



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL HİPER VE HİPOTİROİDİ YAPILMIŞ
HİPERLİPİDEMİK SIÇANLARIN LDL OKSİDASYONU VE
TROMBUSA EĞİLİMLERİNİN
İNCELENMESİ**

NIHÂL ŞEHKÂR OKTAY
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. NESRİN EMEKLİ

İSTANBUL – 2011

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı: *Biyokimya*

Tez Sahibi : *Nihal Şekir Oktay*

Tez Başlığı : *Deneyel Hiper ve Hiperlipidemi Yapılmış Hiperlipidemik*

Sınav Yeri : *Sığircılar Caddesi Üst Katı ve Tromboz Epilepsilerinin İncelenmesi*
Dishektimiyi Fak. Biyokimya B.D.

Sınav Tarihi : *22.12.2011*

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden ~~Yüksek Lisans~~/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı) *Prof. Dr. Neslin Emekli* Kurumu

İmza

Prof. Dr. Neslin Emekli

M. Ü. Dishektimiyi Fak.

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,

Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Ayşen Yarat

M. Ü. Dishektimiyi Fak.

Prof. Dr. Ahmet Bulce

Bezm-i Alem Üni. SBE

Prof. Dr. Koray Gümrükçü

İ. Ü. Parahipar Tıp Fak.

Prof. Dr. Yıldız Atamur

Yalova Üni. Termol MYO

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun *29.12.2011* tarih ve *24* sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Günd.

Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

N. Şehkâr OKTAY

TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve bu tez çalışmasının her safhasında emeğini, bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli Hocam ve Danışmanım Sayın Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ'ye,

İhtiyacım olan her an birikimi ve tecrübesiyle yanımda olan Sayın Hocam Prof. Dr. Ayşen YARAT'a,

Yardım ve ilgilerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Tuğba TUNALI AKBAY'a Sayın Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN'a ve Sayın Arş. Gör. Dr. Leyla KOÇ ÖZTÜRK'e,

Beraber başladığımız tez çalışmalarımızda, sevinç ve sıkıntılarımızı paylaştığımız Arş. Gör. Esin AK'a, N. Benun KILIÇ'a ve Ali ŞAHİN'e,

Deney hayvanlarımın bakımı ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner hekim Sayın Dilek ÖZBEYLİ ve ekibine,

İlgi ve sevgisini, her türlü desteğini benimle paylaşan çok sevgili aileme,

Tüm zorlukları aşmamı sağlayan, maneviyatı ve sevgisiyle her an yanımda olan çok kıymetli eşim'e

En içten teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

I. BEYAN	ii
II. TEŞEKKÜR	iii
III. İÇİNDEKİLER.....	v
IV. KISALTMALAR.....	xiii
V. ŞEKİL LİSTESİ	xv
VI. TABLO LİSTESİ.....	xxii
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Tiroid Hormonları	6
4.1.1. Genel Bilgi	6
4.1.2. Tiroglobulin	7
4.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve İyot.....	7
4.1.4. Kanda ve Hücrelerde Tiroid Hormonları	12
4.1.5. Tiroid Hormonlarının Atılması	13
4.1.6. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları.....	14
4.1.6.1. Tiroid Hormonlarının Lipid	
Metabolizmasına Etkileri	14
4.1.6.2. Tiroid Hormonlarının Diğer Etkileri.....	15

4.1.7. TSH ve TRH'nın Tiroid Hormonlarına Etkisi	17
4.1.8. Guatr ve Endemik Guatr	22
4.1.9. Hipotiroidi	23
4.1.9.1. Hipotiroidi Nedenleri	24
4.1.10. Subklinik Hipotiroidi	25
4.1.11. Hipertiroidi	26
4.1.12. Tiroiditler	28
4.1.13. Tirotoksikoz	29
4.1.14. Tiroid Fonksiyonlarının Değişimine Etki Eden Faktörler	30
4.2. Lipoproteinler.....	31
4.2.1. Apolipoproteinler	32
4.2.2. Şilomikronlar.....	35
4.2.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL).....	35
4.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)	36
4.2.4.1. LDL ve Kolesterol Metabolizması.....	37
4.2.4.2. LDL Kolesterolün Ateroskleroz Patogenezindeki Rolü	39
4.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)	40
4.2.6. Lipoprotein (a)	42
4.3. Doku Faktörü	43
4.3.1. Doku Faktörünün Dünü Bugünü	43
4.3.2. Doku Faktörünün Bulunduğu Yerler ve Moleküler Yapısı...	44
4.3.3. Doku Faktörünün Hemostazdaki Rolü.....	47

4.3.4. Doku Faktörünün Trombofilideki Rolü	47
4.3.5. Doku Faktörü İnhibitörü	48
4.3.6. Doku Faktörünün İnflamasyon ve Sitokin İlişkisi	49
4.3.7. Doku Faktörünün Sinyal İletimindeki Rolü.....	50
4.3.8. Doku Faktörünün Genetiği.....	51
4.3.9. Koroner Arter Hastalığı ve Doku Faktörü	52
4.4. Hemostatik Sistem	55
4.4.1. Damar Endoteli ve Özellikleri	55
4.4.2. Trombositler	57
4.4.3. Koagulasyon.....	58
4.4.4. Fibrinolitik Sistem.....	59
4.5. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem.....	60
4.5.1. Serbest Radikaller	60
4.5.1.1. Oksidatif Stres	62
4.5.1.2. Lipid Peroksidasyonu.....	62
4.5.1.3. Malondialdehit	63
4.5.2. Antioksidan Sistem	64
4.5.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	65
4.5.2.2. Glutatyon (GSH).....	66
4.6. Siyalik Asit	66
4.6.1. Siyalik Asitin Fonksiyonları	67

5- GEREÇ ve YÖNTEMLER	69
5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	69
5.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	69
5.3. Kullanılan Deney Hayvanları ve Oluşturulan Gruplar	70
5.4. Deney Hayvanlarının Beslenmeleri	71
5.5. Deney Modellerinin Oluşturulması.....	73
5.6. Deney Hayvanlarından Kan Örneklerinin Alınması	73
5.7. Deney Hayvanlarından Doku Örneklerinin Hazırlanması	74
5.8. Kan ve Doku Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri	74
5.8.1. Elisa Yöntemi ile Serumda T3 Tayini.....	74
5.8.2. Elisa Yöntemi ile Serumda T4 Tayini.....	76
5.8.3. Elisa Yöntemi ile Serumda TSH Tayini.....	78
5.8.4. Serumda Total Kolesterol Tayini	79
5.8.5. Serumda Triglicerid Tayini	81
5.8.6. Serumda HDL Kolesterol Tayini	83
5.8.7. Serumda LDL Kolesterol Tayini.....	84
5.8.8. Elisa Yöntemi ile Serumda Ox-LDL Tayini	86
5.8.9. Elisa Yöntemi ile Serumda Doku Faktörü Tayini.....	88
5.8.10. Dokuda Doku Faktörü Aktivitesi Tayini	90
5.8.11. Dokuda Total Protein Tayini.....	91
5.8.12. Dokuda Glutasyon Tayini	94
5.8.13. Dokuda Lipid Peroksidasyon Tayini	95

5.8.14. Dokuda Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayini	97
5.8.15. Dokuda Total Siyalik Asit Tayini	99
6. BULGULAR.....	102
6.1. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının Oluşumu İle İlgili Bulgular ...	102
6.2. Hiperlipidemiye Ait Bulgular	104
6.3. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidiye Ait Bulgular	106
6.4. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarında Serum Ox-LDL Bulguları.. ..	108
6.5. Hiperlipidemide Serum Ox-LDL Bulguları	109
6.6. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi Gruplarında Serum Ox-LDL Bulguları	110
6.7. Hipotiroid ve Hipertiroidi Gruplarında Serum TF Bulguları	111
6.8. Hiperlipidemide Serum TF Bulguları	112
6.9. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi Gruplarında Serum TF Bulguları	113
6.10. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının Beyin Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	114
6.11. Hiperlipidemik Beyin Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	115
6.12. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi Gruplarının Beyin Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	116
6.13. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının Karaciğer Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	117
6.14. Hiperlipidemik Karaciğer Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	118

6.15. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Karaciğer Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları.....	119
6.16. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının Böbrek Dokusunda	
TF Aktivitesi Bulguları	120
6.17. Hiperlipidemik Böbrek Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları.....	121
6.18. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Böbrek Dokusunda TF Aktivitesi Bulguları	122
6.19. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Beyin Dokusundaki GSH Bulguları.....	123
6.20. Hiperlipidemik Beyin Dokusunda GSH Bulguları	124
6.21. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Grupların Beyin Dokusunda GSH Bulguları	125
6.22. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Karaciğer Dokusunda GSH Bulguları.....	126
6.23. Hiperlipidemik Karaciğer Dokusunda GSH Bulguları	127
6.24. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Karaciğer Dokusunda GSH Bulguları	128
6.25. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Böbrek Dokusunda GSH Bulguları.....	129
6.26. Hiperlipidemik Böbrek Dokusunda GSH Bulguları	130
6.27. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Grupların Böbrek Dokusunda GSH Bulguları	131

6.28. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Beyin Dokusunda LPO Bulguları	132
6.29. Hiperlipidemik Beyin Dokusunda LPO Bulguları	133
6.30. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Beyin Dokusunda LPO Bulguları	134
6.31. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Karaciğer Dokusunda LPO Bulguları	135
6.32. Hiperlipidemik Karaciğer Dokusunda LPO Bulguları	136
6.33. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Karaciğer Dokusunda LPO Bulguları	137
6.34. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Böbrek Dokusunda LPO Bulguları	138
6.35. Hiperlipidemik Böbrek Dokusunda LPO Bulguları	139
6.36. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Böbrek Dokusunda LPO Bulguları	140
6.37. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Beyin Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	141
6.38. Hiperlipidemik Beyin Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	142
6.39. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Beyin Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	143
6.40. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Karaciğer Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	144

6.41. Hiperlipidemik Karaciğer Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	145
6.42. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Grupların Karaciğer Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	146
6.43. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Böbrek Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	147
6.44. Hiperlipidemik Böbrek Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	148
6.45. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Böbrek Dokusunda SOD Aktivitesi Bulguları	149
6.46. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Serum Siyalik Asit Bulguları	150
6.47. Hiperlipidemide Serum Siyalik Asit Bulguları	151
6.48. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Serum Siyalik Asit Bulguları	152
6.49. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Beyin Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	153
6.50. Hiperlipidemik Beyin Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	154
6.51. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Beyin Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	155
6.52. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Karaciğer Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	156
6.53. Hiperlipidemik Karaciğer Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	157
6.54. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	

Gruplarının Karaciğer Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	158
6.55. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının	
Böbrek Dokusunda Siyalik Asit Bulguları.....	159
6.56. Hiperlipidemik Böbrek Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	160
6.57. Hiperlipidemik Hipotiroidi ve Hiperlipidemik Hipertiroidi	
Gruplarının Böbrek Dokusunda Siyalik Asit Bulguları	161
6.58. Serum parametreleri ve sonuçları.....	162
6.59. Doku parametreleri ve sonuçları.....	163
7- TARTIŞMA.....	164
7.1. Deney Gruplarında Lipid Göstergelerinin Tartışılması	164
7.2. Deney Gruplarında Ox-LDL ile İlgili Tartışma	168
7.3. Deney Gruplarında TF Miktarı ve Aktivitesiyle İlgili Tartışma..	171
7.4. Deney Gruplarında Oksidatif Stres ile İlgili Tartışma	174
7.5. Deney Gruplarında Siyalik Asit ile İlgili Tartışma	177
8- KAYNAKLAR	184
9- ETİK KURUL ONAYI	202
10- ÖZGEÇMİŞ	203

IV. KISALTMALAR

Apo B	Apolipoprotein B
AS	Ateroskleroz
ASMC	Arteriyel Düz Kas Hücreleri
AT III	Antitrombin III
BP	Baz Çifti
CFV	Dairesel Akım Değişimleri (Circular Flow Changes)
CVD	Kardiyo Vasküler Hastalıklar (Cardio Vascular Diseases)
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini (Cholesterol Ester Transfer Protein)
CRP	C- Reaktif Protein
CyA	Siklosporin A
DIT	Diiyodotirozin
ECM	Ekstra Sellüler Matriks (Extra Cellular Matrix)
EDRF	Endotelden Türeyen Reaktif Faktör (Endothelium Derived Reactive Factor)
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon (Follicle Stimulating Hormone)
GSH	Glutasyon
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
ICAM	Hücre İçi Adhezyon Molekülü (Intracellular Adhesion Molecules)
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
KAH	Koroner Arter Hastalıkları
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (Lecitin Cholesterol Acyl Transferase)
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LPO	Lipid Peroksidasyon
MAPK	Mitojenle Aktifleşmiş Protein Kinaz (Mitogen Activated protein Kinase)
MDA	Malondialdehit

MI	Miyokard İnfarktüsü
MIT	Monoiyodotirozin
NAD	Nikotinamid Adenin Dinukleotid
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksid Sentaz
Ox-LDL	Oksidlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PAR	Proteazla Aktifleşen Reseptörler
PDGF	Trombosit Bağımlı Büyüme Faktörü (Platelet Dependent Growth Factor)
PG	Proteoglikan
PGI ₂	Prostasiklin
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
SMC	Düz Kas Hücreleri (Smooth Muscle Cells)
SOD	Süper Oksid Dismutaz
ST4	Serbest T4
STİ	Serbest Tiroksin İndeksi
rT3	Reverse T3
T4	Tiroksin
T3	Triiodotironin
TG	Trigliserid
TF	Doku Faktörü (Tissue Factor)
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRH	Tirotropin Serbestleştirici Hormon (Thyrotropin Releasing Hormone)
TT4	Total T4
TXA ₂	Trombaksan A ₂
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein)
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü (Vascular Cell Adhesion Molecule)
VWF	Von Willebrand Faktör

V. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1.3.1. Tiroid hormonlarının sentezi ve kana salınması
- Şekil 4.1.3.2. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı ve çeşitli durumların T4'den T3 ve rT3 meydana getirişi
- Şekil 4.1.6.1. Tiroid hormonlarının lipoproteinlere etkisi
- Şekil 4.1.7.1. TSH-TRH ve geri beslenme ilişkisi
- Şekil 4.1.7.2. Tiroid hormonlarının çekirdek düzeyinde Na^+ K^+ ATPaz'a etkisi
- Şekil 4.1.7.3. TSH'ın yüksek ve düşük olduğu durumlarda T4 için izlenen yol haritası
- Şekil 4.2.1. Apolipoproteinlerin değişik lipoproteinlerdeki dağılımı
- Şekil 4.2.4.1. LDL'nin hücreye alınışı ve yıkımı
- Şekil 4.2.6. Lipoproteinin genel yapısı
- Şekil 4.3.5. TF'nin pıhtılaşma faktörleri ile etkileşimi ve TFPI tarafından bu etkilerin kontrol altında tutulması
- Şekil 4.3.9.1. Doku faktörünün aterosklerotik plak içinde görünüşü
- Şekil 4.3.9.2. Tavşan karotid arterlerinde TF ekspresyonu ve trombus oluşumu ve hirudinin trombus oluşumuna etkisi
- Şekil 4.4.1. Damar endotelinden salınan bazı moleküller
- Şekil 4.4.2. Hücreye dayalı hemostatik sistemde aktifleşen trombositlerin hasarlı bölgeye göçü
- Şekil 4.4.3. Koagülasyon ve kontrolü

- Şekil 4.5.1. Triplet oksijeni ardarda indirgeyen enerji transferiyle farklı ROS'nin oluşumu
- Şekil 4.5.1.2. Lipid peroksidasyonun temel reaksiyon zinciri
- Şekil 4.6. Siyalik asidin yapısı
- Şekil 6.1.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
- Şekil 6.1.2. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri
- Şekil 6.2.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum lipid değeri
- Şekil 6.2.2. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
- Şekil 6.3.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
- Şekil 6.3.2. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri
- Şekil 6.4.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri
- Şekil 6. 5.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değeri

- Şekil 6.6.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri
- Şekil 6.7.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri
- Şekil 6.8.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değeri
- Şekil 6.9.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak kanda TF değerleri
- Şekil 6.10.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.11.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri
- Şekil 6.12.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.13.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.14.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri

- Şekil 6.15.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.16.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.17.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri
- Şekil 6.18.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı böbrek dokusunda TF aktivitesi değerleri
- Şekil 6.19.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri
- Şekil 6.20.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değeri
- Şekil 6.21.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri.
- Şekil 6.22.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri
- Şekil 6.23.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri

- Şekil 6.24.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri
- Şekil 6.25.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri
- Şekil 6.26.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değeri
- Şekil 6.27.1 Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri
- Şekil 6.28.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.29.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değeri
- Şekil 6.30.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.31.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.32.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

- Şekil 6.33.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.34.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki LPO değerleri
- Şekil 6.35.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.36.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri
- Şekil 6.37.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.38.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değeri
- Şekil 6.39.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.40.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.41.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değeri

- Şekil 6.42.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.43.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.44.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değeri
- Şekil 6.45.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Şekil 6.46.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri
- Şekil 6.47.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri
- Şekil 6.48.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri
- Şekil 6.49.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri
- Şekil 6.50.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri
- Şekil 6.51.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi

gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak
beyin dokusunda SA değerleri

Şekil 6.52.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla
karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

Şekil 6.53.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı
olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

Şekil 6.54.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi
gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak
karaciğer dokusunda SA değerleri

Şekil 6.55.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla
karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

Şekil 6.56.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı
olarak böbrek dokusunda SA değerleri

Şekil 6.57.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi
gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak
böbrek dokusunda SA değerleri

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.3.1.	Bazı besinlerdeki iyot miktarı (100 gramda mikrogram)
Tablo 4.1.3.2.	Tavsiye edilen günlük ortalama iyot miktarı (mikrogram/gün)
Tablo 4.1.3.3.	Tiroid bağlayıcı proteinlerde değişime yol açan etkenler
Tablo 4.1.11.1.	Hipertiroidi nedenleri
Tablo 4.1.11.2.	Toksik diffüz guatrli hastalarda bulunan semptom ve bulgular
Tablo 4.2.	Majör lipoproteinlerin içerikleri
Tablo 4.2.1.	Apoproteinlerin sınıflandırılması ve bazı özellikleri
Tablo 4.3.2.	Çeşitli dokularda doku faktörü ekspresyonu
Tablo 4.3.9.	Bazı hücrelerde doku faktörü sentezini aktifleştiren ve inhibe eden moleküller
Tablo 4.4.1.	Normal ve fonksiyonları bozulmuş damar endotelinin özellikleri
Tablo 4.5.1.	Başlıca reaktif oksijen türleri
Tablo 4.5.2.	Organizma antioksidan sistemi
Tablo 5.4.1.	Laboratuvar şartlarında hazırlanan yemlerin içeriği
Tablo 5.4.2.	Deney gruplarının çalışmanın 0. ve 90. günündeki ağırlıkları.
Tablo 5.4.3.	Deney gruplarının hayvan başına günlük yem ve su sarfiyatları
Tablo 6.1.1.	Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
Tablo 6.1.2.	Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri

- Tablo 6.2.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum lipid değeri
- Tablo 6.2.2. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
- Tablo 6.3.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri
- Tablo 6.3.2. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri
- Tablo 6.4.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri
- Tablo 6.5.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değeri
- Tablo 6.6.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri
- Tablo 6.7.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri
- Tablo 6.8.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değeri
- Tablo 6.9.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi

gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak
kanda TF değerleri

Tablo 6.10.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile
karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

Tablo 6.11.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı
olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri

Tablo 6.12.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi
gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak
beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

Tablo 6.13.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile
karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

Tablo 6.14.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı
olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri

Tablo 6.15.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik
hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı
olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

Tablo 6.16.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile
karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değerleri

Tablo 6.17.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı
olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri

Tablo 6.18.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının
hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı böbrek dokusunda

TF aktivitesi değerleri

- Tablo 6.19.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri
- Tablo 6.20.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değeri
- Tablo 6.21.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri.
- Tablo 6.22.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri
- Tablo 6.23.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri
- Tablo 6.24.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri
- Tablo 6.25.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri
- Tablo 6.26.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değeri
- Tablo 6.27.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri

- Tablo 6.28.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.29.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değeri
- Tablo 6.30.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.31.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.32.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.33.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.34.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki LPO değerleri
- Tablo 6.35.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.36.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri
- Tablo 6.37.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki

SOD aktivitesi değerleri

- Tablo 6.38.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değeri
- Tablo 6.39.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Tablo 6.40.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Tablo 6.41.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değeri
- Tablo 6.42.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Tablo 6.43.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Tablo 6.44.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değeri
- Tablo 6.45.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri
- Tablo 6.46.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

- Tablo 6.47.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri
- Tablo 6.48.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri
- Tablo 6.49.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.50.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.51.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.52.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.53.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.54.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.55.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri
- Tablo 6.56.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı

olarak böbrek dokusunda SA değerleri

Tablo 6.57.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

Tablo 6.58. Serum parametreleri ve sonuçları

Tablo 6.59. Doku parametreleri ve sonuçları

1. ÖZET

Deneysel Hiper ve Hipotiroidi Oluşturulmuş Hiperlipidemik Sıçanların LDL Oksidasyonu ve Trombosa Eğilimlerinin İncelenmesi

Bu çalışmada hiperlipidemi oluşumunun ve tiroid disfonksiyonunun ayrı ayrı ve birlikte trombus oluşumuna ve oksidasyona etkileri incelendi.

Çalışmada 60 tane dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, her grupta 10 adet olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. 1. Kontrol grubu, 2. Hipotiroidi grubu, 3. Hipertiroidi grubu, 4. Hiperlipidemi grubu, 5. Hiperlipidemik hipotiroidi grubu, 6. Hiperlipidemik hipertiroidi grubu. Deneklerin yemlerine 3 ay süre ile metimazol (75 mg /100g yem) ilavesiyle hipotiroidi, L-tiroksin (0.4 mg/100 g yem) ilavesiyle hipertiroidi, % 1.63 gram kolesterol, % 0.41 gram kolik asit, % 16.3 gram ayçiçeği yağı ilave edilerek hiperlipidemik modeller oluşturuldu. Çalışmanın sonunda kurban edilen hayvanlardan alınan kan ve doku örneklerinde T3, T4 TSH, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, ox-LDL, TF, total protein, LPO, GSH, siyalik asit düzeyleri, SOD ve TF aktivitesi tayin edildi.

Kanda ox-LDL değerleri tüm deney gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı artış göstermiştir. TF düzeyleri hiperlipidemik hipertiroidide değişmezken, diğer gruplarda artış gözlenmiştir. Beyin, karaciğer ve böbrek dokularında TF aktivitesi, gruplara göre değişen sonuçlar vermiştir. Beyin, karaciğer ve böbrek dokularında lipid peroksidasyonu gruplara göre genelde artarken, GSH düzeyleri ve SOD aktivitesi doku ve grup farklılığına göre değişen sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmanın bulguları gerek tiroid disfonksiyonuna, gerekse lipid oksidasyonuna ve trombosa eğilim yönünden literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, hipertiroidi, hiperlipidemi, oksidatif stres, trombus

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından SAG-C-DRP-060510-0122 No'lu proje ile desteklenmiştir.

2. SUMMARY

Investigation of LDL Oxidation and Tendency to Thrombosis in Hyperlipidemic Rats with Experimental Hyper-and Hypothyroidism

In this study, effects of hyperlipidemia and thyroid dysfunction on development of thrombus plaques and oxidation was investigated.

60 Wistar Albino rats were divided in 6 groups equally. 1. Control group, 2. Hypothyroid group, 3. Hyperthyroid group, 4. Hyperlipidemia group, 5. Hyperlipidemic hypothyroid group, 6 Hyperlipidemic hyperthyroid group. Methimazole was added to diet of hypothyroid group, L-thyroxine was added to the diet of hyperthyroid group, cholesterol, cholic acid and sunflower oil were added to diet of hyperlipidemia group for 3 months in order to obtain experimental hypothyroid, hyperthyroid and hyperlipidemia groups. At the end of the study, all animals were sacrificed. The blood and tissue samples were taken from animals, T3, T4, TSH, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, ox-LDL, TF, total protein, LPO, GSH, sialic acid levels, SOD and TF activity were determined.

Blood ox-LDL levels were markedly increased in all experimental groups in comparison to the control group. TF levels did not change in hyperlipidemic hyperthyroid group, on contrary it was increased in all the other groups. TF activity in the brain, liver and kidney tissues had varying results for each group. Lipid peroxidation was generally increased in brain, liver and kidney tissues according to groups, while GSH levels and SOD activity had varying results depending on tissue and group differences.

In conclusion, the findings of this study will contribute to the literature on both thyroid dysfunction and lipid oxidation and tendency to thrombosis

Key words: Hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperlipidemia, oxidative stress, thrombosis

This study was supported by Marmara University Scientific Research Projects Commission by the project no: SAG-C-DRP-060510-0122.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinden salgılanan tiroksin (T4) ve triiyototironin (T3) hormonları lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması, kalbin çalışması, vücut ısısı, merkezi sinir sistemi, büyüme ve gelişme gibi birçok olayın düzenlenmesi için gereklidir (1,2,3). Tiroid hormonlarının az salgılanmasında ortaya çıkan lipid metabolizmasındaki bozukluk ve çok salgılanmasında ortaya çıkan oksidatif stres aterosklerozun gelişimindeki sebeplerden biridir (4,5,6,7).

Multifaktöryel bir hastalık olan aterosklerozun belirlenmiş risk faktörlerinin başında; dislipidemi ve hemostatik sistemin trombusa meyil yönünde artış gösterdiği uzun yıllardan beri kabul gören bilgiler arasındadır (8).

Çok hızlı gelişen teknolojiye rağmen kardiyovasküler hastalıklar günümüzün en sık rastlanan ölüm nedenidir. Bu nedenle araştırmacılar konu ile ilgili diğer risk faktörleri üzerinde durulması gerektiğini düşünmektedir. LDL kolesterolun artışı aterosklerozun gelişiminde önemli bir faktördür (9-14). Tiroid hormonları, plazma lipoproteinlerinin transportunda ve LDL reseptör aktivitesinin stimülasyonunda etkilidir (15-21).

Yapılan çalışmalar hipotiroidli hastaların plazmalarında kolesterol ve LDL 'nin biriktiğini göstermiştir (22,23,24). Ayrıca tiroid hormonları lipoprotein lipaz enzim sistemini ve TG yüklü lipoproteinlerin transportunu da önemli derecede etkiler. TG ve fosfolipidleri hidrolize eden hepatik lipazın şiddetli tiroid yetersizliğinde azaldığı ve L tiroksin tedavisinden sonra arttığı gösterilmiştir (25,26).

Çeşitli klinik çalışmalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile tiroid disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (27,28). Hipotiroidide genellikle LDL kolesterolün (LDL-C) arttığı, ayrıca ateroskleroz riskini arttırıcı etken olan LDL-C oksidasyonunun görüldüğü, hipertroidide okside LDL'nin (ox-LDL) özellikle arttığı bildirilmiştir (29). Günümüzde LDL'nin serbest radikaller tarafından oksidasyonu, ateroskleroza başlatan başlıca sebep olarak kabul edilmektedir (30,31,32). Hipotiroidi durumlarında total ve LDL kolesterolün yüksek olması hipotiroidinin ateroskleroz için risk olduğunu düşündürmektedir (33,34,35). Hipotiroidide kolesterol düzeylerinin artmasının nedenleri; absorpsiyon ve sentezinin

artışı, hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması, LDL reseptöründeki defektlere bağlı olarak LDL katabolizmasının bozulması olarak belirlenmiştir (36,37,38).

1878 yılında Greenfield 58 yaşında bir kadında yapılan otopside miksödeme bağlı yaygın ateroskleroz bulguları olduğunu bildirmiştir. Büyük damarlarda ateromatous görünüm, bütün arterlerde kalınlaşma, deride ödem, perikardda efüzyon bu olgunun bulguları arasında idi (39). 1883 yılında Kocher (40), aterosklerozda hipotiroidizm hipotezini ortaya atmış ve o günden günümüze kadar yapılan çalışmalar bu hipotezin doğruluğunu ortaya koymuştur (39, 40). Koroner arter aterosklerozu hipotiroidili olgularda olmayanlara göre 2 kat daha fazladır. Bu nedenle uygun tiroid replasman tedavisinin aterosklerotik ilerlemeleri önleyeceği bildirilmektedir (41,42). Aterosklerozun başlamasında anahtar rol oynayan endotel disfonksiyonu hipotiroidili olgularda mevcuttur (43,44).

In vitro çalışmalarda T4'ün LDL oksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. LDL'deki Apo B T4 bağlama yeri içerir, bu nedenle T4 eksikliğinde bu bağlanma olamadığı için LDL'nin oksidasyona duyarlılığı artmıştır diye düşünülmektedir (45-50).

Diğer taraftan günümüzde hayati organları tehdit eden arteriyel tromboembolizmin başlıca sorumlusu olarak kabul edilen koagulasyon inflamasyon olaylarında, ekstresek ve intrasek koagulasyon mekanizmasının tetikleyicisi durumunda olan doku faktörü önemli bir yer tutar (51-54).

Doku faktörü ile ilgili çalışmalar 1800'lü yıllarda başlamış günümüzde ise, bu membran proteinin pek çok metabolik faaliyet içinde olduğu vurgulanmıştır (55-58).

Ateroskleroz ve kalp damar hastalıklarının patogenezinde lipidler gibi hiperkoagulasyon da önemli bir risk faktörüdür. Histokimyasal boyalarla aterom plaklarında doku faktörünün arttığı da günümüzün bulguları arasındadır (59,60). Aterom plaklarında proinflamatuvar sitokinlerin varlığı, gözleri ateroskleroz ve inflamasyon konularına çevirmiştir. Bu noktadan bakıldığında doku faktörü acaba bir proinflamatuvar ajan mı? sorusu gündeme gelmiş ve araştırmacılar doku faktörünün proinflamatuvar sitokinlerle ilişkisini incelemeye başlamışlardır (57,61). Kanın içinde

dolandığı endotel hücreleri koagulasyon ve inflamasyon arasında ortak bir noktadır. İnflamasyon esnasında hasar görmüş endotel, hem koagulasyonla hem de inflamasyonla ilgili proteinleri harekete geçirir Burada doku faktörü hem arteriyal tromboemlism oluşumunda, hem de sinyal iletim sisteminde, hem de proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu için endotel hasarında etkin olduğu düşünülebilir. Bu noktadan bakıldığında, kandaki kolesterolun oksidasyonuna ve oksidlenmiş kolesterolun de bozulmuş endotelden kolayca endotelin altına kaçar ve aterosklerotik plağın oluşumu hızlanır düşüncesi günümüzün üzerinde durulan konuları arasındadır.

Deneyisel tiroide doku faktörünün arttığı bildirilmiştir (62). Ayrıca çeşitli çalışmalar tiroid disfonksiyonunda hemostatik parametrelerin olumsuz yönde değiştiğini, bunun da vasküler trombotik hastalıklara neden olacağı bildirilmiştir (63-66).

Tiroid disfonksiyonu ve dislipidemi ilişkisi nedeniyle bu olgularda lipid peroksidasyonunun da etkilendiği düşünülmekte ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (67-72).

Bir akut faz reaktanı olarak da bilinen siyalik asit (SA) oksidatif hasarda artmaktadır. Oksidatif strese siyalik asitin protein ve lipoproteinlerden koparak (desiyalilasyon) kana geçtiği ve kanda arttığı bildirilmiştir (73-80).

Biz bu bilgilerden hareketle, deneyisel hiperlipidemik yaptığımız hipotiroidi ve hipertiroidili sıçanlarda LDL oksidasyonunun ve doku faktörünün kanda ne gibi değişim göstereceğini, doku faktörü aktivitesinin çeşitli dokularda hipotiroidili ve hipertiroidili hiperlipidemik ve kontrol gruplarında nasıl etkileneceğini, antioksidan değerlerin bu durumlardan nasıl etkileneceğini, lipid metabolizmasında önemli olduğu ileri sürülen siyalik asit değerlerinin kan ve dokularda nasıl değişeceğini incelemek ve literatür bulguları ile irdeleyerek bu konularda literatüre katkı yapmak istedik.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tiroid Hormonları

4.1.1. Genel Bilgi

Tiroid bezlerinden salgılanan, tiroksin (T4) ve triiodotrionin (T3) tirozinden türeyen ve metabolizmayı regüle eden hormonlardır. Tiroid hormonları hem gelişmiş hem de ilkel canlılarda yaşamsal önemi olan sinyal molekülleridir. Tiroid hormonlarının tarihsel gelişimine ait bilgiler çok eskilere dayanır. Ancak klinikte yararlı olacak bilimsel anlamda tanımlamalar ve gelişmeler 1891 yılında George Murray'ın miksödemli hastaları koyun tiroid ekstresi vererek tedavi etmesinden sonra başlamıştır (81).

Tiroid hormonları büyüme ve gelişme için önemlidir. Karbohidrat, lipid ve proteinlerin dönüşümünü ve oksijen tüketim hızını arttırmırlar. Konjenital tiroid eksikliğinde, cücelikle seyreden, kretinizm denen tablo ortaya çıkar. Tiroid bezleri farenks tabanından kaynaklanmasına rağmen boyunda lokalize olmuştur. Trakeanın önünde ve lateralinde kalkana benzer yapı gösterir (82).

Vücuttaki en büyük bez olan tiroid bezlerinin büyüklüğü tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önem taşır. Sağ ve sol loplardan oluşan tiroid bezlerinin ağırlığı erişkinlerde 15-20 gram arasındadır. Tiroid bezlerinde temel işlev birimi tiroid folikülüdür. Foliküler kolloid bir yapıyı çevrelerler. T3 ve T4 kana geçmeden önce kolloid yapıda depolanırlar. Foliküller arasında bağ dokusu bulunur. Bu bağ dokusu içinde kalsitonin sentezleyen C hücreleri dağılmış durumdadır. Tiroid folikülü bazal membran tarafından çevrilmiş küresel bir hücreler boşluğudur. Bu boşluk kolloidal bir yapıdır ve bu yapıda en bol bulunan protein tiroglobulindir. Burası tiroglobulin deposu gibidir. Folikül hücreleri istirahatte iken kübik halde, aktif halde iken silindirik durumdadır. Tiroid bezlerinin kan akımı çok yüksektir. Bu akım dakikada 5 ml civarındadır. Çünkü foliküllerin etrafı yoğun kapiler damarlarla çevrilidir. Tiroid bezlerinin aktif olduğu durumlarda kan akımının arttığı stetoskop ile duyulabilir (1,2,81,82).

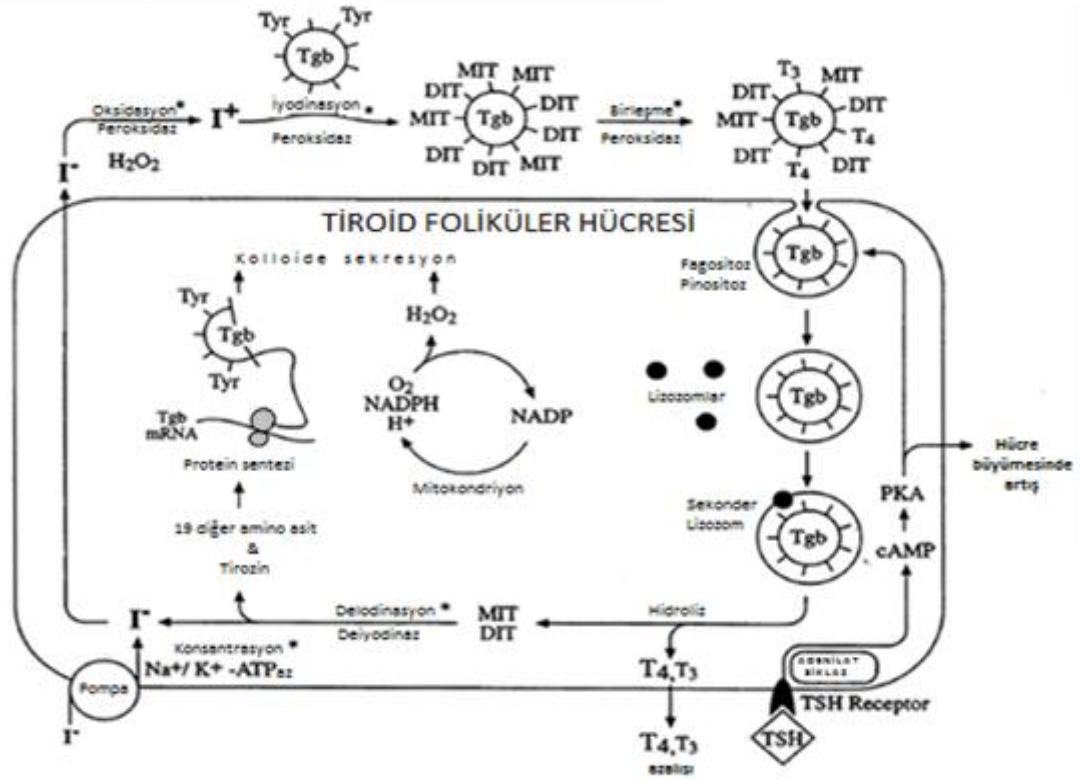
4.1.2. Tiroglobulin

Tiroid hormonlarının öncüsü olan tiroglobulin 5496 amino içiren bir glikoproteindir. % 1 oranında iyot içerir. İki polipeptid zincirinden oluşan tiroglobulinin 140 tane tirozil ucu vardır. Bunlar iyotlanarak tiroid hormonunu oluştururlar. Tiroglobulin golgi aygıtına taşınırken glikozilasyona uğrar ve orada ekzositoz vezikülleri ile birleşir. Bazal membrana geçer ve folikül lümenine girer. Daha sonra hücrenin tepesindeki kolloidde iyotlanır ve lümen içindeki koloidal yapıya salınır. Tiroid folikülündeki kolloid yapıda bulunan tiroglobulin 100 günlük normal tiroid salgısı için yeterlidir (83,84).

4.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve İyot

Tiroid bezlerinde aynı zamanda iyotu depo eden foliküler hücreler T3 ve T4'ü sentez ederler. Tiroid bezi tarafından sentezlenen başlıca hormon T4'dür. Fakat biyolojik aktivitenin çoğundan sorumlu olan T3'dür. T3 çoğunlukla periferik dokularda T4'den sentez edilir. Tiroid hormonlarının sentezi için foliküler hücreler içinde iyotun konsantre edilmesi gerekir. Daha sonra iyot peroksidaz sistemi ile oksidlendikten sonra tirozine bağlanarak tiroglobulin içinde monoiyototirozin (MIT) ve diiyototirozin (DIT) oluşur. Sentez tiroglobulin içinde yapılır. Enzimlerle hidroliz olan tiroid hormonları serbestleşerek kana geçerler. Hidroliz olamayan tiroglobulin molekülleri lenfatik sistem içine direne olur ve buradan kana sızar (85).

Tiroglobulin molekülü içerisinde ve tiroid hücresinin kolloid yüzünde iki DIT birleşerek T4, bir DIT ile bir MIT birleşerek, T3 oluşur. T3 hormonunun meydana gelişi % 20 oranında da T4 yani tiroksinin deiyotinasyonu ile olur. Tiroksin dekarboksilasyon ve deiyotinasyon reaksiyonları ile T3'e dönüşür. T3 etkiel olarak T4'e göre 3-4 kat daha fazladır. Tiroid hormonlarının etkin şekli olan T3 ve T4 oluşturmak için yapılan iyotinasyon yani MIT ve DIT'lerin oluşumu Şekil 4.1.3.1.'de görülmektedir



Şekil 4.1.3.1. Tiroid hormonlarının sentezi ve kana salınması (82).

Şekilde görüldüğü gibi, folikülün yüzeyinde lümene doğru beliren mikrovilüsler tiroglobulin endositozunu sağlar. Tiroglobulin hücre sınırında kolloid bir veziküle alınır ve tiroid hücresine girer. Lizozomlar vezikül ile birleşerek tiroglobulin hidrolizi yapar. Tiroglobulini parçalayan lizozim enzimleridir. Bu parçalanma sonunda T₄ ve T₃ dolaşıma geçer.

Tiroid hormonlarının sentezi için kullanılan iyot, ekstraselüler sıvının inorganik iyotundan sağlanır. Bu sıvıdaki iyotun en önemli kaynağı besinlerdeki iyottur. Ayrıca; tiroid hormonlarından dolaşıma sızan iyot ve çevre dokularda tiroid hormonlarının iyotsuzlaştırılması ile açığa çıkan iyot da ekstraselüler sıvıya sızan iyotların kaynağıdır (82, 84, 85).

Organik ve inorganik formlarda besinlerle alınan iyot, gastrointestinal yolla hızlı ve etkin bir şekilde emilir çok az kısmı barsaklardan dışkı ile dışarıya atılır. Besinlerle alınan günlük iyot miktarını saptamak oldukça güçtür. Tablo 4.1.3.1.'de bazı besinlerdeki iyot miktarı görülmektedir (86).

Tablo 4.1.3.1. Bazı besinlerdeki iyot miktarı (100 gram/mikrogram) (86).

İyotlanmış tuz	3000
Deniz ürünleri	66
Sebzeler	32
Et	26
Yumurta	26
Süt ürünleri	13
Ekmek ve tahıllar	10
Meyveler	4

Aynı bölgede bile iyot alımı, bireyden bireye, hatta aynı bireyde bile zaman zaman farklılıklar gösterebildiği bildirilmiştir. Ülkeler arasında da besinlerle alınan diyet farklılık gösterebilmektedir. Batı Avrupa ülkelerinde iyot alımı ABD'ye göre çok daha az olmasına rağmen, diyetteki tiroid eksikliğine bağlı bir durum söz konusu değildir. Ülkemizdeki çalışmaların sonucuna göre tam emilmek kaydıyla günde 100-150 mikrogram tiroid alınması gerekli olduğu ortaya konulmuştur. Avustralya'da tavsiye edilen ortalama iyot miktarı aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 4.1.3.2. Tavsiye edilen günlük ortalama iyot miktarı (mikrogram/gün) (86).

Yeni doğan	50-60
Çocuklar	10-150
Yetişkin erkek	150
Yetişkin kadın	120
Hamileler	150
Laktasyon	200

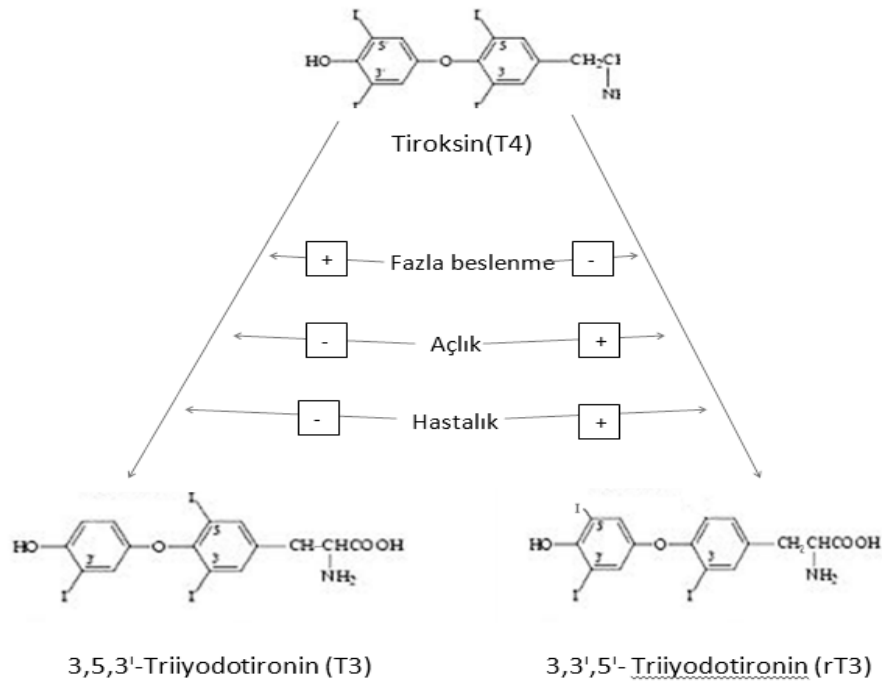
Ekstraselüler sıvıda bulunan iyodürler tiroid bezleri tarafından enerji gerektiren bir düzenle ve Na-K ATP'ye bağımlı olarak hücre bazal membranını geçerek folikül hücrelerine taşınırlar. Bu şekilde taşınan iyot miktarı plazmadaki iyotun 30-40 katı kadar yüksek bir miktardır. Hipertiroidinin tedavisinde iyot alınmasını inhibe eden ya

da alınanların boşalmasını sağlayan kimyasal ajanlar kullanılır. Potasyum perklorat ve potasyum tiyosiyanat bunlar arasındadır.

Folikül hücresindeki iyodürler hücre apeksinin kolloid sınırında peroksidaz enzimi aracılığı ile oksidlenirler ve aktif olan elementer iyota dönüşürler. Bu iyotlar tiroglobulinin ucunda bulunan tirozin amino asit kalıntılarına bağlanarak iyotlu tirozil birimlerini meydana getirir. Bu bağlanma TSH tarafından ayarlanır. Bu iyotlu gruplar bir adet iyotlu ise MİT, iki adet iyotlu ise DİT meydana gelir. Tiroid hormonlarının yapımında kullanılan iyotun fazlası böbrek yolu ile idrara atılır. İdrarla atılan iyot vücuda giren iyotun yeterli olup olmadığı konusunda önemli bilgi verir (81).

Tiroid hormonlarının biyolojik etkinliği iyot atomunun yerleşimine bağlıdır. T4'ün dış halkasındaki iyotun, deiyodinasyonu ile en aktif tiroid hormonu olan 3,5,3' triiyodotironin (T3) olduğu halde, T4'ün iç halkasındaki iyotun deiyodinasyonu ile biyolojik olarak etkisiz olan 3,3,5' triiyodotironin (reverse T3, rT3) meydana gelir (87).

Normal koşullarda tiroid bezinin yaptığı hormonların çoğu T4'dür. T3 ise daha az oranda sentezlenir. Plazmadaki T3'ün büyük kısmı tiroid dışı dokularda 5' deiyodinaz ile oluşur. Bu enzim yaygın olarak bulunur ve T4'ün dış halkasından bir iyotun uzaklaştırılmasını katalizler. Aşırı beslenme T4'ün T3'e çevrilmesini uyarır. Pek çok dokuda aynı zamanda 5 deiyodinaz enzimi de bulunur ve bu enzim iç halkadan bir iyotu uzaklaştırarak ters T3 denilen (rT3) inaktif bileşiğin oluşumuna yol açar. rT3 oluşumunun açlık veya sistemik hastalık sırasında bazal metabolizma hızını düşürmeye yönelik adaptif bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Aşağıdaki şekilde (4.1.3.2) iyotlanmış tironin olan tiroid hormonlarının yapısı ve T4'den çeşitli durumlarda T3 ve rT3 meydana gelmesi görülmektedir (82, 87, 88).



Şekil 4.1.3.2. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı ve çeşitli durumların T4'den T3 ve rT3 meydana getirişi. (87).

Tiroid hormonlarının deiyodinasyonu ile ilgili 3 tip deiyodinaz enzimi bildirilmiştir. Tip I 5' deiyodinaz: Tirotoksikozda yükselip hipotiroidide azalan bu enzimin görevi plazmaya T3 hormonunu sağlamaktır. En çok karaciğer, böbrek, tiroid ve kaslarda bulunur. Plasenta, hipofiz tümörleri, beyaz yağ dokusu ve fibroblast kültürlerinde de bu enzime rastlanmıştır. Bu enzimin çeşitli kimyasal ajanlar tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (1). Tip II 5' deiyodinaz: Hipofiz, beyin ve esmer yağ dokusunda kullanılan T3'ü oluşturur. Tip III 5' deiyodinaz: Bazı organlarda deiyodinaz etkinliği göstererek onları aşırı T3 birikiminden korur.

İyotınasyonda en önemli enzim tiroid peroksidazdır. TSH uyarısı ile sentezlenen glikoprotein yapıda olan bu enzim hem iyotun oksidasyonunda hem de tirozine bağlanmasında yani tiroid hormonlarının yapımında görev yapar (87).

İyot yetersizliği, iyotun tiroid bezine taşınmasını etkiler. İyot 131 uptake'i yükselir. MİT/DİT oranı yükselir. T3 sentezi artar, T4 sentezi azalır, ileri yetersizlikte TSH da artar. Erişkinde tiroid hiperplazisi yeni doğanda kretinizm gelişir. İyodürün yüksek dozlarda verilmesinde hormon yapımı artar. Ancak hormon artışının belli bir

düzeyinden sonra tiroid bezlerinden hormon salınımı yavaşlar ve hormon yapımı azalır. Bazı olgularda bunların sonucu olarak guatr gelişir. Ayrıca, TSH ve TSH-R antikorlarının reseptörlerine bağlanması önlenir. Yüksek doz iyodürlere bağlı olarak gelişen zararlı etkiler vardır. İyot Basedow'u bunlardan biridir. Bu tür hipertiroidi latent Graves hastalığı, multinodüler guatr, bazen de toksik nodüler guatr gelişir. Lityum iyot etkisine benzer bir mekanizma ile TSH etkisini baskılayarak tiroid salgısını engeller. TSH ve iyot tiroid bezinin fizyolojik ayarlanmasında anahtar rolü oynar. Fakat katekolaminler, asetilkolin ve bazı nörotransmitterlerin burada önemli etkileri vardır (82,84,85).

4.1.4. Kanda ve Hücrelerde Tiroid Hormonları

Kandaki T4 miktarı T3'den daha fazladır. T3'ün metabolik aktivitesi ise T4'den daha fazladır. Dolaşımdaki T3 ve T4 proteinlere bağlı olarak dolaşır. Tiroid hormonlarının % 70'i tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'e bağlı dolandır. % 10-15 oranında tiroid hormonu da transferin veya prealbumine bağlı olarak dolandır. Bu bağlanma ile tiroid hormonları hem dokulara kolayca ulaşırlar, hem de böbrekten geçmekte zorlanırlar. Böylece kanda kalmaları sağlanmış olur. T3 ve T4'ün % 1'den az kısmı dolaşımda serbest olarak bulunur. Hücre içinde aktivite gösteren serbest olan tiroid hormonlarıdır.

T3 ve T4 lipofilik moleküller oldukları için hedef hücre membranlarından kolayca geçerler. Fakat buna rağmen çok sayıda enerji gerektiren aktif transportla taşınan tiroid hormonu taşıyıcılarının varlığı bildirilmiştir. Hücre içi ve hücreler arası sıvıda tiroid hormonlarının miktarı kandaki miktarından fazla olması gerektiği için taşıyıcı sistemler garantiye alınmıştır. Hücre çekirdeğinde tiroid hormonları için nükleer reseptörler vardır.

