

616.441-008.61 (043).612.126  
A 661 h

174099

A. O.

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Kürsüsü

HİPERTİROİDİLİ OLGULARDA  
ALYUVAR SODYUM VE POTASYUM  
DEĞİŞİKLİKLERİ

- Uzmanlık Tezi -

174099

Dr. Oğuz ARAN

Ankara - 1980

16107

Yetişmemde emeği geçen bütün öğretim  
yeleri ve çalışma arkadaşlarımaya teşekkür ederim.

Dr. Oğuz Aran

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ ve AMAÇ . . . . .	1
GENEL BİLGİLER . . . . .	2
GEREÇ ve YÖNTEM . . . . .	9
BULGULAR . . . . .	12
TARTIŞMA . . . . .	17
SONUÇ . . . . .	21
ÖZET . . . . .	22
KAYNAKLAR . . . . .	23

## G İ R İ Ş ve A M A Ç

Organizmada elde edilen enerjinin büyük bir bölümü, hücre dışındaki yüksek sodyum ve düşük potasyum konsantrasyonlarına karşılık, hücre içinde bunun tersini sağlamak için harcanır. Hipertiroidide bazal metabolizma hızının artmış olduğu düşüncesi ile, fare karaciğer dilimleri üzerinde yapılan deneylerde, tri-iodo-L-tironin uygulanması sonucu ortaya çıkan enerji artışının hemen tamamının sodyum-potasyum-ATPaz tarafından kullanıldığı ortaya konmuştur <sup>(23)</sup>. Aynı zamanda, hipertiroidili hastaların alyuvarlarında aktif sodyum çıkış hızı sabitesinin azaldığı ve böylece, yeni dengelenme noktasına gelinceye değin, hücre içi sodyumun yükseldiği gösterilmiştir <sup>(37)</sup>. Buna göre, alyuvar içi sodyum konsantrasyonunun ölçülmesi, hipertiroidide görülen sodyum transport anormalliğini ifade edecektir.

Bu çalışmada amacımız, hipertiroidili hastalarda, klinikte kullanılması kolay bir yöntem ile, alyuvar sodyum ve potasyum değerlerini ölçmek ve bunun yardımcı bir laboratuvar bulgusu olarak, hastalıkla ilişkisini göstermektir.

## GENEL BİLGİLER

Hücre membranlarının her iki yanında, küçük katyonlar için konsantrasyon gradyentlerinin sağlanarak sürdürülebilmesi, hücre bütünlüğünün devamında en büyük önemi taşır. İnsan alyuvarları, öteki somatik hücreler gibi, düşük sodyum ve yüksek potasyum düzeyleri ile, aynı iyonik bileşime sahiptirler. Sodyumun hücre dışında, içerdekenden daha yüksek bir konsantrasyon gradyentine ve içerde, dışardakenden 70 mV daha negatif bir elektrik potansiyeline karşın dışarı atılabilmesi, "sodyum ve potasyum bağımlı adenozin trifosfataz" aktivitesi ile mümkün olmaktadır. Bu aktif transport yanında, alyuvar membranında katyon hareketleri, iyonların elektrokimyasal gradyentleri yönünde hareketleri demek olan pasif difüzyon ve her iki yönde net transport olmaksızın taşıyıcısız hareketleri demek olan değişim difüzyonu ile de olmaktadır (19,20,21).

Hücre içi katyon konsantrasyonları, pasif difüzyonu etkileyen kalsiyum ve bikarbonat gibi bazı faktörlerin zar geçirgenliğini değiştirmedeği durumlarda ve değişim difüzyonunun net transport yapmadığı bilindiğine göre, ancak aktif pompanın, yani sodyum-potasyum-ATPaz'ın etkinliği ile belirlenmektedir (19,29,32,34). Bu bakımdan, sodyum ve potasyum aktif transportunun moleküler temeli, sodyum-potasyum-ATPaz'ın yapı ve mekanizmasının aydınlanması ile ortaya konabilmiştir (38).

### AKTİF TRANSPORTUN ÖZELLİKLERİ:

İlk kez 1950 yılında, metabolik enerji gerektiren, sodyumun hücre dışına ve potasyumun hücre içine pompalanması yolu ile elektrokimyasal gradyentin yenilmesinin, parçalanmış alyuvarlardan elde edilen "ghost"larda ve mürekkep balığı dev aksonlarında yapılan deneyler sonucu, ATP'den üretilen enerji ile olanaklı olduğu anlaşılmıştır <sup>(14)</sup>. ATP yalnız hücre içinde iken aktif transportu direkt olarak desteklemekte, hücre dışında etkisiz olmakta, ouabain yalnız hücre dışında bulunduğu anda transportu inhibe edebilmektedir <sup>(13,20,21)</sup>. Buna göre transport sistemi bir membrana oturmuştur ve iç tarafından ATP'ye, dışardan da spesifik inhibitörüne bağlanabilmektedir. Sodyum ve potasyum iyonlarının aktif transportu bir diğ erinin membranının karşı yanında bulunmasını gerektirmektedir. Yani, sodyumun dışarı atılabilmesi için dışarda potasyumun bulunması, potasyumun içeri alınabilmesi için de içeride sodyumun bulunması gerekmektedir <sup>(12,13,14,19,20,21,29,33,34)</sup>. Sodyum ve potasyumun hareketleri sıkı sıkıya ilişkili olup, dışarı atılan her 3 sodyum iyonuna karşılık, 2 potasyum iyonu içeri girmektedir. Alyuvar metabolizmasının düşük olması nedeni ile bu olay alyuvarlarda daha yavaş olmaktadır <sup>(11)</sup>. Aktif transport, enzim kinetiğ inin özelliklerini tam olarak gösterdiğ inden, katyonların bağlanma bölgelerindeki yoğunlukları doyma kinetiğ i göstermekte ve bu yolla transport hızı etkilenebilmektedir. Eğer bu katyonlardan birisinin yoğunluğu bağlanma bölgesini doyuramayacak kadar az olursa, sistem daha yavaş çalışmaktadır.

### AKTİF TRANSPORT MEKANİZMASI:

Sodyum-potasyum-ATPaz iki farklı protein alt biriminden meydana gelir. Molekül ağırlığı 95 000 dalton olan alfa alt birimi, hem ouabain hem de ATP hidrolizi için aktif bölge taşır. Bu nedenle membranı boydan boya kat ettiğ i düşünölmektedir. Daha küçük olan beta alt birimi, 40 000 dalton molekül ağırlığında olup glukoprotein yapısındadır. Hem alfa, hem de beta alt birimine karşı meydana getirilebilen antikörler enzim aktivitesini durdurmaktadır <sup>(25,27)</sup>.

