Hermus AR, Wetzels JF. Thyroid function in patients with proteinuria. *The Netherlands journal of medicine*. 2008 Dec; 66(11): 483-5. PMID: 19075315.
 28. Kwong N, Medici M, Marqusee E, Wassner AJ. Severity of Proteinuria Is Directly Associated With Risk of Hypothyroidism in Adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021 Jan 23; 106(2):e757-e762. doi: 10.1210/clinem/dgaa872. PMID: 33245743; PMCID: PMC7823239.
 29. Afrasiabi MA, Vaziri ND, Gwinup G, et al. Thyroid function studies in the nephrotic syndrome. *Annals of internal medicine*. 1979; 90(3): 335-338. doi:10.7326/0003-4819-90-3-335
 30. Fonseca V, Thomas M, Katrak A, Sweny P, Moorhead JF. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? *Lancet*. 1991 Aug 24; 338(8765):475-6. PMID: 1678446.
 31. Liappis N, Rao GS. Behavior of the levels of free triiodothyronine, triiodothyronine, free thyroxine, thyroxine, thyrotropin and thyroxine-binding globulin in the serum of children with nephrotic syndrome. *Klinische Padiatrie*. 1985 Sep-Oct; 197(5): 423-6. German. PMID: 3934459.
 32. Fukata S, Ito M, Nishikawa M, Kasahara T, Nishihara E, Akamiuzu T, Miyauchi A. Hypothyroidism due to nephrotic syndrome: a notable clinical entity. *Endocrine journal*. 2022 Mar 28; 69(3): 307-311. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0387. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34615836.
 33. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, Utiger RD. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Annals of internal medicine*. 1976 Dec; 85(6): 724-30. doi: 10.7326/0003-4819-85-6-724. PMID: 999108.
 34. Kimura H. Renal Dyslipidemia. *Rinsho Byori, The Japanese journal of clinical pathology*. 2016 May; 64(5): 527-532. Japanese. PMID: 30695362.

35. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1990 Aug 30; 323(9): 579-84. PMID: 2381443.
36. Keane W, Kasiske B. Hyperlipidemia in the Nephrotic Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1990 Aug; 323:603-604. DOI: 10.1056/NEJM199008303230910

