

13477

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANA BİLİM DALI

PRİMER HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN  
TROMBOSİTLERİNDE 14 C-GLİKOZ MEMBRAN  
TRANSPORTUNUN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Rifat YÜCEL



İstanbul - 1991

## İÇİNDEKİLER:

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
ARAŞTIRMANIN AMACI	26
ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
BULGULAR	35
TARTIŞMA VE SONUÇ	65
ÖZET	77
SUMMARY	79
KAYNAKLAR	80
TEŞEKKÜR	87
ÖZGEÇMİŞ	88

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### HÜCRE MEMBRANINDA GLİKOZ TRANSPORTU:

Bilindiği gibi bir maddenin hücre membranından geçişi iki yolla olur: Basit diffüzyon ve Aracılı transport (Şekil 1 ).

Basit diffüzyonda madde konsantrasyon gradyanının yönünde ve enerji gereksizdir membran, porlar aracılığıyla geçer.

Aracılı transport ise kendi içinde ikiye ayrılır: Kolaylaştırılmış diffüzyon ve Aktif transport. Kolaylaştırılmış diffüzyon, konsantrasyon gradyanı yönünde oluşan, fazla enerji gerektirmeyen aracılı bir transport türüdür. Hücre membranında bulunan taşıyıcı bir protein burada rol oynar. Aktif transportta da taşıyıcı bir protein rol alır. Genellikle hücredeki en önemli pompa sistemi olan  $Na^+-K^+$  pompasına bağlıdır. Enerji gerektirir. Konsantrasyon gradyanının tersi yönünde olur.

Lipid membrandan kendi başlarına serbestçe geçemeyen maddeler taşıyıcı proteinlere bağlanarak membrandan geçebilirler. Kolaylaştırılmış diffüzyon ve Aktif transportun rol aldığı oldukça spesifik transport sistemleri söz konusudur ( Şekil 2 ) ( 16,45 ).

Bu sistemler:

A) Uniport sistem: Bir molekül tek yönlü olarak geçiş gösterir.

B) Ko-transport sistemi:

1- Symport: Solütler birlikte tek yönlü olarak geçiş gösterirler.

İnsanda  $\text{Na}^+$ -Glikoz taşıyıcıları ve  $\text{Na}^+$ -Aminoasit taşıyıcıları bu sistemde taşıyıcı protein olarak rol alırlar.

2- Antiport: İki molekül bu sistemde farklı yönlerde geçiş gösterirler.

İnsanda  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  antiport sistemi buna örnektir ( 52 ).

Kolaylaştırılmış diffüzyon ve Aktif transport birçok ortak özellikler gösterir. Her ikisinde de taşıyıcı proteinler bulunur, iyonlar, şekerler ve aminoasitler için özgüllük gösterirler.

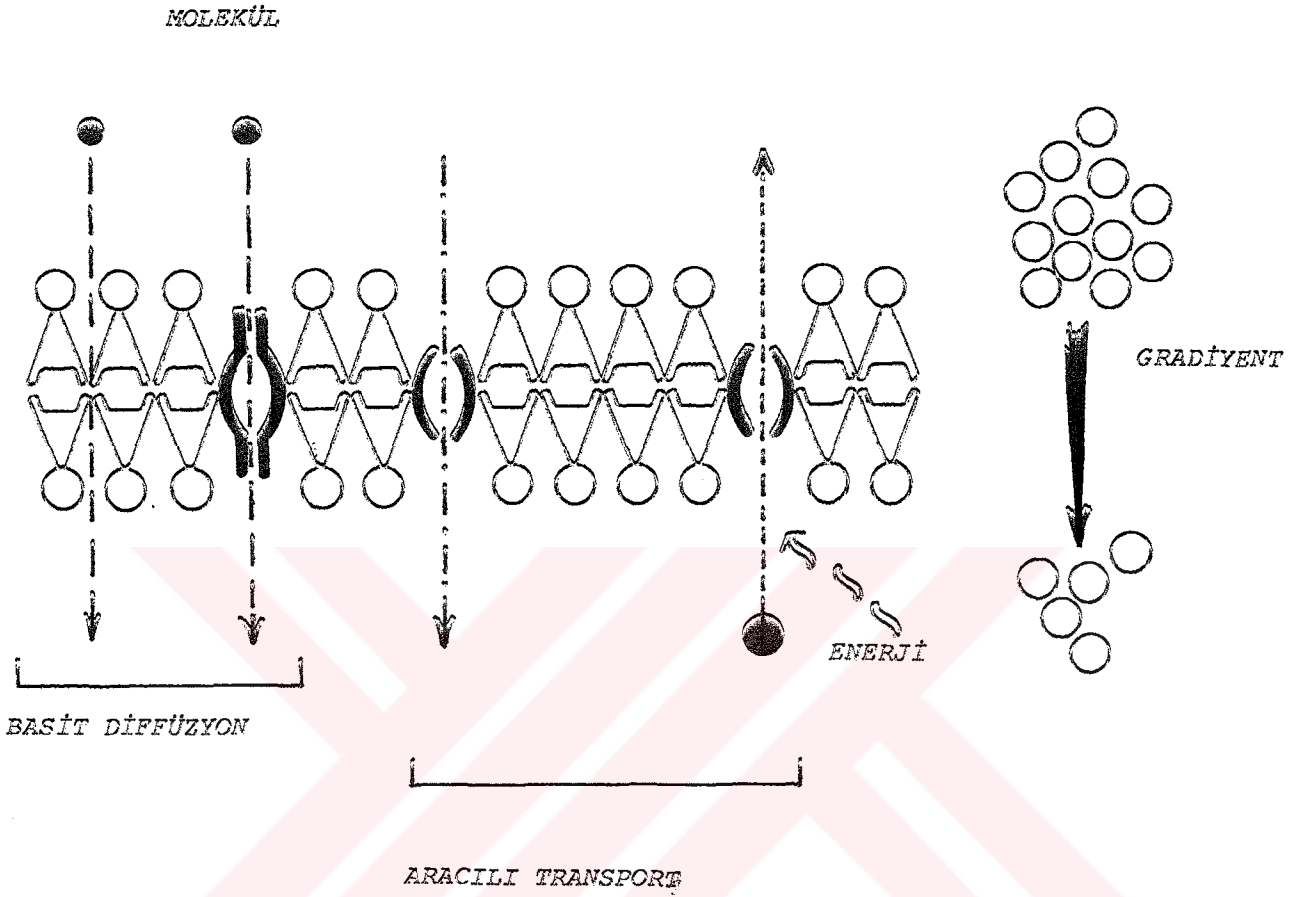
Başlıca ortak noktalar şunlardır.

a) Solüt için özgül bir bağlanma bölgesi vardır.

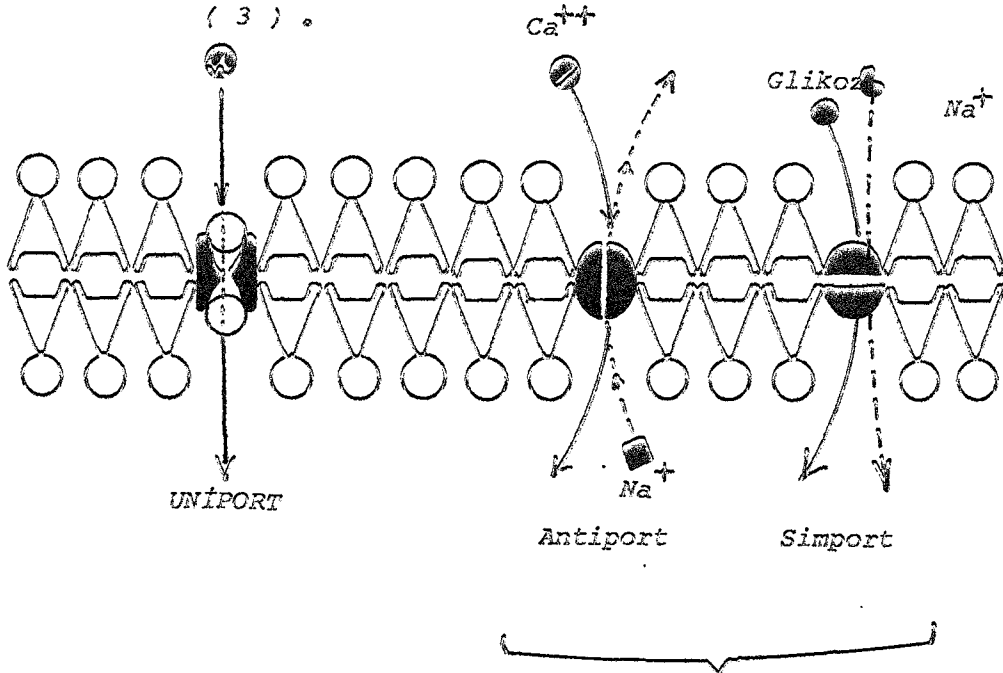
b) Taşıyıcı doygunluk gösterir. Bu nedenle maximum transport hızı vardır. ( $V_{\max}$ ).

c) Solüt için bir bağlama sabiti vardır ( $K_m$ ), ve tüm sistemlerin bir  $K_m$ 'i vardır.

d) Yapısal olarak benzer kompetitif inhibitörler transportu bloke ederler(38).



Şekil 1. Hücre membranında aracılı transport ve basit diffüzyon olayları ( 3 ) .



Şekil 2. Hücre membranında transport sistemleri ( 3 ) .

Aktif transportta enerji, ATP'nin hidrolizi sonucu açığa çıkar. Genelde hücreler, düşük  $\text{Na}^+$  ve yüksek  $\text{K}^+$  içerdiklerinden içeride net bir negatif elektriksel potansiyel oluştururlar. Bu gradiyentleri koruyan pompa  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  tarafından aktive edilen ATPaz'dır. ATPaz bir integral membran proteini olup aktivasyonu için fosfolipidlere gereksinim duyar. Membranın iç kısmında ATPaz'ın  $\text{Na}^+$  ve ATP için katalitik merkezleri vardır.  $\text{K}^+$ 'un bağlanma yeri ise membranın dış yüzünde lokalizedir. Oubain ve Digital ATPaz'a dıştan bağlanmak suretiyle pompayı inhibe ederler. ATPaz'ın bu inhibisyonu ekstraselüler  $\text{K}^+$  tarafından antagonize edilebilir ( 16 ).

#### GLIKOZ TRANSPORTU:

İnsanda glikoz transportunda genellikle taşıyıcı proteinler rol oynar(32). Adiposit ve kas hücrelerinde spesifik transport sistemi insülin tarafından regüle edilir. Vücutta çoğu hücre membranında glikoz ve  $\text{Na}^+$ , glikoz taşıyıcısının farklı bölgelerine bağlanırlar. Daha büyük bir  $\text{Na}^+$  gradiyenti olduğunda daha fazla glikoz hücre içine girer. Eğer ekstraselüler  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu azalırsa glikoz transportu durur. Bu sistemin çalışması  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz pompasına bağımlıdır. Hücre içi  $\text{Na}^+$ 'u düşük düzeyde tutan bu pompa oldukça önemli bir rol oynar. Vücutta başlıca intestinal ve renal hücrelerde bu mekanizma ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Trombositlerde glikoz transportunun aktif transportla olduğu gösterilmiştir. Düşük ekstraselüler glikoz konsantrasyonlarında glikozun hücreye girebilmesi,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPaz inhibitörlerinin glikoz transportunu

engellemesi, taşıyıcı- bağlayıcı proteinin varlığının gösterilmesi, inhibitörlerin varlığı ve transportun kinetik bulgularının açığa çıkması aktif transportu destekler niteliktedir ( 26, 28, 50 ) .

Aktif transportla hücre içine giren Glikoz için  $K_m$ 'in 21.5 mikromol,  $V_{max}$ 'un 9.11 nMol glikoz/ $10^9$  trombosit olduğu gösterilmiştir. Yine bu transport olayında 2-Deoksi Glikoz, KCN, Arsenat ve Oubain'in inhibitör rol oynadığı kanıtlanmıştır ( 49 ) .

#### **TROMBOSİTLERDE GLIKOZ METABOLİZMASI:**

Trombositlerin bütünlüklerini korumaları ve fonksiyonlarını gerçekleştirebilmeleri için enerjiye gereksinimleri vardır. Trombositlerde enerji, dış ortamdaki içeri giren serbest glikoz ile glikojende depolanmış bulunan glikozun yıkımından sağlanmaktadır. Trombositler, bu enerji ile uyarılmamış durumda normal metabolik faaliyetlerini devam ettirip bütünlüklerini korurlar. Uyarılmış durumda da adezyon, agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını aynı enerji kaynağından sağlarlar.

Trombositlerde glikoliz, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon, glikojenez, glikojenoliz, heksos monofosfat yolu ve glikoneogenez gibi karbonhidrat metabolizmasının tüm alt gruplarının varlığı gösterilmiştir. Fakat bu metabolik yolların her basamağı yeterli açıklığa kavuşmamıştır.

Trombositler, ortamdaki aktif transportla aldıkları glikozu hücre içinde derhal Glikoz-6-Fosfat'a çevirirler. G-6-P; glikojenez, heksos monofosfat yolu ve glikolizin ön maddesidir. İnsan trombositleri 0.3-0.4 mikromol/ $10^9$

trombosit G-6-P içermekte ve bu düzey birçok koşulda değişmemektedir. Öte yandan uyarılmış trombositlerde glikojenezin ihmal edilecek kadar az olduğu, alınan glikozun % 0.5-2' sinin hekzos monofosfat yolu, % 0.2'sinden az bir kısmının da sitrik asit döngüsüne ve oksidatif fosforilasyona girdiği gösterilmiştir. O halde, trombosit içine alınan ve derhal G-6-P'a çevrilen glikoz, başlıca Embden Meyerhof yolu ile trombositlerin içinde piruvat ve laktata kadar yıkılmaktadır ( Şekil 3 ) ( 5, 29 ) .

Glikolitik yıkımdaki ara basamak enzimlerinden hekzokinaz, fosfofrüktokinaz ve piruvatkinaz bu yolu kontrol eden ana enzimlerdir. Yapay sistemlerde hekzokinaz aktivitesi, yüksek G-6-P seviyeleri ve ATP/ADP oranları ile kontrol edilmektedir. Fosfofrüktokinaz ise G-6-P, ADP, Mg<sup>++</sup>, cAMP ve anorganik fosfat tarafından aktive; ATP, H<sup>+</sup> ve sitrat tarafından inhibe edilmektedir.

Trombositlerin uyarılması ile glikoliz hızlanır. Glikoz kullanımı ve laktat yapımı 2-8 kat artar. Uyarı ile oluşan fonksiyonel değişiklikler ilk on saniye içinde olduğu halde uyarı sırasında kullanılan enerjiyi yerine koyabilmek için yüksek glikoliz hızı uzun zaman devam eder.

Alınan glikozun çok büyük bir kısmı glikolitik yıkıma uğramasına rağmen glikoliz ile trombosit enerjisinin ancak % 50'si sağlanabilmektedir.

Trombositlerde alınan glikozun çok az bir kısmı sitrik asit döngüsüne girerek oksidatif fosforilasyona hücreye enerji sağlar. Bu yol enerjiden zengin fosfatların % 80'ini temin ettiğinden enerji verimi açısından 20 kat daha verimlidir. Glikozun sitrik asit döngüsü ile bağlantılı yıkımı, piruvat



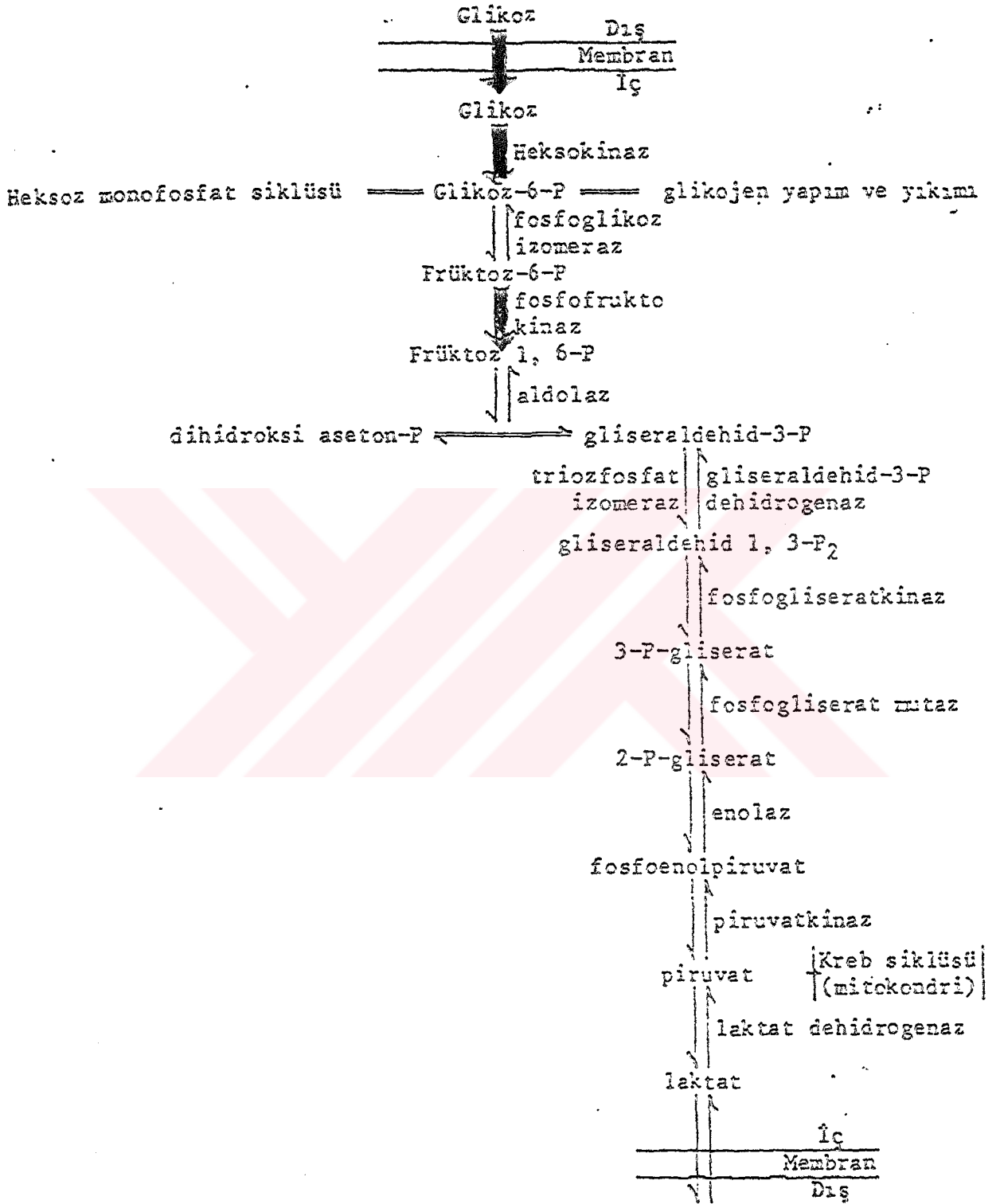
oluşumuna kadar glikoliz ile ortak bir yol kullanmaktadır. Piruvat, bu basamaktan sonra mitokondri içine girerek sitrik asit döngüsüne dahil olmakta ve CO<sub>2</sub> 'e kadar yıkılmaktadır. Bu yıkım yoluna ait bilgiler işaretli glikozun CO<sub>2</sub> 'e dönüşümünün izlenmesi ile elde edilmiştir. Kontrol enzimi izositrik dehidrogenazdır.

Uyarılmış trombositlerde mitokondrial oksidatif fosforilasyon % 50 artar. Bu aktivasyon, uyarıdan daha geç başladığından trombosit işlevleri için gereken enerjiye bir katkısı olmaz. Trombositlerde Glikoliz hızı ve mitokondrial solunum hızı birbirlerini kontrol altında tutarlar.

Uyarılmış trombositlerde artan metabolik olaylardan biri de heksos monofosfat yolu aktivitesidir. Uyarı ile bu yol iki kat hızla çalışır. Bu yol ile NADP'den NADPH oluşur. Kontrol enzimi G-6-P dehidrogenaz ve 6-fosfoglikonat dehidrogenazdır. NADPH, indirgenmiş glutatyon oluşumu için gereklidir ve bu metabolik aktivite, trombositleri oksidan etkilere korumaktadır. Ancak G-6-P dehidrogenaz eksikliğinde trombosit işlevlerinin bozulması, heksos monofosfat yolunun trombosit fonksiyonları açısından önemini tartışılır hale getirmiştir.

Glikojenez, trombosit karbonhidrat metabolizmasının önemli bir bölümüdür. Glikojenezin kontrol enzimi düşük aktiviteli glikojen sentetazdır.

Glikojenolizin kontrol enzimi ise fosforilazdır. Glikoz varlığında fosforilaz aktivitesi sıfırdır. Glikozsuz ortamda inkübe edilen trombositlerde Glikojen yıkımı hızla artmakta ve glikojen değeri başlangıç değerinin % 50'sine inmektedir ( 20 ).