Serbest T3 miktarı düşük albumin düzeylerinde etkilenmez. Belirgin hipertiroidisi bulunan olguların çoğunda hem T3 ve T4 yüksek bulunur. Bazen tirotoksik hastalarda T4 düzeyleri normal bulunurken, T3 düzeyleri yüksek olabilmektedir. Buna T3 toksikozu denir. Hipotiroidizm tanısında T3 değerleri tanıda önemli değildir. Kandaki T3'ün normal sınırları 3-9 pmol/L, T4'ünkü ise 12-28 pmol/L'dir. Yeni doğanlarda bu

değerler daha yüksek olabilir. Kanda bulunan total T4 konsantrasyonu genellikle ötiroid hastalarla tiroid fonksiyonları anormal olan olguların ayırımını sağlar. Bununla birlikte ölçülen T4 ile tiroidin durumu arasında bir uyumsuzluk olabilir. Bu durum genellikle bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarındaki değişimlerdir. Hipoalbuminemi, karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği gibi tiroid dışı hastalığı olanlarda serbest T4 düşük olabilir (81, 82, 84).

Şekil 4.1.3.2.'de görüldüğü gibi çeşitli etkenler total tiroid hormonlarını etkiler fakat kandaki serbest tiroid hormon düzeylerini etkilemez. Bu nedenle total ve serbest tiroid hormonlarının ölçülmesi ayrı ayrı önem taşır. Özellikle de serbest tiroid hormonlarının ölçülmesi istenir. Zaman zaman klinik değerlendirmelerde dikkate alınan bir ölçüt de serbest tiroksin indeksinin (STİ) hesaplanmasıdır. Testin prensibi şöyledir: T4 tarafından doldurulan TBG bağlama bölgelerinin sayısı, var olan serbest T4 miktarı ile orantılıdır. Bu değer TBG'ye bağlı olarak T4'de görülen değişiklikleri gösterir. Bununla beraber yanıltıcı sonuçlar verdiği de bilinmektedir (82, 87).

Tiroid hormonlarına ait hücre reseptörleri hedef hücrenin çekirdeğinde bulunur. T3 bu reseptörlere bağlanınca hücre metabolizmasını düzenleyen proteinlerin sentezi için mRNA transkripsiyonu başlar (87).

4.1.5. Tiroid Hormonlarının Atılması

Hedef hücreye giren T3 ve T3'e dönüşen T4 hücre içinde görevini yaptıktan sonra deiyodinasyon ile iyotunu kaybederek şu yolları takip eder: T4'ün % 80'i deiyodinasyona uğrayarak, % 35'i T3'e, % 45' rT3'e dönüşerek ve kalan kısmı da T2 ve T1'e dönüşerek deiyodine olur. Daha sonra karaciğerde deaminasyon ve dekarboksilasyona uğrar ve safra yolu ile atılır. Çünkü proteine bağlı tiroid hormonlarının böbrekten atılması olası değildir (81, 84, 87).

4.1.6. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri hipo ve hipertiroidide görülen klinik belirtilerle sınırlı değildir. Tiroid hormonları hemen hemen vücuttaki tüm metabolik faaliyetleri etkiler. Bazal metabolizma hızı, protein sentezi, kemik büyümesi, büyüme hormonları arasında sinerji, zihinsel olgunlaşma, adrenalin gibi katekolaminlerin dengelenmesi, hücrelerin gelişmesi ve farklılaşması, protein, yağ ve karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesi, vitaminlerin kullanılması, vücut ısısının ayarlanması, fetüsün gelişimin sağlanması tiroid hormonlarının fonksiyonları arasındadır. Tiroid hormonları bu etkilerin çoğunu transkripsiyonal ya da translasyonal düzeyde yapar. Fetüsün gelişimini sağlar. Aşağıda bu etkilerine kısaca değinilmiştir (87, 88, 89).

4.1.6.1. Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizmasına Etkileri (88,89)

Tiroid hormonunun fazla salınması durumunda lipid depoları azalır ve kandaki lipid düzeyi düşer. Adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyarak ve dokuları katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon gibi diğer lipolitik maddelere karşı duyarlı hale getirerek yağ dokusunda lipolizi arttırır. Lipoliz sonucunda meydana gelen serbest yağ asitlerinin kanda derişimi artar ve oksidasyonu hızlanır. Tiroid hormonu, kolesterolün dışkı ile atılmasını ve safra asitlerine dönüşmesini artırarak plazmadaki kolesterol derişimini düşürür.

Ayrıca hücrelerin apoprotein reseptörlerinin yapımını artırarak, kolesterol taşıyan LDL'nin hücrelere girişini ve yıkımını da hızlandırır.

azalır. Hipertiroidili hastalarda insüline duyarlılık genellikle azalır, hipotiroidizmde ise duyarlılık artar.

Tiroid Hormonlarının Protein Metabolizmasına Etkileri: Tiroid hormonları protein sentezini ve sentezde görevli enzimlerin sentezini artırır; bunlar da diğer metabolik olayları hızlandırırlar. Tiroid hormonlarının protein metabolizmasına etkisi, hormon verilen hayvanın yada bireyin metabolik durumuna ve hormon dozuna göre değişir. mRNA, tRNA ve rRNA sentezini artırarak, azot dengesi üzerinde pozitif etki gösterir. Bu etki ile büyüme hormonu uyarılarak sentezi arttırılır.

Kardiyolojik Etkileri: Tiroid hormonları kalbin çalışması ile ilgili birçok metabolik olayı modüle etmektedir. Bu hormonların miyosite özgü genlerin üzerinde önemli etkisi vardır. Tiroid hormonlarından özellikle T3 vazodilatör gibi davranmakta, eksikliğinde düz kasların tonusu artmaktadır. Diğer yandan T3 doğrudan miyokardı etkileyerek taşikardiye ve kontraktilite artışına neden olmaktadır.

Vücut Isısının Ayarlanması: Tiroid hormonları ve katekolaminler kahverengi yağ dokusunu uyararak ısı oluşumuna neden olurlar. Bu noktada özellikle etkili olan T3, büyük dolaşımdaki T4'ün deiyodizasyonu ile yerel olarak oluşturulur. Termogenin transkripsiyonu ve deiyodinaz enziminin aktivasyonu T4'ün bu metabolik yolda etkinliği ile olur. Bu etki kahverengi yağ dokusunun bol olduğu yeni doğanlarda çok önemlidir. Erişkinlerdeki ısı oluşumunun düzenlenmesinde de aynı hormonlar etkilidir.

Merkezi Sinir Sistemindeki Etkileri: T4 beyin hücrelerinde deiyodizasyonla T3'e dönüştürülerek sinaptogenez ve miyelinizasyon reaksiyonlarında işlevlerini sürdürür. Tiroid hormonu beyindeki bazı gelişimsel olayların hızını ayarlar ve gelişme zamanlarını kontrol altında tutar. Beyindeki gelişme olaylarını tirotoksikoz hızlandırır, hipotiroidi yavaşlatır. Patolojik olan her iki durum, fizyolojik şartlarda normal gelişim gösterir.

Fetüs Gelişiminde Etkileri: Tiroid hormonları fetüsün gelişiminde de büyük önem taşır. Çünkü fetüsün tiroid bezi 12. haftadan sonra hormon yapmaya başladığı için, o döneme kadar olan fetüs gelişimi annenin tiroid hormonları tarafından sağlanır. Özellikle o dönemlerdeki beyin gelişimi büyük önem taşır. TSH da 12. haftadan sonra fetüsün hipofizinde saptanabilir düzeye gelir. Bu nedenle gebelerde hipotiroidi tedavisinin önemi büyüktür.

4.1.7. TSH ve TRH'nın Tiroid Hormonlarına Etkisi (84, 85, 87)

Pek çok hormon küçük yağda çözünen ve plazmadaki spesifik bağlayıcı proteinlerinden ayrıldıktan sonra hücre zarından geçerek hücre içindeki reseptörlerini aktiveleştirebilen moleküllerdir. Çoğu zaman bu hormonların reseptörleri, hormonun bağlanmasıyla aktive olan transkripsiyon faktörleridir. Tiroid hormonları bu mekanizma ile etki gösterir. Tiroid hormonlarına ait hücre reseptörleri hedef hücrenin çekirdeğinde bulunur. T3 bu reseptörlere bağlanınca hücre metabolizmasını düzenleyen proteinlerin sentezi için mRNA transkripsiyonu başlar.

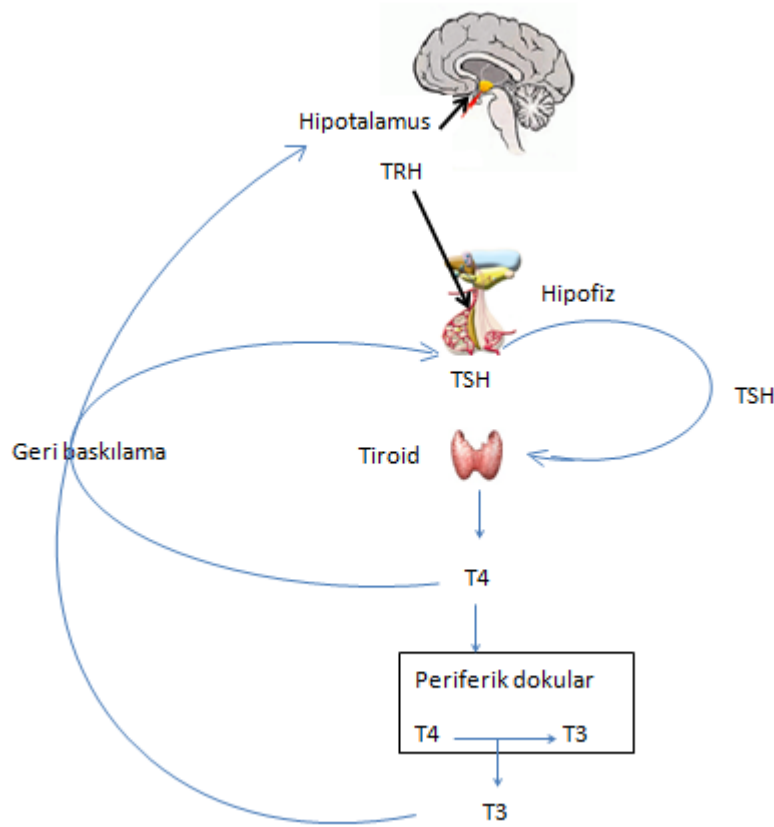
Hızla değışkenlik gösteren bazı sinyallerin aksine, tiroid hormonlarının sinyali T4'ün yarı ömrünün uzun olmasına (6-9 gün) bağlı olarak oldukça stabildir. Öte yandan T4'den daha aktif olan T3'ün yarı ömrü 24-36 saattir. Pek çok dokuda tiroid hormonu spesifik olarak metabolizmayı artırır ve çeşitli genlerin transkripsiyonunu kontrol eder.

TSH tiroid bezi üzerindeki spesifik reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. TSH reseptörü yaklaşık 100.000 daltonluk bir glikoproteindir. Amino terminali TSH bağlarken, karboksil terminalinde G proteini bağlayan reseptörler için tipik olan, membrana yerleşmiş yedi bölge bulunur. TSH'ın reseptöre bağlanması adenilat siklazı aktive ederek cAMP yapımını sağlar. Daha yüksek konsantrasyonlarda, inozitol fosfat yolları da aktiveleşebilir. TSH hem hipotalamustan salgılanan TRH ile, hem de tiroid hormonlarının hipofiz üzerine 'feedback' baskılayıcı etkisi ile kontrol edilir.

Tgb sentezi ve lümene geçisi TSH hormonunun kontrolü altındadır (Bakınız sayfa 8). TSH tiroglobulin geninin transkripsiyonunu uyarır. T3 tedavisi ve

hipofizektomi transkripsiyonu düşürür. Tiroglobulin geni 8. kromozomun distal ucundadır.

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını hipofizde sentezlenen tiroid uyarıcı hormon (TSH) kontrol eder (Bakınız Şekil 4.1.7.1.). TSH'ın salgılanmasını da hipotalamusda sentezlenen tiotropin salgılayan hormon (TRH) kontrol eder.



Şekil 4.1.7.1. TSH –TRH ve geri beslenme ilişkisi

Bu kontrolde Şekil 4.1.7.1.'de görülen “negatif feed back” geri beslenmenin kandaki miktarları düzenleyici bir rol oynamaktadır. TRH'ya ve geri beslenmeye ek olarak TSH, dopamin ve somatostatin ile de inhibe olur. TSH foliküler hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içinde adenilat siklaz ve protein kinazları aktif hale geçirir.

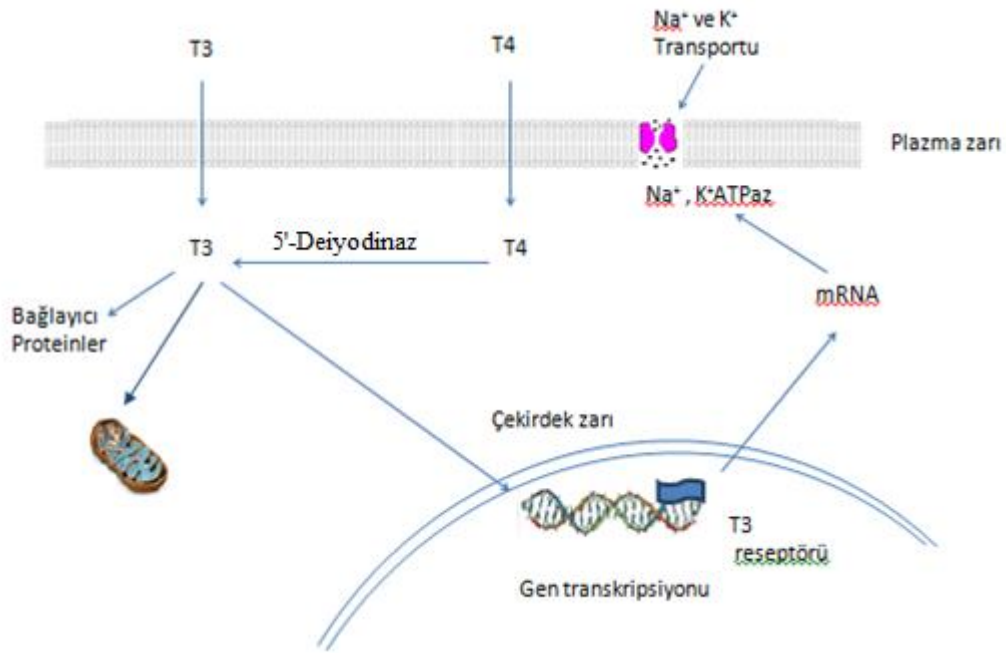
Şekilde görüldüğü gibi tiroid hormonlarının kontrolü TSH tarafından, TSH'ın kontrolü ise TRH tarafından yapılır. Tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde ilk

basamak serum TSH konsantrasyonlarının incelenmesidir. Ayrıca serum serbest T4 düzeyleri anormal TSH konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için kullanılır.

TSH adenohipofiz tarafından salgılanan glikoprotein yapısında bir proteindir. İki alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid zincirinden oluşur. Alfa zinciri FSH, LH gibi hormonların alfa zinciri ile benzerlik gösterir. Beta zinciri ise TSH'a özgüdür ve ilgili reseptörleri ile tiroid bezlerindeki görevini yapar. TSH etkinliğini alfa ve beta zinciri bir arada olduğunda gösterir.

TSH ilgili reseptörlere bağlanınca; adenilsiklaz cAMP, protein kinaz A ve kalsiyum iyonuna bağlı protein kinaz yolu etkilerini gösterir. Bu mekanizmalar işleyince tiroidin iyotu tutması artar, iyotürlerin taşınması hızlanır, tiroid hormonlarının sentez ve salgısı artar.

Hücrelerde tiroid hormonlarının dört ayrı yerde etki gösterdiği ileri sürülmüştür. Plazma zarında, sitoplazmada, mitokondride ve çekirdekte tiroid hormonlarını bağlayan proteinler bulunmuştur. Şekil 4.1.7.2.'de bunlar görülmektedir. Bu bağlayan proteinler içinde sadece çekirdeğin önemli etki yeri olduğu açıkça gösterilmiştir. Tiroid hormonları çekirdekte spesifik reseptörlerine bağlanır, aktive olan reseptör tiroid hormonlarına duyarlı genlerin önünde yer alan spesifik cevap elemanlarını tanıyarak gen transkripsiyonunu aktifleştirir. Tiroid hormonlarının diğer bölgelere bağlandığına dair bulgular kesin değildir. Tiroid hormonlarının hücreye alınmasında taşıyıcı rolü olan bir plazma zarı proteini tanımlanmıştır. Ancak genel olarak T3 ve T4'ün basit difüzyonla hücreye girdikleri düşünülmektedir. Mitokondrial T3 reseptörlerinin ise bazı mitokondri proteinlerinin sentezini uyarmada rolü olabilir ancak bu konu tartışmalıdır. Sitoplazmadaki bağlayıcı proteinlerin ise plazmadakiler gibi rolleri vardır. Fakat hormonun etki göstermesi için gerekli değildir.



Şekil 4.1.7.2. Tiroid Hormonlarının Çekirdek Düzeyinde $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPaz}$ 'a Etkisi

Şekilde görüldüğü gibi T3 ve T4 hücreye serbestçe girer, T4 de hücre içinde 5' deiyodinaz ile T3'e çevrilir. Aktif T3 hormonu çekirdekte T3 reseptörü ile etkileşir. Sitoplazmada, mitokondride ve plazma zarında T3'ü bağlayan proteinler vardır fakat bunların fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Tiroid hormonu ile indüklenebilen en önemli gen ürünlerinden biri tüm vücuda hücre içi ve hücre dışı Na^+ ve K^+ gradientlerinin korunmasından sorumlu olan $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ azdır.

TSH tiroid folikül hücreleri (tirosit) üzerinde tiroid hormonlarının salgısını düzenleyen bir hormondur. Tirositlerin çoğalması ve tiroidin büyüklüğü de TSH'a bağlıdır. Burada iyot otheregülasyonu da önemli bir yer tutar. Çünkü hücre içi iyot içeriği TSH etkisini dengeler.

TSH'ın plazmadaki normal miktarı 0.5-2.0 $\mu\text{g/l}$ 'dir. Plazmadaki yarı ömrü ise 30 dakikadır. Glikokortikoidler, çeşitli sitokinler, alfa adrenerjik blokerler ve dopamin TSH modülatörü olarak görev yaparlar.

Bazı ülkelerde yeni doğanlarda TSH taraması yapılmaktadır. Bu amaçla yeni doğanın topuğundan alınan bir damla kan kurutularak TSH ölçümü yapılır.

Kretenizmde TSH düzeyleri çok yüksektir ve tiroksine oranla daha az oranda yalancı pozitif sonuç verir.

TSH düzeyinde değişime yol açan etkenler aşağıda arttıranlar ve azaltanlar şeklinde aşağıda özetlenmiştir.

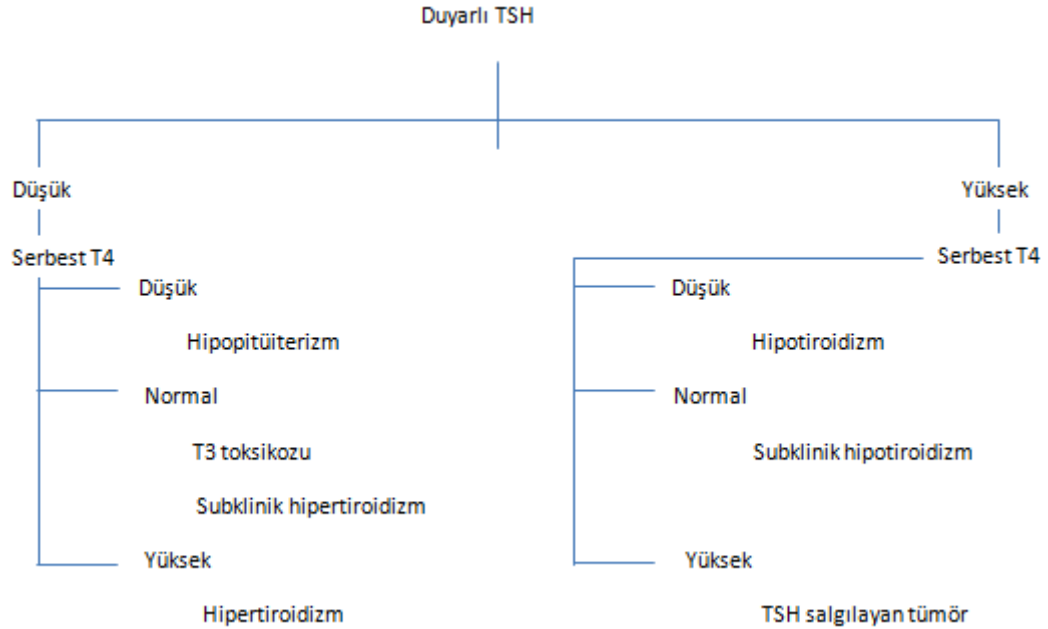
Arttıranlar

Hipotiroidizm
İlaçlar (lityum, amiodoron...gibi)
Tiroid dışı hastalıklar
Tedavi edilmiş hipertiroidizm
Erken gebelik dönemi

Azaltanlar

Hipertiroidizm
Hipofiz yetmezliği

TSH ve tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesinde biyokimyasal olarak önerilen yol ve sonuçların düşündürdükleri aşağıdaki şekildedir.



Şekil 4.1.7.3. TSH'ın yüksek ve düşük olduğu durumlarda T4 için izlenen yol haritası

TRH; hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler bölgesindeki nükleusların nöronları tarafından sentez edilen bir tripeptiddir. Adenohipofizde tirotropların ve prolaktin salgılayan hücrelerinin özel reseptörlerine bağlanarak TSH ve prolaktinin sentez ve salgılanmasını sağlar. Normal insanlara intravenöz olarak verilen TRH, TSH düzeylerini 2 ile 5 dakikada yükseltir. 20-30 dakikada maksimuma erişir, 2-3 saat sonra bazal değerlere döner. Ayrıca TRH salgılanan TSH'nın biyolojik etkinliğinde de önemli rol oynar.

Plazmadaki TRH düzeyi 25-100 pg/ml'dir. Plazmadaki TRH'nın yarı ömrü ise, 5 dakikadır. TRH'nın günlük salınma zamanı gece 24 ile sabah 4 arasındadır. Hipertiroidide baskılanmış olan bu salınım zamanı, hipotiroidide normalin üzerine çıkar.

TRH testi çoğunlukla hipotalamus ve hipofiz hastalıklarının incelenmesinde kullanılır. Hipotiroidizme yol açan hipofiz hastalıklarında genellikle TRH verilmesini takiben az miktarda TSH salgılanır. Hipotalamik hastalıklarda ise gecikmiş bir yanıt söz konusudur.

4.1.8. Guatr ve Endemik Guatr (81, 90, 91)

Tiroid bezinin hangi nedenle olursa olsun büyümesine **guatr** denir. İyotun yetersiz alındığı durumlarda görülen guatr basit guatrdır. Bu tip guatr çoğunlukla çocuklarda diffüz hiperplazi, ergenlikte nodüler, erişkinde ise multinodüler niteliktedir.

İyotun yeterli alındığı durumlarda tiroidin diffüz büyümesinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditinde laboratuvar bulguları ötiroid ya da hipotiroidi şeklinde olabilir. Tirotoksikozlu hastalarda görülen guatr; Graves hastalığını, ağrısız (sessiz) guatrı, ya da nadir olarak TSH ile oluşmuş guatrı düşündürür. Guatrın uzman hekim tarafından morfolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi yukarıda kısaca özetlenen patolojilerden hangisine uyduğunu gösterir.

Hipotiroidinin en sık görülen nedeni iyot yetersizliği dolayısıyla tiroid hormonlarının yapılamamasıdır. Dünyada hipotiroidinin en sık nedeni **endemik guatrdır**. Guatrın yaygın görüldüğü yörelerde rastlanan guatra endemik guatr adı

verilir. Bu nedenle görülen hipotiroidi patolojisi dünyada 200 milyondan fazla insanı ilgilendirdiği için önemli bir epidemiyolojik sorun olarak görülmektedir. Her ne kadar iyot profilaksisi ile bu sorun giderilmeye çalışılsa da, endemik guatr bölgelerinde sık rastlanan mental gerilik, sağır ve dilsizlik ile motor bozukluklar bu bölgelerde yaşayanların hormonların biyosentezinde genetik bir bozukluğun da katkısı olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan şiddetli iyot eksikliği ve onun sonucu gelişen iyot metabolizması ile ilgili bozukluklar guatrın yokluğunda da gelişebilmektedir. Ayrıca endemik guatrın yaygın olduğu bazı yörelerde tiosiyanat içeren bitkilerin yenmesi iyot eksikliğini şiddetlendirmektedir. Guatrda devam eden hiperplazi nodül oluşumlarına ve bu nodüller multinodüler guatra neden olur. Nodüller çoğunlukla hemorajik ve kistik evrelerden geçerek sonunda kalsifikasyona ve oseifikasyona uğrarlar. Hipotiroidiye neden olmayan guatr bası yapmıyor ise, estetik sorunun dışında önem taşımaz. Nodüller ağrı, şişlik, kanama yaptığında subakut tiroiditi ya da neoplazileri düşündürür. Orta dereceli iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayanların T4 düzeyi genelde normalin alt sınırında bulunur. Şiddetli iyot eksikliği yaşanan bölgelerde yaşayanların T4 düzeyleri normalin altındadır. Bazen bu bölgelerde yaşayan insanların T3 düzeyleri T4 tarafından suppanse edildiğinden hipotiroidi belirtileri görülmeyebilir.

İyot eksikliğinin ilk sonucu tiroidin diffüz hiperplazisidir. Replasman tedavisi ile eksiklik karşılanırsa hiperplazi geriler involüsyona uğrar. İyot eksikliğinin sürmesi durumunda ise kolloid diffüz guatr gelişir.

Endemik guatrın şiddetli olduğu yörelerde görülen bir gelişme bozukluğuna **endemik kretinizm** denir. Endemik kretinizmli çocukların anne ve babaları çoğunlukla hipotiroidi bulguları var olan guatrlı olgulardır.

4.1.9. Hipotiroidi (81, 83, 90, 91)

Hipotiroidi tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır. Tiroid hormonlarının yetersizliği ya da etkisizliği sonucu görülür. Hipotiroidin belirtileri genellikle nedenlerinden bağımsızdır. Hipotiroidi her iki cinsten ve her yaşta görülebilir. Klinik olarak aşikar ya da subklinik olabilir. Subklinik formunda T4 ve T3 normal TSH yükselmiştir. Hastada bazı klinik belirtiler görülebilir ya da görülmeyebilir. Açık yani

aşık hipotiroidili hastaların klinik belirtileri de çok farklı olabilir. Kimi hasta birkaç hipotiroidi belirtisi verirken, kimileri miksödem komasına girebilir. Miksödem terimi bazen hipotiroidi ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Miksödem; glikozanoiglikanların deri altı ve intertisyel dokularda toplanması ile oluşan ve basıldığında gode bırakmayan ödem anlamına gelir. Hipotiroidili yeni doğanlarda doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde tedaviye başlanmaması halinde kalıcı mental ve fiziksel gerilikler görülür. Çocuk ve erişkinlerde hipotiroidi belirtileri tedavi ile normale döner. Yaşlılarda hipotiroidinin semptomları daha azdır ve belki de uzun süre subklinik kalabilir, TSH'nın artışı ile açık hipotiroidiye dönmeyebilir.

Hipotiroidi hormon yetmezliğinin derecesine bağlı olarak, kalp damar sistemini dolayısıyla tansiyonu, solunum ve sindirim sistemini, böbrek fonksiyonlarını, hematopoetik sistemi, üreme sistemini, iskelet sistemini ve enerji metabolizmalarını etkiler. Hipotiroidinin vitaminlerin kullanılmasındaki olumsuz etkileri nedeniyle sıklıkla rastlanan cilt bozuklukları oluşur.

4.1.9.1.Hipotiroidi Nedenleri (81, 83, 90, 91)

Tiroid dokusunda çeşitli nedenlerle meydana gelen yıkım veya tiroid hormonlarının çeşitli nedenlerle salınamaması primer hipotiroidinin başlıca nedenleri arasındadır. Tiroid dokusunun yıkımında etkin olan nedenler; kronik otoimmün tiroiditin çeşitli şekilleridir. Tirotoksikoz tedavisi için iyot 131 uygulanması, lenfoma ve baş boyun kanserleri için uygulanan radyasyon tiroid dokusunun yıkımına neden olduğu için hipotiroidi nedeni olurlar. Subtotal ya da total tiroidektomi, amiloidoz, sikleroderma nedeniyle veya başka nedenlerle görülen tiroidin infiltratif hastalıkları da tiroid dokusunun yıkımına neden olduğu için hipotiroidi nedenleridir.

Primer hipotiroidiye neden olan bir başka neden bozuk tiroid hormonu yapımıdır. Lityum, iyot, iyot içeren ilaçlar, iyot içeren radyo kontrast maddeler bozuk tiroid yapımına neden olduğu için hipotiroidi nedeni olabilir.

‘Sekonder’ ya da ‘Santral’ hipotiroidi adı ile bilinen diğer bir hipotiroidi nedeni de hipofiz ve hipotalamus hastalıkları ile ilgilidir.

Ayrıca çeşitli nedenlerle meydana gelen tiroidit nedeniyle geçici olarak açık veya subklinik hipotiroidili olgular vardır.

Tiroid dışı hastalıklarda bazen hedef dokularda T4'den T3 oluşumu engellenebilmektedir fakat bu durumlarda hipotiroidi belirtilerinin olmadığı düşünülmektedir.

Primer hipotiroidinin tanısı için zorunlu olan test serumda TSH ölçümüdür. Total T4 (TT4) ve daha uygunu serbest T4 (ST4) değerleri TSH yüksekliğinde anlam taşır.

4.1.10 Subklinik Hipotiroidi (81, 83, 90, 91)

Subklinik hipotiroidi normal periferik tiroid hormon düzeyleri ve hafifçe yükselmiş TSH düzeyi, ya da bu normal ise, TRH uyarı testinde abartılı TSH yanıtı ile karakterize ılımlı bir tiroid eksikliği durumudur. Bu tanım TSH ölçümlerinin başladığı 1970'li yıllarda klinik terminolojiye girmiştir. Ancak bu dönemden önce de kimi araştırmacılar proteine bağlı iyotları normalin alt sınırlarında olan ve tiroid antikorları pozitif olan hastalarda “preklinik miksödem” ifadelerini kullanmışlardır. TSH ve TRH ölçümlerinin yaygınlaşması ile subklinik tiroidinin açık tiroididen daha yaygın olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak subklinik ve açık hipotiroidi tanımı tartışmaları hala süregelmektedir. Subklinik hipotiroidi tanımına göre genellikle bazal TSH üst normal sınırı olan 5 mU/L den başlayıp açık hipotiroidi olgularının başladığı 20 mU/L düzeylerine kadar uzamaktadır. Subklinik hipotiroidide antitroid antikor pozitifliği değerlendirilir.

Subklinik hipotiroidide çabuk yorulma, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, soğuğa duyarlılık, depresyon, uyuklama, galaktore, uyku apnesi, kilo alma gibi klinik belirtilerin yanında aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar görülür. Subklinik hipotiroidide görülen laboratuvar bulgularına örnek;

LDL-kolesterol düzeyinde artış
Apolipoprotein B düzeyinde artış
Hiperprolaktinemi
Yüksek CPK düzeyleri

Subklinik hipotiroidili hastalarda görülen hiperlipideminin nedeni henüz yeterince aydınlanmamıştır. Subklinik hipotiroidili hastaların miyokard kontraktilitesinde yaptığı değişimler % 50 oranındadır.

4.1.11. Hipertiroidi (81, 83, 90)

Hipertiroidizm-Tirotoksikoz: Hipertiroidizm; değişik nedenlere bağlı olarak tiroid hormonlarının kandaki konsantrasyonlarının artması anlamında kullanılır. Tirotoksikoz; ST4, ST3 veya her ikisinin olmak üzere tiroid hormonlarının serumdaki konsantrasyonları arttığı zaman oluşan kliniğe ait hipermetabolizma ve hiperaktivite sendromunu ifade eder. Hipertiroidizme neden olan hastalıklar tiroid bezi kaynaklı olabileceği gibi, hipofiz ya da hipofiz dışı nedenlerle de meydana gelebilir.

Subklinik hipertiroidizm: TSH düzeyinin düşük olmasına karşılık, serum T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olması ile karakterize durumdur. Nedenleri hipertiroidizm nedenleri ile aynıdır. En sık neden ise dışarıdan alınan tiroid hormonudur. Endojen subklinik hipertiroidi sıklığı ancak %0,6–1.1 arasındadır. Endojen subklinik hipertiroidi nedenleri arasında, yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves, iyota bağlı hipertiroidi, soliter otonom adenoma ve tiroidit sayılabilir. Subklinik hipertiroidi olgularında semptomlar olmayabilir veya ılımlı düzeyde olabilir.

Tablo 4.1.11.1. Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidi Nedenleri

Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)
Toksik nodüler guatr
Toksik adenom
Toksik multinodüler guatr
Tiroidit
Subakut granülomatöz
Subakut lenfositik
İlaç alımına bağlı tiroiditler
İyot ve iyot içeren ilaçlara bağlı
Tirotoksikozis faktisya
Tirotoksikozis medikamentoza
Tiroid karsinomu
Tirotropin (TSH) salgılayan hipofiz tümörü
Toksik struma ovarii (Ektopik hipertiroidizm)
Trofoblastik tümörler
Koriokarsinom
Hidatiform mol
Testislerin embriyonal hücreli karsinomu

Hipertiroidizm, tiroid bezinin sık ve önemli bir hastalığıdır. En sık neden olan Graves hastalığında görülen semptom ve bulguların sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Bunu belirleyen hastanın yaşı ve bir ya da daha fazla sistemde bunların artmasına ya da azalmasına neden olacak olan ve zaten var olan işlevsel bozukluklardır. Semptomların derecesi hipertiroidinin şiddetine ve süresine bağlıdır.

Tablo 4.1.11.2. Toksik diffüz guatrli hastalarda bulunan semptom ve bulgular

<u>Semptomlar</u>	<u>Bulgular</u>
Sinirlilik	Guatr
Aşırı terleme	Taşikardi
Sıcağa tahammülsüzlük	Cilt değişiklikleri
Aşırı hareketlilik	Tremor
Yorgunluk	Tiroidde üfürüm
Çarpıntı	Göz bulguları
Dispne	Kalp yetmezliği
Güçsüzlük	Atrial fibrilasyon
İştah artması	Splenomegali
Diyare	Jinekomasti
Kilo kaybı ve kilo alamama	Palmar eritem
Menstrüel bozukluklar	Pretibial miksödem

4.1.12. Tiroiditler (81, 83)

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle inflamasyonudur. Otoimmün etyolojili Hashimoto tiroiditi bu grupta en sık rastlanan örnektir. Yeterli iyot alan toplumlarda görülür ve görülme sıklığı günümüzde giderek artmaktadır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 7-10 kat daha fazladır.

Hashimoto her yaşta görülmesine rağmen görülme sıklığı 30-50 yaş arasındadır. İyotun yeterli alındığı bölgelerde guatrli hipotiroidin en sık nedenidir. Hashimoto tiroiditinin primer hipotiroidiye dönüştüğü olasılık ise de, Corntois 1995 yılında yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre; bu ilerleyişin ailede tiroid öyküsü bulunanlarda olabileceği genellikle durağan olduğunu ileri sürmüştür. Hashimoto tiroiditinde tiroid fonksiyon testleri hastalığın evresine göre değişir. Hashimoto tiroiditinde hipotiroidinin gelişi subklinik hipotiroidi ile kendini göstermeye başlar, zamanla T3 değeri de düşüşe geçer ve açık hipotiroidi yerleşir.

Guatr ve hipotiroidisi olan Hoshimoto tiroiditi için T4 tedavisi uygulanır. Hastalığın ender de olsa Graves hastalığına dönüşme ihtimali olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Klinikte Hashimoto tiroiditin dışında çeşitli nedenlere bağlı tiroiditler vardır.

4.1.13.Tirotoksikoz (81, 83)

Serumda tiroid hormonlarının yükseldiği ve bunun sonucu meydana gelen hipermetabolik sendroma tirotoksikoz adı verilir. Tirotoksikozun çeşitli nedenleri olabilir. Hipertiroidide tiroid hormonlarının sentez ve salınışında artış vardır. Tirotoksikozda görülen belirtiler kişiye göre büyük farklılıklar gösterir. Cilt, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, göz belirtileri, gastrointestinal sistem, böbrek sistemi ve elektrolitler, hematopoietik sistem, üreme, iskelet sistemi, karbohidrat, lipid ve protein metabolizmaları tirotoksikozda çeşitli oranlarda etkilenebilir. Tirotoksikozun tanısı genelde total ve serbest T4 ve T3 yükselmesine dayanır. Bu hormonların serbest formları totale oranla daha çok yükselir. Çok ender olarak özellikle nodüler tiroid hastalıklarında tanı yalnızca ST3 yüksekliğine dayanır. Artan hormonlar hipofizden salınan TSH'ı baskıladığı için TSH düzeyleri de azalmıştır.

Tirotoksikozda hipertiroidinin bulunmadığı durumlar da olabilir. Tirotoksikozun nedenleri hipertiroidi ile beraber olanlar ve olmayanlar olmak üzere başlıca ikiye ayrılır. Hipertiroidi ile beraber olanlar: Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr. Hipertiroidi ile beraber olmayanlar ise; sessiz tiroidit ve postpartum tiroidit, subakut tiroidit ve dışarıdan alınan T4 ile oluşan yapay tirotoksikoz sık rastlanan tirotoksikozun nedenleridir.

Graves hastalığı: Basedow olarak da bilinen toksik diffüz guatr yapan bu hastalık iyotun yeterli olduğu bölgelerde özellikle 40 yaşından önce başlar ve hipertiroidinin en sık görülen nedenidir. Graves hastalığında genetik yatkınlık ve otoantikorlar rol oynadığı için otoimmün bir hastalık olarak da kabul edilir.

4.1.14. Tiroid Fonksiyonlarının Değişimine Etki Eden Faktörler (81, 83)

Tiroid hormonlarının kandaki düzeyi aşağıdaki nedenlerle değişebilir:

- Çeşitli nedenlerle tiroid hormonlarının üretimi artmıştır.
- Replasman tedavisi total ve serbest T4 düzeylerinde anormal sonuçlara yol açabilir.
- Çeşitli nedenlere T3 ve T4'ün kandan temizlenmesi (klirensi) artmış ya da azalmıştır.
- Dolaşımda T3 ya da T4 bağlayan antikörler, bazen de yüksek antitiroglobulin antikörleri tiroid hormonlarının düzeyinin değişmesine yol açabilir.

Tiroid hormonları ile ilgili patoloji olmadığı halde tiroid hormonlarında sapma gösteren ötiroid hasta sendromu denilen durumlar vardı. Çeşitli infeksiyonlar, sepsis, travma, dejeneratif hastalıklar, diyabet, akut hepatit, kronik alkolik siroz, nefrotik sendrom, psikiyatrik bozukluklar bunlar arasında sayılabilir. Bozuk tiroid fonksiyon testleri tiroid dışı hastalıklarda en az tiroid hastalıklarında olduğu kadar sıktır. Bermudez 1975; hastanede yatan hastaların % 25-50 gibi bir oranında, Kaplan 1982 ise % 40-70 oranında gerçek tiroid patolojisi olmadığı halde tiroid hormonlarında sapma olduğunu bildirmişlerdir.

Beslenme durumunda oluşan akut ve kronik değişiklikler periferik tiroid metabolizmasını büyük ölçüde etkiler. T3 ve rT3 düzeylerinde değişikliğe neden olur. Açlıkta ST3 düşer, TSH ve TRH düzeyleri normal düzeyde kalır. Kronik malnütrisyonunda örneğin anoreksi nervosada T3 düzeyleri belirgin olarak düşmekte T4 düzeyi hafif düşmekte fakat TSH ve TRH değerleri normal kalabilmektedir.

Sağlıklı yaşlılarda tiroid hormonlarının iyi korunduğu bilinmekle beraber 80 yaşından sonra T3 hormonunda düşmeler olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Tiroid bozuklukları ile psikiyatrik semptomlar, özellikle de duygu durum bozuklukları arasındaki ilişkilerin varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. Pary 1885 yılında hipertiroidide psikiyatrik semptomların varlığını bildirmiştir. Daha sonra melankoli ve hipotiroidi arasındaki ilişki hem Londra Klinik Topluluğu 1888, hem Asher 1949 'un çalışmalarında bildirilmiştir. Günümüzdeki teknolojik gelişmeler duygu durum bozukluğu ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiye ışık tutmuştur. Primer duygu durum hastalarının büyük çoğunluğunda tiroid fonksiyonlarının genellikle ötiroid sınırlar içinde kaldığı, çoğu zaman da tutarsız sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Buna

rağmen tiroid hastalarının psikiyatrik yakınmaları bu iki kavram arasındaki ilişkiyi devamlı gündemde tutmuştur. Psikişik bozuklukların çoğunluğu klinik tiroid bozukluklarından önce ve sonra görülmektedir.

4.2. Lipoproteinler (92-102)

Lipidler suda çözünmedikleri için plazmada dolanımları lipoprotein adı verilen özel yapılı partiküllerle gerçekleşir. Lipoproteinler suda çözünen lipid-protein kompleksleridir. Bu kompleksin iç kısmında trigliserid ve kolesterol esterleri, çevresinde polar yapılı fosfolipidler ve apoprotein adı verilen proteinler bulunur. Lipoprotein partikülleri içinde 4 ana lipid grubu bulunur. Bunlar; triacilgliseroller, fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleridir.

Tablo 4.2. Major lipoproteinlerin içerikleri.

LP	Kaynak	Yoğunluk	% PR	% TG	% PL	% CE	% C	% FFA
Şilo	Bağırsak	< 0.95	1-2	85-88	8	3	1	0
VLDL	KC	0.95-1.006	7-10	50-55	18-20	12-15	8-10	1
IDL	VLDL	1.006-1.019	10-12	25-30	25-27	32-35	8-10	1
LDL	VLDL	1.019-10.63	20-22	10-5	20-28	37-48	8-10	1
*HDL ₂	Bağırsakta KC Şilo VLDL	1.063-1.25	33-35	5-15	32-43	20-30	5-10	0
*HDL ₃	Bağırsakta KC Şilo VLDL	1.125	55-57	3-13	26-46	15-30	2-6	6
Albümin FFA	Yağ Dokusu	>1.281	99	0	0	0	0	100

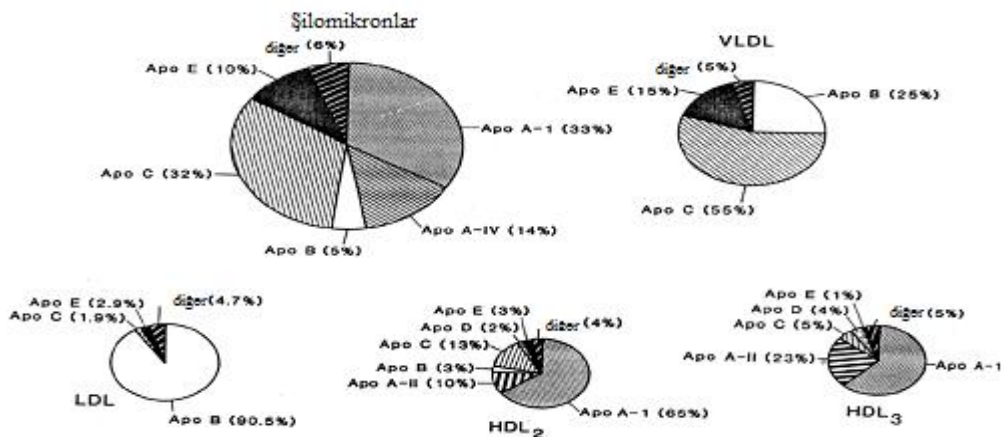
Pr: Protein, TG: Triacilgliserol, Pl: Fosfolipid, LP: Lipoprotein, CE: Kolesterol ester, C: Serbest Kolesterol, FFA: Serbest yağ asitleri, Şilo: Şilomikron

Lipoproteinler yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi içeriklerindeki lipid ve protein oranlarına göre yoğunluk değişimi gösterirler ve başlıca; şilomikronlar, çok düşük

dansiteli lipitler (VLDL), düşük dansiteli lipidler (LDL) ve yüksek dansiteli lipitler olmak üzere gruplandırılırlar.

4.2.1. Apolipoproteinler

Lipoproteinlerin protein kısmı apolipoprotein veya apoprotein olarak bilinir. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi lipoproteinlerin yapısında bulunan apoproteinler farklı yapı gösterir. Her bir lipoproteinin yapısında bir veya daha fazla apoprotein vardır. Bu apoproteinler ABC nomenklatürüne göre isimlendirilirler. Her bir lipoproteinin apoproteinini kendine özgü olarak fazlaca bulunur. HDL'nin major apoproteinini A'dır. LDL ve VLDL'ninki ise B'dir. Şilomikronlardaki apoprotein Apo B-48 olarak bilinir. Apo B-100 olarak bilinen LDL ve VLDL de bulunanın %48'i kadar küçüktür. Bu nedenle bu isim verilmiştir. Apo B-48 barsaklarda, Apo B-100 karaciğerde sentez edilir. Apo B, apoproteinler içinde en uzun polipeptid zincirine sahip olanıdır. 4536 aminoasit içerir. Apo B-48 ile aynı mRNA'dan sentezlenir. Apo B'nin karbonhidrat kısmı molekülün %5'ni oluşturur. Bu yapı içinde mannoz, galaktoz, fukoz, glukoz, glukozamine ve siyalik asit vardır. Apo-C çeşitli altgruplar içerir. Molekül yapısı olarak Apo B'ye göre daha küçüktür. Lipoproteinler arasında serbestçe dolanabilir.



Şekil 4.2.1: Apoproteinlerin değişik lipoproteinlerdeki dağılımı

Apoproteinlerin görevleri şöyle sıralanabilir:

- Enzim kofaktörleridir.
- Lipoproteinlerin yapısının bir parçasıdır. Yani yapısal görev yapar.
- Dokulardaki lipoprotein reseptörlerine ligand görevi yapar. Yani doku reseptörleri lipoproteinleri ilgili apoproteinden tanır ve böylece lipoprotein içeriği dokuya girmiş olur. Apo B-100 ve Apo E, LDL reseptörü için ligandır. Apo A-1 ise HDL reseptörü için ligandır.

Aşağıdaki şekilde apoproteinlerin lipoproteinler içindeki oranları görülmektedir.

Tablo 4.2.1. Apoproteinlerin sınıflandırılması ve bazı özellikleri

Molekül Ağırlığı	Lipoprotein İlişkisi	Bilinen Bazı Görevleri
Apo A-I 29.016	Şilomikron HDL	HDL'nin major proteindir. LCAT'nin aktivatörüdür.
Apo A-II 17.400	Şilomikron HDL	HDL'de bulunur. Hepatik lipazı uyarır.
Apo A-IV 46.000	Şilomikron HDL	TG ile ilgilidir.
Apo B-48 241.000	Şilomikron	Şilomikronlarda bulunur. Apo B-100 geninden türer.
Apo B-100 513.000	VLDL, IDL, LDL	LDL'nin major proteindir. LDL Reseptörüne bağlanır. İnsanda bilinen en uzun proteindir.
Apo C-I 7.600	Şilomikron, VLDL, IDL, HDL	LCAT'ı aktive eder.
Apo C-II 8.916	Şilomikron, VLDL, IDL, HDL	Lipoprotein Lipaz'ı aktive eder.
Apo C-III 8.750	Şilomikron, VLDL, IDL, HDL	Lipoprotein Lipaz'ı inhibe eder.
Apo D 33.000	HDL	LCAT ile ilgilidir.
Kolesterol ester transferaz protein (CETP)	HDL	HDL ile ilgilidir. Kolesterol esterini transfer eder.
Apo E 34.000 çeşitli izoformları vardır.	Şilomikron kalıntısı, VLDL, IDL, HDL	LDL reseptörüne bağlanır. Alzheimer ile ilgilidir.
Apo H 50.000 Glikoprotein I olarak da bilinir.	Şilomikron	TG metabolizması ile ilişkilidir.
Apo (a) 19 farklı alleli var 300.000-800.000	LDL	Apo B-100'e disülfid bağı ile bağlanır ve LDL ile kompleks yapar. Lp(a) olarak isimlendirilir. Plazminojen çok benzer. Arter hastalıkları için risk faktörüdür.

Apoproteinlerin bilinen bazı özellikleri aşağıdaki gibidir:

Apo A-1: Molekül ağırlığı 29.000 civarındadır. Şilomikron ve HDL yapısında bulunur. Lesitin Kolesterol Açıl Transferazın (LCAT) aktivatörüdür.

Apo A-II: Molekül ağırlığı 17.000 civarındadır. Şilomikron ve HDL'nin yapısında bulunur. HDL yapısı için önemlidir. Hepatik lipazın etkisini hızlandırır.

Apo A-IV: Molekül ağırlığı 46.000 civarındadır. Trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin içinde bulunur. Diğer görevleri bilinmemektedir.

Apo B-48: Molekül ağırlığı Apo A'lara göre büyüktür. Molekül ağırlığı 241.000 civarındadır. Şilomikronların yapısında bulunur. İntestinal epitelinde Apo B-100 geni ile üretilir. Apo B-100'den kopmuş bir parça gibidir.

Apo B-100: Apo B-100'ün molekül ağırlığı 513.000 civarındadır. LDL'nin major proteinidir. Görevi LDL resptörüne bağlanmaktadır. Yani ligand görevi yapar. LDL'nin dışında VLDL ve IDL'de bulunur.

Apo C-1: Molekül ağırlığı 7.600 civarındadır. LCAT'ı aktive ettiği sanılmaktadır. Şilomikron, VLDL, IDL ve HDL de bulunur.

Apo C-II: Molekül ağırlığı 8.916'dır. Lipoprotein lipazı aktifleştirir. LDL hariç diğer lipoproteinlerde bulunur.

Apo C-III: Molekül ağırlığı 8.750 civarındadır. Lipoprotein lipazı Apo C II'nin aksine inhibe eder. LDL hariç diğer lipoproteinlerde bulunur.

Apo D: Molekül ağırlığı 33.000'dir. HDL'de bulunur. LCAT ile ilgili olduğu sanılmaktadır.

Apo E: Molekül ağırlığı 34.000 civarındadır. En azından 3 alleli olduğu ve her birinin çeşitli izoformları olduğu bildirilmektedir. Alzheimer hastalığı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Şilomikron kalıntılarında, VLDL de, IDL ve HDL'de bulunur.

Apo H: Molekül ağırlığı 50.000 civarındadır. Şilomikronların yapısında bulunur. Trigliserid metabolizmasında görevli olduğu sanılmaktadır. Glikoprotein I olarak da bilinir.

