

T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

2

**GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA PLAZMA, ERİTROSİT  
SODYUM - POTASYUMU VE ERİTROSİT ZARI Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPaz DEĞERLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut BAKTİR

KAYSERİ — 1986

CA

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
BULGULAR .....	30
TARTIŞMA .....	39
SONUÇLAR .....	46
ÖZET .....	48
KAYNAKLAR .....	50
EKLER .....	62

## K I S A L T M A L A R

A <sup>o</sup>	: Angströn
ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BUN	: Kan üre azotu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup> ATPaz	: Kalsiyum magnezyum adenozin trifosfataz
Cl.difficile	: Clostridium difficile
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
E.coli	: Escherichia coli
EDTA	: Etilen diamin asetik asid
EPEC	: Enteropatojenik escherichia coli
ETEC	: Enterotoksijenik escherichia coli
GİS	: Mide barsak sistemi
İ.V.	: İntravenöz
K <sup>+</sup> -ATPaz	: Potasyum adenozin trifosfataz
Kj	: Kilojul
L	: Litre
mEq	: Miliekivalan
mg	: Miligram
Mg <sup>2+</sup> -ATPaz	: Magnezyum adenozin trifosfataz
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
Na <sup>+</sup> -ATPaz	: Sodyum adenozin trifosfataz
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPaz	: Sodyum potasyum adenozin trifosfataz
NGF	: Normal dışkı florası
nmol	: Nanomol
ORS	: Ağızdan verilen rehidratasyon tuzları
PEM	: Protein enerji malnütrisyonu
Pi	: İnorganik fosfat
Siklik AMP	: Siklik adenozin monofosfat
Tris	: Hidroksimetil amino metan
VİP	: Vazoaktif intestinal peptidler
V.kolera	: Vibrio kolera

## G İ R İ Ő

İshal, normal barsak alışkanlıklarının bozulup, dışkı ile atılan su miktarının artması anlamına gelmektedir(1,2).

İshal nedenlerinin başında gelen gastroenteritler, halen dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri olup, morbidite açısından üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra ikinci sırayı almaktadır(3). Gelişmekte olan ülkelerde hastanede yatan her dört çocuktan biri gastroenterit olup, bunların da % 3-4 kadarı su kaybından ölmektedir(1,3,4).

Ülkemizde de gastroenteritler önemli bir sağlık sorununu olup, bir yaş altında en sık görülen üçüncü, 1-5 yaş grubunda ise ikinci hastalıktır. Her yıl 1 - 1.5 milyon kişinin gastroenterite yakalandığı ve bununun 27.000'inin bu nedenle öldüğü sanılmaktadır(5).

Gastroenteritlerde etkenin % 20'sini bakteriler, % 60-70'ini viruslar ve geri kalanını da parazitler oluşturmaktadır(6,7). Bakteriler; inflamasyon, invazyon veya enterotoksin

yoluyla salgılamayı artırarak ishale neden olurlar(8). *Vibrio kolera*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Stafilokok aureus*, *Şigella*, *Klebsiella* gibi bakteriler ürettikleri enterotoksinlerle adenil siklazı uyararak cAMP sentezini artırmakta;  $\text{Na}^+$  emilimini azaltıp  $\text{HCO}_3^-$  ve  $\text{Cl}^-$  salgılanmasını artırarak ishale neden olmaktadır(3,9).

Çalışmalarda, *Salmonella enterotoksininin* de adenil siklazı uyardığı ve cAMP sentezini artırarak salgılamayı artırdığı belirtilmektedir. *Vibrio kolera* ve *Salmonella* ile ilgili deneysel çalışmalarda, prostoglandin sentezinin arttığı ve bunun adenil siklazı aktive ettiği; prostoglandin inhibitörleri verilerek su kaybının önlenildiği gösterilmiştir (10,11,12). Daha sonraki çalışmalarda adenil siklaz ve cAMP ile  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz'ın ilgisi olduğu, adenil siklaz ve cAMP artışının bu enzimde inhibisyon yaptığı gösterilmiştir(13-16).

Bilindiği gibi hücre zarının en önemli görevlerinden biri, hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesini korumaktır. Schartzmann 1953 yılında  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  ile ilgili bir zar sistemi olduğunu ve taşıma işlemi için ATP'ye ihtiyaç duyulduğunu, 1957 yılında ise Skou periferik sinir hücresinde,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesini ve bunun elektrolit taşınmasındaki rolünü göstermişlerdir(17). Bu enzim canlı hücrelerin plazma zarında bulunur. Hücresel olmayan dokularda ise yoktur(17). Enzimin görevi,  $\text{Na}^+$ 'u hücre dışına  $\text{K}^+$ 'u hücre içine taşımak ve bu işlem için gerekli enerjiyi hücre içindeki ATP nin hidrolizinden elde etmektir(17). Çeşitli canlılarda ve dokularda da aynı enzim aktivitesi gösterilmiş olup; kistik

fibrozis, çocukluk çağı malign hastalıkları, lityum tedavisi alan hastalar, hipotiroidi, myotonik musküler distrofi, yaşlılar, üremi, Down sendromu, protein enerji malnütrisyonu, hemodializ hastaları ve sirozlu hastalarda eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (18-28).

Kolerada ve diğer bakteriyel ishallerde barsak mukozasında  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesinin geçici olarak azaldığı gösterilmiştir (29,30). Virüs verilerek oluşturulan ishallerde de aynı azalma gözlenmiştir (31). Literatürde, gastroenteritlerde eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesiyle ilgili çalışmaya ise rastlanamamıştır.

Bu çalışmada, akut gastroenteritlerde eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesi ölçülerek; bu aktivitenin gastroenterit etkeni, plazma ve hücre içi elektrolitleriyle ilgisi araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

İshal, normal barsak alışkanlıklarının bozulup, dışkı hacminin ve içindeki su miktarının artmasıdır(1). Dışkının sıklığı ve kıvamı, suyun barsaklardan emilimine ve barsak hareketlerine bağlıdır(2). Buna göre ishal, dışkıdaki su oranının artması veya günlük dışkılama sayısının artması veya her ikisinin karışımı şeklinde olabilir(9,32).

İshal oluşmasında üç ana mekanizma vardır(1):

- I. Emilimin azalması
- II. Salgılamamanın artması
- III. Eksudasyon

**I. Emilimin Azalması:** Üç grupta incelenir.

**A. Ozmotik İshaller:** Laktüloz, sorbitol gibi karbonhidratlar ve magnezyum gibi 2+ değerlikli katyonlar, yağ ve emilimi olmayan diğer maddeler, ozmotik ishale neden olurlar(33).

### B. Barsak Hareketlerine Bağlı İshaller:

1. Barsaklardan geçişin hızlanması sonucu, barsak mukozası ile lümeninde bulunan maddelerin temas süresi kısalır, emilim azalarak ishal ortaya çıkar(2,34).

2. Barsak hareketlerinin azalması ile, staza bağlı olarak fazla üreyen bakterilerin neden olduğu mayalanma ve dehidroksilasyon sonucu su emilimi azalır ve salgılanma artarak, ishal meydana gelir.

3. Kolonun erken boşalması.

### C. Spesifik iyon malabsorbsiyonu.

II. Salgılamamanın Artması: Normalde, barsaklardan emilim salgılamadan daha fazladır. Ancak salgılama artıp, emilimi aşarsa, ishal ortaya çıkar. Salgılama artışında cAMP, cGMP ve  $Ca^{2+}$ 'un rolü olduğu belirtilmektedir(35). Salgılamayı artıran nedenler:

1. Bakteriyel enterotoksinler (V.kolera, E.coli, Salmonella, Şigella, S.aureus) nötral NaCl emilimini azaltıp, aktif  $Cl^{-}$  ve  $HCO_3^{-}$  salgılanmasını artırırılar. Bunu cAMP sentezini artırarak yaparlar. Glukoz ve aminoasid emiliminde bir değişiklik görülmez.

2. Kanda dolaşan sekretojenler: Vazoaktif intestinal peptidler, kalsitonin, prostoglandinler, sekretin, glukagon ve seretonin, adenil siklaz aktivasyonu ile cAMP'ı artırarak salgılamaya neden olurlar(36).

3. Dihidroksi safra asidleri

4. Uzun zincirli hidroksi yağ asidleri

5. Laksatifler

6. Villöz adenom



7. Barsak mukozası iltihabî olayları sonucu, barsak duvarındaki hidrostatik basınç artması.

III. Eksudasyon: Barsak mukozasının iltihabî olay ve ülserasyonu sonucu; kan, hücre artıkları ve mukusun lümene geçmesi ishale yol açar.

Çoğu klinik durumlarda, belirtilen mekanizmalardan birden fazlası rol almaktadır.

### İSHALİN PATOGENEZE GÖRE SINIFLANDIRILMASI(1,2)

#### I. SULU İSHAL:

##### A. Sekretuar ishal:

##### 1. Spesifik enterik infeksiyonlar

##### a. Mukozal invazyon ve harabiyet yapanlar

- Bakteriler: E.coli, Salmonella, Şigella, Psödomonas, Stafilokok, Kampilobakter, Yersinia, M.tüberkülozis, N.gonore.

- Mantarlar

- Protozoonlar: E.histolitika ve giardia

- Viruslar

##### b. İnvaziv olmayan barsak infeksiyonları:

İnvaziv olmayan E.coli, V.kolera, S.aureus, Basillus cereus, Cl.difficile.

##### 2. Spesifik olmayan barsak mukozası harabiyeti:

a. Ülseratif kolit,

b. Regional enterit,

c. İrradiasyon enteriti,

d. İskemik enterit,

- e. Şiddetli azotemi,
  - f. Anti-metabolitler (methotrexate, kolşisin),
  - g. Antibiyotikler (Linkomisin, klindamisin),
  - h. Alkol,
  - ı. Avitaminozlar (Pellegra, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği).
3. Tümörler,
  4. Yağ asidi iyonları,
  5. Konjuge olmamış safra asitleri,
  6. Katartikler dışındaki bazı ilaçlar: (Dijital, rezerpin, hidralazin),
  7. Amin ve peptid salgılayan tümörler;
    - a. Tiroid medüller karsinomu,
    - b. Karsinoid tümör,
    - c. Pankreas ada tümörleri:
      - Zollinger-Elison sendromu,
      - Hipoklorhidri olmaksızın sulu ishal ve hipokalemi.
    - d. Adrenal ganglionöroblastoma,
    - e. Karotid body tümörü,
    - f. Sistemik mast hücresi hastalığı.
  8. Hipertiroidi,
  9. Nöropatik durumlar:
    - a. Post vagotomi,
    - b. Diyabet,
    - c. Amiloidozis.

B. Ozmotik ishal:

1. Az emilen, 2+ değerlikli inorganik iyon alınması:

- a. Magnezyum,
- b. Demir.

2. Emilemeyen organik iyonların alınması:

- a. Mide ve barsaklar sağlam iken:
  - Karbonhidratlar (laktoz intoleransı),
  - Proteinler,
  - Yağlar.
- b. Pilonoplastiyi takiben,
- c. Fistülle beraber (gastro-ileal, gastro-kolik, ileostomi),
- d. Kısmi barsak rezeksiyonunu takiben.

C. Mukoza geçirgenliğinin bozulması:

1. Protein kaybettiren enteropati,
2. Bazı nöropatik durumlar.

D. İyon taşınması veya değişiminin spesifik inhibisyonu:

- Konjenital veya kazanılmış kloridorea.

E. Barsak geçiş hızında değişme:

1. Hareket azalması,
2. Hareket artması:
  - a. Sekretuar ve ozmotik ishal yapan nedenler,
  - b. Fonksiyonel GİS bozuklukları,
  - c. Hormonal uyarım (gastrin, kolesistokinin, sekretin, prostoglandinler, VIP, serotonin),

- d. Postvagotomi,
- e. Diyabet.

## II. YAĞLI İSHAL:

- A. Pankreasın ekzokrin salgı yetersizliği,
- B. Primer intestinal malabsorbsiyon:
  - 1. Çölyak Sprue,
  - 2. Tropikal Sprue,
  - 3. Whipple hastalığı,
  - 4. Abetalipoproteinemi,
  - 5. Primer intestinal lenfoma,
  - 6. Barsak rezeksiyonu,
  - 7. Kör lup sendromu.

## III. KÜÇÜK DIŞKILI İSHAL:

- A. Rekto-kolik irritabilite:
  - 1. Fonksiyonel barsak bozukluğu,
  - 2. İltihabî hastalıklar:
    - a. Kolon veya rektuma ait:
      - Ülseratif kolit,
      - Chron hastalığı,
      - İrridasyona bağlı proktit,
      - İskemik proktit,
      - Lenfogranuloma venorum,
      - Divertikülit,
      - Kolitis kistika profunda,
    - b. Distal kolona yakın olanlar:
      - Apendisit,
      - Pelvik iltihabî hastalıklar.