Enzim, ferritin ve peroksidaz ile işaretlenmiş antikörlerle, elektron mikroskopik olarak, hücre membranında lokalize edilebilir. Sodyum-potasyum-ATPaz'ın iyon transportu için özel-

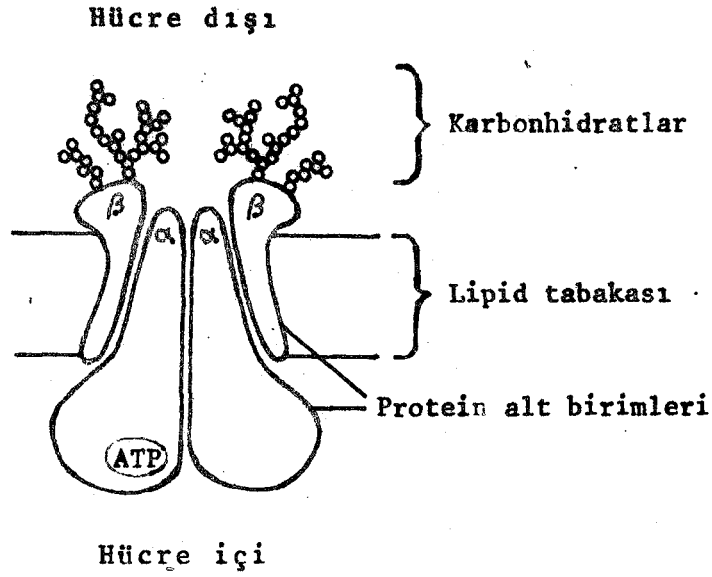
leşmiş hücrelerdeki miktarı, özelleşmemiş hücrelere oranla 100 katı daha çoktur (26).

Aktif transportun kesin moleküler mekanizması bilinmemekte ise de elde edilebilen fizik ve kimyasal özellikler bazı tahminler yapmaya izin vermektedir. Enzim kompleksinin membrandan difüzyonu ya da rotasyonu söz konusu olamaz. Zira, membranı geçemeyen hidrofilik tek antikor molekülü ile pompa aktivitesini durdurmak mümkün değildir (27). Başka bir modele göre, sodyum ve potasyum iyonları, membranın hidrofobik iç kısmında oluşan sıvı kanal ya da bölmelerden geçerek taşınırlar. Bu modelin akla yakın olmayan bir varsayıma dayandığı ileri sürülemez de, bilinen tüm özelliklerin açıklanması için yeterli olmayışı, Sweadner ve Goldin tarafından yeni bir model ortaya konmasına yol açmıştır. Bu yeni modele göre, membranda yer alan iki ya da daha çok protein alt birimlerinin yüzleşme yerlerinde bulunan yüklü kısımların hidrofilik etkileşimi ile iyonlar taşınabilmektedir (38). Bu yeni model, protein yapıları hakkında bildiklerimizi ve protein alt birimlerinin karşılıklı durumlarının uzay içinde değişmesi ile, iyonların bir taraftan öteki tarafa nasıl aktarılacağını canlandırabilmesi açısından daha uygundur (Şekil 1).

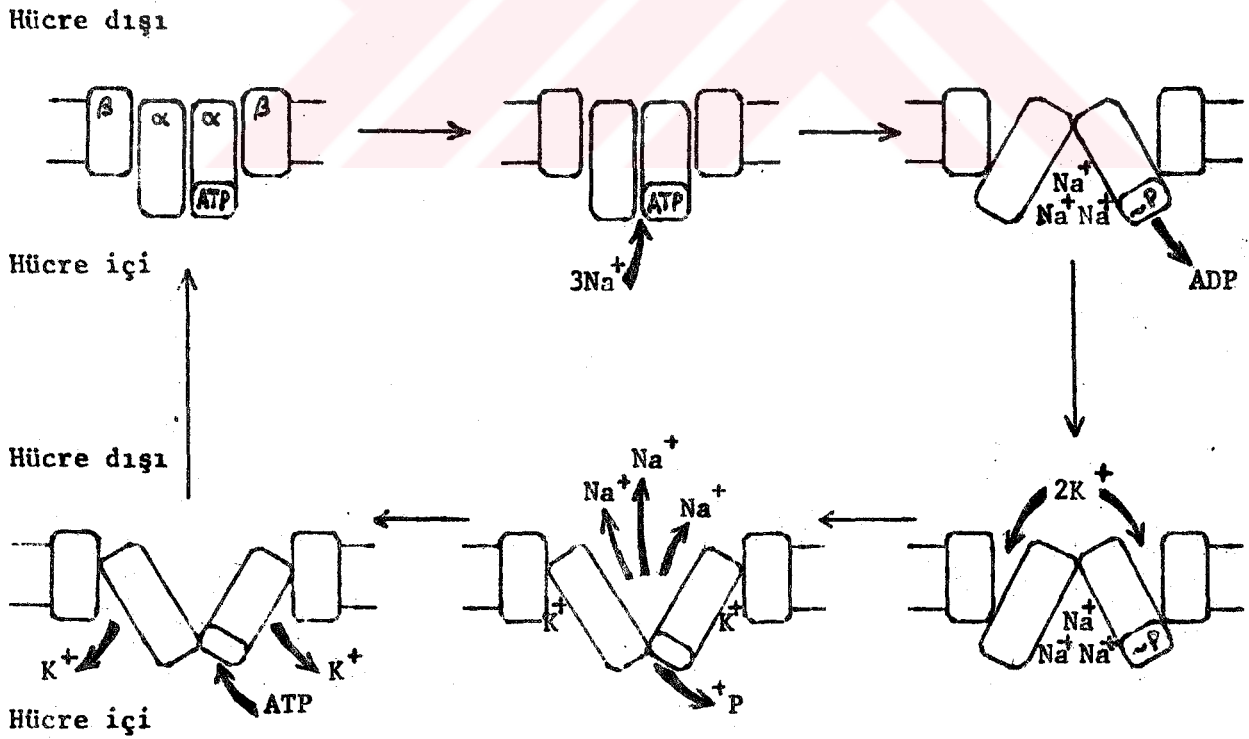
ATP hidrolizi ile elde edilen enerji, enzimin uzay içindeki konumunu değiştirerek aktif transportun oluşmasını sağlar. Bu modele göre, sodyumun bağlanması enzimin fosforilasyonuna neden olarak, iyonun uzay içindeki yerini membranın karşısına gelecek biçimde değiştirir. Bu kez, potasyum bağlanarak fosforile enzim alt biriminin hidrolizi ile meydana gelen birkaç angstromluk bir kayma sonucu iç tarafa geçer (Şekil 2).