Apo (a): En azından 19 farklı alleli olduğu bildirilmektedir. Protein boyutu büyüktür. Molekül ağırlığı 300.000 ile 800.000 arasında değişir. LDL yapısında bulunur. Apo (a), Apo B-100'e disülfid bağları ile bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks Apo (a) olarak isimlendirilir. Moleküler yapısı plazminojenen benzer. Kolestrolu

damar hasarının olduğu yere bıraktığı için koroner kalp hastalıkları ve stroke için önemli bir risk olarak kabul edilmektedir.

CETP: ‘Kolesterol Ester Transfer Protein’ olarak bilinen bu molekül HDL ile yakın ilişki içindedir ve kolesterol esterlerini transfer etmek için gereklidir. Ancak ‘Apoprotein’ olarak isimlendirilmemiştir.

4.2.2. Şilomikronlar

Şilomikronlara eksojen lipidlerin temsilcisi diyebiliriz. Çünkü diyetle alınan lipitler sindirildikten sonra barsak hücrelerine geçer ve şilomikronlar içinde paketlenerek lenf yolu ile dolaşıma salınır. Tablo 4.2.1.’de görüldüğü gibi şilomikronların başlıca yağ içeriği trigliseridlerdir. Şilomikronların içinde bulunan apoproteinler Apo B-48 başta olmak üzere Apo A-1, A-II ve A-IV’dür. Şilomikronlar lenfotik sistem aracılığı ile sol subklavia veni hizasından büyük dolaşıma boşalır.

Kana geçtikten sonra şilomikronlara HDL’den Apo C-II ve Apo-E transferi yapılır, Kas ve yağ dokusu kapillerlerinde triaçilgliserollerdeki yağ asitleri, lipoprotein lipaz etkisi ile koparılır. Lipoprotein lipaz kapillerlerin endotel hücrelerinden salgılanır. Şilomikrona HDL’den geçen Apo C-II fosfolipidlerin varlığında LPL’yi aktif hale geçirir. Serbestleşen yağ asitleri dokular tarafından alınır. Gliserol ise kan yolu ile böbrek ve karaciğere taşınır. Şilomikron kalıntıları karaciğerdeki hepatik şilomikron kalıntı reseptörleri aracılığı ile toplanır. Bu reseptörlerin şilomikron kalıntılarını tanımaları için Apo-E gereklidir.

4.2.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

Çok düşük dansiteli lipoproteinler şilomikronların aksine endojen olarak sentez edilen yağları karaciğerden, karaciğer dışı dokulara taşıyan partiküllerdir. Diyetle alınan yağ ve karbonhidratlardan ihtiyaç fazlası olanlar karaciğerde trigliseridlere dönüşür. Bu trigliseridler karaciğerde VLDL olarak paketlenir ve dolaşıma salınır. Dolaşımda; başlıca trigliserid yüklü olan bu paketler içeriğini öncelikle kas ve yağ

dokusu olmak üzere diğer dokulara aktarırlar. Bu trigliseridler bu dokularda enerji üretimi için kullanılır ya da depo olarak saklanır. VLDL partikülleri trigliseridlerin yanında; kolesterol, kolesterol esterleri ve bazı apoproteinleri içerir. VLDL’de bulunan apoproteinler Apo B-100, Apo C-1, Apo C-II, Apo A-III ve Apo E’dir. VLDL’ler de şilomikronlar gibi dolaşıma geçtikten sonra HDL’den Apo C ve Apo E transferi yapar. VLDL bünyesindeki trigliseridlerde bulunan yağ asitleri aynen şilomikronlarda olduğu gibi, lipoprotein lipaz aracılığı ile yağ ve kas dokusuna geçerler. Lipoprotein lipaz aynı zamanda VLDL bünyesinde bulunan Apo C’lerin tekrar HDL’ye geçmesini sağlar. Sonuçta Apoprotein C ve trigliseridleri eksilmiş VLDL kalır. Bunlar VLDL kalıntısı veya IDL olarak bilinir. IDL yapısındaki triacilleri kaybederek LDL’ye dönüşür.

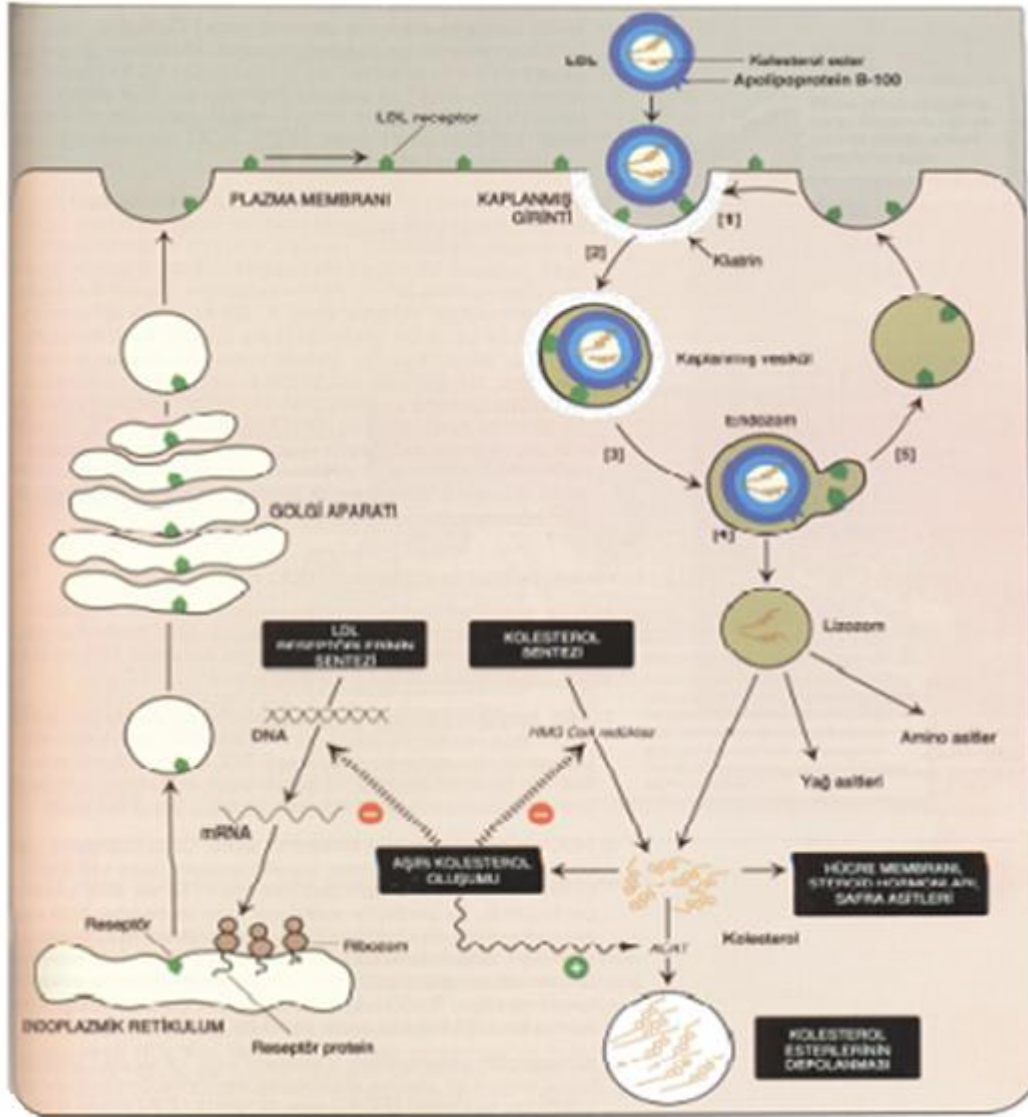
4.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

LDL dokulara kolesterol taşıyan başlıca partiküldür. Kolesterol bütün hücrelerin membranında bulunur. Dolayısıyla her hücrenin membran yapısı için kolesterole ihtiyaç vardır. Kolesterol hücre dışı kaynaklardan elde edebilir. LDL’nin dokulara taşınmasında en büyük rolü, dokudaki reseptörle etkileşen Apo B-100 oynar. LDL dokulara endositozla reseptör aracılığı ile alınır. LDL’yi alan başlıca dokular; karaciğer, adrenal dokular ve yağ dokularıdır. Endositoza uğramış hücre membranındaki LDL reseptörleri LDL partiküllerini hücre içine alır Lizozomlardan gelen asit karakterli lipazlarla LDL parçalanır ve içinde bulunan kolesterol serbestleşir. Bu kolesterolün kısmı membran yapısını yenilemek üzere membran yapısına inkorpore olur. Kolesterolün fazlası acil KoA kolesterol acil transferaz (ACAT) aracılığı ile tekrar esterleşerek hücrede depo edilir. Bu arada LDL içinde bulunan apoproteinler de hidroliz olur ve serbestleşen amino asitler hücre içindeki amino asit havuzuna girer. İnsülin ve tiroid hormonları LDL’nin karaciğer hücrelerine girişini artırır. Aksine glukokortikoidler LDL’nin karaciğere girişini azaltır.

4.2.4.1. LDL ve Kolesterol Metabolizması (97-102)

LDL partikülü kolesterolün kandaki en büyük taşıyıcısından biridir. LDL'nin orta bölgesinde kolesterol esterleri ve trigliseridlerden oluşan bir lipid bölümü ve etrafında fosfolipid, serbest kolesterol ve apolipoprotein B-100 vardır. LDL içeriği şöyledir; kolesterol esterleri “%40-44”, fosfolipidler “%20-24” (başlıca fosfatidilkolin ve sfingomyelin), protein “%21-26”, serbest kolesterol “%10” ve trigliserid “%3-’den oluşur.

LDL partiküllerinin birinci görevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu hücre yüzeyinde Apolipoprotein B-100’ü tanıyan reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. LDL partiküllerinin hücre içine alımı ve yıkımı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir [Not: Parantez içerisindeki belirtilen numaralar şekildeki numaralara karşılık gelmektedir.] [1] LDL reseptörleri hücre membranı üzerindeki girintilerde kümelenmiş negatif yüklü glikoproteinlerdir. Bu girintinin hücre içine bakan tarafı girintinin şeklini muhafaza eden kltrin proteini ile kaplıdır. [2] Bağlanma sonrasında LDL-reseptör kompleksi endositoz ile hücre içersine alınır. LDL reseptörlerinde herhangi bir bozukluk olması halinde plazmadaki kolesterol seviyesinde önemli bir artış görülür. Bu tür bozukluğa sahip hastalarda tip II hiperlipidemi (ailesel hiperkolesterolemi) ve prematüre ateroskleroz görülür. [3] LDL içeren vezikül hızla kltrin kaplamasını kaybeder ve endozom adı verilen daha büyük vezikülleri oluşturmak üzere diğer veziküllerle birleşir. [4] Endozomun pH’sının düşmesi neticesinde (endozomal ATPaz’ın proton pompası aktivitesinden dolayı) LDL reseptöründen ayrılır. Reseptör daha sonra endozomun bir kenarına doğru hareketlenirken LDL’ler vezikül lümeninde serbest olarak kalırlar. [5] Reseptörler geri dönüşüm yoluyla yeniden kullanılabilirler, oysa veziküldeki lipoprotein kalıntıları lizozomlara transfer edilirler ve lizozomal (hidrolitik) enzimler tarafından yıkılırlar. Bu yıkılım neticesinde serbest kolesterol, amino asitler, yağ asitleri ve fosfolipidler salınırlar. (Not: Lizozomlardaki kolesterol esterinin hidrolizinde (Wolman Hastalığı) veya esterleşmemiş kolesterolün lizozomun dışına taşınmasında (Niemann-Pick hastalığı, tip C) eksikliğe neden olan otozomal çekinik bozukluklar belirlenmiştir.



Şekil 4.2.4.1. LDL'nin hücreye alınışı ve yıkımı (97).

Kolesterolün, karaciğer dışı dokular, kan ve karaciğer arasında dolanımı ile hem kandaki hem de hücre içindeki kolesterol miktarı düzenlenmiş olmaktadır. Bu regülasyonda rol oynayan başlıca etkenler HDL, LDL gibi lipoprotein partikülleri ve bu partiküller arasındaki değişimi sağlayan enzimlerdir. Ayrıca bu enzimler için aktivatör rolü oynayan ve de hücrelerdeki reseptörlere bağlanmak için gerekli olan apoproteinler de kolesterol düzenlenmesi için gereklidir. Lipoproteinler, enzimler, apoproteinler ve bunlarla ilgili dokularda yapısal bir bozukluk yok ise, sözü edilen bu

parametreler arasındaki ilişkiler dengeli ise, kandaki kolesterolün de dengeli olduğu ve arterlerde aterosklerotik lezyonların olmadığı görülür.

Kan ve dokulardaki kolesterol metabolizması ateroskleroz gelişmesinde önemli bir yere sahiptir. Şimdiye kadar yapılan bazı çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak, LDL ile taşınan kolesterolün ateroskleroz gelişiminde ve damarı tıkayan fibröz plak oluşumunda büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Kandaki yüksek LDL miktarları ateroskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır.

LDL'ler normal olması gereken miktarlarda LDL reseptörleri tarafından alındığında kolesterolün fazlası birikmez. Ancak aterosklerozda makrofajlara giren LDL reseptör aracılığı ile kontrollü girmedikleri için böyle bir feed-back etkisi yoktur ve sınırsız birikim hücreyi köpük görünümüne çevirir.

4.2.4.2. LDL Kolesterolün Ateroskleroz Patogenezindeki Rolü (96, 97, 98)

Ateroskleroz oluşumunda pek çok etken vardır. LDL kolestereol bu etkenler arasında önemli bir yer tutar. LDL belirli bir konsantrasyona bağlı olarak plazmadan subendotel boşluğun içine düfûze olur. LDL oksidatif strese maruz kalarak modifiye olur ve aterosklerozun patogenezini için kesin olduğuna inanılan yeni özellikler kazanır. Oksidlenmiş LDL ateroskleroz ve ateroskleroz ile ilgili hastalıklara maruz kalmış kişilerin kanlarında görüldüğü için bu yapının ateroskleroz patogenezinde önemli olduğu düşünülmüş ve araştırmaların kaynağı olmuştur. Lipoprotein modifikasyonunun mekanizması henüz net anlaşılmamakla beraber; LDL partikülü içinde bulunan lipidlerden özellikle fosfolipidler ve içinde poliansature yağ asitlerini (PUFA) barındıran kolesterol esterlerinin peroksidasyonu, lipoprotein modifikasyonunda önemli bir ipucudur.

Oksitlenen LDL'de moleküler değişim ve hidrojen girişi sonucu dien grubu meydana gelince oksijen varlığında peroksi radikali ortaya çıkar. Bu reaksiyonu otokatalitik reaksiyonlar takip eder ve hidroperoksidler meydana gelir. LDL partikülünün lipidlerinde meydana gelen bu değişimden LDL'nin major proteini Apo-B oksidasyon nedeniyle parçalanmaya başlar.

Metal katalizli reaksiyonlarda yağ asiti hidroperoksidleri aldehidlere dönüşür. Malondialdehit bunlardan biridir. Bu aldehitler proteinlerdeki lizinin epsilon amino grubu ile reaksiyona girerek Schiff bazlarını oluşturur. Böylece LDL partikülünde negatif yükler oluştuğu için modifiakasyon meydana gelmiş olur. Bu nedenle ortamda serbest radikallerin oluşu, süperoksid anyonu gibi reaktif oksijen türleri, lipooksijenaz enzimleri, myeloperoksidaz, glukozun fazlası LDL modifikasyonu için ortam hazırlar. Ayrıca Fe, Cu gibi metal iyonlarının da LDL modifikasyonu için ortam sağladığı bilinmektedir. Prostanoid metabolizması sonucunda da ortaya çıkan MDA da lipid modifikasyonuna neden olabilir.

Bütün bu reaksiyonların sonucunda modifiye olmuş LDL normalden farklı davranış gösterir. Dokudaki LDL reseptörleri tarafından tanınmadığı için makrofajlar tarafından toplanır ve aterosklerotik plağı oluşturan köpük hücrelerine döner. Bu mekanizmalar ateroskleroz patogenezinin lipid yönünden temelini teşkil etmektedir.

4.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL) (99, 100, 101)

HDL'nin başlıca sentez yeri karaciğerdir. Proteinden zengin moleküllerdir. HDL ayrıca ince barsaklarda da sentez edilir. HDL'nin başlıca proteinleri Apo A-I, C-I, C-II, ve E'dir. HDL'nin başlıca görevi bu proteinler ile kanda dolanmak ve diğer lipoproteinlere bu proteinleri transfer etmektir. HDL karaciğerde sentez edildiğinde disk şeklinde iken, dolaşıma geçtiğinde kolesterol esterlerini içine toplar ve tombullaşarak karaciğere döner.

Kolesterol esterlerinin birikimi olgunlaşmamış HDL'yi HDL2 ve HDL3 pozisyonuna getirir. HDL küçük (70-120 Å çaplı) partiküllerdir (d=1.063-1.21 g/ml). HDL'in başlıca iki alt grubu vardır: HDL2 (d=1.063-1.123 g/mL) ve HDL3 (d=1.125-1.121 g/mL). Yüksek yoğunluklu lipoproteinler yaklaşık %50 lipid (%25 fosfolipid, %15 kolesterol esterleri, %5 serbest kolesterol ve %5 trigliserid) ve %50 proteinden oluşur. Major apolipoproteinleri Apo-AI(%65), Apo AII (%25 ve daha az miktarda Apo-C ve Apo-E'dir. Apo-E, HDL'nin diğer bir alt sınıfı olan HDL1 de az miktarda bulunan apolipoproteindir. Ancak plazmadaki Apo-E'nin yaklaşık %50'si HDL1 fraksiyonunda bulunmaktadır. HDL'nin diğer alt sınıfları Apo E içermez ve böylece

LDL reseptörü ile etkileşmez. HDL, diğer lipoproteinlere (örneğin şilomikronlar ve VLDL) vermek üzere Apo E ve Apo-C için bir depo görevi görür. HDL alt grupları sadece Apo-AI veya Apo-AI ve Apo-AII içerir. HDL α -elektroforetik mobilité gösterir ve bu nedenle önceleri α -lipoprotein adıyla anılmıştır.

HDL başlıca üç ana kaynaktan gelişir: Birincisi; karaciğerdir. Karaciğer olgunlaşmamış “HDL” adı verilen bir yapı – AI- fosfolipid disk salgılar. İkincisi, barsaktır. Barsak direkt olarak küçük bir Apo-AI “HDL” partikülü sentez edebilir ve üçüncüsü, şilomikronlar ve VLDL’dir. HDL şilomikronlar ve VLDL ‘den gelen yüzey maddesinden türetilir. LPL’nin etkisi ile şilomikronlar ve VLDL, trigliseridden zengin çekirdeği hidrolize olur. Bu şekilde ortaya çıkan fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan yüzey maddesi Apo-AI ile birlikte küçük HDL diskini şekillendirir.

HDL diskleri diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterolü olan hücre membranlarından serbest kolesterol alıcılarıdır. Bu durum serbest kolesterol bakımından zenginleştirilmiş Apo-AI fosfolipid disklerini meydana getirir. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) kolesterolü esterleştirir. Bunun sonucunda HDL’nin çekirdeğini oluşturmaya başlayan kolesterol esterleri meydana gelir. Daha fazla kolesterol esterleştirildikçe disk HDL3 adı verilen küçük bir partikül haline dönüşür. HDL3 serbest kolesterolün mükemmel alıcısıdır. Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça, partikülün boyutu artar ve HDL2 meydana gelir.

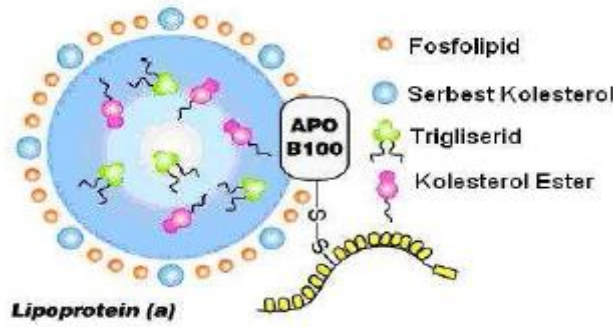
HDL, özellikle HDL3 ve olgun HDL prekürsörleri, iki farklı mekanizma ile hücrelerden kolesterolü alırlar: 1) HDL aşırı kolesterol içeren hücrelerle temasa geçer ve hücre yüzeyinden serbest kolesterolü alır. Serbest kolesterol, hücreden HDL partikülüne doğru bir fizikokimyasal konsantrasyon gradiyenti izler (aşırı kolesterol içeren hücrelerin membranında fazla olan serbest kolesterol konsantrasyonundan HDL yüzeyindeki düşük konsantrasyona). 2) HDL partikülleri hücre membranlarındaki spesifik bir proteine (HDL reseptörü) bağlandığı düşünülür. Bu olay özellikle artmış kolesterol içeriği olan hücreler için geçerlidir.

Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, lipidlerin lipoproteinler ve hücreler arasında dağılımını sağlar ve ters yönlü kolesterol transportu adı verilen bir olayda yer alırlar. HDL hücrelerden kolesterolü alır ve karaciğere veya gereksinim duyan diğer hücrelere kolesterolü taşır. HDL3, HDL2’ye çevrilir ve daha sonra Apo-E içeren minör fakat

metabolik olarak aktif HDL1'e dönüşür. HDL1 ile ilişkili olan Apo-E bu minör alt grubunu LDL reseptörleri içeren hücrelere hedefler. Bu yolla kolesterol fazlası olan hücrelerden ihtiyaç duyanlara dağıtırlar. Bu Apo-E bağlantılı yol kolesterolü salgılanma için direkt olarak karaciğere verebilir.

4.2.6. Lipoprotein (a) (102)

Lipoprotein (a); Lp(a) LDL kolesterol gibi kolesterol esterlerinden zengin bir lipoproteindir. Fakat farklı genetik özelliklere sahiptir. 1963 yılında keşfedilen bu lipoproteinin koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler ateroskleroz ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.



Şekil 4.2.6. Lipoprotein (a)'nın genel yapısı (102)

Lp(a) şekilde görüldüğü gibi, iki komponentten oluşur. Bunlardan biri LDL partikülü diğeri ise, LDL'ye bağlanmış hidrofilik bir glikoproteindir. Lp(a)'nın yapısında bulunan Apo (a), LDL yapısında bulunan Apo B-100'e tek bir disülfid bağı ile bağlanmıştır. Lp(a)'nın dansitesi 1.027–1.100 arasında oldukça yüksektir. Kütlesi 4.6–5.6x10⁶ daltondur. Lp(a)'nın lipid kompozisyonu LDL'ye benzer fakat karbonhidrat içeriği LDL'den 4 kat daha fazladır.

4.3.Doku Faktörü

4.3.1.Doku Faktörünün Dünü Bugünü

Doku homojenatlarının kan pıhtılaşmasını hızlandırması araştırmacıların uzun yıllardan beri dikkatini çekmeye başlamış ve dokulardaki bu etkin madde doku faktörü olarak isimlendirilmiştir. Doku faktörü hemostatik sistemin fizyolojik tetikleyicisidir. Pıhtılaşma sisteminin bugünkü akış şeması, 1960'lı yıllarda pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar nedeniyle şekillendiği için, 1900 'lü yılların başından itibaren pıhtılaşma sistemindeki gelişmeler doku faktörü yani ekstrenek sistem merkezli olmuştur. Çünkü Alexander Schmidt 1800'lü yılların sonunda kandaki pıhtıyı (fibrin) oluşturan maddenin dokudan kaynaklandığını hayvan deneylerine dayanarak ileri sürmüştür (55).

1935 yılında Quick; doku faktörünü kullanarak halen günümüzün en çok kullanılan, kendi adı ile anılan, protrombin zamanı (PT) testini keşfetmiştir .

Bu tarihsel gelişim içinde doku faktörü; trombokinaz, tromboplastik aktivite olarak anılmıştır. 1960'lı yıllarda bugünkü pıhtılaşma sisteminde yer alan proteinler ve kofaktörler bulunuş sırasına göre numaralandırılmıştır. Bu numaralamada doku faktörü üçüncü sırada yer almış ve Faktör III olarak isimlendirilmiştir (54).

Emekli ve Ulutin tavşan beyninden elde ettikleri doku faktörü ile oluşturdukları yaygın damar içi pıhtılaşmasında Protein C'nin etkisini gösterdiler (53).

Tunalı ve arkadaşları çeşitli dokulardan elde ettikleri doku faktörü ile oluşturdukları yaygın damar içi pıhtılaşmasında bazı ilaçların etkisini incelediler (103).

Günümüzün modern teknolojisi ile molekül yapısı ve fonksiyonları daha iyi tanımlanan doku faktörü CD 142 olarak da bilinir. Geçmiş yıllarda doku faktörünün kanda bulunmasını düşünmek bile yanlış olurdu. Çünkü beyin gibi doku faktörü yönünden zengin dokulardan elde edilen doku faktörünün çok az miktarları bile

yaygın damar içi pıhtılaşması için yeterli olmaktadır. Doku faktörü in vitro çalışmalarda Quick yöntemiyle PT ölçümünde kullanıldığı için ekstresek adı ile anılmıştır. Günümüzde doku faktörünün hem ekstresek hem de intrinsek pıhtılaşmayı başlatan ve kanda ölçülebilen miktarlarda bulunan bir molekül olduğu kanıtlanmıştır (105).

4.3.2.Doku Faktörünün Bulunduğu Yerler ve Moleküler Yapısı

Hücrede transmembran protein olarak yer alan doku faktörünün bulunuş yerleri devamlı çalışma ve tartışma konusu olmuştur. Önceki yıllarda doku faktörünün sadece ekstrasvasküler dokularda makrofajlar, monositler ve fibroblastlar tarafından eksprese edildiği kabul edilmekteydi. Daha sonraki çalışmalar dokuların farklı bölgelerinde doku faktörü ekspresyonunun olduğunu göstermiştir.

Drake ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmaya göre, çeşitli dokuların doku faktörü aktivitesi dağılımları aşağıdaki tablodaki gibidir (Tablo 4.3.2). Sağlıklı kişilerin plazma ve serumunda ölçülebilecek miktarlarda bulunan ve inaktif olan doku faktörü, çeşitli ajanların etkisi ile ve patolojik durumlarda değişim gösterir. Beyin, akciğer, miyokardium, plasenta ve uterusda doku faktörünün fazla olması bu organlardaki kanamanın çabuk durdurulması anlamına gelir. Kanama doku faktörünün olduğu dokularda ekstresek yolla, olmadığı dokularda ise intrinsek pıhtılaşma yolu ile kanama durdurulur. Bu bilgilerden dokuya spesifik hemostazın olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.3.2. Çeşitli dokularda doku faktörü ekspresyonu.

(-) yok, (+) zayıf aktivite, (++) orta aktivite, (+++) güçlü aktivite,
(D) değişebilen aktiviteyi gösterir (52).

Deri	Epidermis	(+++)
	Dermis	(-)
Barsak	Mukoza	(+++)
	Submukoza	(-)
	Muscularis	D(+)
Damarlar	İntima	(-)
	Media	D(+)
	Adventisya	(++)
	Kapiller	(-)
Kalp	Miyokard	(+++)
	Endokard	(-)
	Kardiak kapaklar	(-)
Akciğer	Bronşial mukoza	(++)
	Bronşial submukoza	(-)
	Alveolar septae	(+)
	Alveolar epitel hücresi	(++)
	Alveolar makrofaj	D(+)
Beyin	Meninges	(+)
	Serebral korteks	(+++)
Böbrek	Glomerüller	(+++)
	Tubuller	(-)
	Interstiyum	(-)
Dalak	Kapsul	(++)
	Trabekul	(+++)
	Splenic cord	(-)
	Limfoid yüzeyler	(-)
Karaciğer	Hepatositler	(+)
	Kupfer hücreleri	(-)
	Safra yolu epiteli	(-)
Adrenal glands	Korteks	(-)
	Medulla	(+)
Periferel sinir	Schwan hücreleri	(++)
	Aksonlar	(-)
İskelet kası	Miyosit	(-)
	Perimisyum	(-)

Hücrel bir kofaktör ve reseptör olan doku faktörünün molekül yapısı ve içeriği elde edildiği kaynağa göre farklılık gösterir. İçeriğinde değişik oranlarda fosfolipid, protein ve karbohidrat olan doku faktörünün molekül ağırlığı geniş bir aralık içinde değişir. Wintrobe's Clinical Hematoloji'sinde doku faktörünün molekül ağırlığının 53,000-425,000 kDa arasında değiştiği, aktif protein agregatlarının ise 1,500,000 kDa kadar büyük olabileceği bildirilmiştir (104). Çok fonksiyonlu doku faktörünün molekül yapısı 3 bölümde incelenir (54);

1-Amino terminalin bulunduğu ekstraselüler bölge,

2-Hücre membranının içinde kalan bölge,

3-Sinyal iletiminde görev alan ve karboksi terminal ucunu içeren bölge.

Doku faktörünün toplam 263 amino asit içerir, 219 tanesi ekstraselüler bölgede, 23 tanesi transmembran bölgede ve 21 tanesi intraselüler bölgede bulunur. Molekülün ekstraselüler kısmı hidrofildir. Postranslasyonel modifikasyonla proteine karbohidrat eklenir. Doku faktörünün ekstraselüler bölgesinde FVII için bağlanma noktası vardır. Molekülde ayrıca 3 glikozilasyon bölgesi mevcuttur. Doku faktörünün karboksi terminalinin bulunduğu intraselüler bölgedeki sistein kalıntıları palmitik ve stearik asit gibi yağ asitlerine bağlıdır.

Doku faktörünün lipid kısmı; kolesterol, serebrozid, gangliosid ve fosfolipidlerden oluşur. Fosfolipid içeriği; fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, fosfatidilkolin, sfingomyelin, fosfatidilinositol lizofosfatidin etanolaminden oluşur. Protein kısmı doku faktörü aktivitesine sahiptir ancak lipid bileşiminin eklenmesiyle aktivitesi 950 kez artar. Doku faktöründe bulunan fosfolipilerin negatif yükünün koagulan aktivite için kritik rol oynadığı bilinmektedir. Doku faktörünün kofaktör fonksiyonunun tam olması için yapısındaki proteinler ve fosfolipidlerin bir arada olması gereklidir. Doku faktörünün protein ve lipid kısımlarının organik çözücülerde birbirinden ayrıldığı ve bunun sonucunda molekülde aktivite kaybı olduğu bildirilmiştir. Doku faktörünün amino terminal bölgesinin bulunduğu sitoplazmik bölgenin yapısı tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, bu bölgede sinyal peptidi ihtiva eden tek bir polipeptidin sentezlendiği daha sonra bu sinyal peptidin ayrıldığı bildirilmiştir (54, 105).

4.3.3. Doku Faktörünün Hemostazdaki Rolü

Arter duvarındaki doku faktörü fizyolojik hemostazı başlatan hücresel elemandır. Doku faktörünün, yukarıda anlatılan moleküler yapısı hemostazda yer alan diğer prokoagulanlardan çok farklıdır. Ekstraselüler ve intraselüler ortam ile temasda olan membrana yerleşmiş bir proteindir. Damar hasarını takiben doku faktörü kan dolaşımındaki fizyolojik görevini yapar. Bir taraftan FVII ile diğer taraftan FIX ve FXI ile etkileşime girerek hem ekstresek, hem de intrensek pıhtılaşma mekanizmasını başlatır, trombin oluşumunu sağlar. Trombin bir taraftan trombositleri etkileyerek primer hemostazı başlatır, diğer taraftan fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlayarak sekonder hemostazı başlatırken, diğer taraftan da inhibitör sistemleri etkileyerek hemostazdaki dengeyi sağlar (106).

4.3.4. Doku Faktörünün Trombofilideki Rolü

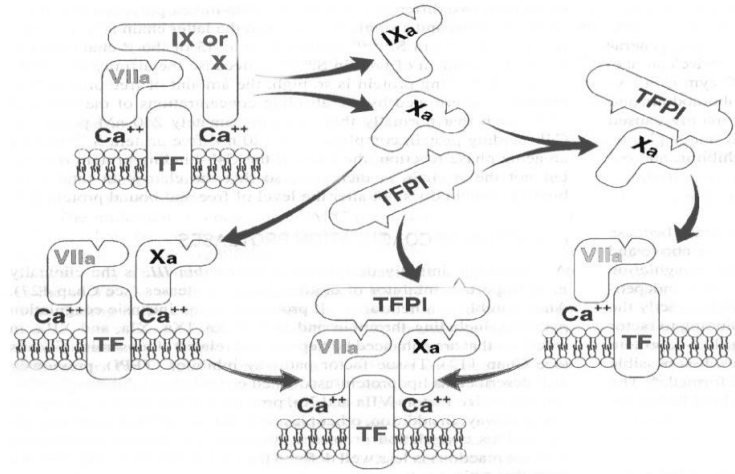
Trombofili pıhtıyı yani trombusu seven anlamında son günlerde sıklıkla kullanılan bir terimdir. Denge bozulduğunda trombus oluşumunu tetikleyen doku faktörünün kanda artması trombofilinin başlıca nedeni kabul edilir. Önceleri kanın damar duvarındaki doku faktörüne maruz kalması trombus için önemli bir risk kabul edilirdi. Günümüzde kan veya plazma kökenli doku faktörünün dolaşımda bulunması tromboza neden olan etken olarak kabul edilir. Doku faktörünün ekspresyonunun artış lehine bozulması aterosklerozun başlıca nedeni kabul edilir. Çünkü koroner kalp hastalıklarında doku faktörü antijeni artmıştır. Aterosklerozda doku faktörü aterosklerotik plaklardaki makrofajlardan türeyen köpük hücrelerinde eksprese edilir. Plak yırtılması sonucunda açığa çıkan doku faktörü miyokard infarktüsünün başlıca nedeni arasındadır. Dolaşımdaki doku faktörü miktarı ve aktivitesinin diyabet, hiperlipidemi, ateroskleroz ve sigara içenlerde sağlıklı kişilere göre arttığı bildirilmiştir (51, 107).

4.3.5. Doku Faktörü İnhibitörü (108, 109, 110)

Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) kılcal damarların endotel hücrelerinde sentezlenen bir proteaz inhibitördür. TF'nin düzenleyicisidir. Bu inhibitör trombositlerde % 3 oranında, dolaşımda lipoproteinlerle ilgili olarak % 10 oranında ve endotel hücre yüzeylerinde % 85 oranında bulunur. Molekül ağırlığı 34.000 ile 42.000 arasında değişen TFPI' nin etki ettiği başlıca molekül FXa ve FVIIa/TF kompleksidir. Bu molekülün genetik eksikliği bildirilmemiştir. TFPI eksikliği hayvanlarda genetik mühendisliği teknikleri ile yapılmış ve kanamaya bağlı embriyolojik ölüm olmuştur .

Endotel hücrelerinde sitokin ve endotoksinler doku faktörünü up regüle ettiği halde, bu faktörlerin TFPI üzerine uyarıcı etkisi yoktur. Olgunlaşmış TFPI proteinini daha önceleri, lipoprotein ile ilgili koagulasyon inhibitör veya ekstrensik yol inhibitörü olarak bilinmekte idi. Plazmada bulunan TFPI önemli bir trombin inhibitörü olarak da görev yapar. Bu inhibitörün düz kas hücrelerinde de sentez edildiği gösterilmiştir. Plazmadaki TFPI'nin lipoproteinlerle ve de özellikle LDL ile ilgili olduğu ve heparin verildiğinde önemli miktarlarda TFPI'nin salındığı bildirilmiştir.

Doku faktörünün aşırı uyarılması yaygın damar içi pıhtılaşması sendromunda olduğu gibi yaygın trombotik tıkanmalara neden olacağından bu sistemin kontrolü sağlanmalıdır. TFPI yaşam için gereklidir, TFPI geninin olmamasının farelerde ölümcül olduğu bildirilmiştir. TFPI, TF, FVIIa ve FXa' yı dörtlü kompleks (TFPI, TF, VIIa, Xa) oluşturarak inhibe eder. Şekil 4.3.5' de bu kompleksler görülmektedir. Bu kompleksin oluşumu için kalsiyum iyonları ve anyonik fosfolipid membran gereklidir. TFPI FXa' yı fosfolipid ortamdan bağımsız direkt olarak da inhibe edebilir.



Şekil 4.3.5. TF' nin pıhtılaşma faktörleri ile etkileşimi ve TFPI tarafından bu etkilerin kontrol altında tutulması (110)

4.3.6. Doku Faktörünün İnflamasyon ve Sitokin İlişkisi (111-112)

Doku faktörünün ekstraselüler bölgesi yapısal olarak sitokin reseptörlerine benzer. Bu özelliğine dayanarak doku faktörü sitokin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilir. Lökosit ve damar hücreleri sitokinlerin hem kaynağı hem de hedefleridir. Hemostatik denge kan hücreleri, endotel hücreleri, koagulasyon, fibrinolitik sistem ve sitokinlerle sağlanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sitokinlerin hemostazın fizyolojisine ve patolojisine önemli katkılarda bulunduğunu göstermiştir.

Sitokinler bir taraftan TF ekspresyonunu arttırarak prokoagulant aktivite sağlarken diğer taraftan da trombomodulin/Protein C antikoagulant yolunu inhibe eder. İnflamasyon trombotik cevapları, başlangıçta, ilerlemiş safhalarda ve inhibisyon safhalarında, hücresel ve humoral düzeyde etkiler. Endotoksin ve TNF- α gibi inflamasyon belirteçleri kan hücreleri üzerindeki doku faktörü ekspresyonuna neden olur. Normal şartlarda negatif yüklü membran yüzeyi ile karşılaşan aktifleşmiş koagulasyon faktörlerinin koagulant etkisi minimal düzeydedir. Eğer komplement aktivasyonu ya da trombin etkisi ile birlikte kollagen teması varsa negatif yüklü fosfolipid yüzeylerle karşılaşma anında güçlü bir koagulant etki ortaya çıkar. Bu

noktada doğal antikoagulant sistemi önemli bir sınırlayıcıdır fakat sitokinler doğal antikoagulant sistemini baskılar.

Normalde TF damar endotel dışı dokularda bulunur ve yaralanmanın olduğu bölgede kanamayı sınırlar. Doku faktörü kan hücrelerinde özellikle monositlerde bulunur ve endotoksinlerle, komplement aktivasyonu ile, C- Reaktif Protein (CRP) ile, veya TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile ortaya çıkar. Kanda mikropartikül halinde dolaşan doku faktörünün de kaynağı damar içindeki hücreler özellikle monositlerdir. Özellikle inflamatuvar sitokinler doku faktörü ekspresyonunu arttırarak kanda trombus oluşumuna zemin hazırlarlar.

Koagulasyon reaksiyonlarının pek çoğu negatif yüklü fosfolipid yüzeylerde gerçekleşir. Fosfatidilserin bu reaksiyonlarda anahtar rol oynar. Hücre membranında negatif yüklü lipid ortamın açığa çıkması, FX, VII ve VIII'in aktivasyonunu kolaylaştırır. Bir diğer nokta da proenflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF endotelden salınan önemli vazoaktif maddeleri uyarır. Bunlar; PGI₂, nitrik oksit, PAF ve endotelindir. Sitokinler endotel hücrelerinde protrombotik ve proenflamatur sistemin programlayıcısı gibi hareket ederler. Septisemi enflamasyon ve hemostatik sistem arasındaki ilişkiyi gösteren en iyi örnektir. Buradaki hemostatik değişimler pek çok organda mikrovasküler trombus yapar. Sepsiste hemostatik anomalilerle ilgili sitokin değişimlerini gösteren çeşitli çalışmalar vardır.

4.3.7. Doku Faktörünün Sinyal İletiminde Rolü (56, 61)

Yapılan çalışmalar doku faktörü ekspresyonunun kanserli olgularda arttığı yönündedir. Doku faktörünün aktivasyonu ile meydana gelen trombin tümör büyümesi ile de ilgilidir. Yukarıda özetlendiği gibi, trombin sinyal iletiminde bütün bu fonksiyonlar için en önemli proteazdır.

TF-FVIIa-FIXa koagulasyonun çeşitli kademelerinde PAR1 ve PAR2'yi aktifleştirir. Bu işlemler TF'nin sitoplazmik bölgesinin fosforilasyona uğratılması ile gerçekleştirilir. PAR 2'nin dışındaki PAR'lar trombin tarafından aktive edilir.

Trombosit aktivasyonu gibi hemostatik cevaplarda etkin olan PAR sistemi hemostazın dışında da yani hemostaza bağlı olmadan da işlevini sürdürür. Trombinin PAR'lar aracılığı ile anjiogenezi hızlandırır bu da tümör büyümesi ve metastaz için önemli bir noktadır. Trombin doku faktörü ve kanser ilişkisi ile ilgili görüşler ve hipotezler özellikle sinyal iletimi yönünden dikkat çekicidir. Sonuç özellikle proanjiogenik faktör olan VEGF'nin (vasküler endotelial büyüme faktörü) artışına ve anjiogenezin artışına bağlanmaktadır. Doku faktörü FVIIa kompleksi hücre içindeki sinyalizasyonu ya trombin üzerinden ya da doğrudan doğruya sinyalizasyonu hızlandırır. Jiand ve arkadaşları TF-FVIIa kompleksinin meme kanserlerinde hücre içi sinyallerini arttırdığını bildirmişler ve bu mekanizmada PAR'lar ve MAPK'ların etkin olduğunu bildirmişlerdir. Hücrede kanser gelişmesi yönünden de önem taşıyan aşağıda sıralanan reaksiyonların büyük çoğunluğunun doku faktörü ile indüklenen PAR'ların etkisi ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

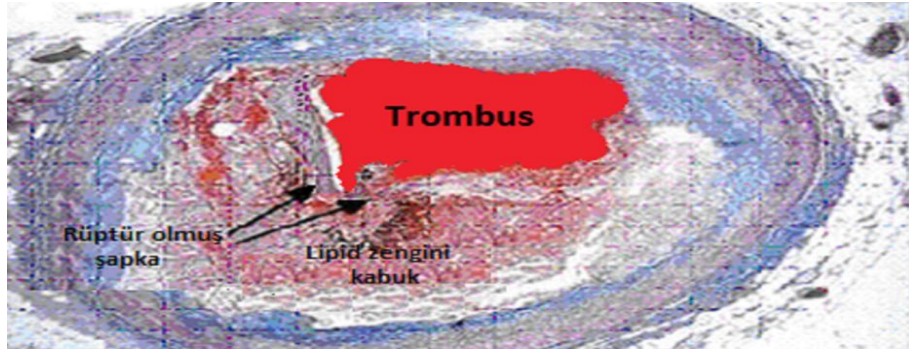
- * Hücre içi sinyallerin hızlanması,
- * Anjiogenezin düzenlenmesi,
- * Tümör büyümesi ve metastazın hızlanması,
- * Kalsiyum çıkışı,
- * Mitojenle aktifleşmiş protein kinazların (MAPK) fosforilasyonu,
- * Protein kinazların fosforilasyonu,
- * Büyüme ilgili olan çeşitli genlerin up regülasyonu
- * Bağ dokusu büyüme faktörlerinin up regülasyonu.

4.3.8. Doku Faktörünün Genetiği (113, 114)

TF geninin dizilişi tamamen aydınlatılmıştır. Bu genin lokalizasyonu kromozom üzerinde 1p21-p22 bölgesindedir. TF'nin DNA sekuensi tespit edilmiş 6 ekson ve 5 introndan oluşmuştur. Yaklaşık 13 kb uzunluğundadır. Birinci ekson sinyal peptidini kodlar. 2, 3, 4 ve 5. eksonlar ekstraselüler kısmı kodlar, 6. ekson transmembran ve sitoplazmik kısmının kodlayıcısıdır. Ayrıca 6. eksonun doku faktöründe 3'-UTR olarak isimlendirilen tranlasyona uğramayan bölgeyi kodladığı bildirilmiştir. Bu genin promotor bölgesi -383 ve -121 baz çifti (BP) arasındadır.

4.3.9. Koroner Arter Hastalığı ve Doku Faktörü (8, 60)

Doku faktörü, günümüzde akut koroner sendromunda önemli bir trombus ajanı olarak kabul edilir. TF, aterosklerotik plak ihtiva eden bütün hücresel elementlerde ortaya çıkarılabilir. TF'nin en bol bulunduğu yerler, köpük hücreleri, makrofajlar, düz kas hücrelerinin intiması, plak içinde bulunan lipidden zengin nekrotik merkezlerdir. TF antijeni aynı zamanda plak içinde yayılmış olan düz kas hücrelerinde (SMC) ve endotel hücrelerinde bulunur. Aşağıdaki şekilde aterosklerotik plak içinde özel boyası ile boyanan TF molekülleri görülmektedir.



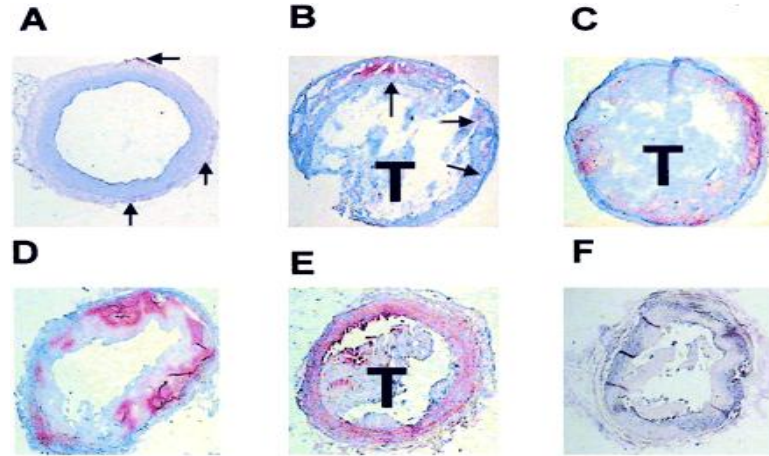
Şekil 4.3.9.1 Doku Faktörünün aterosklerotik plak içinde görünüşü (60)

TF aktivitesi koroner aterektomi yapılan örneklerin % 90'ında bulunmuştur. Normal şartlarda TF damarın mediasında az miktarda eksprese edilir. Fakat damar hasarını takiben indüklenir ve artmaya başlar. Damar duvarındaki doku faktörü ekspresyonu her zaman sabit değildir. Damar hasarının dışında Tablo 4.3.9' da görüldüğü gibi TF çeşitli uyarılarla modüle edilir. Bunlar arasında; bazı interlökinler, endotoksinler, trombin, TNF, serbest oksijen radikalleri, forbol esterleri, immun kompleksler, ilerlemiş glikozilasyon ürünleri, CD40' ın ligantına bağlanması gibi çeşitli etkenler sayılabilir. Ayrıca monosit, makrofaj gibi diğer hücrelerden eksprese edilen TF bu ajanların dışındaki indükleyicilerden etkilenebilir. TF ekspresyonunun balon anjioplasti uygulaması yapılan ratlarda arttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan PGI₂ ve analoglarının TF ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.

Tablo 4.3.9. Bazı hücrelerde doku faktörü sentezini aktifleştiren ve inhibe eden moleküller

Hücre tipi	Aktivatörler	inhibitörler
endotel hücreleri	TNF- α Endotoksin lipopolisakkarit (LPS) VEGF TGF- β Trombin α -LDL forbol esterleri	Heparin bağlı büyüme faktörü Artan cAMP (forskolin, dibutyryl cAMP)
düz kas hücreleri	PDGF Trombin Angiotensin II MCP-1 Serum Forbol esterleri	
monosit/makrofaj	Endotoksin lipopolisakkarit VEGF İmmün kompleksler α -LDL T lenfositler ve ürünleri (örn:CD40) Forbol esterleri	TGF- β Artan cAMP Salisilatlar
fibroblastlar	TGF- β Serum PDGF	IL-4, 10, 13

Andrea ve arkadaşları (59) endotel hasarı yaptıkları tavşan karotid arterlerinde dairesel akım değişimleri (CFVs) uygulayarak meydana getirdikleri stenozlarda TF ekspresyonunu ve zamana bağlı olarak meydana gelen TF ekspresyonu ile birlikte trombus oluşumunu incelemişler ve daha önce hirudin uygulanan tavşanlarda CFVs' ye bağlı TF ekspresyonu ve trombus oluşumunun kontrole benzer şekilde geliştiği yani hirudinin TF oluşumunu ve de trombus meydana gelişini önlediğini bildirmişlerdir.



Şekil 4.3.9.2. Tavşan karotid arterlerinde TF ekspresyonu ve trombus oluşumu ve hirudinin trombus oluşumuna etkisi (59)

Yukarıdaki şekilde kontrol grubu olarak kullanılan endotel hasarı oluşturulmamış karotid arterlerindeki ve CFV' nin zamana bağlı olarak uygulamasını takip eden sürelerde TF ekspresyonu ve trombus oluşumu görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi kontrol olarak kullanılan arterlerde intima ve mediada TF görülmemektedir. Sadece damarın adventisia bölgesinde çok az pozitif reaksiyon veren TF' ler görülmektedir (A). CFV' yi takip eden 30. dakikada TF damarın mediasında, adventisiasına göre daha fazla eksprese edilir (B). Lümeninde, şekilde T harfi ile gösterilen trombus görülmeye başlanmıştır. CFV' yi takip eden 2 saat sonunda damar lümeninde yoğun TF ekspresyonu vardır ve trombus oluşumu artmıştır (C). CFV' yi takip eden 4 saat sonunda damar lümenindeki TF yoğunluğu ve trombus oluşumu daha da artmıştır (D). CFV' yi takip eden 8 saat sonunda daha yoğun TF ve daha yoğun trombus görülmektedir (E). Daha önce hirudin uygulaması yapılan gruptaki damar lümeni kontrole benzer şekildedir. TF ekspresyonu ve buna bağlı olarak meydana gelen trombus oluşumu inhibe olmuştur.

4.4. Hemostatik Sistem (115)

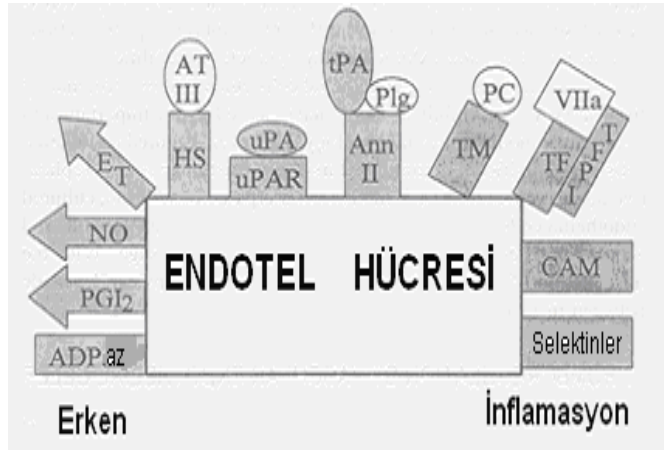
Kan; endotel hücreleri ile kaplı damarlarda pıhtılaşmadan dolar. Oysa kan endotel dışında yabancı bir yüzeyle karşılaştığında, örneğin enjektörle alınıp tüpe konulduğunda hemen pıhtılaşır. Dolaşan kanda mikro düzeylerde dahi bir pıhtı olması, kılcal damarları tıkayarak ilgili organın oksijenlenmesini ve beslenmesini engelleyeceği için hayati tehlike oluşturur. Dolaşan kanda pıhtının meydana gelmemesi; hemostaz adı verilen sistemin çeşitli bölümleri arasındaki biyokimyasal dengenin iyi işlemesine bağlıdır. Bu olaylarda rol oynayan sistemler, hücreler ve proteinler şöyle sıralanabilir:

- Damar sistemi
- Trombositler
- Pıhtılaşma sistemi
- Fibrinolitik sistem

4.4.1. Damar Endoteli ve Özellikleri (116)

Vasküler endotel insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, arter duvarı ile kan elamanları arasında bariyer oluşturmak ve damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş tek sıra dizilmiş epitelyal hücrelerden oluşan tabakadır. Endotel hücresi, bariyer oluşturmak ve kan-arter permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, ince uzun bir epitel hücresidir. Kapiler lümeni sadece endotelden ibarettir.