### 3. Ano-rektal tümörler.

Midede su ve elektrolitlerin iki yönlü hareketi eşit olduğundan, net hareket sıfırdır(37). Duedonumda ise, sürükleyici akım ve pasif difüzyonla bir miktar net sıvı-elektrolit hareketi olmaktadır(37). Sıvı-elektrolit hareketlerinin çoğu ince barsaklarda, bir kısmı da kolonda olmaktadır(37). Dört tabakadan oluşan ince barsak duvarının en dışında seroza tabakası vardır. Daha sonra sıra ile, muskuler, submukoza ve mukoza tabakaları bulunur(38). En içte bulunan mukoza üç kattan oluşmuştur ve lümene bakan en iç yüz, kolumnar epitel ile örtülüdür(39).

Barsaklarda yer alan kripta ve villuslar farklı hücrelerden meydana gelir(39,40). Kripta hücrelerinin asıl fonksiyonu salgılama olduğu halde, villus hücrelerinin asıl fonksiyonu emilimdir(39). Kriptalarda yer alan farklılaşmamış hücreler, villuslara giderek olgunlaşır ve emilim hücrelerini oluştururlar. Bu hücrelerin lümene bakan yüzlerinde, emilim yüzeyini 30 kat artıran ve fırçamsı bir görünüm veren mikrovilluslar bulunur. Enterositlerin lateral plazma membranlarının apikal kısmında yer alan sıkı bağlar, büyük moleküllerin geçişini önlerler. Bağlar arasındaki por adı verilen delikler, bazı iyonların ve suyun geçişini sağlar(39,40). Porların jejunumdaki ortalama çapı  $8 \text{ \AA}$  olup, ileumda bunun yarısı, kolonda ise 1/3'ü kadardır(33,41). Jejunumda emilim ve geri dönüş hızlı, ileumda ise yavaştır. Çünkü por çapının iki kat artması, taşınma hızını 8 kat artırır (41,42). Bu yüzden aktif taşınma ileumda jejunumdan daha önemlidir(33,43). Por-

ların yüzeyi toplam hücre yüzeyinin 1/5.000'i kadar olup, suyun hücre zarından bir saniyedeki iki taraflı hareketi, hücre hacminin yüz katı kadardır(44).

Barsak lümenindeki  $\text{Na}^+$  porlardan geçerek, emilim anında genişleyebilme özelliğine sahip olan hücreler arası boşluğa gelir. Beraberinde (-) yüklü kloru da hücreler arası boşluğa geçirir. Hücreler arası bölgede  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  artışı, suyun ozmotik yolla buraya geçişini sağlar.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ve su, buradan bağ dokusuna geçip, oradan da difüzyonla kapillerlere geçerek dolaşıma katılır(44). Porlardan su taşıyıcısız; iyonlar ise sürükleyici akıma, elektrokimyasal ve ozmotik basınç gradientine bağlı olarak geçerler. Önemli bir nokta da porlardan geçişin ouabain tarafından inhibe edilememesidir(45).

Barsak mukozasında emilim için iki yol vardır. Biri daha önce belirtilen hücreler arası yol, diğeri de transsellüler yoldur(46). Bazı maddeler bu yollardan sadece birini, bazıları da her ikisini birden kullanma özelliğine sahiptir.

Transsellüler taşınma üç şekilde olur:

1. Aktif taşınma: İki ayrı mekanizma rol oynar.
  - a. Sodyum pompası,
  - b. Sodyum kotransportu.
2. Pasif taşınma,
3. Kolaylaştırılmış difüzyon veya sürüklenme yoluyla taşınma.

**Sodyum Pompası:** Aktif taşınma dendiği zaman akla ilk gelen budur. Mukozal hücrelerin lateral-bazal membranına

yerleşmiş olan  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enziminin ATP'yi hidrolizi ile ortaya çıkan enerjinin kullanılarak, elektrolitlerin bir konsantrasyon farkına karşı taşınması, sodyum pompasını oluşturmaktadır. Bu şekilde,  $\text{Na}^+$  ve beraberindeki  $\text{Cl}^-$  hücreler arası boşluğa taşınmakta, oradan da difüzyonla kana geçmektedir(46). Taşınan maddenin konsantrasyonunu 100 kat artırmak için; on kat artırmak için gerekli enerjinin iki katına, bin kat artırmak için ise üç katına ihtiyaç vardır(44).

Hücre içinde ATP,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla,  $\text{ADP} + \text{P}_i$  'a parçalanır. Açığa çıkan enerji,  $\text{K}^+$  'u enzimden ayırır ve  $\text{Na}^+$  'un bağlanmasını sağlar. Hücre dışına çıkınca,  $\text{Na}^+$  ayrılıp tekrar  $\text{K}^+$  bağlanır. Ancak bu olay için enerji gerekmez. Yani sodyum pompası için gerekli enerjinin tamamı, hücre içi ATP'den sağlanır(44). Bu sistem sodyumu 20/1, potasyumu da 30/1'lik bir konsantrasyon farkına karşı taşıyabilir. Hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu arttığı zaman, pompa harekete geçerek üç  $\text{Na}^+$  iyonunu hücre dışına, karşılığında iki  $\text{K}^+$  iyonunu hücre içine taşır(9,44). Bu zaman hücre içindeki (+) yükün azalması ile oluşan elektro-kimyasal gradient sodyum kotransportunu harekete geçirir.

Sodyum pompası, serozal yüze konan ouabain tarafından inhibe edilir(45).

**Sodyum Kotransportu (Ortak taşıyıcı sistemi):** Sodyum pompası ile hücre içi  $\text{Na}^+$  'unun azaltılması, bir difüzyon gradienti oluşturur. Ancak bir taşıyıcı molekülle birlikte olmadıkça, fırçamsı kenar  $\text{Na}^+$  'a geçirgen değildir. Fırçamsı kenarda bulunan sodyum-glukoz taşıyıcısı,  $\text{Na}^+$  ve glukozu bir-

likte hücre içine taşır. Burada  $\text{Na}^+$  bir konsantrasyon gradienti doğrultusunda taşındığı için, enerjiye ihtiyaç yoktur. Ancak beraberinde taşınan glukoz, bir konsantrasyon gradientine karşı enerjisiz taşınmış olmaktadır (32, 37, 44, 46, 47, 48). Lösin gibi bazı aminoasitler de benzer bir mekanizma ile  $\text{Na}^+$  emilimini artırmaktadırlar (32, 37, 44). Bu taşınma şekline sekonder aktif transport veya sodyum kotransportu da denmektedir.

**Kolaylaştırılmış Difüzyon:** Yağda çözünmeyen bazı maddeler, kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla lipid matriksten bir taşıyıcı ile konsantrasyon gradienti doğrultusunda geçer. İleumdaki  $\text{Na}^+$  emilimi— $\text{H}^+$  sekresyonu,  $\text{Cl}^-$  emilimi— $\text{HCO}_3^-$  sekresyonu bu şekilde olmakta ve bu yolla insülin, glukoz taşınımını 8-10 kat artırmaktadır (44, 49).

**Pasif Difüzyon:** Barsaklardan su emilimi,  $\text{K}^+$  emilimi ve salgılanması tamamen pasif difüzyonla olmaktadır (50).

**TABLO I.** Bir Günde Alınan, Kolona Geçen ve Dışkı İle Atılan Su-Elektrolit Miktarları (33, 37).

Alım	Su (ml)	$\text{Na}^+$ (mEq)	$\text{K}^+$ (mEq)	$\text{Cl}^-$ (mEq)
Diyetle	1500	150	80	150
Sekresyon	7500	1000	40	750
<b>Toplam</b>	<b>9000</b>	<b>1150</b>	<b>120</b>	<b>900</b>
Kolona geçen	600	75	5	30
Dışkı ile kayıp	150	4-5	9-12	2-3

Jejunumda intersellüler taşınma, ileumda ve kolonda ise aktif taşınma daha önemlidir (42). Barsaklardan günde 15-



20 L su ve 1500-3000 mEq  $\text{Na}^+$  emilebilmekte, bunun da büyük bir kısmı, jejunumun ilk 100-150 cm'lik kısmında olmaktadır (51). İnce barsaklarda, lümeden kana dakikada 2.2 ml, kandan lümeneye ise 1.8 ml sıvı geçmektedir. Net emilim hızı, 0.4 ml/dakika'dır(52).

Mukozal muhtevada  $\text{Li}^+$  ve  $\text{K}^+$ , ortamda teofilin ve cAMP bulunması,  $\text{Na}^+$  emilimini azaltır(52,53,54). Buna karşılık jejunumda bulunan fruktoz ve glukoz,  $\text{Na}^+$  ve su emilimini artırır. Fruktoz aynı zamanda  $\text{K}^+$  emilimini, glukoz ise  $\text{K}^+$  salgılanmasını artırır(55). Aldosteronun ileumda az miktarda, kolonda ise önemli ölçüde  $\text{Na}^+$  emilimini artırdığı gösterilmiştir(42,56). Angiotensin, prolaktin, adrenerjik ve kolinerjik bazı ilaçlar ve bazı GIS hormonları da elektrolit taşınmasında önemli rol oynamaktadır(3).

$\text{K}^+$ , ince barsaklardan emildiği halde, kolondan salgılanır. Eğer dışkıda  $\text{K}^+$  miktarı normalse, kolon fonksiyonları da normal demektir(50).

$\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  taşınmasında hücre içi düzenleyiciler cAMP, cGMP ve  $\text{Ca}^{2+}$ 'dur. Bunlardan en önemlisi cAMP olup, aktif  $\text{Cl}^-$  salgılanmasını artırır. Siklik AMP'ın,  $\text{Na}^+$  kotransportunu engellemediği belirtilmesine rağmen, son zamanlarda  $\text{Na}^+$  kotransportunu inhibe ettiğini,  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz enzimi üzerine de inhibitör etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,13,16).

**Akut İnfeksiyöz İshaller:**

Gastroenterit de diyebileceğimiz akut infeksiyöz ishaller, şu şekilde sınıflandırılabilir(6,7,8,31,57-62):

1. Viral ishaller,
2. Bakteriyel ishaller,
3. Paraziter ishaller (amebiazis,giardiazis,balan-tidiazis),
4. Besin zehirlenmeleri (botilismus,C1.perfiringens ve S.aureus'a bağlı),
5. Sebebi kesin bilinmeyenler (psödomembranöz enterokolit).

Bunlar içerisinde en önemlileri,bakteriyel ve viral ishallerdir. Gastroenteritlerde üst intestinal sistem tutulursa bol sulu ishal olurken; kolon tutulursa az, mukoid, genellikle kanlı bir ishal ortaya çıkar.

**Viral İshaller:**

**a. Rotaviruslar:** Son zamanlarda,viral gastroenteritlerde ilk sırayı aldığı gösterilmiş olup,kendi kendini sınırlayan bir infeksiyon yapar. Bazen sekonder laktoz malabsorbsiyonu ve geçici monosakkarid intoleransı yaparlar.

**b. Norwalk Benzeri Viruslar,**

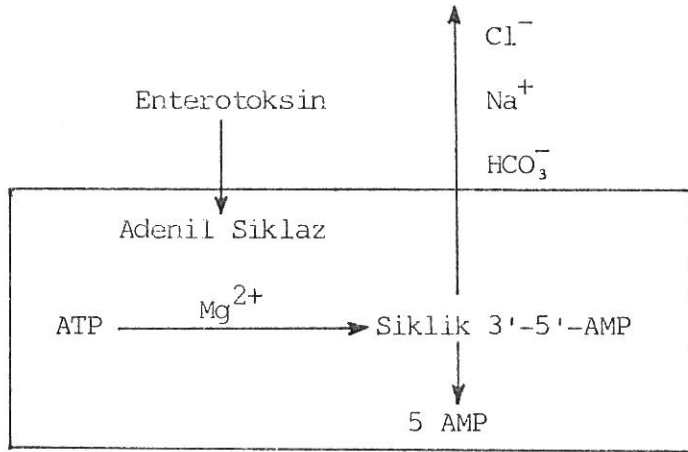
**c. Diğerleri:** Bunlar adenoviruslar, kalviviruslar, astroviruslar,koronavirus benzeri viruslar,koksaki ve ekoviruslardır(7). Viral gastroenteritler, tüm gastroenteritlerin % 60-70'ini oluştururlar. Viruslar,GİS epitel hücrelerinde, doğrudan invazyon yoluyla harabiyet yaparak ishal meydana ge-

tirirler. Viral gastroenteritlerde mukoza  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesinde azalma; disakkaridaz aktivitesinde, glukoz emiliminde ve  $\text{Na}^+$ 'un sekonder aktif transportunda bozukluklar olduğu gösterilmiştir.