Şekil 5

Trombositlerde Glikoliz Siklüsü

## TİROID BEZİ EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ:

### EMBRİYOLOJİ:

Tiroid bezi, embriyonal yaşamın erken döneminde, konsepsiyondan yaklaşık bir ay sonra belirir. Embriyo yaklaşık 3.5–4 mm uzunluğundayken oral kavite zemininde, buccofarengeal membranın altında ve farengeal poşların ilk çiftinin arasında bir endodermal cepleşme oluşur. Bu bölgenin aşağısında bir epiteiyal tomurcuk, altında uzanan mezensefima içine doğru çıkıntı yapar. Burası tiroglossal kanal adını alır. Bu iniş sırasında başiangiçta kompakt olan tomurcuk, çift loblu hale gelerek düzensiz olarak dizilen epiteiyal kordonlar haline dönüşür. Primordium, trakeal kartilajın hemen üstüne ulaştığında tiroglossal kanal kranial ve distal olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial kısımda bulunan lingual kanalın başiangiç noktası foramen cecum' dur. Bu nokta popülasyonun % 50'sinde vardır. Dorsum ve radix lingua arasında sulcus terminalis' in orta noktasında bulunur.

Tiroglossal kanalın distal parçası piramidal lobu meydana getirir. Sekizinci haftada tiroid kordlarında küçük yuvarlak kaviteeler belirmeye başlar. Bunlardan primer tiroid follikülleri gelişir. Üçüncü gebelik ayının başiangiçında yetişkin koloidi ile dolan bu folliküller hemen daha sonra fonksiyonel hale geçerler ( 17, 22 ).

## ANATOMİ:

Tiroid bezi endokrin organların en büyüklerinden biridir. Yaklaşık 20 g ağırlığındadır. Tiroid ince bir doku bandı olan isthmusla birbirine bağlı iki lobdan oluşur. İsthmus 0.5 cm kalınlığında, 2 cm genişliğinde ve 2 cm yüksekliğinde olup 3. ve 4. trakeal halkalar düzeyinde bulunur. Her bir lob yaklaşık 2–2.5 cm kalınlığında ve genişliğinde, 4 cm uzunluğunda ve koni şeklindedir. Normalde tiroid bezinin sağ lobu sola göre daha fazla damarlanmıştır.

Tiroid, trakeanın ön ve dış yüzleri ile gevşek bağ dokusu aracılığıyla temas halindedir. İsthmusun üst sınırı krikoid kıkırdağın hemen altına denk gelir. Tiroid bezi ve deri altı dokusu arasında ince infrahyoid kaslar uzanır. Bezin dışında carotis kılıfı ve M. Sternocleidomastoideus bulunur. N. Laryngeus recurrens sorda özafagus ve trakea arasındaki olukta, sağda trakea boyunca seyrederek. Birinci trakeal halka düzeyinde N. Laryngeus inferior ayrılır. Bu dal A. Thyroidea Inferior' un dallarıyla birlikte seyrederek (53).

İki çift paratiroid bezi tiroid loblarının arka yüzeyinde bulunmaktadır.

Tiroidin arter kanını iki ana arter çifti sağlar. Bunlar A. Carotis Eksterna' dan ayrılan A. Thyroidea Superior ve A. Subclavia' dan ayrılan A. Thyroidea Inferior' dur. A. Thyroidea Superior; lateral lobların ön, üst ve dış kısımlarını, A. Thyroidea Inferior; arka, alt ve orta kısımlarını damarlandırır. Bez çok iyi damarlanmıştır. Tiroiddeki kan akımı gram başına dakikada 4–6 ml. dir. Bu miktar böbrekte 3 ml. /dk./g. dir. Bezde nadiren beşinci bir arter

daha bulunur. A. Thyroidea ima aort arkından veya Truncus brachiocephalicus'dan ayrılır.

Bezin lenfatik drenajı da vardır. Bunun glandin endokrin aktivitesi ile ilişkili fonksiyonu açık değildir.

Trakea önünde ve tiroid yüzeyinde geniş bir ven ağı vardır. Bu pleksustan V. Thyroidea Superior, Media ve Inferior oluşur. İlk ikisi V. Jugularis Interna, sonuncusu ise V. Innominate' ye boşalır.

Tiroid, servikal ganglionlar ve N. Vagus' tan ulaşan hem adrenerjik hem de kolinerjik sinirlerle innerve olur. Afferent lifler N. Laryngeus aracılığıyla seyrederek aktif bir vazomotor sistemi regüle ederler. Nörojenik uyarının bir fonksiyonu da tiroidin kan akımını düzenlemektir. Vazomotor innervasyona ek olarak follikül duvarının bazal membranında sonlanan bir adrenerjik sinir ağı da mevcuttur. Bu bulgu adrenerjik sistemin tiroid fonksiyonunu hem follikül hücresi üzerine direkt etki ile hem de glandüler kan akımını değiştirerek etkileyebileceğini göstermektedir ( 17, 22, 27 ).

### HİSTOLOJİ:

Işık mikroskopunda zengin bir kapiller ağ ile donatılmış follikül veya asini olarak adlandırılan yapılar gözlenir. Follikülün içi normalde total tiroid kitlesinin en büyük yapıtaşını oluşturan, berrak proteinöz kolloid ile doludur. Folliküllerin çapı değişiklik göstermekle birlikte ortalama 200 mikrometredir. Follikül duvarında tek sıra, sıkıca temas halinde, yaklaşık 15 mikrometre

yüksekliğinde olan küboid hücreler bulunur. Asiner epiteiyumun hücre yüksekliği glandüler uyarının derecesi ile orantılı olarak değişir. Glandüler uyarı olduğu zaman hücreler kolunlar, olmadığında ise yatık hale gelirler. Epiteiyum, bir bazal membran üzerindedir. Follikül hücrelerini etraftaki kapiller ağdan ayırır. 20-40 follikül, bir bağ dokusu septası ile sınırlanmıştır. Böylece oluşan lobüle tek bir arter tarafından kan ulaştırılır.

Elektron mikroskobu ile tiroidin birçok özelliği diğer sekretuar bezlere benzer. Fakat bazı özellikler tiroide özgüdür. Follikül hücresinin apikal yüzünden kolloid içine doğru birçok mikrovilli uzanır. Hücrenin bu yüzeyinde iodyasyon, ekzositoz ve hormon sekresyonunun başlangıç fazı olan kolloid rezorpsiyonu meydana gelir. Follikül hücresinin nükleusunun ayırıcı özelliği yoktur. Sitoplazmada yoğun endoplazmik retikulum vardır. E.R., tiroglobülin prekürsörleri içeren geniş, irregüler tübüllerden oluşmuştur. Tiroglobülinin karbonhidrat componentinin apikalde bulunan golgi aparatusta bu prekürsöre eklendiği sanılmaktadır.

TSH stimülasyonu altında Golgi aparatusta genişleme ve hücrenin apikal yüzünde pseudopod oluşumu gözlenir. Ayrıca hücrenin apikal kısmında folliküler lümeninden alınan birçok kolloid damlacığı oluşur.

Tiroide ayrıca parafolliküler veya C hücresi denilen Kalsitonin salgılayan hücreler de bulunmaktadır ( 17, 22 ) .

### **FIZYOLOJİ:**

Tiroid bezinin salgıladığı esas hormon L-Tiroksindir (T<sub>4</sub>). İkinci tiroid hormonu olan 3-5-3' L-triiodotironin ( T<sub>3</sub>) daha az miktarda salgılanır.

Dolaşımdaki T<sub>3</sub>'ün çoğu, T<sub>4</sub>'ün periferik dokularda deiyodinasyonu sonucu meydana gelir (34) . Tetraiyodotiroasetik asit ve triiyodopropionik asit gibi tiroid hormonlarının doğal yıkım ürünlerinin de hormonal aktivitesi vardır. İnsan tiroid bezi 10 mg iyot içerir. Vücudun iyot havuzu ise 20 mg dir. İyot alımı için güvenilir aralık günde 50–1000 mikrogramdır. Günlük ihtiyacın 1/3' ü tiroid tarafından tutulurken kalanı idrara atılır. Plazma inorganik iyot düzeyi diyetle alıma bağlı olarak 0.1–1 mikrogram/100 ml arasında değişmektedir. İyot, renal glomerüllerde süzülür ve kısmen renal tubulüslerde reabsorbe edilir. İyotun renal klirensi 15–55 ml/dk.dir. Üremide klirens azalır. Gastrik mukoza ve tükürük bezleri iyodu konsantre edebilen ekstratiroidal organlardır.

a) Tiroidal iyot uptake'i:

Böbreğin yanında iyodu kandan alıp önemli miktarlarda süzen tek organ tiroiddir. Oldukça sabit olan renal iyot klirensinin tersine tiroidal klirensin uyum yeteneği vardır. Dakikada klirens yaklaşık 25 ml dir. Fakat iyot eksikliğinde ya da tiroid hiperfonksiyonunda bu miktar dakikada 800 ml' ye kadar yükselir.

İyot, tiroid hücresi bazal membranından elektrokimyasal bir konsantrasyon gradyanına karşı aktif olarak taşınır. Hücre içindeki konsantrasyonu, plazmadakinden 5–300 kez daha fazladır. Transport için gerekli enerji ATP' den temin edilir. Membrana bağlı ATPaz' ın Oubain tarafından inhibisyonu aktif iyot transportunu azaltır. Diğer yanda tiroid hücre membranlarında Na<sup>+</sup>–K<sup>+</sup> ATPaz' dan bağımsız bir Na<sup>+</sup>–I<sup>-</sup> kotransport sistemi de gösterilmiştir. TSH salınımı iyot transportunu birkaç saat sonra

artırır. Birçok monovalan anyonlar, iyot transportunu özgün olarak inhibe ederler. Bunların en güçlüleri perklorat, nitrat ve tiosiyanattır. Bunlar iyot transportunu kompetitif inhibisyon ile azaltırlar. Ek olarak perklorat sadece iyot girişini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda iyot çıkışını da artırır.

Hücreye giren iyot hızla organik iyota metabolize olur. Normal durumda organik iyodinasyon süreci o kadar etkilidir ki bezdeki inorganik iyot konsantrasyonu çok düşüktür.

İkinci bir tiroidal iyot kaynağı da tiroglobülinin hidrolizi sonucu açığa çıkan monoyodotironin ve diiyodotironindir.

b) Organik iyodinasyon, tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı :

Hücre içine TSH etkisi ile alınan iyodür ( $I^-$ ), tiroid folliküli hücresi ribozomları içinde peroksidaz enzimi ile oksitlenir ve elementel iyot oluşur. Bu iyot TSH etkisi ile tiroglobülin molekülüne peptid bağı ile bağlı olan tirozinin 3 no'lu C atomuna bağlanır ve monoyodotironin (MIT) oluşur. Sonra 5 no'lu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyodotironin (DIT) oluşur. İki molekül DIT'in tiroglobüline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini ( $T_4$ ) oluşturur. MIT'in DIT ile birleşmesi triiyodotironini ( $T_3$ ) meydana getirir. Bu olayları coupling enzim yapar (41).  $T_3$ , periferik dokuda  $T_4$ 'ün deiyodinasyonu ile de oluşur. Normal insanın tiroid bezinde MIT % 23, DIT % 33,  $T_4$  % 35,  $T_3$  % 35 oranında bulunmaktadır (9, 18).

İnsan tiroid bezi, günde 80 mikrogram serbest  $T_4$  ve 50 mikrogram serbest  $T_3$  salgılar. Tiroglobülin ve iyotlanmış aminoasit arasındaki peptid bağı, folliküli hücresi lizozomları içindeki proteazlar ile çözünür.  $T_4$ ,  $T_3$ , DIT ve



MIT sitoplazma içine serbest bırakılır. İyotlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan dehalojenaz tarafından iyotlarından ayrılır. Bu iyodür tekrar hormon yapımında kullanılır. Bu enzim, iyotlanmış tirozinlere etki yapmaz ve T<sub>4</sub> ile T<sub>3</sub> dolaşım kanına geçer ( 15 ).

c) Tiroid hormonlarının kanda taşınması:

Sağılanan hormonlar, kan dolaşımında proteinlere bağlanırlar. Plazmada T<sub>4</sub>'ün % 99.97'si ve T<sub>3</sub>'ün % 99.70'i proteinlere bağlıdır. Serbest hormonlar, bağlı olanlar ile dinamik bir denge halindedirler. Radyoimmunoassay yöntemi ile plazma T<sub>3</sub> düzeyi 80–200 ng/dl, T<sub>4</sub> düzeyi 4.5–12 mcg/dl, serbest T<sub>4</sub> düzeyi de 0.68–1.8 ng/dl dir.

Plazmada proteinlere bağlı iyodür ( PBI ), normalde 3.5–8 mcg/dl arasındadır. Plazmada T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'ü bağlayan üç çeşit protein bulunmaktadır ( 9 ).

– Tiroksin bağlayıcı globülin ( TBG ): Kanda dolaşan T<sub>4</sub> 'ün % 60'ını bağlar. Molekül ağırlığı 56.000'dir. Tam doyuruluşu halinde 100 ml kanda 20 mcg T<sub>4</sub> bağlar. T<sub>3</sub>'ün TBG'le bağlanma gücü T<sub>4</sub> 'den daha zayıftır. Böylece T<sub>3</sub> dokulara T<sub>4</sub> 'den daha önce erişir ve daha hızlı etki gösterir. TBG, T<sub>4</sub> etkisini düzenleyici rol oynamaktadır.

– Tiroksin bağlayıcı pre-Albümin ( TBPA ): Kanda dolaşan T<sub>4</sub> 'ün % 30'unu bağlar. Tam doyuruluşu halinde 100 ml kanda 200 mcg T<sub>4</sub> bağlama gücüne sahiptir.

– Tiroksin bağlayıcı Albümin ( TBA ): Kanda dolaşan T<sub>4</sub>'ün % 10'unu bağlar.

### **TSH'NİN TİROİD BEZİNE ETKİSİ:**

TSH verilmemesinden sonra birkaç saat içinde tiroid bezinin iyodür tutması artar, MIT, DIT ve T<sub>4</sub> yapımı artar, kolloidin pinositozu çoğalır, daha fazla T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> salgılanır. Daha sonra kan akımı artar.

TSH'nin ilk etkisinin tiroid follikül hücre zarında adenilat siklaz enzimini aktive etmek olduğu bilinmektedir. Artan hücre içi siklik AMP, kolloidin pinositozunda hızla artma ve hekzos monofosfat yolu ile bezin glikoz oksidasyonunda bir artış oluşturur.

Hipotalamusta sentezlenen Tiroid Releasing Hormone (TRH), ön hipofizden TSH salınımını uyarır. Her üç hormon arasında feed-back kontrolü bulunmaktadır (9).

### **TİROİD HORMONLARININ METABOLİK SÜREÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ:**

Tiroid hormonları, vücutta birçok metabolik süreçler üzerine çeşitli enzimlerin aktivite ve konsantrasyonlarını değiştirerek; substrat, vitamin veya minerallerin metabolizmasını etkileyerek; diğer tüm hormonların sekresyon ve yıkımlarını düzenleyerek etki gösterirler. Vücutta tüm doku ve organlar, tiroid hormonu eksikliğinden veya fazlalığından etkilenirler.

T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün intraseküler bağlanma yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisiyle mitokondrielerin hem sayısı hem de cristaları artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi ile pek çok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır.

Tiroid hormonları kalorijenezi uyarırlar. İnvitro olarak izole dokularda bu durum, artmış  $O_2$  kullanımını ile kendini yansıtır ( 35 ) . Bu yanıt birkaç saat veya birkaç gün süren bir latent periyoddan sonra ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar hipotiroidi durumundan eutiroidi durumuna geçince  $O_2$  kullanımının yarı yarıya arttığını, yine hipertiroidide de  $O_2$  kullanımının normale göre % 80 artmış olduğunu göstermiştir ( 36, 43, 44 ) . Bu kalorijenik etki dalak, testis ve erişkinde beyin üzerinde gözlenmemektedir ( 31).

Tiroid hormonları, plazma membran enzimlerinden olan  $Na^+-K^+$  ATPaz'ı uyarırlar. Bu aktivasyon artışının  $O_2$  kullanımındaki artışı açıkladığı öne sürülmüştür ( 23 ) . Oubain ile  $Na^+-K^+$  ATPaz inhibe edildiğinde, fare karaciğer preparatlarında,  $T_4$  ve  $T_3$  ile uyarılan  $O_2$  kullanımının inhibe olduğu gösterilmiştir ( 19 ) . Yine aynı araştırmacılar nükleer aktivasyon, hepatik mitokondrial  $\alpha$ -gliserofosfat dehidrogenaz aktivitesi ve plazma membran  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivitesi arasında paralellik bulmuşlardır.  $O_2$  kullanımının birçok memeli dokusunda yaklaşık % 40 oranında sodyumun membran transportuna bağımlı olduğu sanılmaktadır ( 24 ) .

Hormon etkisiyle  $Na^+-K^+$  ATPaz aktivasyonu  $O_2$  kullanımındaki artışı açıklayabilir. Ancak yine de tiroid hormonlarının kalorijenik etkisinde  $Na^+-K^+$  ATPaz'ın rolü açık bir soru olarak kalmaktadır.

Tiroid hormonları, RNA ve protein sentezini uyarırlar ( 39 ) . Protein sentezinin artması ilk dönemde transiyon sisteminin uyarılması sonucu ribozomlar tarafından protein oluşumunun artmasından, günler sonra oluşan

ikinci dönemde ise yeni genler tarafından RNA sentezinin artması yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır. Tiroid hormon etkisiyle protein yapılı reseptörlerin sayısı da artar. Hipertiroidideki sempatik tonus artışı tiroid hormonlarının katekolamin reseptörlerinin yapımını artırmasıyla açıklanabilir. Bu durumda plazma katekolamin düzeyinin düşük olması da bunun bir göstergesidir. Tiroid hormonlarının protein sentezi üzerine olan etkileri bifaziktir. Tiroidektomize sıçanlarda normal doz T<sub>4</sub> protein sentezini artırıp nitrojen atılımını azaltırken daha yüksek dozlarda etki tersine döner; protein sentezi azalır, plazma, karaciğer ve kaslarda serbest aminoasit konsantrasyonu artar.

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizması üzerine olan birçok etkilerini insülin ve katekolamin gibi diğer hormonları etkileyerek gösterirler (30) . Tiroid hormonları, epinefrinin glikojenolitik ve hiperglisemik etkilerinin düzeyini düzenler. İnsülinin glikojen sentezi ve glikoz kullanımını üzerine olan etkisini potansiyalize eder . Bu etkilerden bazıları doza bağlıdır. Dolayısıyla karbonhidrat metabolizması üzerine olan bu etki de bifaziktir. Örneğin sıçanlarda düşük doz T<sub>4</sub>, insülin varlığında glikojen sentezini artırırken yüksek doz verildiğinde hepatik glikojenoliz artarak glikojenin azalmasına neden olur. Tiroid hormonları, glikoz ve galaktozun intestinal absorpsiyonunu da artırır. Kaslarda ve yağ dokusunda glikozun uptake hızını artırır. Ve bu yönüyle insülinin etkisini potansiyalize ederler. Bir çalışmada tavuk embriyosu miyokardında <sup>3</sup>H ile işaretli 2-Deoksi glikoz uptake'inin T<sub>3</sub> uygulanmasından sonra artmış olduğu gösterilmiştir. Bu uptake artışının lik

altı saat içinde protein sentez inhibitörleri tarafından inhibe edilmediği de gösterilmiştir ( 43 ) .

Tiroid hormonları yağ dokusunda lipolizi uyarırlar. Bunu hem adenilat siklaz-cAMP yoluyla direkt olarak hem de dokuların katekolamin, GH, glikokortikoidler ve glukagon gibi lipolitik ajanlara duyarlılıklarını artırarak gerçekleştirirler. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu da artırırılar. Bu artış tiroid hormonlarının kalorienik etkisinin bir kısmını açıklayabilir. Tiroid hormon etkisiyle trigliseridlerin hepatic sentezi artar. Trigliseridlerin plazmadan geri alınımında da artış gözlenir. Tiroid hormonları, kolestrolün plazma düzeyini de düşürürler ( 33 ) . Kolestrol ve fosfolipidlere bağlı olan LDL dönüşümünü artırırılar. Bu etkileri LDL reseptör sentezinin ve LDL yıkımının uyarılmasından kaynaklanabilir ( 30 ) .

Tiroid hormonları, vitamin ve koenzimlere olan gereksinimi artırırılar. Örneğin hipertiroidide suda eriyen vitaminlerden Tiamin, Riboflavin, Vitamin B<sub>12</sub> ve Vitamin C'ye olan gereksinim artmış, bu vitaminlerin doku düzeyi de azalmıştır. Yağda eriyen vitaminlerin metabolizması da tiroid hormonlarından etkilenir. Hipotiroidide serum karoten konsantrasyonu artarken, hipertiroidide Vitamin A, Vitamin D ve Vitamin E düzeyleri azalmış, bu vitaminlere gereksinim artmıştır.

Tiroid hormonları, minerallerden özellikle demirin dönüşümünü hızlandırır.

Tiroid hormonlarının eksikliği hematolojik değişikliklere de yol açar. Kemik iliği genellikle hiposelliüler olup anemi gözlenir. Bu tabloya Folik asit

veya Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği sonucu oluşan pernisiyöz anemi de ekienebilir. Trombosit ve lökosit sayısı normaldir( 39 ). Hormon eksikliğinde pıhtılaşma faktörlerinden F XIII ve F IX konsantrasyonlarında azalma ve kapiller frajilite artışı saptanmıştır ( 8, 13, 14, 21, 42 ).

### **FİBRİNOLİTİK SİSTEM:**

Fibrinolizis, oluşan fibrinin plazmin enzimi tarafından proteolitik sindirimidir. Hemostatik süreç sona erdiğinde oluşan fibrinin ortadan kaldırılmasında, yara iyileşmesinde ve tromboze damarların rekanalizasyonunda fibrinolizisin önemi büyüktür. Bu terim ilk defa 1893 yılında bekietlien kan pıhtısının kendiliğinden eridiğini gören DASTRE tarafından kullanılmıştır ( 12 ).