#### SODYUM-POTASYUM-ATPaz'ın ENDOJEN REGÜLASYONU ve TİROİD HORMONLARI:

İnsülin, aldosteron, vazopressin ve daha birçok biyolojik olarak etkili bileşiklerin sodyum-potasyum-ATPaz'ın yapımını ya da aktivitesini değiştirebildikleri öne sürülmüştür (37,38). Enzim aktivitesinin küçük moleküllerle de düzenlendiği gösterilmiştir. Cantley ve arkadaşları, vanadatın sodyum-potasyum-ATPaz'ı spesifik olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (8). Enzimin vanadata karşı gösterdiği yüksek afinite, enzimde fosfat hidrolizi geçiş dönemine çok benzer bir yapının, vanadat iyonları ile de



Şekil 1 : Sodyum-Potasyum-ATPaz Modeli (38).



Şekil 2 : Sodyum-Potasyum-ATPaz'ın siklik konum değişimi ile aktif transportun meydana gelişi (38).



sağlanabilmesine bağlanmaktadır. Sağlam alyuvarlarla yapılan deneylerden, kardiyak glikozidlerin tersine, vanadatın sitoplazmik taraftan bağlanarak pompayı inhibe ettiği anlaşılmıştır.

Hem sağlam hücrelerde, hem de hücreden arındırılmış sistemlerde, katekolaminlerin sodyum-potasyum-ATPaz aktivitesini artırdıkları bildirilmiştir (36,38). Bazı araştırmacılar bunu enzimin ATP'ye, sodyuma ya da potasyuma olan afinitesinin artışına bağlamaktadırlar. Katekolaminlerin bu etkileri, alfa ve beta reseptör bloke edicilerle ortadan kaldırılabilir (38). Katekolaminlerin vanadat iyonu ile çok kararlı bileşikler yaptıkları bilinmektedir. Katekolaminlerin ortamdaki vanadat ile birleşerek, enzimi bu iyonun inhibe edici etkisinden kurtarmak yolu ile ATPaz aktivitesini artırdıkları düşünülmektedir.

Tiroid hormonları, ATPaz aktivitesini enzimin biosentezini regüle ederek etkileyen hormonlara en iyi örnektir. Tiroid hormonlarının yetişkin homoiyotermik vertebralı hayvanlarda birçok dokuda (iskelet kası, kalb kası, karaciğer ve böbrek) kalorijenik etkileri olduğu ve bu etkinin canlı doku preparatlarında devam ettiği bilinmektedir. İsmail-Beigi ve arkadaşları, sıçan karaciğer dilimlerinin oubainli ve oubainsiz olarak kullandıkları enerji miktarını ölçmüşler ve triodo-L-tironin uygulaması ile açığa çıkan metabolik enerjinin büyük bir kısmının, sodyum-potasyum-ATPaz tarafından kullanıldığını ortaya koymuşlardır (22,23,30). Hormonların kalorijenik ve morfojenetik etkileri, RNA ve protein sentezi başladıktan sonra ortaya çıkar (39,40). Tiroid hormonları memeli iskelet kası mitokondrilerinin sayısını, büyüklüğünü, oksidatif ve fosforilatif yeteneklerini artırır (2,18,28,40). Oksidatif fosforilasyon ile eşlenmiş mitokondri solunumunun artışı ancak ATP kullanımında artma ile mümkün olur. Hipertiroidide görülen ATP kullanımındaki artışın, sodyum pompası aktivitesinin hızlanmasına bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

İsmail-Beigi ve arkadaşlarının, ötiroid sıçanlarda  $T_3$  enjeksiyonlarından sonra ortaya çıkan respiratuvar artışın % 90'ının sodyum transportu aktivasyonuna bağlı olduğunu ve tiroid hormonuna kalorijenik yanıtın, transmembran aktif sodyum transportu ile meydana geldiğini göstermeleri, şu yollardan biri ile hormon aktivasyonunun söz konusu olduğunu düşündürmektedir:

a) Latent sodyum-potasyum ATPaz bölgelerinin açığa çıkması,

- b) Transport enzim yapımında hızlanma,
- c) Enzim yıkımında azalma.

Chu-Shek Lo ve arkadaşları, bu soruna yanıt bulmak için, renal kortikal ATPaz'ın iyonlara duyarlı fosforilasyon bölgesini taşıyan ve "Şekil 1"de alfa alt birimi olarak belirtilen bileşeni üzerinde, metiyonin inkorporasyon deneyleri yapmışlardır (30). Bu deneyde, işaretli aminoasidin, sodyum-potasyum-ATPaz'ın alfa alt biriminde yer almasının  $T_3$  uyarımı ile artışı, transport aktivasyonunun enzim biyosentezinin hızlanması ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tiroid hormonlarının membran sodyum-potasyum-ATPaz'ının sentezini nükleer düzeydeki reseptörler aracılığı ile artırdığı düşünülmektedir (4,30,31).

Sodyum pompası, yalnız tiroid hormonu kalorijezisinin değil, aynı zamanda titremesiz soğuğa alışmayı sağlayan termojenezisin de efektörüdür (17). Obez farelerin böbrek membran fraksiyonları ve karaciğer homojenatlarında, sodyum-potasyum-ATPaz aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (16). Azalmış enzim aktivitesi membrandaki ATPaz birimlerinin sayıca düşük bulunmasına bağlıdır. Genetik olarak obez farelerin iskelet kası ve karaciğerlerinde, ouabaine duyarlı doku solunumunun azaldığı ve bunun sodyum transportuna bağımlı kalorijenezisin bozulmasından ileri geldiği anlaşılmıştır (17). Aynı çalışmada, obez farelerin akciğer ve karaciğerlerinde nükleer triiodotironin bağlanma kapasitesinde önemli düşüşler olduğu gösterilmiştir. Obez farede, sodyum pompasına bağımlı termojenezisin azalmasına bağlı olarak oluşan hipometabolizma ve hipoterminin,  $T_3$ 'ün çekirdek reseptörlerine bağlanma yeteneğindeki azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Açlıkta, dolaşımdaki  $T_3$  düzeyleri ne olursa olsun, çekirdek  $T_3$  reseptör miktarında azalma olmaktadır (35). Bu bulgular, hücrenin kendi metabolik statüsüne göre, genetik olarak çekirdek reseptörleri miktarını ayarlayabildiğini göstermektedir. Bu verilere dayanarak obezitede, hücrelerin açlık olmadan, açlık koşullarına uygun olarak çekirdek  $T_3$  reseptörlerini azalttığı, hücre sodyum pompa aktivitesinin buna bağlı olarak düştüğü ve organizmada termal yanıtın dolayısı ile azalarak, subnormal bazal metabolizmanın ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (16).

Bütün bu bulgular, tiroid hormonlarının periferik etki-

lerinin ortaya çıkmasında, bu hormonların membranda lokalize sodyum-potasyum-ATPaz (sodyum pompası) kinetiği üzerindeki etkilerinin ön planda rolü olduğunu göstermektedir.

