

Hipertiroidide Serum Kalsiyum ve Serum Fosfor Düzeyleri, Klirensleri ve Tubuler Geri Emilmelerinin İncelenmesi

G. ÖZBAY

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - EDİRNE

ÖZET

Bu çalışmada 15 hipertiroidi hastası ve 10 sağlıklı bireyin serum total Ca değerleri ölçülmüş, hipertiroidili hastaların %60'ında ve kontrollerin %10'unda hiperkalsemi görülmüştür.

Hipertiroidi grubunun ortalama serum Ca'u kontrol grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş göstermemekle beraber, serum proteinlerine göre düzeltilmiş Ca değerlerinde artış anlamlı bulunmuş ve serum total Ca'u T_3 düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Hipertiroidili hastaların idrarla 24 saatlik ortalama Ca kaybı kontrol grubundakinden anlamlı derecede yüksek bulunmuş, idrarla Ca kaybı serum T_3 'le daha fazla olmak üzere her iki tiroid hormonu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Hasta grubunun ortalama TRCa % değerleri serum T_3 ve T_4 değerleri ile negatif korelasyon göstermiştir.

Hasta grubunun ortalama serum inorganik P değerleri kontrol grubununkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Serum P'u ile serum T_3 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ise de, bunun T_4 ile korelasyonu gösterilmemiştir.

Hasta grubunun 24 saatlik idrarla ortalama fosfat atılımı kontrol grubununkinden yüksek olmakla beraber, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

İdrarla P kaybı serum T_3 ile pozitif korelasyonlu görülmüş, T_4 değerleri ile ilişkisi saptanmamıştır.

Hasta grubunun ortalama TRP % değerleri kontrol grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş ve ne serum T_3 ne de T_4 ile aralarında korelasyon saptanmamıştır.

Böylece, hipertiroidide P ve Ca'un idrarla kaybının artışının tiroid hormonları etkisi ile glomeruler filtrasyon hızının ve filtrasyon yükünün artması sonucu olduğu kanısına varılmıştır. Hipertiroidide tubuler Ca geri emilimi azalmasının da Ca'un idrarla kaybına etkisi olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

THE INVESTIGATIONS OF SERUM CALCIUM AND SERUM PHOSPHORUS LEVELS AND THEIR CLEARANCES AND TUBULAR REABSORPTIONS IN HYPERTHYROIDISM

The total serum calcium concentrations were determined in fifteen hyperthyroid patients and ten normal controls.

Hypercalcemia was detected in 60% of the hyperthyroid group and in 10% of the control group.

Although in hyperthyroid patients mean serum concentration was not significantly higher than of the control group, the calcium concentration corrected according to the serum protein concentration was significantly higher than of the control group. The total calcium concentrations were directly correlated with the serum T_3 concentrations.

The mean urinary calcium excretion in 24 hours in hypertroid patients was higher than of the control person, and this was statistically significant. Urinary calcium losses were directly correlated with the serum T_3 and a less than extend with the serum T_4 levels.

The mean TRCa % value of the hyperthyroid group was lower of the control group. It was statistically significant. The TRCa % values were inversely correlated with the serum T_3 and T_4 concentrations.

The mean inorganic phosphate concentration of the hyperthyroid patients was significantly higher than of the mean concentration of the control group. The serum phosphate concentrations were directly correlated with the serum T_3 but not with the serum T_4 values.

Mean urinary phosphate in 24 hours in the hyperthyroid group was more than of the control group but the variation was not statistically significant. Urinary phosphate excretions were directly correlated with the serum T_3 but not with the serum T_4 values.

The mean TRP % value of the hyperthyroid group was not significantly different from the value of the control group, TRP % values of all cases were not correlated with the T_3 nor the serum T_4 levels.

Thus, urinary phosphate and calcium loss in the hyperthyroid patients were shown to be as the result of the increase in glomerular filtration rate caused by the effect of the thyroid hormones.

The decrease in the renal tubular calcium reabsorbtion in the hyperthyroid patients was also shown to be effective on the urinary calcium loss.

GİRİŞ

Hipertiroidide hafif ve orta derecedeki hiperkalsemiye oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu süreç serum PTH düzeyinin artması, tiroid hormonları etkisi ile kemik yıkımının artması, bağırsaklardan emilimin artması, Ca'un proteinlere bağlanmasının azalması veya böbrekler yolu ile Ca ve P atılımındaki değişiklikler etkisi ile olabilir.

*Aub*³ 1940 yılında hipertiroidili hastaların idrarla Ca ve P kayıplarının arttığını bildirmiş, *Logan*¹⁴ ise tiroid ekstrelerinin verilmesi ile oluşturulmuş hipertiroidide idrarla çıkarılan Ca miktarında, belirgin artmalar saptamıştır. Hipertiroidide görülen hiper kalsemi ile idrarla Ca atılımının artması çelişkili görülmektedir.

Biz de çalışmamızı hipertiroidili hastalarda Ca metabolizması üzerinde böreklerin etkenliğini ve hipertiroidi derecesi ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yaptık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Yaşları 30-60 yıl arasında, ortalama 40.8 yıl olan 7 kadın, 8 erkek 15 hipertiroidili hasta ve yaşları 24-69 yıl, ortalama 41.7 yıl olan 4 erkek, 6 kadın olmak üzere 10 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır.

Tüm olgular Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü tiroid Polikliniğine başvuranlar arasından seçilmiştir. Araştırmanın kontrol grubunu klinik ve lâboratuvar olarak (tiroid scanning, I^{131} uptake, Achilles refleksogram, T_3 , T_4 hormonları düzeyleri) normal bulunmuş, ayrıca diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmamış, sağlıklı kişiler oluşturmuştur.

Araştırılacak gruptaki tüm hastaların klinik ve lâboratuvar incelemelerle (tiroid scanning, I^{131} uptake, Achilles refleksogram, T_3 , T_4 hormon düzeyleri) hipertiroidili oldukları kanıtlanmıştır. Başka bir sistem hastalığının olmadığı saptanmıştır.

Kontrol ve hipertiroidili tüm bireylere çalışma başlamadan üç gün önce 200 mg/gün Ca, ve 700 mg/gün P içeren diyet uygulanmış, üçüncü gün sabah saat 08.00'den dördüncü gün sabah saat 08.00'e kadar 24 saatlik idrar toplanmış ve miktarı ölçülmüştür. Bundan 10 ml bir tübe alınıp, Ca titrimetrik, P Fiske-Subba-Row yöntemi ile ölçülmüştür¹¹. Bu yolla 24 saatlik Ca ve P atılımı bulunmuştur.