### Bakteriyel İshaller:

Bakteriler, dört değişik mekanizma ile ishal yaparlar:

**1. Enterotoksin Üretimi:** V.kolera, E.coli, Salmonella, Şigella, Stafilokok, Klebsiella, Psödomonas bu gruba girmekte olup, enterotoksinleri vasıtasıyla adenil siklaz salınımını ve hücre içi cAMP sentezini artırırılar. Bu da nötral NaCl emilimini azaltırken, kriptalarda aktif  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$  salgılanmasını artırarak ishale neden olur. Ayrıca E.coli ve Y.ente-rokolitikanın cGMP'ı da aktive ettiği belirtilmektedir (Şekil 1).



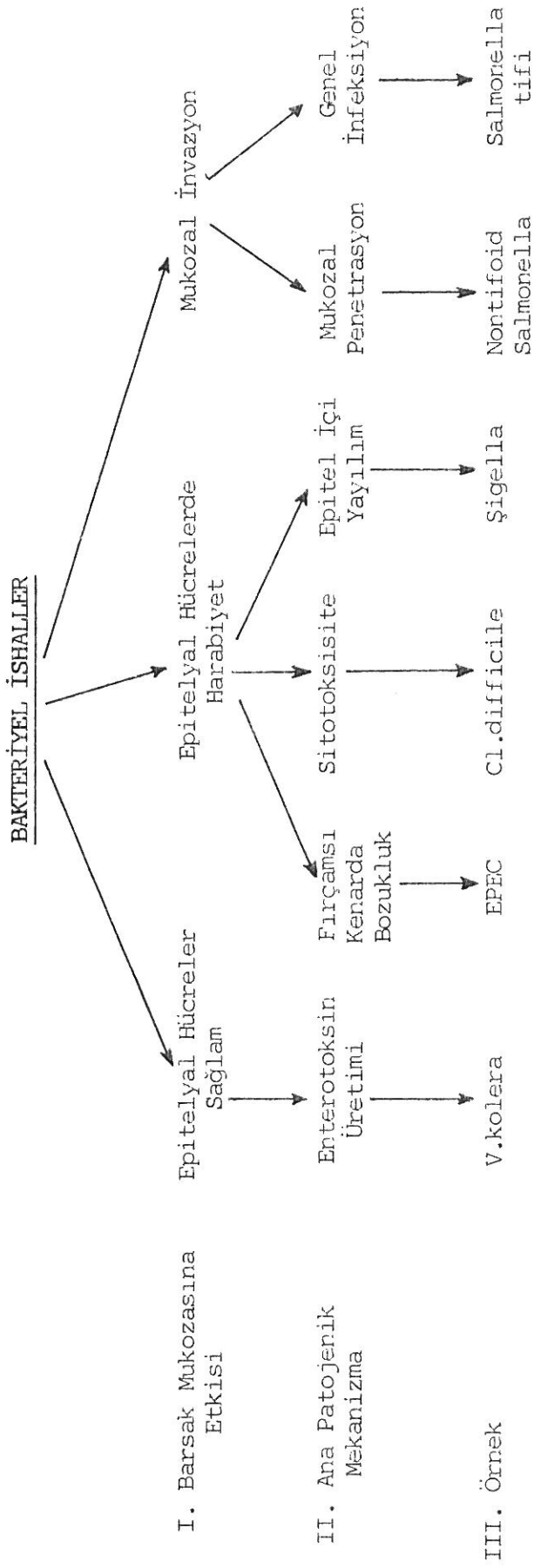
Şekil 1. Bakteriyel Enterotoksinlerle, Adenil Siklaz ve cAMP Arasındaki İlişki.

**2. Sitotoksin Üretimi:** Şigella ve E.coli sitotoksin de üreterek harabiyet ve ishal yapar.

**3. Adezyon:** Şigella, Salmonella, E.coli ve V.kolera mukozaya yapışabilme özelliğine sahip bakteriler olup, bu şekilde ishali artırırılar.

**4. Bakteriyel İnvazyon:** Şigella, E.coli ve Salmonella, fırçamsı kenarda harabiyet yaparak lamina propriaya kadar girerler ve orada çoğalarak, çevre dokularda ülserasyon yaparlar. Salmonella ayrıca kan dolaşımına geçerek, sistemik yayılım da yapabilir. İnvaziv bakterilere bağlı ishallerin % 82'sinde dışkıda lökosit vardır.

Gastroenteritlerde plazma motilin, enteroglukagon ve VIP seviyesi artmaktadır. Bunlar emilimi azaltıp salgılamayı artırmanın yanı sıra barsak hareketlerini de artırmaktadırlar.



Şekil 2. Bakteriyel Gastroenteritlerde Patojenik Mekanizma.

**İSHALDE TEDAVİ**

Çocuklarda ishalin sık görülmesinin bazı sebepleri vardır(63):

- a. Mukozal immün faktörlerin tam gelişmemesi,
- b. Çocuklarda akut net intestinal kaybın, erişkinlerdekinden fazla olması,
- c. Böbreklerin kaybı telafi edilebilecek kadar iyi fonksiyon görememesi.

Anne sütü,gastroenteritleri önlemede yardımcı bir faktördür(61,64). Buna göre ishal tedavisinde ilk ilke, anne sütünün verilmesine devam edilmesidir. Viral gastroenteritlerde,emilim mekanizması bozulmakta,ancak fonksiyonel bozukluk tam olmamakta ve İ.V.sıvı-elektrolit tedavisi nadiren gerekmektedir. İ.V.tedavi gerektiren durumları şöyle sıralayabiliriz(61):

- a. Şok ve şok öncesi durum,
- b. Ağızdan alamayan hastalar,
- c. Önemli elektrolit bozukluğu olan hastalar.

Son zamanlarda ağızdan verilen glukoz-elektrolitli sıvıların (ORS) sekretuvar ishallerde olduğu gibi, viral ve bakteriyel ishallerde de etkili bir hidrasyon sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca aminoasid ilaveli süper-ORS çalışmaları da yapılmaktadır(65,66,67). Gastroenteritlerde;meyve suları, sulandırılmış meşrubatlar verilmeli,epitellerdeki hasarın düzeltilmesi için dengeli beslenme sağlanmalı, barsakların emilim yükünü artırmamak için fazla karbonhidratlı besinlerden kaçınılmalıdır. İshalde,sulandırılmış süt de verilebilir.

Ancak inek sütü proteininin akut safhada mukozal harabiyet yapabileceğini akıldan çıkarmamak gerekir.

ORS, hidrasyonu sağlaması yanında, epitel hcrele-  
rindeki bozukluğun tamirini de hızlandırır. Dünya Sağlık r-  
gt önerisine göre ORS'de Őunlar bulunmalıdır:

$\text{Na}^+$  : 90 mMol/L

$\text{K}^+$  : 20 mMol/L

$\text{Cl}^-$  : 80 mMol/L

$\text{HCO}_3^-$  : 30 mMol/L

Glukoz:111 mMol/L

Bu karıŐım kabaca

NaCl : 3.5 g

$\text{NaHCO}_3^-$  : 2.5 g

KCl : 1.5 g

Glukoz : 20 g (veya sükroz 40 g)

karıŐtırılarak sağlanabilir.

Bakteriyel ishallerde de genellikle destekleyici tedavi yeterli olmakta,sadece çok Şiddetli kolera ve Şigella vakalarında antibiyotik kullanımı önerilmektedir.Ayrıca yer-sinya,kampilobakter ve salmonella enteriti uzun süre devam ederse,antibiyotik kullanılması gerekir(68).

Sekretuvar ishallerde,barsak hareketlerini azaltarak suyun emilim süresini uzatabilmek için loperamid kullanılabilceği,ancak invaziv bakterilerin yaptığı ishallerde kullanılmasının sakıncalı olduğu belirtilmektedir(69).

### $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz

Hücre zarının en önemli görevlerinden biri, hücrenin iyonik ve ozmotik dengesini korumaktır. Hücrelerin hepsinde, dışarı çıkamayan protein, fosfo-kreatin, ATP gibi bir takım moleküller vardır. Bunlar elektronegatif olup, hücre içine pozitif iyonları çekerler. Beraberlerinde ozmoz yoluyla su da hücre içine girer. Eğer buna engel olunmazsa, hücre şişer ve parçalanır(44). Bazı enzimler iyonların bir kısmını hücre dışına, bir kısmını da hücre içine taşıyarak dengeyi sağlarlar. Bunlara ATPaz enzimleri denir. Yapılan çalışmalarda  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enziminden başka  $\text{Na}^+ - \text{ATPaz}$ ,  $\text{K}^+ - \text{ATPaz}$ ,  $\text{Mg}^{2+} - \text{ATPaz}$  ve  $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$  ATPaz enzimleri de tesbit edilmiştir(70, 71, 72). Bunlardan en çok bilineni ve üzerinde en çok çalışılanı,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimidir. Bu enzim ilk defa Skou tarafından 1957 yılında periferik sinir dokusunda gösterilmiş olup, daha sonra böbrek, eritrosit, trombosit, beyin, karaciğer, barsak mukozası, tiroit bezi, iskelet kası, kalp kası ve retina gibi dokularda da tesbit edilmiştir(29, 73-84). Beyinde ve sekresyon yapan dokularda daha fazla olduğu; serum, lens gibi hücresel olmayan dokularda ise enzim aktivitesinin olmadığı gösterilmiştir (17).

Eritrosit zarında  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değişimleri dört şekilde olmaktadır(70):

a. Bağımsız olarak  $\text{Na}^+$ 'un hücre dışına çıkması: Hücre , dışında  $\text{Na}^+$  yokluğunda söz konusu olup; bunun için  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve ATP gereklidir. Olay,  $\text{Na}^+ - \text{ATPaz}$  enzimi tarafından gerçekleştirilir.

b.  $\text{Na}^+ / \text{Na}^+$  değişimi: Hücre dışında potasyum yoklu-

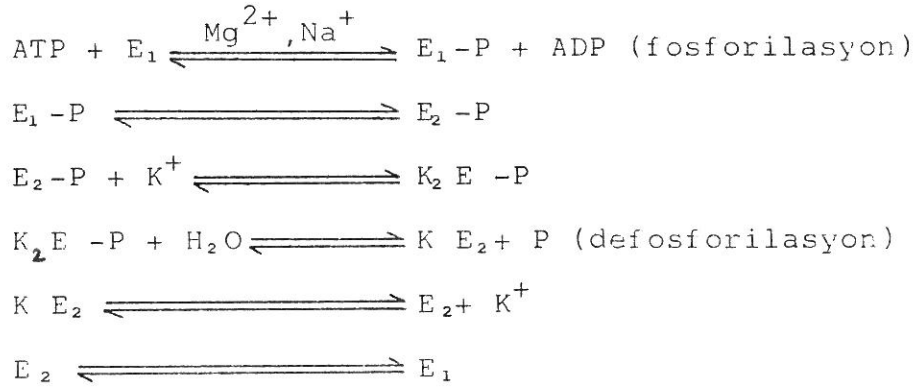


ğunda olur. Bunun için  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , ADP ve ATP gereklidir. ATP hidrolize olmayıp, olay ADP/ATP değişimi şeklinde olmaktadır.

c.  $\text{K}^+/\text{K}^+$  değişimi: Hücre içinde  $\text{Na}^+$ 'un bulunmadığı durumlarda olur. Hücre içi  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , ATP ve  $\text{P}_i$ 'a ihtiyaç duyulur.

d.  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  değişimi: Hücre zarındaki iyon değişimlerinin en önemlisi olup, sodyum pompası da denmektedir. Bu pompa,  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz enzimi tarafından katalize edilir. Hücre içinde  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve ATP, hücre dışında  $\text{K}^+$  varlığında aktive olur. Gerekli enerji, ATP'nin hidrolizinden elde edilir. Bir molekül ATP hidrolizinden 54 KJ enerji açığa çıkar, bunun 29.7 KJ'ü aktif taşıma için kullanılır. Neticede, 3  $\text{Na}^+$  iyonu hücre dışına çıkıp, 2  $\text{K}^+$  iyonu hücre içine girer (14,70,85).  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesi 37 °C'de saatlerce, 20 °C'de günlerce, 0 °C'de haftalarca, -80 °C'de ise, daha uzun süre muhafaza edilebilir(13). Enzim  $\alpha$  ve  $\beta$  subüniteleri adı verilen iki polipeptidten meydana gelir. Molekül ağırlığı 250.000 - 300.000 dalton arasındadır. Asıl fonksiyonel olanı  $\alpha$  peptid ünitesi olup, büyük kısmı membran içinde kalır. Ancak uzantıları, zarın her iki tarafından da çıkabilir.  $\beta$  peptid ünitesine  $\text{K}^+$  bağlanır ve büyük kısmı hücre dışına doğru uzanır. Enzimin hücre içinde kalan kısmında,  $\text{Na}^+$  bağlanması için üç yer, hücre dışındaki kısmında ise  $\text{K}^+$  bağlanması için iki yer vardır.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  gibi katyonlar,  $\text{K}^+$  ile yer değiştirebildiği halde, hiç birisi  $\text{Na}^+$  ile yer değiştiremez (70,86,87).