Alyuvarlarda aktif sodyum transportu defektleri, patojenezisi tiroid hormonlarının artışı ve azalışı durumlarındaki kadar iyi bilinmese de, bazı diğer hastalıklarda da ortaya çıkmaktadır. Kistik fibrosis <sup>(5)</sup>, üremi <sup>(24)</sup>, hemolitik anemi <sup>(43)</sup>, kalb yetmezliği <sup>(11)</sup>, orak hücreli anemi <sup>(41)</sup>, talasemi <sup>(41)</sup>, metastatik maligniteler <sup>(42)</sup> gibi hastalıklarda ve ayrıca normal popülasyonda alyuvar transport bozukluklarına bağlı, alyuvar içi sodyum yüksekliği gösterilmiştir <sup>(5)</sup>.

## G E R E Ç   v e   Y Ö N T E M

Bu çalışma 1979 yılı Eylül-Aralık aylarında A.O.T.F. İç Hastalıkları Kliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvurarak, hipertiroidi ön tanısı ile ileri tetkike alınan hastalar üzerinde yapıldı. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerleri normal sınırlarda bulunan olgulardan PBI<sup>131</sup>, I<sup>131</sup> yakalama testi ve T<sub>3</sub> baskılama testi olumlu sonuç verip, klinik belirtileriyle birlikte değerlendirildiklerinde hipertiroidi tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi.

Hipertiroidi tanısı ile çalışmaya giren 12 kadın, 5 erkek toplam 17 olgunun yaşları 19-49 arasında idi.

Hastalarda tedaviye başlanmamış olmasına, tetkik için alınan kanların eşit koşullar altında ve 12 saatlik açlıktan sonra, sabah bazal şartlarda, kol venalarından alınmasına özen gösterildi.

Kontrol grubu olarak, A.O.T.F. İç Hastalıkları Polikliniği'nde tetkik edilip rutin kan ve idrar bulguları ile klinik muayeneleri normal bulunarak sağlam tanısı alan, toplam 17 olgudan yararlanıldı. Bu 17 olgu, yaşları 14-45 arasında olan 11 erkek ve 6 kadından oluşuyordu.

### Serumda Sodyum ve Potasyum Tayini:

Bazal şartlarda, 12 saatlik açlıktan sonra, bir kullanımlık steril plastik enjektörlerle antikoagülan kullanmaksızın

alınan kan, iyonsuz deterjanlarla yıkanmış ve 3 kez iyonsuz distile sudan geçirilmiş tüplerde santrifüj edilerek alyuvarlar çöktürüldü. Kalan serumlardan bekletmeksizin, "Flame photometer" cihazı ile sodyum ve potasyum okumaları yapıldı. Her okumadan önce aletin standart solüsyonlar ile yeniden ayarlanmış olmasına özen gösterildi.

#### Alyuvar İçi Sodyum ve Potasyum Saptama Yöntemi:

Kol venasından 0.5 cc heparin üzerine 9.5 cc kan alınarak, daha önce iyonsuz deterjanlarla yıkanmış ve üç kez de iyonsuz bidistile su ile temizlenmiş sellüloz asetat tüplere aktarıldı. Materyal bekletilmeksizin 4<sup>0</sup>C'de ve 2000/dk devir hızında bir saat süre ile santrifüj edildi. Bu sayede, tüpün dibinde paketlenen ve uzun santrifüj süresi içinde yoğunlukca az olmaları nedeni ile yüzeye çıkan akyuvar hücrelerinden arınmış olan alyuvarlar, tüplerin dibine açılan bir iğne deliğinden damlalar halinde bir diğer tüpe alınarak saf alyuvar materyali elde edildi.

Önceden tarif edilen yöntemlerle, iyonsuz olacak biçimde temizlenmiş tüplere 0.5 cc alyuvar konulduktan sonra, 2.5 cc iyonsuz saf su ve bir damla iyonsuz deterjan (Brij) eklenerek, kuvvetli çalkalamalar ile tam hemolize olmuş alyuvar suspansiyonu elde edildi. Bütün süspansiyonlar 20<sup>0</sup>C'de donduruldu. Olgulara ait kanların tamamının aynı zamanda ve böylece eşit deney hatalarına maruz kalarak çalışılmasına özen gösterildi.

Olgular tamamlanınca, dondurularak saklanan tüm materyaller oda ısısında çözülerek, "Flame photometer" cihazında sodyum ve potasyum değerleri okundu. Örnekler 6 kez sulandırılmış olduğu için bulunan değerler 6 katı olarak kayıt edildi.

Saf alyuvar kitlesi olarak kabul edilen 0.5 cc hacim içerisine sıkışan plazma miktarını saptamak üzere, aynı özellikteki alyuvar paketinin geri kalanından "Wintrobe" tüpü ile bakılan hematokrit değeri ortalaması % 92.5 olarak bulundu. Sıkışmış plazma oranı, "Evans blue" yöntemi ile belirlenmiş olan düzenleme eğrisinden, % 92.5 hematokrit değeri için % 3.5 olarak öngörüldü. Bu orana göre, elde edilen alyuvar içi sodyum ve potasyum değerleri, olguların serum sodyum ve potasyum değerlerine kıyas edilerek düzeltildi (1,9,24).

Serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> Ölçümü:

T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> ölçümleri A.O.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği Laboratuvarı'nda "radioimmunoassay" yöntemi ile "The Radiochemical Centre" tarafından hazırlanan T<sub>3</sub>RIA ve T<sub>4</sub>RIA kitleri kullanılarak yapıldı.

## B U L G U L A R

Kontrol grubu olgularının serum ve alyuvar içi elektrolit değerleri "Tablo I"de, hipertiroidili olguların serum ve alyuvar içi elektrolit değerleri ise "Tablo II"de belirtilmiştir. Bu bulguların istatistik değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar ise aşağıdaki gibidir:

Kontrol grubu olarak alınan 17 olguda serum ortalama sodyum değeri:  $138.06 \pm 4.16$ (SH) mEq/L, serum ortalama potasyum değeri:  $3.95 \pm 0.46$ (SH) mEq/L; hipertiroidili olgularda ise serum ortalama sodyum değeri:  $140.71 \pm 4.95$ (SH) mEq/L, serum ortalama potasyum değeri:  $3.92 \pm 0.44$ (SH) mEq/L olarak saptandı.

Kontrol grubunda alyuvar sodyum ortalama değeri:  $12.62 \pm 0.90$ (SH) mEq/L, yayılma alanı 10.1-13.3 mEq/L; alyuvar potasyum ortalama değeri:  $77.00 \pm 5.48$ (SH) mEq/L, yayılma alanı 67.3-87.1 mEq/L olarak saptandı.

Hipertiroidili olgularda ortalama alyuvar sodyum değeri:  $17.38 \pm 1.83$ (SH) mEq/L, yayılma alanı 14.00-21.00 mEq/L olarak, alyuvar ortalama potasyum düzeyi:  $74.48 \pm 7.80$ (SH) mEq/L, yayılma alanı 48.10-84.90 mEq/L olarak saptandı.

