

TIROİD HORMONLARI İLE ERİTROSİT ARGİNAZİ, PLAZMA ÜRE VE ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

İhsan HALİFEOĞLU*, Yüksel ÖZDEMİR**

Anahtar Terimler: Serum tiroid hormonları, eritrosit arginazı, ürik asit

Key Words: Serum thyroid hormones, erythrocyte arginase, urea, uric acid

ÖZET

Bu çalışma Tiroid hormonlarının eritrosit arginaz aktivitesi, serum üre ve ürik asit düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışma gruplarında serum tiroid hormonlarından total T_4 , total T_3 , serbest T_4 , serbest T_3 düzeyleri saptanmıştır. Serum tiroid hormon düzeyleri normal sınırların dışında olan 66 hasta (44 K, 22 E) ve 54 sağlıklı (36 K, 18 E) kişide eritrosit arginaz aktiviteleri, serum üre ve ürik asit düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubunda ortalama eritrosit arginaz aktivite düzeyi kadınlarda 44.3 ± 6.9 , erkeklerde 42.1 ± 10.0 Ü/g Hb olarak saptanmıştır. Serum tiroid hormon düzeyleri yüksek olan hastalarla kontrol grubunun ortalama eritrosit arginaz aktivite düzeyi arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0.05$). Ancak hipertiroidli hasta grubu serum üre ve ürik asit düzeyleri ortalaması ile kontrol grubun düzeyleri arasında istatistiksel yönden önemli farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

Bu çalışma sonuçları serum tiroid hormon düzeylerinin değişimine yol açan nedenlerin, serum üre ve ürik asit düzeylerini de etkileyebileceğini göstermiştir.

SUMMARY

The Relations Between Serum Thyroid Hormones and Erythrocyte Arginase, Serum Urea, Uric Acid Levels

This study was performed to examine the effects of thyroid hormones on the erythrocyte arginase activity, serum urea and uric acid levels.

The levels of serum total T_3 , total T_4 , free T_3 and free T_4 were measured in patients sera. The levels of erythrocyte arginase activity, serum urea and uric acid levels were examined in sera of 54 healthy control Subjects (36 F, 18 M) and 66 patients (44 F, 22 M) who had high serum thyroid hormone levels. In control group the average erythrocyte arginase activity level was 44.3 ± 6.0 U/g Hb for female and 42.1 ± 10.0 U/g Hb for male. There were no statistically significant differences in erythrocyte arginase activity levels between control

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD.Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD.Doç.Dr.

group and hyperthyroid patients. However, there were statistically significant differences in serum urea and uric acid levels between control group and patients with hyperthyroidism.

Results of this study suggest that the causes of hyperthyroidism can also make changes in serum urea and uric acid levels.

GİRİŞ

Arginaz (EC. 3.5.3.1, L-Arginin üreohidrolaz) üre döngüsünün son basamağını katalize eden bir enzim olup arginini üre ve ornitine dönüştürür(1,2,3,4,5).

Ana kaynağı üre döngüsünün meydana geldiği karaciğer olan arginaz diğer dokularda da daha düşük aktivitede bulunur. Bunların başında eritrosit, lökosit, böbrek, bağırsak, tükürük bezleri ve testisler gelmektedir(6,7,8). Karaciğer arginaz aktivitesinin beslenme ve hormonal etkilere bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir. Eritrosit arginaz düzeyinin serumdakinden 200 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur(6,9).

Tiroid bezinden salgılanan hormonlar metabolizma ve büyüme üzerinde hücre sel düzeyde etki yapmaktadırlar. Hipotiroidi durumunda bazal metabolizmada düşme ve azotlu madde atılımında azalma, hipertiroidi durumunda ise bazal metabolizmada artışla birlikte atılan azotlu madde miktarının da arttığı ve negatif azot dengesi gözlemlendiği (protein sentezi kısıtlanması) bildirilmektedir (10,11).

Tiroid hormonlarının indüksiyon yolu ile üre döngüsü enzimlerinin sentezini arttırdığı ve tiroksine bağlı olarak karaciğer arginaz enzim düzeyinde bir artışın meydana geldiği, hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(9,12).