Endotel hücrelerinden çeşitli reaksiyonlar için farklı zamanlarda çeşitli ürünler sentezlenir. Bu ürünler kanın tromboregülasyonunu sağlar.



Şekil 4.4.1. Damar endotelinden salınan bazı moleküller (116)

PGI₂ : prostasiklin ; NO: nitrik oksit ; ET: endotelin ; HS: heparan sülfat ; AT III: antitrombin; uPA: ürokinaz plazminojen aktivatör ; uPAR: uPA reseptör ; Ann II: annexin II; tPA: tissue plazminojen aktivatör ; Plg : plazminogen ; TM: trombomodulin ; PC: protein C ; TF: tissue faktör ; TFPI: doku faktörü yolu inhibitörü ; CAMs: hücresel adhezyon molekülleri.

Şekilde görüldüğü gibi endotel hücreleri birçok madde sentezleme kabiliyetinde olduğundan aşağıdaki özelliklere sahiptir.

- *Non trombojeniktir. Yani tromboresistansdır. Biyokimyasal denge bozulduğunda endotel artık tromboresistant değildir.
- *Subendotel için gerekli besin maddelerini sağlar.
- *Makromoleküller için bir bariyer oluşturur ve endotelin altına geçmesini önler.
- *Endotel hücreleri PGI₂, çeşitli interlökinleri, IL-1, çeşitli büyüme faktörlerini, çeşitli vazodilatörleri salgırlar.

Endotel hücreleri bir taraftan makrofaj, bir taraftan trombosit ve diğer taraftan düz kas hücreleri ve endotelin bizzat kendisinin salgıladığı çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerle karşı karşıyadır.

Tablo 4.4.1. Normal ve fonksiyonları bozulmuş damar endotelinin özellikleri

	Normal endotelium	Disfonksiyonel endotelium
İnflamatuvar özellikler	Lökosit adezyon moleküllerinin seviyeleri azdır veya yoktur.	Lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmıştır.(örn: VCAM-1, ICAM-1)
Antikoagülan özellikler	İnflamatuvar sitokinlerin seviyeleri düşük veya yoktur.	İnflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu (MCP-1) artmıştır.
Vazoregülatör özellikler	Minimal platelet adezyonu Prokoagülan moleküllerin ekspresyonu yoktur. (örn: doku faktörü ve PAI-1) Fibrolizis artmıştır.	Artmış platelet adezyonu Prokoagülan moleküllerin ekspresyonu artmıştır. Fibrinolizisin azaldığı düşünülür.
SMC regülatuar özellikleri	NO, PGI ₂ gibi vazodilatörler salınır.	Endotelin gibi vasokonstriktifler salınır, NO sekresyonu azalmıştır.
SMC regülatuar özellikleri	SMC proliferasyonu ve göçünün inhibitörleri (TGF- β)	SMC proliferasyonu ve göçünün aktivatörleri (PDGF)

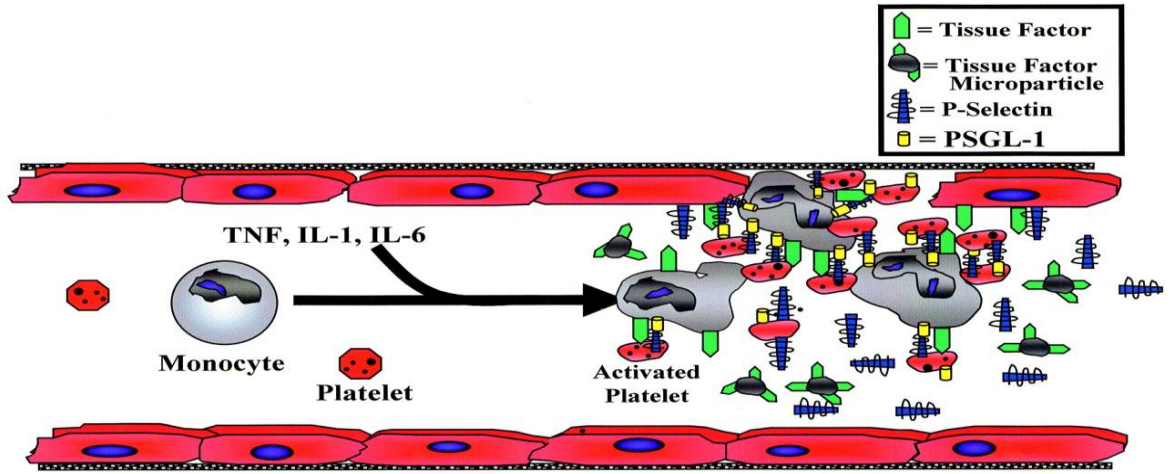
4.4.2. Trombositler (115, 118)

Endotelde meydana gelebilecek bir hasar ya da kesilme hemostatik sistemi harekete geçirir. Yaralanmayı takiben trombositler endotele ya da endotelin altında bulunan subendotel tabakaya adhere olur yani yapışır. Adezyon trombositlerin özel bir fonksiyonudur. Bu esnada kanda dolaşan pıhtılaşma faktörleri de subendotele temas ettiği için aktifleşir ve koagülasyon sistemindeki “kontakt faz” başlar. Bu koagülasyonun intrinsek sistemidir. Bu esnada subendotelde ve makrofajlarda bulunan TF ekstrinsek sistemi başlatır. Yine aynı anda subendotelde bulunan kollagen açığa çıkmıştır. Kollagen hem trombositler için hem de kanda bulunan F XII için ciddi bir uyarıcıdır.

Kollagen trombositlerde membran glukoproteinleri ile temas edince trombosit agregasyonu için hücre içinde değişimler başlar.

Hücre içi değişimleri ile aynı anda gerçekleşen olay membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınması ve bunu TXA₂'nin takip etmesidir. Bu etkiler ile hücre içi kalsiyum serbestleşir ve trombosit granüllerinden agregasyonu başlatıcı ajanlar salgılanmaya başlar.

Günümüzde hücreye dayalı hemostazdan söz edilmektedir. Aşağıda trombositler ve monositlerin de sistemin içinde olduğu hücreye dayalı koagulasyon sisteminde çeşitli moleküler ilişkiler görülmektedir.



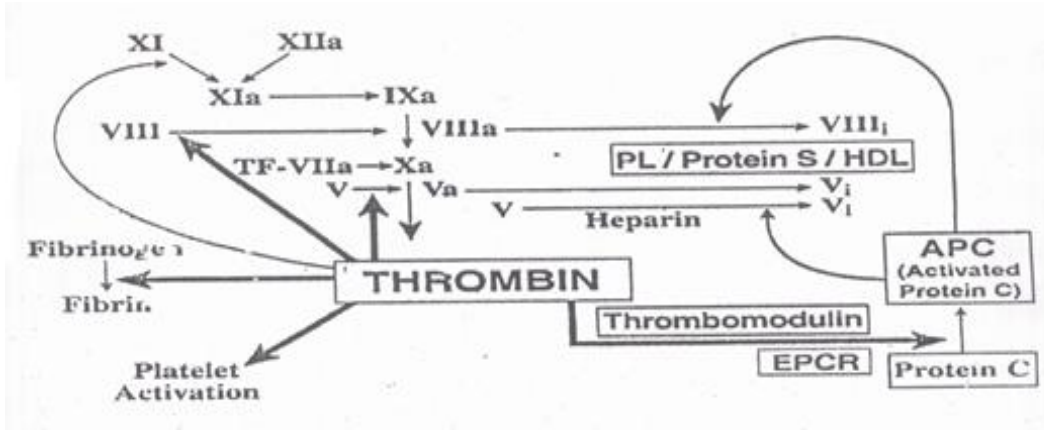
Şekil 4.4.2. Hücreye dayalı hemostatik sistemde aktifleşen trombositlerin hasarlı bölgeye göçü (117).

4.4.3. Koagulasyon Sistemi (110,115)

Bir taraftan intrinsek sistem yolunu başlatan Hageman Faktörü yani FXII diğer taraftan FVII ve doku faktörünün içinde olduğu ekstrinsek sistem ile trombin ve fibrin meydana gelir. Fibrinin oluşumu aşağıdaki şekilde görülen protein C ve heparin gibi inhibitör sistemleri ile kontrol edilir. Şekilde günümüz anlayışına göre koagulasyon sistemi ve kontrolü görülmektedir. FXIII ile fibrinolizise resistans fibrin polimerler meydana gelir. Plazminojen yine endotelden salınan aktivatörlerle plazmine dönüşür.

Bir taraftan yara iyileşirken diğer taraftan da pıhtı eritilerek o bölgedeki kan akımı fibrinolizis sayesinde normale döner.

Hemostaz endoteli içinde barındıran damar sistemi, trombositler ve koagulasyon faktörleri ve bunların kontrolünü sağlayan inhibitörleri arasında dengenin olduğu bir sistemdir. Aşağıda koagulasyon ve önemli bir inhibitör olan protein C ilişkisi görülmektedir.



Şekil 4.4.3. Koagulasyon ve kontrolü (110)

4.4.4. Fibrinolitik Sistem (115)

Hemostatik sistemde meydana gelen pıhtının belirli bir zaman sonra erimesi ve o bölgedeki kan dolaşımının normale dönmesi gerekir. Fibrin ve yaralanan damar duvarının iyileşmesinde matriks görevi yapar. Fibrinin görevi bitince fibrinolitik sistem ile pıhtı çözünerek parçalara ayrılır ve uzaklaştırılır (3). Plazminojen fibrinolitik sistemde görev alan tek proenzimdir. Plazminojen çeşitli aktivatör (tPA, uPA) ve inaktivatörlerin etkisi ile plazmine döner. Plazmin fibrinojeni, ya da fibrini parçalayarak parçalanma ürünlerine (fdp, D-dimer) dönüştürür. En güçlü pıhtı çözücü proteolitik enzim olan plazminin plazminojenden dönüşümünde endotel hücrelerinin önemli etkisi vardır.

4.5. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem (69, 119-125)

4.5.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron içeren atom, molekül veya iyonlardır. Bu yapıların negatif yüklü elektron sayısı pozitif yüklü proton sayısına eşit değildir. Bu tip maddeler, elektron düzenleri bozulduğu için kararlılıklarını kaybetmiştir ve ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Kısa ömürlü olmalarına karşın radikal olmayan moleküllerle reaksiyona girerek onların da radikal yapmalarına ve bir dizi zincir reaksiyonunun başlamasıyla birçok radikalin oluşmasına sebep verdiklerinden dolayı tehlikelidirler.

Biyomoleküllerin çoğu atomları birbirlerine kovalent bağlı ve nonradikal yapılardır. Atomlararası kovalent bağlar, elektron çiftlerinin paylaşılmasıyla oluştuğundan serbest radikallere de yarım kalmış bağ gibi bakılabilir. Bu özellik onları kimyasal olarak reaktif yapar.

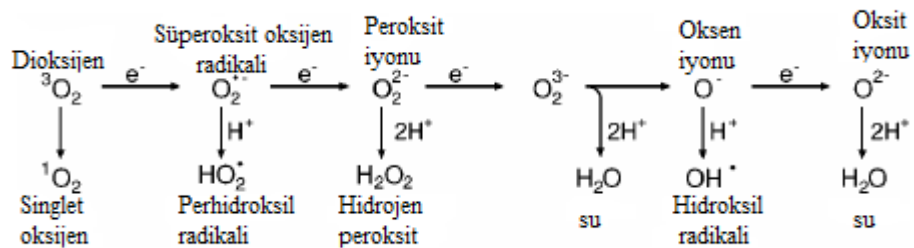
Stabil bir molekülde elektronlar, dış orbitalde çift olarak bulunmakta ve böylece her bir elektronun zıt spine sahip bir eşinin olması sağlanarak kararlı bir yapı oluşturmaktadır. Eğer son yörüngedeki orbital elektron alırsa veya kaybederse yani atom veya molekül bir veya daha çok sayıda çiftlenmemiş elektron taşır hale gelirse, yapı artık bir serbest radikal halini almakta ve manyetik momentum göstermektedir.

Oksidatif stresin prooksidan tarafında yer alan reaktif oksijen türleri (ROS) fizyolojik olan ve olmayan birçok süreçte oluşmakta ve oksijenin hem süperoksit ($O_2^{\bullet}$), hidroksi ($HO^{\bullet}$), hidroperoksi ($HO_2^{\bullet}$), peroksi ($ROO^{\bullet}$), alkoksi ($RO^{\bullet}$) gibi radikal türevlerini hem de singlet oksijen (1O_2), ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), nitrik oksit ($NO^{\bullet}$) ve peroksinitrit ($ONOO^{\bullet}$) gibi radikal olmayan türevlerini kapsamaktadır. ROS'nin tamamı zar lipitleri, nükleik asitler, proteinler, enzimler ve diğer küçük moleküllerle reaksiyona girmeye yatkındırlar bu da hücrel hasara neden olur.

Tablo 4.5.1. Başlıca reaktif oksijen türleri

Radikal olan oksijen türleri	Radikal olmayanlar oksijen türleri
Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$)	Hidrojen peroksit H_2O_2
Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$)	Hipohaloazid (HOX)
Alkoksil radikali ($RO^{\cdot}$)	N-Halojenli aminler ($R-NH-X$)
Semikinon radikali (HQ)	Singlet Oksijen (1O_2)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O_3)
	Azotdioksit (NO_2)

Süperoksit ve hidroksil serbest radikalleri, hücrelerde mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum zarında peroksidasyona başlar. Bu hücrelerin Ca^{+2} geçirgenliğini artırır. Kalsiyum iyonunun hücresel konsantrasyonunun artışı mitokondri için zararlıdır. Amino asitler okside olur ve indirgenirler. DNA'nın okside olması sonucu, dizi kırıkları ve diğer DNA hasarları oluşur. Serbest radikal reaksiyonları, tek elektron transfer reaksiyonlarıdır ve hücre bileşenlerine zarar verirler. ROS hücreler için öldürücü olabilir. Süperoksit radikalının esas önemi, hidrojen perokside kaynak olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Uzun bir yarı ömüre sahip olup, lipofilik özellik gösterir. Bu özelliğinden dolayı da olduğu yerden uzak bölgelere difüzyonla yayılabilir.



Şekil 4.5.1. Triplet oksijeni ardarda indirgeyen enerji transferiyle farklı ROS'nin oluşumu

Hücrelerde çoğunlukla oksidanların oluşma yolları şunlardır;

- Normal aerobik metabolizma sonucu oluşurlar; hücrelerde mitokondriyal elektron transport sisteminde tüketilmesiyle, oksijenin yaklaşık %90'ından faydalanırlar
- Hücrede antijenlerin yok edilmesi, virüs ve bakterilerin öldürülme mekanizmasıyla fagositlerde oksidatif patlama olması
- Ksenobiyotik mekanizması; detoksifikasyon ve toksik bileşikler

4.5.1.1.Oksidatif Stres

Organizmaya ani ve aşırı miktarda oksijen girişinin artması; epinefrin ve diğer katekolaminlerin artışı, laktik asit, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz gibi litik enzim aktivitelerinin yükselmesi; egzersiz, gebelik, yaşlılık gibi fizyolojik haller; kimyasal çevre kirliliğinin yoğun olduğu ortamlarda uzun süre yaşam, yoğun stres, sigara ve alkol kullanımı, diyetle doymamış ve kolay peroksillenebilen yağların fazla miktarda bulunması, antioksidan savunma sistemi yetmezlikleri veya savunma duvarının aşılması gibi durumlarda hassas olan oksidan-antioksidan denge, oksidanlar tarafına doğru bozulabilir ki, bu da oksidatif stres oluşumuna neden olur. Bu durum serbest radikallerin oluşumunun artışında ya da antioksidan aktivitesinin yetersizliğinden ileri gelebilir.

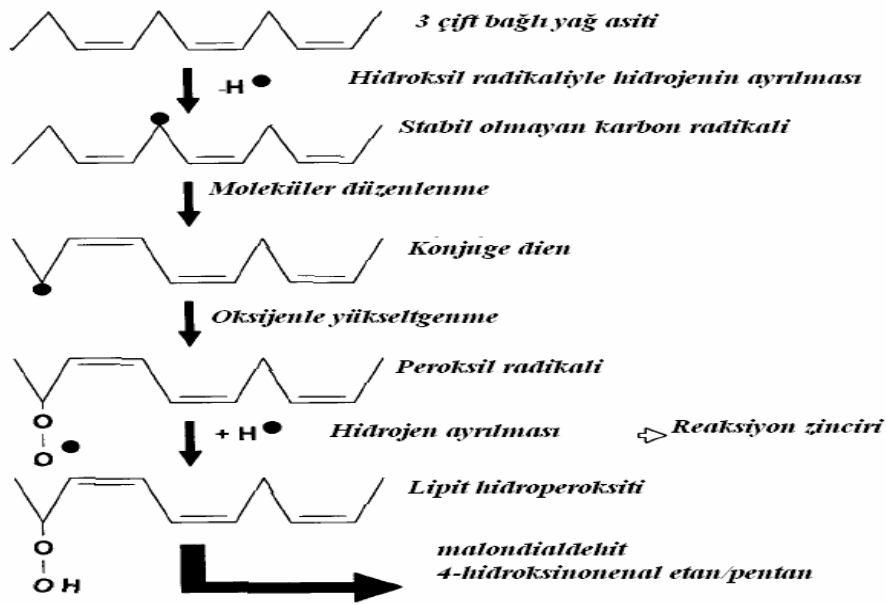
4.5.1.2. Lipit Peroksidasyonu

Hücrel makromoleküller, özellikle lipitler, proteinler ve DNA, oksidasyonun temel hedefleridir. Oksidanlar, çoklu doymamış yağ asitlerinden bir allilik protonu ayırarak lipit peroksidasyonunu başlatabilirler.

Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipitlerdir. Membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen ürünleri tarafından oksidasyonu lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna “enzimatik lipid

peroksidasyonu”, diğer radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise “non enzimatik lipid peroksidasyonu” denir

Lipit peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asitlerinin çift bağlarına serbest radikallerin saldırmasıyla başlar. Metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması başlangıç hızını belirleyen temel bir adımdır. Moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle kararlı olmayan karbon radikali daha kararlı bir yapı olan konjuge diene dönüşür. Bu konjuge dien hızla moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikalleri de diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasını sağlar ve açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlere dönüşür. Lipit hidroperoksitler de MDA ve 4-hidroksinonenal gibi kısa zincirli aldehitlere parçalanırlar.



Şekil 4.5.1.2. Lipid peroksidasyonunun temel reaksiyon zinciri

4.5.1.3. Malondialdehit (MDA)

Reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin teşvik ettiği lipit peroksitin neden olduğu doku hasarı, çeşitli hastalıkların patogenezinde rol alır. Lipit peroksidasyonu

dolaylı olarak ikincil bir ürün olan MDA'in ölçülmesiyle tayin edilir. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü MDA' dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA meydana gelir. Memelilerde bu yağ asitleri en çok araşidonik asit ve dokosaheksanoik asittir. Oleik asitin ve linoleik asitin oksidasyonlarından ise daha az MDA oluşur. Bazı dokularda MDA enzimatik reaksiyonlar sonucu da oluşabilir. Oluşan MDA, hücre zarlarından iyon geçişini etkileyip, zardaki bileşiklerin çapraz bağlar ile bağlanmasına yol açarak, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur.

Serbest radikallerin direkt ölçüm yöntemlerinin zorluğu nedeniyle serbest radikal aracılı doku hasarının göstergesi olarak daha çok oksidatif hasar sonucu oluşan ürünlerin ölçülmesi yoluna gidilmektedir. Bu amaçla lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden biri olan MDA, oksidatif hasarın in vivo göstergesi olarak en sık ölçülen parametredir.

4.5.2.Antioksidan Sistem

Organizmada oksidan moleküllerinin sebep olduğu hasara karşı koruyucu mekanizmalar bulunur. Oksidan düzeyi ile antioksidan sistem arasında denge söz konusudur. Oksidanların artışı ve antioksidanların yetersizliği durumunda bu denge bozulur ve oksidan moleküller hücre bileşenlerini etkileyerek hücre hasara sebep olur. Organizma, ekzojen ve endojen kaynaklı çeşitli bileşiklerle etkileşim göstererek serbest radikalleri nötralize ederler.

Bu bileşikler;

- Askorbik asit (C vitamini), tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini), karotenoidler gibi besinle tüketilen antioksidanlar ve glutatyon, lipoik asit gibi diğer düşük moleküler ağırlıklı bileşikler,
- Serbest radikal reaksiyonlarını durduran, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz gibi antioksidan enzimler,
- Oksidatif reaksiyonları katalizleyen serbest demir iyonu ve bakır iyonlarını tutan, ferritin, laktoferrin, albümin ve serüloplazmin gibi metal bağlı proteinler,
- Bitkisel yiyeceklerde bulunan çok çeşitli diğer antioksidanlar

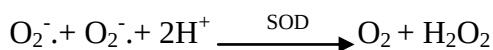
Antioksidan savunma sistemi, normal metabolizmanın işleyişi sırasında koruyucu rolünü gerçekleştirir. Fakat asıl etkisini hastalık veya organizmada herhangi bir sebeple oluşan serbest radikal oluşumu durumunda artırmakta ve bu durumu etkisizleştirmeye çalışmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve uzaklaştırılması arasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer durum radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir.

Tablo 4.5.2. Organizma antioksidan sistemleri

Enzimler	Suda çözünen radikal tutucular	Yağda çözünen radikal tutucular	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
Superoksit dismutaz	Glutasyon	E Vitamini	Ferritin
Katalaz	Vitamin C	β -Karoten	Transferrin
Glutasyon peroksidaz	Ürik asit	Bilirubin	Haptogloblin
Glutasyon redüktaz	Glukoz	Ubikinol	Seruloplazmin
Glutasyon transferaz	Sistein	Flavonoidler	Albumin

4.5.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD aerobik organizmaların mitokondri ve sitozolünde bulunur. Bu enzimin tek substratı superoksit radikalidir. SOD; superoksit radikalini dismutasyona uğratarak H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak antioksidan savunmanın ilk basamağını oluşturur. Bu reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta superoksit dismutazın okside formu superoksit anyonunu bağlar, ve daha sonra bu radikalden bir proton alarak onun moleküler oksijene dönüşmesini sağlar. Bu arada kendisi de indirgenir. İkinci basamakta ikinci bir peroksit anyonu ve protonu bağlar ve H_2O_2 serbestleşirken kendisi de okside olur .



SOD'un yüksek ökaryotlarda 3 izoenzimi mevcuttur. Sitoplazmada bulunan ve Cu ile Zn içeren SOD1, Cu-Zn SOD; mitokondride bulunan ve Mn içeren SOD2, Mn-SOD; hücre dışı ortamda bulunan ve Fe içeren SOD3, Fe-SOD'dır. Hayvan modellerinde superoksid dismutazın antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca SOD; fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesinde de önemli rol oynar

4.5.2.2. Glutasyon (GSH)

Başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan antioksidan bir enzimdir. Radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Sülfhidril grupları açısından zengin glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen bir tripeptittir.

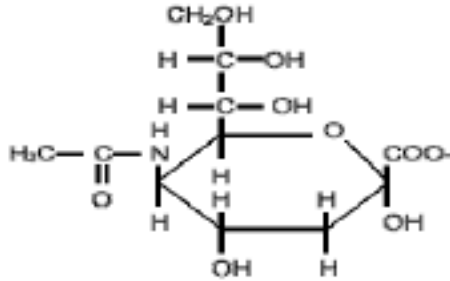
Glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon S-transferaz enzimlerinin fonksiyonu için gereklidir. GSH ayrıca zehirsizleştirme reaksiyonlarında ve aminoasitlerin membrandan transportunda rol oynar.

GSH; vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını H₂O₂'den, lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur .

4.6. Siyalik Asit (73-80)

Siyalik asit (SA), doku ve hücrelerin çözünebilir ve çözünemez komponentlerinin yapısal bileşenleri olup, protein ve lipide bağlı oligosakkaritlerde terminal olarak bulunan nöraminik asitin asetillenmiş türevidir. Dokuz karbonlu amino şeker olan

nöraminik asitin (Neu) 5'inci karbonunun asetilenmiş hali N-asetil nöraminik asit (NANA, Neu5Ac) siyalik asit olarak bilinir.



Şekil 4.6. Siyalik asitin yapısı

Asidik yapılarından dolayı hücre yüzeyine negatif yük kazandırır ve hücre-hücre ya da hücre-matriks etkileşimlerinde önemli rol oynarlar. Spesifik hücrel tanıma bölgelerini maskeleyen yeteneğine sahiptir ve biyolojik bilginin transferinde rolleri vardır.

Siyalik asit, nöraminik asitin N- ve O- açıl türevleri olup hem glikoproteinlerin hem de gangliyozidlerin yapı taşıdır. Nöraminik asit, mannozamin ve pirüvattan türeyen dokuz karbonlu bir şekerdir. SA, glikoprotein ve glikolipidlerin oligosakkarid zincirlerinin indirgenmemiş ucundaki terminal karbonhidrat kalıntısıdır.

Siyalik asitin 5. pozisyonunda sahip olduğu amino grubu ve ona fizyolojik koşullarda negatif özellik sağlayan ve kuvvetli bir organik asit olarak tanımlanan 1. pozisyonundaki karboksil grubu SA'ye özel bir yapısal özellik kazandırır.

4.6.1. Siyalik Asitin Fonksiyonları

En çok hücre zarlarında bulunan SA, glikoprotein ve glikolipidlerin terminal karbohidrat komponentini oluşturur. Negatif yüklerinden dolayı pozitif yüklü partiküllerin bağlanmasını sağladığı gibi transport, moleküler ve hücreler arası itme ve çekme olaylarından da sorumludur. Yüzey reseptörlerinin yapısında, glikoprotein ve glikolipidlerde antijenik bölge olarak yer alan SA'nın önemli bir diğer fonksiyonu

biyolojik maskeleyedir Siyalik asit antijenik bir belirteç olarak tanımlanabilir. Kan grubu bileşikleri ile hormon, sitokin gibi endojenlerin reseptörleri için zorunlu bir bileşiktir.

Siyalik asitin büyük kısmı akut inflamatuvar reaksiyonlarda artan akut faz proteinleri olarak bilinen proteinlere bağlıdır ve akut faz reaktanı olarak görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda plazma siyalik asit konsantrasyonunun diyabet, glisemik kontrol (HbA1c), hiperlipidemi, bel-kalça oranı, yüksek tansiyon ile önemli bir ilişki içerisinde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, SA'ın bir oksidatif stres göstergesi olarak kullanılması, bazı kanser tipleri ve miyokard enfarktüsü için de bir belirteç olarak kullanılabilirliği hakkında çalışmalar vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar serumdaki total SA ölçümlerinin koroner arter hastalıkları için risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Oksidatif stres, glikoproteinlerde ve LDL partiküllerinde desializasyona neden olmaktadır. LDL kolesterolün desializasyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli olduğu ileri sürülmüştür. Hipertiroidi durumunda oksidatif stresin arttığı, hipotiroidide ise LDL kolesterolün arttığı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Oksidatif stres sonucu siyaliz enziminin dokudaki bağlı siyalik asitleri koparması sonucu, dokudan kana SA geçer ve kandaki SA miktarı artar. Bağlı olduğu galaktozdan kopan SA kana geçerken, galaktozun açık kısmı, organizmanın bu bölgeyi tanımasını sağlar. Bu, siyalik asidin tanınmayı sağlayıcı fonksiyonudur. Tümör oluşumunda ise, siyalik asitler tümörün etrafını sararak bir kılıf oluştururlar ve bu bölgeyi kapatırlar. Bu da, siyalik asidin tanınmayı önleyici fonksiyonudur. Siyalik asidin proteinden çıkışı, proteinin yıkımı için bir sinyal görevi görür.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Kimyasal maddeler Merck, Sigma-Aldrich, Pancreac, Fluka, Lachema ve Carlo Erba firmalarından temin edilmiştir. Kullandığımız T3 ELISA kiti Cusabio, T4 ve TSH ELISA kiti TSZ ELISA, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid kitleri Biochemical Enterprise (BEN), Ox-LDL ve doku faktörü (TF) kitleri ise USCN firmasından temin edilmiştir.

5.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Santrifüj	Heraeus- Chtist-GmbH, 00902
Spektrofotometre	Shimadzu UV-120-02
Hassas Terazı	Sartorius
Etüv	Nüve FN 500
Sterilizatör	Nüve EN 400
Distile su cihazı	Schott Gerate
Su banyosu (37°C)	Boehringer Mannheim Precither-PFV
Su banyosu (100°C)	Heizbad, Kermanlar, 34680
Derin dondurucu	AEG, -24C
pH Metre	710 A pH/ISE Meter
Otomatik pipetler	Gilson Pipetman
Vorteks	Janke & Kunkel VF2
Manyetik Karıştırıcı	Ikamag, RH, Janke & Kunkel

Mekanik Karıştırıcı	Ika-Werk RW-14H
Elektronik kaba terazi	Scaltec SPB62
Hassas terazi	Sartorius
Homojenizatör	Ika- Werkrw-14 H

5.3. Kullanılan Deney Hayvanları ve Oluşturulan Gruplar

Bu çalışmada M.Ü. Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen 60 adet erişkin Wistar Albino dişi sıçan (200–250 g) kullanıldı. Denek grubu; her biri 10 adet sıçandan oluşan toplam 6 gruptan oluşmaktadır.

Grup I : Kontrol grubu

Grup II : Hipertiroidi grubu

Grup III : Hipotiroidi grubu

Grup IV : Hiperlipidemi grubu (HPL)

Grup V : Hiperlipidemik Hipertiroidi grubu (HPL Hipotiroidi)

Grup VI : Hiperlipidemik Hipertiroidi grubu (HPL Hipertiroidi)

Grupların bakımı normal laboratuvar koşullarında sağlanmıştır. Deney hayvanları deneyler başlamadan en az bir hafta önce laboratuvara alınarak ortama alıştırmıştır. Oda sıcaklığındaki % 65-70 nem içeren laboratuvar koşullarında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık dönemlerine maruz bırakılmışlardır. Deney öncesindeki bir haftalık alıştırma sürecinde hayvanların ortama, araştırmacıya ve rutin işlemlere alıştırılması için deney hayvanlarına her gün, aynı saatte ve aynı araştırmacı tarafından elle temas edilmiştir (“handling”). Bu süre zarfında stres deneyleri esnasında ortaya çıkabilecek istenmeyen ve protokolden kaynaklanan

olumsuz etkilerin en aza indirgenmesi amaçlanmıştır. Deney bitiminde deney ve kontrol grubundaki sıçanlardan anestezi altında kan ve doku örnekleri alınmıştır.

5.4. Deney Hayvanlarının Beslenmeleri

Deney hayvanları gece ve gündüz sirkülasyonu korunarak beslenme ve su (musluk suyu) ihtiyaçlarının günlük olarak sağlandığı kontrollü laboratuvar şartlarında muhafaza edildi. Beslenmeleri için, aşağıda içeriği belirtilen normal pellet tipi sıçan yemi tedarik edilmiştir.

Yemin içeriği:

Ham protein	(en az)	% 24
Ham selüloz	(en çok)	% 7
Ham kül	(en çok)	% 8
HCl’de çözünmeyen kül	(en çok)	% 2
Kalsiyum	(en az-en çok)	% 1-2,8
Fosfor	(en az)	% 0,9
Sodyum	(en az-en çok)	% 0,5-0,7
Sodyum Klorür	(en çok)	% 1
Lizin		% 1
Metiyonin	(en az)	% 0,6

Yemlerin hazırlanması : Normal pellet yem ile beslenen kontrol grupları hariç diğer grupların yemlerinin hazırlanması için toz haline getirilen normal yem Tablo 5.4.1.’de belirtilen oranlarda gerekli ilaveler yapıldı. Distile su eklenerek hamur haline getirildi ve silindir şekli verilerek etüvde kurutuldu.

Tablo 5.4.1. Laboratuvar şartlarında hazırlanan yemlerin içeriği

Grup	Yemin içeriği
Kontrol grubu	Normal pellet yem
Hipotiroidi grubu	Methimazole (75 mg/100 g yem) eklenmiş standart yem
Hipertiroidi grubu	L-tiroksin (0.4 mg/100 g yem) eklenmiş standart yem
HPL grubu	Hiperlipidemik yem (% 1.63 g kolesterol, % 0.41 g kolik asit, % 16.3 g ayçiçeği yağı)
HPL Hipotiroidi grubu	Methimazole (75 mg/100 g yem) içeren hiperlipidemik yem (% 1.63 g kolesterol, % 0.41 g kolik asit, % 16.3 g ayçiçeği yağı)
HPL Hipertiroidi grubu	L-tiroksin (0.4 mg/100 g yem) içeren hiperlipidemik yem (% 1.63 g kolesterol, % 0.41 g kolik asit, % 16.3 g ayçiçeği yağı)

Tablo 5.4.2. Deney gruplarının çalışmanın 0. ve 90. günündeki ağırlıkları.

Grup	0. gün g/ağırlık	90. gün g/ağırlık
Kontrol grubu (n=10)	234,4 g	232,8 g
Hipotiroidi grubu (n=10)	232 g	243,6 g
Hipertiroidi grubu (n=10)	242,1 g	221,6 g
HPL grubu (n=10)	234,6 g	226,5 g
HPL hipotiroidi grubu (n=10)	226,6 g	238,7 g
HPL hipertiroidi grubu (n=10)	231,8 g	214,2 g

Tablo 5.4.3. Deney gruplarının hayvan başına günlük yem ve su sarfiyatları.

Grup	Yem sarfiyatları g/gün	Su sarfiyatları ml/gün
Kontrol grubu (n=10)	16,32 g	30,28 ml
Hipotiroidi grubu (n=10)	11,53 g	28,15 ml
Hipertiroidi grubu (n=10)	19,35 g	45,05 ml
HPL grubu (n=10)	14,5 g	35,30 ml
HPL hipotiroidi (n=10)	9,57 g	23,45 ml
HPL hipertiroidi (n=10)	11,96 g	27,70 ml

5.5. Deney Modellerinin Oluşturulması

Hipotiroidi, hipertiroidi, hiperlipidemi, hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grupta yer alan deney hayvanlarında, Tablo 5.4.1.'de gösterilen beslenme şekliyle deney modelleri oluşturuldu. Gruptan oluşan deney hayvanları 3 ay boyunca Tablo 5.4.1'de içerikleri belirtilen yemlerle beslendi.

5.6. Deney Hayvanlarından Kan Örneklerinin Alınması

Deney sonunda eter anestezisi altında hayvanlardan kalp kanı alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi.

5.7. Deney Hayvanlarından Doku Örneklerinin Hazırlanması

Deney sonunda tavinlerde kullanılmak üzere alınan dokular; karaciğer, böbrek ve beyin çıkartılarak serum fizyolojikte yıkandı. Zar ve yağ kısımları temizlenerek, buz içerisinde küçük parçalara ayrıldı. Bu küçük parçalar daha sonra cerrahi makasla kesilmek suretiyle kıyma haline getirildi ve tartıldı. Karaciğer, böbrek ve beyin gibi organlar için ağırlıklarına göre serum fizyolojik (ml) ilavesi ile homojenize edilerek %10'luk doku homojenatları hazırlandı. Hazırlanan doku homojenatları tüplere koyularak derin dondurucuda -20°C'de kullanılacağı tarihe kadar saklandı.

5.8. Kan ve Doku Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Alınan kanlardan elde edilen serumlardan rutin lipid profili; total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol tayini yapılarak, tiroid profili; T3, T4 ve TSH tayini yapılarak incelendi. Serumda ayrıca ox-LDL, TF ve siyalik asit tavinleri yapıldı. Dokuda total protein, GSH, LPO, SOD aktivitesi, TF aktivitesi ve siyalik asit tavinleri yapıldı

5.8.1. Elisa Yöntemi ile Serumda T3 Tayini (Katalog no:CSB-E05085r)

5.8.1.1. Deneyin Prensibi

Bu testte, yarışmalı enzim inhibisyonu ile immunoassay tekniği kullanılmaktadır. T3'e özel bir antikor mikropalak üzerine önceden kaplanmışır. Standartlar veya örnekler biotin-konjuge T3 ile uygun mikrotiter plate kuyulara eklenir ve inkübe edilir. T3 ve önceden T3'e spesifik antikor kaplı biyotin-konjuge arasında yarışmalı bir inhibisyon reaksiyonu başlar. T3 örnekleri daha fazla miktarda, biotin-konjuge T3 tarafından bağlanmış antikor daha azdır. Daha sonra avidinle konjuge edilmiş Horseradish Peroxidase (HRP) ilavesi ve gerekli inkübasyonlardan sonra substrat solüsyonu ilave edilir. Enzim – substrat reaksiyonu uygun bir asit çözeltisi ile

durdurulur ve oluşan rengin şiddeti 450 nm’de spektrofotometrede okunur. Çizilen standart eğriden yararlanılarak kullanılan örneklerin miktarı hesaplanır.

5.8.1.2. Kullanılan materyaller

1-96 kuyucuklu plak

2-Standard

3-HRP Avidin

4-Konjugat

5-Yıkama tamponu

6-Substrat A

7-Substrat B

8-Durdurma çözeltisi

5.8.1.3. Deneyin yapılışı

- Tüm çözeltiler ve numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Herhangi bir solüsyon konmadan bir kuyucuk kör olarak hazırlandı. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek eklendi.
- Kör hariç her kuyucuğa 50 µl konjugat eklendi, iyice karıştırıldı ve 1 saat 37°C’de inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 200 µl yıkama tamponu eklenerek 3 kez kuyucuklar yıkandı, boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 50 µl HRP-avidin eklendi, 30 dakika 37°C’de inkübe edildi.
- Yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı, boşaltıldı.
- Her kuyucuğa 50 µl Substrat A ve Substat B eklendi, iyice karıştırıldı. 15 dakika 37°C’de inkübe edildi.

- Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi, oluşan renklerin absorbanı 450 nm’de okundu.

5.8.2. Elisa Yöntemi ile Serumda T4 Tayini (Katalog no: R6381)

5.8.2.1. Deneyin Prensibi

Katı faz antikor, bir mikroplak üzerine önceden saflaştırılmış sıçan T4 kaplanarak ve daha sonra standart veya numuneler eklenerek hazırlanır. Bağlanmayan maddelerin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra HRP etiketli T4 antikor, antibor-antijen-enzim etiketli antikor kompleksine eklenir. Bağlanmayan antikor-enzim reaktiflerinin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklenir. TMB substratı HRP enziminin katalizörlüğünde mavi bir renk oluşturur. Rengin oluşmasından sonra asitik durdurma solüsyonu eklenir, renk maviden sarıya döner. Oluşan rengin şiddeti 450 nm’de spektrofotometrede okunur. Çizilen standart eğriden yararlanılarak kullanılan örneklerin miktarı hesaplanır.

5.8.2.2. Kullanılan Materyaller

Yıkama solüsyonu

HRP reaktifi

Mikroplak

Numune dilüenti

Kromojenik Substrat A

Kromojenik Substrat B

Durdurma solüsyonu

Standart madde (2000 pg/ml)

Standart madde dilüenti

5.8.2.3. Deneyin Yapılışı

- Uygun konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.
- Yıkama solüsyonu, 20 kat dilüe edilerek hazırlandı.
- Hazırlanan standartlar standart kuyucuklarına 50 µl eklendi.
- Numune kuyucuklarına 40 µl numune dilüenti eklendi ve ardından kuyucuklara 10 µl numune eklendi. Karıştırıldı.
- 37°C’de 30 dakika inkübe edildi
- Yıkama solüsyonundan kuyucuklara 300 µl eklenerek yıkama yapıldı ve işlem 4 kez tekrarlandı. Kuyucuklar boşaltıldı.
- Kuyucuklara 50 µl HRP konjugatı eklendi.
- Yıkama solüsyonundan kuyucuklara 300 µl eklenerek yıkama yapıldı ve işlem 4 kez tekrarlandı. Kuyucuklar boşaltıldı.
- Kuyucuklara 50 µl Kromojen Substrat A ve 50 µl Kromojen Substrat B eklendi, karanlıkta 37°C’de 15 dakika inkübe edildi
- Kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, oluşan mavi renk sarıya döndü.
- Durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika sonra 450 nm.de absorbans köre karşı okundu.

5.8.3. Elisa Yöntemi ile Serumda TSH Tayini (Katalog no: R6394)

5.8.3.1.Deneyin Prensibi

Katı faz antikor, bir mikropalak üzerine önceden saflaştırılmış sıçan TSH kaplanarak ve daha sonra standart veya numuneler eklenerek hazırlanır. Bağlanmayan maddelerin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra HRP etiketli TSH antikor, antibor-antijen- enzim etiketli antikor kompleksine eklenir. Bağlanmayan antikor-enzim reaktiflerinin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklenir. TMB substratı HRP enziminin katalizörlüğünde mavi bir renk oluşturur. Rengin oluşmasından sonra asitik durdurma çözeltisi eklenir, renk maviden sarıya döner. Oluşan rengin şiddeti 450 nm’de spektrofotometrede okunur. Çizilen standart eğriden yararlanılarak kullanılan örneklerin miktarı hesaplanır.

5.8.3.2. Kullanılan Materyaller

Yıkama çözeltisi

HRP reaktifi

Mikropalak

Numune dilüenti

Kromojenik Substrat A

Kromojenik Substrat B

Durdurma çözeltisi

Standart madde (100 ng/ml)

Standart madde dilüenti

5.8.3.3. Deneyin Yapılışı

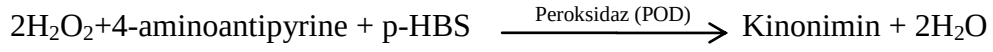
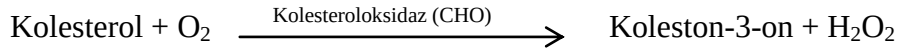
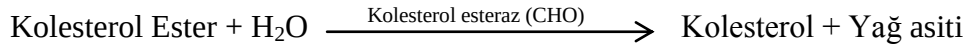
- Uygun konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.
- Yıkama solüsyonu, 20 kat dilüe edilerek hazırlandı.
- Hazırlanan standartlar standart kuyucuklarına 50 µl eklendi.
- Numune kuyucuklarına 40 µl numune dilüenti eklendi ve ardından kuyucuklara 10 µl numune eklendi. Karıştırıldı.
- 37°C’de 30 dakika inkübe edildi
- Yıkama solüsyonundan kuyucuklara 300 µl eklenerek yıkama yapıldı ve işlem 4 kez tekrarlandı. Kuyucuklar boşaltıldı.
- Kuyucuklara 50 µl HRP konjugatı eklendi.
- Yıkama solüsyonundan kuyucuklara 300 µl eklenerek yıkama yapıldı ve işlem 4 kez tekrarlandı. Kuyucuklar boşaltıldı.
- Kuyucuklara 50 µl Kromojen Substrat A ve 50 µl Kromojen Substrat B eklendi, karanlıkta 37°C’de 15 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklara 50 µl durdurma çözeltisi eklendi, Oluşan mavi renk sarıya döndü.
- Durdurma solüsyonu eklendikten 15 dakika sonra 450 nm’de absorbans köre karşı okundu.

5.8.4. Serumda Total kolesterol Tayini (Katalog no: C20T5)

5.8.4.1. Deneyin prensibi

Kolesterolün enzimatik hidrolizi ve oksidasyonundan sonra, H₂O₂ oluşur. H₂O₂ p-HBS (phydroxy benzene sulfonic acid) ve peroksidaz varlığında, 4-aminoantipyrine ile kinonimin kırmızı renkli kromoforunu oluşturur. Oluşan bileşin

renk şiddeti kolesterol ile doğru orantılıdır.



5.8.4.2. Kullanılan Çözeltiler

1- Kolesterol Reagent 1

Fosfat tamponu 0,12 mmol/l, pH=7,0

Fenol >20 mmol/l

Kolesterol esteraz ≥ 50 U/l

Kolesterol oksidaz ≥ 50 U/l

Peroksidaz ≥ 900 U/l

4-aminofenazon 0,4 mmol/l

Yardımcı maddeler, koruyucular

2- Reagent 2 Standart

Kolesterol: 200 mg/dl (5.2 mmol/l)

5.8.4.3. Deneyin Yapılışı

Deney Tüpleri

	Kör	Standart	Örnek
Kolesterol Reagent	1000 µl	1000 µl	1000 µl
37 ⁰ C’de 2 dakika inkübe edilir.			
Distile su	10 µl	-	-
Reagent Standart 2	-	10 µl	-
Örnek	-	-	10 µl
Karıştırılır, 37 ⁰ C’de 5 dakika inkübe edildikten sonra standardın ve numunenin absorbanı 500 nm’de köre karşı okunur.			

5.8.5. Serumda Trigliserid Tayini (Katalog no: TG383)

5.8.5.1. Deneyin Prensibi:

Trigliseridler lipoproteinlipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilir. Gliserol, gliserokinaz tarafından gliserol-3-fosfat’a fosforillenir, sonrasında gliserol-3-fosfat oksidaz tarafından dihidroksiasetonfosfat ve hidrojen perokside dönüştürülür. Peroksidaz varlığında hidrojen peroksit 4-Aminofenazon ve p-Cl-fenol ile kırmızı bir bileşik oluşturup reaksiyona girer, renk yoğunluğu numunedeki trigliserid konsantrasyonu ile orantılıdır.

5.8.5.2. Kullanılan Çözeltiler:

1-Reagent 1

LPL ≥ 130 U/l

GK ≥ 100 U/l

GPO ≥ 4000 U/l

POD ≥ 1000 U/l

ATP 2 mmol/l

4-aminofenazon $\leq 0,1$ mmol/l

Good tamponu 0,1 M

p-Cl-fenol $\leq 0,2$ mmol/l

2- Reagent 2 Standart

Trigliserid 200 mg/dl (=2,26 mmol/l)

5.8.5.3. Deneyin Yapılışı

Deney Tüpleri

	Kör	Standart	Örnek
Reagent 1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Tüpler 37°C'ye gelene kadar beklenir.			
Distile su	10 µl	-	-
Reagent 2 Standart	-	10 µl	-
Örnek	-	-	10 µl
Karıştırılır ve 37°C'de 5 dakikalık inkübasyondan sonra standart ve örnek absorbansı 500 nm'de köre karşı okunur.			

5.8.6. Serumda HDL Kolesterol Tayini (Katalog no: HD321)

5.8.6.1. Deneyin Prensibi

Homojen yöntem ile HDL kolesterol tayini spesifik bir yol olan immunoinhibisyon basamağı ile gerçekleşir. Reaktif 1 içindeki antikorlar örnek içindeki HDL hariç tüm uygun lipoproteinleri bloke eder, böylece sadece HDL kolesterolün konsantrasyonunu belirtir. Antijen-antikor kompleksleri Reaktif 2 eklendiğinde blok enzim reaksiyonları oluştururlar. Reaktif 2'deki kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidaz (CO) sadece HDL-C ile reaksiyona girer. Peroksidazın (POD) varlığında HDL-C ile enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksit, 4-aminoantipyrine (4-AA) oksidatif kondenzasyonu sonucu mavi renk kompleksi oluşur. Oluşan mavi rengin, 600 nm'lik optimum dalga boyunda absorbansının ölçülmesiyle, kalibratörün HDL-C absorbansı ile karşılaştırıldığında, örneğin HDL-C konsantrasyonu hesaplanır.

5.8.6.2. Kullanılan Çözeltiler

1- Reagent 1

Good tamponu ≤ 20 mmol/l

Fenolik türevi $\leq 0,2$ mmol/l

Kolesterol esteraz ≥ 50 U/l

Kolesterol oksidaz ≥ 50 U/l

Peroksidaz ≥ 900 U/l

4-aminofenazon $\leq 0,4$ mmol/l

Antiserum karışımları, yardımcı maddeler, stabile ediciler, koruyucular

2- Reagent 2

5.8.6.3. Deneyin Yapılışı

Deney Tüpleri

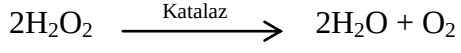
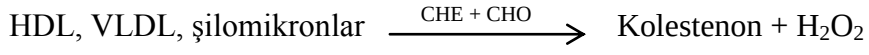
	Kör	Standart	Örnek
Reagent 1	300 µl	300 µl	300 µl
Distile su	4 µl	-	-
Standart	-	4 µl	-
Örnek	-	-	4 µl
37 ⁰ C’de 5 dakika inkübe edilir			
Reagent 2	100 µl	100 µl	100 µl
Karıştırılır. 20 saniye sonra standart ve örnek absorbanası 600 nm’de köre karşı okunur. İlk okumadan 3 dakika sonra standardın ve örnek absorbanası tekrar okunur.			

5.8.7. Serumda LDL Kolesterol Tayini (Katalog no: LDL348)

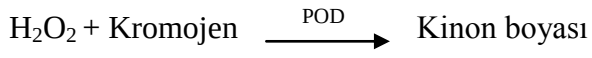
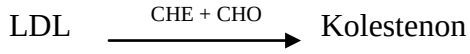
5.8.7.1. Deneyin Prensibi

LDL tayini iki aşamalı olarak yapılır. Birinci aşamada HDL, VLDL ve şilomikronlar spesifik enzimlerle ortamdan uzaklaştırılır. Ortamda kalan LDL’ler spesifik enzimlerle kolestenon ve H₂O₂’ye dönüştürülür. Oluşan H₂O₂ kromojenle reaksiyona girerek peroksidaz varlığında kinonları oluştururlar. Kinonun renk şiddeti LDL konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

1.basamak:



2. basamak:



5.8.7.2. Kullanılan \u00e7\u00f6zeltiler

1- Reagent-1

Good's tamponu ≤ 20 mmol/l, pH= 6,9

Fenolik t\u00fcrevi $\leq 0,2$ mmol/l

Kolesterol esteraz ≥ 50 U/l

Peroksidaz ≥ 900 U/l

4-aminofenazon $\leq 0,4$ mmol/l

Yardımcı maddeler, stabile ediciler, koruyucular

2- Reagent-2

5.8.7.3. Deneyin Yapılışı

Deney Tüpleri

	Kör	Standart	Örnek
Reagent 1	270 µl	270 µl	270 µl
Distile su	3 µl	-	-
Standart	-	3 µl	-
Örnek	-	-	3 µl
37 ⁰ C’de 5 dakika inkübe edilir. Standartın ve numunenin absorbansı 600 nm’de köre karşı okunur.			
Reagent 2	100 µl	100 µl	100 µl
Karıştırılır, ilk okumadan 5 dk. sonra standartın ve örneğin absorbansı 600 nm’de köre karşı ikinci kez okunur.			