Hipertiroidili hastaların serum sodyum ve potasyum düzeylerindeki değişikliğin normallerden önemli bir farklılık göstermediği saptandı. Her iki grupta serum sodyumu ve alyuvar sodyumu arasında; serum potasyumu ile alyuvar potasyumu arasında ilişki saptanamadı.

Alyuvar sodyum düzeylerinin hipertiroidili hastalarda, kontrol grubuna oranla önemli olarak yükselmiş olduğu saptandı ( $p < 0.01$ ).

Hasta grubunun  $T_3$  değerleri ortalaması  $3.34 \pm 1.38$  (SH) ng/ml,  $T_4$  değerleri ortalaması  $15.03 \pm 5.52$  (SH) ug% olarak saptandı. Alyuvar sodyum ve potasyum değerleri ile serum  $T_3$  ve  $T_4$  değerleri arasında bir ilişki saptanamadı.

Tablo I : Kontrol grubunda serumda ve eritrosit içerisindeki elektrolit değerleri.

Vaka No	S E R U M		A L Y U V A R	
	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)
1	131	3.6	12.7	80.0
2	141	3.3	12.3	79.5
3	137	3.8	13.1	76.2
4	134	4.1	12.2	78.2
5	136	3.7	13.3	87.1
6	137	4.7	13.2	87.0
7	134	4.7	13.3	69.9
8	147	4.3	12.9	72.2
9	138	4.4	12.8	76.3
10	145	3.5	13.1	70.0
11	136	3.5	10.1	74.7
12	144	3.8	13.3	75.0
13	135	3.5	13.3	82.7
14	138	4.7	10.8	76.5
15	137	4.1	12.4	79.2
16	139	3.7	13.1	76.3
17	138	3.8	12.9	77.0



Tablo II : Hasta grubuna ait serum ve alyuvar elektrolit değerleri ile serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve PBI d¼zeyleri.

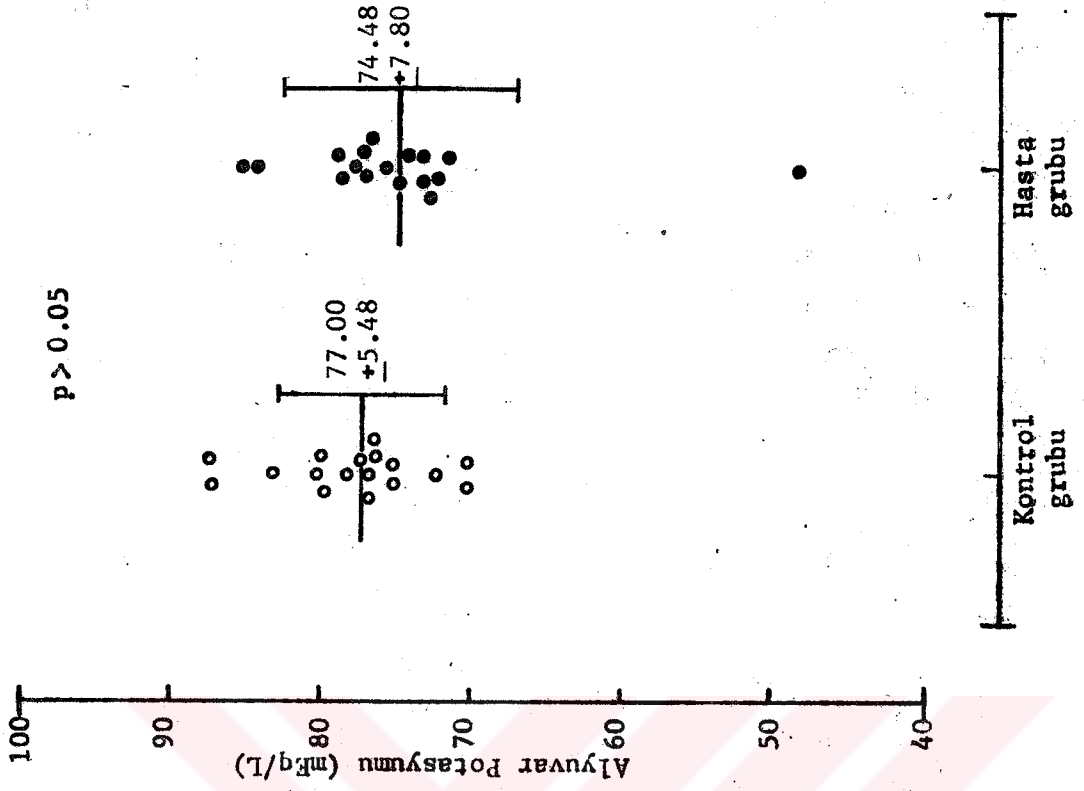
Vaka No	S E R U M		A L Y U V A R		T <sub>3</sub> (ng/ml)	T <sub>4</sub> (ng/ml)	PBI <sup>31</sup>
	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)			
1	144	4.3	14.0	48.1	2.6	14.1	-
2	139	3.8	17.0	84.9	5.0	25.0	-
3	135	3.5	15.5	71.3	2.9	13.5	-
4	146	3.8	19.0	73.0	3.1	15.5	0.77
5	143	3.9	17.5	84.1	3.3	25.0	-
6	145	4.0	18.0	72.2	2.0	9.2	0.74
7	142	3.9	19.0	77.5	2.9	16.9	2.20
8	140	3.8	17.0	73.6	6.0	22.0	-
9	145	4.2	16.5	74.8	5.0	15.0	0.37
10	130	3.5	20.0	76.5	2.0	7.5	1.20
11	145	3.5	19.0	76.4	3.8	15.8	1.50
12	136	3.8	16.5	75.9	2.5	14.2	-
13	140	4.0	21.0	72.8	1.8	6.0	0.52
14	147	4.2	18.0	72.6	1.5	6.9	3.80
15	141	4.0	16.0	78.6	2.3	13.0	0.46
16	142	5.2	16.5	75.5	5.0	20.0	-
17	132	3.2	15.5	78.4	5.0	10.2	-

Tablo III : Kontrol grubu bulguları.