1988 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hipertiroidizmde üre sentezinin ve serum üre düzeyinin arttığı, idrar ürik asit atılımında da artma elde edildiği ortaya konmuştur(13).

Fareler üzerinde metil tiyoursil (MTU) kronik kullanımının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada tiroid arginaz aktivitesi incelenmiştir. Poliamin biosentezinin yapıldığı tiroid bezinde MTU tedavisinden sonra arginaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Arginaz poliamin biosentezinde yer alan ve poliamin düzeyini etkileyen faktörlerden etkilenebilen bir enzimdir(12,14).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma materyalini oluşturan kan örnekleri Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına kan tiroid hormon düzeyleri saptanmak üzere başvuran 16-62 yaşları arasındaki 350 kişi arasından tiroid hormon düzeyleri anormal bulunan 66 kişiden (44 K, 22 E), kontrol grubu materyali ise sağlıklı 54 (36 K, 18 E) kişiden sağlanmıştır.

Kontrol grubu sigara, alkol kullanmayan, kadınlarda ise ek olarak oral kontraseptif kullanmayan kişilerden oluşturulmuştur. Çalışmada seçilen hasta grubunun serum tiroid hormon düzeyleri ölçümde kullanılan yöntemin normal sınırlarının altında veya üstünde bulunmuştur.

Kişilerden enjektörle alınan 10 ml kanın 8 ml'i antikoagülsüz, 2 ml'i de antikoagülanlı (okzalat içeren) tüplere aktarılmıştır. Antikoagülsüz tüpe aktarılan kan 2000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumların bir bölümü üre, ürik asit analizi için kullanılmış, kalan bölümü de polipropilen tüplere aktarılıp tiroid hormon analizi yapılmaya dek -20°C 'de saklanmıştır. Antikoagülan içeren tüplere alınan tam kan ise eritrosit arginaz aktivite ölçümü için işleme tabi tutulmuştur. Tam kan serum fizyolojik (% 0.9'luk NaCl) ile 3 kez yıkandıktan sonra orijinal hacme 2.5 mM MnCl_2 ile tamamlanarak hemolizat hazırlanmış ve çalışılmaya kadar $+4^{\circ}\text{C}$ de bekletilmiştir. Arginaz aktivite düzeyi hazırlanan hemolizatta ölçülmüştür. Enzim aktivitesi ünite olarak verilmiştir. Bir ünite dakikada 1 u m üre oluşturan enzim miktarı olarak kullanılmıştır. Aynı hemolizatta ölçülen hemoglobinin düzeyine oranlandıktan sonra enzim aktivitesi uM üre/dakika/g Hb olarak tanımlanmıştır.

Kan tiroid hormonlarından total T_4 , total T_3 , serbest T_4 , serbest T_3 düzeyleri DPC (Diagnostic Product Corporation) Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçülmüştür. Arginaz aktivitesi hemolizatta aktivite ölçümü için optimum koşullar sağlandıktan sonra enzim etkisiyle oluşan üre düzeyinin Tiyosemikarbazid-diasetil monoksim üre (TDMU) yöntemiyle ölçülmesiyle hesaplanmıştır(15). Serum üre düzeyi Berthelot(16), ürik asit düzeyi Fosfotungstik asit(17) yöntemiyle, Hemoglobinin Drabkin(8) yöntemleriyle saptanmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde Student's t testi kullanılmıştır(18).

BULGULAR

Çalışmada materyal olarak kullanılan kişilerin cinsiyete bağlı olarak dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1:Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyete bağlı olarak dağılımları

Gruplar	K	%	E	%	Toplam
Kontrol	36	66.67	18	33.33	54
Hasta	44	66.67	22	33.33	66

K:Kadın, E:Erkek

Tablo verilerinden de anlaşılacağı gibi her iki grupta da kadınlar çoğunluktur.