Fibrinolizis olayının başlaması için kanda inaktif dolaşan plazminojenin plazmine dönüşerek aktif hale geçmesi gerekmektedir. Fizyolojik ve patolojik koşullarda bu olayı egzersiz, epinefrin, histamin, elektrik şoku, bakteriyel pirojenler, iskemi, hipoksi veya intravenöz verilen nikotinic asit başlatabilir, bununla birlikte doku yıkımı ile açığa çıkan lizozomal uyarıcılar da sistemin aktivasyonunda rol oynayabilir ( 1, 2, 6 ). Sağlıklı bir kişide dinlenme durumunda düşük düzeyde olan fibrinolitik aktivite, gün boyunca vazodilatasyon ve vazokonstriksiyona neden olan uyarıcıların damar çeperinden fibrinolitik sistem aktivatörlerinin salınımına neden olmasıyla farklılıklar gösterir ( 1 ).

Şekli 4'de fibrinolitik sistemin genel bir şeması görülmektedir.

### FİBRİNOLİTİK SİSTEMİN KOMPONENTLERİ:

a) PLAZMİNOJEN: 81.000 molekül ağırlığında tek zincirli bir polipeptiddir. Plazma yoğunluğu 10–20 mg/dl arasında seyrederek. Karaciğerde sentez edilip kemik iliğinde eozinofillerde depo edildiği sanılmaktadır ( 7 ) . Plazminojen, fibrinogen ile kompleks yapar ve fibrin oluşunca bol miktarda fibrinogen olaya girer. Fibrin oluşup plazminojen aktive olunca plazmin oluşur. Oluşan plazmin iki şekildedir: Kanda serbest plazmin ve fibrine bağlı plazmin. Serbest plazmin hızla antiplazminler tarafından yıkıma uğratılır. Fibrine bağlı plazmin ise bunların etkisinden korunur. Fibrine bağlı plazmin böylelikle fizyolojik işlevini görüp fibrini eritir. Eğer serbest plazmin yoğunluğu, kandaki antiplazminlerin yoğunluğundan fazla ise serbest plazmin de olaya katılır ve patolojik fibrinolizis meydana gelir.

b) PLAZMİN: Birçok özellikleri tripsine benzer. Fibrinogen ve fibrine ek olarak özellikle plazma koagülasyon faktörleri V ve VIII'i daha az olmak üzere de F II, F VII ve F X'u, ACTH, glukagon, GH, sentetik aminoasit esterleri ve kompleman faktörlerini de proteolitik yıkıma uğratır.

c) FİBRİNOLİTİK SİSTEM AKTİVATÖRLERİ: Plazminojeni plazmine direkt yoldan çeviren aktivatörler doku plazminojen aktivatörü ( t-PA ), ürokinaz, tripsin, kloroform gibi maddelerdir. İndirekt yoldan etkili olanlar ise proaktivatör denilen bir madde ile birleşerek aktivatör oluştururlar. Bunlar streptokinaz gibi bakteri ve aspergilliin O gibi mantar ürünleridir.

Plazminojen aktivatörleri iki grupta incelenebilir:

i- Endojen aktivatörler:

- Doku plazminojen aktivatörü ( t-PA )
- Ürokinaz (UK )
- İntrensek mekanizma ile fibrinolizis aktivasyonu
- Sağırlardaki aktivatörler

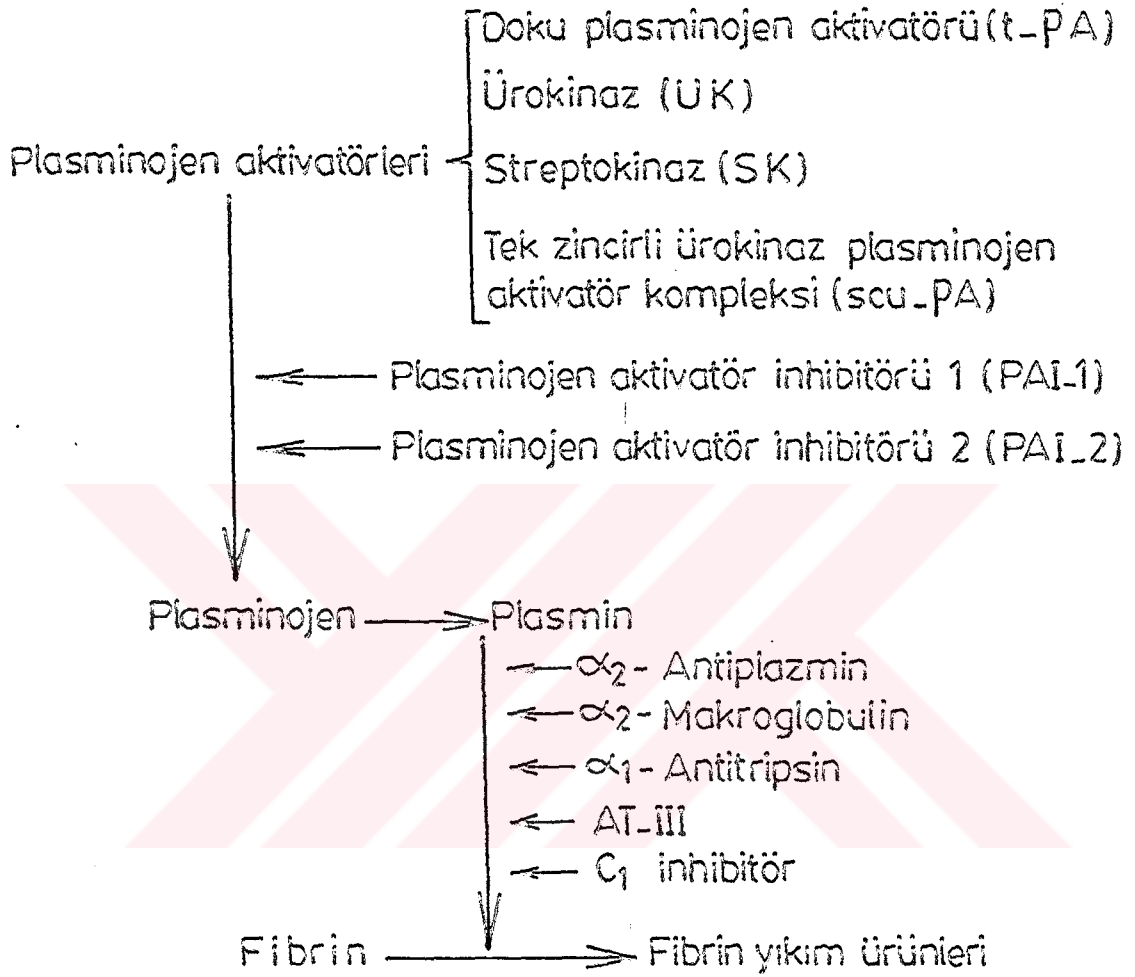
ii- Eksojen aktivatörler:

- Antiplazminler :  $\alpha_2$  antiplazmin,  $\alpha_1$  globülin,  $\alpha_1$  antitripsin,  $\alpha_2$  makroglobülin, antitrombinIII-heparin kompleksi, C<sub>1</sub> inhibitör.
- Antiaktivatörler: Plazminojen aktivatör inhibitörleri(PAI-1 ve PAI-2).

### FİBRİNOJEN VE FİBRİN YIKIMI:

Fibrinojen, moleküli ağırlığı 340.000 dalton olan, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 300 mg/dl dir. Üç gift polipeptid zincirinden oluşmuştur. Bunlar A $\alpha$ , B $\beta$  ve  $\gamma$  zincirleridir. Fizyolojik koşullarda plazminin fibrinojen üzerine etkisi sonucu A $\alpha$  zincirlerinin karboksi terminal kısmından 45.000 daltonluk, B $\beta$  zincirlerinin amino terminal ucundan 6.000 daltonluk bir kısım ayrılarak parçalanır. Önce geçici fragman X oluşur. Bu Y ve D fragmanlarına ayrılır. Son safhada Y fragmanı kendi içinde eşit olmayan parçalara bölünür. Böylece ikinci bir D fragmanı ve ayrıca bir E fragmanı türemiş olur. Meydana gelen tüm fibrin yıkım ürünleri ise idrarla vücuttan atılmaktadır ( 1 ) .





Şekil 4- Fibrinolitik Sistem(10).

## PLAZMA LİPİDLERİ VE LİPOPROTEİN FRAKSİYONLARI:

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Kolesterolün kandaki normal değeri 150–250 mg %, Total lipidin kan değeri de 500–800 mg % dir. Bunlar tek başlarına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınma olanağı bulunmayan maddelerdir. Plazmada özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş lipoproteinler halinde bulunur ve taşınırlar. Apoproteinler, lipofilik lipid molekülünü dışarıdan çepeçevre sarmak suretiyle onların yüzeyinde hidrofilik bir tabaka oluştururlar. Lipoprotein molekülünde lipid ve apoprotein kısımları stabil bir kompleks yaparlar.

Başlıca apoproteinler: A-I, A-II, B, C-I, C-II, C-III, D ve E diye adlandırılır. Apoproteinlerin bazıları lipoproteinlerde yapısal rol oynarken bazıları lipoproteinlerin yıkımı ile ilgili enzimleri aktive ederler. Bazı apoproteinler ise lipoproteinlerin o apoproteinlere özgü membran reseptörleri tarafından tanınmasını sağlarlar.

Lipoprotein tipleri: Plazmada elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri ve kolesterol, trigliserid, fosfolipid oranları farklı olan başlıca dört tip lipoprotein bulunmaktadır:

a) Şilomikronlar: Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan ve en büyük moleküllü lipoproteindir. % 90'ını trigliseridler, % 5'ini kolesterol oluşturur. Lipoprotein lipazlar tarafından yıkılırlar.

b) Çok düşük dansiteli lipoproteinler ( VLDL ): Pre-Beta lipoproteinler de denir. Küçük molekül ağırlıklıdır. % 60 oranında endojen trigliserid ve % 10 oranında kolestrol içerir. Kandaki normal değeri 20-40 mg % dir.

c) Düşük dansiteli lipoproteinler ( LDL ): Beta lipoproteinler de denir. % 50 kadar kolestrol, % 5'den az trigliserid içerir. Piazmadaki kolestrolün % 60-75'i bu fraksiyon içindedir. Kandaki normal değeri 66-178 mg % dir.

d) Yüksek dansiteli lipoproteinler ( HDL ): Alfa lipoproteinler de denir. En ufak moleküllü olan ve en yüksek oranda protein içeren lipoproteinlerdir. % 30 fosfolipid, yaklaşık % 20 kolestrol ve % 5'den az trigliserid içerirler. Piazmadaki kolestrolün yaklaşık % 20-25'ini taşırlar. HDL'ler piazmadan trigliserid ve kolestrolün temizlenmesinde önemli rol oynarlar. Üç türü vardır: HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub>. HDL<sub>1</sub>, kolestroiden zengin diyet alan insanlarda belirir ve ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Oysa HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> antiaterojenik etki gösterirler. HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> düzeyi yüksek olanlarda ateroskleroz insidansının düşük olduğu, bunların düzeyinin düşük olduğu kimselerde ise ateroskleroz insidansının ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Kandaki normal değeri 40-60 mg % dir ( 25 ) .

## ARAŞTIRMANIN AMACI

Önceki yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda Aterosklerozda trombosit 14 C-glikoz membran transportunda defekt saptanmıştır. Yine Primer Hipotiroidide de ateroskleroza eğilimin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle enerji metabolizmasında önemli bir rolü olan tiroid hormonlarının eksikliğinin trombosit 14 C-glikoz membran transportunu etkileyip etkilemeyeceğini araştırmayı amaçladık. Primer Hipotiroidili olgularda trombosit 14 C-glikoz membran transportunun yanısıra bazı fibrinolitik sistem parametrelerini ve kan lipid profilini de inceledik. Sonuçta primer hipotiroidili olgularda trombosit 14 C-glikoz membran bulgularının tiroid hormonları, fibrinolitik parametreler ve kan lipid değerleri ile korelasyonunu araştırmayı planladık.

## ARAÇ GEREÇ VE YÖNTEMLER

### A) Olguların Seçimi

Olgular, 19-56 yaşları arasında olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalına başvuran primer hipotiroidi ve eutiroidi , o anda başka bir ilaç kullanmayan kişilerden seçildi.

Olgular, iki gruba ayrıldı.

i-Primer Hipotiroidi

ii-Normotiroidi veya Eutiroidi

### B) Araç ve gereçler

1- Kullanılan araçlar:

- Hettich Universal II ve Janetzki T32 C santrifüjü
- Grant çalkalayıcı su banyosu
- HAWP 02500 filtreleri ( Millipore Corporation )

- Olympia faz kontrast mikroskobu
- Nükleer Chicago Mark II sıvı sintilasyon cihazı
- T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve TSH kitleri (Diag. Products Corp. )
- Etüv ( Heraeus )
- Ph metre ( Schott Gerate, CG 809 )
- Otomatik pipet ( Oxford )
- Kronometre ( Serkisof )
- Plastik baget ve plastik tüpler
- Spektrofotometre ( Shimadzu Double-Beam UV-150-02)
- Spektrofotometre ( Shimadzu UV 120-01 )
- D-U-14 C-Glikoz ( Radio Chemical Centre, Amersham)

## 2- Kullanılan maddeler

- D-14 C Glikoz ( sp. akt.: 50 mCi/mMol )
- 10<sup>-2</sup> Molar glikoz çözeltisi
- Tris NaCl buffer ( 0.03 M tris hidroksi metil aminometan , 0.12 M

NaCl pH: 7.4 )

3.634 g Tris

7.014 g NaCl

pH:7.4'e 1N HCl ile ayarlandı. 1 lt.ye tamamlandı.

Bu solüsyon, sulandırma amacıyla kullanıldı.

- Tris NaCl EDTA: Tris NaCl hazırlandı. 1.116 g EDTA 1 lt.ye tamamlandı.

Tris NaCl EDTA hücre yıkama ve homojenizasyonunda kullanıldı.

– EDTA ve Sitrata: Kan alımında kullanıldı.

–  $10^{-3}$  M  $^{14}\text{C}$  –Glikoz: Radyoaktif solüsyon

0.1 cc  $10^{-2}$  M Glikoz

0.1 cc  $10^{-2}$  M  $^{14}\text{C}$ –Glikoz

0.8 cc Tris NaCl

– % 1  $\text{NH}_4$  Oksalat: Trombosit sayımında sulandırıcı olarak kullanıldı.

– PPO–POPOP çözeltilisi: Beta sayıcıda radyoaktivite sayımı için

kullanıldı.

Litrede: 6 g PPO ( 2–5 difenil oksazol )

75 mg POPOP ( 1–4 bis 2–4 dimetil 1–5 fenil oksazolil benzen )

### C) YÖNTEMLER:

#### I) TROMBOSİT $^{14}\text{C}$ –GLİKOZ MEMBRAN TRANSPORTU:

Çalışma, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Hemostaz Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Olgular 21'i Primer Hipotiroidi, 10'u Normotiroidi olmak üzere iki grup halinde gruplandırıldı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda hormon analizleri yapılmış kişilerden aç karnına venöz kan alındı. Transport çalışması için 1/9 oranında EDTA (0.077 M, pH: 7.4, Etiendiamintetraasetat )ile pıhtılaşması engellenmiş kan 20 cc kadar alındı. Kan örneği 20 dakika bekletildi. 5 dakika 1500 devirde santrifüj edilerek trombositten zengin plazma ayrıldı. Trombositten zengin plazma, plastik tüpler içinde 6000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek trombositler çöktürüldü. Trombositten fakir plazma atılarak trombosit çökeleği

plastik bagetle Tris NaCl EDTA kullanılarak süspanse edilip yıkandı. Trombositten zengin plazma hacmi kadar Tris NaCl eklenip 15 dakika 6000 devirde santrifüj edildi. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarılandı. Yıkamadan sonra trombositlerin üzerine 2 ml Tris NaCl eklendi. % 1 NH<sub>4</sub> oksalat ile faz kontrast mikroskopta trombosit sayımları yapıldı. Trombosit süspansiyonu Tris NaCl ile sulandırılarak trombosit sayısı 200.000/mm<sup>3</sup> olacak şekilde standardize edildi. Bu arada Grant çalkalayıcı su banyosu hazırlandı. Millipore filtre kağıdı Tris NaCl ile ısıtıldı. Vakuma bağlı filtreye kağıt yerleştirildi. Filtre kağıdının üzerine Tris NaCl konulup süzüldü. +37 °C'lik sıcak su banyosuna ek olarak +4 °C'lik buz banyosu oluşturuldu. Tüpteki trombosit solüsyonundan +37 °C ve +4 °C'deki iki tübe 1'er cc konuldu. 15 dakika inkübasyondan sonra her iki tübe 10 mikrolitre <sup>14</sup>C-Glukoz ( 10<sup>-3</sup> Molar ) eklendi. Çeşitli zaman aralıklarında tüplerden 200 mikrolitre örnek alınıp millipor filtre kağıdında süzüldü. Filtreler cam tüplere konulup +37 °C'de 24 saat bekletildi. Sonra 5 ml PPO-POPOP çözeltisi eklenerek Beta sayıcıda filtrelerdeki radyoaktivitenin ölçümü yapıldı (47, 51) .

## ii) EUGLOBÜLİN ERİME ZAMANI( EEZ ):

COPLEY yöntemi ile ölçüldü ( 11 ) . 1/9 oranında % 3.8'lik sitratla alınan kan 3500 devirde 10 dakika çevrilip plazması ayrılır. 0.5 ml plazma üzerine 9.5 ml seyreltik asetik asit ( 16/10.000 ) konulup pH'nın 5.2'ye gelmesi sağlanır. 2500 devirde 10 dakika çevrilip süpernatant atılır, tüp başaşağıya 1-2 dakika bırakılır. Tüpün kenarları kurutulduktan sonra



euglobülin çökeltisi bagetle ezilir. 0.25 ml EEZ tamponu ilave edilir. Arkasından 0.25 ml M/40  $\text{CaCl}_2$  konup  $+37^\circ\text{C}$ 'lik su banyosuna bırakılır. Pıhtının oluştuğu andaki zaman başlangıç olarak alınır. Pıhtının erimesi her 15 dakikada bir kontrol edilerek gözlenir. Pıhtının eridiği zaman ile başlangıç zamanı arasındaki fark euglobülin erime zamanını verir. Normali 90–120 dakikadır.

Bu yöntem, sitratlı plazmadan hafif asidik ortamda euglobülin fraksiyonun çöktürülüp, fibrinolitik sistem inhibitörlerinin süpernatana uzaklaştırılması ve çökeltide kalan fibrinolitik sistem aktivatörlerinin pıhtıyı eritmesi ilkesine dayanır. Euglobülin fraksiyonunda plazma proteinleri, plazmin, fibrinojen ve plazminojen bulunur. Fakat antiplazminler bulunmaz. Çökelti halindeki euglobülin fraksiyonu içinde plazmadaki fibrinojenin yarısı bulunur. Erime, bu fraksiyonda bulunan aktivatörlerin plazminojeni aktif duruma getirmesi sonucu olur. Erime zamanı, bu fraksiyonda bulunan aktivatör aktivitesini, aktif plazmin düzeyini gösterir.

EEZ Tamponu: Asit borik ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) 11.25 g

Boraks 4 g

NaCl 2.2 g

Destile su ile 1000 ml 'ye tamamlanır.

### III) FİBRİN PLAK TESTİ:

ASTRUP tarafından geliştirilen ve standart miktar Fibrinojen üzerine trombin ekienerek, standart pıhtı oluşturuimasına dayanan yöntemle fibrin plakta erime alanı ölçüldü ( 4 ) .

Fibrin plakların hazırlanması: 1g liofilize edilmiş fibrinojen, 50 ml serum fizyolojikte köpük oluşturmamaya dikkat edilerek çözündürüldü. Bu çözelitiden 1'er ml alınarak tüpiere konuldu, tüpier  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı.Kullanılacağı zaman tüpierden biri alındı. +  $37^{\circ}\text{C}$ 'de eritilerek üzerine 9 ml Barbiton tamponu konuldu, karıştırıldı. Bu çözelitiden başka bir tübe 9 ml alındı. 200 mikrolitre 20 U/ml trombin ve 200 mikrolitre M/40  $\text{CaCl}_2$  çözelitisi ilave edilir edilmez petri kutusuna döküldü. Homojen yayma için hafifçe sallandı. 20-30 dakika beklendi. Plakiara örnekler otomatik pipetier ile konuldu. 0.03 ml euglobülin fraksiyonu plakiara uygulandı. + $37^{\circ}\text{C}$ 'lik etüvde bir gece inkübasyondan sonra oluşan zonların çapı ölçüldü. Alan hesabı yapıldı. Normal çap 8-10 mm, erime alanı 50-80  $\text{mm}^2$  'dir. Eriyen kısmın geniş olması euglobülin içindeki aktivatör seviyesine veya meydana gelen plazmine bağlıdır. Fibrinolitik aktivitedeki artışı gösterir.

Barbiton Tamponu: 10.3 g barbiton 500 ml distile suda çözündürüldü. Bundan 331 ml alınarak 169 ml 0.1 M HCl ve 160 ml distile su eklendi.  $\text{pH}=7.8$ 'e ayarlandı.