Pompanın çalışmaya başlaması için ilk adım, ATP - enzim kompleksinin oluşmasıdır. Bu bağlanma  $\text{Na}^+$  varlığında olmakta ve  $\text{Mg}^{2+}$  da kofaktör rolü oynamaktadır. ATP'nin hidrolizi ile ortaya çıkan enerji,  $\text{K}^+$ 'un  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimin-den ayrılmasını sağlar ve  $\text{Na}^+$  enzime bağlanır. Daha sonra  $\text{E}_1 - \text{P}$ ,  $\text{E}_2 - \text{P}$  şekline dönüşür ve taşıdığı  $\text{Na}^+$ 'u hücre dışına bırakır.  $\text{P}_i$ , fosfoenzimden ayrılarak,  $\text{K}^+$ 'a bağlanır. Daha sonra ATP,  $\text{K}^+$ 'un hücre içine bırakılmasını ve  $\text{E}_1 - \text{ATP}$  oluşmasını sağlar. Olay böylece devam eder. Bu olaylar şematik olarak şöyle gösterilebilir(14,85):



Enzimin iki fosforile olmuş formu vardır. Bunlardan  $\text{E}_2 - \text{P}$  seviyesi,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesini belirler ve  $\text{K}^+$  varlığında defosforile olur(88).  $\text{E}_1 - \text{P}$  ise ADP'ye reaktif olup, ADP varlığında defosforile olarak ATP sentezlenmesini sağlar.

Enzimin iki de fosforile olmamış formu vardır. Bunlardan  $\text{E}_1$ 'e  $\text{Na}^+$  ve ATP,  $\text{E}_2$ 'ye de  $\text{K}^+$  bağlanır(70). ATP bağlanması için  $\text{Mg}^{2+}$  gerekmez. Ancak ATP'nin hidrolizi için, mutlaka  $\text{Mg}^{2+}$  olmalıdır.  $\text{Mg}^{2+}/\text{ATP}$  oranının, 2/1 - 1/1 arasında olması, aktivitenin maksimum olmasını sağlar(14,17,85,89).

$Ca^{2+}$ , fosforilasyonu aktive eder. Ancak  $E_1-P$ 'nin  $E_2-P$ 'ye dönüşmesini inhibe ederek, enzim aktivitesini de inhibe eder(85,90). Bu etki, geri dönebilir(75). Ouabain ve diğer kalp glikozidleri, hücre dışında buldukları takdirde enzime bağlanarak tüm fonksiyonlarını inhibe ederler (70,91). Ouabain bağlanmasını, dış yüzdeki  $Na^+$  artırırken,  $K^+$  azaltır(85). Ouabain  $Na^+-K^+$  ATPaz dışındaki ATPaz enzimlerini inhibe etmediğinden,  $Na^+-K^+$  ATPaz'a ouabain'e duyarlı ATPaz denmektedir(17,92).

Hücre dışında  $Na^+$ 'un yüksek oranda bulunup,  $K^+$ 'un bulunmaması, ATP sentezini artırır.  $K^+$ 'un hücre dışına çıkarak  $Na^+$ 'un hücre içine girmesi, ATP senteziyle beraber olur(14,85).

Civalı diüretikler, etakrinik asid, oligomisin, vanadate, hidroklorotiazidler, klorpromazin, etanol ve sulfhidril grupları  $Na^+-K^+$  ATPaz'ı inhibe ederken(70,93-97); difenilhidantoin ve adrenal steroidler enzimi aktive ederler(98,99).

$Na^+-K^+$  ATPaz enzimi, ATP'den başka sitozin trifosfat, inozin trifosfat, guanozin trifosfat ve üridin trifosfatı da hidrolize edebilir. Ancak bunlara olan ilgisi daha azdır (17,85,100).

Enzim aktivitesinin optimum olduğu ATP konsantrasyonu 3.3 mM,  $Na^+$  konsantrasyonu 50 mM,  $K^+$  konsantrasyonu 20 mM,  $Mg^{2+}$  konsantrasyonu 3 mM; optimum PH ise 7.4'tür(101). Hücre dışında  $Na^+$  azalması  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivitesini artırmaktadır (102).  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi, barsak mukozasında lateral plazma membranına; yani adenil siklaz ile aynı yere yerleşmiştir.

Adenil siklaz stimulasyonunun  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz inhibisyonuyla beraber olduğu belirtilmiş, hattâ adenil siklaz stimulasyonu ile sentezlenen cAMP'ın, insan barsak mukozasında  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz üzerine doğrudan inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (13,14).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Servisi'ne, 1.8.1985-30.6.1986 tarihleri arasında akut gastroenterit teşhisi ile yatırılan, daha önce hiç tedavi görmemiş ve en az birinci dereceden dehidratasyonu olan, yaşları bir ay ile 13 yaş arasında değişen 96 hasta alındı. Bunların ellisi erkek, kırkaltısı kızdı.

Kontrol grubuna da yaşları 2 ay-8 yaş arasında olan 52 sağlam çocuk alındı.

Hastaların hepsinde rutin tetkikler yanında eritrosit zarı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesi; serum BUN,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  değerleri çalışıldı. Dışkının mikroskopik incelenmesi yapıldı ve dışkı kültürü alındı. İshali parazite bağlı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hasta grubundan 53, kontrol grubundan da 25 çocukta plazma  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değerleri ile, eritrosit içi  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değerleri ölçüldü.

100 ünite/ml heparin kullanılarak alınan 3 ml kan, 5.000 devirde bir dakika santrifüj edildikten sonra, plazma kısmı alınarak Beckman Klina alev fotometresi ile  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değerleri ölçüldü(103).

Eritrosit içi  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değerlerinin ölçümü için, Goolden ve arkadaşlarının metodu kullanıldı(104). Plazması ve buffy-coat kısmı ayrılmış olan eritrositler, 5 ml soğuk, izo-ozmotik  $\text{MgCl}_2$  solüsyonu ile dört kez yıkandı. Daha sonra hematokrit değeri % 20 olacak şekilde  $\text{MgCl}_2$  ilave edilerek 3 dakika santrifüj edildikten sonra, üstteki kısım tamamen alınarak yerine distile su kondu ve hemoliz edildi. Bir gece bekletildikten sonra gerekli dilüsyonlar yapılarak Beckman Klina alev fotometresi ile  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  değerleri ölçüldü.

Eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz değerlerinin ölçümü için, Dick ve arkadaşlarının metodu kullanıldı(105). Eritrosit zarı hazırlamak için şu ayıraçlar kullanıldı:

- a. 50 mM Tris-HCl PH= 7.4 (stok çözelti)
- b. 10 mM Tris-HCl PH= 7.4
- c. 156 mM soğutulmuş NaCl

Alınan 6 ml heparinli kan, oda sıcaklığında 1.000 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra, ayrılan eritrosit kısmı, 6-10 ml yıkama solüsyonu ile 3 kez daha santrifüj edilip, buffy-coat kısmı tamamen ayrıldı. On mM Tris HCl tamponu ilave edilerek, hematokrit değeri % 40 olan bir eritrosit süspansiyonu elde edildi. Altı ml eritrosit süspansiyonu 34 ml tampon ile karıştırılıp 0 °C 'de 15 dakika bekletildikten sonra,

9-10 °C 'de, 28.000 devirde 105 dakika santrifüj edildi. Elde edilen eritrosit zarı, 10 mM Tris HCl tamponu ile, beyaz-pembe renkte eritrosit zarı elde edilinceye kadar 28.000 devirde 10 dakika süre ile iki-üç kez daha santrifüj edildi. Ayrılan eritrosit zarına 10 mM Tris HCl tamponu ilave edilip, bir gece bekletildikten sonra, ATPaz enzim aktiviteleri ölçüldü. ATPaz enzimi spesifik aktivitesi, eritrosit zarınının 3 mM Na<sub>2</sub> ATP açığa çıkardığı inorganik fosfatın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. İnkübasyon ortamı olarak da Reading ve İsbir tarafından önerilen ortam kullanıldı(20). G e r e k l i m a d d e l e r ş u n l a r d ı r : ( n m <sup>-1</sup> )

- a. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> ATPaz için: MgCl<sub>2</sub> 6; KCl 5, NaCl 100, EDTA 0.1; Tris tampon 30.
- b. Mg<sup>2+</sup> ATPaz için: MgCl<sub>2</sub> 6; EDTA 0.1, Tris tampon 135.

Numune, standart ve körleri içeren karışımlar, 37 °C ' de 30 dakika inkübe edildikten sonra ATPaz sistemi aktivitesi, Reading ve İsbir tarafından önerilen yöntemle göre tesbit edildi(20). Yöntem, ATP'den ayrılan inorganik fosfatın, lubrol ve fosfomolibdat ile kompleks teşkil etmesi prensibine dayanmaktadır. Numunelerin her 1 ml'sine, 2 ml lubrol solüsyonu eklendikten sonra, 10 dakika oda sıcaklığında bekletilerek, teşekkül eden rengin absorbanans şiddeti 390 nm'de Perkin-Elmer junior model 35 spektrofotometresinde okunarak değerlendirildi. İnorganik fosfat değerleri, 0.1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> yardımı ile çizilen standart eğriden tesbit edildi.

Numunenin içerdiği proteinler ise, Lowry ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçülmüş olup, standart bovin albümini kullanılarak çizilen protein eğrisine göre hesaplanarak, enzim aktiviteleri nmolPi/mg protein/saat olarak gösterildi (106).

Bulunan  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{2+}$  ATPaz değerinden,  $\text{Mg}^{2+}$  ATPaz değeri çıkarılarak  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz değeri bulundu.

İstatistiksel değerlendirme, ortalamalar arası farkın önemlilik testine ve korelasyon analizine göre yapıldı (107,108).



## B U L G U L A R

Sağlıklı kontrol grubunda eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi 212-401 nmolPi/mg protein/saat ( $\bar{x} = 304.3 \pm 7.197$ ), hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu 7-18 mEq/L ( $\bar{x} = 11.72 \pm 0.786$ ), hücre içi  $\text{K}^+$  konsantrasyonu 68-99 mEq/L ( $\bar{x} = 79.56 \pm 1.344$ ), plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu 132-146 mEq/L ( $\bar{x} = 138.6 \pm 0.966$ ), plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonu 3.5-5 mEq/L ( $\bar{x} = 3.996 \pm 0.082$ ) ve serum BUN düzeyi % 6-21 mg ( $\bar{x} = 12.17 \pm 0.586$ ) arasında bulundu.

Gastroenteritli hastalarda ise eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi 138-405 nmolPi/mg protein/saat ( $\bar{x} = 286.8 \pm 6.452$ ), hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu 8-22 mEq/L ( $\bar{x} = 13.45 \pm 0.575$ ), hücre içi  $\text{K}^+$  konsantrasyonu 61-93 mEq/L ( $\bar{x} = 77.51 \pm 1.096$ ), plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu 111-154 mEq/L ( $\bar{x} = 137.2 \pm 1.143$ ), plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonu 2.8-8.9 mEq/L ( $\bar{x} = 4.396 \pm 0.136$ ), serum BUN düzeyi ise % 6-76 mg ( $\bar{x} = 18.78 \pm 1.492$ ) arasında saptandı.

Her iki grubun da  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktiviteleri, hücre içi ve plazma elektrolit konsantrasyonları karşılaştırıldığında, hasta grubunda; kontrol grubuna göre hücre içi  $\text{K}^+$ , plazma  $\text{Na}^+$  ve eritrosit zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz değerlerinde azalma görüldü, ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo II). Hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonları hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmasına rağmen, fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksekti ve fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p < 0.02$ ).