Kan tiroid hormon düzeyleri anormal bulunan 66 hastanın hormon düzeylerinin normal sınırlara göre durumu, cinsiyete bağlı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2:Gruplarda anormal kan tiroid hormon düzeylerinin cinsiyete göre dağılımları

Kan Tiroid Hormon Düzeyi	K	%	E	%	Toplam
Normal sınır üstü	31	65.96	16	34.04	47
Normal sınır altı	13	68.42	6	31.58	19

66 hastanın 47'sinde hormon düzeyleri normalin üstünde (% 71.21), 19'unda ise normalin altında (% 28.79) bulunmuştur.

Hipertiroidi saptanan grupta total T₄ düzeylerine göre elde edilen eritrosit arginaz aktivitesi, serum üre ve ürik asit düzeyleri Tablo 3'de görölmektedir.

Tablo 3:Serum total T₄ düzeylerine göre eritrosit arginazı, üre ve ürik asit düzeyleri

Analiz		Kontrol	Kan total T ₄ düzeyi 12.5 ug/dL üstünde
Eritrosit Arginaz Aktivitesi (Ünite)	K	44.3±6.9 n:36	42.3±11.4 n:11
	E	42.1±10.0 n:18	33.5±7.7 n:2
	T	43.6±8.0 n:54	41.0±11.7 n:13
Serum Üre (mg/dL)	K	22.4±7.1 n:36	24.5±9.7 n:11
	E	26.9±4.5 n:18	30.0±4.2 n:2
	T	23.9±6.6 n:54	23.8±9.5 n:13
Serum Ürik Asit (mg/dL)	K	3.77±0.96 n:36	4.62±1.02*
	E	5.30±1.42 n:18	4.20±1.41 n:2
	T	4.28±1.34 n:54	4.55±1.03 n:13

*p<0.05

Kan tiroid hormonlarından total T₄ düzeyleri normalin üst sınırı olan 12.5 ug/dL' nin üstünde olan hastalarda elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan önemli farklılık sadece ürik asitle saptanmıştır. Diğer Parametrelerde bir değişim gözlenmemiştir.

Aynı veriler bu kez total T₃ düzeyleri gözönüne alınarak yapıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Total T₃ düzeylerine bağlı olarak elde edilen eritrosit arginazı, serum üre ve ürik asit düzeyleri.

Analiz		Kontrol	Kan total T ₃ düzeyi 187 ng/dL üstünde
Eritrosit Arginazı (Ünite)	K	44.3±6.9 n:36	44.6±11.8 n:31
	E	42.1±10.0 n:18	38.6±12.8 n:16
	T	43.6±8.0 n:54	42.8±12.4 n:47
Serum Üre (mg/dL)	K	22.4±7.1 n:36	21.8±5.6 n:31
	E	26.9±4.5 n:18	22.4±5.3* n:16
	T	23.9±6.6 n:54	22.0±5.4 n:47
Serum Ürik Asit (mg/dL)	K	3.77±0.96 n:36	4.12±1.19 n:31
	E	5.30±1.42 n:18	4.10±0.84** n:16
	T	4.28±1.34 n:54	4.11±1.07 n:47

*p<0.05, **p<0.01

Serum total T₃ düzeylerine göre parametre düzeylerinde farklılık olup olmadığına bakıldığında; eritrosit arginaz düzeylerinde yine hiç bir farklılık elde edilmezken hormon düzeyinin artmasıyla üre ve ürik asit düzeylerinde düşme gözlenmektedir(p<0.01).

Total hormon düzeylerinde elde edilen bu bulguların serbest hormon düzeylerine bağlı olarak da elde edilip edilemeyeceğini araştırmak amacıyla bu kez serbest T₄ düzeylerine bağlı olarak veriler değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 5'de görölmektedir.

Tablo 5: Serbest T₄ düzeylerine bağlı olarak eritrosit arginazı, serum üre ve ürik asit düzeyleri.