#### IV) FİBRİNOJEN TAYİNİ:

Fibrinojen tayini RATNOFF ve MENZIE yöntemi ile yapıldı ( 37 ) . Yöntem, plazmaya trombin ilavesiyle oluşturulan pıhtının içindeki proteinin alkali ortamda Folin reaktifi ile muamelesi sonucu meydana gelen rengin şiddetinin spektrofotometrede ölçülmesi esasına dayanır. Bir behere 40 ml serum fizyolojik, 1 ml plazma, 1 ml M/40 CaCl<sub>2</sub> ve 0.35 ml trombin konularak 30 dakika pıhtı oluşması için oda sıcaklığında beklendi. Süzüldü. Süzgeç kağıdında kalan zar şeklindeki pıhtı alındı. Kurutuldu. Kuru pıhtı bir tüp içerisine konuldu. Üzerine 1 ml % 10 NaOH ilave edilerek 30 dakika su banyosunda kaynatıldı. Bu arada blank ve standart hazırlandı ( Standart 10 ml distile su, 2 ml standart tirozin, 2 ml % 10 NaOH ). Bu karışım 10 dakika kaynatıldı. Örnek kaynamadan çıkarıldıktan sonra 3 ml % 20 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kondu. Hazırlanan örnek ve standart 50 ml'lik balon jöjelere aktarılıp üzerlerine 1.5 ml folin reaktif ilave edildi. Çalkalanıp distile su ile 50 ml'ye tamamlandı. Spektrofotometrede 520 dağa boyunda okundu. Blank olarak distile su kullanıldı.

Kanda fibrinojen düzeyinin azalması; ya total fibrinolitik aktivitenin artması ya da sarf oması anlamına geimektedir.

#### Kullanılan Çözeçiler:

- Serum fizyolojik
- M/40 CaCl<sub>2</sub>
- NaOH ( %10 )
- Folin reaktifi

Na-tungstat 100 g

Na-molibdat 25 g

Distile su 600 ml

H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (%85) 50 ml

- Trombin

- Standart tirozin ( 200 ml tirozin, 1000 ml N/10 HCl'de eritildi).

#### V) FİBRİN POLİMERİZASYON KURBU:

Bu testte fibrinojene katılan trombin ile önce fibrin monomer, ardından da fibrin polimeri meydana gelir ( 47 ) . Bu mekanizmanın işleyip işlemediği, yani fibrinin polimerize olup olmadığı bu testle anlaşılır.

1/9 oranındaki sitratlı kan 10 dakika 3500 devirde santrifüj edilir. 0.5 ml plazmaya 9.5 ml serum fizyolojik ilave edilir. Bu örnekten 3'er ml alınarak spektrofotometrenin kuvvetlerine konulur. Spektrofotometrenin ayarı yapıldıktan sonra öndeki kuvete 50 mikrolitre trombin ( 40 U/ml ) eklenir. Optik değişim okunur. Kurban maksimum amplitüdü 5. dakikada cm cinsinden ölçülür.

#### VI) T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> VE TSH ÖLÇÜMLERİ:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda Diagnostic Products Corporation'dan temin edilen T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve TSH kitiyle Radioimmunoassay yöntemiyle ölçüldü.

#### VII) HDL, LDL, VLDL, KOLESTROL VE TOTAL LİPİD ÖLÇÜMLERİ:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Biyokimya Laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

## BULGULAR

i. +4 °C'de Trombosit membran <sup>14</sup>C-Glikoz transportu ile ilgili bulgular:

Normotiroidili olgularda, +4 °C'de trombosit membran <sup>14</sup>C-glikoz transportu değerleri 0.038-0.171 nMol <sup>14</sup>C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika arasında idi. Aritmetik ortaiama ve standart sapmayı 0.102 ± 0.046 nMol <sup>14</sup>C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika olarak saptadık. Primer Hipotiroidili olgularda ise aynı değerler 0.006-0.240 nMol <sup>14</sup>C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika arasında idi. Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı 0.084 ± 0.051 nMol <sup>14</sup>C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika olarak saptadık. Sonuçta +4°C'de trombosit membran <sup>14</sup>C-glikoz transportu ortaiama değerleri iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ( Şekil 5 ) (Tablo 1 ).

**ii. +37 °C'de Trombosit membran 14C-Glikoz transportu ile ilgili bulgular:**

Normotiroidili olgularda +37 °C'de trombosit membran 14C-glikoz transportu değerleri 0.142–0.477 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika arasında idi. Aritmetik ortaiama ve standart sapmayı 0.286 ± 0.106 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit / 20 dakika olarak saptadık. Primer Hipotiroidili olgularda ise aynı değerler 0.034–0.250 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika arasında idi. Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı 0.155 ± 0.059 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/20 dakika olarak saptadık. Buna göre iki grup arasında +37 °C'deki trombosit membran 14C-glikoz transportu ortaiama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görüldü (p <0.001 ). Bu bulgu bize +37 °C'de trombosit membran 14C-glikoz transportunun Primer Hipotiroidide anlamlı olarak azaldığını ifade etmektedir (Şekil 6) (Tablo 1).

**iii. Trombosit membran 14C-Glikoz net transportu ile ilgili bulgular:**

Normotiroidili olgularda trombosit membran 14C-glikoz net transportu değerleri 0.093–0.351 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit / 20 dakika arasında idi. Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı 0.184 ± 0.073 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20 dakika olarak saptadık. Primer Hipotiroidili olgularda aynı değerler 0.003–0.216 nMoi 14C-glikoz/10<sup>9</sup> trombosit/ 20

dakika arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapma:  $0.071 \pm 0.055$  nMoi  $^{14}\text{C}$ -glikoz/ $10^9$  trombosit/ 20 dakika idi. Buna göre iki grup arasında trombosit membran  $^{14}\text{C}$ -glikoz net transportu ortalama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görüldü (  $p < 0.001$  ). Bu bulgu bize trombosit membran  $^{14}\text{C}$ -glikoz net transportunun Primer Hipotiroidide anlamlı olarak azaldığını göstermektedir ( Şekil 7 ) ( Tablo 1 ) .

#### IV. Zamana karşı trombosit $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportu ile ilgili bulgular:

Çalışma sırasında bir grup hastada 5, 10 ve 20. dakikalarda trombosit süspansiyonundan aynı miktarda örnekler alınıp transport deneyleri yapıldığında normotiroidili oğularda trombosit membran transportu sonuçlarının ortalama olarak  $+4^\circ\text{C}$ ' de 5 dakikada 0.03, 10 dakikada 0.07, 20 dakikada 0.12 nMoi  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  trombosit olduğunu saptadık.  $37^\circ\text{C}$ ' de ise aynı değerler 5. 10. ve 20. dakikalarda sırasıyla 0.12, 0.22 ve 0.33 nMoi  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  trombosit idi.

Primer hipotiroidili bir grup oğuda da aynı çalışma tekrarlandı. Sonuçta  $+4^\circ\text{C}$ 'de 5, 10 ve 20. dakikalarda sırasıyla trombosit membran transportu değerleri 0.02, 0.035 ve 0.06 nMoi  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  trombosit idi. Yine  $+37^\circ\text{C}$ 'de trombosit membran transportu değerleri 5, 10 ve 20. dakikalarda sırasıyla 0.04, 0.072 ve 0.012 nMoi  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  idi. Trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportundaki defekt zamana karşı

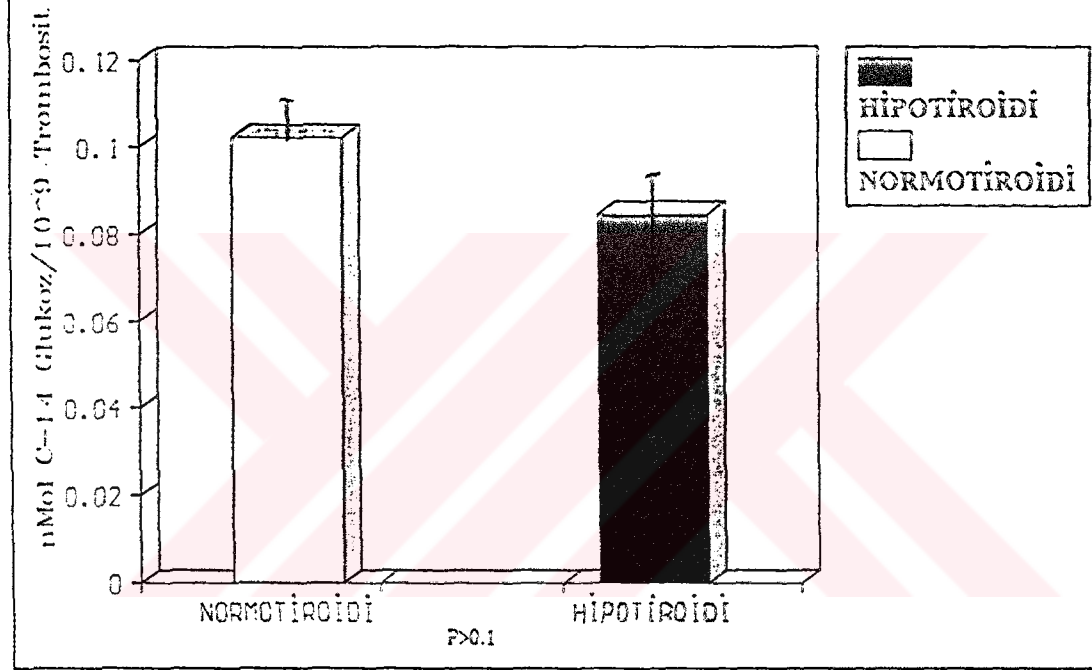
HIPOTİROİDİ					NORMOTİROİDİ				
OLGU	YAS	TRANS +4 C	TRANS +37 C	NET TRANS	OLGU	YAS	TRANS +4 C	TRANS +37C	NET TRANS
N. P.	52	0.082	0.118	0.036	H. A.	39	0.171	0.418	0.247
A. C.	29	0.049	0.152	0.103	Y. E.	52	0.049	0.142	0.093
S. S.	56	0.240	0.247	0.007	S. D.	48	0.149	0.285	0.136
A. C.	24	0.106	0.111	0.005	M. B.	36	0.124	0.277	0.153
S. O.	32	0.126	0.148	0.022	A. O.	23	0.108	0.226	0.118
K. M.	39	0.073	0.081	0.008	I. B.	27	0.116	0.308	0.192
E. M.	19	0.102	0.108	0.006	N. H.	25	0.126	0.477	0.351
V. U.	55	0.114	0.126	0.012	S. P.	21	0.039	0.214	0.175
K. O.	47	0.057	0.174	0.117	H. K.	23	0.038	0.168	0.130
F. S.	44	0.075	0.121	0.046	S. D.	41	0.102	0.350	0.248
N. E.	32	0.006	0.034	0.028	ORT.	34	0.102	0.286	0.184
S. T.	39	0.044	0.141	0.097					
H. O.	23	0.018	0.117	0.099					
R. D.	33	0.014	0.134	0.120					
A. O.	28	0.134	0.250	0.116					
H. A.	37	0.095	0.231	0.136					
K. E.	46	0.052	0.240	0.188					
S. O.	38	0.108	0.210	0.102					
S. O.	41	0.094	0.122	0.028					
H. A.	27	0.124	0.201	0.077					
M. O.	53	0.064	0.209	0.145					
ORT.	38	0.084	0.155	0.071					

TABLO 1-Hipotiroidi ve Normotiroidii Olguların

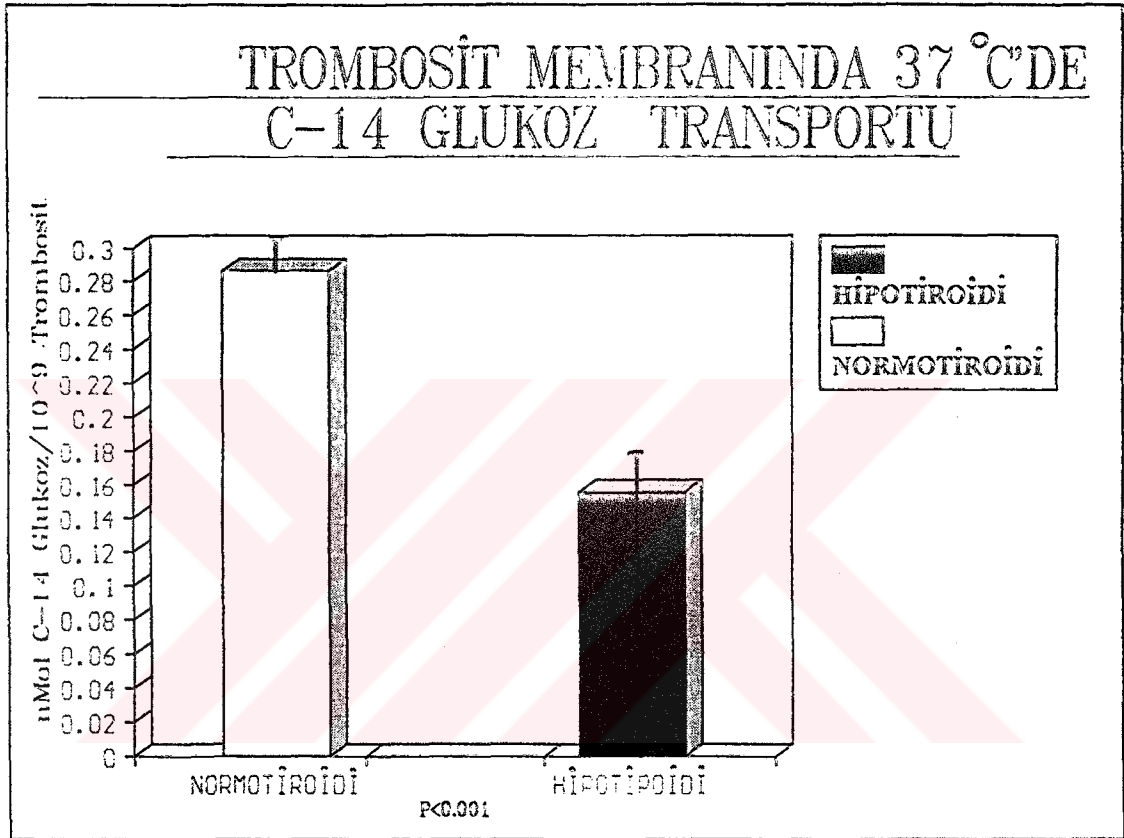
Trombosit Membranlarında C-14 Glukoz Transportu  
(nMol Glukoz/10<sup>9</sup> Trombosit)



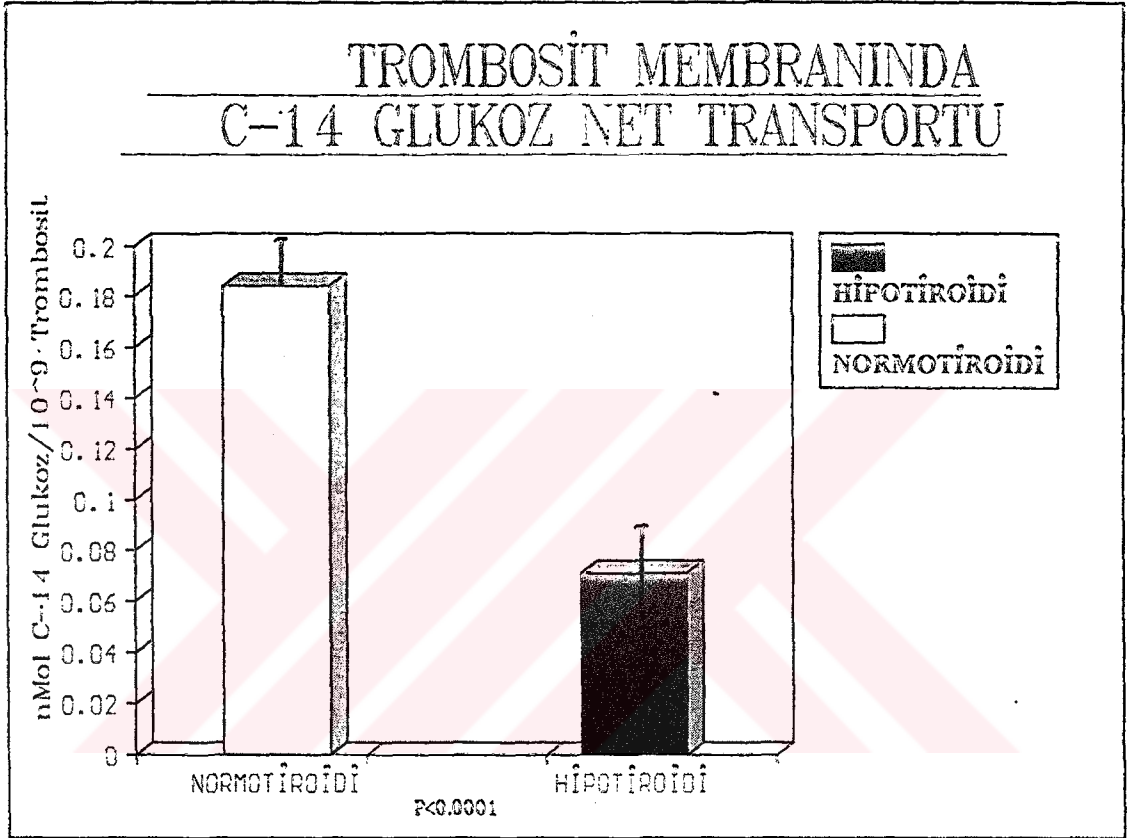
## TROMBOSİT MEMBRANINDA 4 °C'DE C-14 GLUKOZ TRANSPORTU



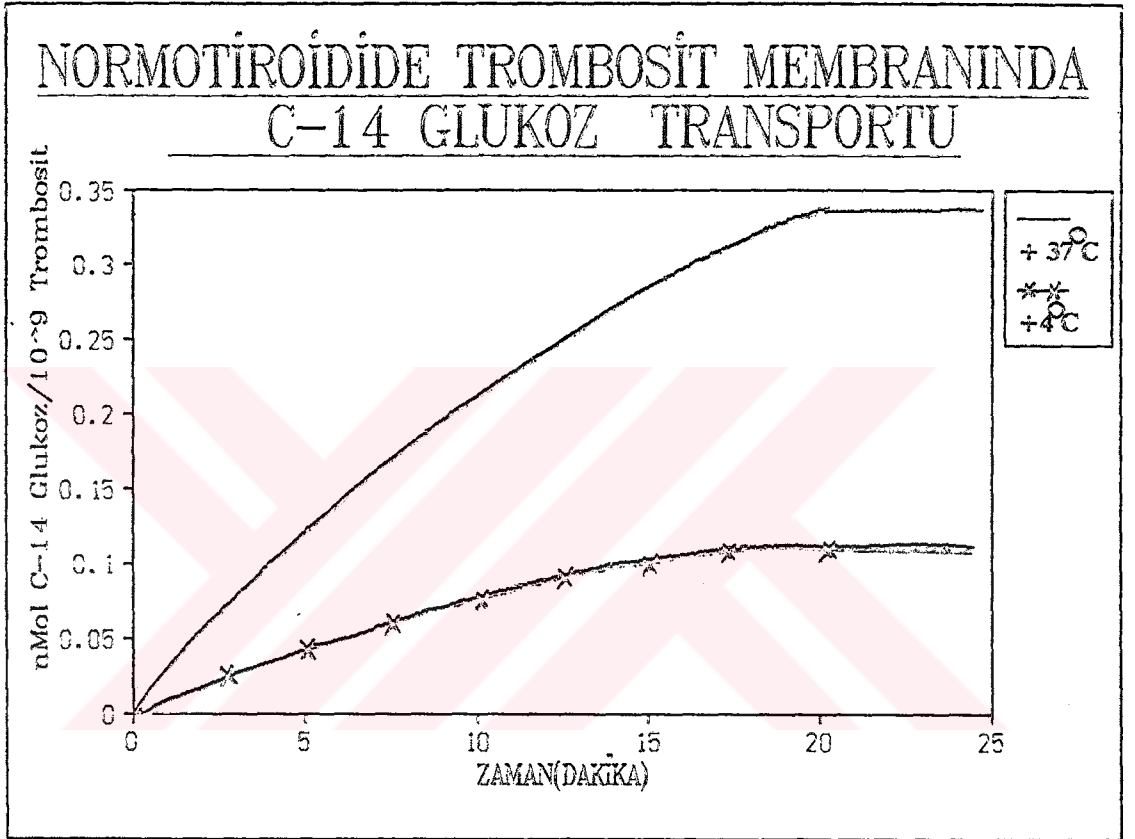
Şekil 5 . Primer Hipotiroidi ve Normotiroidide trombosit membran C-14 Glukoz transportunun karşılaştırılması ( Şekildeki dikey çizgiler ortalama standart hatasını göstermektedir ).