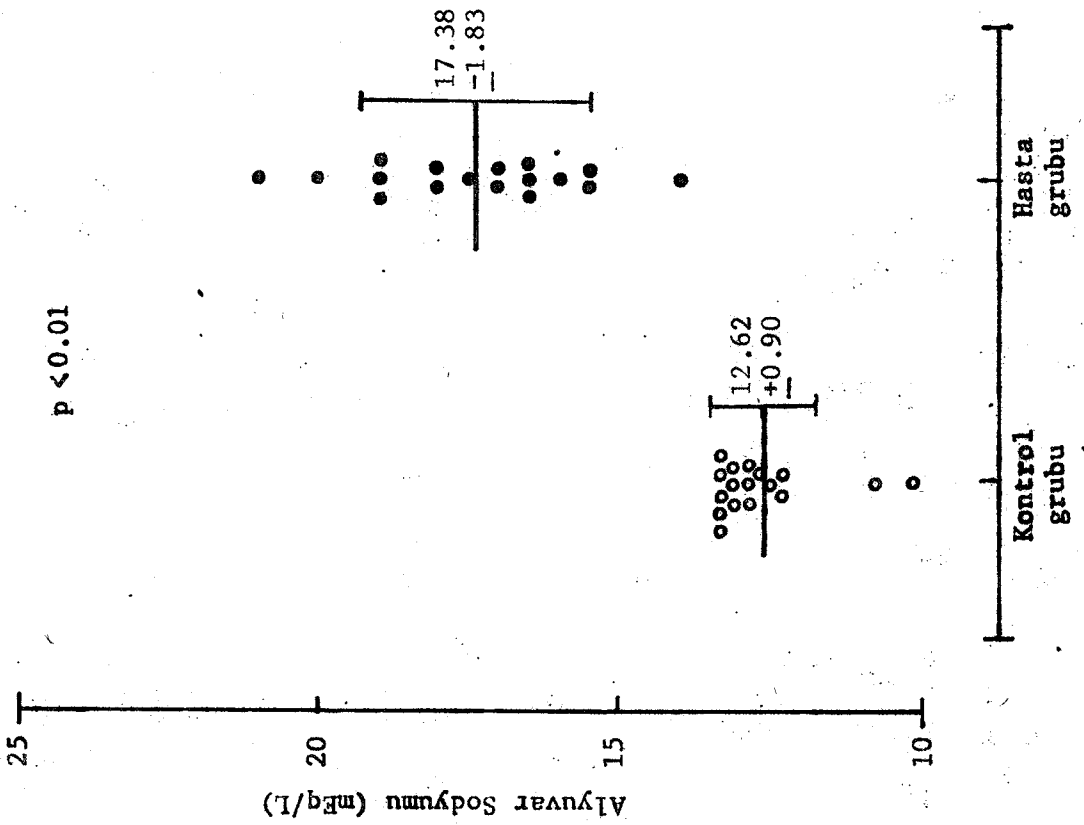
	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)
Serum değerleri ortalaması	138.06	3.95
Serum değerleri standart deviasyonu	4.16	0.46
Serum değerleri yayılımı	131-147	3.3-4.7
Alyuvar içi değerleri ortalaması	12.62	77.0
Alyuvar içi değerleri standart deviasyonu	0.90	5.48
Alyuvar içi değerleri yayılımı	10.1-13.3	67.3-87.1

Tablo IV : Hasta grubu bulguları.

	SODYUM (mEq/L)	POTASYUM (mEq/L)
Serum değerleri ortalaması	140.71	3.92
Serum değerleri standart deviasyonu	4.95	0.44
Serum değerleri yayılımı	130-147	3.2-5.2
Alyuvar içi değerleri ortalaması	17.38	74.48
Alyuvar içi değerleri standart deviasyonu	1.83	7.80
Alyuvar içi değerleri yayılımı	14.0-21.0	48.1-84.9



Grafik 2 : Hipertiroidilerde ve normal olgularda alyuvar içi potasyum değerleri.



Grafik 1 : Hipertiroidilerde ve normal olgularda alyuvar içi sodyum değerleri.

## T A R T I Ő M A

İnsan alyuvarlarının iç iyonik bileşimleri, öteki somatik hücreler gibi düşük sodyum ve yüksek potasyum düzeyleri gösterir. Bu yönden genelde somatik hücrelerin bir modeli sayılabilirler.

Normal olgularda, hücre içi sodyum ve potasyumu dar bir dağılım alanında değişkenlik gösterir. İnsan alyuvarlarının katyon bileşiminin kararlılığını en iyi biçimde hücre sodyum konsantrasyonu örnekler. Tek tek bireylerde çok dar sınırlarda bulunan hücre içi sodyum konsantrasyonları, çalışmamızda normalde 10.10 ile 13.30 mEq/L arasında dağılım göstermiştir. Normal grupta ortalama alyuvar içi sodyum düzeyi  $12.62 \pm 0.90$  (SH) mEq/L olarak bulunmuştur. Normal grup ile hipertiroidili hasta grubu arasındaki fark önemli olup ( $p < 0.01$ ), hipertiroidili hastalarda alyuvar içi sodyumun yükseldiği gözlenmiştir.

Bu konuda Boekelman (3), Samuel ve Smith (37), Cole ve Waddel (10) ile Goolden ve arkadaşlarınca (15) yapılan çalışmalarda da hipertiroidide alyuvar sodyum düzeylerinin kontrollere göre arttığı saptanmıştır. Bu araştırmaların hepsinde, Beilin ve arkadaşlarının (6) 1966'da ortaya koydukları, alyuvar paketlerinin izotonik solüsyonlarla yıkanarak sıkışan plazmanın (trapped plasma) uzaklaştırılması yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, yıkama solüsyonlarının izotonik olmasına rağmen, hücre içi su ve iyonların içeriğinde önemli sapmaların kaçınılmaz olduğu öne sürülmektedir (7).

Biz çalışmamızda, 1977'de Jessop ve Eales'in (24) Üremik hastaların alyuvar içi elektrolit ölçümlerinde kullandıkları yöntemle, hematokrit değerleri üzerinden "Evans blue" yöntemi ile saptanan düzenleme eğrisine dayanarak, sıkışan plazmayı hesapladık. Kullandığımız yöntemde, uzun süre santrifüj ile, alyuvarlar arasında sıkışan plazma hacmini en aza indirmeye çalıştık.

Astrup'un (1), 2000 devirde 4°C'de 5 dakika santrifüj yapıldığında, tüpün dip % 10'unda sıkışan plazma hacminin en az olduğunu ve üstteki alyuvarların kapsadığı sodyum ve potasyum miktarlarının, dipteki alyuvarlarınkinden farklı bulunmadığını göstermeleri yöntemimizin yeterliliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, kullandığımız yöntem de dahil olmak üzere, yapılan tüm çalışmalarda, ya pompanın tam durdurulamaması ya da sıkışan plazmanın tam hesaplanamaması ve elektrolit difüzyonu nedenleri ile fizyolojik koşullardan sapmalar olmakta, gerçek hücre içi miktarlar kesinlikle ölçülememektedir. Ancak klinik çalışmalarda, aynı yöntem hasta ve kontrol gruplarına uygulandığından, önemli farkların elde edilebilmesi mümkün olmaktadır.

Çalışmamızda aynı yöntemi kullandığımız Joseph ve Eales (24), normal grupta alyuvar sodyum değerini  $13.0 \pm 0.56$  (SH) mEq/L (yayıma alanı 9.1-17.6 mEq/L) olarak bulmuştur ki, bu bizim değerlerimize çok yakınlık göstermektedir.