5.8.8. Elisa Yöntemi ile Serumda ox-LDL Tayini (Katalog no: E90527Ra)

5.8.8.1. Deneyin Prensibi:

Elisa yönteminde genel prensip; ox-LDL’ye spesifik antikor ile önceden kaplanmış kuyucuklara uygun miktarda standard ve örnekler ilave edilir. Daha sonra ox-LDL’ye spesifik biotinle konjuge olmuş poliklonal antikor ilavesi yapılır. Daha sonra avidinle konjuge edilmiş Horseradish Peroxidase (HRP) ilavesi ve gerekli inkübasyonlardan sonra substrat solüsyonu (tetrametil benzidin,TMB) ilave edilir. Enzim–substrat reaksiyonu uygun bir asit çözeltisi ile durdurulur ve oluşan rengin şiddeti spektrofotometrede okunur. Çizilen standart eğriden yararlanılarak kullanılan örneklerin miktarı hesaplanır.

5.8.8.2. Kullanılan Materyaller

- 1- 96-well strip plate
- 2- Ox-LDL Standardı
- 3- Standart sulandırıcısı
- 4- Deteksiyon antikoru
- 5- Galektin-3 standardı
- 6- Antitavşan HRP (horseradish peroxidase)
- 7- TMB (tetrametilbenzidin)substrat çözeltisi
- 8- Reaksiyon durdurma çözeltisi

5.8.8.3. Deneyin Yapılışı

-Yıkama tamponu ile bütün mikroeliza kuyucukları 2 kere yıkandı. İkinci yıkamadan sonra kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek yıkama tamponu uzaklaştırıldı. Bu arada kuyucukların kurumamasına dikkat edildi.

-Tüm standart kuyucuklarına 100 µl numune sulandırıcısından ilave edildi.

-Birinci kuyucuğa 100 µl galektin standardı ilave edildi. Diğer standart kuyucuklarına 100 µl aktararak 10 ile 0.16 ng/ml konsantrasyonları arasında değişen standart dilüsyonları yapıldı.

-Tüm kuyucuklara 50 µl örnek sulandırıcı, kör kuyucuğuna 100 µl örnek sulandırıcısı ilave edildi.

-Tüm kuyucuklara 50 µl deteksiyon antikoru ilave edildi.

-Mikrokuyucukların üzeri özel kapatıcısı ile kapatıldı ve Eliza karıştırıcısında 2 saat oda ısısında karıştırılarak bekletildi. Karıştırıcının hızı 200 rpm'e ayarlandı.

-İnkübasyon süresinin sonunda mikro kuyucuklar boşaltıldı. Mikro kuyucuklar

yıkama tamponu ile 3 kere yıkandı.

-Tüm kuyucuklara 100 µl tavşan anti HRP ilave edildi.

-Mikro kuyucukların üzeri tekrar kapatılarak bu defa 1 saat oda ısısında Eliza karıştırıcısı üzerinde inkübe edildi.

-İnkübasyon süresinin sonunda mikro kuyucuklar boşaltıldı. Tekrar 3 kere yıkama tamponu ile yıkandı.

-Kör dahil tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat çözeltisi ilave edildi. TMB substrat çözeltisi kullanımdan hemen önce hazırlandı.

-Mikro Elisa kuyucukları bu defa 20 dakika karıştırıcı üzerinde inkübe edildi.

-20 dakika sonunda tüm kuyucuklara 100 µl reaksiyon durdurma çözeltisi ilave edildi ve oluşan renklerin absorbansı 450 nm’de okundu.

-Standart eğrisinden plazma ve sinovyal sıvının galektin 3 miktarı hesaplandı.

5.8.9. Elisa Yöntemi ile Serumda Doku Faktörü Tayini (Katalog no:E90524Ra)

5.8.9.1. Deneyin Prensibi

Elisa yönteminde genel prensip; doku faktörüne spesifik antikor ile önceden kaplanmış kuyucuklara uygun miktarda standart ve örnek ilave edilir. Daha sonra doku faktörü’ ne spesifik biotinle konjuge olmuş poliklonal antikor ilavesi yapılır. Daha sonra avidinle konjuge edilmiş Horseradish Peroxidase (HRP) ilavesi ve gerekli inkübasyonlardan sonra substrat solusyonu (tetrametil benzidin,TMB) ilave edilir. Enzim-Substrat reaksiyonu uygun bir asit çözeltisi ile durdurulur ve oluşan rengin şiddeti spektrofotometrede okunur. Çizilen standart eğriden yararlanılarak kullanılan örneklerin miktarı hesaplanır.

5.8.9.2. Kullanılan Çözeltiler

- 1- Yıkama çözeltisi
- 2- Deney çözeltisi
- 3- Numune sulandırıcısı
- 4- Deteksiyon antikor
- 5- Galektin-3 standardı
- 6- Antitavşan HRP (Horseradish Peroxidase)
- 7- TMB (tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi
- 8- Reaksiyon durdurma çözeltisi

5.8.9.3. Deneyin Yapılışı

-Yıkama tamponu ile bütün mikroeliza kuyucukları 2 kere yıkandı. İkinci yıkamadan sonra kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek yıkama tamponu uzaklaştırıldı. Bu arada kuyucukların kurumamasına dikkat edildi.

-Tüm standart kuyucuklarına 100 µl numune sulandırıcısından ilave edildi.

-Birinci kuyucuğa 100 µl galektin standardı ilave edildi. Diğer Standart kuyucuklarına 100 µl aktararak 10 ile 0.16 ng/ml konsantrasyonları arasında değişen standart dilüsyonları yapıldı.

-Tüm kuyucuklara 50 µl örnek sulandırıcı, kör kuyucuğuna 100 µl örnek sulandırıcısı ilave edildi.

-Tüm kuyucuklara 50 µl deteksiyon antikor ilave edildi.

-Mikrokuyucukların üzeri özel kapatıcısı ile kapatıldı ve Elisa karıştırıcısında 2 saat oda ısısında karıştırılarak bekletildi. Karıştırıcının hızı 200 rpm'e ayarlandı.

-İnkübasyon süresinin sonunda mikro kuyucuklar boşaltıldı. Mikro kuyucuklar

yıkama tamponu ile 3 kere yıkandı.

-Tüm kuyucuklara 100 µl tavşan anti HRP ilave edildi.

-Mikro kuyucukların üzeri tekrar kapatılarak bu defa 1 saat oda ısısında Elisa karıştırıcısı üzerinde inkübe edildi.

-İnkübasyon süresinin sonunda mikro kuyucuklar boşaltıldı. Tekrar 3 kere yıkama tamponu ile yıkandı.

-Kör dahil tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat çözeltisi ilave edildi. TMB substrat çözeltisi kullanımdan hemen önce hazırlandı.

-Mikro Eliza kuyucukları bu defa 20 dakika karıştırıcı üzerinde inkübe edildi.

-20 dakika sonunda tüm kuyucuklara 100 µl reaksiyon durdurma çözeltisi ilave edildi ve oluşan renklerin absorbansı 450 nm’de okundu.

5.8.10. Dokuda Doku Faktörü Aktivitesi Tayini (Modifiye Quick metodu) (126)

5.8.10.1. Deneyin prensibi

Dokuların tromboplastik aktiviteleri sağlıklı kişilerden alınan plazmalar kullanılarak Quick metoduna göre tespit edilir. Tromboplastin kaynağı olarak doku homojenatı kullanılır. CaCl₂ ilavesinden sonra fibrin oluşumu için geçen süre tayin edilir. Aktivite süre ile ters orantılı olarak değişir.

5.8.10.2. Kullanılan çözeltiler

Sodyum Sitrat Çözeltisi (% 3,8 gr.) : 100 ml çözelti için, 3,8 g sodyum sitrat biraz dH₂O ile çözülür ve toplam hacim dH₂O ile 100 ml ye tamamlanır.

Plazma : Sağlıklı kişiden sitratlı kan (9 ml kan + 1 ml % 3,8’lik sitrat) alınarak

plazması ayrılır.

Stok Kalsiyum Klorür Çözeltisi (0,2 M) : 100 ml çözelti için, 2,22 g CaCl_2 biraz dH_2O ile çözülür ve toplam hacim dH_2O ile 100 ml ye tamamlanır.

Seyreltik Kalsiyum Klorür Çözeltisi 0,02 M) : 1 ml stok kalsiyum klorür çözeltisi üzerine 9 ml dH_2O konur ve karıştırılır. 37°C de tutulur. (Taze hazırlanır)

5.8.10.3. Deneyin yapılışı

37°C lik su banyosunda aşağıdaki gibi çalışılır.

	Deney Tüpü İçine
Doku Homojentatı	0,1 ml
2 dakika inkübe edilir.	
Plazma	0,1 ml
Karıştırılır ve 30 saniye inkübe edilir.	
0,02 M lık CaCl_2 Çözeltisi	0,1 ml
Karıştırılır, pıhtı oluşumu için geçen süre kronometre ile tayin edilir.	

5.8.11. Dokuda Total Protein Tayini (127)

5.8.11.1. Deneyin prensibi

Bu metotta önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulur. Daha sonra fosfomolibdik - fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgenir. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirilir. Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır.

5.8.11.2. Kullanılan çözeltiler

A çözeltisi : Sodyum karbonat çözeltisi (% 2 g, 0.1 N NaOH'teki); 0.4 g NaOH biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye dH₂O ile tamamlanır. 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0.1 N NaOH çözeltisinde çözülür ve hacmi 100 ml'ye 0.1 N NaOH çözeltisi ile tamamlanır.

Bakır sülfat çözeltisi (% 1 g) : 1 g Bakır sülfat biraz dH₂O ile çözülür ve hacmi dH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (% 2 g): 2 g sodyum potasyum tartarat biraz dH₂O ile çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

B çözeltisi : %1 g'lık bakır sülfat çözeltisi ile % 2 g'lık sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde karıştırılarak kullanılır (kullanılacağı zaman taze hazırlanır).

C çözeltisi : 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılarak kullanılır (kullanılacağı zaman taze hazırlanır).

Folin çözeltisi : 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat 2H₂O , 50 ml % 85 g lik fosforik asit, 100 ml derişik HCl ve 700 ml dH₂O bir balon jojeye konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulur. Üzerine 150 g Li₂SO₄ ilave edilip, geri soğutucu altında 15 dakika daha kaynatılır. Soğuduktan sonra, 5-6 damla Brom katılır. (çözelti bozuksa renk siyahlaşır, bu durumda çözelti tekrar hazırlanır, bozuk değilse renk sarı yeşil olur). Çözelti dH₂O ile 1000 ml'ye tamamlanır ve kullanılır. Koyu renkli şişede saklanır, uzun süre dayanır.

Serum fizyolojik (% 0.9 g NaCl) : 0.9 g NaCl biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye dH₂O ile tamamlanır.

Protein stok standart çözeltisi (% 100 mg lık albumin çözeltisi):100 mg albumin biraz serum fizyolojik de çözüldükten sonra hacmi 100 ml'ye serum fizyolojik ile tamamlanır.

Protein çalışma standart çözeltileri : Stok çözeltiliden uygun hacimler alınarak % 5, 15, 25 mg albümin ihtiva edecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanır (Deneyin yapılışına bakınız).

5.8.11.3. Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojentı 10 dak. 3000 rpm’de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır. 5 deney tübü alınarak örnek, standart 1 (St1), standart 2 (St2), standart 3 (St3) ve kör olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

Deney Tüpleri

	Numune	St1 % 5 mg Albumin	St2 % 10 mg Albumin	St3 % 15 mg Albumin	Kör
Albumin (%100mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	-
Doku homojenatı (veya süpernatant)	10 µl	-	-	-	-
Serum Fizyolojik	490 µl	475 µl	450 µl	425 µl	0.5 ml
Toplam Hacim	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Vortekste karıştırılır.					
C Çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vortekste iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilir.					
Folin Ayracı	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

Vortekste iyice karıştırılır, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir, 30 dakika sonunda 500 nm’de köre karşı absorbanslar kaydedilir. Standart grafiği çizilir. Doku protein miktarı hesaplanır.

Standart grafiği yardımıyla protein miktarı protein (mg)/g nemli doku cinsinden hesaplanır.

5.8.12. Dokuda Glutatyon (GSH) Tayini (128)

5.8.11.1. Deneyin prensibi

Elmann ayıracı, 5-5' ditiyobis 1-2 nitro benzoik asit (DTNB) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

5.8.12.2. Kullanılan çözeltiler

Sodyum sitrat çözeltisi (% 1 g) : 1 g sodyum sitrat tartılır, biraz dH₂O ile çözülerek hacmi dH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

Elmann ayıracı (% 40 mg DTNB) : 40 mg DTNB (5-5' ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) tartılır, biraz sodyum sitrat çözeltisinde (% 1 g) çözülür. Hacmi %1 g'lık sodyum sitrat çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanır.

Proteinsizleştirme çözeltisi : 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu (EDTA-Na), 30 g sodyum klorür ayrı ayrı biraz dH₂O ile çözülür. Hepsi birleştirilir ve hacmi 100 ml'ye dH₂O ile tamamlanır.

Disodyum fosfat çözeltisi (0.3 M) : 4.26 g Na₂HPO₄ veya (5.34 g Na₂HPO₄. 2H₂O) biraz dH₂O ile çözülür ve hacim dH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

5.8.12.3. Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dakika 3000 rpm de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır.

Bir deney tüpüne 0.2 ml doku homojenatı konur. Vorteks ile karıştırılır. Üzerine 0.3 ml proteinsizleştirme çözeltisinden ilave edilir. Vorteksle karıştırılır. 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir. 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Çökelti atılır.

Süpernatant alınır. İki tane deney tübü alınır. Örnek ve kör olarak işaretlenerek aşağıdaki gibi çalışılır.

Deney Tüpleri

	Örnek	Kör
dH ₂ O	-	0.2 ml
Süpernatant	0.2 ml	-
Na ₂ HPO ₄	0.8 ml	0.8 ml
Elmann Ayıracı	0.1 ml	0.1 ml

Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika bekletilir. Köre karşı 412 nm’de absorbanslar kaydedilir. Sonuçlar seyreltme faktörü ve oluşan sarı renkli ürünün 412 nm’de ekstinksiyon katsayısı ($13600/\text{m}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplanır.

5.8.13. Dokuda Lipid Peroksidasyon (LPO) Tayini (129)

5.8.13.1. Deneyin Prensibi

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dakika 3000 rpm de santrifüj edilir. Süpernatant alınarak çalışılır.

LPO ürünü olan malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

5.8.13.2. Kullanılan çözeltiler

TBA çözeltisi (0.047 M) : 500 mg TBA ile 6 ml 1 M'lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 ml dH₂O ilave edilir.

NaOH (1 M) : 4 g NaOH tartılır, biraz dH₂O ile çözülür, hacmi 100 ml'ye dH₂O ile tamamlanır.

Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1.22 M, 0.6 M HCl'deki): 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (% 37 g'lık, d=1.19 g/dl'lik HCl) karıştırılır ve hacmi dH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

n-butanol : Orijinal şişesinden kullanılır.

5.8.13.3. Deneyin yapılışı

2 tane deney tübü alınarak örnek ve kör olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır.

Deney Tüpleri

	Örnek	Kör
Doku Homojenatı	0.25 ml	-
dH ₂ O	-	0.25 ml
TCA	1.25 ml	1.25 ml
Vortekste karıştırılır ve 15 dk bekletilir.		
TBA	0.75 ml	0.75 ml
Vorteks ile karıştırılır ve 30 dakika kaynar su banyosunda inkübe edilir.		
n-Butanol	2 ml	2 ml

İlave edilir. Vortekslenir ve 10 dakika 3000 rpm’de santrifüj edilir. Butanol fazı alınarak 532 nm’de köre karşı absorbanlar kaydedilir. MDA için saptanmış ekstinksiyon kat sayısı ($1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar aşağıdaki gibi hesaplanır.

5.8.14. Dokuda Süperoksid Dismutaz Aktivitesi Tayin (130)

5.8.14.1. Deneyin Prensibi

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını artırma yeteneği olarak ölçülür. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksid radikali ortamdaki SOD’un etkisiyle hidrojen perokside dönüşür. H_2O_2 ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. SOD aktivitesi ne kadar çok ise renkli ürün oluşumu da o kadar fazla olur. Oluşan renkli ürünün absorbanı 460 nm’de spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

5.8.14.2. Kullanılan Çözeltiler

Fosfat Tamponu (50 mM, pH = 7,8): 0.136 g KH_2PO_4 ve 0.697 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml’ye tamamlanır (hacim 100 ml’ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7.8’e ayarlanır) (2°C de saklanır).

Fosfat tamponu+0.1 mM lık Na-EDTA: 0.0037 g Na-EDTA tartılır, bir miktar 50 mM’lık fosfat tamponunda çözülür ve hacmi 50 mM’lık fosfat tamponu ile 100 ml’ye tamamlanır.

Potasyum fosfat tamponu (10 mM, pH=7.5): 0.041 g KH_2PO_4 ve 0.122 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml’ye tamamlanır (hacim 100 ml’ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilerek 7.5’a ayarlanır) (2°C de saklanır).

Riboflavin (0,2 mM): 7,5 mg riboflavin 100 ml potasyum fosfat tamponunda (10mM lık, pH=7,5) çözülür.

o- dianisin (6 mM): 19 mg o-dianisin 10 ml distile suda çözülür.

SOD (120 IU /ml) stok standardı (Sigma S-2515-3000 U): Liofilize SOD standardı 120 IU /ml olacak şekilde soğuk distile su ile çözülür. Daha sonra bu stok standarttan uygun hacimler alınarak deney ortamında 3, 6, 9, 12 ünite SOD olması sağlanır.

5.8.14.3. Deneyin Yapılışı:

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dakika 4000 rpm de santrifüj edilir. Süpernatant alınır gerekirse serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır.

Deney Tüpleri

	Örnek	St 1 3U	St 2 6U	St 3 9 U	St 4 12 U	Kör
Fosfat Tamponu (pH=7,8)	2,6 ml.	2,6 ml.	2,6 ml.	2,6 ml.	2,6 ml.	2,6 ml.
o-dianisidin	0,1 ml.	0,1 ml.	0,1 ml.	0,1 ml.	0,1 ml.	0,1 ml.
Distile su	-	0,075 ml.	0,05 ml.	0,025 ml.	-	0,1 ml.
Stok standart (120 U/ml.)	-	0,025 ml.	0,05 ml.	0,075 ml.	0,1 ml.	-
Süpernatant	0,1 ml.	-	-	-	-	-
Her tüpe 30 sn. ara ile 0,2 ml. Riboflavin konur, karıştırılır. 460 nm’de absorbans okunur						
Sonra, tüpler oda sıcaklığında 20 W Floresans lamba bulunan kutu içerisinde 8 dk. İnkübe edilir. 460 nm’de absorbans okunur						

Not : Lamba 20 dk. önceden açılır ve ısınması sağlanır. Standart grafiği yardımıyla yapılan seyreltmelerde göz önüne alınarak süpernatantın SOD aktivitesi (U/mg protein,dak.) cinsinden hesaplanır.

5.8.15. Dokuda Total Siyalik Asit Tayini (131)

5.8.15.1. Deneyin prensibi

Siyalik asit, periyotik asit oksidayonuna uğrayarak, β -formilpürivik asit oluşur. Bu bileşik 2 mol tiyobarbütirik asit ile reaksiyonlaşarak, 549 nm’de maksimum absorbens veren renkli bir bileşik oluşturur. Bu ürün stabil değildir, bu nedenle sikloheksanon fazına çekilir. Oluşan rengin şiddeti 549 nm’de maksimum absorbansa sahiptir.

5.8.15.2. Kullanılan çözeltiler

1N H_2SO_4 : 1 L’lik bir ölçü kabına distile su ilave ettikten sonra üzerine 5.42 ml derişik sülfürik asit koyulur ve hacim distile su ile 1000 ml’ye tamamlanır.

0.2 M Sodyum meta periyotat (9 M Fosforik asit içerisinde): 250 ml’lik balona belli bir miktar distile su ilave edilir. Suyun üzerine ml 151.7 fosforik asit ilave edilip karıştırılır. Bu karışımın üzerine 10.695 g sodyum-metaperiyotat ilave edilir, karıştırılarak çözünmesi sağlanır. Hacim distile su ile 250 ml’ye tamamlanır.

0.5M sodyum sülfat (0.1 N H_2SO_4 içerisinde): 500 ml’lik bir balon jojeye 35.51 g sodyum sülfat bir miktar 0,1 N sülfürik asit içinde çözüldükten sonra hacim 500 ml’ye 0.1 N sülfürik asit ile tamamlanır.

%10 g sodyum arsenit: (0.1 N sülfürik asitte hazırlanan 0.5 M sodyum sülfat içerisinde): 10 g sodyum arsenit tartılır bir miktar 0.5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0.5 M sodyum sülfat ile 100 ml’ye tamamlanır.

% 0.6 g TBA: (0.1 N sülfürik asitde hazırlanan 0.5 M sodyum sülfat içerisinde): 0,6 g TBA tartılır bir miktar 0,5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0.5 M sodyum sülfat ile 100 ml’ye tamamlanır. (Kullanılacağı zaman taze hazırlanır.)

Sikloheksanon: Direk olarak orijinal şişesinden kullanılır.

5.8.15.3. Deneyin yapılışı

% 10 gramlık doku homojenatı 10 dakika 3000 rpm de santrifüj edilir. Süpernatant ayrılır. 180 µl 0.1 N H₂SO₄ ile 20 µl süpernatant karıştırılır, tüplerin ağzı kapatılarak 1 saat 80 °C'de etüvde hidroliz edilir. Elde edilen hidrolizat örnek olarak işaretlenmiş bir deney tübüne koyularak aşağıdaki gibi çalışılır.

Deney Tüpleri

	Örnek
Hidrolizat	0.2 ml
0.2M sodyum metaperiyotat	0.1 ml
20 dakika oda sıcaklığında beklenir.	
%10 sodyum arsenit	1 ml
Meydana gelen sarı renk kayboluncaya kadar çalkalanır.	
% 0.6 g TBA	3 ml
100 C° 'lik su banyosunda 15 dakika bekletilir. Bu süre sonunda tüpler su banyosundan alınarak buzlu su içinde oda ısına soğutulur.	
Siklohekzanon	4.3 ml
Kör olarak siklohekzanon kullanılır. Organik fazın renk şiddeti 549 nm'de okunur.	

Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı (57000/m⁻¹cm⁻¹) kullanılarak mg siyalik asit/g protein cinsinden hesaplanır.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde Graphpad Prism programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama, standart sapma ile tanımlanmıştır. Normal dağılıma uygun ölçümsel değişken ortalamalarının karşılaştırılması için, iki grup kıyaslamasında t testi, yine aynı tip verilerin bağımlı örneklerinin kıyaslamasında eşli t testi (paired t) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ve fark bulunan değişkenlerde alt grupların arasındaki farkların yorumlanması için “Tek yönlü Varyans analizi” (One-Way ANOVA) veya normal dağılım koşulu sağlanmıyorsa Kurskal Wallis, Post-hoc Dunn testleri kullanılmıştır.

Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alınmıştır.

6- BULGULAR

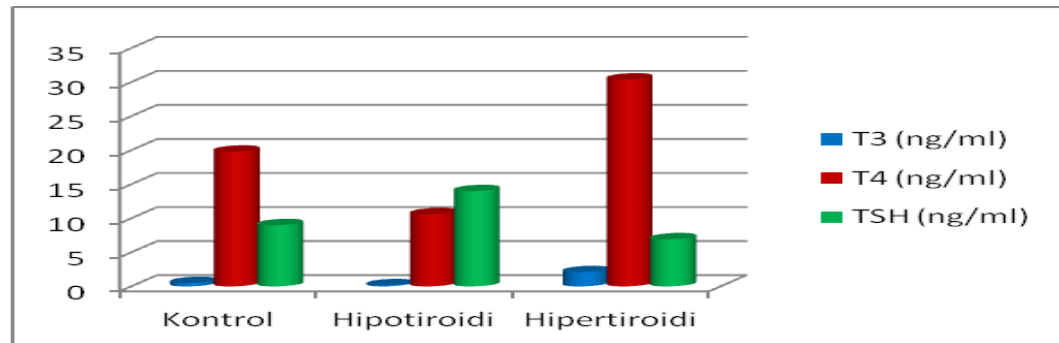
6.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubuna ait bulgular

Tablo 6.1.1 ve Şekil 6.1.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının serum T3, T4 ve TSH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Tablo 6.1.1 ve Şekil 6.1.1 de görüldüğü gibi, T3 ve T4 değerleri hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.001$). TSH değeri ise hipotiroidi grubunda kontrol grubuyla kıyasla anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Hipertiroidi grubunda T3 ve T4 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.001$). TSH değeri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.001$).

Tablo 6.1.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
T3 (ng/ml)	$0,5 \pm 0,25$	$0,18 \pm 0,02$ ***	$2,10 \pm 0,20$ ***
T4 (ng/ml)	$19,80 \pm 0,07$	$10,60 \pm 0,12$ ***	$30,40 \pm 0,15$ ***
TSH (ng/ml)	$9,00 \pm 0,03$	$14,00 \pm 0,01$ ***	$6,93 \pm 0,01$ ***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



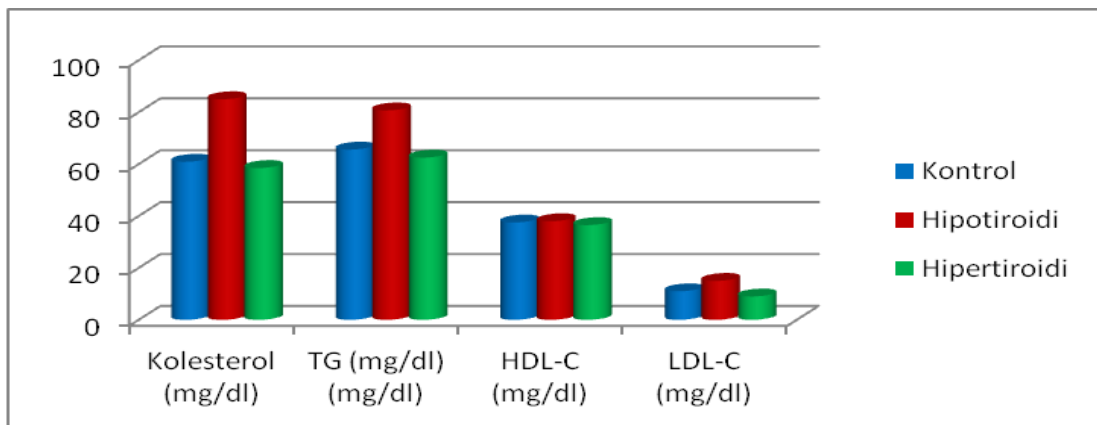
Şekil 6.1.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

Tablo 6.1.2 ve Şekil 6.1.2 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının serum kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Tablo 6.1.2 ve Şekil 6.1.2 de görüldüğü gibi, hipotiroidi grubunda kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$ ve $p<0,05$). Hipertiroidi grubunda ise kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol değerleri anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.1.2. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak serum lipid değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
Kolesterol (mg/dl)	60,91 $\pm$ 0,36	85,25 $\pm$ 1,57 *	58,51 $\pm$ 0,64 *
TG (mg/dl)	65,60 $\pm$ 0,82	80,70 $\pm$ 0,02 **	62,53 $\pm$ 0,30 *
HDL-C (mg/dl)	37,52 $\pm$ 0,02	38,00 $\pm$ 0,43*	36,50 $\pm$ 0,25*
LDL-C (mg/dl)	10,99 $\pm$ 0,30	15,00 $\pm$ 0,31 *	8,99 $\pm$ 0,01 *

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.1.2. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak serum lipid değerleri

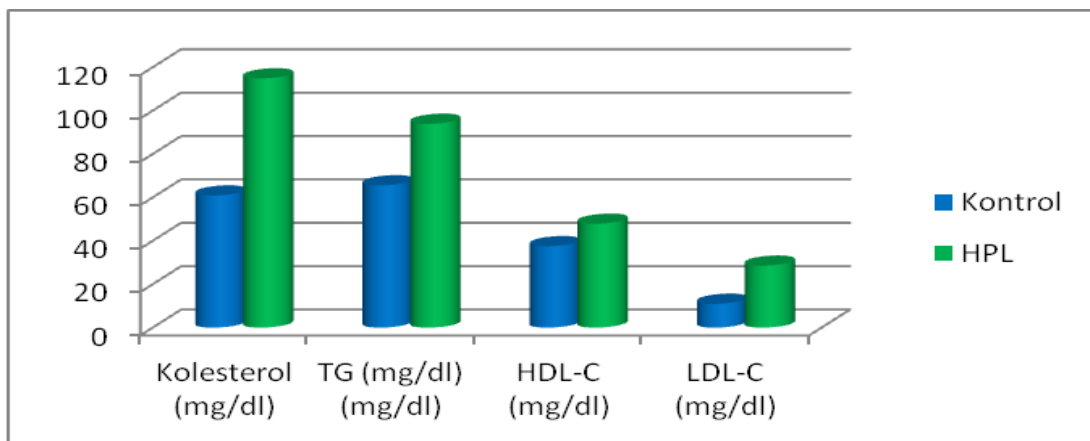
6.2. Hiperlipidemiye ait bulgular

Tablo 6.2.1 ve Şekil 6.2.1 de hiperlipidemi grubunun serum total kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Tablo 6.2.1 ve Şekil 6.2.1 de görüldüğü gibi, kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri hiperlipidemi yapılmış grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$)

Tablo 6.2.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum lipid değeri

	Kontrol	HPL
Kolesterol (mg/dl)	60,90 $\pm$ 0,04	114,90 $\pm$ 2,06 ***
TG (mg/dl)	65,60 $\pm$ 0,06	93,95 $\pm$ 0,30 ***
HDL-C (mg/dl)	37,52 $\pm$ 0,02	47,88 $\pm$ 0,23 ***
LDL-C (mg/dl)	10,99 $\pm$ 0,04	28,57 $\pm$ 0,02 ***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



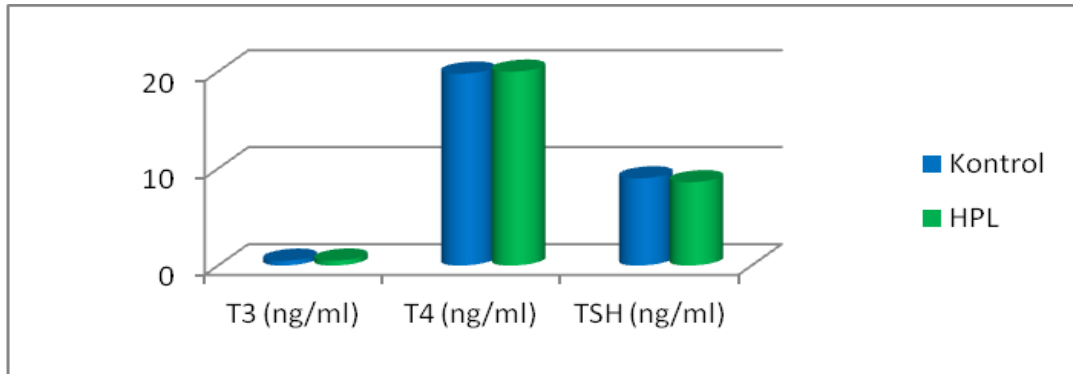
Şekil 6.2.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum lipid değeri

Tablo 6.2.2 ve Şekil 6.2.2 de hiperlipidemi grubunun serum T3, T4 ve TSH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak görülmektedir. Tablo 6.2.2 ve Şekil 6.2.2 de görüldüğü gibi, hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna kıyasla T3 değeri artmış ancak bu artış anlamlı değildir, T4 değerleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). TSH değeri ise azalmıştır ancak bu azalma anlamlı değildir.

Tablo 6.2.2. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

	Kontrol	HPL
T3 (ng/ml)	$0,5 \pm 0,25$	$0,51 \pm 0,12$
T4 (ng/ml)	$19,80 \pm 0,07$	$20,80 \pm 1,27^*$
TSH (ng/ml)	$9,00 \pm 0,03$	$8,60 \pm 1,02$

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.2.2. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

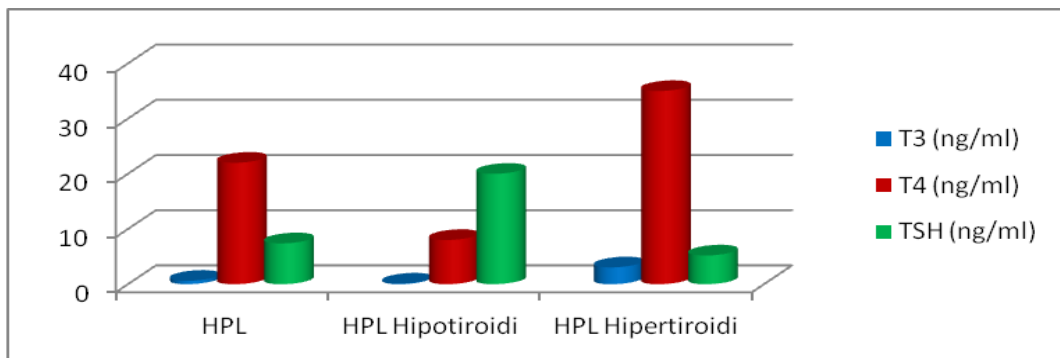
6.3. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidiye ile ilgili bulgular

Tablo 6.3.1 ve Şekil 6.3.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemik gruba kıyasla serum T3, T4 ve TSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.3.1 ve Şekil 6.3.1 de görüldüğü gibi, hiperlipidemik hipotiroidi grupta T3 ve T4 değeri hiperlipidemi grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak azalmış, TSH değeri ise anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Hiperlipidemik hipertiroidi grupta ise T3 ve T4 değerleri hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır, TSH değeri ise anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.3.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
T3 (ng/ml)	$0,51 \pm 0,12$	$0,11 \pm 0,01 *$	$3,05 \pm 0,02 *$
T4 (ng/ml)	$20,80 \pm 1,27$	$8,01 \pm 0,05 *$	$35,00 \pm 0,05 *$
TSH (ng/ml)	$8,60 \pm 1,02$	$20,00 \pm 0,08 *$	$5,20 \pm 0,03 *$

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



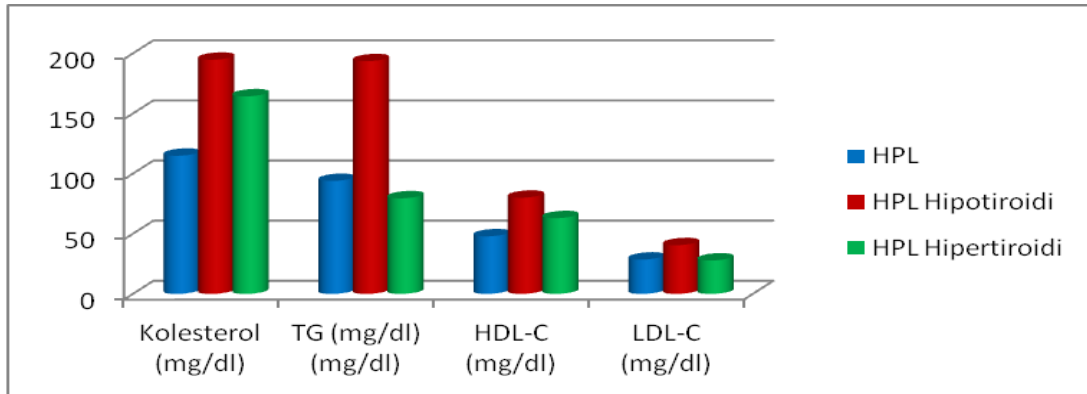
Şekil 6.3.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum tiroid hormonları değerleri

Tablo 6.3.2 ve Şekil 6.3.2 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemik gruba kıyasla serum kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri görülmektedir. Tablo 6.3.2 ve Şekil 6.3.2 de görüldüğü gibi, hiperlipidemik hipotiroidi grupta kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri hiperlipidemik gruba kıyasla anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,05$). Hiperlipidemik hipertiroidi grupta ise kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri hiperlipidemik grubuna göre anlamlı olarak artmış ($p<0,05$).

Tablo 6.3.2. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
Kolesterol (mg/dl)	114,90 $\pm$ 2,60	194,70 $\pm$ 0,49 ***	164,30 $\pm$ 0,33 *
TG (mg/dl)	93,95 $\pm$ 0,30	193,50 $\pm$ 0,25 **	79,50 $\pm$ 0,25 *
HDL-C (mg/dl)	47,88 $\pm$ 0,23	80,00 $\pm$ 0,32 ***	63,00 $\pm$ 0,27 *
LDL-C (mg/dl)	28,57 $\pm$ 0,26	40,50 $\pm$ 0,03 *	27,80 $\pm$ 0,06 *

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.3.2. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırmalı olarak serum lipid değerleri

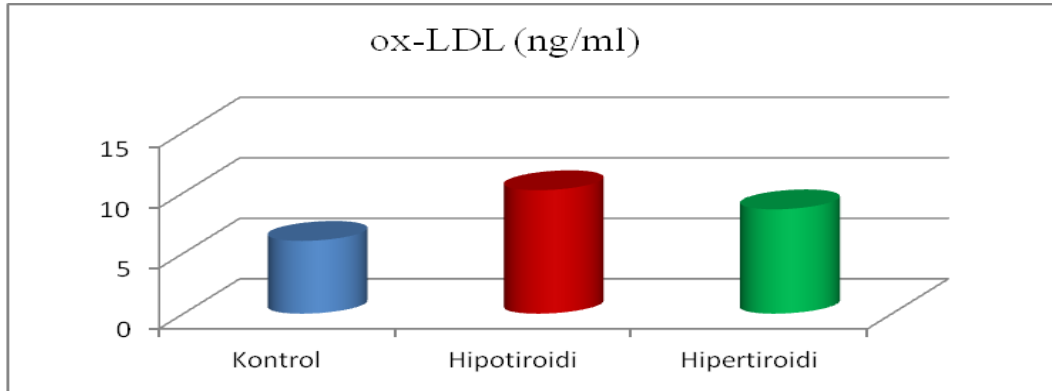
6.4. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında ox-LDL bulguları

Tablo 6.4.1 ve Şekil 6.4.1.de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı serum ox-LDL değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.4.1.ve Şekil 6.4.1.de görüldüğü gibi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında ox-LDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.4.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
ox-LDL (ng/ml)	6,43±0,14	8,58±0,32*	12,54±0,18***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.4.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri

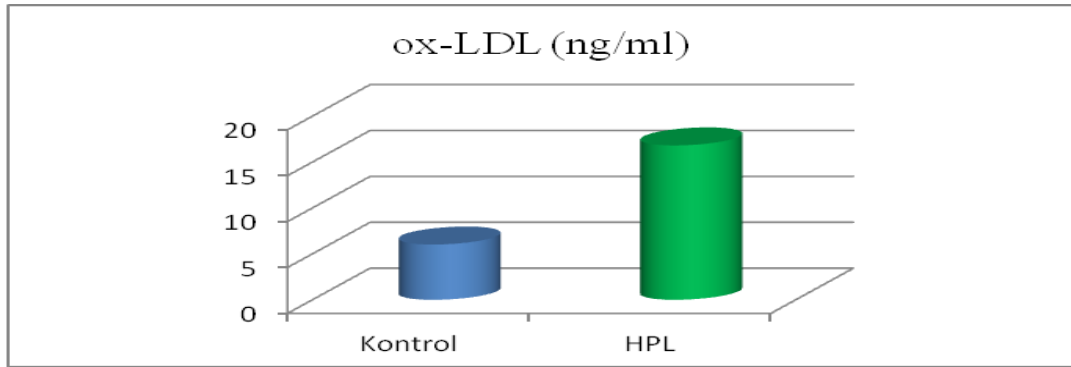
6.5. Hiperlipidemide ox-LDL bulguları

Tablo 6.5.1 ve Şekil 6.5.1.de hiperlipidemi ve kontrol gruplarının serum ox-LDL değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.5.1. ve Şekil 6.5.1.de görüldüğü gibi hiperlipidemi grubunda ox-LDL değeri kontrol grubuyla kıyasla anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.5.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değeri

	Kontrol	HPL
ox-LDL (ng/ml)	6,43±0,14	8,37±0,17***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.5.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değeri

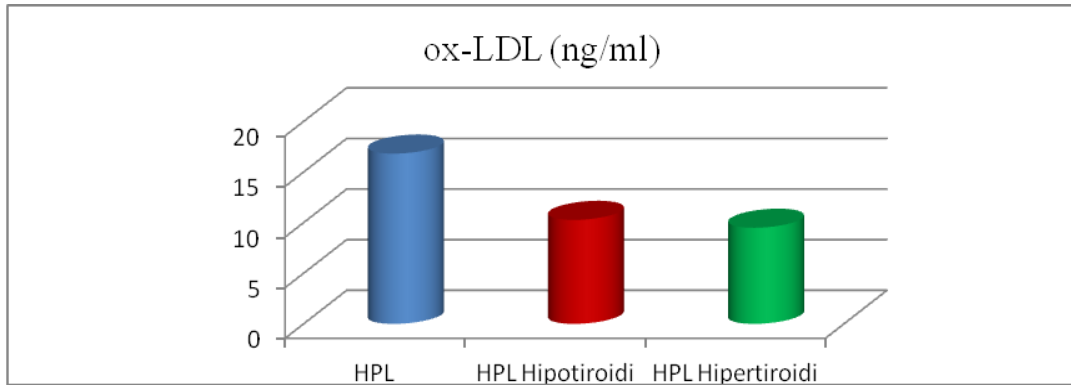
6.6. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında ox-LDL bulguları

Tablo 6.6.1. ve Şekil 6.6.1.de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.6.1 ve Şekil 6.6.1.de görüldüğü gibi hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında ox-LDL değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.6.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
ox-LDL (ng/ml)	8,37±0,17	10,23±0,10***	9,73±0,29*

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.6.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum ox-LDL değerleri

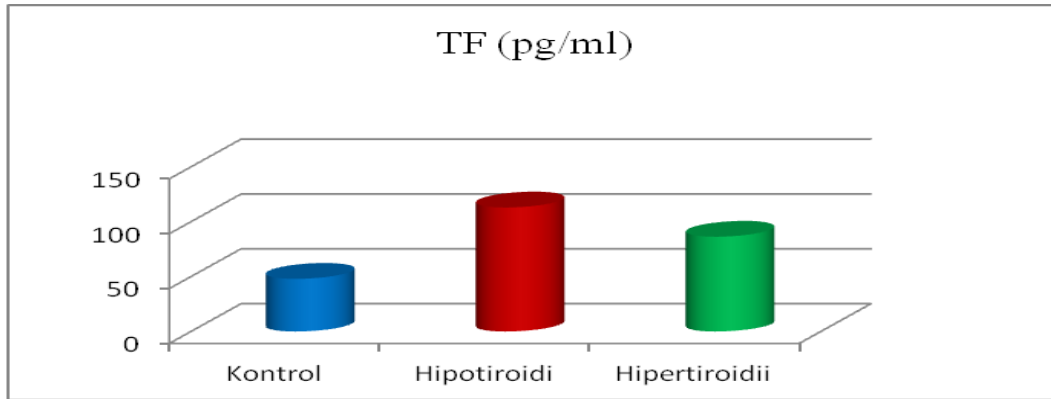
6.7. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında serum TF bulguları

Tablo 6.7.1 ve Şekil 6.7.1 hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.7.1 ve Şekil 6.7.1de görüldüğü gibi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında kontrol grubuyla kıyasla TF değerleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.7.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
TF (pg/ml)	47,97±0,51	113,00±1,15***	86,36±0,50*

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.7.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri

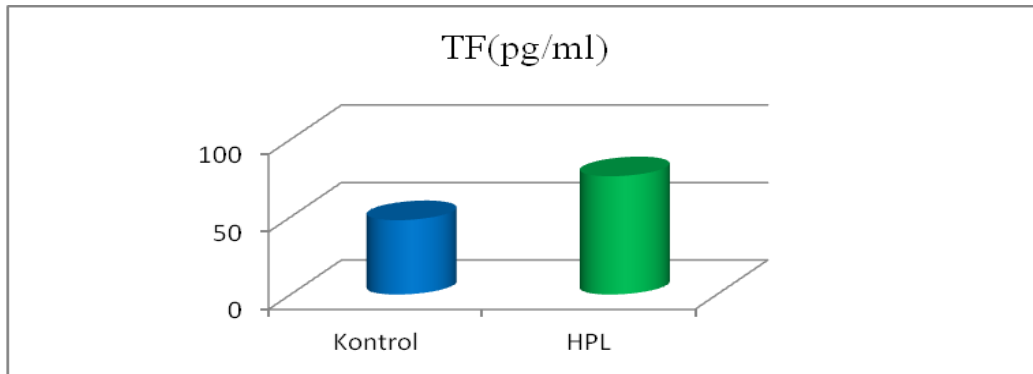
6.8. Hiperlipidemide serum TF bulguları

Tablo 6.8.1. ve Şekil 6.8.1 de hiperlipidemi ve kontrol grubunun serum TF değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.8.1. ve Şekil 6.8.1 de görüldüğü gibi hiperlipidemik grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında TF değeri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.8.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değeri

	Kontrol	HPL
TF (pg/ml)	47,97±27,48	76,63±0,84*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.8.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değeri

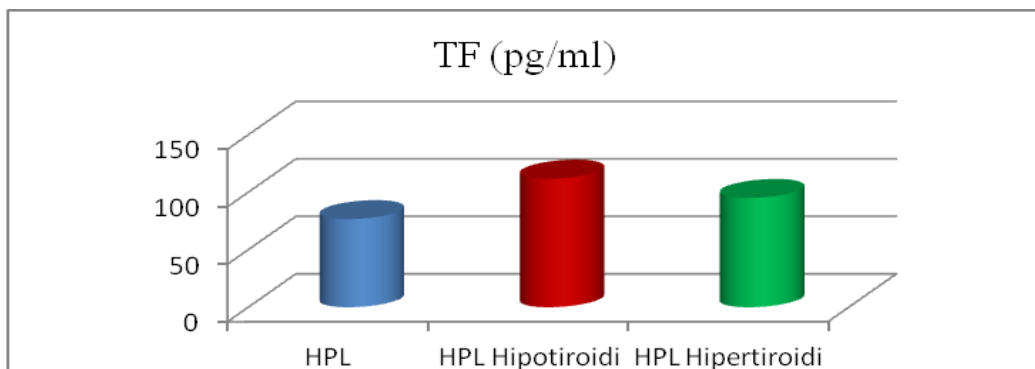
6.9. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında serum TF bulguları

Tablo 6.9.1. ve Şekil 6.9.1de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum TF değerleri gösterilmektedir. Tablo 6.9.1 ve Şekil 6.9.1 de görüldüğü gibi hiperlipidemik hipotiroidi grubunda hiperlipidemili grupla kıyaslandığında TF değerleri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Hiperlipidemik hipertiroidi grubunda ise artış vardır ancak bu artış anlamlı değildir.