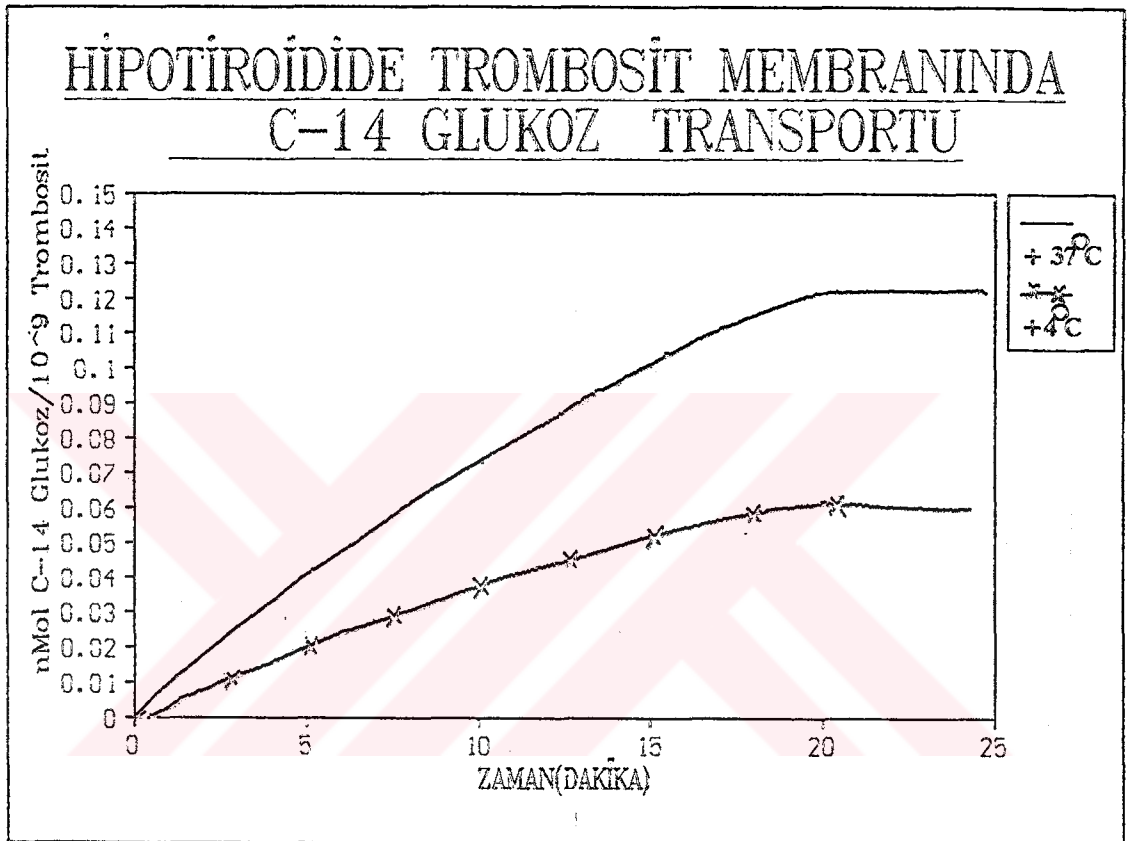
Şekil 6. + 37 C' de Primer hipotiroidi ve Normotiroidide trombosit membran C-14 Glukoz transportunun karşılaştırılması. (Şekildeki dikey çizgiler ortalama standart hatasını göstermektedir )



Şekil 7. Primer Hipotiroidi ve Normotiroidide trombosit membran C-14 Glikoz net transportu ( Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir ).



Şekil 8. Normotiroidili olgularda zamana bağlı C-14 Glikoz trombosit membran transportu.



Şekil 9. Primer hipotiroidili olgularda zamana bağlı trombosit C-14 glikoz membran transportu.

transport ölçümlerinde de istatistiki olarak anlamlılık gösteriyordu (  $p < 0.001$  ) ( Şekil 8, 9 ) .

#### V. Serum T<sub>3</sub> değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidli oğularda serum T<sub>3</sub> değerleri 84–123 ng/dl arasında değişiyordu. Aritmetik ortaiama ve standart sapmayı  $102.7 \pm 15.3$  ng/dl olarak saptadık. Primer Hipotiroidli oğularda ise aynı değerler 25–97 ng/dl arasında idi. Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı  $66.8 \pm 19.6$  ng/dl olarak saptadık. Sonuçta iki grup arasında serum T<sub>3</sub> ortaiama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi (  $p < 0.0002$  ) ( Şekil 10 ) ( Tablo 2 ) .

#### Vi.Serum T<sub>4</sub> değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidli oğularda serum T<sub>4</sub> değerleri 4.9–9.0 mcg/dl arasında değişiyordu.Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı  $6.5 \pm 1.5$  mcg/dl olarak saptadık. Primer Hipotiroidli oğularda ise aynı değerler 0.9–4.4 mcg/dl arasında idi. Bu grupta aritmetik ortaiama ve standart sapmayı  $2.9 \pm 1.1$  mcg/dl olarak saptadık. Buna göre iki grup arasında serum T<sub>4</sub> ortaiama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göziendi (  $p < 0.00001$  ) ( Şekil 11 ) ( Tablo 2 ) .

### VII.Serum TSH değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidli oğularda serum TSH değerleri 5.6–8.6 mIU/ml arasında idi. Aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $7.1 \pm 1.0$  mIU/ml olarak saptadık. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 10–95 mIU/ml arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapma  $32.3 \pm 27.2$  mIU/ml idi. Buna göre iki grup arasında serum TSH ortalama değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görüldü (  $p < 0.01$  ) ( Şekli 12 ) ( Tablo 2 ).

### VIII.Euglobülin Erime Zamanı(EEZ) ile ilgili bulgular:

Normotiroidli oğularda EEZ değerleri 115–145 dakika arasında idi. Aritmetik ortalama ve standart sapma  $131.3 \pm 11.3$  dakika olarak bulundu. Primer Hipotiroidli oğularda ise aynı değerler 75–215 dakika arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $141.6 \pm 33.6$  dakika olarak saptadık. Buna göre Primer Hipotiroidide fibrinolitik sistemin bir göstergesi olan EEZ, uzamış görünmesine rağmen iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gzienmemiştir ( Şekli 13 ) ( Tablo 3 ).

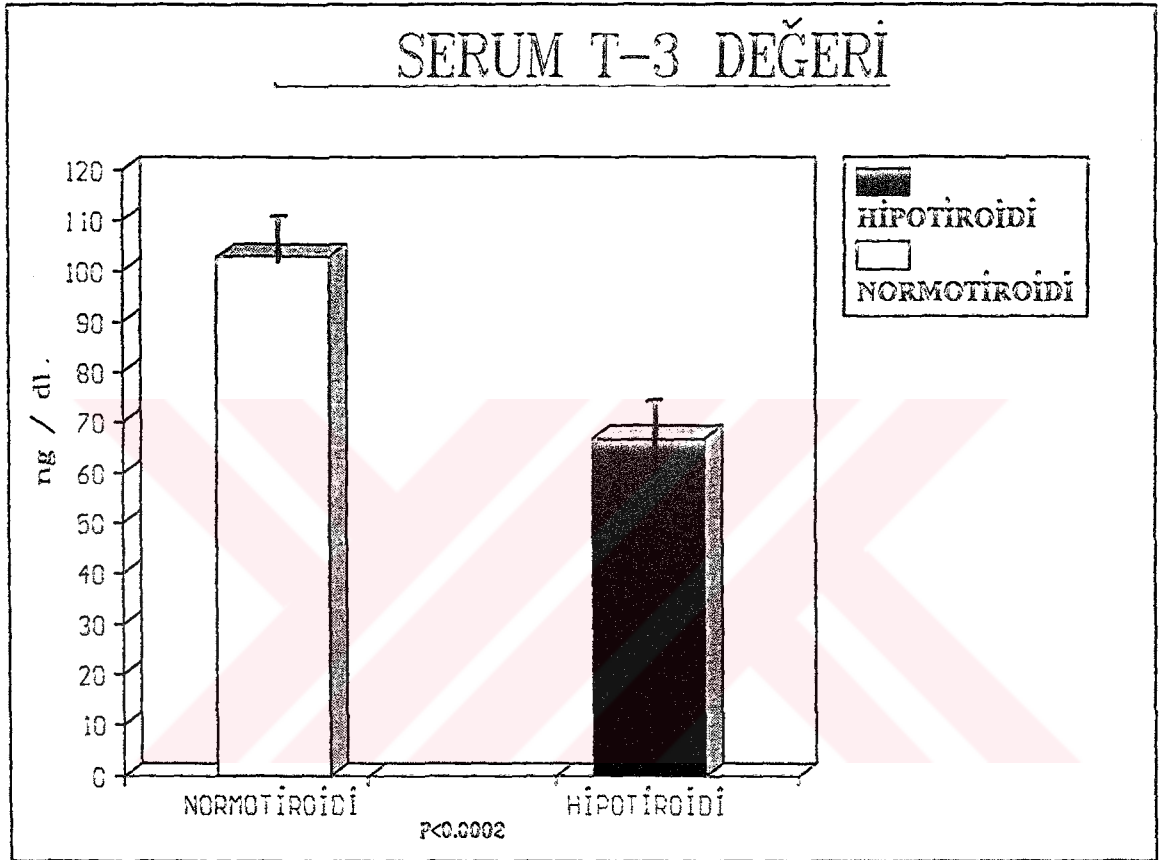
### IX. Fibrin plakta erime alanı ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda fibrin plakta erime alanı 122.7–188.7 mm<sup>2</sup> değerleri arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $158.7 \pm 21.1$  mm<sup>2</sup> olarak bulduk. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 50.2–201 mm<sup>2</sup> arasında dağılıyordu. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $96.7 \pm 41.0$  mm<sup>2</sup> olarak saptadık. Sonuçta iki grup

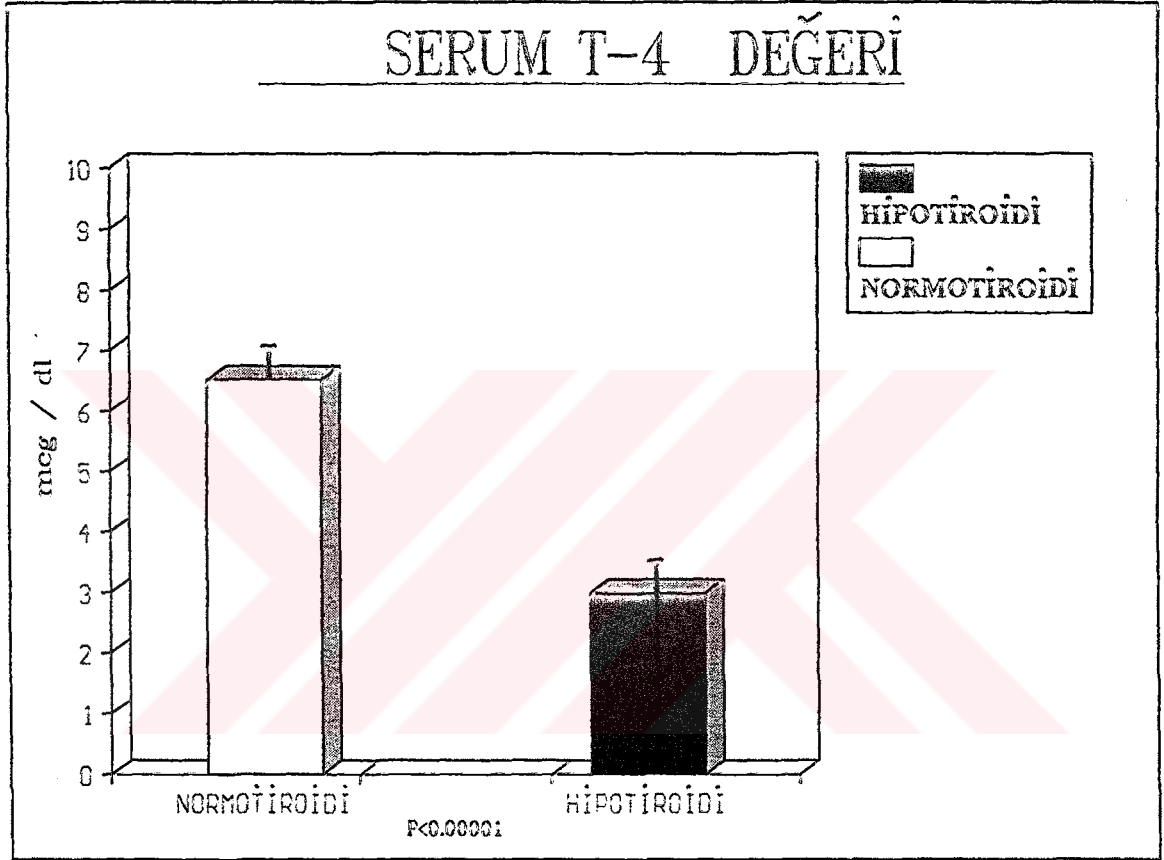
HİPOTİROİDİ				NORMOTİROİDİ			
NO	SERUM T-3 ng/dl	SERUM T-4 mcg/dl	SERUM TSH mIU/ml	NO	SERUM T-3 ng/dl	SERUM T-4 mcg/dl	SERUM TSH mIU/ml
1	25	1.2	10	1	86	5	7
2	53	2	12	2	92	5.2	6
3	40	3.5	16	3	98	6	8
4	82	2.9	58	4	84	4.9	6.8
5	52	6.9	83	5	123	9	8.6
6	73	2.8	26	6	116	7	8.2
7	97	3.9	18	7	103	6.4	7
8	85	4.4	34	8	120	8.6	5.6
9	81	4.3	10	ORT.	102.7	6.5	7.1
10	56	2.2	29				
11	74	2.8	23				
12	72	4.1	12				
13	63	2.6	27				
14	82	4.2	95				
ORT.	66.8	3.0	32.3				

TABLO 2-Hipotiroidi ve Normotiroidi de T-3, T-4 ve TSH düzeyleri

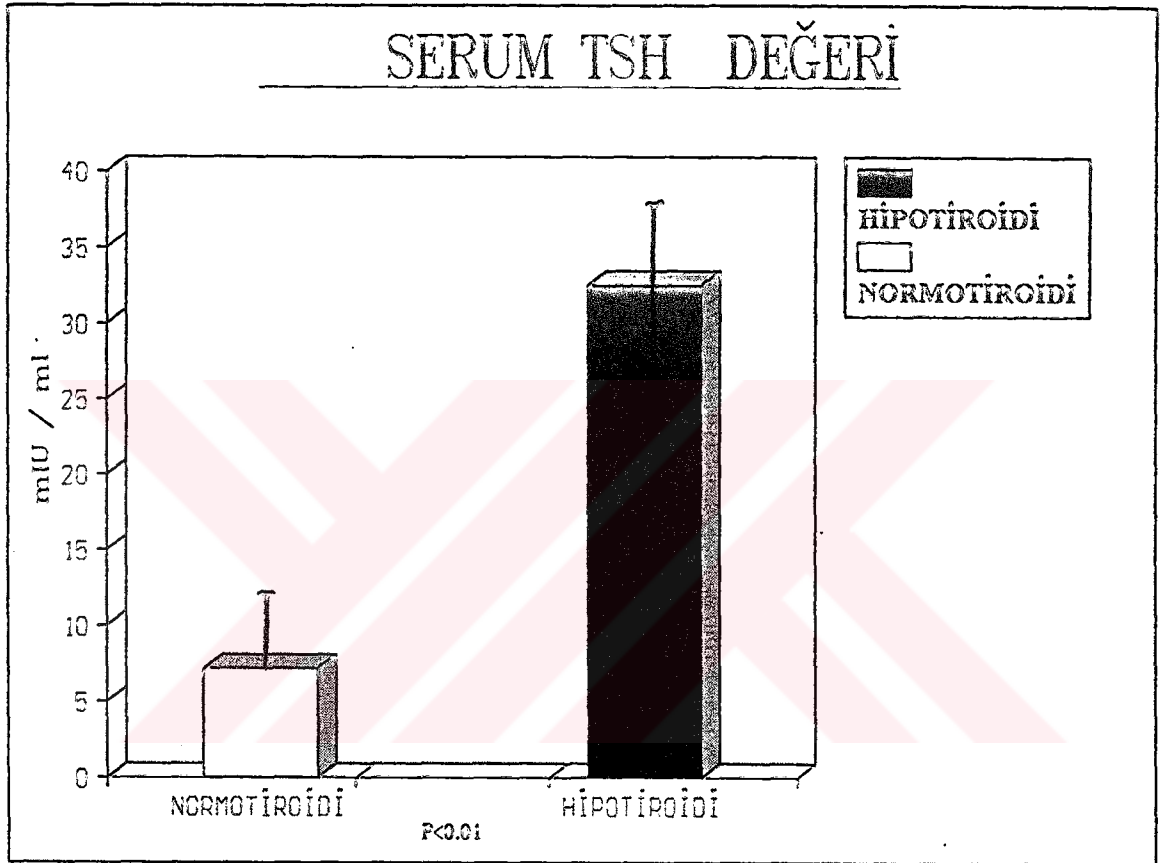




Şekil 10. Primer hipotiroidi ve Normotiroidili olgularda Serum T-3 değerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamaların standart hatasını göstermektedir).



Şekil II. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda Serum T-4 değerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir ).



Şekil 12. Primer hipotiroidili ve normotiroidili olgularda Serum TSH değerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir).

arasında fibrinolitik sistemin bir göstergesi olan fibrin plakta erime alanı bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göziendi (  $p < 0.0005$  ). Bu sonuç Primer Hipotiroidide fibrinolitik sistemin aktivitesinin azaldığını göstermektedir ( Şekli 14 ) ( Tablo 3 ).

#### X. Fibrin Polimerizasyon Kurbu ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda fibrin polimerizasyon kurbunda 5 dakikada maksimum amplitüd 16–21 cm arasında değişiyordu. Aynı grupta aritmetik ortalama ve standart sapma  $18.6 \pm 1.6$  cm idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise maksimum amplitüd 9–42 cm arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $19.5 \pm 8.3$  cm olarak saptadık. Sonuçta Primer Hipotiroidide maksimum amplitüd daha yüksek olarak gözienmesine rağmen iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözienmedi ( Şekli 15 ) ( Tablo 3 ).

#### XI. Serum Fibrinojen değerleri ile ilgili bulgular:

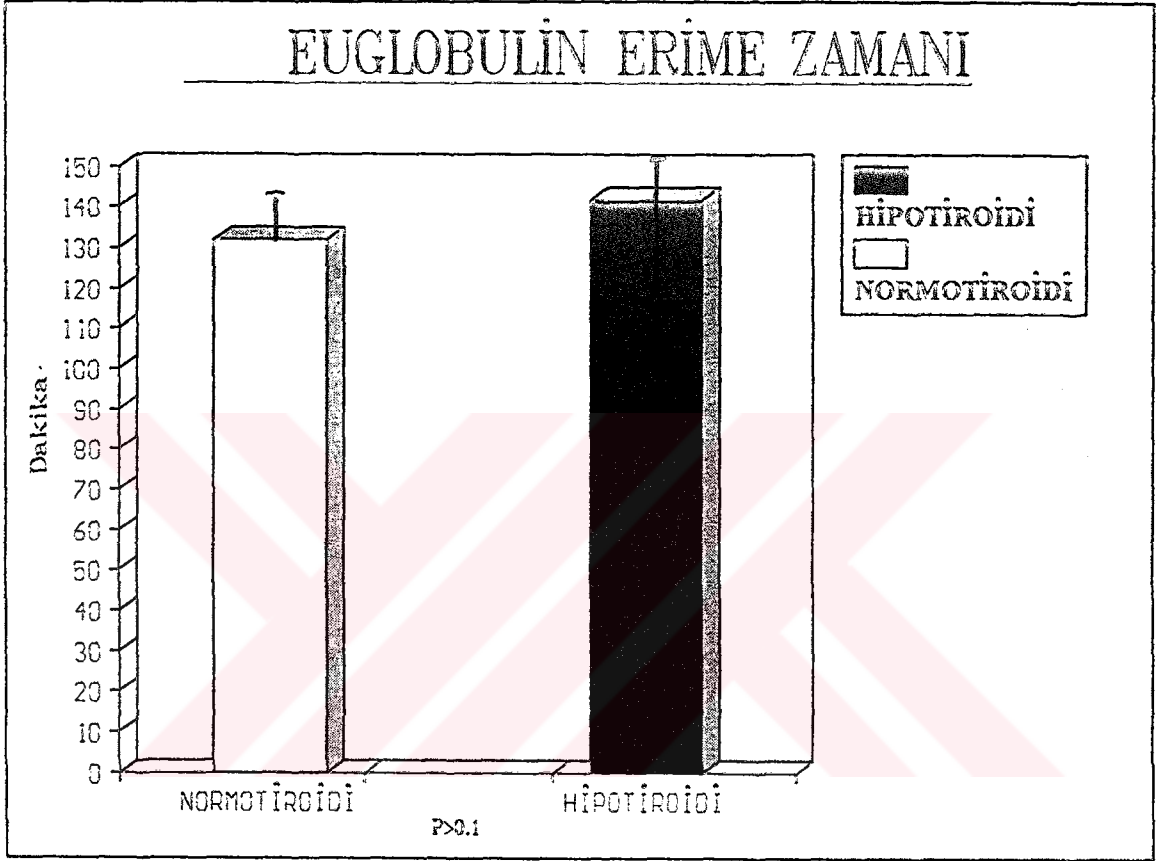
Normotiroidi grubunda serum fibrinojen değerleri 254–346 mg % arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapma  $298.5 \pm 32.5$  mg % idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 242–434 mg % arasında değişiyordu. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $325.4 \pm 63.3$  mg % olarak saptadık. Sonuçta Primer Hipotiroidi grubunda serum fibrinojen değeri ortalaması daha yüksek gözienmesine rağmen iki

HIPOTİROİDİ					NORMOTİROİDİ				
No	EEZ dk.	Fib. Pl mg <sup>2</sup>	Fib. Pol ca	Fbrj. % mg	No	EEZ dk.	Fib. pl mg <sup>2</sup>	Fib. Pol. ca	Fbrj. % mg
1	120	165.1	5 (17)	378	1	125	165.1	5 (18)	279
2	145	70.8	5 (9)	297	2	115	165.1	5 (21)	263
3	215	50.2	5 (17)	346	3	135	143.1	5 (20)	288
4	135	86.6	5 (42)	429	4	145	176.7	5 (19)	323
5	135	78.5	5 (12)	242	5	145	165.1	5 (16)	346
6	130	56.7	5 (14)	251	6	130	143.1	5 (17)	325
7	140	95.0	5 (16)	270	7	120	122.7	5 (18.5)	254
8	150	132.7	5 (15)	293	8	140	188.7	5 (26)	310
9	125	95.0	5 (23)	378	OR	131.8	156.7	5 (18.6)	298.5
10	120	70.8	5 (24)	316					
11	115	95.0	5 (29)	260					
12	75	201.0	5 (11)	321					
13	195	103.8	5 (18)	307					
14	170	63.6	5 (23)	434					
15	155	86.5	5 (21)	280					
OR	141.6	96.7	5 (19.5)	325.4					