Yıkama yöntemleri kullanarak yapılan çalışmalarda alyuvar sodyum değerleri daha düşük bulunmaktadır; örneğin, Samuel ve Smith (37) alyuvar içi sodyumu normal grupta  $17.04 \pm 1.24$  (SH) mEq/L, hipertiroidide  $11.18 \pm 2.45$  (SH) mEq/L olarak saptamışlardır.

İlk kez, 1958'de Boekelman (3) hipertiroidili hastalarda alyuvar sodyumunun normallere göre artmış olduğunu göstermiştir. Bu yayında, hücre içi sodyum değişikliğini açıklayacak hiçbir yorum yapılmamıştır. Daha sonra, 1970'de Samuel ve Smith hipertiroidili hastaların alyuvar sodyumlarını ölçmüş ve aynı zamanda alyuvar sodyum pompasının özelliklerini inceleyerek, bazı açıklamalar getirmiştir (37). Bu araştırmacılar, işaretli sodyum ( $^{22}\text{Na}$ ) kullanarak, aktif sodyum çıkışı hız sabitesinin hastalarda kontrol grubuna oranla önemli derecede düşük olduğunu ve yine bir saatte aktif olarak pompalanan toplam sodyum miktarının hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bu bulgular, birim zamanda dışarı atılan toplam sodyum

miktarında artış olmasına rağmen, çıkış akım hızı sabitesindeki azalmanın işaret ettiği gibi, verimsiz çalışan bir pompanın varlığını düşündürmektedir. Bir başka deyimle, Samuel ve Smith'e göre, hipertiroidideki koşullar iyi bilinmeyen bir yolla sodyum pompasını baskılamakta ve buna bağlı olarak içeri giren miktarda sodyumun dışarı atılabilmesi için, yeni bir dengelenme noktasına gelene kadar, hücre içi sodyumu yükselmektedir. Bu araştırmada ATPaz'ın baskılanması yanında, birim zamanda aktif olarak pompalanan sodyum miktarında artış saptanması sonucu, membran ATPaz'ının sayıca artmış olduğunun gösterilebilmesi beklenirdi. Oysa, Cole ve Waddel<sup>(10)</sup> 10 hipertiroidili olgunun alyuvar membranlarında bulunan ouabaine duyarlı ATPaz oranını kontrollere göre düşük bulmuşlardır.

Öte yandan, hipertiroidide çekirdekli hücrelerin membran ATPaz'larını inceleyen araştırmacılar, literatürde rastladığımız alyuvar membranları üzerinde yapılmış bu tek araştırmadan tamamen farklı sonuçlar bulmuşlardır<sup>(16,17,22,30)</sup>. Bu araştırmalarda T<sub>3</sub> verilen sıçanların böbrek, karaciğer ve diyafragmalarında ouabaine duyarlı O<sub>2</sub> tüketimini hesaplamak yolu ile, sodyum pompasının kalorijenik yanıtı sağladığı; bunun yanında, hücre içi sodyumunun da düştüğü görülmüştür<sup>(23,24)</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalarla, T<sub>3</sub>'ün hücre çekirdeğindeki reseptörleri aracılığı ile RNA sentezini artırarak, membran ATPaz biyosentezini kamçılادığı ve bu olayın yalnız hipertiroidinin önemli klinik belirtilerini doğurmakla kalmayıp, obez farelerdeki hipotermi ve hipometabolizmanın da T<sub>3</sub> reseptörlerinin azalması, yani bu yolun tersine işlemesi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>(35)</sup>.

Tiroid hormonlarının periferik etkilerini açıklığa kavuşturan bu araştırmalarda, çekirdekli hücrelerin sodyum düzeylerinin düşük bulunmasına karşılık, alyuvarlarda durum tersine dönmekte, bu kez ATPaz'ın azaldığı ve hücre içi sodyumunun arttığı görülmektedir. Görünürdeki bu uyumsuzluk tiroid hormonlarının farklı periferik etkilerinden ileri gelebilir. Hipertiroidide alyuvar sodyum düzeylerinin yüksekliğine neden olan mekanizmaların açığa çıkması için daha ileri çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu anlaşılmaktadır.

Biz bu çalışma sonucu, Goolden ve arkadaşları <sup>(15)</sup> gibi, hastalarda tiroid hormonlarının periferik etkisinin değerlendirilmesinde alyuvar içi sodyum ölçümlerinin yararlı bir yardımcı laboratuvar bulgusu olduğu kanısına vardık. Ölçüm yönteminin ucuzluğu ve radyoaktif testlerin yapılması sakıncalı olan gebelerde kullanılabilmesi nedenleri ile de, klinikte uygulanmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

## S O N U Ç

1. Alyuvar sodyum ve potasyum değeri saptama yöntemi olarak, sıkışan plazmanın izotonik solüsyonlarla yıkanarak uzaklaştırılması yerine, uzun süreli santrifüjü takiben tüpün alt % 15'inden elde edilen alyuvar kitlesinde değerlerin saptanmasının değişik sayısal sonuçlar verebileceği, fakat klinik uygulamada bunun önemli farklara neden olmadığı gözlemlendi.

2. Hipertiroidili olgularda alyuvar sodyum düzeylerinin kontrollere oranla önemli ölçüde yüksek olduğu saptandı ( $p < 0.01$ ).

3. Hipertiroidide alyuvar sodyum düzeylerinin ölçümü ile tiroid hormonlarının periferik etkileri hakkında değerlendirme yapılabileceği ve bu yöntemin hastaların tanı ve takibinde yararlı bir yardımcı laboratuvar bulgusu olabileceği düşünöldü.



## Ö Z E T

Bu çalışma, A.O.T.F. İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvurarak, klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile hipertiroidi tanısı alan 17 olgu üzerinde yapıldı. Olguların alyuvarlarında sodyum ve potasyum düzeyleri ölçülerek, kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Hipertiroidili olguların alyuvar sodyum değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla, anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0.01$ ). Alyuvar potasyum değerlerinde ise anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Hipertiroidide alyuvar sodyum düzeylerinin yüksek bulunuşu, bu hastalıkta çekirdekli hücrelerde membran sodyum-potasyum-ATPaz (sodyum pompası) aktivitesinin artmasına karşılık, alyuvarlarda bu enzimin baskılanmış olmasına bağlandı. Bu durumun hedef organların tiroid hormonlarına verdiği farklı cevaba bağlı olabileceği tartışıldı.

Sonuç olarak, alyuvar sodyum ölçümlerinin, hipertiroidili hastaların tanı ve takibinde tiroid hormonlarının periferik etkilerinin değerlendirilmesine imkan verdiği ölçüde, yararlı bir yardımcı laboratuvar bulgusu olduğu düşünüldü.