Tablo 6.9.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak kanda TF değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
TF (pg/ml)	76,63±0,84	111,64±5,64*	95,03±5,02

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.9.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak kanda TF değerleri

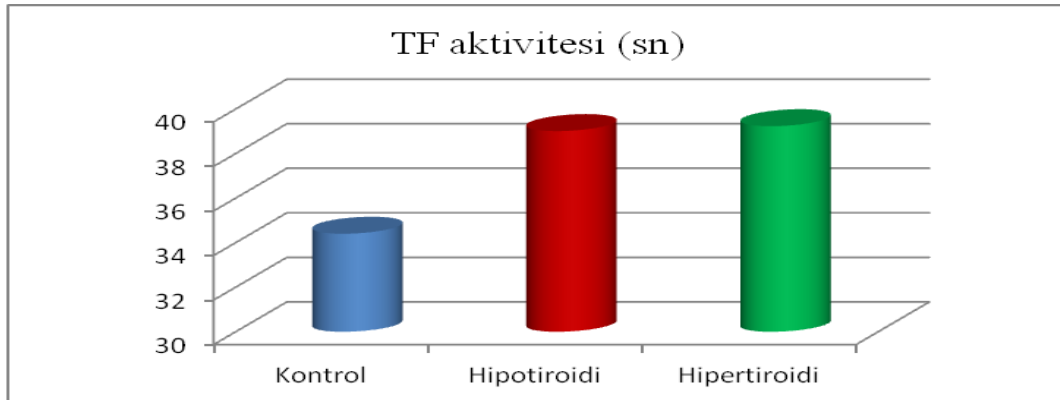
6.10. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.10.1 ve Şekil 6.10.1.de hipotiroidi ve hipertiroidili gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.10.1 ve Şekil 6.10.1 de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.10.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroid	Hipertiroid
TF aktivitesi (sn)	34,03±3,38	39,41±3,04*	39,03±4,20*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.10.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

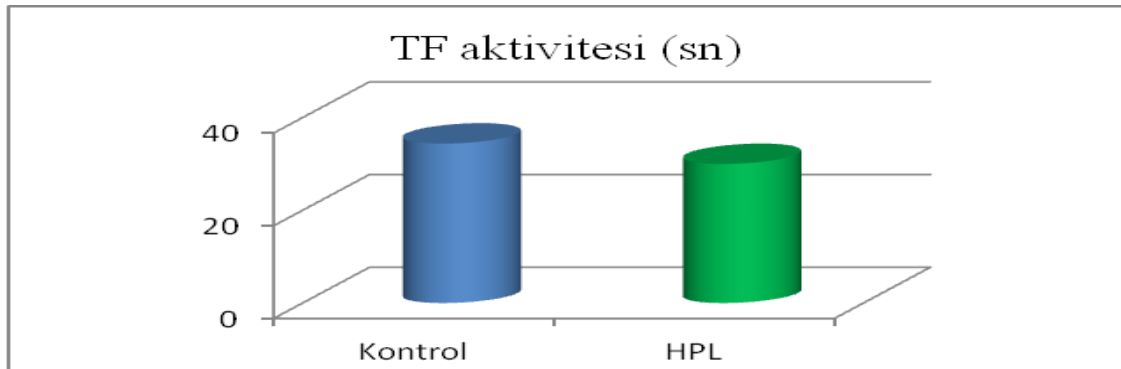
6.11. Hiperlipidemik beyin dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.11.1 ve Şekil 6.11.1 de hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.11.1 ve Şekil 6.11.1 de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hiperlipidemi grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.11.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
TF aktivitesi (sn)	34,03±3,38	30,70±3,38*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.11.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değeri

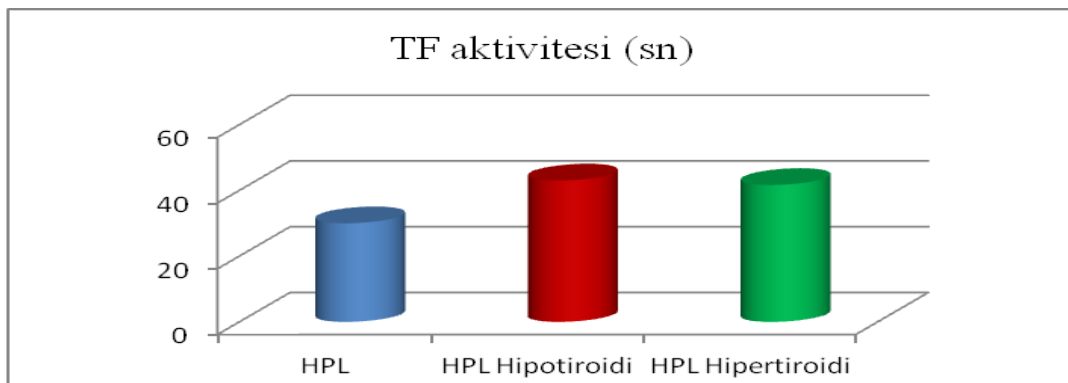
6.12. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının beyin dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.12.1 de ve Şekil 6.12.1.de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı beyin dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.12.1 ve Şekil 6.12.1.de görüldüğü gibi hiperlipidemik hipotiroidi grubunda ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarında hiperlipidemi gruba kıyaslandığında TF aktivitesi anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.12.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertirodi
TF aktivitesi (sn)	30,70±3,38	43,02±3,09***	41,73±3,08**

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.12.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda TF aktivitesi değerleri

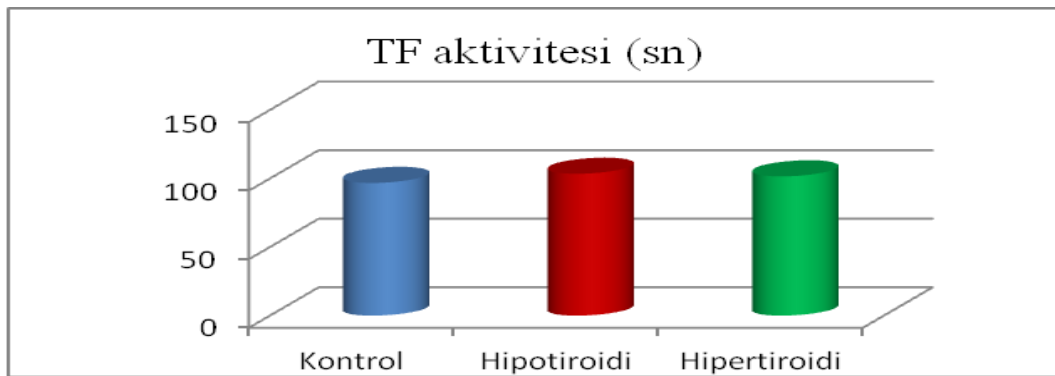
6.13. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.13.1 ve Şekil 6.13.1 hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.13.1 ve Şekil 6.13.1 de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.13.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
TF aktivitesi (sn)	96,86±2,20	103,50±1,75***	101,60±2,03**

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.13.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

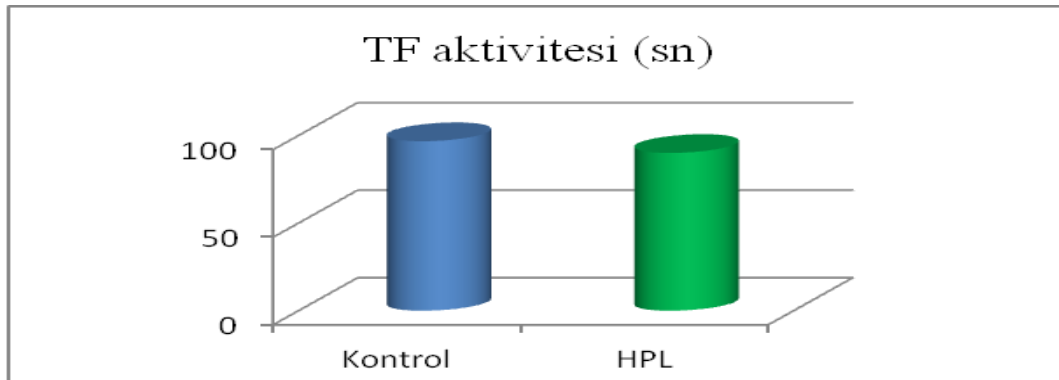
6.14. Hiperlipidemik karaciğer dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.14.1 ve Şekil 6.14.1.de hiperlipidemi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.14.1 ve Şekil 6.14.1de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hiperlipidemi grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.14.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
TF aktivitesi (sn)	96,86±2,20	90,08±3,28***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.14.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri

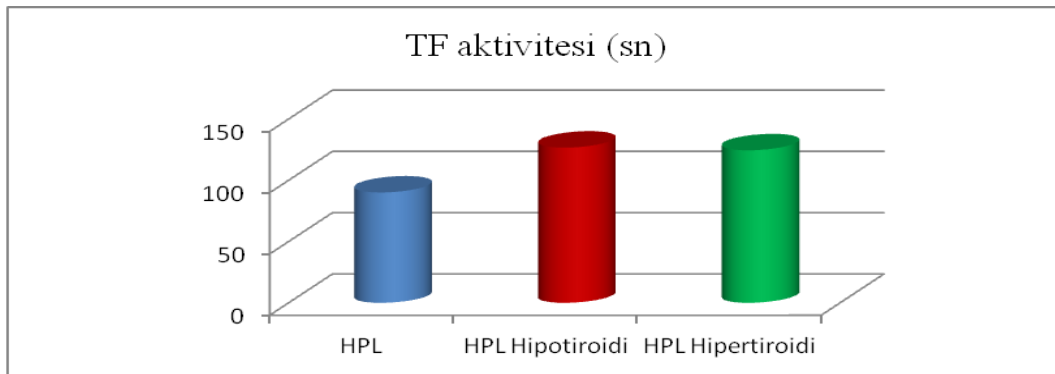
6.15. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.15.1 de ve Şekil 6.15.1.de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı karaciğer dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.15.1 ve Şekil 6.15.1 de görüldüğü gibi, hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında TF aktivitesi değeri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.15.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
TF aktivitesi (sn)	90,08±3,28	126,80±1,21***	124,60±1,26***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.15.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda TF aktivitesi değerleri

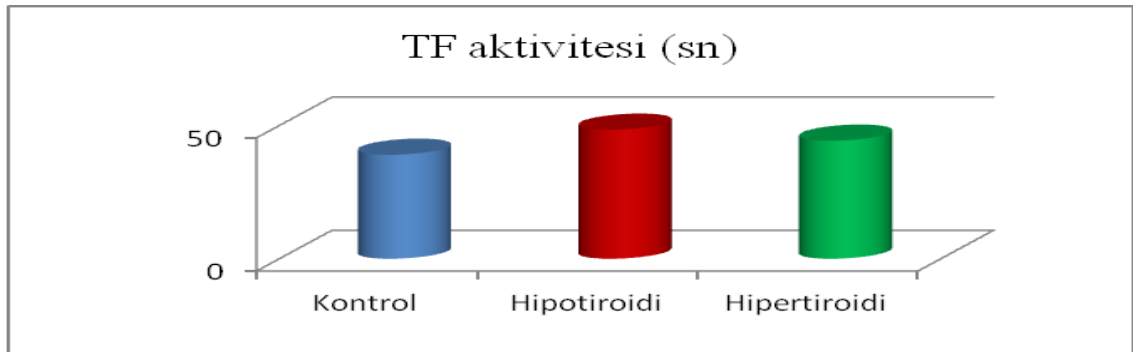
6.16. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.16.1 ve Şekil 6.16.1.de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.16.1 ve Şekil 6.16.1 de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.16.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
TF aktivitesi (sn)	39,02±1,06	48,46±1,76***	44,33±1,41***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.16.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değerleri

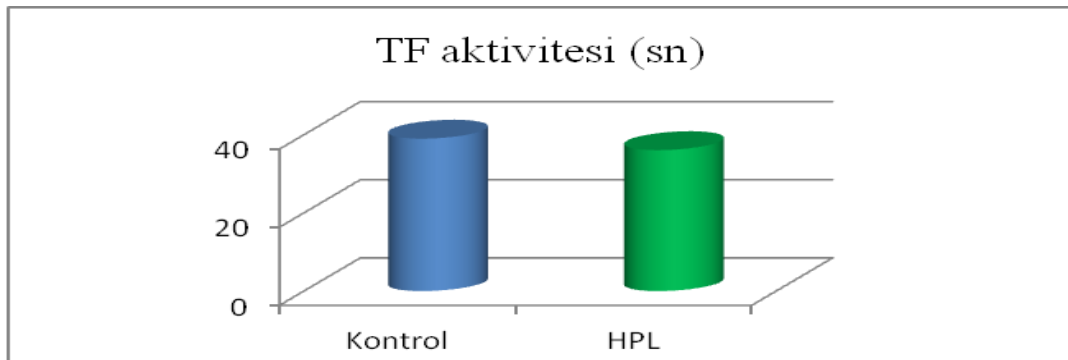
6.17. Hiperlipidemik böbrek dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.17.1 ve Şekil 6.17.1de hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.17.1 ve Şekil 6.17.1.de görüldüğü gibi, TF aktivitesi hiperlipidemi grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.17.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
TF aktivitesi (sn)	39,02±1,06	36,09±0,77**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.17.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri

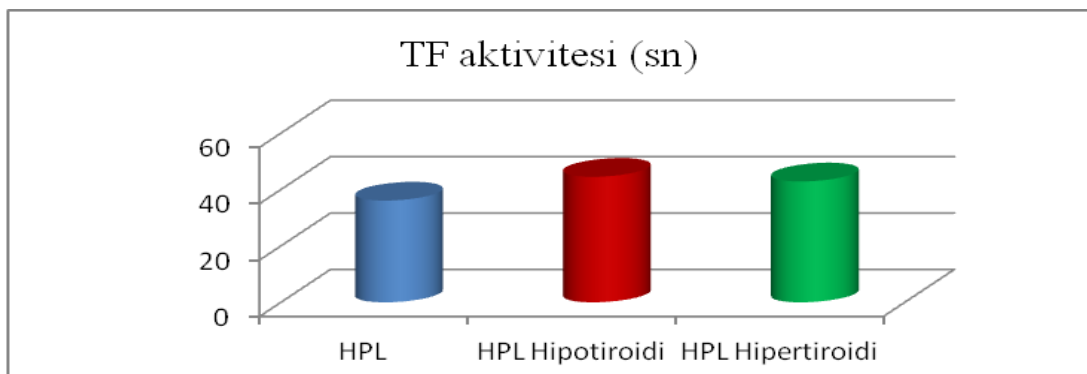
6.18. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının böbrek dokusunda TF aktivitesi bulguları

Tablo 6.18.1 ve Şekil 6.18.1.de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı böbrek dokusunda TF aktivitesi değeri görülmektedir. Tablo 6.18.1 ve Şekil 6.18.1 de görüldüğü gibi, hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında TF aktivitesi değeri anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.18.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
TF aktivitesi (sn)	36,09±0,77	44,57±1,39***	42,96±1,47**

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.18.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubu ile karşılaştırılmalı olarak böbrek dokusunda aktivitesi değerleri

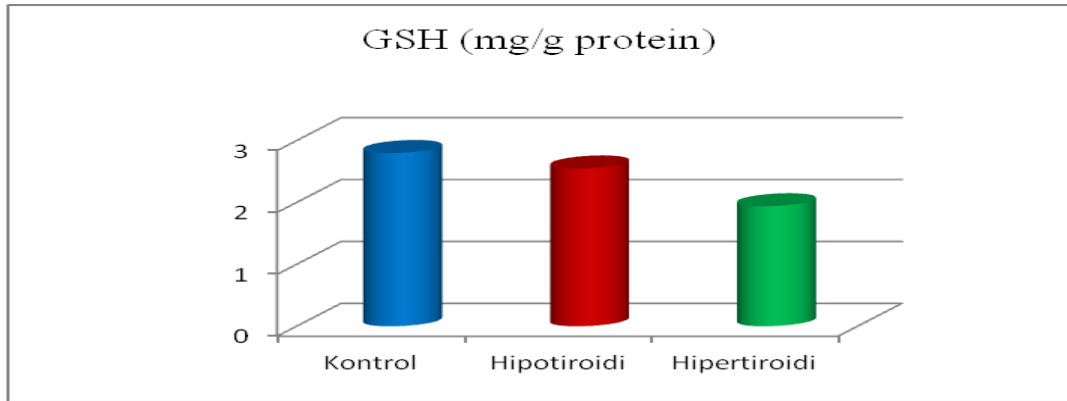
6.19. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki GSH bulguları

Tablo 6. 19.1 ve Şekil 6.19.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla kıyasla beyin dokusunda GSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.19.1 ve Şekil 6.19.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.19.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
GSH (mg/g protein)	2,80±0,18	2,55±0,26*	1,94±0,23***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.19.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri

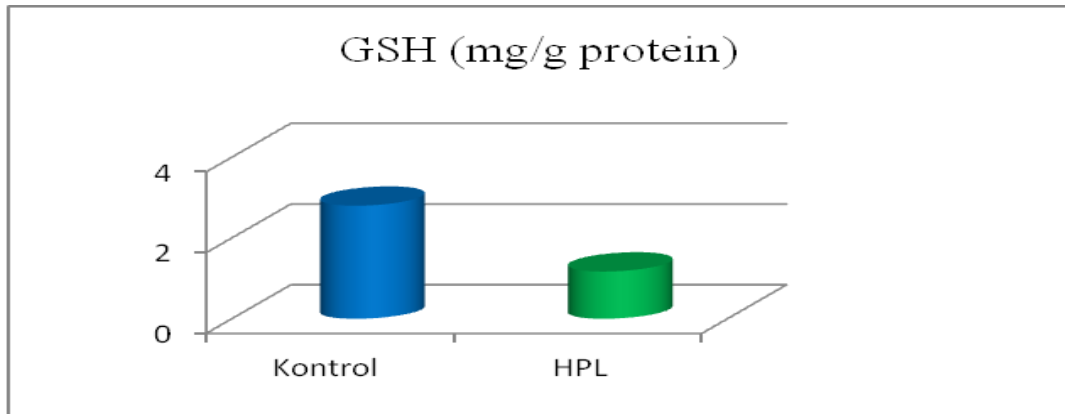
6.20. Hiperlipidemik beyin dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.20.1 ve Şekil 6.20.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.20.1 ve Şekil 6.20.1 de görüldüğü gibi GSH değeri kontrol grubu ile kıyasla hiperlipidemik grupta anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$)

Tablo 6.20.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda GSH değeri

	Kontrol	HPL
GSH (mg/g protein)	$2,80\pm0,18$	$1,17\pm0,22^{***}$

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.20.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak beyin dokusunda GSH değeri

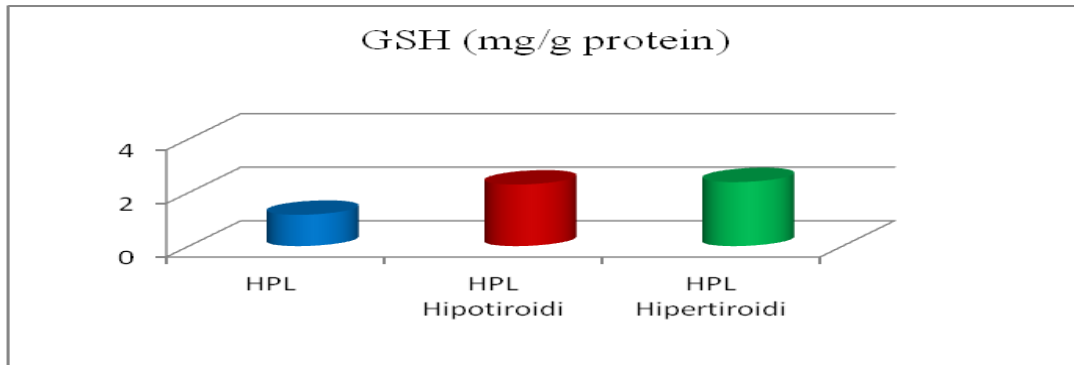
6.21. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grupların beyin dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.21.1 ve Şekil 6.21.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemik kontrol grubuyla kıyasla beyin dokusunda GSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.21.1 ve Şekil 6.21.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.21.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
GSH (mg/g protein)	1,17±0,22	2,30±0,28***	2,39±0,27***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.21.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda GSH değerleri

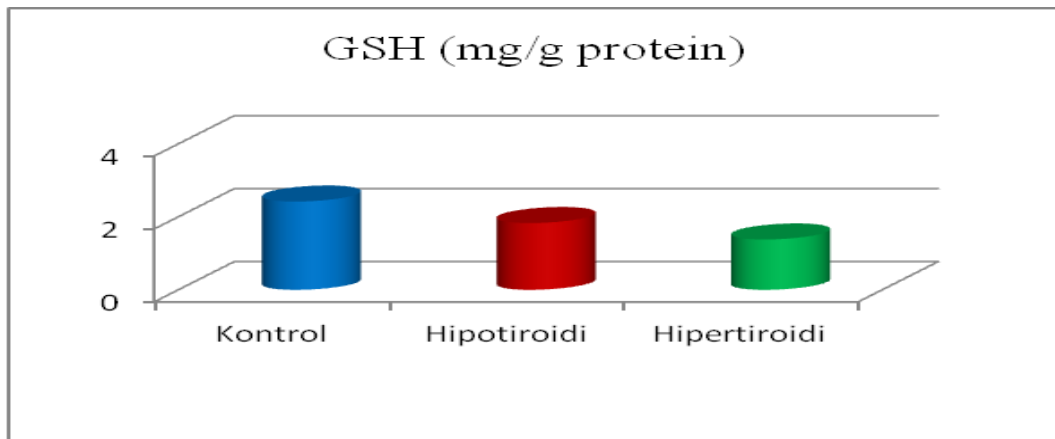
6.22. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.22.1 ve Şekil 6.22.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri görülmektedir. Tablo 6.22.1 ve Şekil 6.22.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.22.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
GSH (mg/g protein)	2,42±0,13	1,83±0,20*	1,38±0,21***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.22.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri

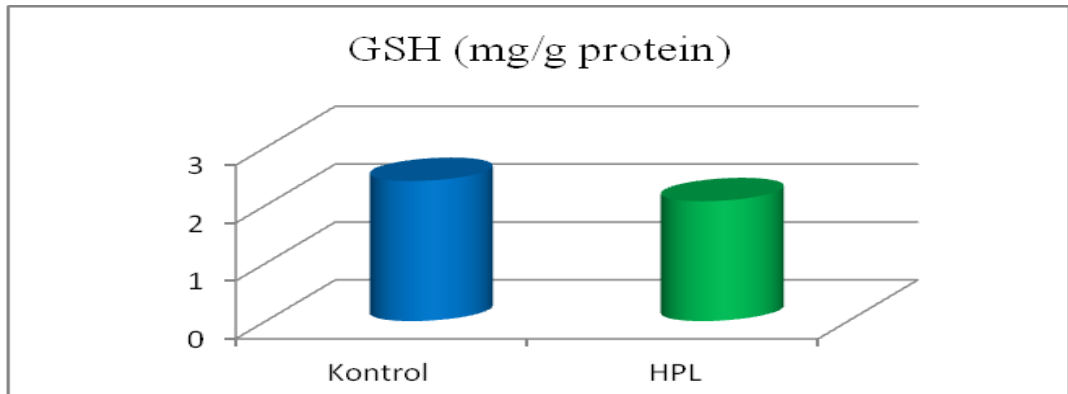
6.23. Hiperlipidemik karaciğer dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.23.1 ve Şekil 6.23.1 de kontrol ve hiperlipidemi grubunun karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri görülmektedir. Tablo 6.23.1 ve Şekil 6.23.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hiperlipidemik grupta anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.23.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri

	Kontrol	HPL
GSH (mg/g protein)	2,42±0,13	2,07±0,21**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.23.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri

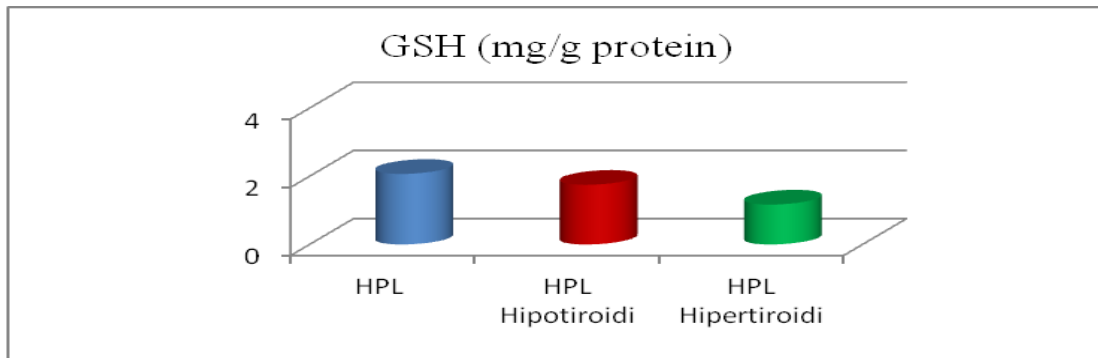
6.24. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertirodi gruplarının karaciğer dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.24.1 ve Şekil 6.24.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değeri görülmektedir. Tablo 6.24.1 ve Şekil 6.24.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.24.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertirodi
GSH (mg/g protein)	2,07±0,21	1,75±0,22*	1,17±0,20***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.24.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda GSH değerleri

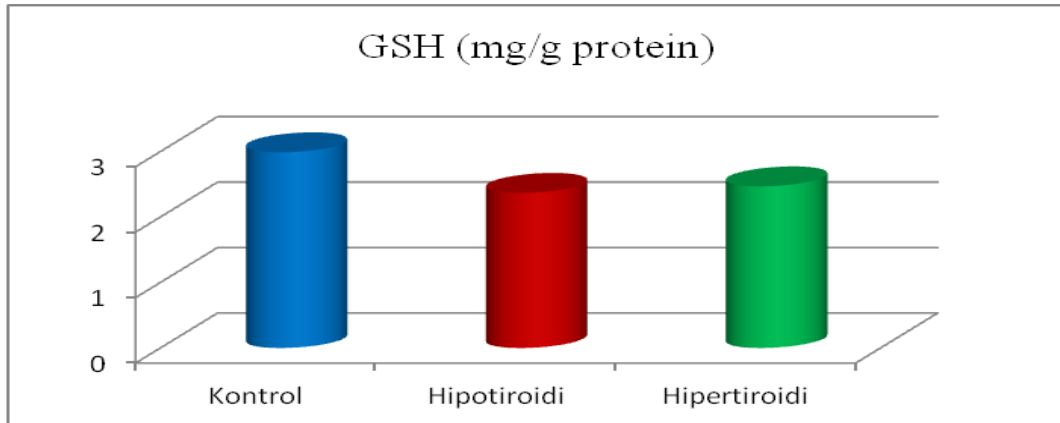
6.25. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.25.1 ve Şekil 6.25.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki GSH değeri görülmektedir. Tablo 6.25.1 ve Şekil 6.25.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.25.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
GSH (mg/g protein)	2,99±0,26	2,37±0,25***	2,47±0,23***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.25.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri

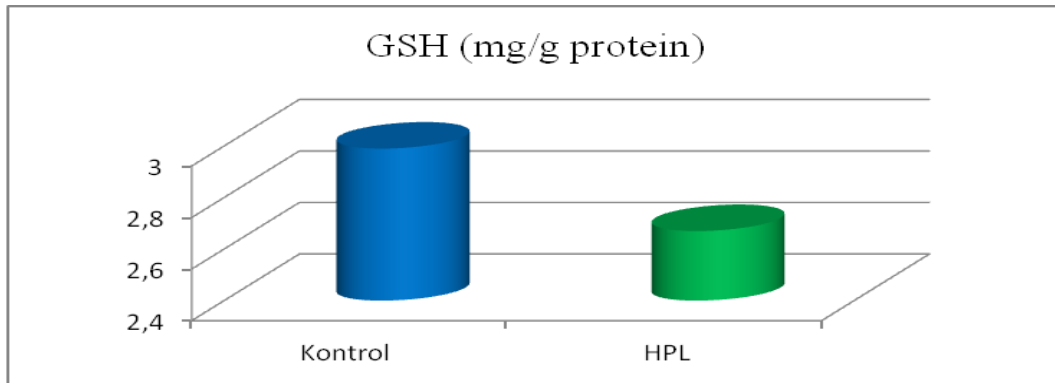
6.26. Hiperlipidemik böbrek dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.26.1 ve Şekil 6.26.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının böbrek dokusunda GSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.26.1 ve Şekil 6.26.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hiperlipidemik grupta anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.26.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değeri

	Kontrol	HPL
GSH (mg/g protein)	2,99±0,26	2,67±0,26*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



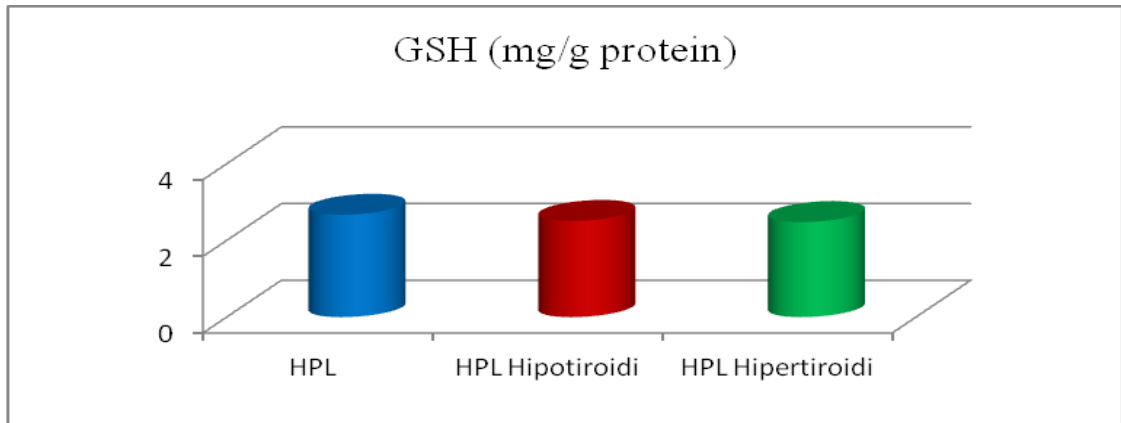
Şekil 6.26.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değeri

6.27. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertiroidi grupların böbrek dokusunda GSH bulguları

Tablo 6.27.1 ve Şekil 6.27.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının böbrek dokusundaki GSH değerleri görülmektedir. Tablo 6.27.1 ve Şekil 6.27.1 de görüldüğü gibi GSH değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında azalmıştır ancak bu azalma anlamlı değildir.

Tablo 6.27.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
GSH (mg/g protein)	2,67±0,26	2,51±0,33	2,48±0,30



Şekil 6.27.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda GSH değerleri

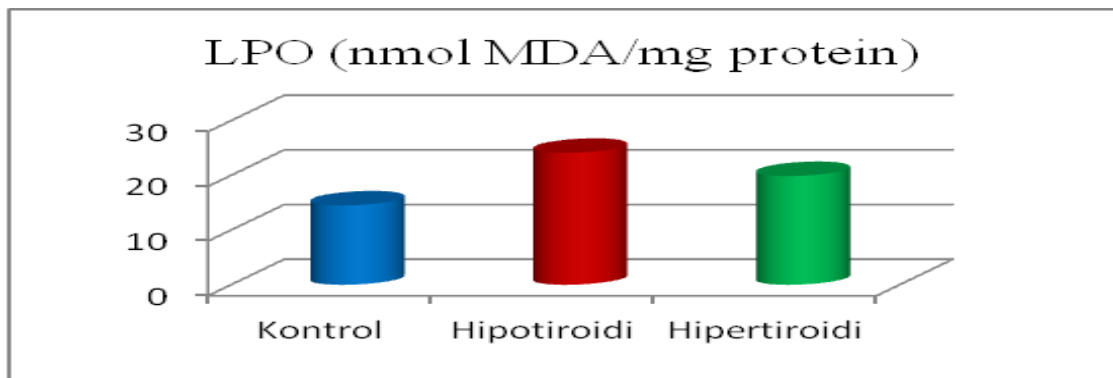
6. 28. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.28.1 ve Şekil 6.28.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.28.1 ve Şekil 6.28.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.28.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	14,53±0,45	24,14±1,05***	19,90±0,48***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 28.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri

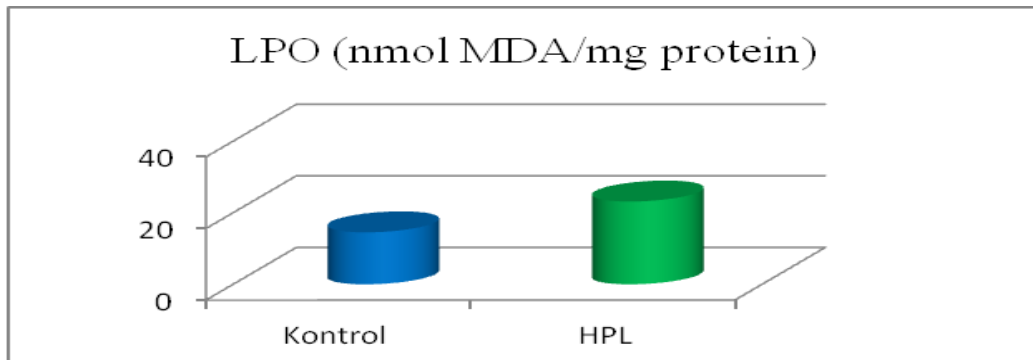
6.29. Hiperlipidemik beyin dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.29.1 ve Şekil 6.29.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının beyin dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.29.1 ve Şekil 6.29.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.29.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değeri

	Kontrol	HPL
LPO (nmol MDA/mg protein)	14,53±0,45	23,13±0,26***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.29.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değeri

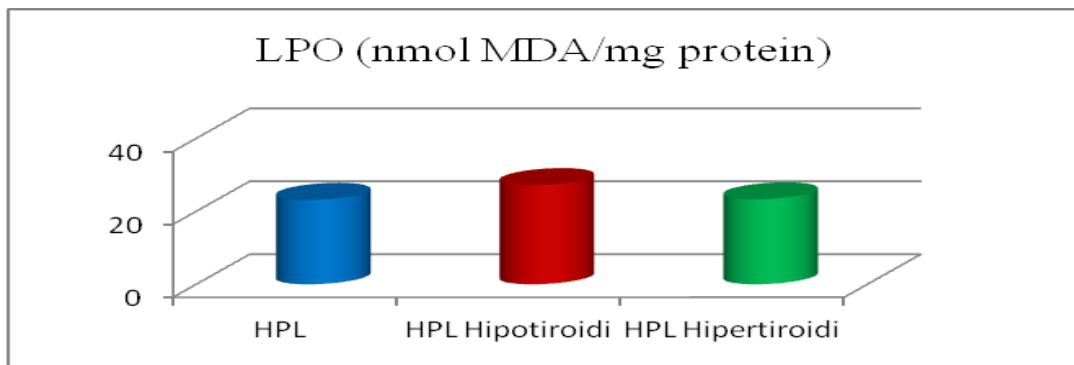
6.30. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grupların beyin dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.30.1 ve Şekil 6.30.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.30.1 ve Şekil 6.30.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemik hipotiroidi grubunda hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$). Hiperlipidemik hipertiroidi grubundaki artış ise anlamlı değildir.

Tablo 6.30.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	23,13±0,26	27,78±0,80**	23,28±0,87

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.30.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda LPO değerleri

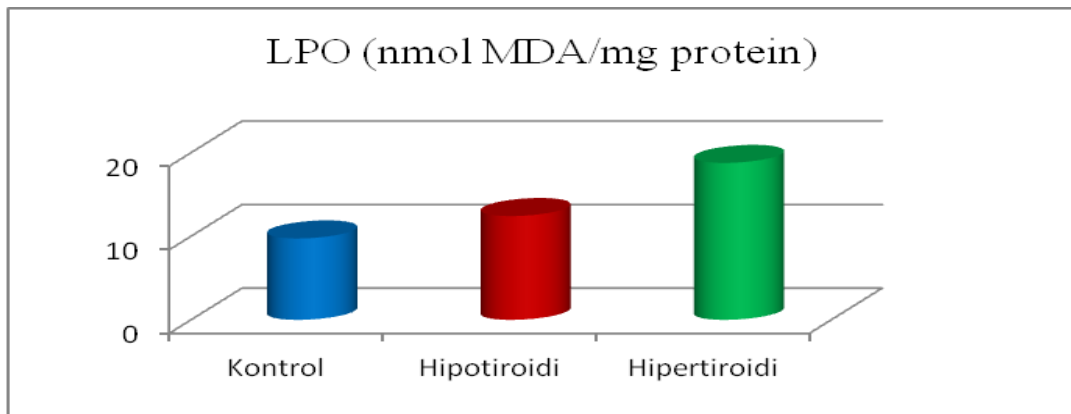
6.31. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.31.1 ve Şekil 6.31.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.31.1 ve Şekil 6.31.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.31.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	9,74±1,11	12,42±0,41**	18,78±0,51***

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.31.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

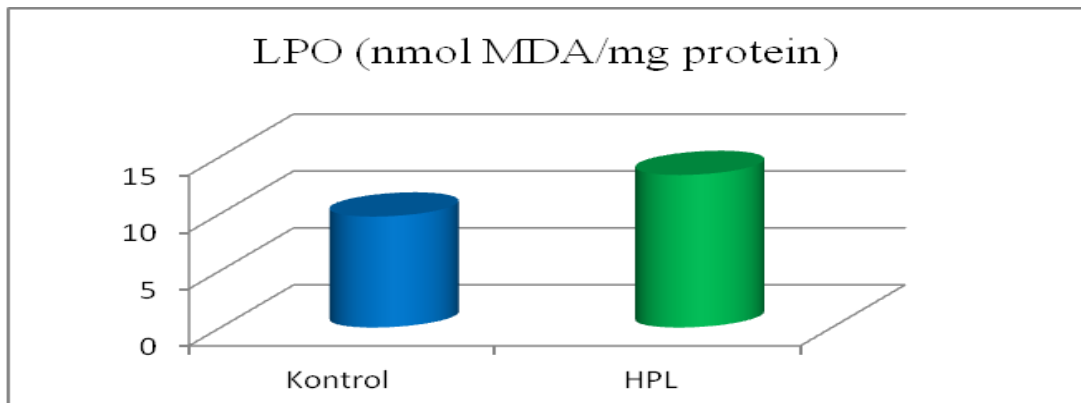
6.32. Hiperlipidemik karaciğer dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.32.1 ve Şekil 6.32.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının karaciğer dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.31.1 ve Şekil 6.31.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.32.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

	Kontrol	HPL
LPO (nmol MDA/mg protein)	9,74±1,11	13,09±0,36***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.32.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

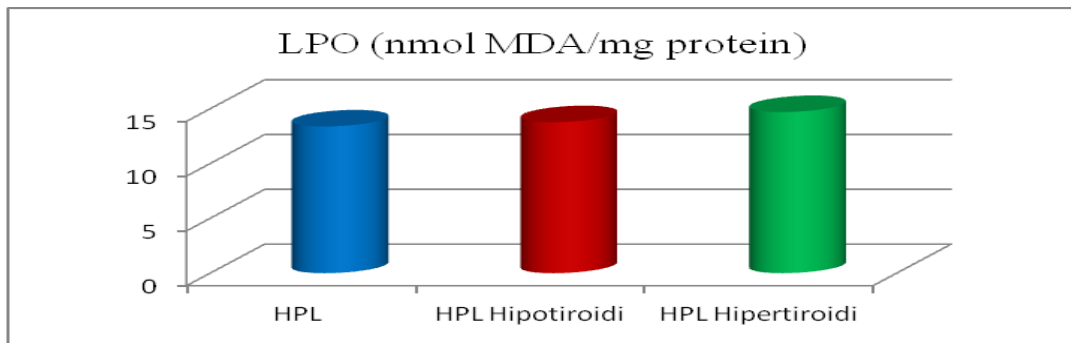
6.33. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.33.1 ve Şekil 6.33.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.33.1 ve Şekil 6.33.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grubunda hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.33.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	13,09±0,36	13,79±0,30*	14,71±0,42***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.33.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda LPO değerleri

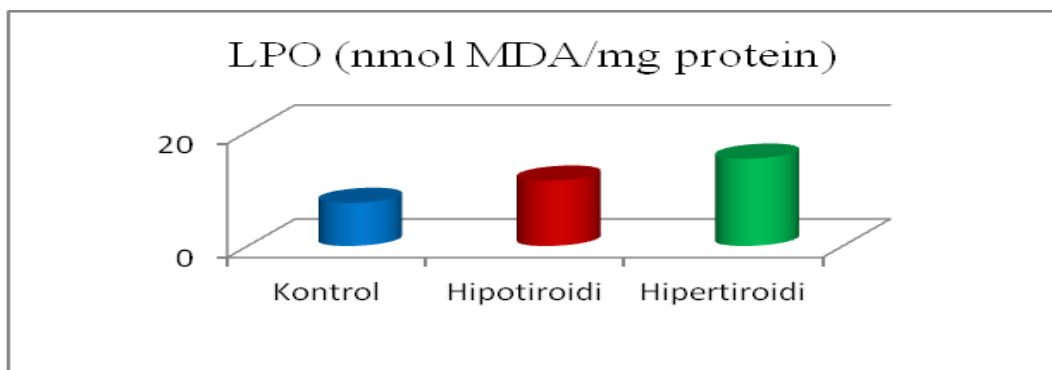
6.34. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.34.1 ve Şekil 6.34.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.34.1 ve Şekil 6.34.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.34.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki LPO değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	7,54±0,45	11,44±0,51*	15,29±1,03***

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.34.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki LPO değerleri

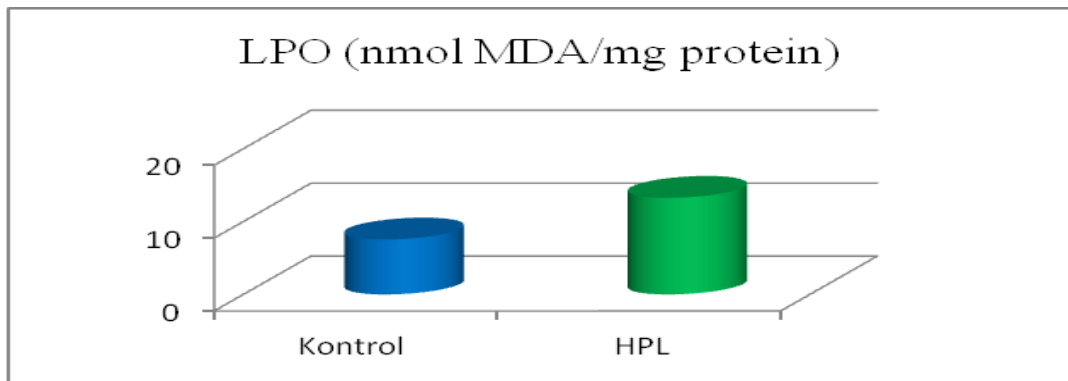
6.35. Hiperlipidemik böbrek dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.35.1 ve Şekil 6.35.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının böbrek dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.35.1 ve Şekil 6.35.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.35.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri

	Kontrol	HPL
LPO (nmol MDA/mg protein)	7,54±0,45	13,27±0,88***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.35.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri

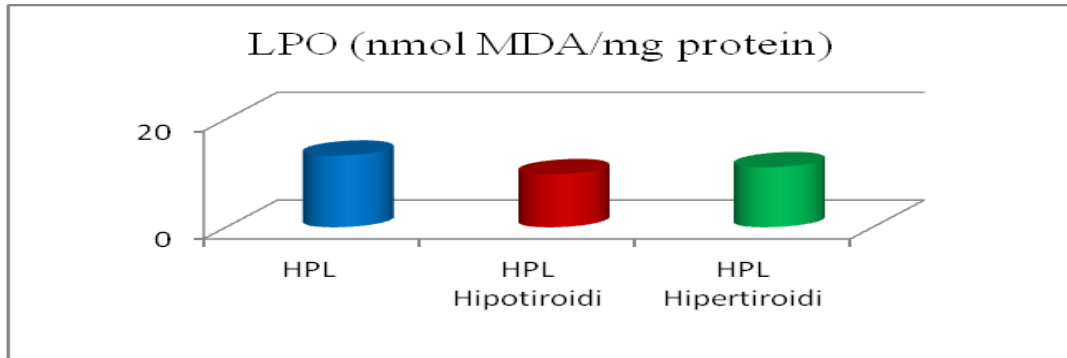
6.36. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının böbrek dokusunda LPO bulguları

Tablo 6.36.1 ve Şekil 36.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki LPO değerleri görülmektedir. Tablo 6.36.1 ve Şekil 6.36.1 de görüldüğü gibi LPO değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grubunda hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.36.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
LPO (nmol MDA/mg protein)	13,27±0,88	9,82±0,89***	11,10±0,86***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.36.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda LPO değerleri

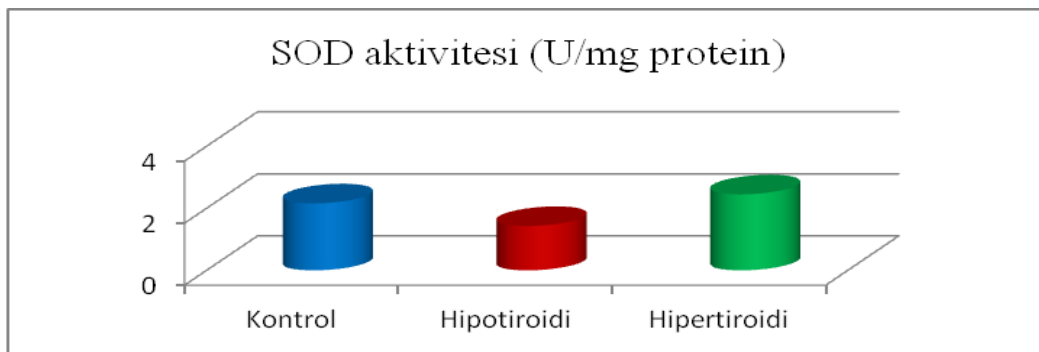
6.37. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.37.1 ve Şekil 6.37.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki SOD değerleri görülmektedir. Tablo 6.37.1 ve Şekil 6.37.1 de görüldüğü gibi SOD değeri hipotiroidi grubunda anlamlı olarak azalırken hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.37.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki SOD aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	2,16±0,28	1,43±0,25***	2,45±0,33*

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.37.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki SOD aktivitesi değerleri

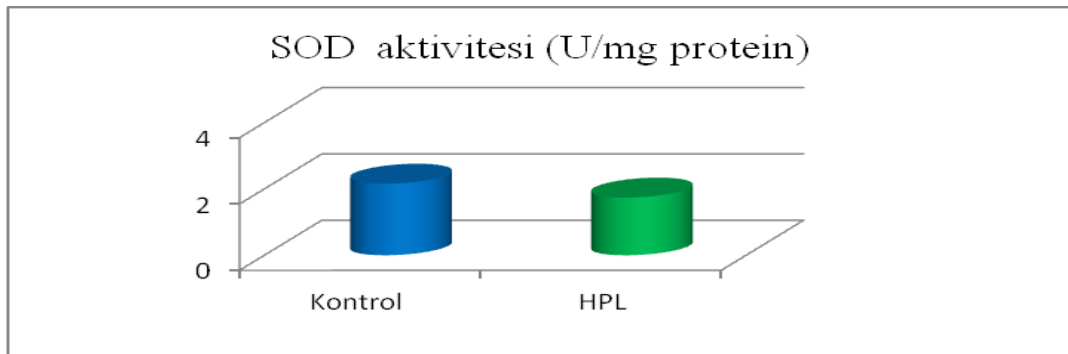
6.38. Hiperlipidemik beyin dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.38.1 ve Şekil 6.38.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının beyin dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.38.1 ve Şekil 6.38.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.38.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
SOD aktivitesi (U/mg protein)	2,16±0,28	1,74±0,25**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.38.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değeri

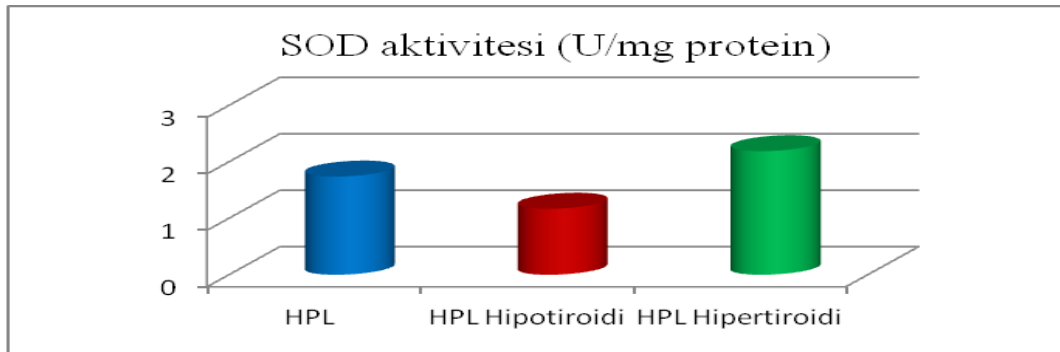
6.39. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının beyin dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.39.1 ve Şekil 6.39.1.de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusundaki SOD aktivitesideğerleri görülmektedir. Tablo 6.39.1 ve Şekil 6.39.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemik hipotiroidi grubunda hiperlipidemik gruba göre anlamlı olarak azalmış ve hiperlipidemik hipertirodi grubunda hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.39.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertirodi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	1,74±0,25	1,17±0,30**	2,19±0,39**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.39.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SOD aktivitesi değerleri

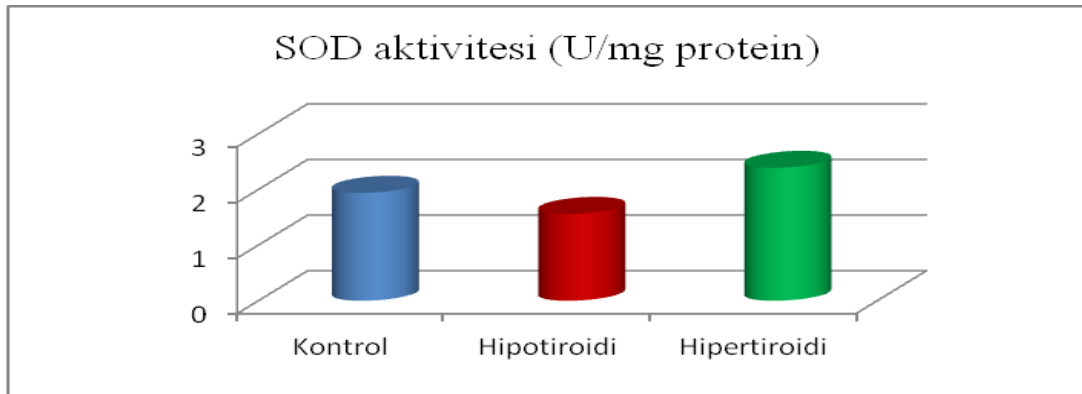
6.40. Hipotiroidi ve hipertiroidi grupların karaciğer dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.40.1 ve Şekil 6.40.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.40.1 ve Şekil 6.40.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hipotiroidi grubunda anlamlı olarak azalırken hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.40.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	1,94±0,34	1,56±0,39*	2,39±0,41*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.40.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri

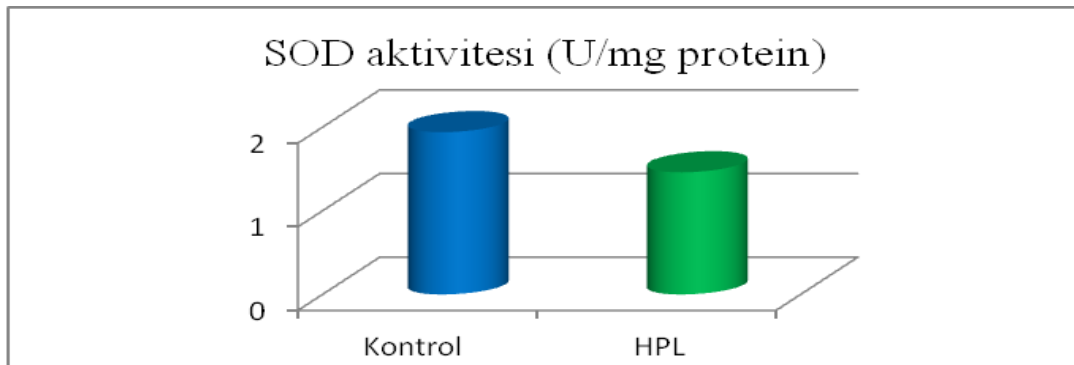
6.41. Hiperlipidemik karaciğer dokusunda SOD bulguları

Tablo 6.41.1 ve Şekil 6.41.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının karaciğer dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.41.1 ve Şekil 6.41.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.41.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
SOD aktivitesi (U/mg protein)	1,94±0,34	1,46±0,31**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.41.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değeri

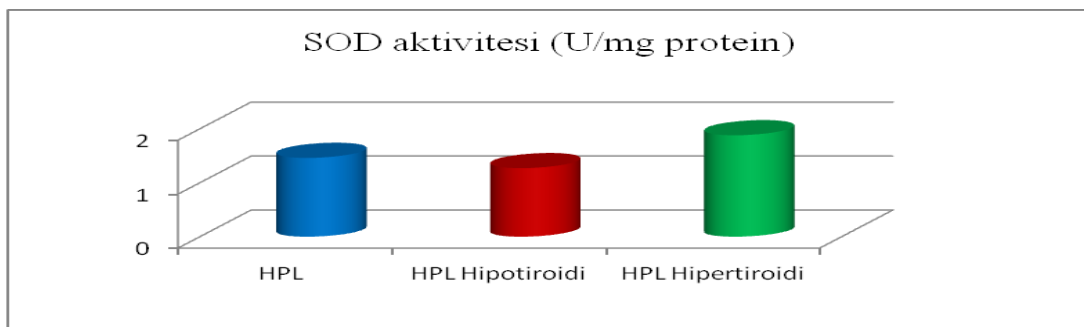
6.42. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grupların karaciğer dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.42.1 ve Şekil 6.42.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.42.1 ve Şekil 6.42.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemik hipotiroidi grubunda hiperlipidemik gruba göre azalmış ancak bu azalma anlamlı değildir. Hiperlipidemik hipertiroidi grubunda ise SOD aktivitesi değeri hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.42.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	1,46±0,31	1,27±0,28	1,88±0,46*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.42.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değerleri