Dışkı kültüründeki üreme durumuna göre hasta ve kontrol grubundaki  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktiviteleri karşılaştırıldığında dışkı kültüründe üreme olan grupta, kültüründe üreme olmayan gastroenteritli hastalara göre  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktivitesinin azaldığı ( $p < 0.05$ ), bu azalmanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu görüldü ( $p < 0.01$ ). Enzim aktivitesindeki azalmanın bakteriler ile ilgisi araştırıldığında; salmonella üreyen grupta üreme olmayan ve kontrol grubuna göre  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktivitelerinde azalma olduğu ( $p < 0.05$ ), diğer bakterilerin ürediği gruplarda ise önemli bir farkın olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ) (Tablo III).

Dışkısında lökosit görülen gastroenteritli hastalar; lökosit görülmeyen gastroenteritli hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lökosit görülen grupta  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktivitelerinin, kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV).

**TABLO II.** Gastroenteritli Grupta ve Kontrol Grubunda Eritrosit Zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz Aktiviteleri İle Hücre İçi ve Plazma Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması.

	GASTROENTERİTİ				KONTROL				t	p	
	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$			
Hücre içi $\text{Na}^+$ (mEq/L)	53	13.45 ± 0.575	4.190	25	11.72 ± 0.786	3.93	25	11.72 ± 0.786	3.93	1.776	> 0.05
Hücre içi $\text{K}^+$ (mEq/L)	53	77.51 ± 1.096	7.958	25	79.56 ± 1.344	6.72	25	79.56 ± 1.344	6.72	1.183	> 0.05
Plazma $\text{Na}^+$ (mEq/L)	53	137.2 ± 1.143	8.319	25	138.6 ± 0.966	4.829	25	138.6 ± 0.966	4.829	0.936	> 0.05
Plazma $\text{K}^+$ (mEq/L)	53	4.396 ± 0.136	0.988	25	3.996 ± 0.082	0.412	25	3.996 ± 0.082	0.412	2.505	< 0.02
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)	96	286.8 ± 6.452	63.22	52	304.3 ± 7.197	51.89	52	304.3 ± 7.197	51.89	1.807	> 0.05

**TABLO III.** Dışkı Kültüründe Üreme Olan ve Olmayan Gruptaki  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz Aktivitelerinin, Kendi Aralarında ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

	n	$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)		t	p
		$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD		
Üreme olan	44	271.1 ± 9.67	64.18	2.292	< 0.05
Üreme olmayan	52	300.3 ± 8.288	59.77		
Üreme olan	44	271.1 ± 9.67	64.18	2.759	< 0.01
Kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89		
Üreme olmayan	52	300.3 ± 8.288	59.77	0.364	> 0.05
Kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89		
Salmonella	19	266 ± 15.18	66.17	2.005	< 0.05
Üreme olmayan	52	300.3 ± 8.288	59.77		
Salmonella	19	266 ± 15.18	66.17	2.281	< 0.05
Kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89		
E.coli	11	275.4 ± 19.170	63.58	1.192	> 0.05
Üreme olmayan	52	300.3 ± 8.288	59.77		
E.coli	11	275.4 ± 19.170	63.58	1.411	> 0.05
Kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89		
Proteus	10	286.2 ± 18.36	58.07	0.70	> 0.05
Üreme olmayan	52	300.3 ± 8.288	59.77		
Proteus	10	286.2 ± 18.36	58.07	0.918	> 0.05
Kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89		

**TABLO IV.** Dışkıda Lökosit Görülen ve Görülmeyen Hastalarda  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz Aktivitelerinin Kendi Aralarında ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.

	$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)					
	n	$\bar{x} \pm \overline{sx}$	SD	t	p	
Dışkıda lökosit olan	44	280.5 ± 9.731	64.55			
lökosit olmayan	52	292.3 ± 8.622	62.18	0.904	>	0.05
Dışkıda lökosit olan	44	280.5 ± 9.731	64.55			
kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89	1.99	<	0.05
Dışkıda lökosit olmayan	52	292.3 ± 8.622	62.18			
kontrol	52	304.3 ± 7.197	51.89	0.096	>	0.05

Plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonları, normalde 3.5 - 5.5 mEq/L olup, bu değer altındakiler hipokalemi, üstündekiler ise hiperkalemi olarak kabul edildi. Plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonu düşük ve yüksek olan hastaların eritrosit zarı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktiviteleri,  $\text{K}^+$  konsantrasyonu normal olan hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hipokalemisi olan grupta  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ), diğer gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı görüldü (Tablo V).

Çalışmada, plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu 130 mEq/L altında olanlar hiponatremi, 150 mEq/L üstünde olanlar da hipernatremi olarak kabul edildi. Hiponatremisi olan hastalarda eritrosit zarı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesi hipernatremik olanlara göre artmıştı ( $p < 0.05$ ). Plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu normal olanlarla karşılaştırma yapıldığında hiponatremisi olanlarda eritrosit zarı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesindeki artma, daha

önemli bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo VI).

**TABLO V.** Plazma  $K^+$  Konsantrasyonları İle Eritrosit Zarı  $Na^+-K^+$  ATPaz Aktiviteleri Arasındaki İlişki.

	n	$Na^+-K^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)			t	p
		$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD			
Hipokalemi	8	257.4 $\pm$ 23.31	65.94			
Hiperkalemi	4	305.5 $\pm$ 21.31	42.62	1.523	> 0.05	
Hipokalemi	8	257.4 $\pm$ 23.31	65.94			
Normokalemi	41	295.5 $\pm$ 10.04	63.52	1.502	> 0.05	
Hiperkalemi	4	305.5 $\pm$ 21.31	42.62			
Normokalemi	41	295.5 $\pm$ 10.04	63.52	0.442	> 0.05	
Hipokalemi	8	257.4 $\pm$ 23.31	65.94			
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69	53.46	2.199	< 0.05	
Hiperkalemi	4	305.5 $\pm$ 21.31	42.62			
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69	53.46	0.348	> 0.05	
Normokalemi	41	295.5 $\pm$ 10.04	63.52			
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69	53.46	1.248	> 0.05	

**TABLO VI.** Plazma  $\text{Na}^+$  Konsantrasyonları İle, Eritrosit Zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz Aktiviteleri Arasındaki İlişki.

	n	$\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)		SD	t	p
		$\bar{x} \pm S\bar{x}$				
Hiponatremi	7	343.6 $\pm$ 11.12		29.41		
Hipernatremi	3	232.7 $\pm$ 47.68		82.59	2.26	< 0.05
Hiponatremi	7	343.6 $\pm$ 11.12		29.41		
Normonatremi	43	287.6 $\pm$ 9.179		59.49	3.88	< 0.01
Hipernatremi	3	232.7 $\pm$ 47.68		82.59		
Normonatremi	43	287.6 $\pm$ 9.179		59.49	1.13	> 0.05
Hiponatremi	7	343.6 $\pm$ 11.12		29.41		
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69		53.46	1.93	> 0.05
Hipernatremi	3	232.7 $\pm$ 47.68		82.59		
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69		53.46	1.86	> 0.05
Normonatremi	43	287.6 $\pm$ 9.179		59.49		
Kontrol	25	313.8 $\pm$ 10.69		53.46	1.83	> 0.05

Serum BUN düzeyleri % 40 mg'a kadar normal, bu değeri aşanlar yüksek olarak kabul edildi. Serum BUN değeri normal ve yüksek olan hastaların eritrosit zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktiviteleri, birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, arada önemli bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo VII).

Plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonları ile hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonları arasındaki ilişki arandığında; hiponatremisi ve hipernatremisi olan hastalarda hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunun, kontrol grubuna ve plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu normal olan hastalara göre artmış olduğu, ancak farkın önemli olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ) (Tablo VIII).

**TABLO VII.** Serum BUN Değerleri İle Eritrosit Zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz Aktiviteleri Arasındaki İlişki.

	$\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPaz (nmolPi/mg protein/saat)				
	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD	t	p
BUN normal	86	286.3 $\pm$ 6.668	61.84	1.75	> 0.05
BUN yüksek	10	318 $\pm$ 17.34	54.84		
BUN normal	86	285.3 $\pm$ 6.668	61.84	1.93	> 0.05
Kontrol	52	304.3 $\pm$ 7.197	51.89		
BUN yüksek	10	318 $\pm$ 17.34	54.84	0.73	> 0.05
Kontrol	52	304.3 $\pm$ 7.197	51.89		

**TABLO VIII.** Plazma ve Hücre İçi  $\text{Na}^+$  Konsantrasyonları Arasındaki İlişki.

	Hücre İçi $\text{Na}^+$ (mEq/L)				
	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	SD	t	p
Hiponatremi	7	14.14 $\pm$ 1.353	3.579	0.651	> 0.05
Hipernatremi	3	16 $\pm$ 2.516	4.359		
Hiponatremi	7	14.14 $\pm$ 1.353	3.579	0.915	> 0.05
Normonatremi	43	12.74 $\pm$ 0.714	4.628		
Hipernatremi	3	16 $\pm$ 2.516	4.359	1.246	> 0.05
Normonatremi	43	12.74 $\pm$ 0.714	4.628		
Hiponatremi	7	14.14 $\pm$ 1.353	3.579	1.546	> 0.05
Kontrol	25	11.72 $\pm$ 0.786	3.93		
Hipernatremi	3	16 $\pm$ 2.516	4.359	1.62	> 0.05
Kontrol	25	11.72 $\pm$ 0.786	3.93		
Normonatremi	43	12.74 $\pm$ 0.714	4.628	0.96	> 0.05
Kontrol	25	11.72 $\pm$ 0.786	3.93		



Plazma  $K^+$  konsantrasyonları ile, hücre içi  $K^+$  konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırıldığında, plazma  $K^+$  konsantrasyonu yüksek ve düşük olan hastalardaki hücre içi  $K^+$  konsantrasyonu ile, plazma  $K^+$  konsantrasyonu normal olan hastalardaki ve kontrol grubundaki hücre içi  $K^+$  konsantrasyonları arasında bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo IX).

**TABLO IX.** Plazma ve Hücre İçi  $K^+$  Konsantrasyonları Arasındaki İlişki.

	n	Hücre İçi $K^+$ (mEq/L)		SD	t	p
		$\bar{x} \pm S\bar{x}$				
Hipokalemi	8	77.5 $\pm$ 1.647	4.66			
Hiperkalemi	4	72.5 $\pm$ 6.33	12.66	0.764	> 0.05	
Hipokalemi	8	77.5 $\pm$ 1.647	4.660			
Normokalemi	41	78.05 $\pm$ 1.277	8.079	0.264	> 0.05	
Hiperkalemi	4	72.5 $\pm$ 6.33	12.66			
Normokalemi	41	78.05 $\pm$ 1.277	8.079	0.86	> 0.05	
Hipokalemi	8	77.5 $\pm$ 1.647	4.66			
Kontrol	25	79.56 $\pm$ 1.344	6.72	0.969	> 0.05	
Hiperkalemi	4	72.5 $\pm$ 6.33	12.66			
Kontrol	25	79.56 $\pm$ 1.344	6.72	0.893	> 0.05	
Normokalemi	41	78.05 $\pm$ 1.277	8.079			
Kontrol	25	79.56 $\pm$ 1.344	6.72	1.353	> 0.05	

Gastroenteritli hastalarda eritrosit zarı  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi aktiviteleri ile; hücre içi  $Na^+$  ( $r = -0.089$ ,  $t = -0.64$ ), hücre içi  $K^+$  ( $r = 0.121$ ,  $t = 0.93$ ), plazma  $Na^+$  ( $r = 0.096$ ,  $t = 0.69$ ), plazma  $K^+$  ( $r = 0.14$ ,  $t = 1.014$ ) konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).

## T A R T I Ő M A

Çalışmada 96 gastroenteritli hastanın eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi ortalama değerleri  $286.6 \pm 6.452$  nmolPi/mg protein/saat, 52 sağlıklı kontrol grubunda ise  $304.3 \pm 7.197$  nmolPi/mg protein/saat bulunmuş, aralarındaki farkın önemli olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ). 1966 ve 1968 yıllarında Hirschorn ve arkadaşları(29,30), 1977 yılında da Kerzman ve arkadaşları(31) gastroenteritlerde barsak mukozasında  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Ancak literatürde gastroenteritlerde eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz ektivitesini inceleyen bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bilindiği gibi gastroenteritler bakteriyel, viral ve paraziter nedenlere bağlı olabilir. Çalışmada sadece bakteri üretilen 44 ve virus üretilmemekle beraber, viral olduğu düşünölen 52 hastada eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesi araştırılarak gerekli istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.