TABLO 3-Hipotiroidi ve Normotiroidide Eüglobulin Erişme

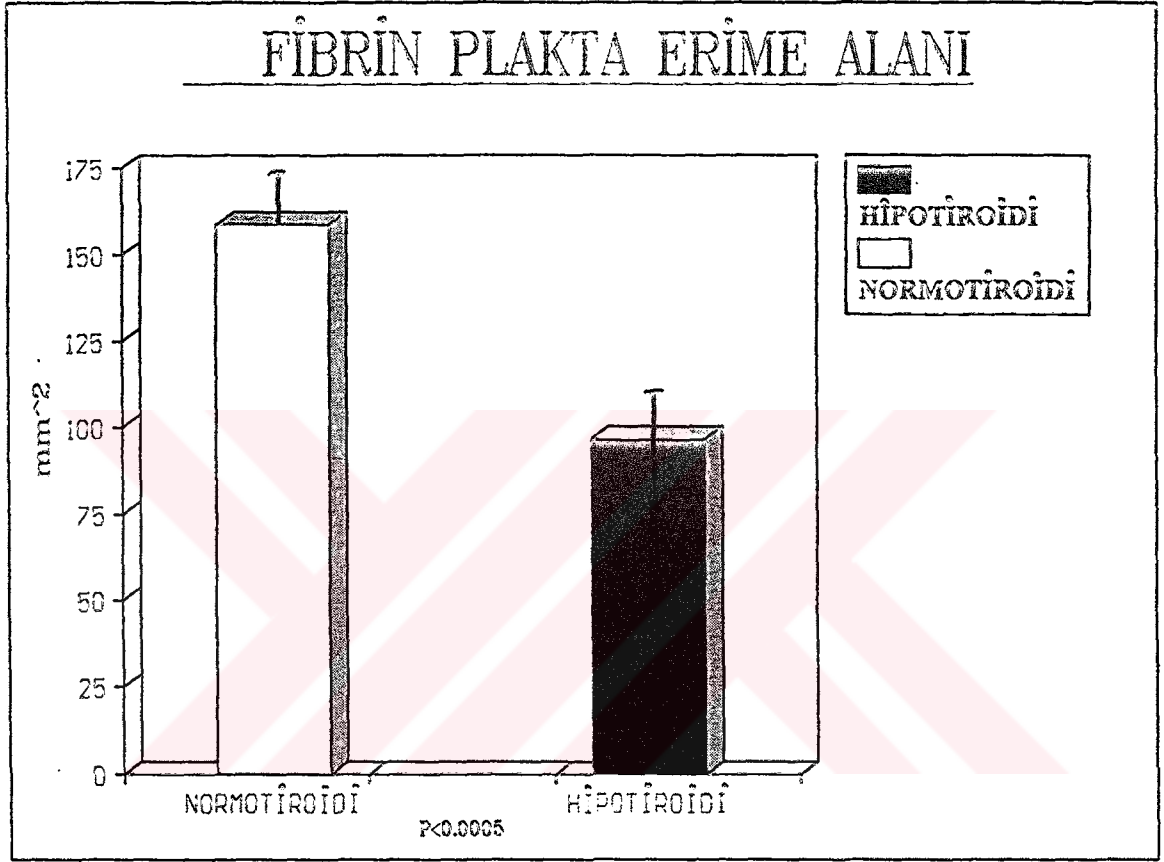
Zamanı, Fibrin plak, Fibrin Polimerizasyon ve Serum Fibrinojen değerleri.

## EUGLOBULİN ERİME ZAMANI



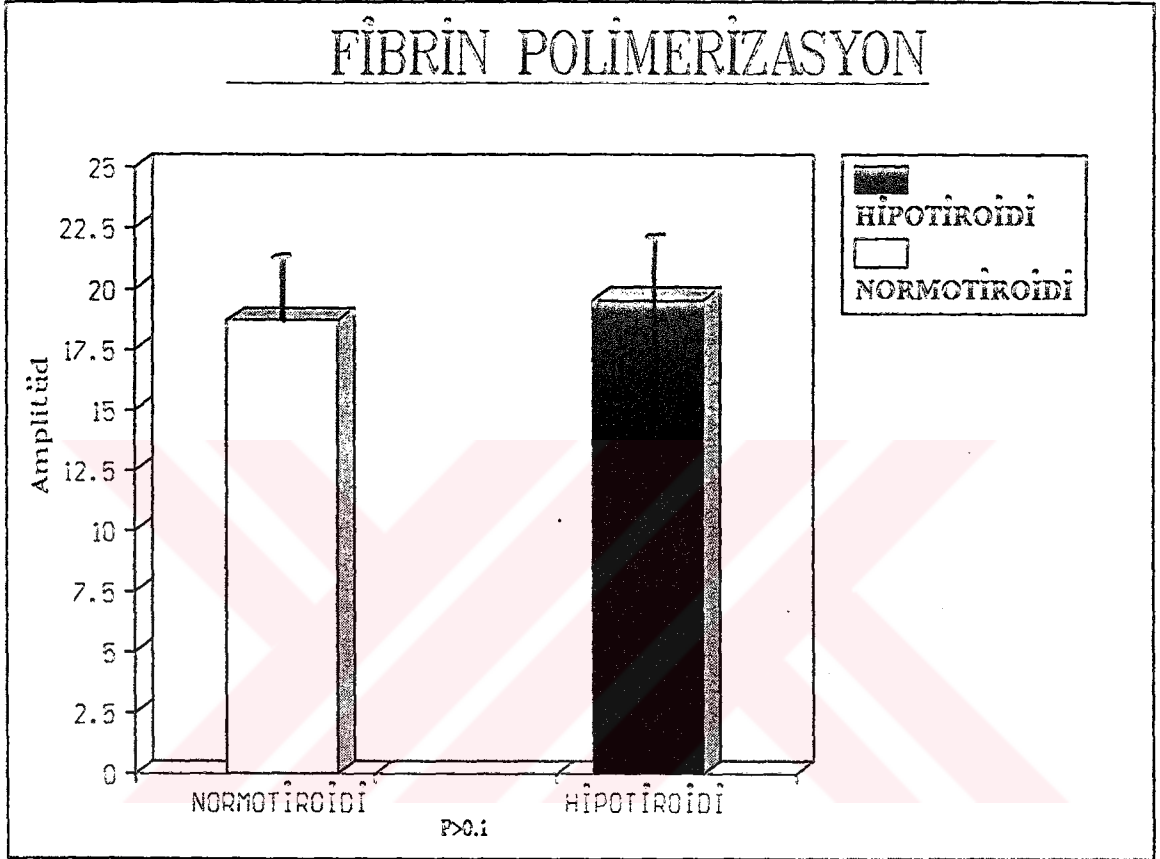
Şekil 13. Primer hipotiroidili ve normotiroidili olgularda EEZ değerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalama± standart hatasını göstermektedir)

## FİBRİN PLAKTA ERİME ALANI



Şekil I4. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda Fibrin plakta erime alanı değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalama± standart hatası göstermektedir).

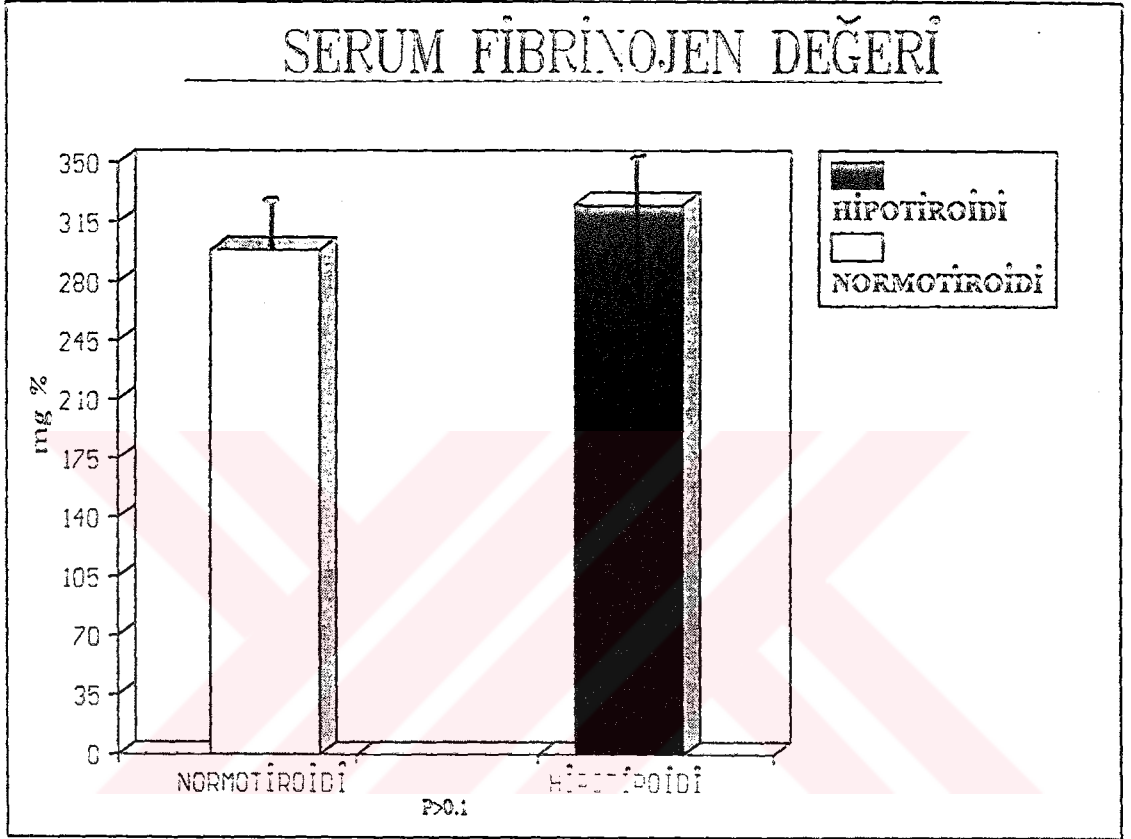
## FİBRİN POLİMERİZASYON



Şekil 15. Primer hipotiroidi ve normotiroidide Fibrin polimerizasyon değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir).



## SERUM FİBRİNOJEN DEĞERİ



Şekil 16. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda Serum Fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması ( Şekildeki dikey çizgiler ortalamaya standart hatasını göstermektedir ).

grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( Şekil 16 ) (Tablo 3).

#### Xii.Serum HDL değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda serum HDL değerleri 44–61 mg % arasında değişiyordu. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapma  $53 \pm 5.7$  mg % idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 38–57 mg % arasında idi ve aritmetik ortalama ile standart sapma  $47.9 \pm 4.7$  mg % idi. Sonuçta serum ortalama değerleri açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözendi (  $p < 0.002$  ). Bu bulgu bize Primer Hipotiroidide serum HDL değerlerinin normale göre azaldığını ifade ediyordu ( Şekil 17 ) (Tablo 4).

#### Xiii.Serum LDL değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda serum LDL değerleri 73–173 mg % arasında değişmekte olup aritmetik ortalama ve standart sapma  $141.8 \pm 32.7$  mg % idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 70–177 mg % arasında olup aritmetik ortalama ve standart sapma  $139.9 \pm 28.6$  mg % idi. Sonuç olarak iki grup arasında serum LDL ortalama değerleri bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( Şekil 18 ) ( Tablo 4 ).

#### XIV. Serum VLDL değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda serum VLDL değerlerini 19–39 mg % arasında ve aritmetik ortalama ile standart sapmayı  $32.3 \pm 5.9$  mg % olarak saptadık. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 10–42 mg % arasında idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $25.1 \pm 9.7$  mg % olarak saptadık. Sonuçta Primer Hipotiroidide serum VLDL ortalama değerleri azalmış görünmesine rağmen iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( Şekli 19 ) ( Tablo 4 ).

#### XV. Serum Kolesterol değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda serum kolesterol değerleri 173–252 mg % arasında değişiyordu. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $217.5 \pm 29.2$  mg % idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 183–259 mg % arasında idi ve aritmetik ortalama ile standart sapma  $220.7 \pm 24.1$  mg % idi. Sonuç olarak serum kolesterol ortalama değerleri açısından artış gözlenmesine karşın bu, istatistiki olarak bir öneme sahip değildi ( Şekli 20 ) ( Tablo 4 ).

#### XVI. Serum Total Lipid değerleri ile ilgili bulgular:

Normotiroidi grubunda serum total lipid değerleri 608–786 mg % arasında değişiyordu. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapma  $686.5 \pm 66.2$  mg % idi. Primer Hipotiroidi grubunda ise aynı değerler 550–800 mg % idi. Bu grupta aritmetik ortalama ve standart sapmayı  $713.5 \pm 79.5$  mg % olarak bulduk. Sonuç olarak total lipid ortalama değerleri açısından

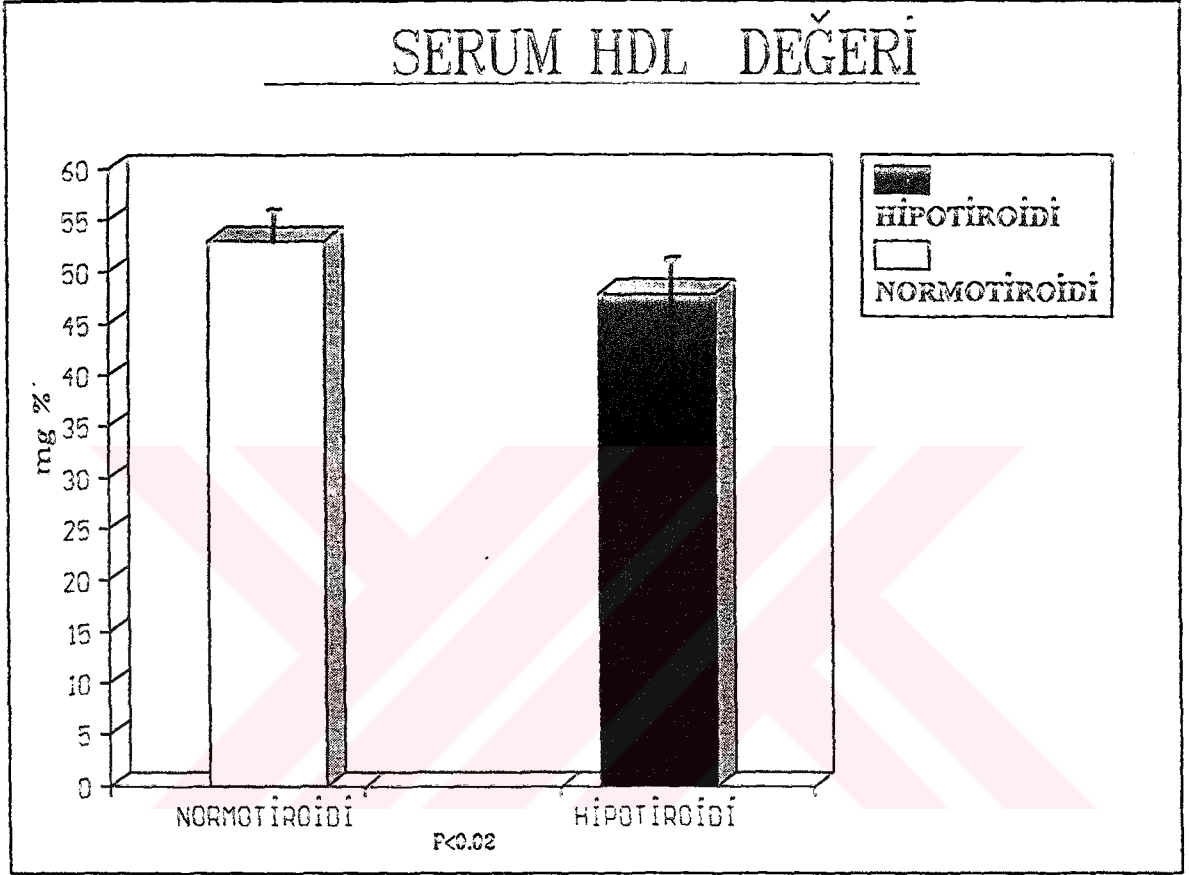
Hipotiroidide bir artış gözlenmesine rağmen bu, istatistiki olarak anlamlılık göstermiyordu ( Şekil 21 ) ( Tablo 4 ).



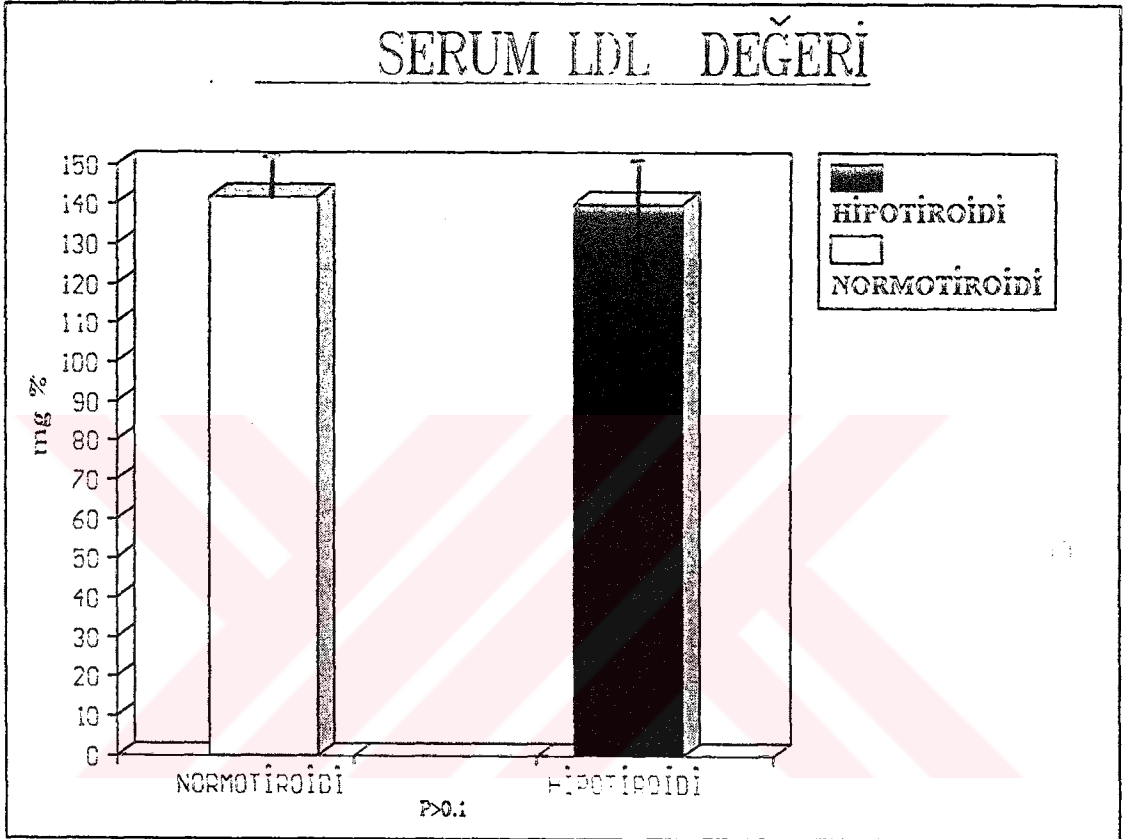
HİPOTİROİDİ						NORMOTİROİDİ					
NO	HDL %eg	LDL %eg	VLDL %eg	KOLEST %eg	LİPİD %eg	NO	HDL %eg	LDL %eg	VLDL %eg	KOLEST %eg	LİPİ %eg
1	46	102	22	210	700	1	49	73	36	208	608
2	49	141	10	240	670	2	53	122	32	192	676
3	49	169	11	259	689	3	57	136	34	231	724
4	38	177	13	228	780	4	61	143	19	246	763
5	47	123	19	223	790	5	58	169	28	173	786
6	53	136	25	230	742	6	54	173	38	196	678
7	44	135	28	190	782	7	48	161	33	252	613
8	53	148	35	242	632	8	44	158	39	240	644
9	57	123	36	217	781	OR	53	141.8	32.3	217.5	686.3
10	43	163	32	212	652						
11	49	160	30	213	550						
12	51	154	28	183	625						
13	46	158	42	257	796						
14	46	70	20	186	800						
OR	47.9	140	25.1	220.7	713.5						