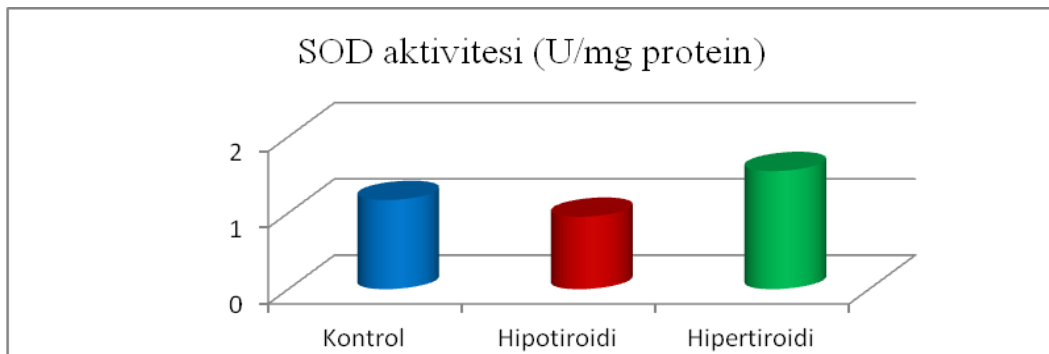
6.43. Hipotiroidi ve hipertiroidi grupların böbrek dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.43.1 ve Şekil 6.43.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.43.1 ve Şekil 6.43.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hipotiroidi grubunda anlamlı olarak azalırken hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.43.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	1,17±0,21	0,95±0,14*	1,55±0,29*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.43.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri

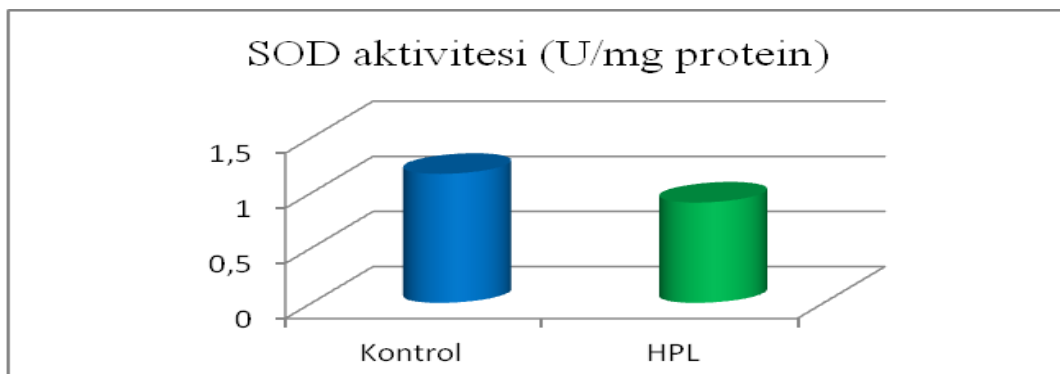
6.44. Hiperlipidemik böbrek dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.44.1 ve Şekil 6.44.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının böbrek dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.41.1 ve Şekil 6.41.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.44.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değeri

	Kontrol	HPL
SOD aktivitesi (U/mg protein)	$1,17\pm0,21$	$0,90\pm0,08^{**}$

****** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.44.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değeri

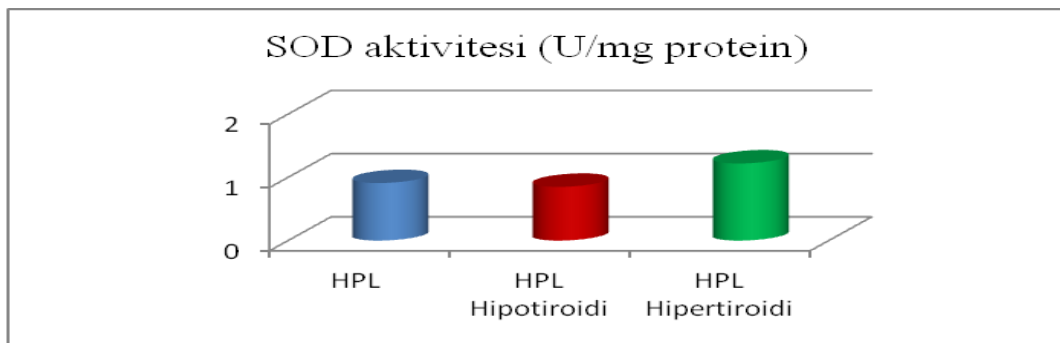
6.45. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertiroid grupların böbrek dokusunda SOD aktivitesi bulguları

Tablo 6.45.1 ve Şekil 6.45.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki SOD aktivitesi değerleri görülmektedir. Tablo 6.45.1 ve Şekil 6.45.1 de görüldüğü gibi SOD aktivitesi değeri hiperlipidemik hipotiroidi grubunda hiperlipidemik gruba göre artmış ancak bu artış anlamlı değildir. Hiperlipidemik hipertiroidi grubunda ise SOD aktivitesi değeri hiperlipidemi grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.45.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
SOD aktivitesi (U/mg protein)	0,90±0,08	0,85±0,31	1,22±0,17**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.45.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SOD aktivitesi değerleri

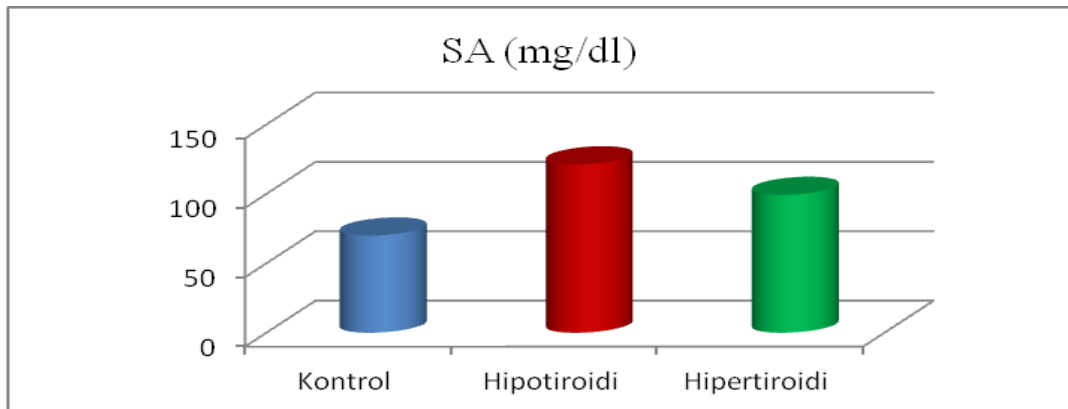
6.46. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının serum SA bulguları

Tablo 6.46.1 ve Şekil 6.46.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının serum SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.46.1 ve Şekil 6.46.1 de görüldüğü gibi SA değeri hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.46.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SA (mg/dl)	70,04±12,82	121,30±15,91***	99,35±18,56*

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.46.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

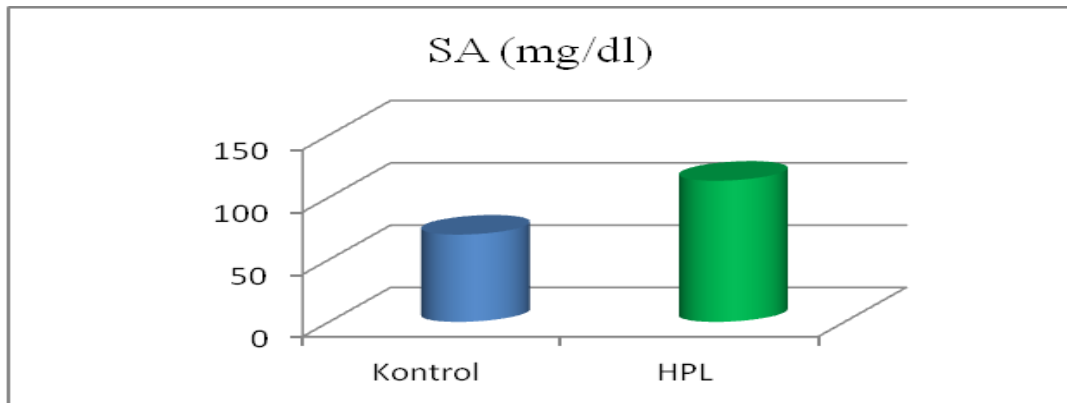
6.47. Hiperlipidemik serum SA bulguları

Tablo 6.47.1 ve Şekil 6.47.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının serum SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.47.1 ve Şekil 6.47.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.47.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

	Kontrol	HPL
SA (mg/dl)	70,04±12,82	113,30±8,53***

*** $p<0,001$, kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.47.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

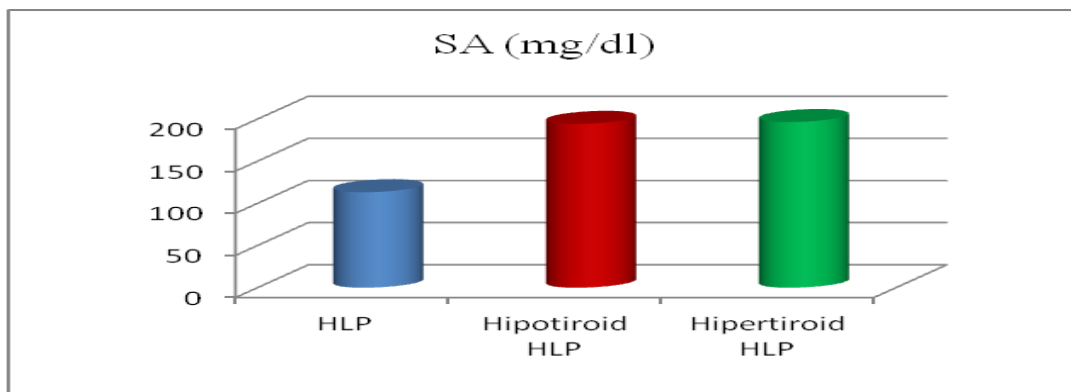
6.48. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının serum SA bulguları

Tablo 6.48.1 ve Şekil 6.48.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.48.1 ve Şekil 6.48.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarında hiperlipidemik gruba göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.48.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertirodi
SA (mg/dl)	113,30±8,53	194,36±9,25**	196,54±8,56**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.48.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak serum SA değerleri

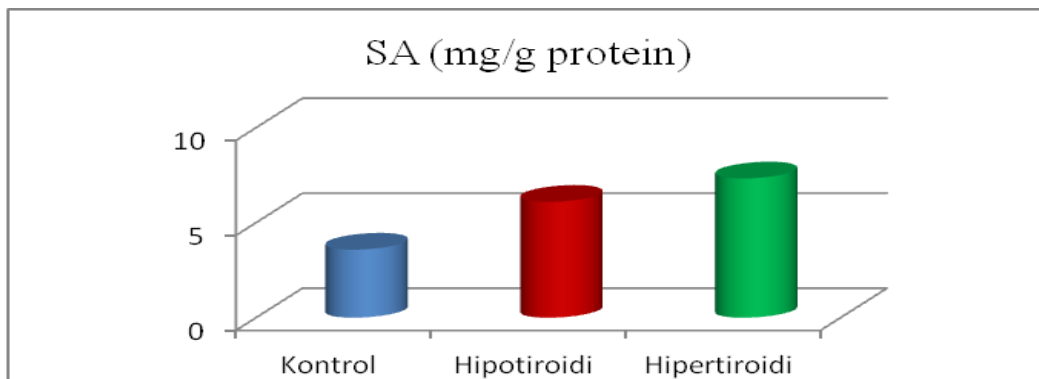
6.49. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusunda SA bulguları

Tablo 6.49.1 ve Şekil 6.49.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının beyin dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.49.1 ve Şekil 6.49.1 de görüldüğü gibi SA değeri hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.49.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SA (mg/g protein)	$3,58\pm0,47$	$6,10\pm 0,50^*$	$7,33\pm 0,57^{***}$

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.49.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

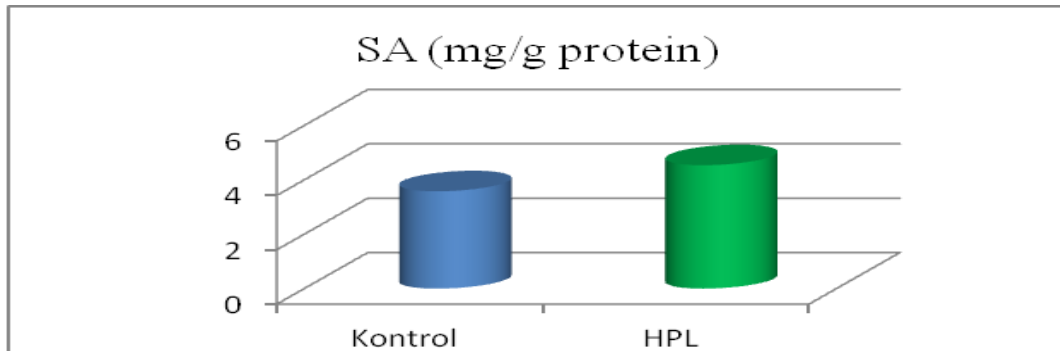
6.50. Hiperlipidemik beyin dokusunda SA bulguları

Tablo 6.50.1 ve Şekil 6.50.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının beyin dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.50.1 ve Şekil 6.50.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$).

Tablo 6.50.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

	Kontrol	HPL
SA (mg/g protein)	3,58±0,47	4,54±0,86**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.50.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

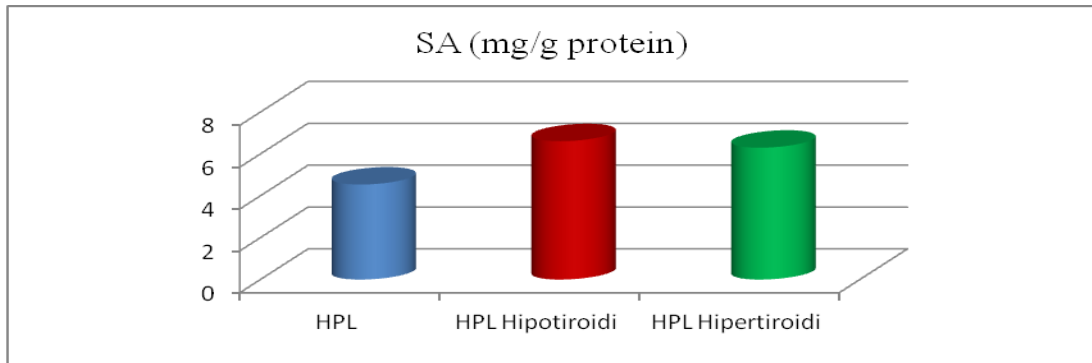
6.51. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının beyin dokusunda SA bulguları

Tablo 6.51.1 ve Şekil 6.51.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.51.1 ve Şekil 6.51.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi grubunda hiperlipidemik gruba göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.51.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertirodi
SA (mg/g protein)	4,54±0,86	6,61± 0,48***	6,30± 0,67**

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.51.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertirodi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak beyin dokusunda SA değerleri

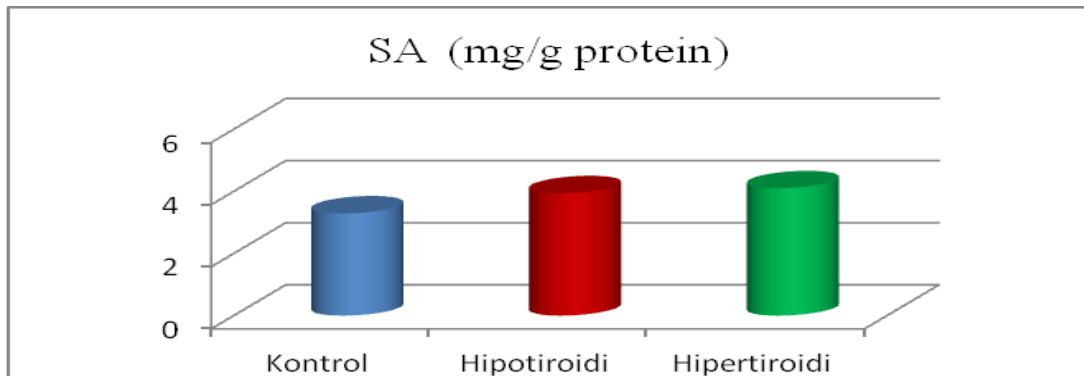
6.52. Hipotiroidi ve hipertiroidi grupların karaciğer dokusunda SA bulguları

Tablo 6.52.1 ve Şekil 6.52.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının karaciğer dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.52.1 ve Şekil 6.52.1 de görüldüğü gibi SA değeri hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,01$).

Tablo 6.52.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SA (mg/g protein)	3,29±0,11	3,94±0,14**	4,10±0,62**

** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.52.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

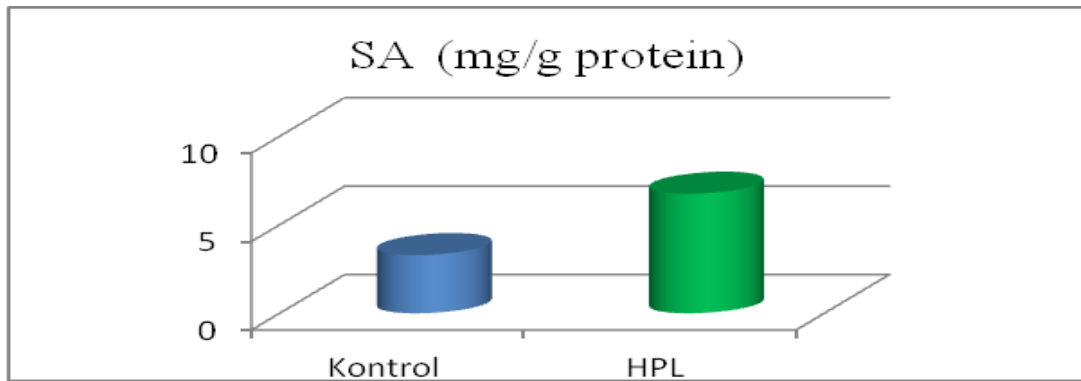
6.53. Hiperlipidemik karaciğer dokusunda SA bulguları

Tablo 6.53.1 ve Şekil 6.53.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının karaciğer dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.53.1 ve Şekil 6.53.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 6.53.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

	Kontrol	HPL
SA (mg/g protein)	3,29±0,11	6,76±0,63***

*** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.53.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

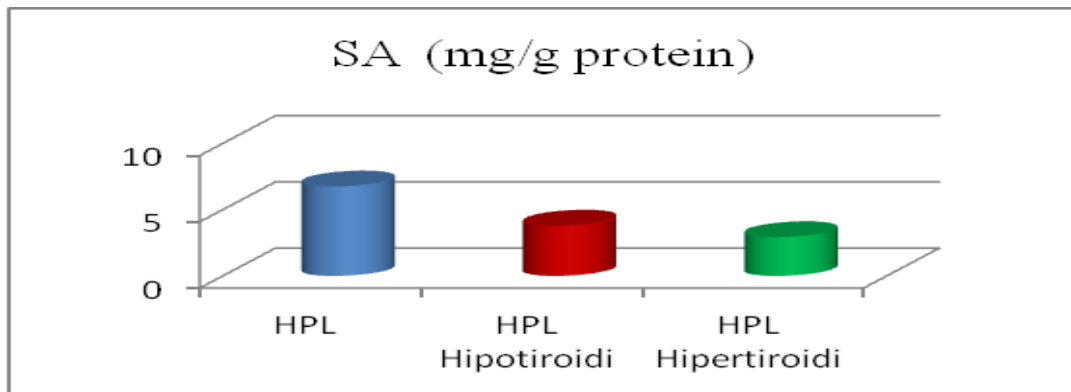
6.54. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grupların karaciğer dokusunda SA bulguları

Tablo 6.54.1 ve Şekil 6.54.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.54.1 ve Şekil 6.54.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında hiperlipidemik gruba göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,001$).

Tablo 6.54.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
SA (mg/g protein)	6,76±0,63	3,80±0,48**	2,93±0,66***

** $p<0,01$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.54.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak karaciğer dokusunda SA değerleri

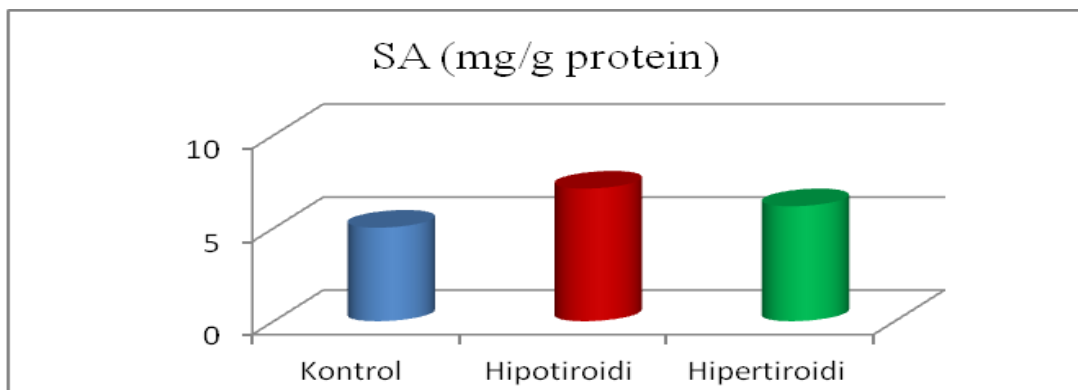
6.55. Hipotiroidi ve hipertiroidi grupların böbrek dokusunda SA bulguları

Tablo 6.55.1 ve Şekil 6.55.1 de hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının böbrek dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.55.1 ve Şekil 6.55.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.55.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

	Kontrol	Hipotiroidi	Hipertiroidi
SA (mg/g protein)	5,03±0,48	7,13±0,43***	6,18±0,60*

* $p<0,05$, *** $p<0,001$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.55.1. Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

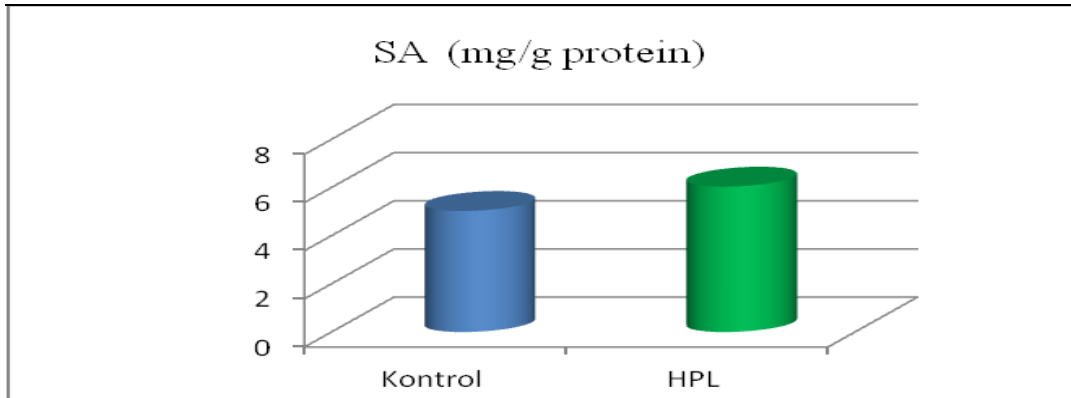
6.56. Hiperlipidemik böbrek dokusunda SA bulguları

Tablo 6.56.1 ve Şekil 6.56.1 de kontrol ve hiperlipidemi gruplarının böbrek dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.56.1 ve Şekil 6.56.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6.56.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

	Kontrol	HPL
SA (mg/g protein)	5,03±0,48	6,04±0,97*

* $p<0,05$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.56.1. Hiperlipidemi grubunun kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

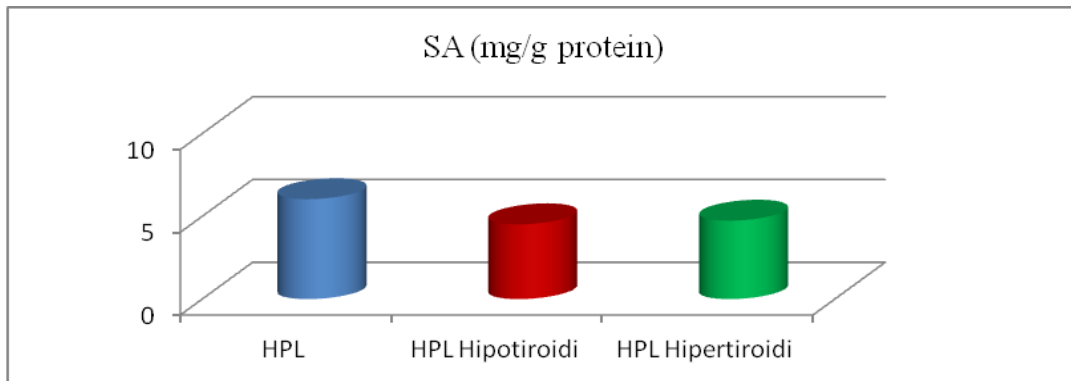
6.57. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hipertiroid grupların böbrek dokusunda SA bulguları

Tablo 6.57.1 ve Şekil 6.57.1 de hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusundaki SA değerleri görülmektedir. Tablo 6.57.1 ve Şekil 6.57.1 de görüldüğü gibi SA değeri hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi grubunda hiperlipidemik gruba göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,01$ ve $p<0,05$).

Tablo 6.57.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

	HPL	HPL Hipotiroidi	HPL Hipertiroidi
SA (mg/g protein)	6,04±0,97	4,52±0,66**	4,74±0,80*

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 6.57.1. Hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının hiperlipidemi grubuyla karşılaştırmalı olarak böbrek dokusunda SA değerleri

Tablo 6.58. SERUM PARAMETRELERİ VE SONUÇLARI

	KONTROL	HİPOTİROİDİ	HİPERTİROİDİ	HPL	HPL HİPOTİROİDİ	HPL HİPERTİROİDİ
T3 (ng/dl)	0,50±0,25	0,18±0,02	2,10±0,20	0,51±0,12	0,11±0,01	3,05±0,02
T4 (ng/dl)	19,80±0,07	10,60±0,12	30,40±0,15	20,80±1,27	8,01±0,05	35,00±0,05
TSH (ng/dl)	9,00±0,03	14,00±0,01	6,93±0,01	8,60±1,02	20,00±0,08	5,20±0,03
Kolesterol (mg/dl)	60,91±0,36	85,25±1,57	58,51±0,64	114±2,06	194,70±0,49	164,30±0,33
TG (mg/dl)	65,60±0,82	80,70±0,02	62,53±0,30	93,95±0,30	193,50±0,25	79,50±0,25
HDL-C (mg/dl)	37,52±0,02	38,00±0,43	36,50±0,25	47,88±0,23	80,00±0,32	63,00±0,27
LDL-C (mg/dl)	10,99±0,30	15,00±0,31	8,99±0,01	28,57±0,02	40,50±0,03	27,80±0,06
Ox-LDL (ng/ml)	6,43±0,14	8,58±0,32	12,54±0,18	8,37±0,17	10,23±0,10	9,73±0,29
TF (pg/ml)	47,97±0,51	113,00±1,15	86,36±0,50	76,63±0,84	111,64±5,64	95,03±5,02
SA (mg/dl)	70,04±12,82	121,30±15,91	99,35±18,56	113,30±8,53	194,36±9,25	196,54±8,56

Tablo 6.59. DOKU PARAMETRELERİ VE SONUÇLARI

	KONTROL	HİPOTİROİDİ	HİPERTİROİDİ	HPL	HPL HİPOTİROİDİ	HPL HİPERTİROİDİ
TF aktiv. (sn)	Beyin	34,03±3,38	39,41±3,04	39,03±4,20	30,70±3,38	41,73±3,08
	KC	96,86±2,20	103,50±1,75	101,60±2,03	90,08±3,28	124,60±1,26
	Böbrek	39,02±1,06	48,46±1,76	44,33±1,41	36,09±0,77	42,96±1,47
GSH (mg/g protein)	Beyin	2,80±0,18	2,55±0,26	1,94±0,23	1,17±0,22	2,39±0,27
	KC	2,42±0,13	1,83±0,20	1,38±0,21	2,07±0,21	1,17±0,20
	Böbrek	2,99±0,26	2,37±0,25	2,47±0,23	2,67±0,26	2,48±0,30
LPO (nmol MDA/mg protein)	Beyin	14,53±0,45	24,14±1,05	19,90±0,48	23,13±0,26	23,28±0,87
	KC	9,74±1,11	12,42±0,41	18,78±0,51	13,09±0,36	14,71±0,42
	Böbrek	7,54±0,45	11,44±0,51	15,29±1,03	13,27±0,88	11,10±0,86
SOD aktiv. (U/mg protein)	Beyin	2,16±0,28	1,43±0,25	2,45±0,33	1,74±0,25	2,19±0,39
	KC	1,94±0,34	1,56±0,39	2,39±0,41	1,46±0,31	1,88±0,46
	Böbrek	1,17±0,21	0,95±0,14	1,55±0,29	0,90±0,08	1,22±0,17
SA (mg/g protein)	Beyin	3,58±0,47	6,10±0,50	7,33±0,57	4,54±0,86	6,30±0,67
	KC	3,29±0,11	3,94±0,14	4,10±0,62	6,76±0,63	2,93±0,66
	Böbrek	5,03±0,48	7,13±0,43	6,18±0,60	6,04±0,97	4,74±0,80

7. TARTIŞMA

Vücuttaki bütün metabolik yollarda etkili olan tiroid hormonlarının en iyi bilinen fonksiyonu; protein, karbohidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyerek bazal enerji harcanmasını sağlamaktır. Metabolik reaksiyonlarda direkt etkili olmayan tiroid hormonları bu yolların düzenlenmesinde ya direkt olarak ya da insulin, glukagon ve katekolaminleri modifiye ederek fizyolojik şartları sağlar. Lipidlerin sentezinde, mobilizasyonda ve degradesyonunda etkili olan tiroid hormonları lipid degradesyonunda, sentezinden daha fazla bir etkiye sahiptir. Tirotoksikozda lipid metabolizması yönünden çeşitli lipid depolarının boşaltılmasında sorun yaşandığı için bu lipidlerin plazmadaki konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmektedir (1,3,38,39).

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Kardiyak kontraktilite, kalp ritmi ve vasküler sistemdeki etkileri çok önemlidir (3,7). Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların risk grubunda olan çeşitli metabolik reaksiyonlarda tiroid hormonları önemli yer tutar. Hipotiroidide genellikle LDL-C'ün arttığı, ayrıca ateroskleroz riskini artırıcı etken olan LDL-C oksidasyonunun görüldüğü, hipertiroidide ox-LDL özellikle arttığı bildirilmiştir (17, 18, 34, 63, 66, 135).

7.1. Deney Gruplarında Lipid Göstergelerinin Tartışılması

Bulgularını sunduğumuz bu çalışmada deneysel hiperlipidemide T3 ve TSH değerleri kontrolle göre değişmemiş, T4 miktarı artmıştır. Lipit parametreleri hipotiroidide artmış, hipertiroidide azalmıştır. Hiperlipidemik yem ile beslenen hipotiroidi ve hipertiroidili grupların lipid parametreleri hipotiroidili grupta artarken, hipertiroidili grupta kolesterol ve HDL kolesterol artmış, TG ve LDL kolesterol miktarında azalma görülmüştür.

Tiroid hormonları adipoz dokudaki trigliserid depolarını uyararak, serbest yağ asidlerinin ve gliserolün kana geçişini sağlar. Bu noktada insüline ters etki yapan tiroid hormonlarının bu işlevi nasıl yaptığının mekanizması henüz belli değildir.

Çünkü in vitro çalışmalarda bu fonksiyonunu kanıtlayıcı direkt lipolitik etki gözlenmemiştir. Katekolaminleri lipolitik etki yönünde modifiye ederek ya da, deri altı kan akımını arttırarak bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir (38). Tiroid hormonları bir taraftan serbest yağ asidlerinin enerji için kullanımını yani beta oksidasyonu arttırırken, aynı anda karaciğeri lipogeneze teşvik eder. Tiroid hormonlarının karaciğerdeki lipid metabolizmasına yaptığı bu eş zamanlı uyarı organizmanın enerji tüketimi açısından büyük önem taşır. Endojen lipidlerin temsilcisi olan VLDL'nin kana geçişi tiroid hormonları tarafından uyarılır. Karaciğer dışı dokularda yağ asidi kullanımı ve trigliserid klirensi tiroid hormonları tarafından arttırılır. Hipotiroidili olgularda lipoprotein lipaz aktivitesi artmıştır (38-39)

İnsanda ve hayvanda görülen hiperlipideminin en sık nedenlerinden biri hipotiroidizmdir. Hipotiroidizmde en sık görülen lipid anomalisi LDL kolesterol artışı ile kendini gösteren hiperkolesterolemidir. Hipotiroidide karaciğerde lipid esterifikasyonu arttığı için kanda TG yüksekliği de görülür. Trombogenik ve aterojenik etkisi olan lipoprotein (a) tiroid hormonlarının eksikliğinde kanda artmıştır (38,132).

Koroner arter hastalığında en önemli risk faktörü olan hiperkolesterolemi ve özellikle LDL-C artışı, hipotiroidizmde görüldüğü için hipotiroidizm ve KAH arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, koroner arter hastalıklarında koruyucu etkisi olduğu var sayılan HDL kolesterol miktarının hipotiroidide arttığını ve değişmediğini bildiren çalışmalar vardır (38,135). İlginç olan nokta sekonder hipotiroidizmde HDL düzeyi kanda düşüktür. Bu bilgiye göre, sekonder hipotiroidli olgular primer hipotiroidli olgulara göre daha aterojeniktir. Sekonder hipotiroidizmde adrenal kortikal yetersizliği de söz konusu olduğundan lipid profili bu noktadan etkilenebilir (132,135). Bu noktadan bakıldığında mevcut çalışmalara göre; KAH'ın primer hipotiroidi için bir risk olduğunu söylemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aşık hipotiroidizmde lipid metabolizması yönünden pek çok değişimler olduğu günümüzde çok iyi bilinmektedir. Lipid metabolizmasındaki bu değişimlere bazen hipertansiyon da ilave olduğunda KAH hastalık gelişir. Hipertansiyon ve hipotiroidizm arasındaki ilişkinin nedeni henüz net olarak bilinmemektedir.

Hipotiroidizmde dolaşımdaki katekolaminler, onların dokulardaki reseptörleri, renin anjiotensin aldosteron sistemi değişmiştir (3,39,135). Hipotiroidizmlı olguların otopsilerinde yüksek oranda aterosklerotik bulgulara rastlanmasına rağmen, bu olguların yaşamları sırasında anjina pektoris ve miyokard infarktüsü sıklığının fazla olmaması bu çelişkinin henüz açıklanmadığının bir delilidir (133-138).

Aşkar hipotiroidizm ve angina ile ilgili yapılan pek çok çalışmanın sonucuna göre bu iki başlık arasında pozitif bir korelasyon vardır, fakat nedeni hakkında günümüz bilgileri henüz zayıftır.

Hipotiroidizm miksödem bulguları verecek şiddete ulaştığında, dolaşım etkilenir ve miksödem kalp görünümü ortaya çıkar. Miksödem terimi genellikle şiddetli hipotiroidizm anlamında kullanılır. Kahverengimsi görünüm, yumuşak dokularda ödem, tiroid hormon eksikliği nedeni ile ekstraselüler sıvılara protein sızması miksödemin belirtileri arasındadır. Uzun süre şiddetli hipotiroidizm bulguları ile yaşayan olguların 1/3'ünde miksödem kalp adı ile tanımlanan perikardial efüzyon görülür (kalbi içinde tutan iki katlı membran olan perikard içine damar sıvısı birikir). Anemi ve diğer laboratuvar bulguları bu komplikasyonlara iştirak edebilir. Hastanın ötiroidi pozisyonunda olduğu durumlarda bu tip bulgular gelişir fakat klinik semptom vermediği için sessiz miyokard iskemileri görülür. Bu sessiz dönemde hastalar genellikle sakin, inaktif hatta halsiz bir davranış içindedirler. Hipotiroidli hastalarda % 5-10 oranında anjina pektoris görülür (33, 34, 45, 82, 83) .

Tiroid hormonları normal fakat TSH seviyesi yüksek olan ve klinik şikayetleri olmayan hastalar subklinik ya da orta derecede hipotiroidi olarak gruplandırılır. Bu olguların hikayelerinde genellikle otoimmün tiroiditis vardır. Subklinik hipotiroidizmde otoimmün tiroiditis ile ilgili yegâne bulgu tiroid antikorlarıdır. Subklinik tiroidi bazen yıllarca asemptomatik olarak kalabilir, eksersiz esnasında miyokard kontraktilitesinde değişimler, idrak etme disfonksiyonu ve depresyon görülebilir, bazen de miksödem ile kendini gösterebilir. L-tiroksin tedavisinden sonra normal kardiak kontraktilite, psikolojik testlerde ve hipotiroidiye bağlı belirtilerde düzelme görülmüştür. Subklinik hipotiroidide orta derecede lipid metabolizması bozuklukları görülebilir (5, 6, 18, 19).

Fowler ve Swale (26), yıllarca hiperkolesterolemi ile seyrettiği halde, hipotiroidizm belirtisi vermeyen fakat otoimmün tiroiditis ile karakterize olan bir aile bildirmişlerdir. Bildirilen bu ilk olgudan sonra, tiroid antikorları ile obezite, hipertansiyon, diyabet ve KAH arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir (45-47).

Nitratların, diüretiklerin ve beta adrenerjik blokerlerin tiroidli hastalarda farklı cevaplar verdiği bu nedenle, anjinası olan tiroid hastalarının tedavisinin düzenlenmesinde problemler yaşandığı, bazen de tiroid replasman tedavisi sırasında anjinanın alevlendiği bildirilmiştir (1,3). Kahaly (3), replasman tedavisi gören 55 tiroid hastasının 9 tanesinde kalp hastalığının alevlendiğini, geri kalan 46 tanesinde kardiyolojik yönden bir değişim olmadığını ve tiroid hormonlarının ötiroid duruma geldiğini bildirmiştir. Fakat genel olarak replasman tedavisi sırasında anjinanın alevlenmesi daha sık olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (40). Koroner arter hastalığı olup da L-tiroksin tedavisi olan yaşlılarda anjina veya miyokard infarktüsünün hızlanabileceği bildirilmiş fakat diğer taraftan da, L tiroksin tedavisinin hipotiroidide görülen hiperlipidemide yararlı etkisinden söz edilmiştir (136). Ayrıca subklinik hipotiroidizmdeki lipid sonuçları ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Kimi yayınlarda subklinik olgularda kandaki lipidler fazla olduğu bildirilirken, bazı çalışmalara göre hafifçe artmadan söz edilmektedir (34,133,134). L tiroksin ile TSH düzeyi normale döndürüldükten sonra hiperkolesteroleminin ve iskemik kalp hastalıklarının azaldığı bildirilmiştir (7,41,42).

Squizzato ve arkadaşları (17) tirotoksik atrial fibrilasyon ve kardiyoembolik strokların dışında, tiroid bezlerinin çeşitli hastalıklarında akut serebral iskemide olduğunu bildirilmişler ve akut iskemik strokun, tirotoksik atrial fibrilasyon (AF) için iyi bir gösterge olduğunu söylemişlerdir. Tirotoksikoz herhangi bir nedenle kanda dolanan tiroid hormonlarının artması ve bu artışın hastayı olumsuz yönde etkilemesidir. Hipertiroidi terimi bazen tirotoksikoz yerine kullanılabilir. Subklinik hipertiroidide serumdaki tiroid hormonları normalin üst sınırında olabildiği gibi, bazen de referans sınırlar arasında kalabilmektedir. Burada belirleyici faktör, TSH miktarının referans sınırlarının altında olmasıdır. Atrial fibrilasyon hipertiroidizmli olguların % 10-15'inde ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen durumdur. Tirotoksikozun klinik teşhisi ilerleyen yaşlarda her zaman belirgin

olmayabilir, özellikle kadınlarda AF dominant bir özelliktir. Atrial fibrilasyonlu hastalarda tirotoksikosis prevalansı % 2-5 arasında olduğu bildirilmiştir (17).

Rasmussen (22), son yılların bilgilerini toplayarak yaptığı bir değerlendirmede genellikle yüksek kolesterol ve hipertansiyonla birlikte görüldüğü için, kardiovasküler risk faktörü olarak kabul edilen subklinik hipotiroidinin laboratuvar bulgularının normal kişilerden çok farklı olmadığını, bunun nedeninin de TSH referans değerlerinin çok geniş bir skalaya yayılması olduğunu ve klinisyenlerin pragmatik bir yaklaşımla hastasını tedavi etmesi, klinik belirtisi kesinleşmemiş olgularda bile laboratuvar ile işbirliği içinde bir tedavi planlamasının, subklinik hipotiroidizme bağlı kalp hastalıklarının önlenmesi ve daha kaliteli bir yaşam için gerekli olduğunu bildirmiştir. Çeşitli klinik çalışmalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile tiroid disfonksiyonu arasında ilişki olduğu ve burada dislipideminin önemi vurgulanmıştır (4, 15, 16, 23, 24, 29).

7.2. Deney Gruplarında Ox-LDL ile İlgili Tartışma

Günümüzde LDL'nin serbest radikaller tarafından oksidasyonu ateroskleroza başlatan başlıca sebep olarak kabul edilmektedir. Çünkü LDL'deki artış oksidasyonu da beraberinde getirmektedir. Hipotiroidi durumlarında total ve LDL kolesterolün yüksek olması hipotiroidinin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Hipotiroidide yüksek kolesterolün nedeni sentezin ve absorpsiyonun artması, hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması, LDL reseptöründeki defekt nedeniyle katabolizmasının bozulması olduğu düşünülmektedir (8-15).

Barış ve arkadaşlarının (5) çalışmasında, hipotiroid, hipertiroid ve kontrol olarak kabul edilen ötiroidli olgularda kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olan lipid parametrelerini yüksek homosistein düzeylerinin LDL oksidasyonu yaptığı için, olguların homosistein değerlerini de incelemişlerdir. Bu çalışmada ortalama yaşları 49 ile 53 arasında değişen kadın erkek karışık 36 hipotiroid, 31 hipertiroid ve 35 ötiroid olgusunun kan değerlerine bakılmıştır. $\mu\text{IU/ml}$ olarak ölçülen TSH değerleri

ortalama olarak kontrol grubunda 1.47 ± 0.92 , hipotiroidi grubunda 10.59 ± 6.84 , hipertiroidi grubunda 0.28 ± 0.21 olan olguların TC, LDL-C, trigliserid değerleri hipotiroidli grupta grupta ılımlı bir oranda artarken, hipertiroidli grupta aynı şekilde azalma göstermiştir. HDL-C değerleri ötiroidli gruptan farklı bulunmamıştır. Homosistein değerleri de lipid parametrelerine benzerlik göstermiş hipotiroidli grupta artmış, hipertiroidli grupta anlamlı bir azalma göstermiştir. Araştırmacılar yükseklik ya da düşüklük nedeni açıklanamayan metabolik değerlerde tiroid hormonlarının değerlendirilmesine dikkat çekmişlerdir.

Lampka ve arkadaşları (15) 24 overt, 10 subklinik hipotiroidizm ve 24 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada serumdaki ox-LDL ve ox-LDL'ye karşı oluşan antikorları (anti-oxLDL) incelemişler, hipotiroidili olguların serumlarındaki ox-LDL miktarı subklinik hipotiroidi ve kontrol grubuna göre arttığını fakat anti-ox LDL yönünden gruplar arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar kandaki ox-LDL ölçümünün hipotiroidizmde ateroskleroz riskini ölçmek için iyi bir belirteç olduğunu savunmuşlardır.

Biz, yaptığımız deneysel hipotiroidi ve hipertiroidide ve hiperlipidemik olgularda serum ox-LDL değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Hiperlipidemi yaptığımız hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında da serum ox-LDL değerleri yüksekti. Literatürde hipotiroidinin aksine genellikle hipertiroidide LDL miktarının düşük olduğunu, bu olgularda rastlanan anjina ve kalp yetmezliğinin nedeni de hipertiroidide görülen hipermetabolik duruma bağlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (20, 25, 27).

In vitro çalışmalarda T4'ün LDL oksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. LDL'deki Apo B; T4 bağlama yeri içerir, bu nedenle T4 eksikliğinde bu bağlanma olamadığı için LDL'nin oksidasyona duyarlılığı artmıştır diye düşünülmektedir (24,25).

Hipotiroididen farklı olarak, hipertiroidide total kolesterol ve LDL kolesterol miktarı düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (67-70). Hipertiroidideki kardiyak anomalilerin nedeni artmış metabolik hıza bağlanmaktadır. Fernandez ve arkadaşları (67) hipertiroid oluşturdıkları sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, hipermetabolik

durumun serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığını, mitokondride serbest radikallerin artmasının, antioksidanların koruyucu etkilerini olumsuz yönde değiştirdiğini bildirmişlerdir. Tiroid hormonları ve analogları serbest radikal toplama kapasitesine sahiptir. Cu^{++} ile indüklenmiş LDL oksidasyonunda tiroid hormonları koruyucu etki gösterir. Tiroid hormonlarının disfonksiyonunda replasman tedavisi ile ötiroidi duruma geldiğinde LDL oksidasyonunun da normale dönmesi bu nedenledir.

Hanna ve arkadaşları (24) L-T4'ün bir antioksidant gibi LDL oksidasyonunu konsantrasyona bağlı bir oranda inhibe ettiğini, L-T4'ün tiroglobulin yokluğunda da bu inhibisyonu yaptığını bildirmişlerdir.

Sundaram ve arkadaşları (25) yaşları 21-70 arasında değişen 7 hipotiroidi (TSH 82.1 ± 16.1 mU/L, T4: 23.2 ± 3.9 nmol/L, T3: 1.8 ± 0.3 nmol/L) ve hipertiroidi (TSH <0.4 mU/L, T4: 236.8 ± 28.3 nmol/L, T3: 18.4 ± 2.2 nmol/L) olgularında Cu iyonları ile katalizlenen LDL oksidasyonunda ötiroidiye göre artma görmüşlerdir. Araştırmacılar hızlanmış LDL oksidasyonunun hem hipotiroidili hastaların hem de hipertiroidili hastalarda kalp yetmezliğine neden olacağını vurgulamışlardır.

LDL kolesterol düzeyindeki artış LDL oksidasyonunu da beraberinde getirmektedir. Aterosklerozun başlamasında ox-LDL oluşumunun önemli olduğu kabul edilmektedir. Hipertiroidinin aksine, hipotiroidili olgularda kolesterolemi görülür ve bu nedenle hipotiroidili olguların ateroskleroz için bir risk olduğu da günümüzün kabul edilen konuları arasındadır. Ancak kolesterol yüksekliği görülmeyen hipertiroidili olgularda da LDL'nin oksidasyonu artmıştır.

Öge ve arkadaşları (20) hipotiroidili ve hipertiroidili insanlarda ox-LDL durumunu incelemişler ve kullanılan T4'ün LDL oksidasyonuna ve lipid profiline etkisini değerlendirmişlerdir. LDL oksidasyonunun ateroskleroz gelişiminde önemini vurgulayan araştırmacılar hem hipotiroidili hem de hipertiroidili olgularda tedaviden önce LDL oksidasyonun anlamlı olarak yükseldiğini görmüşlerdir. Hipotiroidide yüksek olan TSH değeri ve düşük olan ST4 ve ST3 değerleri tedaviden sonra normale dönmüştür. Hipertiroidide düşük olan TSH ve yüksek olan ST4 ve ST3 değerleri tedaviden sonra ötiroidi duruma gelmiştir, $p < 0.05$ olarak anlamlı değişimler

bulunmuştur. Bu çalışmada 32 hipotiroidili 16 hipertirodili olgu tiroid fonksiyonlarının bozuk olduğu dönemde ve ötiroidiye dönüştüğü dönemde incelenmiştir. Hipotiroidili olgular uygun dozajda L-T4 replasman tedavisine tabi tutulmuştur. Hipertiroidili olgular propiltiourasil ve methimazol gibi antitiroid ajanlarla ötiroidi olana kadar tedavi edilmiştir. Hipotiroidide yüksek olan total kolesterol LDL kolesterol ve trigliserid tedaviden sonra normale dönmüştür. Hipertiroid ve ötiroid değerleri arasında $p<0.05$ olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedaviden sonra LDL oksidasyonu MDA ve dien konjugasyonu ölçülerek bakılmıştır. Hipotiroidili ve hipertiroidili olguların LDL partikülünde dien konjugasyonu anlamlı oranda artmış fakat tedaviden sonra normale dönmüştür. Benzer etkiler her iki grupta da Cu^{++} ile hızlandırılmış LDL oksidasyonunda görülmüştür. Araştırmacılar tiroid disfonksiyonunun teşhis konduktan sonra hemen tedaviye başlanması gerektiğini, geleneksel tiroid disfonksiyonu tedavisine antioksidanların da ilave edilmesinin yararlı olacağını vurgulamışlardır.

7.3. Deney Gruplarında TF Miktarı ve Aktivitesi ile İlgili Tartışma

Bulgularını sunduğumuz bu çalışmada TF'nin serumdaki miktarı hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında ve hiperlipidemide anlamlı olarak artmıştır. Hiperlipidemik grupla kıyaslandığında, hiperlipidemik hipotiroidi grubunda serumdaki TF miktarı artarken, hiperlipidemi yapılmış hipertiroidi grubunda kontrolden farklı bir değer elde edilmemiştir. Yani kandaki TF değeri hiperlipidemik şartlarda hipotiroidide artmış, hipertiroidi grubunda değişmemiştir. Beyin, karaciğer ve böbrek dokusundaki TF aktiviteleri ise birbirlerinden farklı değerler göstermiştir. Bu sonuçlardan TF'nin dokulara özgü fonksiyonları olduğu düşünülebilir.

Kanda prokoagulant faktörlerin yüksek olması pretrombotik ortam hazırlar. Böyle bir durum aterosklerozun hemostatik risk yönünü artırır, trombin oluşumu hızlanır. Tiroid yetmezliği ile hemostatik sistem arasındaki ilişki uzun yıllardır çalışılmasına rağmen halen çok iyi anlaşılmamıştır. Kimi hipotiroidi olgularında kanamaya eğilim olduğu bildirildiği halde, kimilerinde trombusa eğilimden söz edilmektedir (62-65).

Hipotiroid ve koagulasyon ilişkili çalışmalar daha ziyade açık hipotiroidizmle ilgilidir ve genellikle hipokoagulabilite yönündedir. Chadarevian ve arkadaşları, açık hipotiroidide fibrinojen ve D-dimerin arttığını ve bu durumun hipotiroidide hemostatik yönden hiperkoagulasyona meyil olduğunu ve bu tür olguların kardiyovasküler hastalık riski altında olduğunu bildirmişlerdir (65,139).