Dördüncü gün hasta aç iken sabah saat 08.00'de 15 ml sitratsız venöz kan alınmış, serum ayrılarak, serum total Ca' u titrimetrik yöntemle (Tisdall-modifiye Clark-Collip), P: Fiske-Subba-Row, Kreatinin : Folin-WU (modifiye yöntem), Total protein : Greenberg¹¹, Serum PTH : IRE'nin PTH Radioimmunoassay Kit (I^{125} ile işaretli sığır PTH ile hazırlanmıştır. Antiserum PTH molekülünün C terminal uçları ile reaksiyona girer), kullanılarak çift antikor-radioimmunoassay yöntemi ile ölçülmüştür¹⁰⁻²¹ (Serum normal PTH düzeyleri 0-7 IU/100 ml arasında kabul edilir).

Kan alındıktan sonra hastanın mesanesi sonda ile boşaltılıp 500 ml su içirilmiş, sonra tekrar venöz kan ve sonda ile idrar alınarak idrar ve kan serumunda Ca, P ve kreatinin ölçümleri yapılmıştır¹¹.

Tablo 1. Kontrol grubunun Serum T₄, T₃, Total Ca, düzeltilmiş Ca, inorganik P, PTH, idrarla çıkarılan 24 saatlik Ca ve P miktarı, idrar Ca ve P klirensleri, TRP %, TRCa % değerleri görülmektedir.

Hasta	N.T.	N.C.	F.A.	N.B.	S.G.	B.K.	Z.M.	Ş.B.	S.G.	M.E.
Serum T ₄ µg/100 ml	7.2	5.6	5.8	6.3	8.7	8.4	6	5.8	7	8.5
Serum T ₃ µg/100 ml	200	175	215	135	215	135	210	145	180	190
Serum Ca mg/100 ml	9.5	10	11.5	10.5	7.5	10.5	12.6	10.4	10	10
Düzeltilmiş serum Ca mg/100 ml	9.16	9.53	10.99	10.21	7.29	10.60	11.97	10.49	9.89	9.62
Serum inorganik P mg/100 ml	1.8	2.4	2.4	2	1.7	1.5	1.6	1.71	1.5	2.7
İdrar Ca mg/24 s	316.57	36.25	142.78	49.94	287.73	89.99	59.68	109.71	179.89	69.9
İdrar İ.P. mg/24 s	277.38	377	668	502.2	333.6	422.8	621	552	411.4	96
Ca klirens ml/dak	2.32	0.25	0.86	0.33	2.66	0.59	0.33	0.73	1.25	0.48
P klirens ml/dak	10.73	10.94	19.31	17.46	13.65	19.59	27	22.58	19.06	2.46
TRCa %	98.06	99.66	99.17	99.62	97.65	99.43	99.64	99.16	98.63	99.44
TRP %	91.4	85.8	82	79.4	88.3	80.8	70.8	73.5	79.1	97.2
Serum PTH IU/100 ml	1.7	3.3	1.8	3.2	2.1	2.3	2.3	3.8	4.2	3.6

Tablo 2. Hipertiroidi grubunun serum T_4 , T_3 , total Ca, düzeltilmiş Ca, inorganik P, PTH, idrarla çıkarılan 24 saatlik Ca ve P miktarları idrar Ca klirens, TRCa %, TRP %, değerleri görülmektedir.

Hasta	İ.D.	H.A.	E.H.	İ.A.	N.T.	H.S.	F.K.	Ş.Y.	F.T.	L.H.	R.T.	S.D.	F.Ç.	A.T.	M.T.
Serum T_4 µg/100 ml	18	9.7	12.5	30	15	16	27.5	13	19.5	14	23	30	15.5	29	22
Serum T_3 µg/100 ml	440	230	800	335	320	560	560	400	580	300	800	520	780	415	650
Serum Ca mg/100 ml	14	9.5	12	10.5	10.5	10	10.5	10	11.5	11.7	11.1	10.5	12.1	11.5	11.7
Düzeltil. serum Ca mg/100 ml	14.22	9.71	12.27	11.03	10.81	10.05	10.51	9.56	11.51	11.78	11.14	10.45	12.41	10.99	12.29
Serum inorganik P mg/100 ml	4.2	3.3	4.5	3.2	2.9	3.7	2.8	4	3.1	2.4	2.4	2.7	2.2	2	2.2
İdrar Ca mg/24 s	292	655.2	936	240.8	197.16	486.2	319	1166.4	294	169.1	1241	819	123.2	896.4	1408
İdrar İ.P. mg/24 s	341.27	132.3	324	292.4	135.15	310.42	229.1	278.23	411.57	169.1	304.77	45.5	361.9	435.75	448
Ca klirens ml/dak	1.74	0.99	1.95	1.94	0.84	2.16	1.50	2.06	2.4	0.97	1.95	0.03	2.07	2.61	2.82
P klirens ml/dak	4.95	7.63	15.01	5.24	4.39	9.12	7.85	21.6	13.6	4.75	36.79	20	3.88	30.96	47.2
TRCa %	98.21	98.77	98.78	98.04	99.14	97.94	98.34	97.47	97.92	98.77	98.17	99.76	97.8	97.73	97.36
TRP %	94.8	90.3	90.4	94.4	95.3	91.3	91.3	74.5	88.7	94	65.3	83.4	95.8	74.3	53.6
Serum PTH IU/100 ml	3.1	1.6	5.9	4.5	2.2	4.4	6.1	6.3	6.8	3.5	1.7	2.2	4.3	5.4	2.1

Serum total protein ve serum total Ca değerlerinden Parfitt bağıntısına göre serum düzeltilmiş Ca değerleri⁶, ayrıca Ca, P, Kreatinin klirens, TRP %⁷ TRCa %¹⁷ hesaplanmıştır (Tablo 1-2).

Kontrollerde hipertiroidili hastaların serum total Ca, düzeltilmiş Ca, serum inorganik P, serum PTH değerlerinin ortalama değerleri ve 24 saatlik idrarla çıkardıkları Ca, P, Ca ve P klirens, TRP % ve TRCa %'nin ortalama değerleri arasındaki anlamlılık «iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık» testine göre²⁷ ve normal ve hipertiroidili hastaların serum Ca, düzeltilmiş Ca, serum P, idrarla 24 saatte atılan Ca, P, idrar Ca ve P klirensleri, TRP % ve TRCa %, serum PTH değerleri ile serum T₃ ve serum T₄ değerleri arasındaki korelasyon İ.Ü. İktisat Fakültesi Haydar Furgaç Hesap ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Tablo 1'de kontrol bireylerinin Tablo 2'de ise hipertiroidili hastaların serum T₃, T₄ total Ca, düzeltilmiş Ca, inorganik P, PTH, idrarla çıkarılan 24 saatlik Ca ve P değerleri, idrar ve Ca ve P klirensleri, TRP % ve TRCa % değerleri görülmektedir.