Analiz		Kontrol	Serbest T ₄ düzeyi 2.0 ng/dL'nin üstü
Eritrosit Arginazı (Ünite)	K	44.3±6.9 n:36	42.8±9.1 n:12
	E	42.1±10.0 n:18	34.0±5.2 n:3
	T	43.6±8.0 n:54	41.0±9.1 n:15
Serum Üre (mg/dL)	K	22.4±7.1 n:36	19.8±4.7 n:12
	E	26.9±4.5 n:18	28.0±6.2 n:3
	T	23.9±6.6 n:54	21.4±5.8 n:15
Serum Ürik Asit (mg/dL)	K	3.77±0.96 n:36	4.83±1.18 [*] n:12
	E	5.30±1.42 n:18	5.33±0.11 n:3
	T	4.28±1.34 n:54	4.93±1.07 ^{**} n:15

*p(0.01, **p(0.1

Tabloda görüldüğü gibi serbest T₄ düzeylerinin 2.0 ng/dL'nin üzerinde bulunması halinde yine eritrosit arginazında ve serum üre düzeylerinde bir değişim elde edilememiştir. Serum ürik asit düzeyleri ise artan serbest T₄ düzeylerine paralel olarak artış göstermektedir.

Serbest T₃ düzeylerinin artması ile elde edilen sonuçlar ise Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6:Serbest T₃ düzeylerine göre eritrosit arginazı, serum üre ve ürik asit düzeyleri

Analiz		Kontrol	Serbest T ₃ düzeyleri 4.7 pg/dL üstünde
Eritrosit Arginazı (Ünite)	K	44.3±6.9 n:36	44.3±11.6 n:34
	E	42.1±10.0 n:18	40.0±7.8 n:9
	T	43.6±8.0 n:54	43.4±10.9 n:43
Serum Üre (mg/dL)	K	22.4±7.1 n:36	22.0±5.6 n:34
	E	26.9±4.5 n:18	22.5±5.5 n:9
	T	23.9±6.6 n:54	22.4±5.6 n:43
Serum Ürik Asit (mg/dL)	K	3.77±0.96 n:36	3.85±1.28 n:34
	E	5.30±1.42 n:18	4.64±0.66 n:9
	T	4.28±1.34 n:54	4.09±1.09 n:43

Tablodan görülebileceği gibi serbest T₃ düzeylerine bağlı olarak hiç bir parametre düzeyinde farklılık gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Tiroid hormonları dokuların çoğunda metabolik olayların kontrolünü yapmaktadır. Tiroid hormonları sitoplazmik reseptörler aracılığı ile çekirdekte genler üzerine etki yaparak mRNA ve tRNA üzerinden protein sentezini artırmaktadırlar(4). Bu etkiyi de, metabolik yollarda etkili enzimlerin sentezini artırarak sağlamaktadır. Bu genel etki hormonların enzim sentezini indüksiyon yolu ile artırması olarak bilinir. Metabolik etkinin diğer yanı da, proteinlerin konsantrasyonunu artırmadan bunları inaktif formdan aktif forma geçirecek sistemleri etkileyerek yapmasıdır(9,10,12).

Kan ve idrar düzeylerinin de, bu yolla azot metabolizmasında tiroid hormonlarına bağlı olarak artışa paralel değişimler gösterdiği değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. Yapılan bir çalışmada, artan hormon düzeylerinde kan, üre ve ürik asit düzeylerinde fazla bir değişim gözlenmemesine karşın, idrarla atılan miktarlarda artış gösterilmiş, bu durumda böbreğin kandan bu azotlu maddeleri temizleme yeteneğinin göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır(13).

Arginaz enziminin de tiroid hormon düzeylerinin değişimlerinden etkilendiği bilinmektedir. Tiroksin verilen farelerde barsak arginazının en erken yanıt vererek düzeyinin arttığı, böbrek arginazının çok az yükseldiği ve beyin arginazının tiroksinden etkilenmediği bildirilmiştir(9). Arginaz etkileri, önceki çalışmalarda, hayvan deneyleriyle ve çoğunlukla karaciğer arginazı ile çalışılmıştır. Bu nedenle çalışmamızın önceki verilerle karşılaştırılması güçtür.