ABLO 4-Hipotiroidi ve Normotiroidili Olguların

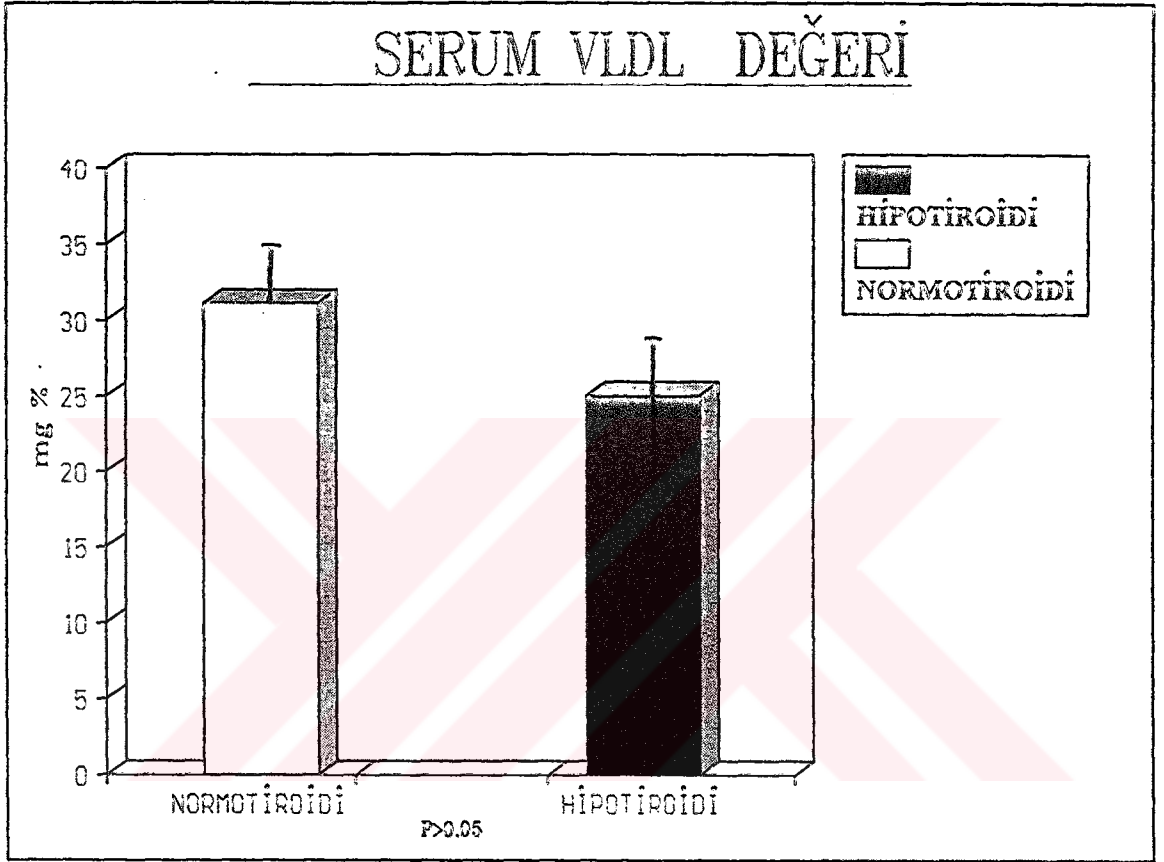
erum HDL, LDL, VLDL, KOLESTROL ve TOTAL LİPİD Düzeyleri



Şekil 17. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda serum HDL değerlerinin karşılaştırılması ( Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

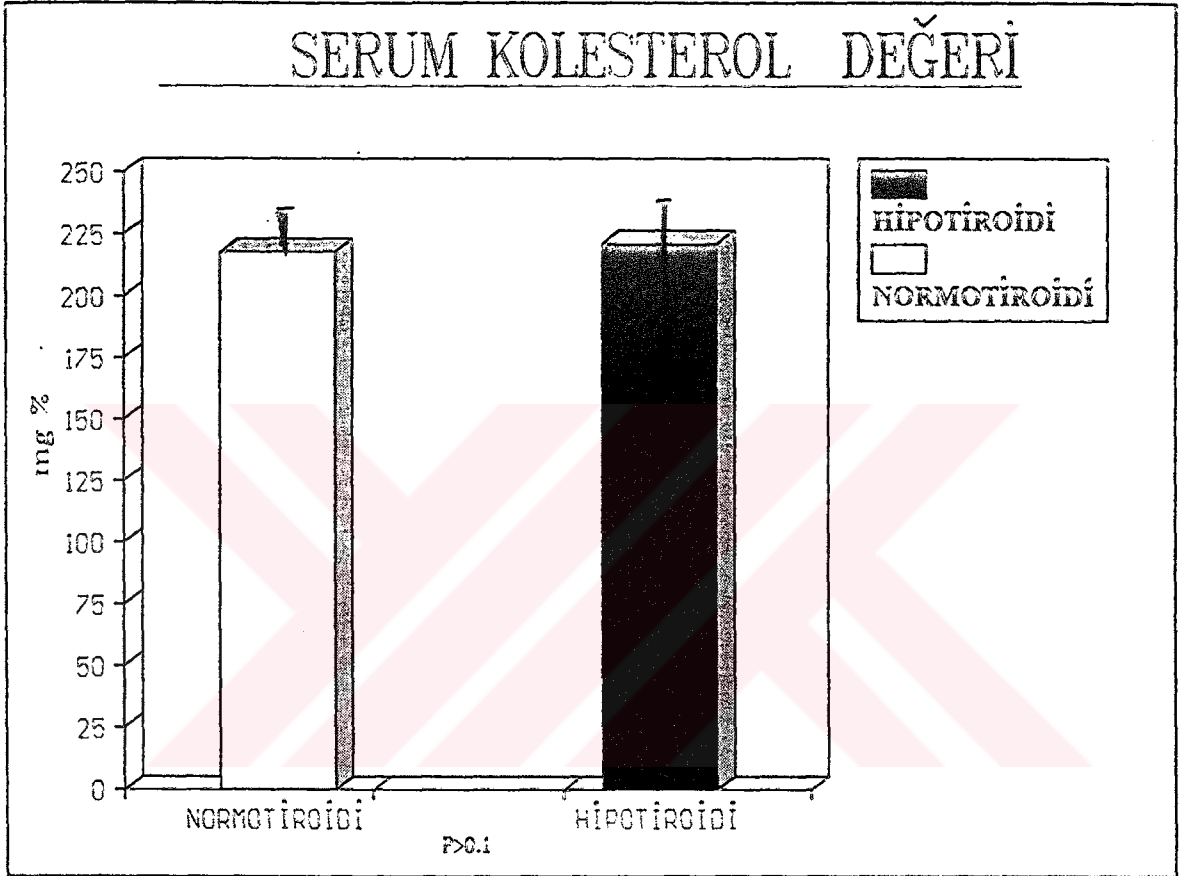


Şekil 18. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda serum LDL değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalama ve standart hatasını göstermektedir)



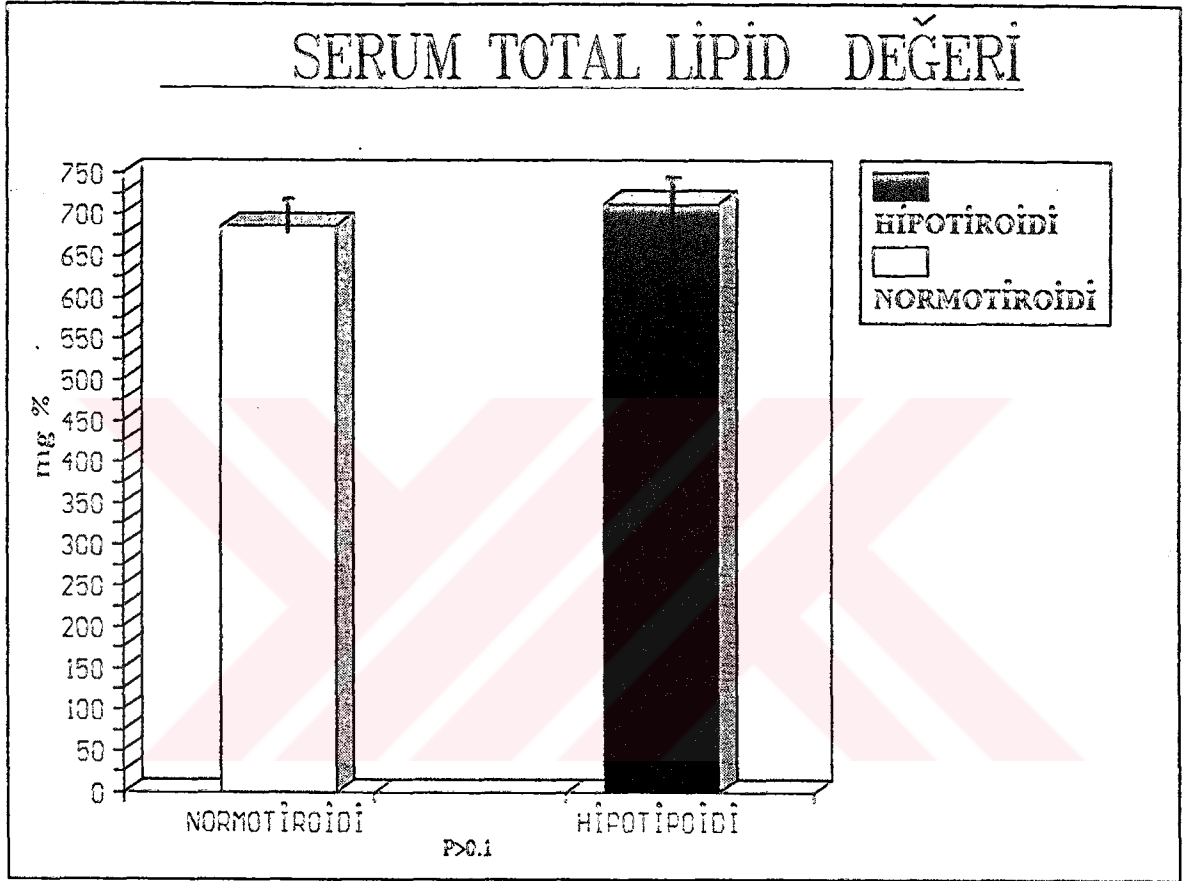
Şekil I9. Primer hipotiroidli ve normotiroidili olgularda serum VLDL değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir).





Şekil 20. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda serum kolesterol değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir).

## SERUM TOTAL LİPİD DEĞERİ



Şekil 2I. Primer hipotiroidi ve normotiroidili olgularda serum Total Lipid değerlerinin karşılaştırılması (Şekildeki dikey çizgiler ortalamanın standart hatasını göstermektedir).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer hipotiroidiili oigularda + 4°C'de 14 C-glikoz membran transportu ortaiama değerleri incelendiğinde tiroid fonksiyonu normal olan kişilere göre farklılık saptanamadı. Bu durum her iki grupta da + 4°C'de glikoz aktif transportunun büyük ölçüde durduğunu ifade ediyordu. Bu bulgu daha önce yapılan trombosit 14 C-glikoz membran transportu çalışmaları ile uyumluluk gösteriyordu (50).

+ 37°C'de trombosit 14 C-glikoz membran transportu değerlerine bakıldığında , primer hipotiroidi oigularında normotiroidi oigularına göre membran optimum transportunda istatistiki olarak anlamlı bir defekt olduğu ilk defa bizim bulgularımıza gösteriliyordu (  $p < 0.001$  ) . Yine trombosit 14 C-glikoz net transportu değerlerini de normal tiroid fonksiyonlu oigulara göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük saptadık (  $p < 0.0001$  ). Bu durumda

öncelikle tartışılması gerekenin bu defektin nedeni olduğunu düşündük. Primer hipotiroidide trombosit  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase aktif transport sistemindeki bir bozukluk bu sonuca yol açabilir. Aynı zamanda trombosit membranında glikoprotein yapılı olan taşıyıcı bir proteinin varlığı gösterilmiştir (59) . Bu proteinin kalitatif veya kantitatif patolojilerinin de aynı sonuca yol açabileceği muhtemeldir. Nedenin açığa çıkarılması için primer hipotiroidi olgularında trombosit membranından Osmotik Şok yöntemi ( 51 ) ile taşıyıcı proteinin izolasyonu ve  $^{14}\text{C}$ -glikoz'un normal ve hasta grubunda bu proteine bağlanabilirlik derecesinin tayini yeni bir çalışmaya konu olabilir. Bu çalışma yapıldığında taşıyıcı proteinin transport defektindeki rolü hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olunabileceğini düşünmekteyiz.

Geçmiş yıllarda tiroid hormonlarının hücre düzeyindeki etkileri ve bunun mekanizmaları ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, tiroid hormonlarının kardiyenik etkisinde  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase aktif transport sisteminin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir ( 24). Tiroid hormonlarının, dokularda  $\text{O}_2$  kullanımını artırıcı etkisini  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase enziminin tiroid hormonlarınca aktive edilmesine bağlayan görüşler ileri sürülmüş ve bunlar yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır ( 23, 24 ). Yine Oubain gibi  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase inhibitörlerinin trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportunu bloke ettiklerinin gösterilmiş olması tiroid hormon ve  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase ilişkisinin önemini gözler önüne sermektedir ( 49 ) . Bu nedenle biz, tiroid hormon eksikliğinde trombosit membranında ortaya çıkan bu defekti yeni, destekleyici çalışmalara

gereksinim duymakla birlikte  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase aktivitesindeki azalmaya bağlıdır. Bu savi desteklemek amacıyla hormon tedavisi ile transporttaki defektin düzelebilir olduğunu göstermek ya da  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase aktivitesinin primer hipotiroidide ölçülüp normale göre karşılaştırmasının yapılması gerekmektedir.  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase aktivitesinin ölçülmesi tek başına bu amaç için yeterli olabilir.

Aterosklerozlu oiguarda saptanan trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportu defekti araştırmacılarca, glikoz taşıyıcı proteinin kalitatif veya kantitatif bozukluğuna ya da plazmatik bir faktörün taşıyıcı proteinin görev yapmasını engelleyici etkisine bağlanma eğilimindedir ( 51 ). Aterosklerozlu oiguarda saptanan, trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportundaki defekt, taşıyıcı proteinin aynı oiguarda osmotik şok yöntemi ile izolasyonunu takiben normal oigularla karşılaştırıldığında invitro  $^{14}\text{C}$ -glikoz bağlayamadığının gösterilmesi bu eğilimin ana nedenlerindenidir ( 49 ).

Trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran net transportu değerleri ile diğer incelenen parametreler arasında korelasyon grafikleri çizildiğinde ortaya çıkan görünüm tiroid hormonları ( özellikle  $\text{T}_3$  ) ile trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran net transportunun kuvvetli derecede (  $r= 0.67$  ) pozitif korelasyon gösterdiği ( Şekil 22, 23 ). Bu grafiklerde TSH ile gösterilen negatif korelasyon (  $r= -0.5$  ) da transport defektini trombosit membran aktif transport sistemindeki bir patolojiye bağlayan görüşümüzü destekler niteliktedir ( Şekil

25 ). T<sub>3</sub> değerleri arttığında trombosit 14 C–glikoz membran transportunun da artıyor olmasının önemli bir bulgu olduğunu düşünöyoruz.

Primer hipotiroidi ve normotiroidii olgularda zamana bağlı trombosit 14 C–glikoz membran transportu değerleri incelendiğinde de + 4°C'de minimum olan transportun her iki grupta da 5, 10 ve 20. dakikalarda anlamlı bir farklılık göstermediği. Bu bulgu literatürdeki çalışmalarla uyum içindeydi (49, 50, 51 ). Fakat insan vücudundaki biyokimyasal olaylar için optimum ısı değeri olan + 37°C'deki zamana bağlı transport değerlerinde 5, 10 ve 20. dakikalarda ölçölen 14 C–glikoz transportu değerleri incelendiğinde her üç zamanda da istatistiki olarak anlamlı derecede ( p <0.001 ) bir transport defekti göziendi ( Şekil 8, 9 ).

Primer hipotiroidii olgularda ölçölen bazı fibrinolitik parametreler incelendiğinde normotiroidii olgularla karşılaştırıldığında daha stabil ve daha güvenilir bir test olan Fibrin Piaкта Erime Alanı haricinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözielenmiyordu. EEZ değerleri karşılaştırıldığında primer hipotiroidide EEZ bir miktar daha yüksek gözielenmesine rağmen istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Yine Fibrin Polimerizasyonunda da anlamlı bir farklılık yoktu. Serum Fibrinojen değerleri ortalaması ise primer hipotiroidide bir miktar yüksek olmasına karşın yine istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Fibrin piaкта erime alanı ortalam değerleri istatistiki teste tabii tutulduğunda primer hipotiroidi olgularında normotiroidiye göre

anlamlı derecede azaldığını gözüdük. Bu bulgu, bize primer hipotiroidi oigularında da aterosklerozda olduğu gibi fibrinolitik aktivitenin azaldığını ifade ediyordu ( 40, 46, 48 ).

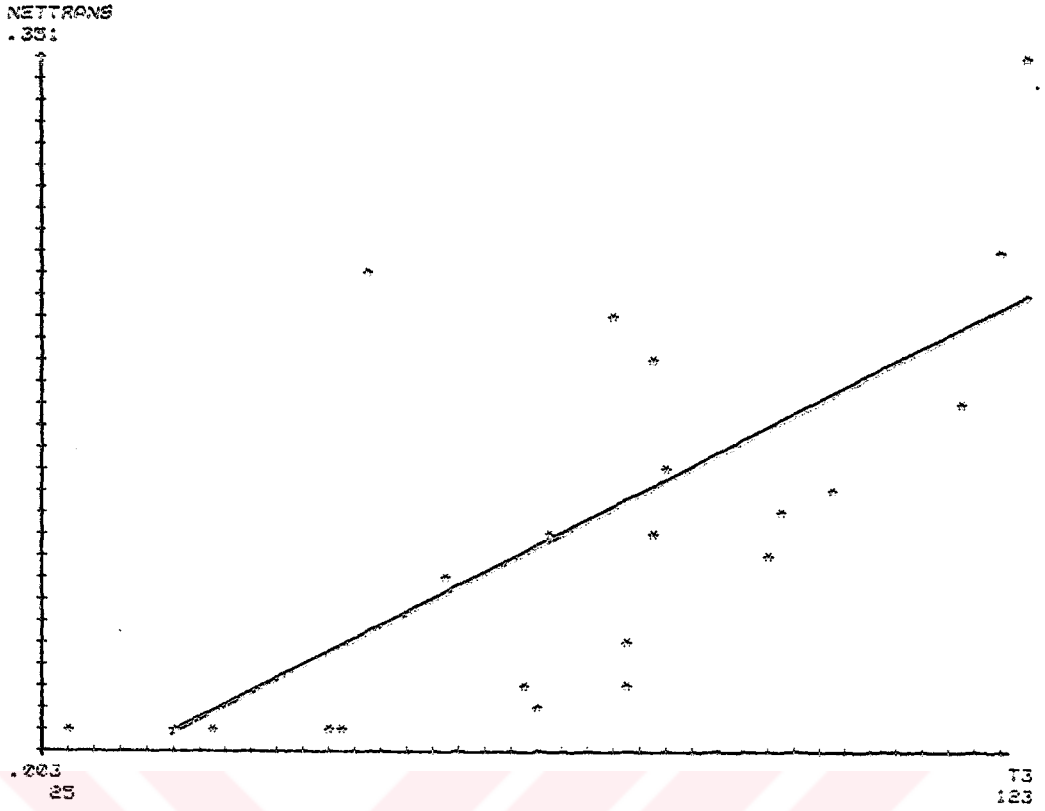
Korelasyon grafikleri incelendiğinde de EEZ, Fibrin polimerizasyon ve Serum fibrinojen değerleri ile trombosit 14 C-glikoz membran transportu değerleri arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığını saptadık ( Şekil 25, 27, 28 ). Fibrin plakta erime alanı ile trombosit 14 C-glikoz membran transportu arasında ise kuvvetli derecede bir pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0.6$ ) ( Şekil 26 ). Hipotiroidide varolan ateroskleroza eğilim nedeniyle bu bulgunun da özel bir öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Kan lipid parametreleri incelendiğinde primer hipotiroidi ile normotiroidi arasında ortalama değerler açısından sadece serum HDL değerleri bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptadık. HDL ise primer hipotiroidi grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede azalmıştı ( $p<0.02$ ). Bu bulgu bizi aterosklerozun mortalite ve morbiditesine karşı koruyucu olduğu söylenen HDL'nin primer hipotiroidide azalmasının ateroskleroza eğilim noktasında önemli bir bulgu olabileceğini düşündürdü. Kolestrol, total lipid, LDL ve VLDL ortalama değerleri ise iki grup arasında istatistiki bir anlamlı farklılık göstermiyordu.