BULGULAR

Serum total Ca :

Kontrol grubunun serum total Ca düzeyleri 7.5-12.6 mg/100 ml, ortalama 10.25/100 ml, SD = ± 1.03 dür.

Hipotiroidi grubunun serum total Ca düzeyleri 9.5 - 14 mg/100 ml, ortalama 11.14 mg/100 ml, SD = ± 1.11 dir. Kontrol ve hipertiroidi hastalarının ortalama serum total Ca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol ve hipertiroidi hastalarının serum total Ca düzeyleri ile T₄ düzeyleri arasında korelasyon bulunmamış, fakat T₃ düzeyleri ile $r = + 0.4104$, $P = 0.021$ derecede pozitif korelasyon bulunmuştur.

Serum düzeltilmiş Ca :

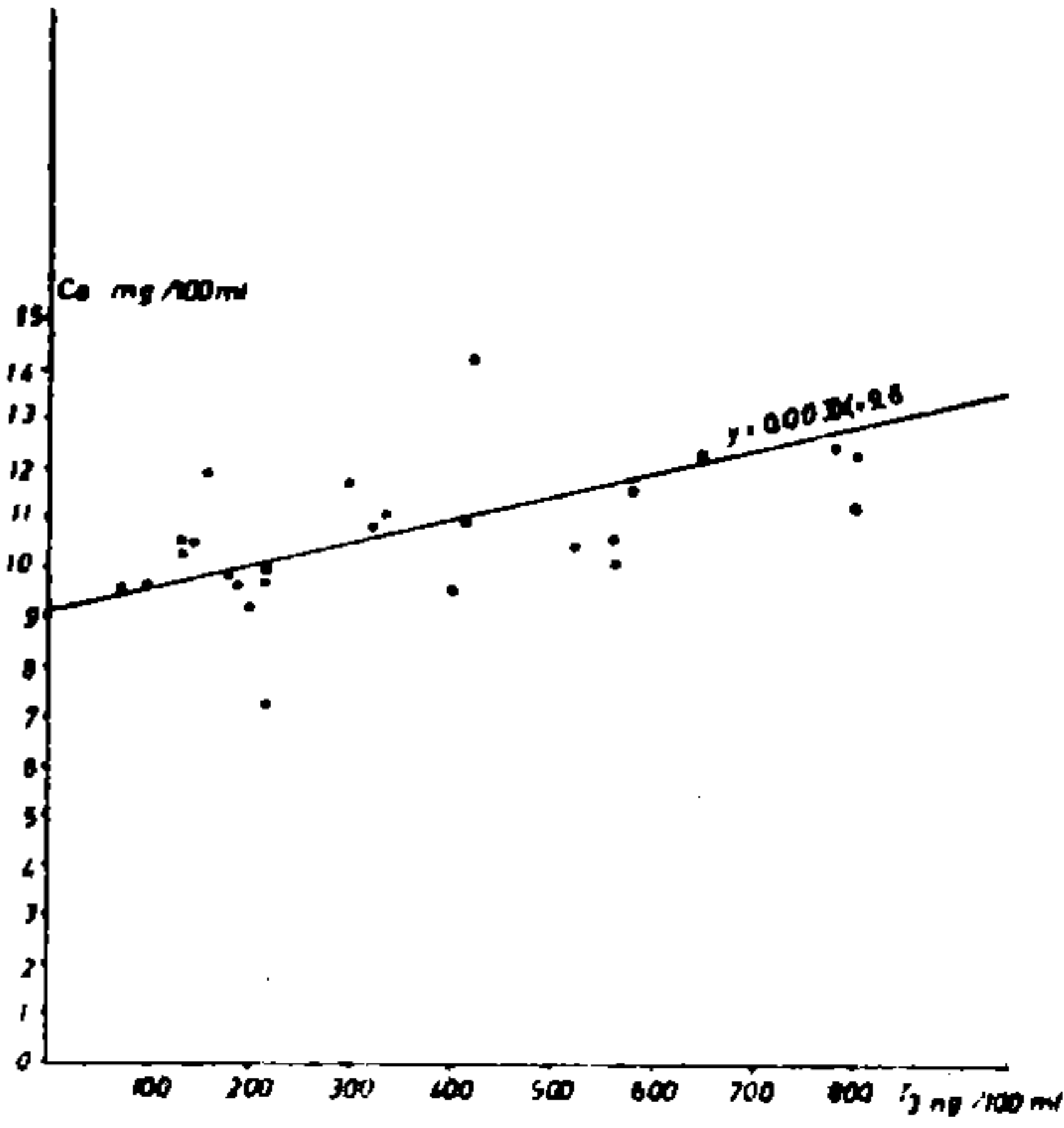
Kontrol grubunda Parfitt bağıntısına göre serum düzeltilmiş Ca değerleri 7.29 - 11.97 mg/100 ml, ortalama 9.97 mg/100 ml, SD = ± 1.24 dür. Hipertiroidili grubun serum düzeltilmiş Ca değerleri 9.56 - 14.22 mg/100 ml, ortalama 11.25 mg/100 ml, SD = ± 1.22 dir. Hipertiroidi grubunun ortalama serum düzeltilmiş Ca değerleri kontrol grubununkinden $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı artış farkı göstermiştir. Kontrol ve hipertiroidili hasta grubunun düzeltilmiş Ca değerleri ile serum T₄ düzeyleri arasında korelasyon saptan-

mamış, serum T_3 düzeyleri arasında $r = + 0.4949$, $P = 0.006$ derecesinde pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 1).

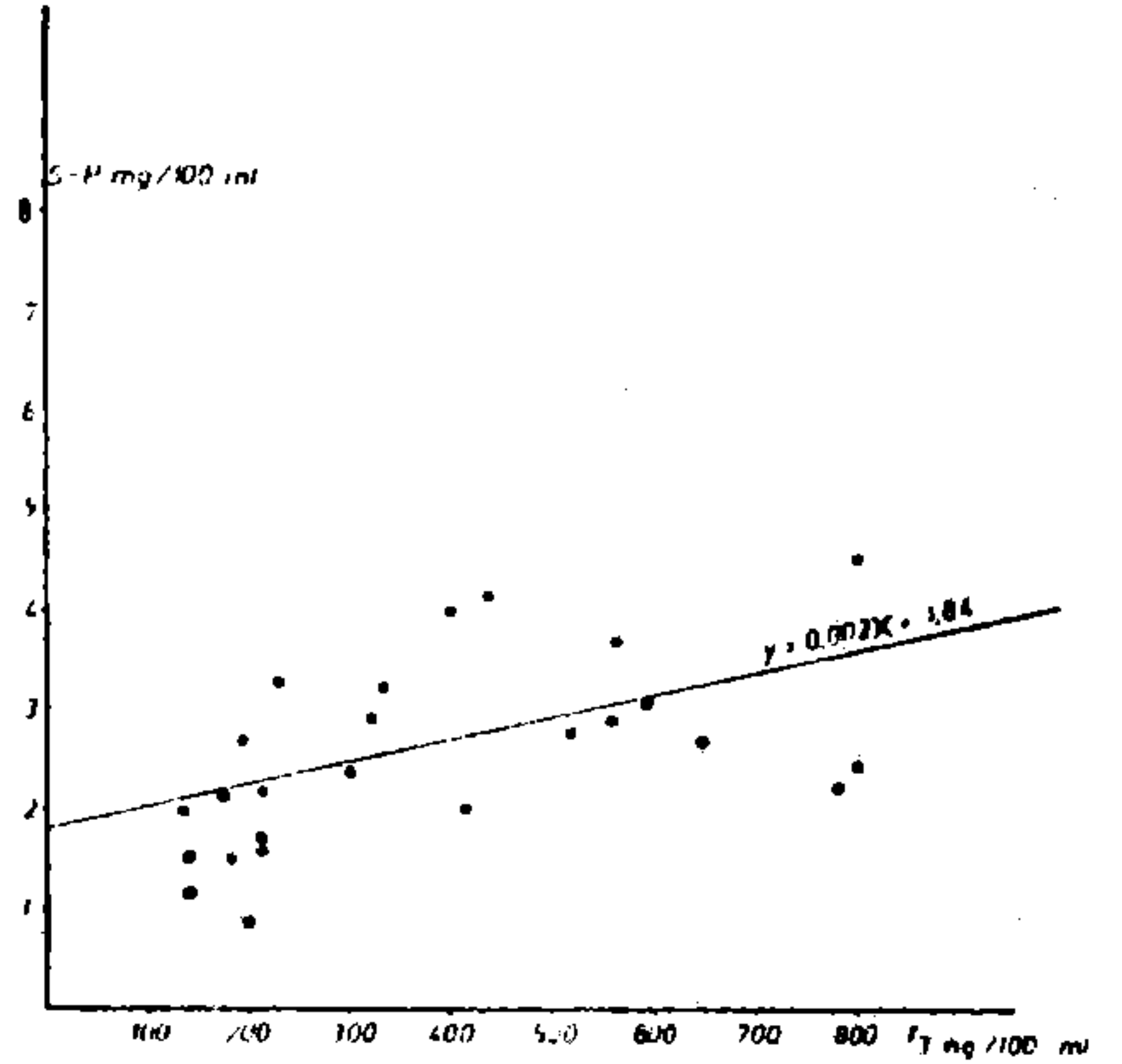
Serum inorganik P :

Kontrol grubunun serum inorganik P değerleri 1.5 - 2.7 mg/100 ml, ortalama 1.9 mg/100 ml, $SD = \pm 0.43$ dür.

Hipertiroidi grubunun serum inorganik P değerleri 2 - 4.5 mg/100 ml, ortalama 3.04 mg/100 ml, $SD = \pm 0.79$ dur. Hipertiroidi hasta grubunda ortalama inorganik P değeri kontrol grubununkinden $P < 0.001$ düzeyinde artış göstermiştir. Kontrol ve hipertiroidi hastalarının serum inorganik P değerleri ile serum T_4 değerleri arasında ilişki saptanmamış ise de, serum T_3 değerleri arasında $r = + 0.4730$, $P = 0.008$ düzeyinde pozitif korelasyon bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 1. Serum total Ca ile Serum T_3 arasındaki ilişki (Korelasyon).



Şekil 2. Serum inorganik P ile serum T_3 arasındaki ilişki (Korelasyon).

İdrarla 24 saatlik Ca atılımı :

Hem kontrol, hem hipertiroidili hasta grubunda tüm olguların 24 saatlik idrarla çıkardıkları Ca miktarı hesaplanmış, kontrol grubunun 36.25 - 316.57 mg/24 saat, ortalama 134.24 mg/24 saat, $SD = \pm 98.84$ dür.

Hipertiroidi hasta grubunun ise 45.5 - 448 mg/24 saat, ortalama 200.14 mg/24 saat, $SD = \pm 119.77$ bulunmuştur. Hipertiroidi grubunun 24 saatlik idrarla ortalama Ca atılımı normal grubunkinden $P < 0.01$ düzeyinde anlamlı

artış göstermiştir. Kontrol ve hipertiroidili grubun 24 saatlik idrarla Ca atılımının serum T_4 değerleri arasında $r = + 0.4895$, $P = 0.007$ düzeyinde, serum T_3 değerleri ile ise $r = + 0.6488$, $P = 0.001$ düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

İdrar Ca klirensi :

Kontrol grubunun idrar Ca klirensi 0.25 - 2.66 ml/dk, ortalama 0.98 ml/dk, $SD = \pm 0.85$.

Hipertiroidi grubunun idrar Ca klirensi 0.03 - 2.82 ml/dk, ortalama 1.73 ml/dak, $SD = \pm 0.74$ bulunmuştur. Hipertiroidili grubun ortalama idrar klirensi kontrol grubunkinden $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı artış göstermiştir. Kontrol ve hipertiroidili hastaların idrar Ca klirensleri ile serum T_4 düzeyleri arasında $r = + 0.3816$, $P = 0.03$ düzeyinde, serum T_3 düzeyleri ile arasında ise $r = \pm 0.5317$, $P = 0.003$ düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

TRCa % (Tubuler Ca geri emilimi) :

Kontrol grubunun TRC'a %97.65-99.66, ortalama %99.04, $SD = \pm 0.70$, hipertiroidili grubun TRCa %97.36 - 99.76, ortalama %98.25, $SD = \pm 0.65$ bulunmuştur. Hipertiroidili grubun ortalama TRCa %'si kontrol grubunun ortalamasından $P < 0.02$ düzeyinde anlamlı azalış göstermiştir. Kontrol ve hipertiroidili hastaların TRCa % değerleri ile serum T_4 değerleri arasında $r = - 0.4995$, $P = 0.006$ ve serum T_3 değerleri ile ise $r = - 0.528$, $P = 0.003$ düzeyinde negatif korelasyon saptanmıştır (Şekil 3-4).

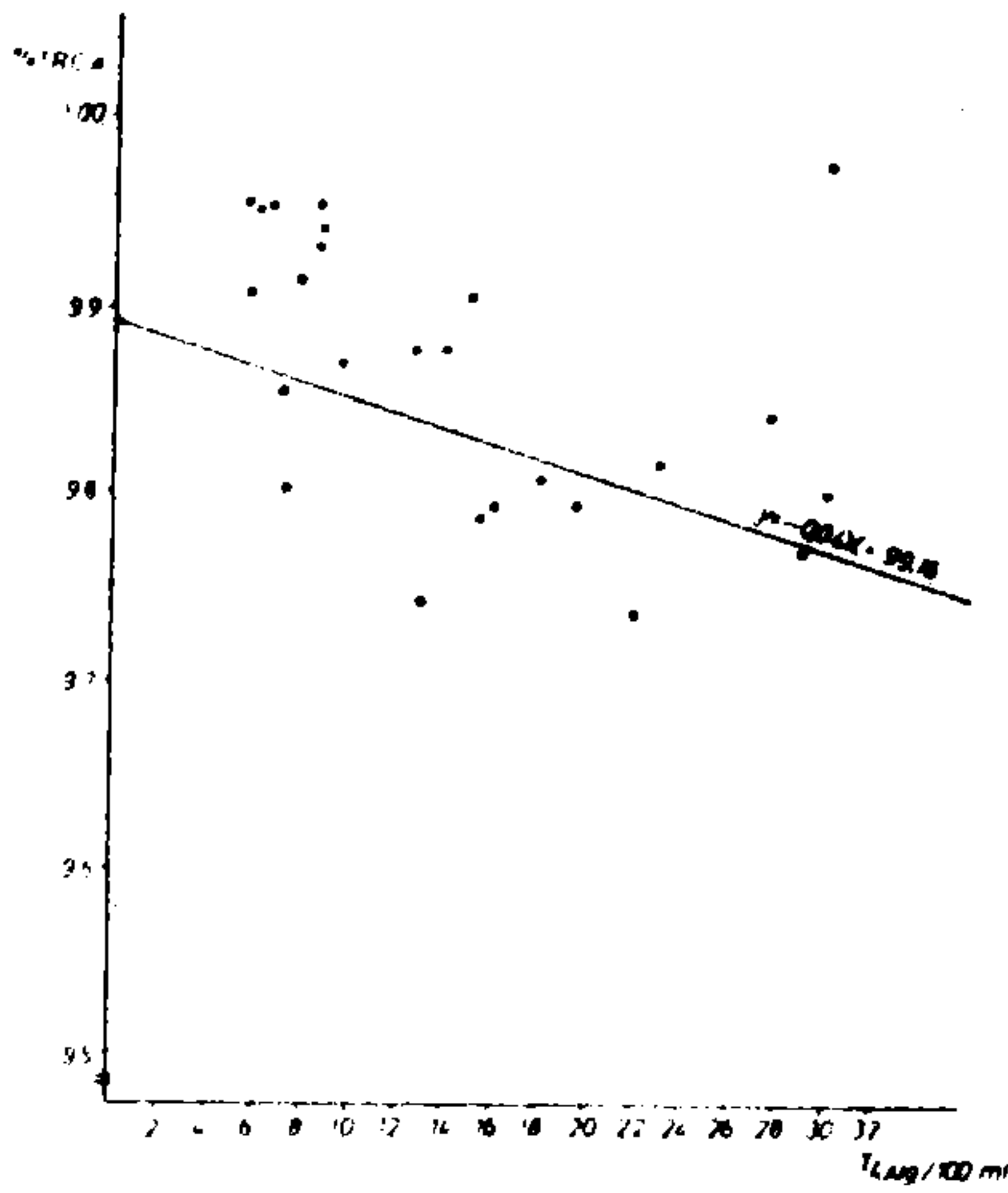
Kontrol ve hipertiroidili hastaların TRCa % değerleri ile serum PTH değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamıştır.

24 saatlik idrarla atılan P :

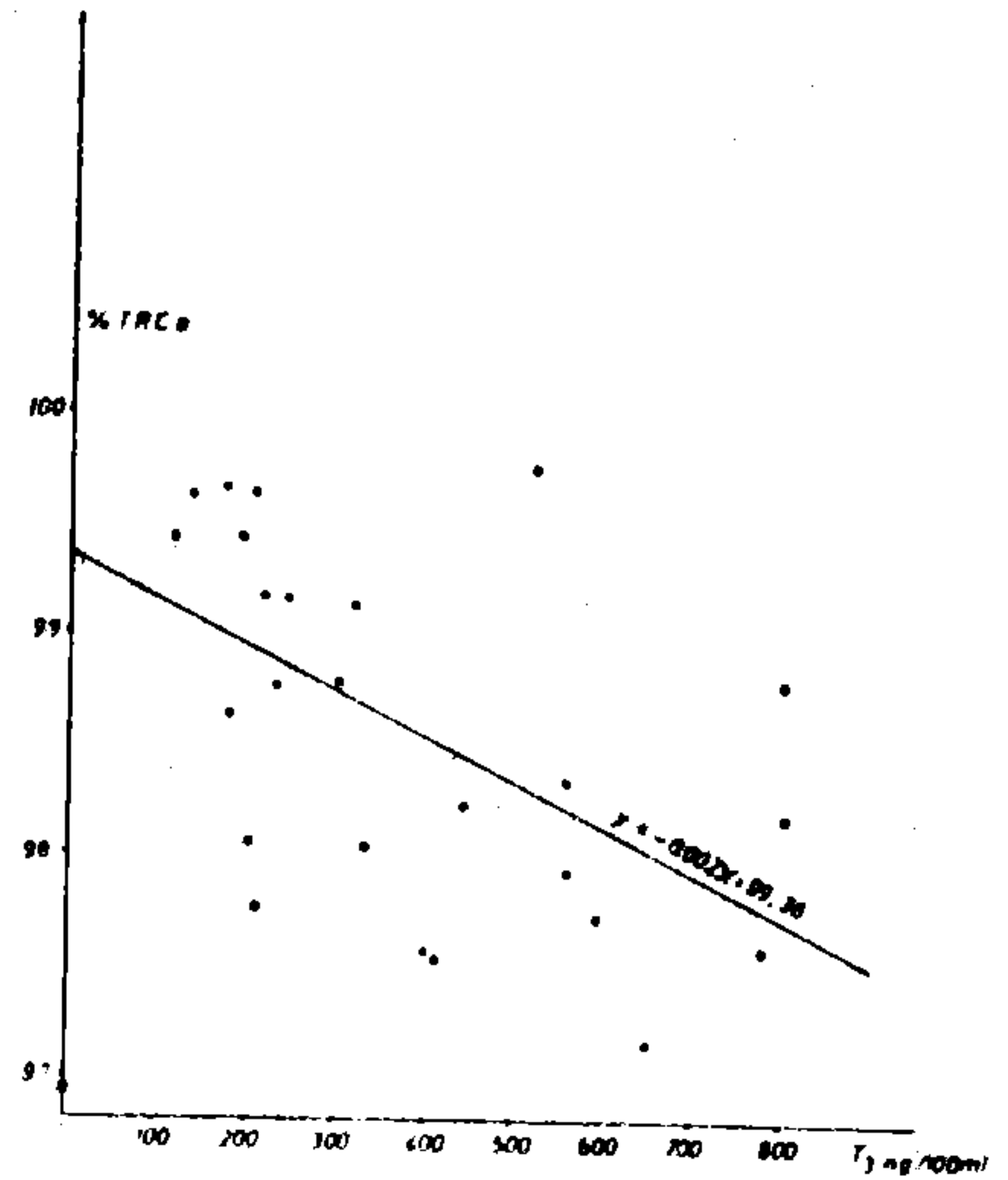
Kontrol grubu ile hipertiroidili grubun tüm olgularında 24 saatlik idrarla atılan P değerleri hesaplanmış, kontrol grubunun 96-668 mg/24 saat, ortalama 426.14 mg/24 saat, $SD = \pm 170.1$, hipertiroidi grubunun ise 123.2 - 140.8 mg/24 saat, ortalama 616.23 mg/saat, $SD = \pm 432.36$ bulunmuştur. Hipertiroidili grubun 24 saatlik idrarla ortalama P atılımı kontrol grubunun ortalamasından yüksek olmakla beraber, bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Kontrollerle hipertiroidili hastaların 24 saatlik idrarla P atılımı ile serum T_4 değerleri arasında $r = \pm 0.3963$, $P = 0.025$ düzeyinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