K A Y N A K L A R

1. Astrup J: Sodium and potassium in human red cells/variations among centrifuged cells. *J Clin Lab Invest* 33:231, 1974
2. Bennet TP, Glenn JS, Sheldon S: Changes in the fine structure of tadpole liver during thyroxin induced metamorphosis. *Develop Biol* 22:232, 1970
3. Bekelman WA: Sodium content of erythrocytes in hyperthyroism. *Nature* 181:1136, 1958
4. Burman KD, Lukes Y, Wright FD: Reduction in hepatic triiodothyronine binding capacity induced by fasting. *Endocrinology* 101:1331, 1977
5. Balte JW, Cole CH, Welt LG: A red cell transport defect in patients with cystic fibrosis and in their parents. *Science* 162:689, 1968
6. Beilin LJ, Knight GJ, Munro-Faure AD, Anderson J: The sodium, potassium and water contents of red blood cells of healthy human adults. *J Clin Invest* 45:11, 1966
7. Bugyi HI, Eugene M, Joseph W, Frank G: A method for measurement of sodium and potassium in erythrocytes and whole blood. *Clin Chem* 15:8, 1969
8. Cantley LC, Cantley, LG, Josephson L: A characterization of vanadate interactions with the (Na,K)-ATPase. *J Biol Chem* 253:7361, 1978

9. Chaplin H, Mobbison PL: Correction for plasma trapped in the red cell column of the hematocrit. *Blood* 7:1227, 1952
10. Cole CH, Waddel RW: Alteration in intracellular sodium concentration and ouabain-sensitive ATPase in erythrocytes from hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 42:1056, 1976
11. Czaczkes JW, Ausram A, Keynan A, Ulmann TD: Red blood cell content of water, sodium and potassium in body fluid disturbances. *Israel J Med Sci* 3:137, 1967
12. Çınar Y, Ertuğ E, Sökmen C, Erbay B, Yakuboğlu G, Ünsal A: Kronik böbrek yetmezlikli ve kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda eritrosit total adenosin trifosfataz değişiklikleri. XXV. Ulusal Türk Tıp Kongresi, Türkiye Tıp Akademisi Mecmuası Cilt XII:251-252, 1978
13. Donn Michael J: Ouabain-uninhibited sodium transport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 52:658, 1973
14. Glynn IM: Membrane adenosine triphosphatase and cation transport. *Br Med Bull* 24:165, 1968
15. Goolden AWG, Bateman D, Torr S: Red cell sodium in hyperthyroidism. *Br Med J* 2:552, 1971
16. Guernsey DL, Morishige WK: Na<sup>+</sup> pump activity and nuclear T<sub>3</sub> receptors in tissues of genetically obese (ob/ob) mice. *Metabolism* 28:629, 1979
17. Guernsey DL, Stevens ED: The cell membrane sodium pump as a mechanism for increasing thermogenesis during cold acclimation in rats. *Science* 196:908, 1977
18. Gustafsson R, Tata JR, Lindberg O, Ernster L: Relationship between structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment. *J Cell Biol* 26:555, 1965
19. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders Comp 4th ed. 1971
20. Hoffman JF: Red cell membrane and the transport of sodium and potassium. *Am J Med* 41:667, 1966
21. Hoffman JF, Kregenow FM: The characterization of new energy

- dependent cation dependent transport processes in red blood cells. *Ann New York Acad Sci* 137:566, 1966.
22. Ismail-Beigi F, Edelman IS: Effects of thyroid status on electrolyte distribution in rat tissues. *Am J Physiol* 225:1172, 1973
  23. Ismail-Beigi F, Edelman IS: The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone: Stimulation of  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  activated adenosine triphosphate activity. *J Gen Physiol* 57:710, 1971
  24. Jessop S, Eales L: Erythrocyte electrolyte content and sodium efflux in chronic renal failure. *Nephron* 18:82, 1977
  25. Jorgensen PL: Isolation and characterization of the components of the sodium pump. *Q Rev Biophys* 7:239, 1975
  26. Kyte J: Immunoferritin determination of the distribution of (Na K) ATPase over the plasma membranes of renal convoluted tubules. *J Cell Biol* 62:287, 1976
  27. Kyte J: The reactions of sodium potassium ion-activated adenosine triphosphatase with specific antibodies: Implications for the mechanism of active transport. *J Biol Chem* 249:3652, 1974
  28. Lee Y, Lardy HA: Influence of thyroid hormone on L-alpha glycerophosphate dehydrogenase and other dehydrogenases in various organs of rat. *J Biol Chem* 240:1427, 1965
  29. Levin ML, Rector FC, Seldin JE: The effects of chronic hypokalaemia, hyponatremia and acid-base alterations on erythrocyte sodium transport. *Clinical Science* 43:251, 1972
  30. Lo CS, Edelman IS: Effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ )-adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 251:7834, 1976
  31. Morishige WK, Guernsey DL: Triiodothyronine receptors in rat lung. *Endocrinology* 102:1628, 1978
  32. Needle MA, Shapiro W, Wiswanathon V, Semer M: Relation of the extracellular (Bicarbonate)/(Chloride) ratio erythrocyte sodium content: A possible new control system. *Clinical Science* 43:311, 1972
  33. Post RL, Merritt CR, Kinsolving CR, Albright CD: Membrane

- adenosine triphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte. *J Biol Chem* 235:176, 1960
34. Romero P: Is the  $Ca^{++}$  sensitive  $K^+$  channel under metabolic control in human red cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 507:178, 1978
  35. Schussler GC, Orlando J: Fasting decreases triiodothyronine receptor capacity. *Science* 199:686, 1978
  36. Sims EAH: Experimental obesity, dietary-induced thermogenesis, and their clinical implications. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 5:377, 1976
  37. Smith EKM, Samuel D: Abnormalities in the sodium pump of erythrocytes from patients with hyperthyroidism. *Clinical Science* 38:49, 1970
  38. Sweadner KJ, Goldin SM: Active transport of sodium and potassium: Mechanism, function, and regulation. *New Eng J Med* 302:777, 1980
  39. Tata JR: Inhibition of the biological action of thyroid hormones by actinomycin and puromycin. *Nature* 197:1167, 1963
  40. Tata JR, Ernster L, Lindberg O, Arrhenius E, Pederson S, Hedman R: The action of thyroid hormones at the cell level. *Biochem J* 86:408, 1963
  41. Ussing HH: Transport of ions across cellular membranes. *Physiol Rev* 29:12, 1949
  42. Welt LG, Smith ERM, Bulte JW, Gitelman HJ: Membrane transport defect: The sick cell. *Transactions of the Association of American Physicians* 80:216, 1967
  43. Zachowsky HS, Osla FA, Shaati R, Shahet SB, Nathan DG: Congenital hemolytic anemia with high sodium, low potassium red cells. *New Eng J Med* 278:573, 1968