Bakteriyel gastroenteritlerde eritrosit zarı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesi ortalama değerleri  $271.1 \pm 9.67$  nmolPi/mg protein/saat, viral gastroenteritlerde ise  $300.3 \pm 8.288$  nmol Pi/mg protein/saat olarak bulundu. İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testine göre aralarındaki fark önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). Bakteriyel gastroenteritler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark daha da önemli bulunduğu ( $p < 0.01$ ) halde; viral gastroenteritlerle kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Bakteriyel gastroenteritlerde, üretilen bakterinin cinsine göre analiz yapıldığında, salmonella üreyen grupta  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı ( $p < 0.05$ ), diğer bakterilerde ise bu azalmanın önemli olmadığı görüldü.

Bilindiği gibi bakteriyel gastroenteritlerin çoğunda en önemli rolü; bu bakterilerin ürettiği enterotoksinler oynamaktadır. V.kolera, E.coli, Salmonella, Şigella, Stafilokok, Klebsiella ve Psödomonas gibi bakterilerin enterotoksin ürettiği; bu enterotoksinlerin de villus ve kripta epitelleri bazolateral membranına yerleşmiş olan adenil siklazı aktive ederek, ATP'den cAMP yapımını hızlandırdığı ve hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırdığı; 1983 yılında Gyr tarafından gösterilmiştir(8). Siklik AMP'ın epitel hücrelerinde birçok havuzu olduğu, ancak sadece mukozal yüzde olanının iyon değişiminde rol aldığı, nötral NaCl Emilimini azaltarak  $\text{HCO}_3^-$  ve  $\text{Cl}^-$  salgılanmasını artırdığı belirtilmektedir(8,36,54). Bu şekilde etki eden bakterilerin en tipik iki örneğini, V.kolera ve

ısıya dayanıksız antijen üreten E.coli oluşturmaktadır(61, 109,110).

1976 yılında Farris ve arkadaşları (11) kolerada , 1977 yılında ise Gianella ve arkadaşları(12) Salmonella gastroenteritinde enterotoksinlerin prostoglandin sentezini ve adenil siklazı aktive ederek cAMP yapımını artırdığını deneysel olarak göstermişlerdir. İndometazin ve aspirin gibi prostoglandin inhibitörleri ile su kaybının önlenmesi de bunu en iyi şekilde kanıtlamaktadır(11,12).

1975 yılında Schwartz(110),1977 yılında da Racusen (36) VIP ve prostoglandin E1'in adenil siklazı uyardığını göstermişlerdir.

Adenil siklazın uyarılmasının,  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi ile olan ilişkisi de araştırılmıştır. 1969 yılında adenil siklazın uyarılmasının  $Na^+-K^+$  ATPaz blokajı ile beraber olduğu,1972 yılında da adenil siklazın rat karaciğerinde  $Na^+-K^+$  ATPaz'ı inhibe ettiği gösterilmiştir. 1974 yılında Alexander ve arkadaşları, rat beyin dokusunda yaptıkları çalışmada ikisi arasında bir ilgi olmadığını belirtmelerine rağmen, adenil siklazın uyarılmasının  $Na^+-K^+$  ATPaz inhibisyonu ile birlikte olduğu fikri daha çok taraftar toplamıştır. Hattâ insan barsak mukozasında, cAMP'ın  $Na^+-K^+$  ATPaz üzerine doğrudan inhibitör etkisi gösterilmiştir(14).

Bu konudaki çalışmalar, diğer dokularda da tekrarlanmıştır. 1973 yılında kalpte ve karaciğerde, 1978 yılında ise böbrekte cAMP'ın  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi aktivitesini doğru-

dan inhibe ettiği gösterilmiştir(16). 1982 yılında ise Lingham (16), rat beyni plazma membranında cAMP'ın  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimini inhibe ettiğini, hattâ bu etkiyi  $\text{Na}^+$ 'a bağlı fosforilasyon basamağını inhibe ederek gerçekleştirdiğini ispat etmiştir.

Siklik AMP'ın  $\text{Na}^+$  kotransportu üzerine olan etkisi de araştırılmış olup, ilk çalışmalarda cAMP'ın  $\text{Na}^+$  kotransportunu etkilemediği belirtilirken, 1982 yılında Garay insan eritrosit zarı üzerinde yaptđı çalışmada, cAMP'ın  $\text{Na}^+$  kotransportunu da inhibe ettiğini göstermiştir(9,15).

Salmonella, ileumun son 30-100 cm'lik kısmı ile, kolonda inflamasyon yapmaktadır(57). Por apı ileumda jejunumdakinin 1/2'si, kolonda ise 1/3'ü kadar olduğundan; jejunumda porlardan geçiş daha önemli olduğu halde, ileum ve kolonda aktif transportun önemi daha büyüktür(33,41,43). Buna göre Salmonellaya bağlı gastroenteritlerde aktif taşınmanın inhibisyonu, daha fazla önem kazanmaktadır.

Siklik AMP'ın birçok dokuda  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiş olmasına rağmen, eritrosit zarında bu etki araştırılmamıştır. Ancak bu inhibitör etkinin diğer dokularda olduğu gibi, eritrosit zarında da olması beklenmektedir. Buna göre bakteriyel enterotoksinler prostoglandin sentezini arttırarak adenil siklazı uyarır ve cAMP yapımını arttırırlar. Bu da eritrosit zarındaki  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesini inhibe eder.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi, katyon taşınması için gerekli enerjiyi hücre içi ATP'den sağlar. Bunun devamı, hücre içi ATP

konsantrasyonu ile doğrudan ilgili olup, substrat yetersizliğinde taşınma da durur(85). Bilindiği gibi cAMP, ATP'den oluşmaktadır. Siklik AMP oluşumunun artması ile, hücre içi ATP konsantrasyonu azalacağından;  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enziminin enerji kaynağı, neticede enzim aktivitesi ve taşınma da azalacaktır. Bu mekanizma da bakteriyel gastroenteritlerde, eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesindeki azalmaya etkili ikinci faktörü oluşturmaktadır.

Çalışmada E.coli ve Proteus'a bağlı gastroenteritlerde, eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesindeki azalma önemli bulunmadı. Proteus ile cAMP arasındaki ilişki bilinmemektedir. E.coli'nin de dört tipi mevcut olup, bunlardan sadece ETEC, cAMP'ı artırmaktadır. Laboratuvarımızda ETEC diğer E.coli'lerden ayrılamadığı için, üretilen E.coli'ler içerisinde enterotoksijenik olanının bulunup bulunmadığı, dolayısıyla cAMP yapımını artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Dışkıında lökosit görülen gastroenteritli hastalarda da  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesi azalmış bulundu. Literatürde, invaziv bakterilere bağlı ishallerin % 82'sinde dışkıda lökosit görüldüğü belirtilmektedir(57). Buna göre dışkıında lökosit görülen hastaların çoğunun invaziv bakterilerle oluştuğu ve cAMP yoluyla  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir.

Viral gastroenteritlerde, eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesinde önemli bir azalma bulunmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda, viral gastroenteritlerde barsak mukozasında  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiş-

tir(9). 1977 yılında, Kerzmen ve arkadaşları tarafından virus verilerek oluşturulan gastroenteritlerde, villuslarda yapısal bir bozukluk olduğu ve büyümesinin önlendiği, kripta hücrelerinde de relatif bir artış olduğu gösterilmiştir(31). Villus hücreleri  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi yönünden zengin, kripta hücreleri ise fakir olduğundan,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesindeki azalma, villuslardaki harabiyete ve kriptalardaki relatif artışa bağlanmıştır(31,111). Bu azalma tamamen yerel sebeplere bağlı olup, enzimatik veya hormonal bir değişiklik meydana gelmemektedir. Bu da viral gastroenteritlerde, eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesinde neden azalma olmadığını izah etmektedir.

Çalışmada bulunan önemli bir sonuç da gastroenteritli hastalarda plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasıydı. Bilindiği gibi  $\text{K}^+$ , jejunum ve ileumdan emilip, kolondan salgılanmaktadır. Kolonun inflamasyonu nedeniyle ishal ortaya çıkınca,  $\text{K}^+$  salgılanması bozulacağından, plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonu artar. Bu zaman  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi harekete geçer. Hücre dışındaki  $\text{K}^+$ 'u hücre içine taşıyarak iyon dengesini sağlar. Çalışmadaki gastroenteritlerin etkeni, çoğunlukla kolonu tutan invaziv bakteriler olduğundan, plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun yüksek bulunması, salgılanma bozukluğuna bağlı olabilir. Ancak tek neden bu olsaydı, hücre içi  $\text{K}^+$  konsantrasyonu da yüksek bulunurdu. Plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun yüksek olmasına rağmen hücre içi  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun düşük olması,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enziminin inhibe edildiğini, bu nedenle hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesinin sağlanamadığını göstermektedir.

Çalışmada plazma  $K^+$  konsantrasyonu düşük olan gastroenteritli hastalarda  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivitesi azalmış bulundu. Normalde de plazma  $K^+$  konsantrasyonu azalması  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimini inhibe edeceğinden, bu bulgu bir önem taşımamaktadır.

Plazma  $Na^+$  konsantrasyonunun 130 mEq/L altında olduğu vakalarda,  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi aktivitesi artmış bulundu. Bu hastalarda ayrıca istatistiksel olarak önemli olmamasına rağmen hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonlarının da yükselmiş olduğu görüldü.  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi aktivitesi normal olduğu takdirde, hiponatremi enzim aktivitesini artırarak hücre içi ve dışı arasındaki iyon dengesinin yeniden kurulmasını sağlar. Çalışmada plazma  $Na^+$  konsantrasyonunun düşük olmasına karşılık hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonunun yüksek bulunması; gastroenteritlerde  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivitesi inhibe edildiğinden, hiponatremiye rağmen enzim aktivitesinin yeterince artırılmadığını ve iyon dengesinin sağlanamadığını düşündürmektedir.

Elde edilen bu bulgular, gastroenteritlerde oluşan elektrolit değişikliklerinde, emilim ve salgılanma bozuklukları yanında, eritrosit zarı  $Na^+-K^+$  ATPaz enzimi inhibisyonunun da rol oynadığını göstermektedir.



## SONUÇLAR

1. Gastroenteritlerde; eritrosit zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz enzim aktivitesi, kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu. Ancak fark, istatistiksel olarak önemsizdi ( $p > 0.05$ ).

2. Gastroenteritli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre hücre içi  $\text{K}^+$  konsantrasyonlarının azalıp hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonlarının ise arttığı, ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı ( $p > 0.05$ ); plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonlarında görülen azalmanın önemli olmayıp ( $p > 0.05$ ), plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonlarındaki artışın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ( $p < 0.02$ ).

3. Bakteriyel gastroenteritlerde eritrosit zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı ( $p < 0.01$ ); bu azalmanın salmonellaya bağlı gastroenteritlerde de olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).

4. Viral gastroenteritlerde; eritrosit zarı  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesinde; kontrol grubuna göre önemli bir

azalma olmadığı tesbit edildi ( $p > 0.05$ ).

5. Vaka sayısı az olmakla birlikte, elektrolit imbalansı olanlarda  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi araştırıldığında; plazma  $\text{Na}^+$  değerinin 130 mEq/L altında olduğu vakalarda  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesinde; plazma  $\text{Na}^+$  değeri normal olanlara göre belirgin bir artma olduğu ( $p < 0.01$ ); plazma  $\text{K}^+$ 'unun 3.5 mEq/L altında olduğu vakalarda ise  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesinin azaldığı görüldü ( $p < 0.01$ ).

6. Gastroenteritli vakalarda; eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi ile; plazma ve hücre içi elektrolitleri karşılaştırıldığında; aralarında korelasyon bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

## Ö Z E T

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Servisi'nde gastroenterit teşhisiyle yatırılan ve yaşları bir ay - 13 yaş arasında değişen 96 hasta ile, yaşları iki ay- sekiz yaş arasında değişen 53 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi ve eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktiviteleri ölçüldü. Bunun yanı sıra dışkı kültürleri alınıp, dışkının mikroskopik incelenmesi yapıldı. Hastaların 53'ü, sağlıklı kontrol grubunun ise 25'inde hücre içi ve plazma  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  konsantrasyonları ölçüldü.

Çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol grubunda eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktiviteleri; bu aktivitedeki değişikliklerin hücre içi ve plazma elektrolit konsantrasyonları ve gastroenterite neden olan mikroorganizmalar ile ilişkisi tartışıldı.

Gastroenteritli hastalarda eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitelerinde kontrol grubuna göre önemli bir azalma

tesbit edilememiş olmasına rağmen, bakteriyel gastroenteritlerdeki azalmanın önemli olduğu görüldü. Bu bulgu bakteriyel enterotoksinlerin prostoglandin sentezini artırarak adenil siklazı stimule etmesine, adenil siklazın da cAMP yapımını artırarak  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesini doğrudan inhibe etmesine bağlandı.