Müller ve arkadaşları (66) 42 subklinik hipotiroidizmli (SCH) olgu ile 66 ötiroidli kontrol grubunu bazı hemostatik parametreler yönünden karşılaştırmışlar sadece faktör VII:C aktivitesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). PT, aPTT, fibrinojen, faktör VIII, von Willebrand Faktör, antirombin III, heparin kofaktör II, protein C, protein S, plasminogen, antiplasmin, plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) ve doku plazminojen aktivatör (tPA) gibi hemostatik parametreler ötiroid ve subklinik hipotiroidli olgularda farklılık göstermemiştir. Araştırma grubuna dahil edilen toplam olgulardan 18 tanesi östrojen replasman tedavisi görmüştür. 42 SCH'lı olgudan 10 tanesi, 66 kontrol grubundan 8 tanesi olmak üzere toplam 18 olguya ait faktör VII:C değerleri çıkarıldığında sonuç kontrol grubuna göre yine yüksek çıkmıştır. Seks grubuna ait farklılıkları ortadan kaldırmak için araştırma grubuna dahil edilen olguların hepsi kadınlardan oluşturulmuştur. Çalışmada TSH değerleri immunoradyometrik olarak ölçülmüştür ve referans aralığı 0.1-4.0 mU/L'dir. SCH grubunun TSH değeri anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Radyoimmunassay ile ölçülen ve referans aralığı 8.0-27.0 pmol/L olan ST4 değerleri ötiroidlerde ortalama 14.9 ± 3.5 , SCH grubunda 12.2 ± 3.2 pmol/L'dir. SCH grubunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.001$). Referans aralığı 0.9-3.0 nmol/L olan T3 değerleri, ötiroid grubunda 2.4 ± 2.0 nmol/L, SCH grubunda 1.9 ± 0.4 nmol/L'dir. İki grup arasında T3 yönünden anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ötiroid ve SCH grubunu lipid profili yönünden de inceleyen araştırmacılar total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserid yönünden iki grup arasında herhangi bir farklılık görmemişlerdir. Ancak araştırmacılar FVII düzeylerinde gördükleri artışın hiperkoagulabilite ve koroner arter hastalıkları yönünden önemli olduğunu vurgulamışlardır. Çünkü FVIIa'nın koagulasyonda güçlü etkisinin yanında neointimal hiperplasiyi hızlandıran etkisinin de olduğu bilinmektedir.

Luo ve arkadaşları (140) TF eksikliğinde fibrinojen eksikliğine benzer bulgular görüldüğü halde, faktör XI eksikliğinde bu etkilerin hiçbirine rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Fregula ve arkadaşları (141) özellikle karotid arteri gibi akış hızı yüksek olan damarlardaki hasarda TF ile karşılaşıldığında trombus oluşumunun hızlandığını bildirmişlerdir. Bu nedenle TF ekspresyonunun ve dolaşımdaki varlığının kontrolünün çok iyi düzenlendiği kabul edilmekte fakat bu kontrol mekanizmalarının nasıl olduğu iyi bilinmemektedir.

Ding ve arkadaşları (142) koroner arterlerdeki endotel hücrelerindeki TF'nin ekspresyonunun bir nukleotid reseptör aracılığı ile gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Trombosit agregasyonunda rol oynayan nukleotid reseptörlerinin tanınması plavix gibi yeni antitrombotik ajanların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu bilgilerden yola çıkan araştırmacılar P2Y reseptörlerinin de TF up regülasyonunda etkin olduğunu, bu yolun baskılanması ile TF'nin trombus yapıcı etkisinin azalacağını ileri sürmüşlerdir.

TF'nin sinyal iletiminde etkin olduğunun anlaşılması ile beraber, sinyal iletiminde etkin olan diğer bir molekül grubunun nukleotidlerle ilişkisi incelenmeye başlanmıştır. Özellikle kardiovasküler sistemdeki etkiler üzerinde yoğun çalışmalar başlamıştır.

Normalde endotel hücreleri TF ekspresyonu yapmazlar. Ancak endotel disfonksiyonu halinde hücre yüzeyinde TF belirir. TF kanda dolanmakta olan FVII için güçlü bir kofaktör aynı zamanda reseptördür. Bu nedenle endotel disfonksiyonu yapan ajanlar TF 'nin hücre yüzeyinde görünmesi ve kanla temas etmesi için yeterli bir nedendir. TF bir kere kanla temas ettikten sonra ekstrensek ve intrensek sistemin uyarılması kaçınılmaz olur. TF aktivasyonu ile oluşan trombin bir taraftan da trombositleri uyararak aktifleştirir ve trombositlerin adezyon, sekresyon ve agregasyonu hızlanır. Bu durumda athero tromboz ve hiperkoagülasyon birbirinin hem tetikleyicisi hem de sonucudur.

Drake ve arkadaşları (143) TF için hemostatik zarf adını kullandılar. Çünkü subendotelde yerleşen bir membran protein olan TF ancak endotel hasarında yani zarf

açılırsa aktif duruma geçerek koagulasyonu başlatır. Diğer taraftan TF geninin inaktivasyonunda embriyonik ölümler olduğu bildirilmiştir (113).

Bu bulgular damar duvarındaki TF'den çok farklı görüşlerin ortaya atılmasına neden olmuş, trombus olaylarına bakışı değiştirmiştir. Damar hasarı ile subendotelde bulunan TF plazma proteinleri ile karşılaşınca hemostaz ve trombusu başlatır. Bazı çalışmalar da Faktör VII aktivitesindeki artışın ölümle sonuçlanan koroner arter hastalıkları ile orantılı olduğunu bildirilmiştir. Periferdeki mononükleer hücrelerin prokoagulant aktivitelerinin olduğunu ve VLDL'nin bu hücrelerin prokoagulant aktivitesini ortaya çıkardığını, TF'nin de bunlardan biri olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (59, 60, 61).

Bu çalışmalara göre; TF aktivitesi artmasa da, hiperlipidemi nedeniyle Faktör VII'ye bağlı hiperkoagulasyon gelişebilir. Bu durum da koroner arter hastalıklarının önemli bir tetikleyicisidir. Koroner arter hastalıkları için risk kabul edilen tiroid disfonksiyonunda değerlendirdiğimiz TF değerlerinin yorumu için daha açıklayıcı bilgilere ihtiyacımız vardır.

7.4. Deney Gruplarında Oksidatif Stres ile İlgili Tartışma

Tiroid bezi, reaktif oksijen türevleri oluşturan mekanizmalar içermektedir. Çünkü tiroid hormonları, spesifik mitokondriyal enzimleri indükleyerek bazal metabolik hızı ve oksidatif metabolizmayı arttırırlar (146). Bu nedenle hipertiroidizm, serbest radikal oluşumunu hızlandırır ve antioksidan savunma sisteminde çeşitli değişikliklere yol açabilir (147). Hipertiroidili hastalarda artan serbest radikal oluşumunun bir sonucu olarak ilişkili diğer moleküllerin (antioksidanlar, lipid peroksidleri) konsantrasyonlarında değişimler beklenir. Bu hastalığın fizyopatolojisi ile serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (146-150).

Antioksidan enzim sistemindeki bozukluklar, reaktif oksijen türevlerinin birikimine neden olabilir. ROS protein yapısındaki oligosakkaritleri hedef alır ve onların biyolojik fonksiyonlarını değiştirir. Oksidatif strese bağlı olarak ekstraselüler matriks glikozaminoglikan yapısı yıkılır. Süperoksid iyonlarının süperoksid dismutaz tarafından

katalizi sonucu oluşan hidrojen peroksit, tiroid peroksitaz ile tiroid hormon sentezinde substrat olarak kullanılır (144-145).

Yalçın ve arkadaşlarının (150) yaptığı çalışmada, hipertiroidili hastalarda GSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Dariyerli ve arkadaşları (151) hipotiroidili grupta GSH değerini kontrol grubuna göre azalmış bulmuşlardır. Fernandez ve arkadaşları (67), deneysel hipertiroidili sıçanlarda hipermetabolik durumun serbest oksijen radikallerini açığa çıkardığı için lipid peroksidasyonunun arttığını göstermişlerdir. Gür ve arkadaşları (71) hipertiroidili hastaların MDA değeri ve SOD aktivitesini kontrol grubuyla kıyasladıklarında anlamlı artmış bulmuşlardır.

Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (152-156). Methimazol verilerek hipotiroidi oluşturulan sıçanların karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir değişiklik bulunmadığını belirten çalışmaların yanında, triiyodotironin verilerek hipertiroidi oluşturulan sıçanların kalp ve karaciğerinde lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (152,153). Tiroid hormonları, mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak hipermetabolik durum oluşturur ve mitokondriyal solunum hızını artırır. Hızlanan mitokondriyal elektron transportu, süperoksit oluşumunu da artırır ve bu şekilde birçok reaktif türlerin oluşumu gerçekleşir (152). Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığını belirtilen çalışmalarla birlikte (154), bu durumun aksine her iki hasta grubunda da plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin azaldığını (155), bir başka sonuç olarak, hipertiroidili hastalarda yüksek olan plazma MDA düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (157, 158).

Hipermetabolik durumun bir sonucu olan oksijen ihtiyacının artışı, aterosklerozun oluşumundan dolayı damar çeperinin daraltarak kan akışının yavaşladığı bölgelerde trombus riskini artırabilir. Bu düşünceye göre, hiperlipidemik hipertiroidi gruplarının trombus riski, LDL'nin artmasından dolayı hipertiroidi grubuna göre; aynı şekilde

oksijen ihtiyacının artmasından dolayı hiperlipidemi grubuna göre artış gösterebilir. Oksidatif stresin arttığı hipertiroideye lipit yüklemesi yapıldığında, LDL kolesterolün ve ardından LDL oksidasyonunun da artması beklenebilir. Ancak, yıkım olaylarının artmış olmasından dolayı, hiperlipidemik hipertiroide grubunda, LDL kolesterol de yıkılacağından, bu grupta hiperlipideminin etkileri, düz hiperlipidemik gruba göre daha az görülmüştür, yani tiroidin etkisi hiperlipidemiye baskın gelmiştir. Çalışmamızda hiperlipidemik grupla kıyaslandığında hiperlipidemik hipertiroide grubunun LDL kolesterol düzeyinin daha düşük olması, bu düşüncemizi desteklemektedir.

In vitro çalışmalarda T4'ün LDL oksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. LDL'deki Apo B, T4 bağlama yeri içerir, bu nedenle T4 eksikliğinde bu bağlanma olamadığı için LDL'nin oksidasyona duyarlılığının arttığını söylemiştik (Bakınız 7.2). Dolayısıyla lipitlerin yüksek olduğu durumlarda T4'ün varlığı yada yokluğu LDL oksidasyonunu etkileyen bir faktördür. Bu düşünceye uygun olarak bizim çalışmamızda beyin dokusunda hiperlipidemik grupla kıyaslandığında hiperlipidemik hipotiroide grubunda LPO miktarı anlamlı olarak artarken, hiperlipidemik hipertiroide grubunda LPO değişmemiştir. LPO miktarının yani MDA'nın artması bize, T4'ün eksik olduğu durumda oksidasyonun arttığını, MDA'nın değişmemesi ise T4 varlığında dokunun oksidatif strese karşı korunmuş olduğunu göstermiştir. Hiperlipidemik hipotiroide grubunda SOD aktivitesi anlamlı olarak azalırken hiperlipidemik hipertiroide grubunda anlamlı olarak artmıştır. SOD aktivitesi, antioksidanların aktifliğini ifade etmektedir. SOD, süperoksit radikalini yok eder, dolayısıyla SOD aktivitesinin azalması bize T4 eksikliğinde antioksidan aktivitesinin düştüğünü ve oksidatif strese karşı koruyuculuğun azaldığını tekrar doğrulamaktadır. Bununla paralel olarak T4'ün arttığı durumda SOD aktivitesinin de artması, T4'ün LDL'nin arttığı durumda, LDL oksidasyonuna engel olduğunu ve bu şekilde oksidatif stresi önlediğini bize doğrulayan bir bulgudur. Bu sonuçları, lipit oranı çok yüksek olduğu için beyin dokusunda gözlemlenebilirken, lipit içeriği az olan diğer dokularda gözlemlenememiştir.

7.5.Deney Gruplarında Siyalik Asit İle İlgili Tartışma

Siyalik asit, doğada yaygın olarak memelilerde bulunan negatif yüklü bir monosakkarittir. Asimetrik karbon atomu içermesi nedeniyle optikçe aktiftir. SA; boyutuna, hidrofilik karakterine ve içerdiği negatif yüke bağlı olarak birçok hücrenel olayda görev alır (75,160).

Son dönemlerdeki çalışmalarda, radikal düzeylerindeki artışın desiyalilasyona neden olduğu, ROS'in siyalik asitin glikokonjugatlara bağlandığı glikozidik bağı kırma eğiliminde olduğu, siyalik asitin hidrojen peroksiti tutarak antioksidan davranışlar sergilediği şeklinde görüşler ortaya koyulmuştur. ROS'in ekstraselüler matriks glikozaminoglikan yapısını yıkarak proteoglikan fonksiyonunu zayıflattığı, LDL yapısındaki Apo B'nin azaldığı tespit edilmiştir. ROS etkisi ile transferin SA ve galaktoz içeriği azalmış, oligosakkarid zincirlerinin kırılması için de hidroksil radikali gerektirdiği ortaya koyulmuştur (76, 79, 161, 162).

Tanaka ve arkadaşları (159) radikal reaksiyonlarının LDL'nin desiyalilasyonuna sebep olduğunu ortaya koymuşlar. Çalışmalarında, LDL yapısındaki Apo B SA içeriğinin Cu^{2+} iyonları ile indüklenmiş lipid peroksidasyonuna bağlı azaldığını tespit etmişlerdir. Cu^{2+} serbest SA yapısını ise etkilememiştir. Bu durumda LDL yapısındaki SA'nin farklı bir yapıya dönüştüğünü ifade etmişlerdir. LDL'de yer alan SA bir radikal tutucu, antioksidan şeklinde davranış göstermektedir. Goswami ve Koner (163) oksidatif stresin platelet glikoproteinlerinde desiyalilasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Fakat mekanizma henüz açıklığa çıkmamıştır. Araştırmacılar daha sonraki çalışmalarında hipertiroidi hastalarında serum proteinleri SA içeriği ile protein karbonil içeriği arasında negatif korelasyon tesbit etmişler, oksidatif stresin desiyalilasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

Crook ve arkadaşları (164), yaptıkları çalışmada plazma siyalik asit konsantrasyonunun diyabet, glisemik kontrol (HbA1c), hiperlipidemi, bel-kalça oranı, yüksek tansiyon ile önemli bir ilişki içerisinde olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif hasarın arttığı kanser, ateroskleroz, enfeksiyon, miyofark enfarktüs gibi durumlarda,

bir akut faz reaktanı olarak bilinen SA'nın arttığı bildirilmiştir. SA artışının organizmanın koruma amaçlı uyguladığı bir yol olduğu düşünülmektedir (73, 74, 77, 78, 80).

Serum siyalik asit düzeylerindeki artış, siyalik asit kalıntılarının uzaklaştırılarak sialoglukokonjugatların ve sialooligosakkaritlerin katabolik metabolizmasını başlatmaktan sorumlu enzim olan sialidazın aktivitesindeki artıştan kaynaklanabilir. Biyolojik sistemlerde sialidaz tarafından siyalik asit kalıntılarının uzaklaştırılması dolaşımdaki sialoglukokonjugatların “turnover”ini, reseptörler tarafından tanınmasını ve antijenik ekspresyonunu etkileyebilen önemli bir olaydır. Serum siyalik asit konsantrasyonundaki artış, hücre membran yüzeyinden siyalik asitin kopmasının bir sonucu olabilir. Tümör hücresinin varlığında veya infarktüs sonrası miyokard hücresinden dolaşıma siyalik asit salınabileceği ileri sürülmüştür(77,168,169). Dokulardan akut faz proteinlerinin atılımındaki artış da serum TSA konsantrasyonundaki artışın nedeni olabilir çünkü, akut faz proteinlerinin büyük bir kısmı oligosakkarit yan zincirlerinin terminal pozisyonunda siyalik asit kalıntıları içeren glikoproteinlerdir. Akut faz proteinleri, akut inflamasyona yanıt olarak artar ve inflamasyon varlığında organizmanın cevaben gerçekleştirdiği kompleks savunma sisteminde rol oynarlar (165-169).

Yapılan çalışmalarda, yapısında siyalik asit bulunan seruloplazminin ateroskleroz, abdominal aort anevrizması “unstable” anjina, vaskülit ve periferik arter hastalığı gibi çoklu kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda yükseldiği bildirilmiştir (170-176).

Çalışmamızda, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarının serum SA değerleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Hiperlipidemik grupla karşılaştırıldığında, hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında da anlamlı artış bulunmuştur. Hipotiroidi ve hiperlipidemik hipotiroidi gruplarında, hiperlipidemi gruplarında olduğu gibi, lipid değerlerinin artışı ve LDL'nin artışı muhtemel bir endotel disfonksiyonunu beraberinde getirebilir diye düşünmekteyiz. Hipertiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidide ise, hipermetabolik durum sonucu artan oksidatif stres, LDL

oksidasyonunun da artmasına neden olduğundan doku hasarı ile ilgili olduğu düşünölen serum SA değeri artmış olabilir.

Yapılan in vitro çalışmalarda SA'in LDL'nin arteryel proteoglikanlara bağlanışında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Daha zayıf negatif yüke sahip desiyale LDL'ler tercihen negatif yüklü proteoglikanlara bağlanarak, agregatlar oluşturur. Oluşan kompleks makrofajlar tarafından alınımını uyarabilir. İn vitro desiyalile edilmiş LDL'nin kültür ortamında düz kas hücrelerinde kolesterol birikimini indüklediğı ve bu gücün de desiyalilasyon derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80,174,175)

Hanson ve arkadaşları (176), yaptıkları çalışmada akut miyokard infarktüsünde plazmadaki nöraminik asit seviyesinin yükseldiğini, bununla birlikte oluşan doku hasarı neticesinde enzimin dokudan ayrılarak plazmaya geçtiğini öne sürdüler. Biz de bu çalışmalar ile uyumlu olarak, hem karaciğer hem böbrek dokusunda hiperlipidemik hipotiroidi ve hiperlipidemik hipertiroidi gruplarında SA değerlerini hiperlipidemik grupla kıyaslandığında anlamlı olarak azalmış bulduk. Aynı dokularda, kontrol grubuyla hiperlipidemik grubu kıyasladığımızda ise SA miktarının anlamlı olarak arttığı gördük.

Yapılan çalışmadan yola çıkarak, tek başına hiperlipideminin doku hasarına sebep olacak kadar kuvvetli olmadığına ancak hiperlipideminin yanında bir başka hasar yaratacak hastalık olduğunda, desializasyonun gerçekleşerek dokudaki siyalik asitin kana geçtiğini, bu sebeple karaciğer ve böbrek dokusunda SA miktarının düştüğü yorumunu yapabiliriz. Beyin dokusunda ise, hiperlipideminin yanında tiroid disfonksiyonunun eklenmesi SA miktarını hiperlipidemik grupla kıyaslandığında anlamlı olarak arttırmıştır. Buradan da dokular arası hasarın farklılık gösterdiği yada farklı dokuların oksidasyona farklı direnç gösterdikleri yorumunu yapabiliriz.

SONUÇ

*Hipotiroidili grubun T3 ve T4 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalırken, hipertiroidi grubunun T3 ve T4 değerleri artmıştır. HPL grubunun T3 değerinde artış olmazken, T4 değeri anlamlı artmıştır.

* Hipotiroidi grubunun TSH değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken, hipertiroidi grubunun TSH değeri anlamlı olarak azalmıştır. HPL grubunun TSH değerindeki azalış ise anlamlı değildir.

*HPL-hipotiroidi grubunun T3 ve T4 değeri HPL grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak azalırken, HPL-hipertiroidi grubunda ise anlamlı olarak artmıştır.

* HPL- hipotiroidi grubunun TSH değeri HPL grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmış iken, HPL-hipertiroidi grubunun TSH değerleri anlamlı azalmıştır.

*Hipotiroidi grubunun kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı artarken, hipertiroidi grubunun değerleri anlamlı olarak azalmıştır. HPL grupta ise kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

*HPL-hipotiroidi grubunun kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri HPL grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmıştır. HPL- hipertiroidi grubunun kolesterol ve HDL kolesterol değerleri HPL grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak artış gösterirken, TG ve LDL kolesterol değerleri anlamlı olarak azalmıştır.

*Hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında serum ox-LDL değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artmış, HPL grubu ile kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında da serum ox-LDL değerleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

*Serum TF değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubu ile kıyaslandığında HPL-hipotiroidi grubunun serum TF değeri anlamlı olarak artarken, HPL-hipertiroidi grubundaki artış anlamlı değildir.

*Beyin dokusundaki TF aktivitesi kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarının TF aktivitesi anlamlı artmıştır. HPL grubu ile kıyaslandığında, HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarının beyin dokusu TF aktivitesi de bu artışa paralellik göstermiştir.

* Karaciğer dokusunda TF aktivitesi kontrol grubuyla kıyaslandığında, hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artarken, hiperlipidemi grubunda anlamlı bir azalma göstermiştir. HPL grubuyla kıyaslandığında, HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında karaciğer TF aktivitesi de anlamlı artmıştır.

* Böbrek dokusunda TF aktivitesi kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artarken, HPL grubunda anlamlı olarak azalmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında karaciğer TF aktivitesi HPL- hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında da anlamlı artış bulunmuştur.

*Beyin dokusunda GSH değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında ise HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında anlamlı olarak artmıştır.

* Karaciğer dokusunda GSH değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında, HPL- hipertiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında da GSH değeri anlamlı olarak azalmıştır.

* Böbrek dokusunda GSH değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarındaki GSH değerindeki azalış anlamlı değildir.

* Beyin dokusunda LPO değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında LPO değeri HPL-hipotiroidi grubunda anlamlı olarak artarken, HPL-hipertiroidi grubundaki artış anlamlı değildir.

*Karaciğer dokusunda LPO değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında LPO değeri anlamlı olarak artmıştır.

* Böbrek dokusunda LPO değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubu ile kıyaslandığında, HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında LPO değeri anlamlı olarak azalmıştır.

* Beyin dokusunda SOD aktivitesi değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi ve HPL gruplarında azalırken, hipertiroid grubunda anlamlı artmıştır. HPL grubu ile kıyaslandığında, SOD aktivitesi değeri HPL-hipotiroidi grubunda anlamlı olarak azalırken HPL-hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır.

*Karaciğer dokusunda SOD aktivitesi değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi ve HPL gruplarında anlamlı azalmış, hipertiroidi grubunda ise anlamlı artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipotiroidi grubunun SOD aktivitesi değerindeki azalma anlamlı değilken HPL-hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır.

* Böbrek dokusunda SOD aktivitesi değeri, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi ve HPL gruplarında anlamlı olarak azalırken, hipertiroidi grubunda anlamlı olarak artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipertiroidi grubunun SOD aktivitesi değeri anlamlı olarak artarken, HPL-hipotiroidi grubundaki azalış anlamlı değildir.

*Serum SA değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve HPL gruplarının serum SA değerleri anlamlı olarak artmıştır. HPL grubu ile karşılaştırıldığında, HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında da benzer şekilde anlamlı olarak artmıştır.

*Beyin dokusunda SA miktarı kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında SA miktarı anlamlı olarak artmıştır.

*Karaciğer dokusunda SA miktarı kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında SA miktarı anlamlı olarak azalmıştır.

*Böbrek dokusunda SA miktarı kontrol grubuyla kıyaslandığında hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperlipidemi gruplarında anlamlı olarak artmıştır. HPL grubuyla kıyaslandığında HPL-hipotiroidi ve HPL-hipertiroidi gruplarında SA miktarı anlamlı olarak azalmıştır.

Özet olarak;

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenidir ve kardiyovasküler hastalıkların nedeni aterosklerozun patogenezinde gizlidir. Multifaktöryel bir hastalık olan aterosklerozun belirlenmiş risk faktörleri arasında tiroid disfonksiyonu da günümüzün açıklık bekleyen konuları arasına girmiştir. Günümüzde KAH için önemli bir risk faktörü kabul edilen tiroid disfonksiyonlu olguların kan ve dokularındaki lipid oksidasyonu ve TF değerlerinin farklı boyutları olduğu görülmüştür. Yüksek oranda aterosklerotik bulgu gösteren hipotiroidli olguların yaşamları sırasında MI sıklığının fazla olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Bu noktalardan bakıldığında KAH ve tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bizim, bu çalışma grubunda elde ettiğimiz bulgular orjinaldir. Çünkü literatürde bu şekilde kurgulanmış bir çalışmaya rastlamadık. Bulgularını sunduğumuz çalışmanın gerek tiroid disfonksiyonunda, gerek lipid oksidasyonunda ve gerekse trombusa eğilim yönünden literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Topliss DJ, Eastman CJ.(2004). Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA* 180:186-193.
2. Boeleart K, Frankly JA. (2005).Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* . 187:1-15.
3. Kahaly GJ.(1998). The thyroid and the heart. *Thyroid Int* 4:1-20.
4. Duntas LH. (2002). Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. Apr;12(4):287-293.
- 5-Bariş N, Demir M, Atay A, Çuhadar S, Köseoğlu M. (2011). Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyovasküler risk faktörleri. *Yeni Tıp Dergisi* 28:30-33.
6. Roberts CGP, Ladenson PW.(2004). Hypothyroidism. *Lancet* 363:793-803.
7. PerkM, O'Neill BJ.(1997). The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 13:273-276.
8. Emekli N. (2006). Ateroskleroz biyokimyası. İçinde: Temel ve Uygulamalı Biyokimya, sf 545-562, Akademi Matbaacılık. İstanbul.
9. Itabe H, Ueda M (2007). Measurement of plasma oxidized low density lipoprotein and its clinical implications. *J Atheroscler Thromb*. 14: 1-11.
10. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horguchi H, Shinno K and Nagahiro S.(2002). Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22:1649-1654.
11. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Matsuo T, Ogami M, Ikura Y, Itabe H, Komatsu R, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. (2002). Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J Diabetes and its Complications* 16:60-64.

12. Fraley AE, Tsimikas S.(2006). Clinical applications of circulating oxidized low density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*.17: 181-207.
13. Segev A, Strauss BH, Witztum JL, Lau HK and Tsimakas S.(2005). Relationship of a comprehensive panel of plasma oxidized low density lipoprotein markers to angiographic restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable angina. *Am Heart J* 150:1007-1014.
14. Alturfan EE, Başar I, Alturfan AA, Ayan F, Koldaş L, Balci H, Emekli N.(2007). The relation between plasma tissue factor and oxidized LDL levels in acute coronary syndromes. *Pathophys of Haemost and Thromb*. 36:290-297.
15. Lampka M, Junik R, Nowicka A, Kardymowicz H, Kaczorowski P. (2006). Evaluation of low density lipoprotein oxidation in a course of hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 57(2)16-21.
16. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. (2004). Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*, 12 (11):1003-1008.
17. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. (2005). Thyroid disease and cerebrovascular disease. *Stroke* 36:2302-2310.
18. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMJ, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Rodger H, Tunbridge F, Young ET.(1996) The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year follow up study of an English community. *Thyroid* 6:155-160.
19. Peleg RK, Efrati S, Benbassat C, Fygenzo M, Golik A. (2008). The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 18:825-830.
20. Öge A, Sözmen E, Karaoğlu AO. (2004) Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocrine Research* 30(3):481-489.

21. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M. (2008). The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2998-3007.

22. Rasmussen UF. (2010). Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk-an overview of current understanding. *US Endocrinology* 6:92-96.

23. Wisemann SA, Powel JT, Humphries SE, Pres M. (1993). The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 77: 108-112.

24. Hanna AN, Titterington LC, Lantry LE, Stephens RE, Newman HAI.(1995). Thyronines and probucol inhibition of human capillary endothelial cell induced low density lipoprotein oxidation. *Biochem Pharmacol* 50:1627-1633.

25. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HAI, Falko JM. (2009). Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinology and Metabolism*. 82(10):3421-3424.

26. Fowler PBS, Swale J.(1970). Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism. *Lancet* 2:5-6.

27. Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L, Camici M, Galeta F. (2009). Thyroid hormones and the cardiovascular system:pathophysiology and interventions. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 63:742-753.

28. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperinos G, Marafella P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA. (1997).Flow-mediated endothelium dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism borderline hypothyroidism and high normal thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 7:411-414.

29. Klein I, Ojamaa K. (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509.

30. Libby P, Theroux P (2005). Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 111: 3481-3488.
31. Ledwozyw A, Michalak D, Stepień A, Kadziolka A. (1986). The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 155:275-283.
32. Hahn M, Subbiah MT. (1994). Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins. *Biochem Mol Biol. Int* 33:699-704.
33. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. (1999). Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovas Risk* 6:327-331.
34. Bernstein R, Müller K, Midtbo K, Smith G, Haug E, Herzemberger L. (1995). Silent myocardial ischemia in hypothyroidism. *Thyroid* 5:443-447.
35. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SHS. (2010). The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism; reanalysis of the Whickham survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:1734-1740.
36. Althaus BU, Staub JJ, De Ryff-Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. (1988). LDL/LDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*, 28:157-163.
37. Abrams J, Grundy S. (1981). Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res*, 22:323-338.
38. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. (2000). Thyroid and lipid metabolism. *Intern J Obesity* 24:Suppl 2, 109- 112.
39. De Groot LJ. (1992). Thyroid and heart disease. *Mayo Clin Proc*. 47:406-409.

40. Kocher T.(1883) Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch Klein Cir 29: 254-337 in: Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. (2005) Thyroid disease and cerebrovascular disease. *Stroke* 36:2302-2310.
41. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S . (2010). Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and he effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 57:253-258.
42. Bogner U, Arntz HR, Peters H, Schleusener H.(1993). Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinologica*, 128; 202–206.
43. Hein TW, Liao JC, Kuo L. (2000). Ox-LDL specifically impairs endotheliumdependent, NO mediated dilation of coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 278:175-183.
44. Graves DR and Gordon S. (2005). Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors. *J Lipid Res*. 46:11-20.
45. Bastenie PA, Vanhalest L, Bonnyns M, Neve P.(1971). Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1:203-204.
46. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, Tsatsoulis A.(2001). Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European Journal of Endocrinology*, 145: 705-710.
47. Şen H, Dönderici Ö, Cengiz O, Cansaran S, Türker İ. (2007). Dislipidemili hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27: 344-349.
48. Dory L., P.S. Roheim.(1981) Rat plasma lipoproteins and apolipoprotein in experimental hypothyroidism. *Journal of Lipid Research* 22:287-296.
49. Cano-Europa E, Blas-Valdivia V, Lopez-Galindo GE, Franco-Colin M, Pineda - Reynoso M, Hernandez - Garcia A, Ortiz - Butron R. (2010). Methimazole - induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX

environment, oxidative stress and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself. *Annals of Hepatology*, 9(1): 80-88.

50. Costantini F, Pierdomenico SD, Cesare DD, Remigis PD, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Cazzolato g, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A.(1998) Effect of Thyroid Function On LDL Oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18:732-737.

51. Nemerson Y. (1988). Tissue factor and hemostasis. *Blood*, 71(1):1-8.

52. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS (1989). Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am. J. Pathol.* 134(5): 1087- 1097.

53. Emekli NB, Ulutin ON.(1978). Some properties of autoprothrombin II-A anticoagulant, Recent Progress in Blood Coagulation and Thrombosis Research. *Biblith Haem.*44:15-20.

54. Butenas S, Orfeo T, Mann K.(2009). Tissue factor in coagulation: Which? Where? When?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:1989-1996.

55. Emekli N.(2006). Hemostatik Sistemin Dünyası ve Bugünü. İçinde: Temel ve Uygulamalı Biyokimya Sayfa.445-458, 4. Baskı, Akademi Matbaası Marmara Yayınları. İstanbul.

56. Jiand X, Bailly MA, Panetti S, Cappello M, Königsbergi H, Bromberg E.(2003). Formation of tissue factor-factor VIIa-faktör Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer. *J Thrombosis and Haemostasis* 2:93-101.

57. Bakarewa MI, Morrissey JH, Tarkowski A.(2002). Tissue factor as a proinflammatory agent. *Arthritis Res.* 4:190-195.

58. Emekli-Alturfan E, Başar I, Malalı E, Elemek E, Oktay S, Ayan F, Emekli N, Noyan U.(2009). Plasma tissue factor levels and salivary tissue factor activities of periodontitis

patient with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 37(2-4):77-81.

59. Andrea DD, Ravera M, Golino P, Rosica A, Felice M, Raagni M, Cirillo P, Vigorito F, Corcione N, Tommasini P, Gargiulo A, Piro O, Calabro, Chiariello M. (2003). Induction of tissue factor in the arterial wall during recurrent thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 1689-1694.

60. Taubman MB (2001) Atherosclerosis, thrombosis and coroner artery disease. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U: Williams Hematology, s. 1743-1752, 6. Ed. Mc Graw-Hill.

61. Mackman N, Taubman M. (2009). Tissue factor: past, present and future. *Arterioscler Thromb. Vasc Biol*. 29:1986-1988.

62. Alturfan AA, Emekli Alturfan E, Dariyerli N, Zengin E, Aytaç E, Yiğit G, Kökoğlu E. (2006). Investigation of tissue factor and other hemostatic profiles in experimental hypothyroidism. *Endocrine*, 30(1):63-67,

63. Erem C. (2006). Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clinical Endocrinology*, 64; 323-329.

64. Özcan MA, Çömlekçi A, Demirkan F, Yüksel F, Sarı İ, Demir T, Özsan GH, Örük G, Yeşil S, Ündar B. (2003). Plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with various thyroid disorders. *Thrombosis Research*, 110; 243-247.

65. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. (2009). Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 86(2): 732-737.

66. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. (2001). Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *European J Clin Invest* 31:131-137.

67. Fernandez V, Barrientos X, Kipreos K, Valenzuela A, Vilela LA.(1985). Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. *Endocrinology*:117496-501.
68. Pereira B, Costa Rosa LFBP, Safi D.(1994). Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *J Endocrinol* 140: 73-77.
69. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G.(1996). Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clinica Chimica Acta* 256: 65-74.
70. Vassev K, Olczyk K.(2000). Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. *Clin Chim Acta* 300: 107- 117.
71. Gür B, Halifeoğlu İ, Telo S, Tolun Fİ. (2005) Hipertiroid Hastalarda Tedavi Öncesi Ve Sonrası Malondialdehit Ve Antioksidan Enzim Düzeyleri, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 19(3); 221-226 .
72. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E. (2006). Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E Ve C), Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. *Fırat Üniversitesi Tıp Fak.* 20(4): 277-280.
73. Varki A.(2008) Sialic acids in Human Health and Disease. *Trends Mol Med*, 14(8): 351-60.
74. Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V, Vaya A, Mira Y, Ferrando F, Aznar J.(2007). Sialic acid is an inflammation marker associated with a history of deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*; 119: 73-78.
75. Traving C , Schauer R. (2000). Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell MolLife Sci.* 1998;54:1330-1349.

76. Schauer R.(2000) Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconjugate Journal*.17:485-499.
77. Kökoğlu E, H. Sönmez, E. Uslu, İ. Uslu.(1992) Sialic acid levels in various types of cancer. *Cancer biochem biophys*, 13:57-64.
78. Crook MA.(1999). Sialic acid and cardiovascular disease. *Med Biochem* 1: 123-130.
79. Goswami K, Nandakumar ND , Koner B C, Bobby Z, Sen KZ. (2003). Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism *Clinica Chimica Acta*.337:163–168.
80. Millar JS. (2001). The Sialylation of Plasma Lipoproteins. *Atheroscl*,154 :1-13.
81. Ata M.E. (1999) Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları. S:1-60, Melisa Matbaacılık, İstanbul.
82. Braverman LE, Utiger RD.(2005). The thyroid. A fundamental and clinical text. Werner and Ingber's. 9th ed.;22:453-456.
83. Ünal G.(2000), Tiroid Hastalıkları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Birinci baskı, 3:28-64
84. Laker MF. (1998). Klinik Biyokimya Ed: Engin Ulukaya. S:200-2009, Nobel&Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Bursa.
85. Powers A (2001). Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald E(Eds),15th ed.,McGraw-Hill. p: 2109-2115.
86. Emekli N. (2004). Nutrition. İçinde: Basic and Applied Biochemistry. Nobel Tıp Kitapevi. S:1-130. İstanbul.
87. Altan N. (2000). Biyokimya olgu sunumlu yaklaşım. Palme Yayıncılık. S:587-591. Ankara.

88. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003). Harper's Illustrated Biochemistry, Twenty-Sixth Ed.. S: 439-448.
89. Liperopoulos EN, Elisaf MS. (2002). Dislipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones*1(4): 218-223.
90. Çelik M. Aygan A. Uguz M.T. Uguz. M.T. (2000) Bölgesel hipertiroidizm ve hipotiroidizm'in değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü-Kahramanmaraş. *Fen ve Mühendislik Dergisi* , Cilt 3, Sayı 2.
91. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Başdemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Üstündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y.(2002) Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J. Of Endocrinological Investigation* 25(3):224-8.
92. Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW, (1996) Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler. N. Dikmen, T. Özgünen. Harper'ın Biyokimyası, Yirmidördüncü Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.
93. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V. (1995). Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* ;36:839-59.
94. Chait A, Heinecke JW.(1999). Lipoproteins, modified lipoproteins and atherosclerotic vascular disease. In: Lipoproteins in Health and Disease Eds: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J. s. 597-510.
95. Martins IJ, Mortimer BC, Miller JC, Redgrave TG.(1996). Effects of the particle size and number on the plasma clearance of chylomicrons and remnants. *Journal of Lipid Research* 37, 2696-705.
96. Stryer L.(1988) Biosynthesis of membrane lipids and steroid hormones. Biochemistry, s. 547-70, WH Freeman and Company New York.
97. Harvey RA, Champe PC. (2007). Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. Biyokimya. S. 229-231, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi.

98. Steinbrecher UP.(1999). Receptors for oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1436:279-298.
99. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL.(1990). A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates *Journal of Clinical Investigation* 85: 144-151.
100. Durington PN, Mackness B, Mackness MI. (1999). Role of HDL in preventing atherogenic modification of LDL. *Atherosclerosis* 146:13-18.
101. Emekli N. (2006). Yağlar. İçinde: Temel ve Uygulamalı Biyokimya. S: 459- 544, Akademi Matbaası.
102. Gaw A, Hobbs HH. (1999). Lipoprotein (a) In: Lipoproteins in Health and Disease Eds: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J. s. 88-90, Arnold.
103. Tuğba Tunalı (2002). Çeşitli Dokulardan Elde Edilen Tromboplastin ile Oluşturulan Yaygın Damar İçi Pıhtılaşmasında Koagulasyon Testlerinin İncelenmesi ve Bazı İlaçların Bu Klinik Tabloya Etkisinin Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Danışman: Prof. Dr. Ayşen Yarat, İstanbul.
104. Bithell TC. (1993). Blood Coagulation. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed, Lea & Febiger, USA, p.570-586.
105. Yarat A. (2003). Tromboplastik Aktivite. IV: Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı. Ed: Orhan N. Ulutin. S:97-105, May Matbaacılık Ltd. Şti. İstanbul.
106. Furie B, Furie BC. (1991). The molecular basis of blood coagulation. In: Hematology Basic Principles and Practice. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen JH,Churchill Livingstone, New York, p.1213-1231.
107. Ulutin ON. (2002) The relationship of haemostatic system to the vessel wall, thromboembolism, atherosclerosis from pathogenesis and laboratory standpoints. *Turk J Haematol* 19 : 7-29, 2002.

108. Demir M, Vural Ö. (2001). Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI). Normal hemostazda ve patolojik durumlardaki rolü. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı. Sayfa 20-22, Editör: Orhan N. Ulutin, İkite Matbaacılık Ltd. Şti. İstanbul.
109. Price GC, Thompson SA, Kam PCA. (2004). Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *Anaesthesia*. 59:483-492.
110. Griffin JH. (2001). Control of coagulations. In: Williams Hematology. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. P: 1435-1449. McGraw Hill, New York.
111. Yarat A. Sepsis ve doku faktörü. 7. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı. Ed: Orhan N. Ulutin. S: 375-393. İkite matbaacılık. İstanbul.
112. Grignani G, Maiolo A. (2000). Cytokines and hemostasis. *Haematologica*, 85: 967-972.
113. Mackman N, Morrissey JH, Fowler B, Edgington TS (1998). Complete sequence of the human tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade. *Biochemistry* 4: 1755-1762.
114. Scarpati EM, Wenn D, Broze GW, Miletich JP, Flandermeyer RR, Siegel NR, Sadler JE. (1987). Human tissue factor: cDNA sequence and chromosome localization of the gene. *Biochemistry*, 26:5234-5238.
115. Emekli N. (2004). Biochemistry of Hemostatic System. In: Basic and Applied Biochemistry. S:341-417, Nobel Kitapevi. İstanbul.
116. Hajjar KA, Esmon NM, Marcus AJ, Muller WA: Vascular function in hemostasis. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U :Williams Hematology. 6 baskı, s. 1451-69, McGraw-Hill, America, 2001.
117. Sebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300:729-735, 2002.

118. Ulutin ON. (1977). Platelets: Fundamentals and clinical applications. Kağıt ve Basım İşleri A.Ş. İstanbul.
119. Alturfan EI. (2008). Tükürüğün antioksidan kapasitesi. İçinde: Tükürük: Histolojisi, Mikrobiyolojisi, Biyokimyası. Ed: Prof. Dr. Nesrin Emekli, Prof. Dr. Ayşen Yarat. Nobel Kitapevi. İstanbul.
120. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104:2673-2678.
121. Basaga HS. (2011). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol*, 68: 989-993.
122. Johnson F, Guilivi C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med*, 26:340-352.
123. Fridowich I. (1983). Superoxide radical: an endogeneous toxicant. *Ann Rev Pharm Toxic*, 23:239-257.
124. Yu BP. (1994). Cellular defences against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*. 74:139-162.
125. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M.(1996). Pathological aspects of active oxygens / free radicals. *Jpn J Physiol*. 46:15-32.
126. Ingram GIC, Hills M. (1976). Reference method for the one stage prothrombin time test on human blood. *Thromb-Haemostas*, 36:237-238.
127. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265-275.
128. Beutler E. (1975). Glutathione in red cell metabolism. In: A manual of biochemical methods. 2nd ed, Grune and Stratton, NY, p.112-114.

129. Yagi K. (1984). Assay for blood or serum methods in enzymology. *Methods Enzymol*, 105:328-337.
130. Mylorie AA ,Collins H , Umbles C , Kyle J. (1986). Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82:512-520.
131. Warren L.(1959) The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem*; 234: 1971-1975.
132. O'Brien T, Dinnenn SF, O'Brien P, Palumbo PJ. (1993). Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*, 68:860-866.
133. Comtois R, Lamay C, Laliberte A. (1994). Coexistence of hypothyroidism and myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 11:37-42.
134. Baxley WA. (1982). Medical management of the patient with angina and hypothyroidism. *Proc Cardiol*, 8:120-128.
135. Fletcher AK, Weetman AP. (1998). Hypertension and hypothyroidism. *J Hypertens*, 12:79-82.
136. Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. (1997). Thyroid disease in the elderly. *Bailliere's Clin Endocr Metab*, 11:251-270.
137. Tanis B, Rudi G, Smelt HM. (1996). Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism. A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocr*, 44:643-649.
138. Kinlaw WB. (1995). Thyroid disorders and cholesterol: identifying the clinical relevance. *Endocrinologist*, 5:148-155.
139. Chadarevian R, Bruckert E, Giral P, Turpin G. (1999). relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 10:481-486.
140. Luo D, Szaba FM, Kummer LW, Plow EF, Mackman N, Gailani D, Smiley ST. (2011). Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1 and

thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor XI, during defense against the gram negative bacterium *Yersinia enterocolitica*. *J of Immunology*, Immunol; doi 10.4040/jimmunol.1101094.

141. Fregula CF, Marchese P, Gruber A, Ruggeri ZM, Ruf W. (2000). P2X7 receptor signaling contributes to tissue factor-dependent thrombosis in mice. *J Clin Invest*, 121(7):2932-2944.

142. Ding L, Ma W, Littman T, Camp R, Shen J. (2011). The PFY2 nucleotide receptor mediates tissue factor expression in human coronary artery endothelial cells. *JBC* 235176:1-20.

143. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. (1989). Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. *Amer J Pathology*, 134(5):1087-1097.

144. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. (1997). Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1362:221-231.

145. Moseley R, Waddington R, Evans P, Halliwell B, Embery G. (1995). The modification of glycosaminoglycan structure by oxygen derived species in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1244:245-252.

146. Fischer AG, Lee H. (1973). Xanthine oxidase from bovine thyroid glands. *Life Sci* 12: 267-75.

147. Wrutniak C, Casas F, Cabello G. (2001). Thyroid hormone action in mitochondria. *Journal of Molecular Endocrinology* 26: 67-77.

148. Grieve DJ, Fletcher S, Pitsillides A, Botham KM, Elliot J. (1999). Effects of oral propylthiouracil treatment on nitric oxide production in rat aorta. *British Journal of Pharmacology* 127: 1-8.

149. Krinsky NI. (1992). Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 200(2):248-54. Review.

150. Yalçın B, Duman C, Çekmen MB, Çetinarslan B, Cantürk Z, Erdoğan S, Özdoğan HK, Tengiz İ, Ercan E. (2004) Hipertiroidili hastalarda propiltiyourasil tedavisinin nitrik oksit, oksidan ve antioksidanlar üzerine etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2(1):1-7
151. Dariyerli N, Toplan S, Akyolcu MC, Hatemi H, Yiğit G. (2004). Erythrocyte osmotic fragility and oxidative stress in experimental hypothyroidism. *Endocrine* 25(1):1-5.
152. Venditti P, Balestrieri M, Meo S, Leo T. (1997). Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology* 155:151-157.
153. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ. (2000). Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *ClinChemiActa*, 300; 107-117.
154. Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, Purice M, Ionescu V. (1988). Significance of high levels of serum malonyldialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper and hypothyroidism. *Endocrinologie*. 1988;26:35-38.
155. Krishnamurthy S, Prasanna D. (1984). Serum vitamin E and lipid peroxidation in malnutrition, hyper-and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol*, 6:17- 21.
156. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. (1999). Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* , 31; 620-624.
157. Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. (2004). Peripheral parameters of oxidative stress in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Immunol Lett*, 93:227-32.
158. Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. (2004). Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: effect of methimazole treatment. *Free Radic Res*, 38:659-64.

159. Tanaka K, Tokumaru S, Kojima S. (1997). Possible involvement of radical reactions in desialylation of LDL. *FEBS*, 413: 202-4.
160. Schauer R.(1982) Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. (In Stuart T, Horton D, editors.) *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*.vol. 40. New York; Academic Press Inc , p:131-134.
161. Yasuda J, Eguchi H, Fujiwara N, Ookawara T, Kojima S, Yamaguchi Y, Nishimura M, Fujimoto J, Suzuki K. (2006). Reactive oxygen species modify oligosaccharides of glycoproteins in vivo: a study of a spontaneous acute hepatitis model rat (LEC rat). *Biochem Biophys Res Commun*, 42:127-34.
162. Dalo E. (2009). Hidrojen Peroksit ve Hidroksil Radikalinin Serum Proteinleri Üzerine Etkisinin Sialik Asit İçeriği Açısından İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. Danışman: Prof. Dr. Ezel Uslu.
163. Goswami K, Koner BC.(2002). Level of sialic acid residues in platelet proteins in diabetes, aging, and Hodgkin's lymphoma: a potential role of free radicals in desialylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 297:502–5.
164. Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. (1994) Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 45(8), 709-15.
165. Alber HF, Suessenbacher A, Weidinger F. (2005). The role of inflammation in the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Wien Klin Wochenschr* 117(13-14): 445-455.
166. Güngör Ö, Sunar B, Özçelik F, Aktaş Z, Gökmen SS. (2004). Akut Miyokart İnfarktüsünde Sialik asit Düzeyleri ve Seruloplazmin ile İlişkisi. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal Of Biochemistry- Turk J Biochem)*, 29 (3); 226-231.
167. Oktay Ş, Basar I, Emekli-Alturfan E, Malali E, Elemek E, Ayan F, Koldas L, Noyan U, Emekli N. (2010) Serum and saliva sialic acid in periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* , 37(2-4):67-71. Epub 2011 Mar 2.

168. Ozen N, Uslu E, Ozen M, Aydın S, Altug T, Belce A, Kokoglu E. (2002) Curcumin effect on sialic acid level and sialidase activity in ehrlich ascites tumor bearing mice. *Tohoku J ExpMed.* 197:221-227.
169. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD. (1987) Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 114, 59-63.
170. Bustamente J, Martin Mateo MC, Fernandez J, Quiros, B, Ortiz-Manchado O. (1976). Zinc, copper and ceruloplasmin in arteriosclerosis. *Biomedicine* 25, 244-255
171. Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. (1987) Acute phase proteins in patients with abdominal aortica neurysms. *J. Cardiovasc. Surg.* 28, 528-30.
172. Jayakumari N, Ambikakumari V, Blaakrishnan KG, SubramoniaIyer K. (1992). Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis*, 94, 183-190.
173. Belch JJ, Chopra M, Hutchison S, Lorimer R, Sturrock RD, Forbes CD, Smith WE. (1989) Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic. Biol. Med.* 6, 375-8.
174. Maruhama Y, Hikichi I, Saito F.(1983) Low-density lipoprotein- sialic acid in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J ExpMed.* ;141:199-205.
175. Orekov AN, Tertov VV, Mukhin DN, Mikhailenkov IA. (1989) Modification of low density lipoprotein by desialylation lipid accumulation in culutured cells. *Biochem Biophys Res Comm.*162:206-211.
176. Hanson VA, Shettigar UR, Loungani RR, Nadijcka MD.(1987) Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 114:59–63.

9. ETİK KURUL ONAYI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

PROJENİN ADI : Deneysel hiper ve hipotiroidi yapılmış hiperlipidemik sıçanların LDL oksidasyonu ve trombosa eğilimlerinin incelenmesi.
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof.Dr. Nesrin Emekli
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Şehkar Oktay
PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR : M.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 13 Kasım 2009- 71.2009.mar

Sayın : Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

“ Deneysel hiper ve hipotiroidi yapılmış hiperlipidemik sıçanların LDL oksidasyonu ve trombosa eğilimlerinin incelenmesi.” isimli projeniz Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.
Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Prof.Dr. Berrak YEĞEN
Hayvan Deneyleri Etik Kurul
Başkan

Doç.Dr. Zafer GÖREN

Prof.Dr. Gökse ŞENER

Prof.Dr. Ayşen YARAT

Doç.Dr. Halil TUĞTEPE

Öğr. Gör. Dr. Gürkan SERT

Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ

Av. Serkan DURAN

Av. Onur GİR

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, “Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu’na” bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir. Araştırmacıların proje ile yapılan bütün yayınlarda proje onay tarih ve numarası belirtmesi zorunludur.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nihâl Şehkâr	Soyadı	Oktay
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	11.08.1982
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi	2011
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi	2005
Lise	F.K.G. Anadolu Lisesi	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi	2007-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test; TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin