

**HİPERTİROİDİLİ RATLARIN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE  
EGZERSİZİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Elvin ALİYEV**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM**

**Yüksek Lisans Tezi - 2012**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTİROİDİLİ RATLARIN AKCİĞER  
DOKUSUNDAKİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ÜZERİNE EGZERSİZİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Elvin ALİYEV**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM**


**ERZURUM  
2012**

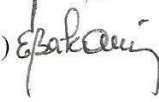
T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI


**HİPERTİROİDİLİ RATLARIN AKCİĞER DOKUSUNDAKİ  
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE EGZERSİZİN  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Elvin ALİYEV

**Tez Savunma Tarihi** : 21.06.2012

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi) 

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN (Atatürk Üniversitesi) 

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Nuri BAKAN (Atatürk Üniversitesi) 

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Fatih AKÇAY (Atatürk Üniversitesi) 

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. Zuhale UMUDUM (Atatürk Üniversitesi) 

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
**Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM**  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Tiroit Bezi Anatomisi ve Histolojisi .....	3
2.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar .....	3
2.2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH).....	3
2.2.2. Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH).....	4
2.3. Tiroit Hormonları ve Sentezi .....	5
2.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri ve Metabolizması .....	7
2.5. Tiroit Hormonlarının Salınımlarının Düzenlemesi.....	8
2.6. Tiroit Bezi Hastalıkları .....	8
2.6.1. Hipotiroidi.....	8
2.6.2. Hipertiroidi.....	9
2.7. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres .....	9
2.8. Nitrik Oksit (NO <sup>•</sup> ) .....	10
2.9. Malondialdehid (MDA) .....	11
2.10. Myeloperoksidaz (MPO) .....	11
2.11. Egzersiz.....	11
2.12. Akciğerler .....	12
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>14</b>
3.1. Deney Hayvanları .....	14
3.2. Deney Grupları .....	14
3.3. Numunelerin Hazırlanması .....	14
3.4. Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler .....	15
3.5. Analitlerin Tayin Yöntemleri.....	16
3.5.1. Malondialdehit Tayini.....	16
3.5.2. Myeloperoksidaz Tayini .....	18

3.5.3.Nitrik Oksit (NO) Tayini.....	19
3.6. İstatistiksel Analiz.....	20
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>30</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>31</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>41</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>41</b>
<b>EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....</b>	<b>42</b>

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Zuhâl UMUDUM'a, Prof. Dr. M. Sait. KELEŞ'e. ve Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Hamit Hakan ALP'a, Arş. Gör. Akar KARAKOÇ'a, Arş. Gör. Nezahat KURT'a, Arş. Gör. Dr. Halil İbrahim YILMAZ'a, Arş. Gör. Dr. Esra LALOĞLU'na, Arş. Gör. Elif POLAT'a, Arş. Gör. Dr. Engin ŞEBİN'e, Arş. Gör. Dr. Musa DÜDÜKÇÜ'ye, Arş. Gör. Dr. Alev LAZOĞLU'na, Arş. Gör. Mehmet Ali GÜL'e, Arş. Gör. Fatma Betül ÖZGERİŞ'e, Uz. Harun POLAT'a, biyolog Ercan DEMİR'e, kimyager Ergün TOPAL'a, bölüm sekreteri Keriman ERDEM'e, bu çalışmayı **2010/114 BAP** proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü anlayışı ve desteği gösteren sevgili aileme teşekkür ederim.

Elvin ALİYEV

2012

## ÖZET

### **Hipertiroidili Ratların Akciğer Dokusundaki Biyokimyasal Parametreler Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması**

**Amaç.** Bu çalışmanın amacı, rat akciğer dokusunda L-Tiroksinle uyarılan oksidatif stres üzerine düzenli yapılan dayanıklılık egzersizinin koruyucu bir etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metot.** 23 adet Sprague-Dewley cinsi erkek rat dört gruba bölündü: Kontrol, hipertiroidi, egzersiz ve hipertiroidi+egzersiz. Hipertiroidizm 250 µg/kg vücut ağırlığı dozunda subkutan L-Tiroksin uygulaması ile oluşturuldu. Dayanıklılık egzersizi haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 23 m/dk hızda 45 dakika koşularak yaptırıldı. Akciğer doku homojenatlarında MDA ve NO düzeyleri ve MPO aktiviteleri ölçüldü.

**Bulgular.** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek MDA ve en düşük NO düzeyleri hipertiroidi grubunda gözlemlendi. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek MPO aktivitesi egzersiz grubunda ölçüldü. Bununla birlikte ölçülen tüm parametreler için gruplar arası farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi.

**Sonuç.** Bu çalışmanın sonuçları, 250 µg/kg dozunda L-Tiroksin uygulaması ile oluşturulan hipertiroidizmlileratların akciğer dokusundaki MDA, NO ve MPO parametreleri üzerine dayanıklılık egzersizinin anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dayanıklılık egzersizi, deneysel hipertiroidi, malondialdehit, miyeloperoksidaz, nitrik oksit

## ABSTRACT

### **The Investigation of the Effect of Exercise on Biochemical Parameters in Lung Tissue of Rats with Hyperthyroidism**

**Aim.** The aim of this study is to investigate whether there is any protective effect of a regular endurance exercise on the L-Thyroxine-induced oxidative stress in lung tissue of rats.

**Material and method.** Twenty-three male Sprague Dawley rats were divided into four groups: Control, hyperthyroidism, exercise, and hyperthyroidism plus exercise. Hyperthyroidism was induced in rats by injecting subcutaneous 250 µg L-Thyroxine / kg body weight/day. Endurance training consisted of treadmill running at a speed of 23 m/minute, 45 minute /day, 5 days a week for 8 weeks. The levels of MDA and NO, and MPO activities were measured in the lung homogenates.

**Results.** When compared to the control group, the highest MDA and the lowest NO levels were observed in the hyperthyroidism group. In addition, the highest MPO activity was measured in the exercise group when compared with control rats. However, the differences between groups were not statistically significant for all parameters.

**Conclusion.** The present study indicates that there is no significant effect of endurance exercise on the parameters of MDA, NO, and MPO in lung tissue of rats with hyperthyroidism, induced by injecting 250 µg L-Thyroxine / kg body weight.

**Key words:** Endurance training, experimental hyperthyroidism, malondialdehyde, myeloperoxidase, nitric oxide



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DIT</b>	: Diiyodotirozin
<b>MIT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>T<sub>3</sub></b>	: 3, 5, 3' Triiyodotironin
<b>T<sub>4</sub></b>	: 3, 5, 3', 5' Tetraiyodotironin
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı (Stimulan) Hormon
<b>TG</b>	: Triglobulin
<b>TBG</b>	: Tiroksin Bağlayan Globülin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>NO<sup>•</sup></b>	: Nitrik Oksit
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	: Superoksit radikali
<b>HO<sup>•</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>HO<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	: Peroksil Radikalleri
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekil No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormonun Yapısı.....	4
Şekil 2.2. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) Oluşumu.....	6
Şekil 2.3. Tiroid Hormonlarının Biyokimyasal Yapıları .....	6
Şekil 2.4. Negatif Feedback Mekanizması.....	8
Şekil 4.1. Çalışma Gruplarında Ölçülen MDA Konsantrasyonları.....	22
Şekil 4.2. Çalışma Gruplarında Ölçülen MPO Aktiviteleri.....	23
Şekil 4.3. Çalışma Gruplarında Ölçülen NO Konsantrasyonları.....	24

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 3.1.</b> Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	15
<b>Tablo 3.2.</b> Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Temin Edilen Firmalar .....	16
<b>Tablo 3.3.</b> MDA Tayini .....	17
<b>Tablo 3.4.</b> MPO Aktivite Tayini .....	19
<b>Tablo 4.1.</b> Deney Süresince Ratların Kilo Değişiklikleri.....	21
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma Parametrelerine Ait Normal Dağılıma Uygunluk Analiz Sonuçları.....	21
<b>Tablo 4.3.</b> Akciğer Dokusundaki Analit Düzeyleri.....	22

# 1. GİRİŞ

Tiroid bezi iki önemli hormon sentezler: 3, 5, 3' Triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve 3, 5, 3', 5' Tetrayodotironin (T<sub>4</sub>). Bu iki hormon başta karaciğer olmak üzere kalp, beyin, böbrek gibi bir çok hedef dokuda bazal metabolik hızın düzenlenmesinde en önemli faktörlerdir. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere sebep olarak mitokondriyal solunumu arttırma şeklinde olduğu bilinmektedir.<sup>1-3</sup> Hipertiroidi, tiroid hormonlarının sentezinin artışıyla oluşan bir klinik tablodur. Bu durumda kanda tiroid hormonlarının artışına bağlı olarak metabolizma hızlanmakta, oksijen tüketimi artmakta, enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızlanmaktadır.<sup>3-6</sup> Mitokondri, sağlıklı bir dokuda serbest oksijen radikallerinin üretildiği ana kaynak olmasından dolayı serbest oksijen radikallerinin üretim hızı, mitokondriyal oksijen tüketim hızı ile direkt olarak ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.<sup>7</sup> Hem klinik hem de deneysel çalışmalar göstermiş ki muhtemelen artmış mitokondriyal oksijen tüketimine bağlı olarak hipertiroidizm oksidatif strese yol açmaktadır.<sup>8,9</sup>

Fiziksel egzersiz esnasında artan oksijen tüketimi ve serbest radikal oluşumu arasında bir ilişkinin olduğu çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir. Egzersiz, şiddet ve süresine bağlı olarak oksidatif strese neden olabilmektedir.<sup>10-12</sup> Bununla birlikte düzenli yapılan dayanıklılık egzersizinin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu bir miktar arttırmasına rağmen aynı zamanda vücuttaki antioksidan sistemleri de uyarak antioksidan savunmayı güçlendirdiği rapor edilmiştir.<sup>13, 14</sup>

Bu çalışmada hipertiroidili ratların akciğer dokusundaki bazı oksidatif stres parametreleri üzerine düzenli dayanıklılık egzersizinin bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla hipertiroidi oluşturulan ratların akciğer dokusu homojenatlarında malondialdehit (MDA), myeloperoksidaz (MPO) aktivite ve nitrik oksit (NO) düzeyleri lld ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroit Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Tiroit bezi larinksin sonu, trakeanın başlangıç kısmında krikoid kıkırdağın alt kısmında lokalize, istmus olarak adlandırılan ince bir yapıyla birbirine bağlanmış sağ ve sol loblardan oluşan endokrin bir organdır. Bezin ağırlığı erişkin bir insanda 15-20 gram, lobların vertikal uzunluğu ise yaklaşık 3.5 cm'dir. Tiroit bezi lobları superior ve inferior tiroid arterleri ile beslenir. Tiroid bezi birim zamanda vücutta en fazla kanlanan (4.6 ml/gr/dk) organlardan biridir.<sup>15-22</sup>

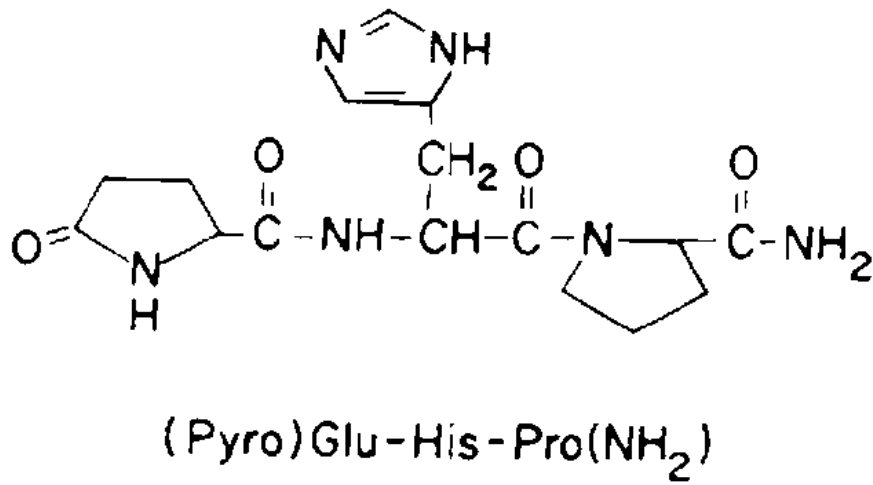
Normal bir insan tiroidi yaklaşık üç milyon folikül hücresinden meydana gelmiştir. Tiroid bezinin fonksiyonel ana ünitesi olan foliküller, birbirinden bağ doku yapılarıyla ayrılmış küremsi oluşumlardır. Foliküldeki epitel hücrelerinin şekli, hormonun sentez ve sekresyon oranına bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. İstirahat halinde bezin epitel hücreleri yassı iken aktif halde ise küboid bir şekil alır. Bezin folikül lümenleri yarı sıvı halinde olan protein yapıda kolloid maddesi ile doludur. Kolloidin ana maddesi glikoprotein yapısında olan tiroglobulin molekülüdür. Foliküllerin arasında kan damarları, lenfatik damarlar, retiküler lifler, sempatik lifler ve az miktarda parasempatik lifler yer almaktadır. Tiroidin, bağ dokusu arasında yer alan C hücreleri kalsiyum metabolizması ile ilişkili olan kalsitonin hormonunun yapımı ve salınımı ile görevlidir.<sup>19, 22, 23</sup>

### 2.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar

#### 2.2.1 Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamusta proTRH halinde sentezlemektedir. ProTRH'nin molekül ağırlığı 359.5 kDa olup yapısı pro-Glutamil-Histidil-Prolin-amid şeklindedir. Beynin farklı bölgelerinde birçok farklı

posttranskripsiyonel işlemlerden geçtikten sonra aktif TRH haline gelmektedir. (Şekil 2.1). TRH hormonu, hedef hücre yüzeyinde reseptöre bağlanarak adenilat siklazı uyarır. Hücre içi siklik amp (cAMP) artışı üzerinden etkisini göstermektedir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusun diğer bölgelerinde, beyinde, medulla spinalis’de bulunur ve burada nörotransmitter olarak görev yapar. Hipotalamus kaynaklı TRH hormonu, resöptörlerine bağlanarak adenohipofizin TSH sentez ve salgısını uyarır ve aynı zamanda sentezlenen TSH’ın salınımı da TRH’nın kontrolü altındadır.<sup>3, 6, 24</sup>



Şekil 2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormonun Yapısı.<sup>15</sup>

### 2.2.2 Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH)

Glikoprotein yapısında olan TSH, tiroid bezinin endokrin fonksiyonunu düzenleyen anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 30 kDa ağırlığında bir polipeptit olan TSH hormonu, 92 ve 118 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinin non-kovalen bağlarla birleşmesiyle oluşur. Bu polipeptit zincire karbonhidrat birimlerinin katılması ile glikoprotein yapıda aktif hormon meydana gelir. Tirotropik hormonun etkisi  $\beta$  alt biriminden kaynaklanmaktadır. TSH tiroit bezinde folikül hücrelerini uyararak iyotun hücre içine alınmasını, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> sentez ve salgısını artırır. TSH, tiroid

adenil siklazı aktive ederek hücrel cAMP'de artış meydana getirir. TSH'nin nükleer düzeye de aynı şekilde etki etmesiyle protein sentezini arttırdığı bilinmektedir.<sup>3, 25-27</sup>

### 2.3. Tiroit Hormonları ve Sentezi

Tiroid bezinden başlıca triiyodotironin (T<sub>3</sub>), tetrayodotironin (T<sub>4</sub>) ve kalsitonin hormonu salgılamaktadır. Bu hormonların sentezi, plazmadan alınmış olan inorganik iyot ve bez içerisindeki tirozinin kullanılması ile olmaktadır. T<sub>4</sub> hormonunun tümü tiroit bezinde sentezlenirken, T<sub>3</sub>'ün sadece % 20'si tiroit bezinde sentezlenmekte, geri kalanı T<sub>4</sub>'den dönüşüm ile oluşmaktadır.<sup>28, 29</sup> T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonlarının sentez aşamaları başlıca:

I- İyotun tiroit bezi tarafından tutulması

II- İyodürün oksidasyonu (peroksidaz enzimi ile gerçekleşir)

III- Tiroglobülin sentezi (T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün sentezi ve depolanmasında görev alır)

IV- Tiroglobülinin organifikasyonu (Tiroglobülinin iyodürle bağlanması)

Bu aşamalar sonucunda monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT'in kenetlenmesiyle ise T<sub>3</sub> oluşurken, iki DIT'in kenetlenmesiyle de T<sub>4</sub> meydana gelir. DIT ile MIT'in kenetlenmesinden az miktarda revers T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) de oluşabilmektedir.

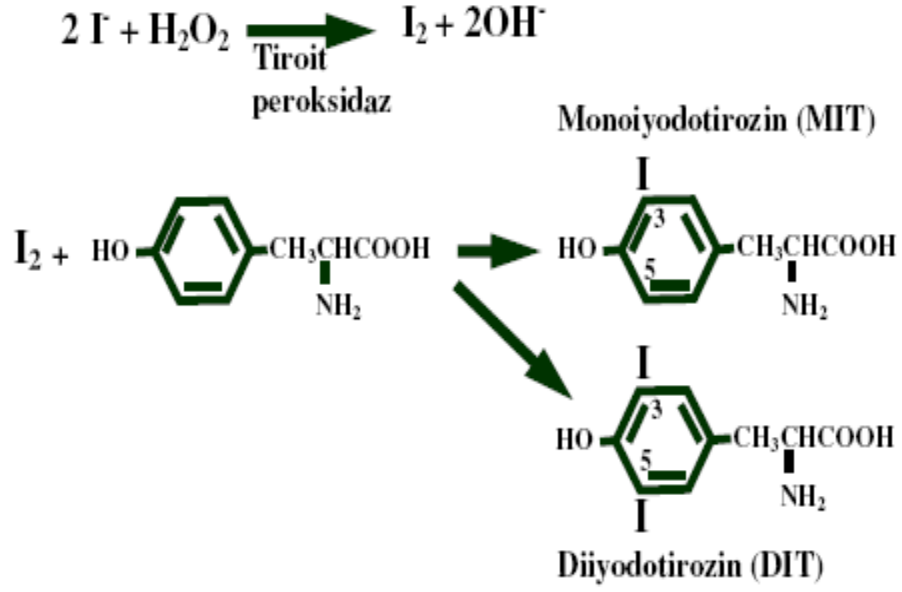
V- Hormonların kolloid içinde depolanması: Tiroid foliküllerinde depolanmış hormonun 1/15'i T<sub>3</sub>'dür.

VI- Kolloidin endositozu ve tiroglobülinin hidrolizi: Bu olay sonucunda T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, MIT ve DIT serbestleşir.

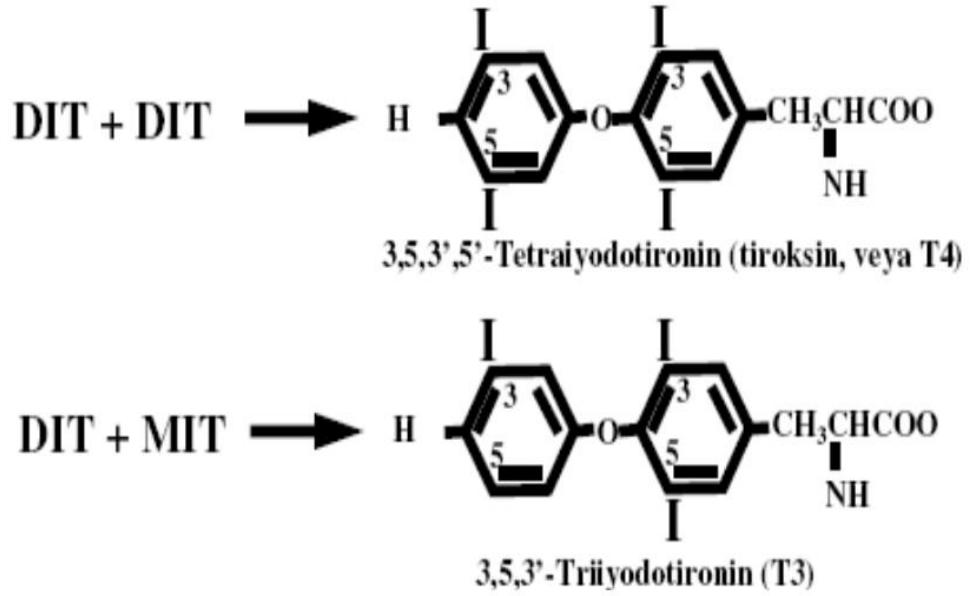
VII- MIT ve DIT'in deiyodinasyonu ile açığa çıkan iyot tekrar kullanılmaktadır.

Tiroitte iyotlanmış tirozinin yaklaşık  $\frac{3}{4}$ 'ü tiroit hormonu haline gelmeyerek MIT ve DIT şeklinde kalmaktadır. Bunlar kolloid içine salınır ve deiyonidaz işlemi ile iyotları kullanılabilir hale getirilir.<sup>29-32</sup>





Şekil 2.2. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) Oluşumu.<sup>3</sup>



Şekil 2.3. Tiroid Hormonlarının Biyokimyasal Yapıları.<sup>3</sup>

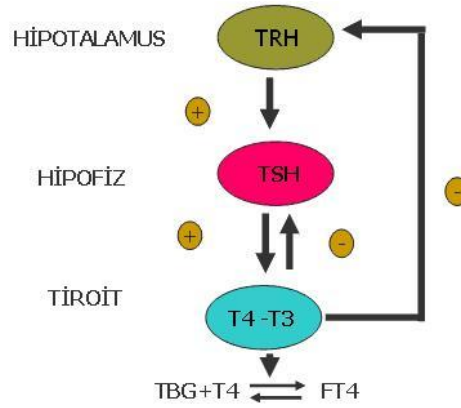
## 2.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri ve Metabolizması

Tiroid hormonları gen ekspresyonu, doku farklılaşması ve genel gelişmeyi düzenler. Erişkinlerde beyin, ön hipofiz, dalak ve testis hariç bütün dokularda termojenik etki yaparlar yani oksijen tüketimini ve ATP yapım-yıkımını artırır. Karaciğer, böbrek, iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusunda Na-K ATPaz sentezini artırır. Kan glukoz seviyesini bozmaksızın karbohidrat turnoverini artırır. Glukozun barsak absorpsiyonunu artırır ve hepatik glikojenin glukozla dönüşümünü uyarır. Bir çok dokuda etkileri anaboliktir yani DNA, RNA, büyüme faktörleri ve büyüme hormonu sentezini uyarır. Buna paralel olarak da amino asit transportu ve protein sentezini artırır. Lipitlerin sentez ve yıkımı üzerinde de etkileri vardır. Bu bilgiler doğrultusunda tiroid hormonlarının metabolizma üzerinde genel etkileri olduğu söylenmektedir.<sup>33, 34</sup>

Dolaşımdaki  $T_4$  ve  $T_3$ 'ün büyük bir kısmı taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınmaktadır. Bu taşıyıcı proteinler tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve albumindir. Tiroid hormonlarının % 70'i tiroksin bağlayan globülin (TBG) ile taşınmaktadır. Tiroid hormonlarının çok az bir kısmı plazmada dolaşımında serbest haldedir.<sup>28, 35</sup> Dolaşımdaki  $T_3$ 'ün yaklaşık % 80'i dalak, karaciğer, akciğerler, böbrekler ve deri gibi periferik organlarda  $T_4$ 'ün monodeiyodasyonu ile oluşmaktadır ve oluşan  $T_3$ ,  $T_4$ 'e göre 3-4 kat daha fazla metabolik etkiye sahiptir. Böylece oluşan bu etkileri karbonhidrat ve yağ metabolizmasının uyarılması, bazal metabolizma hızında, vitamin gereksiniminin artması, solunum hızında ve gastrointestinal motilitede artma şeklinde gösterebiliriz. Tiroksinin yarı ömrü 6-7 gün, triiyodotironinin yarı ömrü ise sadece bir gündür.<sup>28, 29, 33</sup>

## 2.5. Tiroit Hormonlarının Salınımlarının Düzenlemesi

Tiroit hormonun salınımı hipofiz tarafından salınan TSH hormonu tarafından düzenlenmektedir. TSH ise, hipotalamus kaynaklı bir hormon olan TRH tarafından denetlenmektedir. Tiroksinin kan düzeyinin artması sonucunda geri beslemeli inhibisyon yolu ile hormonun sentezi düzenlenmektedir. İyot yetmezliğinde tiroksin sentezi baskılandığından iyot, düzenleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Tiroid hormonları ile adenohipofiz kaynaklı TSH ve hipotalamus kaynaklı TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur.<sup>33, 34</sup>



Şekil 2.4. Negatif Feedback Mekanizması.<sup>34</sup>

## 2.6 Tiroit Bezi Hastalıkları

### 2.6.1. Hipotiroidi

Hipotiroidizm veya tiroid bezi aktivitesinin azlığı, tiroid dokusunun hastalık veya tedavi sonucu hasar görmesi ile tiroid hormon biyosentezinin (primer hipotiroidizm) bozulmasına veya daha az bir sıklıkla hipofiz ile hipotalamusa ilişkin bozukluklara bağlı (sekonder hipotiroidizm) olarak görülmektedir. Genelde hipotiroidili hastalarda soluk cilt, saç ve cilt kuruluğunun yanı sıra soğuğa karşı dayanıksızlık, uykuya eğiliminin artması, kalp ritminde yavaşlama görülmektedir.

Hipotiroid, çocuklarda ise fiziksel ve mental retardasyona yol açar. Hipotiroidizmde tiroid hormonları azalmakta, TSH ise artmaktadır. Hafif ve subklinik hipotiroidizmde kan tiroid hormonları referans aralık alt sınırında olurken TSH konsantrasyonu artmaktadır.<sup>36</sup>

### **2.6.2. Hipertiroidi**

Hipertiroidi tiroid hormonlarının aşırı üretimine bağlı oluşmaktadır. Sinirlilik, uyuyamama, iştah artışına rağmen kilo kaybı, sıcaklığa karşı tahammülsüzlük, aşırı terleme, ıslak ve kırmızı görünümlü cilt, kalp ritminin hızlanması gibi belirti ve bulgular görülebilir. Dolaşımdaki tiroid hormonları düzeyleri yüksekken TSH düzeyi düşüktür. Graves hastalığı en sık rastlanan hipertiroidi formudur. Bu hastalıkta belirlenen tiroid reseptör antikörlerinin, tiroid bezindeki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezini devamlı uyardıkları kanıtlanmıştır.<sup>33, 37</sup>

### **2.7. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres**

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük olmasıyla beraber çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Superoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $HO^\cdot$ ), peroksil radikalleri ( $HO_2^-$ ), ve nitrik oksit ( $NO^\cdot$ ) oksijen türevi en önemli serbest radikallerdir. Yüksek reaktif özellik göstermelerinden dolayı lipit, protein, DNA gibi tüm hücrel bileşenlere saldırarak oksidatif strese yol açabilirler. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler tarafından bunları nötralize eden antioksidanlar üretir. Hem hücre dışı ortamda hem de hücre içerisinde çok farklı antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile bunları nötralize eden antioksidanlar arasında bir denge oluşması beklenir. Bu durumda hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunmuş olur. Eğer serbest radikal antioksidan dengesi serbest radikal lehine

bozulursa, hücrede serbest radikaller artacağından hücre üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Oluşan bu etkiye ‘oksidatif stres’ denir.<sup>38-40</sup>

Canlı organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif denge sağlandığı sürece canlı organizması, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ve ya ortadan kaldırılma hızında bir düşme durumunda dengenin bozulmasına neden olur ve oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres kısaca serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliğin göstergesi olup, sonuç itibarıyla doku hasarına yol açmaktadır.<sup>41,42</sup>

## **2.8. Nitrik Oksit (NO·)**

Nitrik oksit, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, düz kasların gevşemesi, vazodilatasyon ve nörotransmisyonu içeren çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alan önemli bir pro-oksidatif ve antioksidatif sinyal moleküdür. Nitrik oksit molekülü bir atom azot ile oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek oluşmasından dolayı radikal tanımına uymaktadır. Yarı ömrü çok kısa olan (10-20 sn) lipofilik özellikteki bu serbest radikal damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tarafından L- arjininden sentezlenir.<sup>43</sup>

Yangı sürecinde oksidatif stresin başlaması ile NO· ve O<sub>2</sub> anyonu bağışıklık sistem hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu koşullar altında birbirleri ile etkileşime girerek önemli bir derecede kuvvetli oksidatif molekül olan peroksinitrit (ONOO- anyonunu) üretirler. Bu serbest radikal DNA kırılmalarına ve lipitlerde oksidasyonlara neden olabilmektedir.<sup>44</sup>

## **2.9. Malondialdehid (MDA)**

Dokuda oluşan oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan parametrelerden biri olan MDA, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bir üründür.<sup>45</sup>

Oksijen radikalleri; hücre fonksiyonlarına zarar veren membran peroksidasyonuna ve MDA oluşumuna neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü MDA'dır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur.<sup>46, 47</sup>

## **2.10. Myeloperoksidaz (MPO)**

Myeloperoksidaz (MPO), polimorf nükleuslu lökositler ve monositlerin azurofilik granüllerine lokalize olmuş lizozomal bir hemoproteindir. MPO nötrofillerdeki proteinin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. MPO faz I proteindir ve lipofilik karsinojenleri hidrofilik formlara dönüştürmede fonksiyon göstermektedir.<sup>48</sup>

## **2.11. Egzersiz**

Egzersiz esnasında oksijen tüketiminin artması serbest radikal üretiminde artışa yol açmaktadır. Oluşan serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik antioksidanları içeren bir savunma sistemi tarafından nötralize edilir. Egzersiz, ROS ve antioksidanlar arasında oksidatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik oluşturur.<sup>49</sup> Düzenli antrenmanın sağlık açısından çok sayıda faydası varken, şiddetli fiziksel stresörler muhtemelen ROS üretimindeki artıştan dolayı oksidatif hasarı artırabilir.<sup>50</sup>

Egzersiz, birçok farklı sistemin aktivasyonu ile radikal oluşumunda neden olabilir. Birincil kaynaklar aerobik solunum esnasında mitokondriden elektron sızıntısı, prostanooid metabolizması, katekolaminler, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz

enzimleridir. İkincil kaynaklar ise fagositik hücreler, demir içeren proteinlerin parçalanması ve aşırı kalsiyum birikmesidir.<sup>51</sup>

Fiziksel aktivite serbest radikal üretimini birçok yolla artırır.<sup>52</sup>

1. Egzersizde oksijen tüketimi artar. Mitokondriyal elektron transfer zincirinden elektron sızıntısı superoksit anyonu üretiminde artışla sonuçlanır.

2. Ksantin dehidrogenaz, hipoksantini ksantine ve ksantini de ürik aside okside eder. Şiddetli egzersizde aktif kaslarda hipoksi gelişince anaerobik metabolizmaya ksantin üretilir ve XD, XO'ya dönüştürülür. Reperfüzyonda ise, oksijen artışı sonucunda ksantin oksidaz hipoksantini ürik aside dönüştürür ve superoksit oluşumunda elektron alıcısı olarak oksijen kullanılır.

3. Egzersiz sonucunda oluşan doku hasarı daha sonra NADPH oksidaz tarafından serbest radikal üretimi ile nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna neden olabilir.

4. Egzersiz esnasında katekolamin konsantrasyonu artar ve bu da ROS'un otooksidasyonu ile sonuçlanır.

5. Egzersizin neden olduğu hipertermi oksidatif hasara neden olabilir.

6. Oksihemoglobinin methemoglobine otooksidasyonu egzersiz ile artabilir, bu da süperoksit üretimiyle sonuçlanır.<sup>52</sup>

## **2.12. Akciğerler**

Akciğerler, göğüs kafesine yerleşmiş, solunan hava ile kan arasındaki gaz alışverişini sağlayan bir çift organdır ve süngerimsi bir yapıya sahip olduğundan dolayı oldukça hafiftirler. İnsanda sağ akciğer 3 loblu, sol akciğer 2 loblu olup, sağ akciğer sol akciğere göre yaklaşık %10 daha büyüktür ve ayrıca her akciğer 10 adet bronko-pulmoner segmente sahiptir. Bu segmentler bağımsız damar ve sinirlere sahip olup bir akciğercik şeklindedirler. Sol akciğerin altındaki oyuğa mediastinum denir ve buraya

kalp, yemek borusu ve soluk borusu yerleşmiştir. Göğüs kafesinin büyüklüğü ve cinsiyet, akciğerlerin büyüklüğünü etkileyen en önemli iki faktördür. Erkeklerin akciğeri kadınlarınkine oranla daha büyüktür. Akciğerler ve içine yerleştiği göğüs boşluğu 'plevra' denen epitelyum tabakasıyla sarılıdır. Bu zarın iç tarafına visseral plevra, dış tarafına yani göğüs kafesinin iç yüzeyini döşeyen kısmına ise parietal plevra denir. Bu zarlar, akciğerleri soluk alıp verme esnasında meydana gelen sürtünmeden dolayı zarar görmemesi için sürekli nemli tutarlar. Akciğerleri besleyen kan, bronşiyal arterlerden sağlanır ve otonom sinir sistemi ile de innerve edilir. Sempatik sinirler bronşların genişlemesini (bronkodilatasyon), parasempatik sinirler ise bronşların daralmasını (bronkokonstriksiyon) sağlarlar.<sup>53</sup>



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen ve ağırlıkları 200–220 gram arasında değişen toplam 23 adet Sprague-Dewley cinsi erkek ratlar kullanıldı. Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadiyan ritimde, ortam sıcaklığı 22 °C ve nem oranı %50-60 olacak şekilde barındırıldı ve beslendi. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 10 Ekim 2011 tarihli ve B.30.2.ATA.0.A1.-2465 sayılı yazı ile onaylandı.

#### 3.2. Deney Grupları

Deney hayvanları kontrol (n=6), hipertiroidi (n=5), egzersiz (n=6), ve hipertiroidi + egzersiz (n=6) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu ratlara her gün 0.5 ml subkutan izotonik NaCl çözeltisi uygulandı ve haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 2 m/dk hızda 5 dakika koşturuldu.

İkinci gruptaki ratlara (hipertiroidi grubu) deney süresince her gün 250 µg/kg dozunda subkutan L-tiroksin enjeksiyonu yapıldı.<sup>54</sup>

Üçüncü gruptaki ratlara (egzersiz grubu) her gün 0.5 ml subkutan izotonik NaCl çözeltisi uygulandı ve haftada 5 gün olmak üzere 8 hafta koşu bandında 23 m/dk hızda 45 dakika koşturuldu.

Dördüncü grupta, ikinci gruptaki gibi L-tiroksin enjeksiyonu ile hipertiroidi oluşturuldu ve ratlar haftada 5 gün 8 hafta boyunca koşu bandında 23 m/dk hızla 45 dakika koşturuldu.

#### 3.3. Numunelerin Hazırlanması

Çalışmanın bu aşamasında çıkartılan akciğer dokuları buz soğukluğunda serum fizyolojikle iyice yıkanarak temizlendi ve kurutma kâğıdı ile ıslaklığı giderildi. Alınan

akciğer dokuları sırasıyla MPO tayini için %0.5'lik "hexadecyltrimethyl ammonium bromide" içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH: 6) ile MDA ve NO analizleri için %1.15'lik potasyum klorür (KCl) çözeltisi kullanılarak dokular mekanik homojenizatör aracılığı ile homojenize edildi. Daha sonra 4 °C'de 7800 x g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alıgolanarak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Alınan kan örnekleri ise 4 °C'de 1000 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serum örnekleri -80°C'de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

### 3.4. Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler

Çalışma sırasında kullanılan alet ve cihazlara ait bilgiler Tablo 3.1'de verilmiştir. Çalışma sırasında kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan Alet ve Cihazlar

Cihazlar	Ait Olduğu Firma
Santrifüj	SIGMA Laborzentrifugen 2-16 PK, Germany
Mikrosantrifüj	Thermo Fisher Scientific, Germany
Hassas terazi	Denver Instrument, Germany
Homojenizatör	OMNI International, USA
Distile su cihazı	Mes mp Minipure Su Arıtma Sistemleri, Türkiye
Derin dondurucular	1.Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Japan
Magnetik karıştırıcı	Fisher, USA; Yellowline MSH basic, Germany
Karıştırıcı	Heidolph Reax Top, Germany
pH Metre	İnoLab pH 720, Germany
Mikroplate çalkalayıcısı	Heidolph Titramax 100, Germany
Mikroplate yıkayıcısı	Bio-Tek EL X50, USA
ELISA mikroplate okuyucu	Bio-Tek PowerWave XS, USA

**Tablo 3.2.** Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Temin Edilen Firmalar

Kimyasal Madde	Temin Edilen Firma
Sodyum klorür (NaCl)	MERCK
Sodyum dodesil sülfat (SDS, C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> S)	MERCK
Asetik asit (CH <sub>3</sub> COOH)	RIEDEL-DE HAEN
Titobarbitürik asit (TBA, C <sub>4</sub> MH <sub>4</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S)	SIGMA
n-Butanol (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH)	SIGMA
Piridin (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N)	MERCK
Potasyum klorür (KCl)	MERCK
Hidroklorik asit (HCl)	CARLO EBRA
Sodyum hidroksit (NaOH)	MERCK
1.1.3.3 tetraethoxypropane (C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> )	SIGMA
Hexadecyltrimetil Ammonium Bromide (HDTMAB, C <sub>19</sub> H <sub>42</sub> BrN)	MERCK
Potasyum fosfat monobazik (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	MERCK
O-Dianisidine Dihydrochloride	SIGMA
Hidrojen Peroksit (%30, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	MERCK
Coomassie Brilliant Blue (CBB, C <sub>47</sub> H <sub>48</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>7</sub> S <sub>2</sub> )	MERCK
Etil alkol (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O)	RIEDEL-DE HAEN
Fosforik asit (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	MERCK
Bovine serum albumin (BSA)	SIGMA

### 3.5. Analitlerin Tayin Yöntemleri

#### 3.5.1. Malondialdehit Tayini

**Deneyin Prensibi:** 95°C’de inkübasyon sonucu tiyobarbitürik asit ile MDA’nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.<sup>55</sup>

### **Kullanılan Reaktifler:**

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS): % 8.1

Asetik asit: % 20, pH: 3.5 (NaOH ile ayarlandı)

Tiyobarbitürik asit: % 0.9

n-Butanol/Piridin (15/1) V/V

Standart: 1.1.3.3 tetraethoxypropane'den 200 µmol/L konsantrasyonunda stok standart çözeltisi hazırlandı. Stok standarttan seri dilüsyon yapılarak değişik konsantrasyonlarında standart çözeltileri elde edildi. Bu çözeltiler standart olarak kullanıldı.