Çalışmada, gastroenteritli hastalarda plazma  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimi aktivitesinin azalmasına bağlandı.

Plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunun 130 mEq/L altında olduğu hastalarda, eritrosit zarı  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz aktivitesi artmış bulundu. Bu hastalarda hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonlarının yüksek bulunması, gastroenteritlerde enzim inhibisyonu nedeniyle hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu artışı ve plazma  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu azalışının  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz enzimini yeteri kadar aktive edemeyip, hücre içi ve plazma arasındaki iyonik dengeyi sağlayamamasına bağlanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Cooper, B.T.: Diarrhoea as a symptom. Clin.Gastroenterol. 14:599-613, 1985.
2. Haubrich, W.S.: Diarrhea and constipation. In: Bockus, H. L., (ed): Gastroenterology. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp: 55-71.
3. Turnberg, L.A.: The pathophysiology of diarrhoea. Clin . Gastroenterol. 8:551-568, 1979.
4. Gordon, J.E., Chitkara, I.D., Wym, J.S.: Weanling diarrhoea. Am.J.Med.Sci., 245:345-377, 1963.
5. Yurdakök, M.: Dünyada ve Türkiye'de çocuk ishalleri sorununu. İshal. Öztürk Matbaası, Ankara, 1983, s: 1-4.
6. Evans, N.: Pathogenic mechanism in bacterial diarrhoea. Clin.Gastroenterol., 8:599-659, 1979.
7. Baratvala, J.E.: The role of viruses in acute diarrhoeal disease. Clin.Gastroenterol., 8:569-598, 1979.

8. Gyr, K.: Infectious diarrhoea and gastrointestinal hormones: Potential therapeutic implications. *Scand.J.Gastroenterol.(supp)*, 84:135-140, 1983.
9. Keusch, G.T., Donowitz, M.: Pathophysiological mechanism of diarrhoeal diseases. Diverse aetiologies and common mechanisms. *Scand.J.Gastroenterol.*, 84:33-43, 1983.
10. Gianella, R.A., Gots, R.E., Charney, A.N., Greenough, W.B., Formel, S.B.: Pathogenesis of salmonella-mediated intestinal fluid secretion. Activation of adenylate cyclase and inhibition by indomethacin. *Gastroenterol.*, 69:1238-1245, 1975.
11. Farris, R.K., Tapper, E.J., Powell, D.W., Morris, S.M.: Effects of aspirin on normal and cholera-toxin stimulated intestinal electrolyte transport. *J.Clin.Invest.*, 57: 916-924, 1976.
12. Gianella, R.A., Route, W.R., Formel, S.B.: Effect of indomethacin on intestinal water transport in salmonella infected rhesus monkeys. *Infect.Immun.*, 17:136-139, 1977.
13. Jorgensen, P.L.: Mechanism of the  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  pump protein structure and conformations of the pure  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATPase. *Biochim.Biophys.Acta.*, 694:27-68, 1982.
14. Schwartz, A., Lindenmayer, G.E., Allen, J.C.: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: Pharmacological, physiological and biochemical aspects. *Pharmacol.Rev.*, 27: 1-34, 1975.
15. Garay, R.P.: Inhibition of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  cotransport system by cyclic-AMP and intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in human red cells. *Biochim.Biophys.Acta.*, 688:786-792, 1982.
16. Lingham, R.B., Sen, A.K.: Regulation of rat brain  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATPase activity by cyclic-AMP. *Biochim.Biophys.Acta.*, 688:475-485, 1982.

17. Katz, A.I., Epstein, F.H.: Physiologic role of sodium - potassium activated adenosine triphosphatase in the transport of cations across biologic membranes. N.Eng. J.Med., 278:253-261, 1968.
18. Balfe, J.W., Cole, C., Welt, L.G.: Red cell transport defect in patients with cystic fibrosis and in their parents. Science., 162:689-690, 1968.
19. Özdemir, M.A., Üçyiğit, R., Hasanoğlu, E.: Çocukluk çağı malign hastalıklarında, eritrosit  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz ve  $\text{Ca}^+$ -ATPaz aktiviteleri ve anemiyle ilişkisi. T.Kl.Tıp.Bil. Araşt. Dergisi, 3:345-348, 1985.
20. İsbir, T.: Lityumun insan eritrosit zarında ATPaz enzim sistemine olan etkisi. Doğa Bilim Dergisi, 8:180-187, 1984.
21. Dasmahapatra, A., Cohen, M.P., Grossman, S.D., Lasker, N.: Erythrocyte sodium-potassium adenosine triphosphatase in thyroid disease and nonthyroidal illness. J.Clin. Endocrinol.Metab., 61:110-115, 1985.
22. Mawatari, S., Antoku, Y., Kurolwa, Y.: Erythrocyte membrane cation stimulated ATPase activities in myotonic muscular dystrophy. J.Neurol.Sci., 53:23-25, 1982.
23. Gambert, S.R., Duthie, E.H.: Effect of age on red cell membrane sodium-potassium dependent adenosine triphosphatase. ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) ATPase activity in healthy men. J.Gerontol., 38:23-25, 1983.
24. Hasanoğlu, E., Ciliv, G., Saatçi, Ü.: Studies on Na-K-ATPase activity in erythrocytes of uremic patients: The effects of dialysis and transplantation. Int.J.Pediatr.Nephrol., 4:218-221, 1980.
25. Ming, X.Q., Guo, S.D., Wei, D.: ATPase activity of erythrocyte membrane in patients with trisomy 21 (Down syndrome). Clin.Genet., 26:429-432, 1984.

26. Kaplay, S.S.: Modified kinetics of erythrocyte membrane Na-K adenosine triphosphatase in protein-energy malnutrition. *Biochem.Med.*, 22:282-287, 1979.
27. Atalay, S., Okur, N.: Hemodiyalizin alyuvar zarı Na-K-ATPaz etkinliğine ve fosfolipit dağılımına etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fak.Derg.*, 14:200-210, 1983.
28. İspir, T., Yüreğın, G., Çolakoğlu, S., : Siroz olgularında ATPase enzim sistemine ait aktivitelerin değişmesi. *Ç.Ü.Tıp Fak.Derg.*, 8:184-188, 1983.
29. Hirschorn, N., Saha, J.R., Rosenberg, I.H.: Sodium - potassium activated ATP ase in human small intestine. Reversible depression in cholera and acute gastroenteritis. *J.Clin.Invest.*, 45:1023-1024, 1986.
30. Hirschorn, N., Rosenberg, I.H.: Sodium-potassium stimulated adenosine triphosphatase of the small intestine of men: Studies in cholera and other diarrheal diseases. *J.Lab. Clin.Med.*, 72:28-39, 1968.
31. Kerzmen, B., Kelly, M.H., Gall, D.G., Butler, D.G., Hamilton, J. R.: Transmissible gastroenteritis: Sodium transport and the intestinal epithelium during the course of viral enteritis. *Gastroenterology*, 72:457-462, 1977.
32. Dobbins, J.W., Binder, H.J.: Pathophysiology of diarrhoea. Alterations in fluid and electrolyte transport. *Clin. Gastroenterol.*, 10:605-625, 1981.
33. Fordtran, J.S.: Speculations on the pathogenesis of diarrhoea. *Fed.Proc.*, 26:1405-1414, 1967.
34. Phillip, S.F.: Diarrhoea: A current view of the pathophysiology. *Gastroenterology*, 63:495-518, 1972.



35. Binder, H.J.: Absorption and secretion of water and electrolytes by small and large intestine. In Schlesinger, M.H., Fordtran, J.S., (eds): Gastro - intestinal disease. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1983, pp: 811-829.
36. Racusen, L.C., Binder, H.J.: Alterations in large intestinal electrolite transport by vazoactive intestinal polypeptide in the rat. Gastroenterology, 73:790-796, 1977.
37. Sladen, G.E.: Absorption of fluid and electrolyte in health and disease. In Coll, I.M., Sladen, G.E. (eds) . Intestinal absorption in man. Academic Press, London, 1975, pp: 51-97.
38. Yurdakök, M.: Mide-barsak sisteminin yapısı. İshal. Öztürk Matbaası, Ankara, 1983, s: 5-15.
39. Trier, J.S.: Functional morphology of the mucosa of the small intestine. In Armstrong, W., Mc D., Nunn, A.S., Charles, J.R., Thomas, J. (eds). Intestinal transport of electrolytes, aminoacides and sugars. Springfield ilinois. Philadelphia, 1971, pp: 232-254.
40. Bloom, W., Fawcett, D.W.: Intestines. In Textbook of Histology. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1975, pp: 658-687 .
41. Fordtran, J.S., Rector, F.C.Jr; Ewton, M.F., Soter, N., Kinney, J.: Permeability carecteristic of human small intestine. J.Clin.Invest., 44:1935-1944, 1965.
42. Kalser, M.H.: Water and mineral transport. In Bockus, H.L (ed). Gastroenterology, Vol II, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp: 79-94.
43. Fordtran, J.S., Rector, F.C.Jr; Carter, N.W.: The mechanisms of Na<sup>+</sup> absorption in the human small intestine. J.Clin. Invest., 47:884-900, 1968.

44. Guyton, A.C.: Transport through the cell membrane. In Textbook of medical physiology. W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1981, pp: 41-54.
45. Schultz, S.G., and Frizzell, R.A.: An overview of intestinal absorptive and secretory processes. In Bockus, H.L., (ed). Gastroenterology, Vol II, W.B.Saunders Co., Philadelphia 1976, pp: 161-170.
46. Fordtran, J.S.: Diarrhoea. In Schlesinger, M.H., Fordtran, J. S., (eds). Gastro-intestinal disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, pp: 291-319.
47. Crane, R.K.: Na dependent transport in the intestine and other animal tissues. Fed.Proc., 24:1000-1006, 1965.
48. Kalser, M.H.: Assimilation. In Bockus, H.L., (ed). Gastroenterology, Vol II, W.B.Saunders Co., Philadelphia 1976, pp: 55-71.
49. Turnberg, L.A., Bieberdorf, F.A., Morowski, S.G., Fordtran, J. S.: Interrelationship of chloride, bicarbonate, sodium and hydrogen transport in the human ileum. J.Clin.Invest., 49:557-567, 1970.
50. Turnberg, L.A.: Potassium transport in the human small bowel. Gut., 12:811-818, 1971.
51. Love, A.H.G., Mitchell, T.G., Phillips, R.A.: Water and sodium absorption in the human intestine. J.Physiol., 195:133 - 140, 1968.
52. Davenport, H.W.: Intestinal absorption of water and electrolytes. In Davenport, H.W.(ed). Physiology of digestive tract. Yearbook of medical publishers incorporated. Chicago 1969, pp 170-183.

53. Powell, D.W., Farris, R.K., Carbonetta, S.T.: Teophylline, C-AMP, cholera toxin and electrolyte transport by rabbit ileum. *Am.J.Physiol.*, 227:1428-1435, 1974.
54. Nellans, H.N., Frizzell, R.A., Schultz, S.G.: Coupled Na-Cl influx across the brush-border of rabbit ileum. *Am.J. Physiol.*, 229:683-688, 1975.
55. Fordtran, J.S.: Stimulation of active and passive Na absorption by sugars in the human jejunum. *J.Clin.Invest.* 55:728-737, 1975.
56. Levitan, R., Ingelfinger, F.J.: Effects of aldosterone on salt and water absorption from the intact human colon. *J.Clin.Invest.*, 44:801-808, 1965.
57. Dearing, W.H.: Infectious diarrheas. In Bockus, H.L. (ed). *Gastroenterology*, Vol II, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp: 954-972.
58. Hornick, R.E.: Acute bacterial diarrheas. *Adv.Intern.Med.* 21:349-361, 1976.
59. Davidson, G.P.: Viral diarrhoea. *Clin.Gastroenterol.*, 15: 39-53, 1986.
60. Davidson, G.P., Goodwin, D., Robb, T.A.: Incidence and duration of lactose malabsorption in children hospitalized with acute enteritis. Study in a well - nourished urban population. *J.Pediatr.*, 105:587-590, 1984.
61. Hamilton, J.R.: Treatment of acute diarrhea. *Pediatr.Clin. North Am.*, 32:419-427, 1985.
62. Gracey, M.: Bacterial diarrhoea. *Clin.Gastroenterol.*, 15: 21-37, 1986.
63. Gall, D.G., Hamilton, J.R.: Chronic diarrhoea in childhood. A new look at an old problem. *Pediatr.Clin.North Am.* 21: 1001-1017, 1974.