İdrar P klirensi :

Kontrol grubunun P klirensi 2.46 - 27 ml/dak, ortalama 16.25 ml/dak, SD = ± 7 , hipertiroidi grubunun ise idrar P klirensi 3.88 - 47.2 ml/dak, ortalama 15.50 ml/dak, SD = ± 13.39 bulunmuştur. Hipertiroidi hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama idrar P klirensleri arasında ($P > 1$) anlamlı bir artış görülmemiştir. Kontrol ve hipertiroidili hastaların idrar P klirensleri ile ne serum T_4 değerleri, ne de serum T_3 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.



Şekil 3. İdrar TRCa % ile serum T_4 arasındaki negatif korelasyon.



Şekil 4. İdrar TRCa % ile serum T_3 arasındaki negatif korelasyon.

TRP % (Tubuler P geri emilimi) :

Kontrol grubunun TRP % değerleri 70.8 - 97.2, ortalama TRP % 82.8, SD = ± 8.03 , hipertiroidi grubunun TRP % değerleri 53.6 - 95.8, ortalama TRP % 85.16, SD = ± 12.64 dür. Kontrol grubunun ortalama TRP % değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($P > 1$), Kontrol ve hipertiroidili hastaların TRP % değerleri ile ne serum T_4 , ne de serum T_3 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Kontrol ve hipertiroidili hastaları TRP % değerleri ile serum PTH düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Serum PTH :

Kontrol grubunun serum PTH değerleri 1.7 - 6.7 IU/100 ml, ortalama 3.12 IU/100 ml, SD = \pm 1.5, hipertiroidi grubunun serum PTH değerleri 1.6 - 6.8 IU/100 ml, ortalama 4 IU/100 ml, SD = \pm 1.8 bulunmuştur. Hipertiroidili hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama serum PTH değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kontrol ve hipertiroidili hastaların serum PTH düzeyleri ile ne serum T₄, ne de serum T₃ değerleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

İRDELEME

Hipertiroidide ilk kez kanıtlanmış hiperkalsemi *Stanley ve Fazekas*²⁶ tarafından bildirilerek, antitiroid tedâvisi ile Ca düzeyinin normale indiği gösterilmiştir. *Lebaco ve ark.*¹³ hipertiroidililerde hiperkalsemiye rastlama olasılığını normal bireylere göre daha yüksek oranda saptamışlardır.

Hipertiroidide oluşan hiperkalsemi böbrekler yoluyla Ca kaybını arttırarak giderilmeye çalışılır.

Nitekim çalışmamızda hipertiroidi hastalarını kapsayan grubun idrarla 24 saatlik ortalama Ca kaybını kontrol grubunkinden P < 0.01 derecede anlamlı yüksek bulduk. Normal ve hipertiroidili hastaların idrarla 24 saatlik ortalama Ca kaybını T₃ ile daha fazla olmak üzere, hem serum T₃ ve hem de serum T₄ düzeyleri ile ilişkisini ortaya koyarak, tiroid hormonlarının Ca ve P metabolizmasında böbrek işlevlerine etkisini gösterdik.

*Adams ve ark.*¹² tirotoksikozisli hastalarda idrarla Ca kaybını yüksek derecede bularak *Aub'un*³ bulgularını desteklemişlerdir. *Menczel*¹⁶ ise hipotiroidide Ca ve P'un idrarla atılımının azaldığını ve tedâvi ile bu kaybın arttığını saptayarak glomerular filtrasyon hızının ve böbrek tubulus işlevinin azaldığını ileri sürmüştür. *Siersbaek ve ark.*²³ hipertiroidili hastalardaki idrarla Ca kaybının hipertiroidi tedâvisi ile 2-3 hafta içinde gerilediğini bildirmişlerdir.

*Smith ve grubu*²⁵ araştırmasında hipertiroidi hastalarında günlük idrarla Ca kaybının 1000 mg üzerinde olduğunu bildirerek, Ca/kreatinin oranını anlamlı derecede yüksek bularak bizim bulgularımızla uyumaktadır.

Ca klirensi ile hem T₄ ve hem T₃ düzeyleri arasında pozitif korelasyonun varlığını saptayarak tiroid hormonlarının böbrekler yoluyla Ca atılması üzerindeki etkinliğini gösterdik.

Hipertiroidide idrar Ca'unun artması serum Ca'undaki yükselmelerden dolayı glomerüllerden filtre olan Ca yükünün artması ile açıklanabilir. Bazı araştırmacılar hipertiroidide rölatif hipoparatiroidizm gelişmesinde tubuler Ca geri emiliminde ufak azalmaların sebep olduğunu bildirmiştir²⁵. Fakat bizim bulgularımız parathormon azlığını göstermemiştir.

Hipertiroidide birçok araştırmacı Ca'un bağırsaktan emiliminin azaldığını ve feçesle Ca kaybının arttığını klinik ve deneysel bulgularla ortaya koymuştur^{24, 28, 6, 22}. Bunun karşıtı savında bulunanlar olduğu gibi¹⁸, her iki olasılığı bildirenler de vardır⁴.

Bu görüşlere göre, hipertiroidide bağırsak emiliminin azalması ile beraber olan kalsiürinin diğer bir kalsiüri sebebi olan sarkoidoza benzetilemeyeceği açıktır.

Hipertiroidi hastaları ve normal bireylerde tubuler Ca emilimi ölçülmüştür. Hipertiroidi hasta grubunun ortalaması normallerin ortalamasından anlamlı şekilde daha azdır. Tubuler Ca geri emilimi ile serum T₄ ve T₃ arasında negatif korelasyon bulunmuştur. T₃ hormonunun bu ilişkisi T₄'den daha fazladır. Parathormon ile tubuler Ca geri emilimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

*Mosekilde ve Christensen*¹⁷ 45 hipertiroidi hastasında tubuler Ca geri emilimini normallere oranla daha az bulmuşlardır. Glomeruler filtrasyon hızının ve filtre olan Ca yükünün artması TRCa (tubuler Ca geri emilimi) da azalmaya neden olmaktadır.

*Parfitt ve Dent*¹⁹ tubuler Ca geri emiliminin hipertiroidide arttığını bildirmiştir. Bu bizim bulgularımızla uyumaktadır.

Tirotoksikoziste yaygın böbrek harabiyeti ve böbrek taşları oldukça ender görülür. Çünkü taş oluşumu için idrarın Ca ile belirli bir doygunluğa erişmiş olması gerekmektedir¹⁵.

Hipertiroidide idrarla Ca kaybı yanında P kayıpları da artmaktadır. Bunda serum P düzeylerinin normal bireylere oranla yüksek oluşunun rolü vardır. Nitekim *Aub ve ark.*³ hipertiroidili hastalar da idrarla P kaybının artışına dikkati çekmiştir. Hipertiroidide herhangi bir sebepten dolayı böbrek işlevinde bozukluk var ise idrarla atılan Ca ve P miktarı azalır.

Çalışmamızda hipertiroidili hastaların 24 saatlik idrarla P kayıplarını normal bireylerdekinden daha yüksek bulduk. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroid hormonlarının P atılımı

üzerinde etkinliğini ortaya koymak amacıyla normal bireyler ve hipertiroidili hastalarda serum T_4 değerleri ile 24 saatlik idrarla P atılımı arasında ilişki bulamamıza karşın, serum T_3 değerleri arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu bulguda T_3 hormonunun T_4 ten daha fazla idrarla P kaybı üzerinde etkin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda P klirensi ölçülerek, hipertiroidili hasta grubu ortalamada T_3 normal grup ortalamasından hafifçe daha az bulunmuş ise de, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış, hipertiroid grubunun ortalamada değerleri normal sınırlarda kalmıştır.

Fosfatın idrarla kaybı üzerine tiroid hormonlarının etkisi büyük bir olasılıkla böbrek debisinin, glomeruler filtrasyon hızının artması ve filtre olan fosfatın yükselmesi şeklindedir. Buna tubuler fosfat geri emilimi azalmasının da katkısı olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat *Parson ve Anderson*²⁰ T_3 vererek meydana getirdiği deneysel hipertiroidili köpek ve tirotoksikozisli hastalarda fosfatın tubuler maksimal emiliminin (TmP) azalmayıp arttığını göstermiştir¹⁵. Burada maksimal tubuler glikoz geri emilimi (TmG) de artmıştır. Fakat maksimal geri emilim ile normal koşullar aynı değildir. Normalde plazma fosfat düzeyleri tubuler doygunluk sınırlarını aşacak düzeye erişmez. Normalde Tm altındaki değerler için filtrasyon yükü ve geri emilim düzeyleri arasında bir fark vardır. Bu fark da idrarla fosfat atılımını verir. T_3 ve T_4 etkisiyle hem kemik katabolizmasının artışı (filtrasyon yükü artışı) hem de metabolik asidoz (geri emilimin azalması) nedeni ile bu fark daha belirginleşir. Dolayısıyla hipertiroidide fosfatın artar⁹.

Biz 15 hipertiroid ve 10 normal kontrol olgusunda uyguladığımız TRP testinde sonuç olarak yalnız iki hipertiroid hastasında normal altındaki TRP değerleri bulduk. Bu iki hastanın serum Ca düzeylerini normal değerlerde saptadık. Bu olgulardaki TRP düzeyi hipertiroid hasta grubunun ortalaması TRP değerleri kontrol grubunun ortalamasından hafifçe daha yüksek idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak hipertiroid grubunda TRP değerlerini normal kontrol grubundan farklı bulamadık. *Boriz ve ark.*⁸ hipertiroid hastalarında normal veya yüksek TRP değerleri saptamışlar ve ancak hiperkalsemi hipertiroid ile birlikte hipertiroid olgularında düşük TRP değerleri ile karşılaştığımız ileri sürmüştür. *Beisel ve ark.*⁵ hayvanlarda T_3 verilmesiyle TRP de düşüş meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımız bu araştırmaların sonuçlarına uyumamaktadır.

*Menczel ve ark.*¹⁶ ise hipotiroidi hastalarının T_3 tedâvisi ile idrarla P atılımında artışın meydana geldiğini, fakat kreatinin klirens ve TRP de bir değişiklik olmadığını bildirerek idrar P'undaki artışı geri emilimin azalışına bağlamamışlardır. Bu araştırmacılar hipotiroidi olgularında T_3 ile tedâviden ancak 2 hafta sonra, glomeruler filtrasyon hızı artışını saptamışlardır. Tedâviden iki hafta önce görülen idrarla P atılımı artışı glomeruler filtrasyon hızındaki artış nedeni ile olmayıp, endojen P'un fazla derecede serbest kalması ile yorumlamışlardır.

*Adams ve ark.*² hipertiroidi hastalarında hem P klirens/kreatinin klirens oranlarını, hem de P atılım indekslerini düşük olarak bulmuşlardır.

*Smith ve ark.*²⁵ hipertiroidili hastalarda fosfat atılım indekslerini (PEI) düşük olarak saptamışlardır. *Bijvoet ve ark.*⁷ PBI ile TRP arasında doğru ve anlamlı bir ilişki bularak, böbrek tubulusleri üzerine tiroid hormonları etkisinin parathormonunkinin ters yönünde olduğunu ileri sürmüşlerdir.

*Parson ve Anderson*²⁰ ise tiroid hormonlarının böbrek tubulus hücrelerinde fosfata karşı hücre zarı geçirgenliğini değiştirdiği görüşünü ortaya atmışlardır.

Biz gerek kontrol bireylerinin, gerek hipertiroidi hastalarının TRP değerleri ile ne serum T_3 ne de serum T_4 düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Böylece hiç değilse klinik koşullarda P'un tubuluslerden geri emilimi üzerine tiroid hormonlarının etkisi olmadığı görülmektedir. TRP ile serum PTH düzeyleri arasında da ilişki bulamadık.

Böylece hipertiroidi hastalarındaki serum PTH düzeylerinin böbrek tubuluslerinin P emilimi üzerine normallerden farklı etkisi olmadığını, hipertiroidide böbrek tubuluslerinden fosfat geri emiliminin, PTH düzeylerinden bağımsız olduğunu gördük.

Çalışmamızda ortalama TRP değerlerinin hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermeyişi, hipertiroidi grubunun ortalama TRP değerlerinin hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermeyişi ve hipertiroidi grubunun ortalama TRP değerlerinin normal hudutlar içinde kalması, hipertiroidide görülen hiperkalseminin hiperparatiroidi nedeni ile olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca hiperparatiroidide düşük serum P seviyeleri beklenirken, ortalama serum P düzeyleri hipertiroidi grubunda kontrol grubundan $P < 0.001$ düzeyinde anlamlı yüksek bulunmuştur. Hipertiroidi grubunda serum inorganik P düzeylerinin normal düzeylerin üzerinde olması da belirttiğimiz gibi hiperparatiroidi olasılığından uzaklaştırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adams, P.H., Jowsey, J. : Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism. An experimental study. *Endocr.*, **81**: 735-740, 1967.
2. Adams, P.H., Jowsey, J., Kelly, P.J., Riggs, B.L., Kirney, V.R., Jones, J.D. : Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. *Quart. J. Med.*, **36**: 1-15, 1967.
3. Aub, J.C., Bauer, W., Heat, C., Ropes, M. : Studies of calcium and phosphorus metabolism the effects of thyroid hormone and thyroid disease. *J. Clin. Invest.*, **7**: 97-137, 1929.
4. Baxter, J.D., Bondy, P.K. : Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann. Intern. Med.*, **65**: 429-442, 1966.
5. Beisel, W.R., Zerzan, C.J.Jr., Rubini, M.E., Mlythe, W.B. : Phosphaturia a direct renal effect of triiodothyronine. *Amer. J. Physiol.*, **195**: 357, 1958.
6. Bernstein, A., Riding, W.D. : Hyperthyroidism and steatorrhea. *Postgrad. Med. J.*, **46**: 318-320, 1970.
7. Bijvoet, D.L.M., Jansen, A.P., Preneen, H., Majoor, C.L.H. : Water and electrolyte metabolism. Amsterdam 1964, II, p. 163.
8. Bortz, W., Eisenberg, E., Bowers, C.Y., Pont, M. : Differentiation between thyroid and parathyroid causes of hypercalcemia. *Ann. Intern. Med.*, **54**: 610-619, 1961.
9. Bradley, S.E. : Hyperthyroidism : Renal function-body water and electrolytes. *Diseases of the thyroid*. Edit : Wernen S.C., Ingbar, S.H., Harper and Row. 1978, p. 723.
10. Conaway, H.H., Anast, C.S. : Double-antibody radioimmunoassay for parathyroid hormone, *J. Lab. Clin. Med.*, **83**: 129-137, 1974.
11. Frankel, S., Reitman, S., Sonnenwirth, A.C. : *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. C.W. Mosby 1970.
12. Landenson, J.H., Lewis, J.W., Boyd, J.C. : Failure of total calcium corrected for protein, albumin and pH to correctly assess free calcium status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45**: 986-993, 1978.
13. Lebaco, E., Devogelasre, J.P. : Etude du metabolisme calcique dans les cas dethyrotoxicose. *Ann. Endocrinol.*, **32**: 307-313, 1971.
14. Logan, M.A., Christensen, W.R., Kirklin, J.W. : Thyroid and parathroid hormone effects on calcium and phosphorus metabolism. *Amer. J. Physiol.*, **135**: 419, 1941.
15. Massry, S.G., Friedler, R.M., Coburn, J.W. : Renal handling of calcium. Magnesium and phosphate in renal failure, Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis. Edit : Davit S. Davit, A Willey Medical Publication 1977, s. 3.
16. Menczel, J., Rachmani, R., Chwers, I. : Effect of triiodothyronine on calcium and phosphorus metabolism in hypothyroidism. *Israel. J. Med. Sci.*, **3**: 761-764, 1967.
17. Mosekilde, L., Christensen, M.S. : Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: Interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium phosphorus metabolism and thyroid function. *Act. Endocr.*, **84**: 566-575, 1977.

18. Krawitt, E.L. : Duodenal calcium transport in hyperthyroidism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 125: 417-419, 1967.
19. Parfitt, A.M., Dent, C.E. : Hyperthyroidism and hypercalcemia. *Quart. J. Med.*, 39: 171-187, 1970.
20. Parson, S.V., Anderson, J. : The maximum renal tubular reabsorptive rate for inorganic phosphate in thyrotoxicosis. *Clin. Sci.*, 27: 313, 1964.
21. Rosenblatt, M., Segre, G.V., Tregear, G.W., Shepart, G.L., Tyler, G.A., Potts, J.T. Jr. : Human parathyroid hormones : Synthesis and chemical, biological evaluation of the carboxyl terminal region. *Endocrinology*, 103: 978-984, 1978.
22. Shafer, R.B., Gregory, D.H. : Ca malabsorption in hyperthyroidism. *Gastroenterology*, 63: 235-239, 1972.
23. Siersbaek, N.K., Skovsted, L., Molholm, H.J., Kristensen, M., Christensen, L.K. : Hydroxyproline excretion in the urine and calcium metabolism during long-term treatment of thyrotoxicosis with propylthiouracil. *Acta. Med. Scan.*, 189: 485-488, 1971.
24. Singhelakis, P., Alevizaki, C.C., Ikkos, D.G. : Intestinal calcium absorption in hyperthyroidism. *Metabolism*, 22: 3, II-3, 1974.
25. Smith, D.A., Fraser, S.A., Wilson, G.M. : Hyperthyroidism and calcium metabolism. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2: 333-354, 1973.
26. Stanley, M.M., Fazekas, J. : Thyrotoxicosis simulating hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.*, 7: 262-268, 1949.
27. Sümbüloğlu, K. : İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Çağ Matbaası, 1978, s. 124.
28. Williams, G.A., Bowser, E.N., Henderson, W.S. : Ca-47 absorption in rats with induced hyperthyroidism. *Israel. J. Med. Sci.*, 3: 639-642, 1967.

Ayrı baskı için :

G. Özbay
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ve Biokimya Anabilim Dalı
EDİRNE