**Deneyin Yapılışı:** Deney gününe kadar -80°C'de saklanan doku süpernatantları önce -20°C, daha sonra +4°C'de bir müddet bekletilerek iyice çözünmesi sağlandı. Daha sonra bir kez daha +4°C'de 2800 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve berrak süpernatant kısım numune olarak kullanıldı. Isıya dayanıklı, kapaklı cam tüplere Tablo 3.4'deki pipetlemeler yapıldı.

**Tablo 3.3.** MDA Tayini

<b>Reaktifler</b>	<b>Numune</b>	<b>Standart</b>	<b>Kör</b>
SDS % 8.1	200 µL	200 µL	200 µL
Asetik Asit % 20	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Tiyobarbitürik asit % 0.9	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Numune	100 µL	-	-
Standart	-	100 µL	-
Distile su	700 µL	700 µL	800 µL
Tüm tüplerin kapakları kapatıldı, vortekslendi ve sıcaklığı 95°C'olan su banyosunda 1 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda çeşme suyu ile soğutuldu. Daha sonra her bir tüpün süpernatantından 600 µL alınarak karşılık gelen ependorflara aktarıldı. Her bir ependorfa aşağıdaki pipetlemeler yapıldı.			
Distile su	150 µL	150 µL	150 µL
n-Butanol/Piridin	750 µL	750 µL	750 µL

Ependorflar vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra. 1250 gr'de 10 dakika santrifuj edildi. Oluşan fazlar karıştırılmadan üst fazdan 200 µL alınarak tüm kuyucuklara pipetlendi. ELISA mikropleyt okuyucusunda numune ve standartlar köre karşı 532 nm dalga boyunda okutuldu. Doku MDA konsantrasyonu µmol/L olarak ölçüldü ve sonuçlar µmol/gr yaş doku olarak ifade edildi.

### **3.5.2. Myeloperoksidaz Tayini**

**Deneyin Prensibi:** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında MPO ile o-dianisidine'nin oksidasyonu sonucu oluşan sarımsı-turuncu renkli kompleksin 460 nm dalga boyunda absorbansının kinetik olarak ölçümü esasına dayanır.<sup>56</sup>

#### **Kullanılan Reaktifler:**

%0.5 hexadecyltrimetil ammonium bromide

o-dianisidine dihydrochloride

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%30'luk)

Fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.0)

Ölçüm reaktifi: 0.167 mg/mL o-dianisidine dihydrochloride, %0.0005 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%30'luk) içeren fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.0) hazırlandı.

**Deneyin yapılışı:** Deney gününe kadar -80°C'de saklanan doku süpernatatları önce -20°C, daha sonra +4°C'de bir müddet bekletilerek iyice çözünmesi sağlandı. Daha sonra bir kez daha +4°C'de 1000 g'de 10 dakika santrifuj edildi ve berrak süpernatant kısım numune olarak kullanıldı. Tablo 3.4'de gösterilen metotla MPO aktivite ölçümü yapıldı.

**Tablo 3.4.** MPO Aktivite Tayini

Reaktifler	Numune	Kör
Numune	15 µl	-
Deiyonize su	-	15 µl
Ölçüm reaktifi	285 µl	285 µl

Mikropileyte yukarıdaki pipetlemeler yapıldıktan sonra ELISA mikropileyt okuyucusunda 460 nm dalga boyunda köre karşı 5 dakika boyunca absorban artış ölçüldü. Lineer aktivite artışının gözlemlendiği reaksiyon grafiğinde hesaplamalar yapıldı.

**Hesaplama:**

$$\text{MPO (U/L)} = \frac{\Delta A/t \times 10^6 \times SK}{1.3 \times 10^4}$$

$\Delta A/t$ : Dakikadaki absorban değişimi

SK: Seyreltme katsayısı

$1.3 \times 10^4$ : o-dianisidine'nin 460 nm'deki molar absorbtivite katsayısı

$10^6$ : Molü mikromole çevirme katsayısı

1 ünite MPO aktivitesi 25°C'de 1 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi parçalayan enzim olarak belirlendi. U/L olarak ölçülen MPO değerleri yaş doku ağırlıklarına bölünerek spesifik MPO doku aktivitesi hesaplandı ve U/gr yaş doku olarak ifade edildi.

**3.5.3.Nitrik Oksit (NO<sup>•</sup>) Tayini**

Doku NO<sup>•</sup> tayini ticari kit kullanılarak üretici firmanın ölçüm prosedürleriyle ilgili talimatlarına göre yapıldı (Nitrate/Nitrite Assay Kit, Cayman Chemical). Total NO<sup>•</sup> [nitrat (NO<sup>-2</sup>) + nitrit (NO<sup>-3</sup>)] tayin metodu, Griess reaktifi ile oluşan mor renkli azo bileşiğinin 540 nm dalga boyunda absorbanının ölçülmesi prensibine dayanıyordu.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını Kolmogorov-Smirnov Z testi analizi ile değerlendirildi ve p değeri  $<0.05$  olan verilere logaritmik transformasyon uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar One-Way ANOVA Tukey Post Hoc testi kullanıldı.  $P<0.05$  olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Deney süresince ratların kilo değişiklikleri tablodaki gibidir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Deney Süresince Ratların Kilo Değişiklikleri.

Gruplar	Rat Vücut Ağırlıkları (gr)		
	İlk Tartım (1.Gün)	Son Tartım (8. Hafta)	Fark
Kontrol (n=6 )	257	306	+ 49
Hipertiroidi (n=5)	278	254	- 24
Egzersiz (n=6 )	231	261	+ 30
Hipertiroidi + Egzersiz (n=6)	244	265	+ 21

Örnekler çift çalışıldı ve aritmetik ortalama değerleri kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov Z testi analizi ile değerlendirildi ve p değeri <0.05 olan verilere logaritmik transformasyon uygulandı.

**Tablo 4.2.** Çalışma Parametrelerine Ait Normal Dağılıma Uygunluk Analiz Sonuçları

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD	Kolmogorov-Smirnov Z	P
MDA <sup>a</sup>	13.2 $\pm$ 3.9	0.745	0.635
MPO <sup>b</sup>	160.4 $\pm$ 93.8	1.744	0.005
NO <sup>a</sup>	4.6 $\pm$ 1.4	1.026	0.243

a:  $\mu$ mol/gr yaş doku, b: U/gr yaş doku

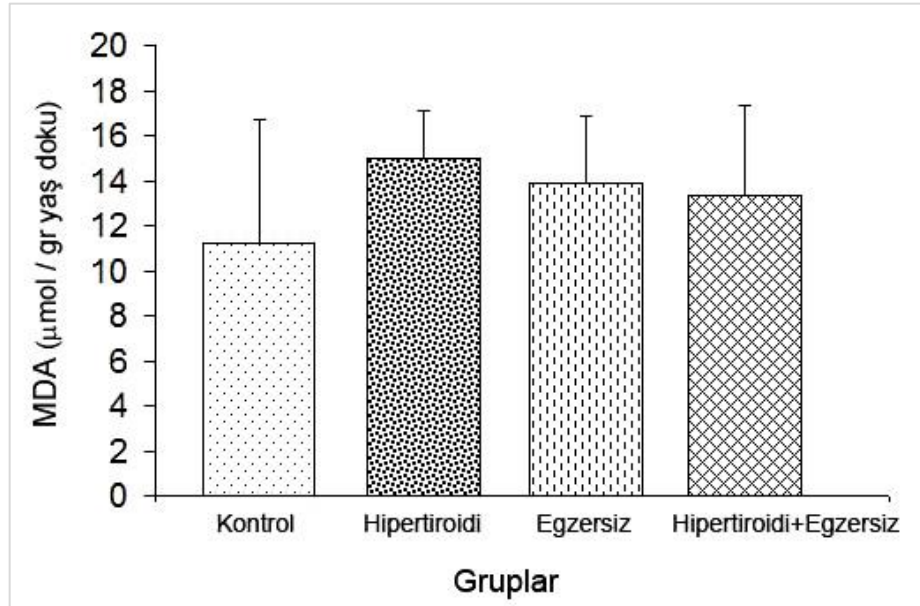


**Tablo 4.3.** Akciğer Dokusundaki Analit Düzeyleri.

Parametreler	Gruplar				P
	Kontrol (n=6)	Hipertiroidi (n=5)	Egzersiz (n=6)	Hipertiroidi+ Egzersiz (n=6)	
MDA <sup>a</sup>	11.2 ± 5.5	15.0 ± 2.1	13.9 ± 3.0	13.3 ± 4.0	> 0.05
MPO <sup>b</sup>	131.3 ± 1.2*	134.4 ± 1.1*	172.5 ± 1.8*	145.8 ± 1.5*	> 0.05
NO <sup>a</sup>	4.5 ± 0.5	4.1 ± 0.8	5.0 ± 2.3	4.9 ± 1.4	> 0.05