Tablolarda görülebileceği gibi, eritrosit arginaz aktivite düzeyi istatistiki açıdan önemli derecede farklılık göstermemesine karşın, sayısal olarak tiroid hormon düzeyi değişimlerine bağlı olarak değişmektedir. Yüksek tiroid hormon düzeylerinde arginaz aktivite düzeyi azalmakta, üre düzeyleri de buna paralel değişimler ortaya koymaktadır. Hipertiroidli hastaların tiroid bezindeki arginaz aktivite düzeyinin yüksek bulunduğu bir çalışmada, bu durumun daha çok poliamin sentezi yönünde önemli olduğu gösterilmiştir(14). Ancak insanlarda tiroid hormon düzeyleri ile eritrosit arginazı arasındaki ilişkiyi gösteren daha önce yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlayamadığımız için bulgularımızı karşılaştırma olanağı mümkün değildir.

Bu çalışma sonunda, tiroid hormon düzeylerindeki değişimlerin kan azotlu maddeleri ve eritrosit arginaz aktivite düzeyi üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için idrar azotlu madde düzeylerinin ölçümünü de kapsayan ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Dhanakoti SN., Brosnan E., Herrberg GR.: Cellular and subcellular localization of enzymes of arginine metabolism in rat kidney. *Biochem J* 282, 369-375, 1992.
- 2- Straus B., Cepalak I., Festa G.: Arginase, a new marker of mammary carcinoma. *Clin chem Acta*, 210, 5-12, 1992.
- 3- Vilarinho L., Senra V., Vilarino A., et al.: A new case of argininemia without spastic diplegia in a Portuguese male *J Inherit Metab Dis* 13:5, 751-752, 1990.
- 4- Hayakawa C., Aona S., Keino H., et al.: Absence of erythrocyte arginase protein in Japanese patients with hyperargininemia. *Eur J Pediatr* 150:11,800-803, 1991.
- 5- Halifeoğlu İ.: İnsan karaciğer, eritrosit ve uterus doku arginazının kinetik özellikleri. *Doktora Tezi, Elazığ* 1993.
- 6- King J.: Arginase. *Practical Clinical Enzymology*. D. Von Nostraund Comp. London. 220-225, 1965.

- 7- Mallerup B.:Colorimetric method for rapid determination of serum arginase. Clin Chem 13:10, 900-908, 1967.
- 8- Colombo JP., Konarska L.:Arginase. In:Bergmayer, HU(Ed). Methods of enzymatic analysis 3 rd. edition. Weinheim Verlag. Chem. 285-294, 1984.
- 9- Konarska L., Tomazsevki L., Ruloczyk U.:Studies on L-arginase in developing rat small intestine, brain and kidney II:Effect of hydrocortisone and tyroxine. Biochem Med Metabol Biol 35:170-178, 1986.
- 10- Yenson M.:İnsan biyokimyasına giriş, Beta Basım A.Ş. İstanbul, 427-431, 1984.
- 11- Bingöl G.:Biyokimya, Hacettepe Kitapçılık TAŞ, Ankara, 184-243, 1983.
- 12- Smith EL., Hill RL., Lehman IR et al.:Principles of Biochemistry:Mammalian Biochemistry, Mc Grew-Hill Book Company, 197-240, 1983.
- 13- Martı J., Portales M., et al.:Effect of thyroid hormones on urea biosynthesis and related processes in rat liver. Endocrinology 1923, 2167-2174, 1988.
- 14- Matsuzaki S., Suziki M., Hamana K.:A Possible role of arginase in the regulation of polyamine biosynthesis in rat thyroid. Acta Endocrinol 98, 57-61, 1981.
- 15- Gayer JW., Dabich D.:Rapid Method for determination of arginase activity in tissue homogenates. Analyt Biochem 39, 412-417, 1971.
- 16- Bauer JD.:Clinical laboratory methods (ninth edt), C.V.Mosby comp, St.Louis, Missouri, 485-491, 1982.
- 17- Aras K., Erşen G.:Klinik Biyokimya, Beşinci basım, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 591- 593, 1975.
- 18- Velicangil K., Biyoistatistik. Bilim Teknik Yayınları, İstanbul, 290-314, 1983.