64. Simhon, A., Mata, L.: Anti-rotavirus antibody in human colostrum. *Lancet*, 1:39-40, 1978.
65. Hirschorn, N.: The treatment of acute diarrhea in children. A historical and physiological perspective. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:637-663, 1980.
66. Rhoads, J.M., Leod, Mc.J., Khan, M.: Impaired aminoacid facilitated Na transport in acute viral enteritis (abstract). *Gastroenterology*, 86:12-19, 1984.
67. Patra, F.C., Mahalanabis, D., Jalan, K.N., Sen, A., Banerjee, P: In search a super solution: Controlled trial of glycine glucose oral rehydration solution in infantile diarrhoea. *Acta. Ped. Scand.*, 73:18-21, 1984.
68. Yurdakök, M.: Gastroenteritlerde antibiyotik tedavisi. *İshal. Öztürk Matbaası, Ankara, 1983, s: 238-240.*
69. Read, N.W.: Speculations on the role of motility in the pathogenesis and treatment of diarrhoea. *Scand. J. Gastroenterol.*, 84:45-63, 1983.
70. Robinson, J.O., Flashner, M.S.: The ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) activated ATP ase. Enzymatic and transport properties. *Biochim. Biophys. Acta*, 549:145-176, 1979.
71. Castillo, R.R.D., Robinson, J.W.L.: Na - stimulated ATPase activities in basolateral plasma membranes from guinea-pig small intestinal epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 812:413-422, 1985.
72. Schvarman, S.F., Banting, S.L.: Transport adenosine triphosphatase properties and functions. *Physiol. Rev.*, 61: 1-76, 1981.
73. Proverbio, F., Del Castillo, J.R.: Na stimulated ATPase activities in kidney basal - lateral plasma membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, 646:99-108, 1981.

74. Simat, B.M., Morley, J.E., From, A.H.L., Briggs, J.E., Kaiser, F.E., Levine, A.S., Ahmed, K.: Variables affecting measurement of human red cell  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  ATPase activity. Technical factors, feeding, aging. *Am.J.Clin.Nutr.*, 40:339-345, 1984.
75. Yingst, D.R., Polasek, P.M.: Sensitivity and reversibility of Ca-dependent inhibition of the  $(\text{Na}^+-\text{K}^+)$ -ATPase of human red blood cells. *Biochim.Biophys.Acta*, 813: 282 - 286, 1985.
76. Smith, B.J., Ash, K.O., Hunt, S.C. : Three red cell sodium transport system in hypertensive and normotensive utah adults. *Hypertension*, 6:159-166, 1984.
77. Sütterlin, V., Gless, K.H., Schatz, K.: Periferal effects of thyroid hormones, alterations of intracellüler Na concentration, quabain sensitive Na transport and Na-Li countertransport in human red blood cells. *Klinn.Wochenschr.*, 62:598-601, 1984.
78. Aledort, L.M., Troup, S.B., Weed, R.I.: Human platelet ATPase activities. Relationship of localization to fuction. *J. Clin. Invest.*, 45:980, 1966.
79. Hesketh, J.E., Kinlock, N., Reading, H.W.: The effects of lithium on ATPase activity in subcellüler fractions from rat brain. *J.Neurochem.*, 29:883-894, 1977.
80. Schwartz, A.: Na-K-stimulated adenosine triphosphatase in microsomal fractions from liver. *Biochim.Biophys.Acta.*, 67:329-333, 1964.
81. Wolff, J., Halmi, N.S.: Throidal iodide transport. The role of Na-K-activated, ouabain sensitive adenosine triphosphatase activity. *J.Biol.Chem.*, 238:847-851, 1963.
82. Samaha, F.J., Gergely, J.: Studies on  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  activated adenosine triphosphatase in human strained muscle. *Arch. Biochem.*, 114:481-487, 1966.

83. Kennedy, K., Naylor, W.G.: The effect of Quinidine on the activity of a sodium-potassium dependent ATPase enzyme isolated from toad cardiac muscle. *Biochim. Biophys. Acta*, 110:174-180, 1965.
84. Banting, S.L., Simon, K.A., Howkins, N.M.: Studies on sodium potassium activated adenosine triphosphatase. Quantitative distribution in several tissues of cat. *Arch. Biochem.*, 95:415-423, 1961.
85. Dahl, I.L., Hokin, L.E.: The sodium potassium adenosine triphosphatase. *Annu. Rev. Biochem.*, 43:327-356, 1974.
86. Whittam, R., Ager, M.E.: Vectorial aspects of adenosine triphosphatase in relation to active cation transport. *Biochim. J.*, 93:337-348, 1964.
87. Berg, G.G., Szekerezer, J.: Sodium and potassium activated ATPase. Comparative study of intestinal epithelium and red cells. *J. Cell. Physiol.*, 67:487-500, 1966.
88. Kaplan, J.H., Kenney, L.J.: Temperature effects of sodium pump phosphoenzyme distribution in human red blood cells. *J. Gen. Physiol.*, 85:123-136, 1985.
89. Baker, E., Simmonds, W.J.: Membrane ATPase and electrolyte levels in marsupial erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 126:492-499, 1966.
90. Hoffman, J.F.: Cation transport and structure of red cell plasma membrane. *Circulation*, 26:1202-1213, 1962.
91. Akera, T.: Quantitative aspects of the interaction between Ouabain and the Na-K-ATPase. *Biochim. Biophys. Acta*, 245: 53-62, 1971.
92. Marchesi, V., Palade, G.E.: The localization of Mg - Na -K activated adenosinetriphosphatase on red cell ghost membranes. *J. Cell. Biol.*, 35:385-404, 1967.

93. Cafruny, E.J.: The site and mechanisms of action of mercurial diuretics. *Pharmacol.Rev.*, 20:89-116, 1968.
94. Taylor, C.B.: Effect of mercurial diuretics on adenosine triphosphatase of rabbit kidney in vitro. *Biochem.Pharmacol.*, 12:539-550, 1963.
95. Duggon, D.E., Noll, R.M.: Effects of ethacrynic acid and cardiac glycosides upon membrane adenosinetriphosphatase of renal cortex. *Arch.Biochem.*, 109:388-396, 1965.
96. Jöbsis, F.F., Wreman, H.J.: Inhibition of Na and K stimulated adenosinetriphosphatase by oligomycin. *Biochim.Biophys. Acta*, 73:346-348, 1963.
97. Kezdi, P., Donopulos, O., Stanley, E.L., Mullinz, M.: Mechanism of diuretic-induced hypopotasemia in human hypertension. *Klin.Wochenschr.*, 63:125-128, (suppl III), 1985.
98. Festoft, B.W., Appel, S.H.: Effect of diphenylhidantoin on synaptosome Na-K-ATPase. *J.Clin.Invest.*, 47:2752 - 2758, 1968.
99. Schmith, V., Schnid, J., Schnid, H., Dubach, H.C.: Sodium and potassium activated adenosine triphosphatase. A possible target molecule of aldosterone. *J.Clin.Invest.*, 55: 655-660, 1975.
100. Hilden, S., Rhee, H.M., Hokin, L.E.: Sodium transport by phospholipid vesicles containing purified sodium and potassium ion activated adenosine triphosphatase. *J.Biol. Chem.*, 249:7432-7440, 1974.
101. Serpersu, E., Ciliv, G.: Some properties of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>) dependent adenosine triphosphatase from human erythrocytes. *Biochem.Med.*, 20:31-39, 1978.
102. Priestland, R.N., Whittam, R.: The influence of external sodium ions on the sodium pump in erythrocytes. *Biochem. J.*, 109:369-374, 1968.

103. Bugyi, H.I., Maguier, E., Joseph, W., Flank, G.: A method for measurement of sodium and potassium in erythrocytes and whole blood. *Clin.Chem.*, 15:712-719, 1969.
104. Goolden, A.W.G., Bateman, D., Torr, S.: Red cell sodium in hyperthyroidism. *Br.Med.J.*, 2:552-554, 1971.
105. Dick, D.A.T., Dick, E.G., Tosteson, D.C.: Inhibition of ATPase in sheep red cell membrane by oxidised glutathione. *J.Genet.Physiol.*, 54:123-133, 1969.
106. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J.: Protein measurement with folin phenol reagents. *J.Biol.Chem.*, 193:265-275, 1951.
107. Sümbüloğlu, K.: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Çağ Matbaası, Ankara, 1978, s: 121-124.
108. Sümbüloğlu, K.: Korrelasyon ve regresyon. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Çağ Matbaası, Ankara, 1978, s: 187-198.
109. Chen, L.C., Rohde, J.E., Sharp, G.W.G.: Intestinal adenylcyclase activity in human cholera. *Lancet* 1:939-941, 1971.
110. Schwartz, C.J., Kimberg, D.V., Ware, P.: Adenylate cyclase in intestinal crypt and villus cells. Stimulation by cholera enterotoxin and prostoglandin E. *Gastroenterology*, 68:94-104, 1975.
111. Gall, D.G., Chapman, D., Kelly, M., Hamilton, J.R.: Na<sup>+</sup> transport in jejunal crypt cells. *Gastroenterology*, 72: 452-456, 1977.





EK TABLO II. Sağlıklı Kontrol Grubu Laboratuvar Değerleri.

Sıra No	Adı Soyadı	Prot.No	Yaşı	Cinsi	Ağırlık (kg)	Dışkı Kültürü	Dışkı İncelemesi	Serum İZM (% mg)	P L A Z M A		HÜCRE İÇİ		mmolPı/mg prot/saat Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPaz
									Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	
1	BP	354865	15/12	K	11			15	148	5	17	90	361
2	HS	352257	4	E	12			15	141	3.6	17	84	262
3	TA	356119	2	E	12			14	132	4	17	83	340
4	YŞ	356557	3.5/12	E	5			12	132	3.8	14	72	318
5	BK	356596	4	K	13			8	134	3.8	16	84	223
6	OÇ	358040	7/12	E	6.5			14	132	3.9	9	80	340
7	GR	357793	4	K	15			12	135	4.4	11	79	371
8	AD	357801	2/12	E	4.5			7	139	3.6	12	75	378
9	EŞ	357846	6	E	16			7	134	4.1	15	80	354
10	FB	357868	4/12	K	5			21	134	3.6	17	79	292
11	MK	357888	8/12	E	7			10	134	3.5	11	69	280
12	NK	357898	6/12	K	6.5			14	138	4.5	8	78	273
13	NG	358558	1.5	E	11			15	137	4.6	9	71	321
14	EC	360958	4	K	15			8	137	4.4	9	78	258
15	MA	361043	8/12	E	7.5			7	139	4.4	12	99	390
16	SO	361334	5/12	E	6			7	145	3.3	9	85	385
17	FE	361347	2/12	E	4.1			9	140	3.8	10	83	245
18	MD	361503	5/12	E	6.5			6	138	4	7	84	228
19	HY	361801	3	K	13			14	146	3.6	8	75	329
20	AK	361801	3/12	K	4.5			10	146	3.9	7	78	355
21	MK	367040	5/12	E	5.7			7	143	4	17	68	247
22	HB	362569	5	K	16			9	141	4.3	7	83	279
23	TD	362466	9/12	K	8			12	144	3.6	7	75	294
24	SA	362630	2/12	K	4			12	142	4.4	9	82	401
25	KA	357008	1.5	E	11			16	135	3.6	18	75	320
26	YB	346895	2	K	11			14					232
27	IE	346978	6/12	E	7			9					288
28	YŞ	347432	15/12	K	12			11					367
29	MÇ	259437	3/12	K	5.5			8					253
30	MG	338768	22/12	E	11			13					229
31	HY	342799	6/12	E	8.2			7					237
32	İK	344677	5	E	16			17					312
33	HE	344836	1.5	K	10			11					319
34	MED	345253	11/12	E	11			14					326
35	HK	345431	5	K	18			11					356
36	NU	346595	2.5	K	12			13					358
37	AC	350252	2.5	E	14			17					354
38	SB	350282	6/12	E	6.5			8					238
39	CE	297460	3	E	11.5			9					311
40	MU	318321	2	K	13			21					345
41	AK	345125	8/12	K	8			11					214
42	NLM	311384	5	E	17			10					265
43	MD	349038	16/12	E	12			25					332
44	SD	330097	13/12	K	9			13					359
45	CÇ	351199	8/12	K	7.2			11					212
46	OX	349865	2/12	E	4.3			11					314
47	AŞ	352477	1	E	8.5			9					308
48	CŞ	352585	5	K	16			17					350
49	ZL	351718	1	E	8.7			14					248
50	ŞD	310018	7	K	20			19					305
51	GG	104316	8	E	25			20					263
52	SÇ	328672	2	K	12			9					286