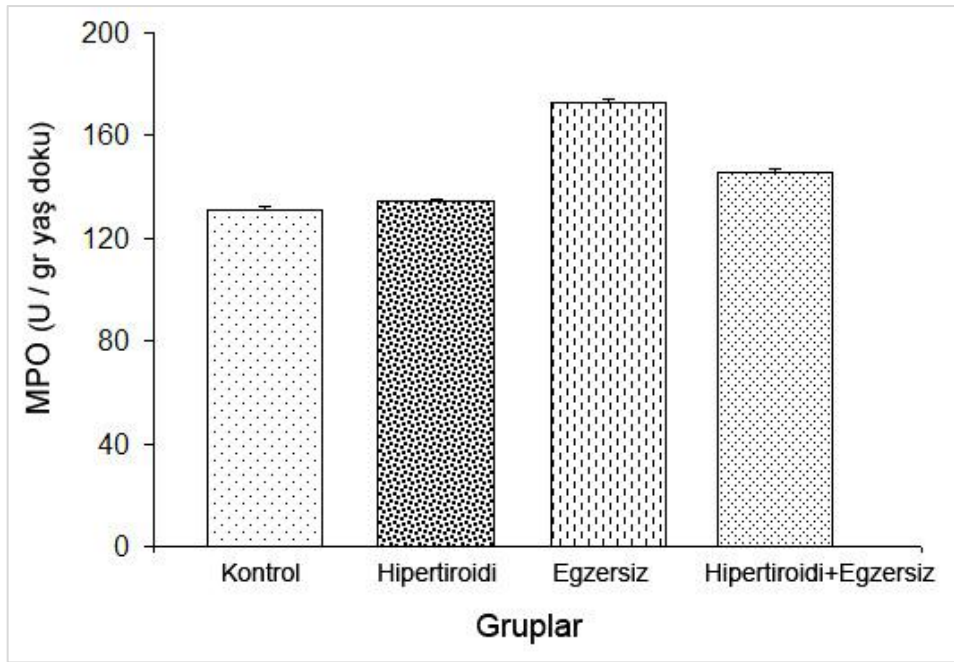
Sonuçlar X±SD olarak verilmiştir, \* logaritmik transformasyon uygulanmış veriler  
a: µmol/gr yaş doku, b: U/gr yaş doku

Doku MDA konsantrasyonları çalışma grupları arasında karşılaştırıldığında, en yüksek MDA değeri Hipertiroidi grubunda gözlemlendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem Egzersiz hem de Egzersiz + Hipertiroidi gruplarında ölçülen MDA konsantrasyonlarında hafif bir artış olduğu görüldü. Bununla birlikte çalışma grupları topluca değerlendirildiğinde gruplar arasında gözlenen MDA değerleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).



**Şekil 4.1.** Çalışma Gruplarında Ölçülen MDA Konsantrasyonları

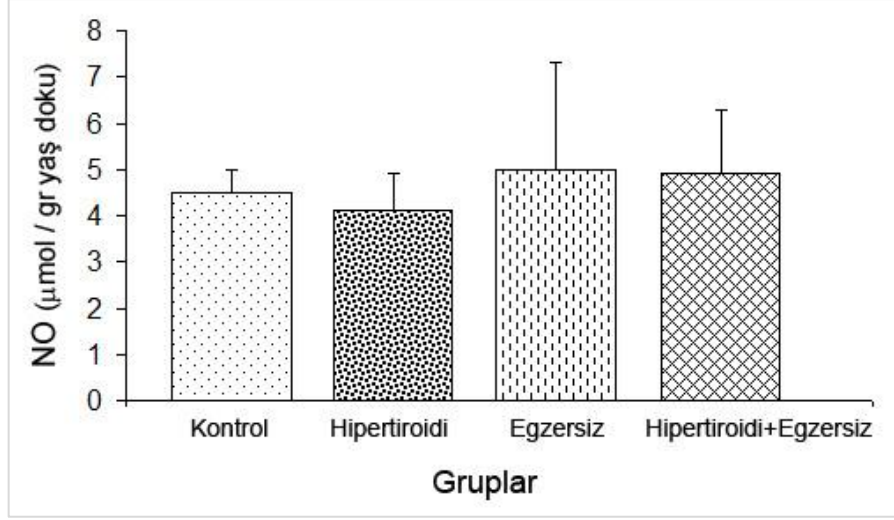
Kolmogorov-Smirnov Z testi sonuçlarına göre çalışma gruplarında ölçülen MPO değerlerinin normal dağılım göstermediği görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.1). Bu yüzden MPO verilerine logaritmik transformasyon uygulandıktan sonra t-testi analizi yapıldı. Buna göre kontrol grubundaki rat akciğer dokusu MPO değerleriyle karşılaştırıldığında, hipertiroidili ratların doku MPO değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). Kontrol ve Hipertiroidi gruplarına göre düzenli egzersiz yapan sıçanların doku MPO değerlerinde belirgin bir artışın olduğu görüldü ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Benzer şekilde kontrollerle karşılaştırıldığında Hipertiroidi+Egzersiz grubu MPO değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışın olduğu görüldü



**Şekil 4.2.** Çalışma Gruplarında Ölçülen MPO Aktiviteleri (Logaritmik Transformasyon Uygulanmış Veriler)

Çalışma gruplarında ölçülen NO konsantrasyonları karşılaştırıldığında, en düşük NO değeri Hipertiroidi grubunda en yüksek NO değeri ise Egzersiz grubunda ölçüldü.

Bununla birlikte NO konsantrasyonlarındaki gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Çalışma Gruplarında Ölçülen NO Konsantrasyonları

## 5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkisi oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere yol açarak mitokondriyal solunumu arttırma şeklindedir.<sup>3, 57, 58</sup>

Hipertiroidide tiroid hormonları sebebiyle oluşan hipermetabolik durumun mitokondriyal elektron transport bölgesinde süperoksit radikalının oluşumunda artışa yol açtığı bildirilmiştir. Artan süperoksit radikalleri lipit peroksidasyonunun başlamasında rol oynayan radikal türlerinin oluşumuna zemin hazırlamakta ve mitokondride serbest radikal oluşumu hızlandırmaktadır. Böylece antioksidan koruma sisteminde değişiklikler oluşmakta, oksidatif metabolizmada artışa sebep olmaktadır.<sup>3, 58, 59</sup>

Serbest radikaller bir orbitalinde paylaşılmamış elektron taşıyan oldukça reaktif atom ve moleküllerdir.<sup>60</sup> Biyolojik sistemlerde sürekli oluşan serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilerek zararlı etkileri engellenmeye çalışılır.<sup>61</sup> Serbest radikallerin üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge bozulduğunda serbest radikallerin düzeyi artar ve lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA gibi biyolojik moleküllerde oksidatif hasar meydana gelir.<sup>62</sup>

Oksidatif hasarın derecesinin belirlenmesinde serbest radikallerin direkt ölçüm yöntemlerinin zorluğu sebebiyle daha çok serbest radikallerin biyolojik moleküllerle girdiği reaksiyonlar sonucu oluşan ürünlerin ölçülmesi yoluna gidilmektedir.<sup>63</sup> Oksidatif hasarın in vivo göstereci olarak en çok kullanılan belirteç serbest radikallerin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi ile meydana gelen lipit peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden birisi olan MDA'dır. Oksidatif hasar üzerine yapılan çok sayıda çalışmada

serbest radikallerin aktivitelerinin artışının bir göstergesi olarak MDA düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir.<sup>64</sup>

Egzersizde enerji tüketimi ve oksijen ihtiyacı vardır. Serbest radikaller normal metabolizmanın yan ürünleri olarak ortaya çıkmakta ve egzersiz yapan kasın daha fazla oksijen tüketmesinin sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi artacağı öne sürülmektedir. Enerji tüketiminin temel ilkesi oksidasyondur. Oksidasyon sırasında hidrojen peroksit gibi oksijen ve oksijen türevlerinin oldukça aktif formları üretilmektedir. Radikaller membranlardaki çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonuna neden olmakta, membran geçirgenliğini bozmakta ve hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Özellikle akut ve ağır egzersiz oksidatif hasarı tetikleyebilmektedir.<sup>65</sup> Kısa süren ve oksidan sistem yerine antioksidan sistemi aktive eden ya da oluşmuş olan oksidan ürünleri süpüren bir sistem gibi egzersiz bir antioksidan mekanizma olarak çalışabilir. Değişik antioksidan enzimlerde egzersiz sonucu olan artışlar birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>66</sup> Egzersizin oksidatif stres ve antioksidan sistemi üzerine etkisini araştıran çalışmaları incelediğimiz zaman çoğunlukla aerobik egzersiz formunun kullanıldığı görülmektedir.<sup>67, 68</sup> Egzersiz birçok organda oksijen ve serbest radikal oluşumunu ve hücre içinde lipit peroksidasyonunu artırmaktadır. Fiziksel egzersiz sırasında aerobik metabolik hızı 10 kat, vücut oksijen tüketimi ise 20 kat artmaktadır. Buna bağlı olarak ROS üretimi de artmaktadır.<sup>69, 70</sup> Metabolik aktiviteye bağlı olarak, oksijen kullanımı ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı artmakta ve sonuçta süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri basta olmak üzere birçok reaktif oksijen türü açığa çıkmaktadır.<sup>71</sup>

Akut ve düzensiz egzersizin olumsuz etkilerinin yanı sıra düzenli fiziksel aktivitelerin, gelişmiş bir antioksidan sisteme ve lipit peroksidasyonunda ise azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>72</sup> MDA lipit peroksidasyon ürünlerinden biridir. MDA

membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intirinsik membran özelliklerini değiştirebilir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar. Ayrıca MDA, MDA-Asetaldehid ve MDA-Protein yapılarına karşı oluşan antikolar otoimmün bir hasara neden olabilirler.<sup>73</sup>

Hipertiroidi ve egzersiz uygulamasının ratların akciğer dokusundaki lipit peroksidasyonu (MDA) üzerine olan muhtemel etkisinin araştırıldığı mevcut çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertiroidi, egzersiz ve hipertiroidi+egzersiz gruplarında MDA değerinin arttığı fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Oysa Chehade ve ark.<sup>74</sup> hipertiroidili ve hipotiroidili rat serebral dokusunda MDA düzeylerini ve tiroid hormonuna etkilerini inceledikleri çalışmalarında serebral doku MDA seviyesinin kontrol grubuna oranla önemli derecede azaldığını ifade etmişlerdir. Hipertiroidili hayvan doku örneklerinde ise önemli bir ilişkiye rastlanmamıştır. Mogulkoç ve ark.<sup>75</sup> çalışmalarında hipertiroidili ratların beyin, karaciğer ve kalp doku MDA seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak farklı olduğunu rapor etmişlerdir. Metin ve ark.<sup>76</sup> yapmış oldukları çalışmada, düzenli egzersiz yapan genç futbolcular üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında MDA seviyelerinin, kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığını belirlemiştir. Mano ve ark.<sup>77</sup> ve Guerra ve ark.<sup>78</sup> Graves' (Hipertiroidi) hastalarında yapmış oldukları çalışmalarında yine MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Çetinkaya ve ark.<sup>79</sup> subklinik hipertiroidili hastalarda plazmalarında MDA seviyelerinin kontrol grubuna oranla arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Nitrik oksitin oksidasyonu sonucu oluşan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), dinitrojen trioksit (NO<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ve nitroksil iyonu oksidatif strese yol açabilmektedir. Nitrojen oksit türleri oksijen radikalleri gibi lipid peroksidasyonunu başlatabilir. NO'den kaynaklı reaktif türlerinin enzim inhibisyonuna, DNA parçalanmasına, baz modifikasyonlarına, zar lipidlerinin oksidatif yıkımına ve hücrel antioksidan tüketimine neden olabildiği bilinmektedir.<sup>3, 80</sup>

Bu çalışmada hipertiroidi ve egzersiz uygulamalarına maruz bırakılan ratlarda akciğer dokusu NO seviyesinin hipertiroidili grupta kontrol grubuna oranla azaldığı, egzersiz uygulaması ve hipertiroidi+egzersiz uygulaması ile arttığı fakat gruplar arasında görülen bu değişimin istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür. Cornejo ve ark.<sup>81</sup> yapmış oldukları çalışmalarında ilaçla hipertiroidi oluşturulan ratların karaciğer dokularında NO üretiminin kontrollere oranla arttığını bildirmiştir. Huffman ve ark.<sup>82</sup> yaptıkları çalışmalarında hipertiroidili ratlarda NO salınımının arttığını, hipotiroidili ratlarda ise azaldığını bildirmişlerdir. Bussemaker ve ark.<sup>84</sup> ile Honda ve ark.<sup>83, 84</sup> yapmış oldukları çalışmalarında hipertiroidizm oluşturulan ratlarda endotelial kaynaklı NO ve bazal NO düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Rodriguez-Gomez ve ark.<sup>85</sup> hipertiroidili oluşturulan ratlarda plazma NO seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Mc Allister ve ark.<sup>86</sup> ise deneysel olarak hipotiroidizm ve hipertiroidizm oluşturdukları ratların arteriyel damarlarında NO oluşumunun artış gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Myeloperoksidaz, nötrofil ve monositlerde bulunmakta ve güçlü bir oksidan olan hipokloröz asit üreterek mikrobisidal aktivitede görev yapmaktadır.<sup>87</sup> Smith ve ark.<sup>88</sup> çalışmalarında nötrofil lökositlerin akut inflamasyonun uyarılması ile birlikte dokuya göçünün ve bu göçün en önemli sebebinin toksik ajanları öldürmek olduğunu bildirmişlerdir ve bu konuda en etkili ajanın MPO'nun oluşturduğu oksidanlar olduğunu

göstermişlerdir. Bazı araştırıcılar, birçok renal hastalıkta lökosit aracılı reaktif O<sub>2</sub> türevlerinin hücredeki oksidatif harabiyete katıldığını ve artan MPO aktivitesinin önemli bir etken olduğunu ve bu enzimin NO metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>89</sup> Gebeska ve ark.<sup>90</sup> tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise endotoksemi sonrası akciğerlerde lökosit birikimi dolayısıyla 15 dakika içinde MPO aktivitesi artarken diğer dokularda bu aktivite ancak 3 saat sonra tespit edilmiştir. Egzersiz ve hipertiroidi uygulamasının yapıldığı çalışmamızda hipertiroidi, egzersiz ve hipertiroidi+egzersiz uygulaması ile akciğer dokusu MPO aktivitesinin artmış olduğu belirlenirken bu artışın gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında hipertiroidili ratların akciğer dokusundaki MDA, MPO ve NO konsantrasyonları üzerine düzenli dayanıklılık egzersizinin bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Deneysel hipertiroidi rat modelinde; 250 µg/kg dozunda L-tiroksin uygulaması ile akciğer dokusunda ölçülen NO düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmazken, MDA düzeylerinin arttığı buna karşılık düzenli dayanıklılık egzersizi yaptırılan ratlarda doku MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan kısmi bir azalmanın olduğu görülmektedir. Ayrıca L-tiroksin uygulaması ile akciğer dokusundaki MPO aktivitesinde önemli bir değişikliğin olmadığı ancak hipertiroidi+egzersiz grubuna göre sadece egzersiz yapan ratlarda MPO aktivitesinde daha belirgin bir artış olduğu belirlendi.

Bununla birlikte literatürde akciğer dokusunda bu konuda yapılmış yeterli çalışma bulamadığımızdan sonuçlarımızı birebir karşılaştırma imkânı olmamıştır. Bu itibarla daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Bianchi G, Solaroli E, V Z. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with Hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999, 31: 620-624
2. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S, Pierluigi D.R, Bucciarelli T, Bittolo G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano M.T, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *American Heart Association*, 1998: 732-737.
3. Kıran, T.R. Hipertiroidili ve hipotiroidili ratlarda oksidatif stres parametreleri ve adenozin deaminaz aktivitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2007.
4. Özata, M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. 2003: 1-15.
5. Leslie, J, DeGroot, MD. Graves' Disease and the manifestations of thyrotoxicosis. *The Thyroid and Its Diseases.* [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). 2007
6. Kologlu, S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 1996, 1: 139-158.
7. Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otin M, Barja G, Lopez-Torres M. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26: 73-80.
8. Rybus-Kalinowska B, Zwirska-Korczała K, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with newly diagnosed Graves-Basedow disease and after thiamazole therapy leading to euthyroidism. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118: 420-5.

9. Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1537: 1-13.
10. Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, Vinci DM, Morrow JD. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol*, 2003, 89: 100-7.
11. Bailey DM, Davies B, Young IS, Jackson MJ, Davison GW, Isaacson R, Richardson RS. EPR spectroscopic detection of free radical outflow from an isolated muscle bed in exercising humans. *J Appl Physiol*, 2003, 94: 1714-8.
12. Williams SL, Strobel NA, Lexis LA, Coombes JS. Antioxidant requirements of endurance athletes: implications for health. *Nutr Rev*, 2006, 64: 93-108.
13. Gul M, Demircan B, Taysi S, Oztasan N, Gumustekin K, Siktar E, Polat MF, Akar S, Akcay F, Dane S. Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2006, 143: 239-45.
14. Taysi S, Oztasan N, Efe H, Polat MF, Gumustekin K, Siktar E, Canakci E, Akcay F, Dane S, Gul M. Endurance training attenuates the oxidative stress due to acute exhaustive exercise in rat liver. *Acta Physiol Hung*, 2008, 95: 337-47.
15. Dumont JE, Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, PP R. The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid. *The Thyroid and Its Diseases*. [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). 2005.
16. Ekholm, R. Anatomy and Development. In *Endocrinology*. 1979, 1.
17. Fein H.G, R.S R. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin of Nort America*, 1975, 59(5): 1133-1144.

18. Ganong, W.F. Review of medical Physiology, Appleton Lange. Norwalk, Connecticut./Los Altos, California, 1989,4.
19. Green, W.L. The thyroid gland. In Textbook of Physiology. 1989: 1480-1500.
20. Greenspan F.S, B R. Thyroid gland. In Basic Clinical Endocrinolgy. 1983: 130-186.
21. Ingbar, S.H, Woeber, K.A. The thyroid gland. In Textbook of Endocrinology. 1982: 117-247.
22. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Kapıcıoğlu T, V S. Endocrinology. Dergah Yayınları, Emek Matbaacılık, 1983.
23. Gill, G.N. The Thyroid gland. In best and Taylor, s Physiological Basis of Medical Practic. 1985, 8: 872-880.
24. Altan, N. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık, 2000:6
25. Adam B, Göker Z, Y A. Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. 150-171
26. Kaynaroglu, ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. 1996, 2: 1523-1524.
27. Mariotti, S. Normal phsicology of the hypothalamic-pituitary-troidal system and relation to the neural system and other endocrine gland. The Thyroid and Its Diseases. www.thyroidmanager.org. 2006.
28. White, GH. Recent advances in routine thyroid function testing. 1987, 24: 315-53.
29. Delange, F. Biochemistry and physiology. İzonenko PC Pediatrics Endocrinology 1993, 2: 242-51.
30. Şemin, İ. Tiroid bezi. Tıbbi fizyoloji, 2002: 307-21.
31. Yörükan S, Balkancı C, S F. Tiroidin metabolik hormonları. Tıbbi fizyoloji, 2001: 858 – 68.

32. Aydın, L. Hipotiroidizmli ratlarda tiroksin uygulamasının plazma vazopressin düzeyleri ve sıvı dengesine etkileri. Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
33. Onat, T. İnsan Biyokimyası. Baskı. Palme Yayıncılık. Ankara , 2006: 519.
34. Özgeriş, F.B. Hiper ve hipo tiroidli hastalardaplazma asimetrik dimetil arginin,nitrik oksit seviyeleri ve endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin tayini. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Erzurum: Atatürk ÜniversitesiSağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
35. Melissa AC, Yang-Wook K, KG A. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats : Role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins, J Am Soc Nephrol 2003, 14: 566–574.
36. Alp, H.H. Hiper ve hipotiroidili ratlarda homosistein s-adenozilmetiyonin ve antioksidan düzeyleri Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
37. Madeddu G, Spanu A, Falchi A, S N. Clinical and laboratory assessment of subclinical thyroid disease. 1999, 24(2): 229-42.
38. Yildirim A, Gumus M, Dalga S, Sahin YN, Akcay F. Dehydroepiandrosterone improves hepatic antioxidant systems after renal ischemia-reperfusion injury in rabbits. Ann Clin Lab Sci, 2003, 33: 459-64.
39. Yildirim A, Sahin YN, Suleyman H, Yilmaz A, Yildirim S. The role of prednisolone and epinephrine on gastric tissue and erythrocyte antioxidant status in adrenalectomized rats. J Physiol Pharmacol, 2007, 58: 105-16.
40. Malle E, Furtmuller PG, Sattler W, Obinger C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? Br J Pharmacol, 2007, 152: 838-54.

41. Çavdar C, Sifil A, T Ç. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association, 1997, 3: 92-95.
42. Burçak G, G A. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2004 35 (4): 159-163.
43. Nadir, R. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması. Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
44. Carr AC, McCall MR, B F. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species—reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscl. Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 1716–1723.
45. Kamal AA, Gomaa A, Khafif M, AS H. Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dust. *Environ Res.* 1989, 49: 173–180.
46. Mercan, U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi veterinerlik fakültesi dergisi, 2004, 15: 91-6.
47. Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL, AE D. Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in 93 esponse to a simulated half-marathon run. *Med Sci Sports Exerc.* 1998, 30: 1603-7.
48. Klebanoff, S.J. Myeloperoxidase: occurrence and biological function. *Peroxidases in Chemistry and Biology.* Boca Raton, FL, CRC Press, Inc, 1991, 1: 1-35.
49. Urso ML, PM C. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003, 189: 41-54.
50. Vollaard NB, Shearman JP, CE C. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med*, 2005, 35: 1045-62.

51. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, LA C. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res*, 2005, 19: 276-85.
52. Deaton CM, DJ M. Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Prac*, 2003, 2: 278-91.
53. Arthur, C, Guyton, MD. *Guyton& Hall Tibbi fifyoloji*. 2001, 11: 887.
54. Ayala C, Valdez SR, Morero ML, Soaje M, Carreno NB, Sanchez MS, Bittencourt JC, Jahn GA, Celis ME. Hypo- and hyperthyroidism affect NEI concentration in discrete brain areas of adult male rats. *Peptides*, 2011, 32: 1249-54.
55. Ohkawa H, Ohishi N, K Y. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.*, 1979, 95: 351-358.
56. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, G R. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol.*, 1982, 78: 206-209.
57. Goswami K, Nandakumar DN, BC K. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta*, 2003, 337: 163-168.
58. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S, Pierluigi D.R, Bucciarelli T, Bittolo G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano M.T, Sensi S, Cuccurullo F, A M. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *American Heart Association*, 1998: 732-737.
59. Das, K, Chainy, GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1537: 1-13.
60. Stohs, J S. The role of free radicals in toxicity and disease. Review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1995, 6(3-4): 205-28.
61. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc Nutr Soc*, 1987, 46(1): 13-26.

62. Szmen EY, Onat T, Emerk K, . Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri. İnsan Biyokimyası.Palme Yayıncılık, Ankara, 2002: 666-673.
63. Holley AE, Cheseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. Br Med Bull, 1993: 494-505.
64. Aktaş EO, Koçak A, Aktaş S, Yemişçigil A. Intercostal variation for age estimation are the standards for the right 4th rib applicable for other ribs? Coll Antropol, 2004, 2: 267-72.
65. Dinçer C, Kayserilioğlu A. Egzersizde oluşan lipit peroksidasyonu ve E vitaminin koruyucu etkisi. Spor ve Tıp, 1995, 7: 20-23.
66. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipit peroxidation following distance running. Arch Biochem Biophys, 1990, 282(1): 78-83.
67. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic Exercise and Oxidative Stres: A Review. Can. J.Appl. Physiol, 2004, 29(3): 245-263.
68. Fatouros IG, Jamurtas AZ, Villiotou V, Pouliopoulou S, Fotinakis P, Taxildaris K. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining. Med Sci Sports Exerc, 2004, 36: 2065-72.
69. Somani S.M, Ravi R, L.P R. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat, Pharmacol. Biochem. Behav, 1995, 50: 635-639.
70. Davies K.J, Quintanilha A, Brooks G.A, L P. Free radicals and tissue damage produced by exercise, Biochem. Biophys. Res. Commun, 1982, 107: 1198-1205.
71. Dernbach AR, Sherman WM, Simonsen JC, Flowers KM, DR L. No evidence of oxidant stress during high-intensity rowing training. J Appl Physiol 1993, 74 (5): 2140–5.



72. Clarkson, PM. Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1995, 35 (1-2): 131-41.
73. Tuma, D.J. Role of Malondialdehit-Asetaldehit adducts in liver injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, 32: 303-308.
74. Chehade, J, Kim, J, Pinnas, JL, Mooradian, AD. Malondialdehyde binding of rat cerebral proteins is reduced in experimental Hypothyroidism. *Brain Res*, 1999, 829(1-2): 201-3.
75. Mogulkoç, R, Baltacı, AK, Öztekin, E, Aydın, L, Sivrikaya, A. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with Hyperthyroidism. *Life Sciences*, 2006, 79: 311-315.
76. Metin G, Gümüstas MK, Uslu E, Belce A, A. K. Effect of regular training on plasma thiols, malondialdehyde and carnitine concentrations in young soccer players. *Chin J Physiol*, 2003, 46 (1): 35-39.
77. Mano T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M, Hamada M, Uchimuro K, Hayakawa N, Hayashi R, Nakai A, Ishizuki Y, A. N. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res*, 1997, 29(7): 351-4.
78. Guerra LN, Moiguer S, Karner M, De Molina MC, Sreider CM, JA. B. Antioxidants in the treatment of Graves Disease. *IUBMB Life*, 2001, 51(2): 105-9
79. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukbese MA, Kantarceken B, E. B. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical Hyperthyroidism. *Mediators Inflamm*, 2005, 24(1): 57-9.
80. Kılınç, A, Kılınç, K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Palme Yayıncılık*, Ankara, 2003, 1: 1-68.

81. Cornejo P, Tapia G, Puntarulo S, Galleano M, Videla LA, V. F. Iron-induced changes in nitric oxide and superoxide radical generation in rat liver after lindane or thyroid hormone treatment. *Toxicol Lett*, 2001, 28;119(2): 87-93.
82. Huffman, LJ, Judy, DJ, Rao, KM, Frazer, DG, Goldsmith, W. Lung responses to Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and lipopolysaccharide challenge in rats. *J Toxicol Environ Health A* 2000, 15;61(7): 623-39.
83. Bussemaker E, Popp R, Fisslthaler B, Larson CM, Fleming I, Busse R, RP. B. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res*, 2003, 1;59(1): 181-8.
84. Honda H, Iwata T, Mochizuki T, H. K. A fluctuation in adrenoceptor and muscarinic receptor-mediated blood pressure responses in acute Hyperthyroid rats. *Vascul Pharmacol*, 2003, 40(1): 1-6.
85. Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Moreno JM, Chamorro V, Osuna A, F. V. Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in Hyperthyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(6): 1252-7.
86. McAllister, RM, Albarracin, I, Price, EM, Smith, TK, Turk, JR, Wyatt, KD. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. *J Endocrinol*, 2005, 185(1): 111-9.
87. Stubbins, MJ, Wolf, CR. Additional polymorphisms and cancer. Chapter 21. *IARC Sci Publ* 1999, (148): 271-302.
88. Smith., JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol*, 1994, 56(6): 672-86.
89. Malle, E, Buch, T, Grone, HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int*, 2003, 64(6): 1956-67.

90. Gebaska, A, Olszanecki, R, Korbut, R. Endotoxaemia in rats: role of leukocyte sequestration in rapid pulmonary nitric oxide synthase-2 expression. *Physiol Pharmacol*, 2005, 56(2): 299–311.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: Elvin ALİYEV
Doğum tarihi	: 01.01.1989
Doğum yeri	: Azerbaycan/Astara/ Vaqo
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: Azerbaycan
Adres	: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel	:05064636863
E-mail	: <a href="mailto:elvin.erkarli@atauni.edu.tr">elvin.erkarli@atauni.edu.tr</a> , <a href="mailto:elvinaliyev1989@hotmail.com">elvinaliyev1989@hotmail.com</a>
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Astara Rayon Penser Kend Lisesi ve Lenkeran Araz Kursu (2006)
Lisans	:T.C Kafkas Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2006-2010)
Yüksek lisans	: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2010-2012)
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
Türkçe	: Çok iyi (T.C. Ankara Üniversitesi TÖMER Diploması)
Azerice	: Çok iyi
İngilizce	: İyi
Rusça	: Orta
Diğer (Talış Dili)	: Çok iyi
<b>İLGİ ALANLARI, HOBİLER</b>	
Tıbbi Araştırma Yapmak	
Spor Yapmak	
Seyahat Etmek	

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

### “2011. 4.1/ 7 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 06.10.2011

1/7- Enstitümüz Tıp Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Elvin ALIYEV' in “Hipertiroidili Ratların Akciğer Dokusundaki Biyokimyasal Parametreler Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması” tez konusu görüşüldü;  
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof.Dr.Türkan PASİNLİOĞLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. İsmail CEYLAN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	<u>Katılmadı</u>
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	<u>Katılmadı</u>
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	<u>Katılmadı</u>
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Hakan USLU	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr. Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Raportör	