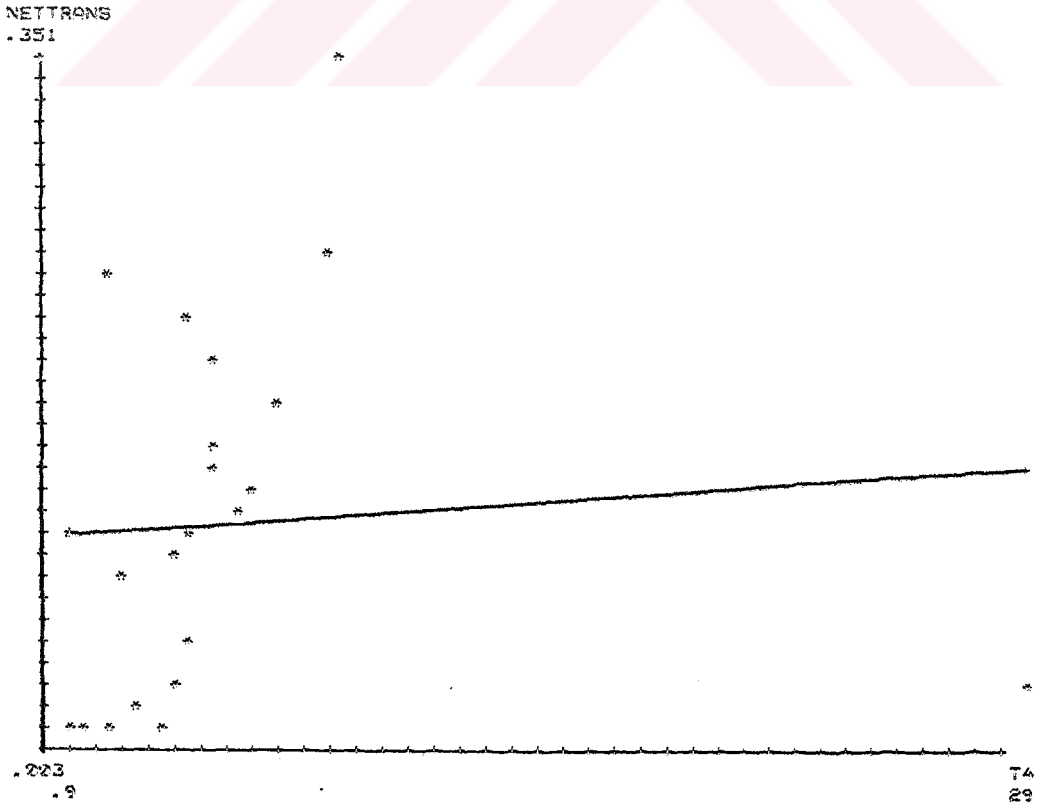
Korelasyon grafikleri incelendiğinde trombosit 14 C-glikoz membran transportu değerlerinin HDL ve VLDL ile orta derecede bir pozitif korelasyon gösterdiği (  $r=0.39$  ve  $r=0.45$  ) ( Şekii 29, 31 ) ; total lipid, koilestroil ve LDL değerieri ile ise çok zayıf korelasyon gösterdiği gözleniyordu ( Şekii 30, 32, 33 ) . Bu bulgunun da primer hipotiroidideki trombosit 14 C-glikoz membran transport defekti, ateroskierozu eğilim ve lipid değerieri açısından üzerinde durulması gereken bir öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Özet olarak, bu çalışmada orijinal bir bulgu olarak trombosit 14 C-glikoz membran transportunun defektif olduğu gösterilmiştir. Bu orijinal bulgunun değeriendirilerek aydınlığa kavuşturulması için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

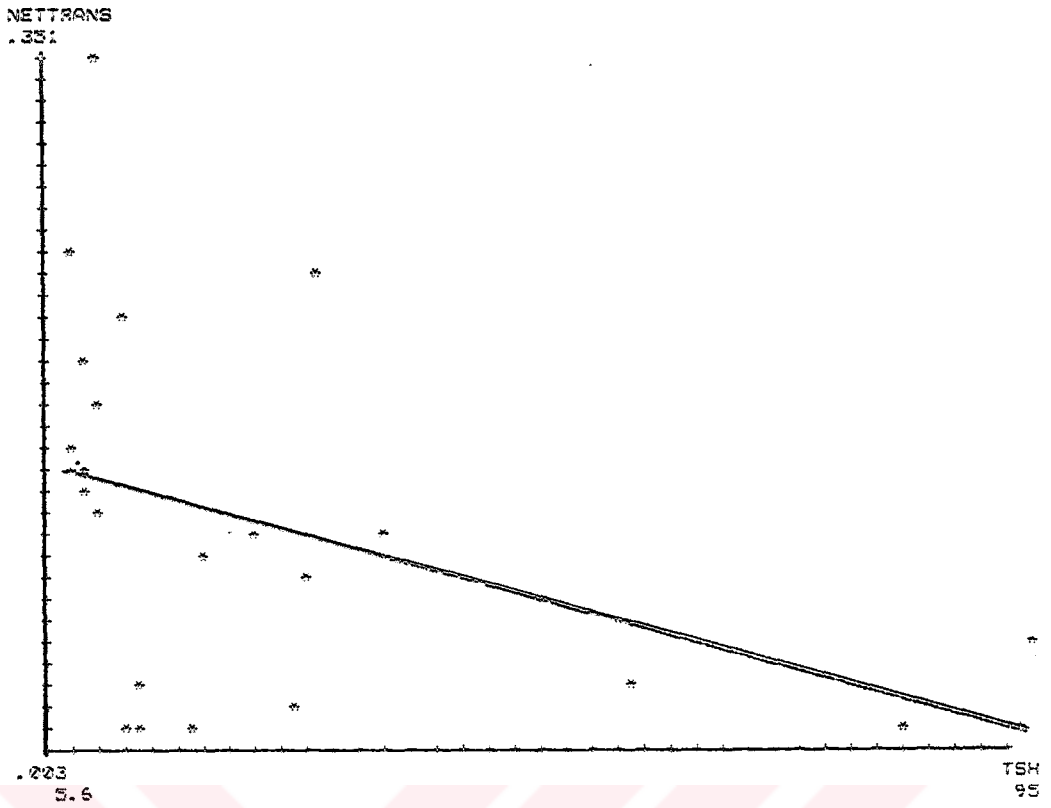




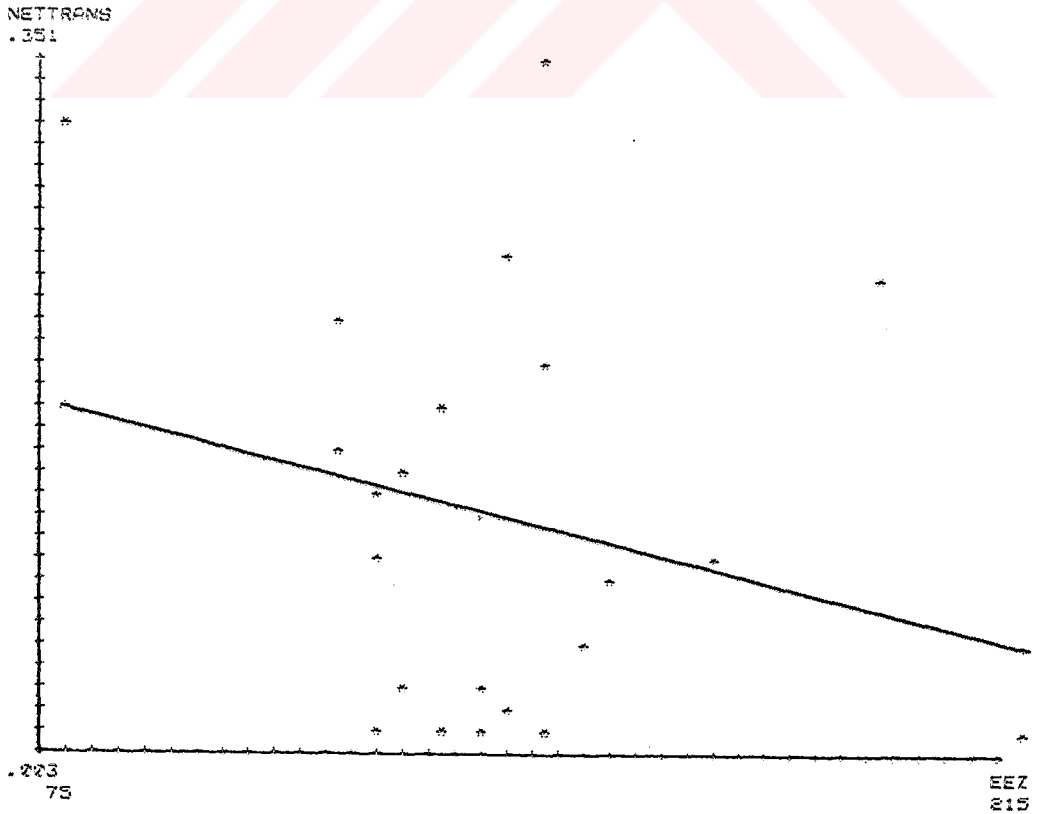
Şekil 22. Serum T-3 değerleri ile trombosit membran C-I4 glikoz net transportu korelasyonu.



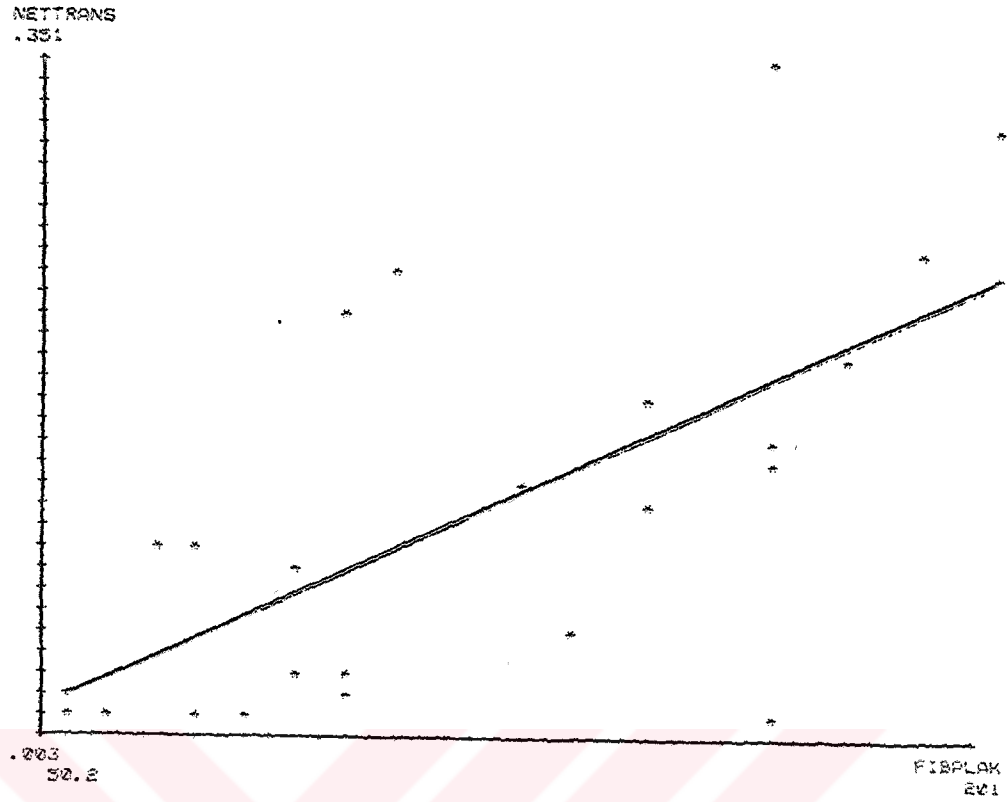
Şekil 23. Serum T-4 değerleri ile trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



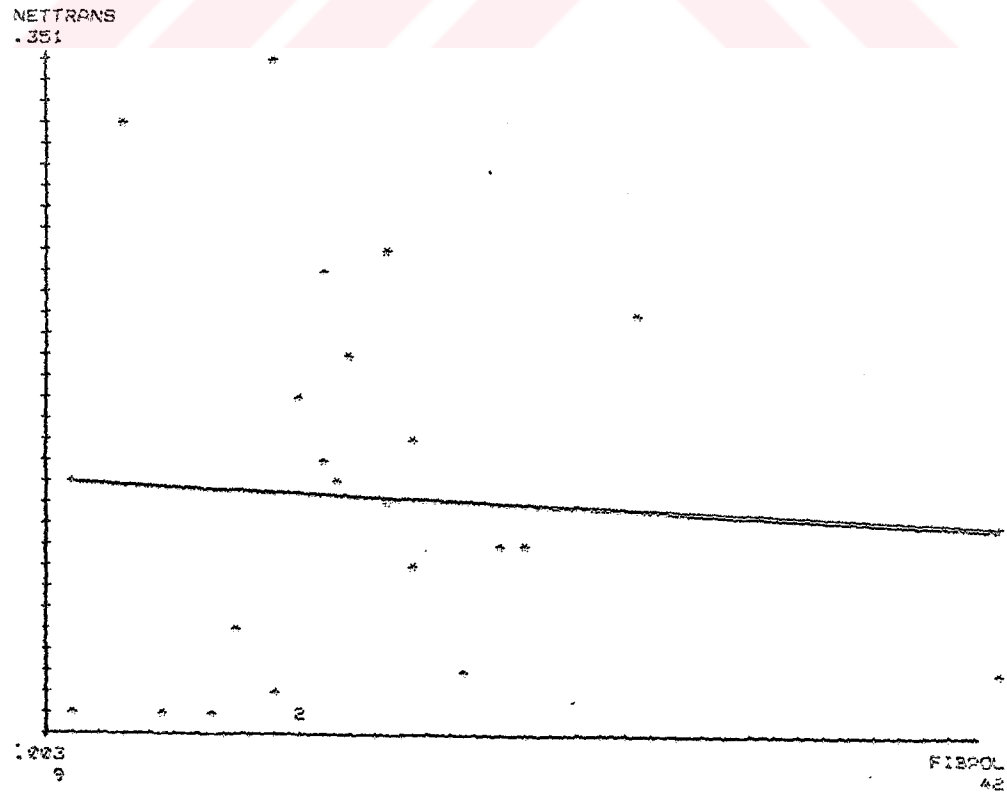
Şekil 24. Serum TSH değerleri ile trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



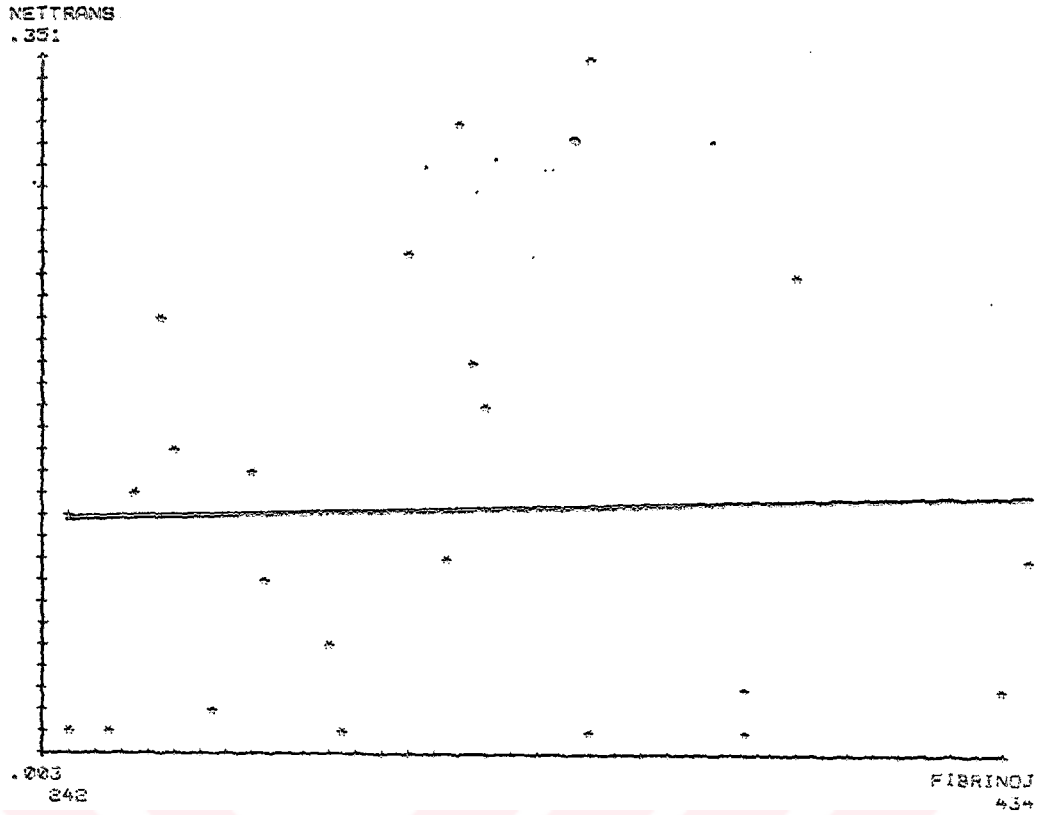
Şekil 25. EEZ değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



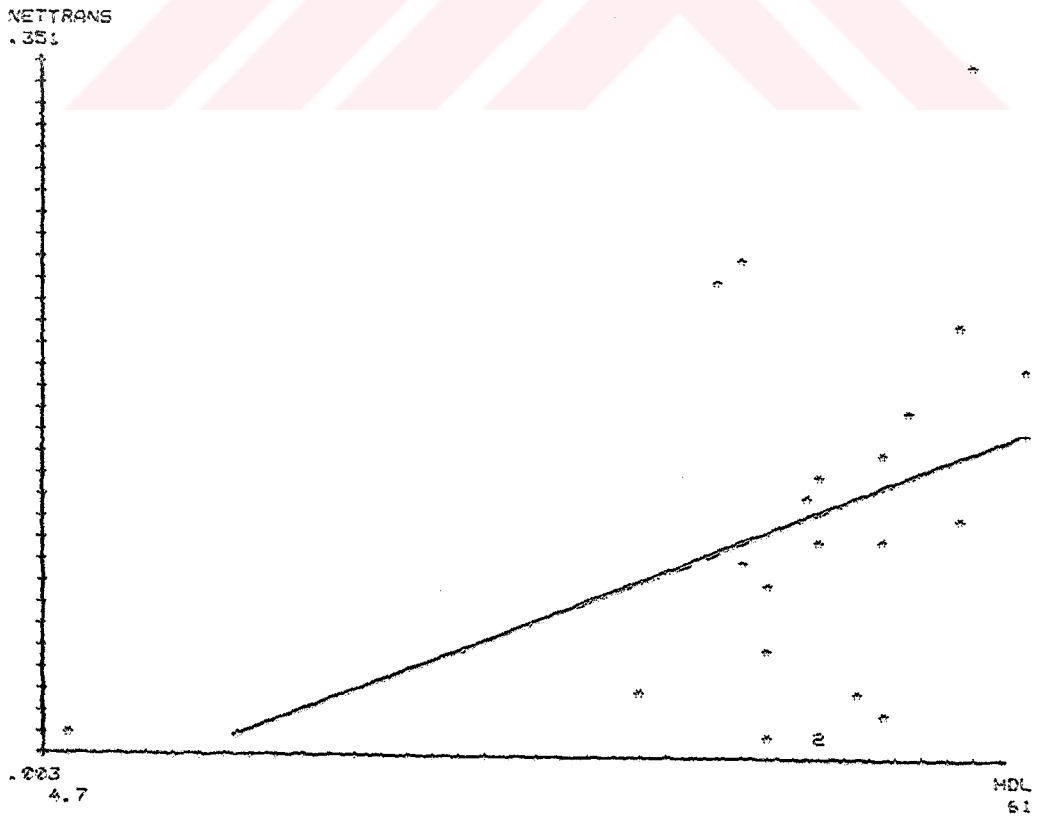
Şekil 26. Fibrin plakta erime alanı değerleri ile Trombosit C-14 glikoz membran net transportu korelasyonu.



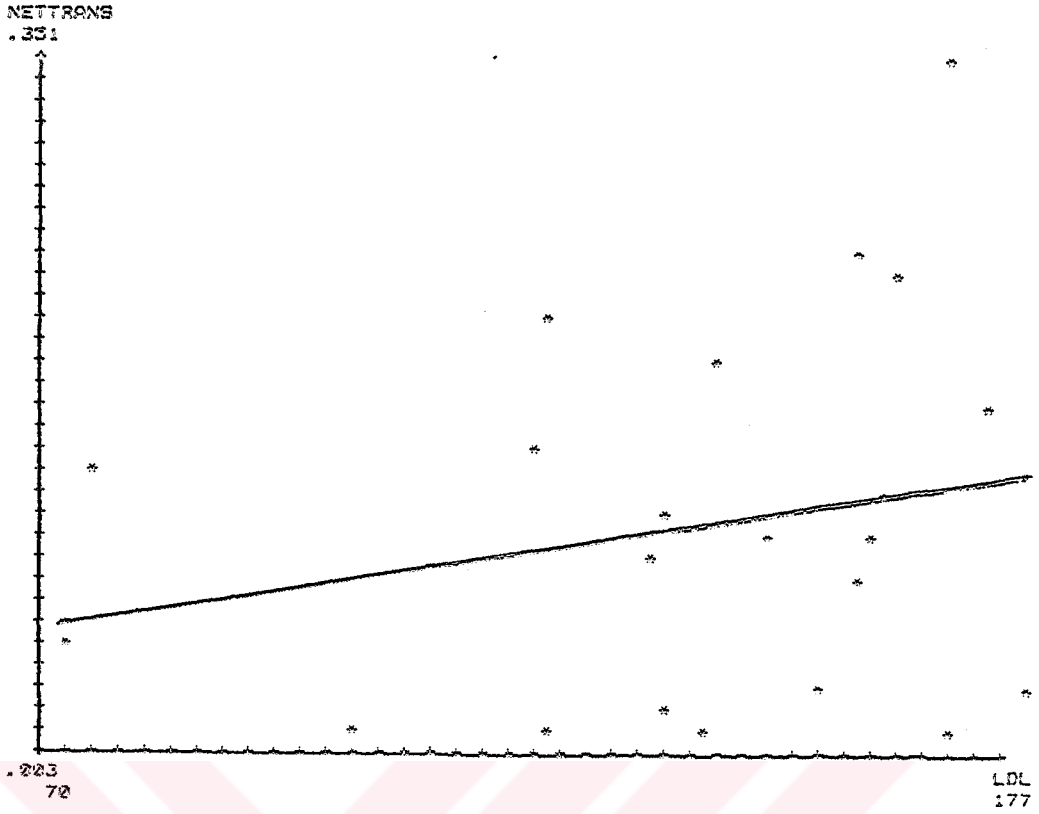
Şekil 27. Fibrin polimerizasyonu değerleri ile Trombosit C-14 glikoz membran net transportu korelasyonu.



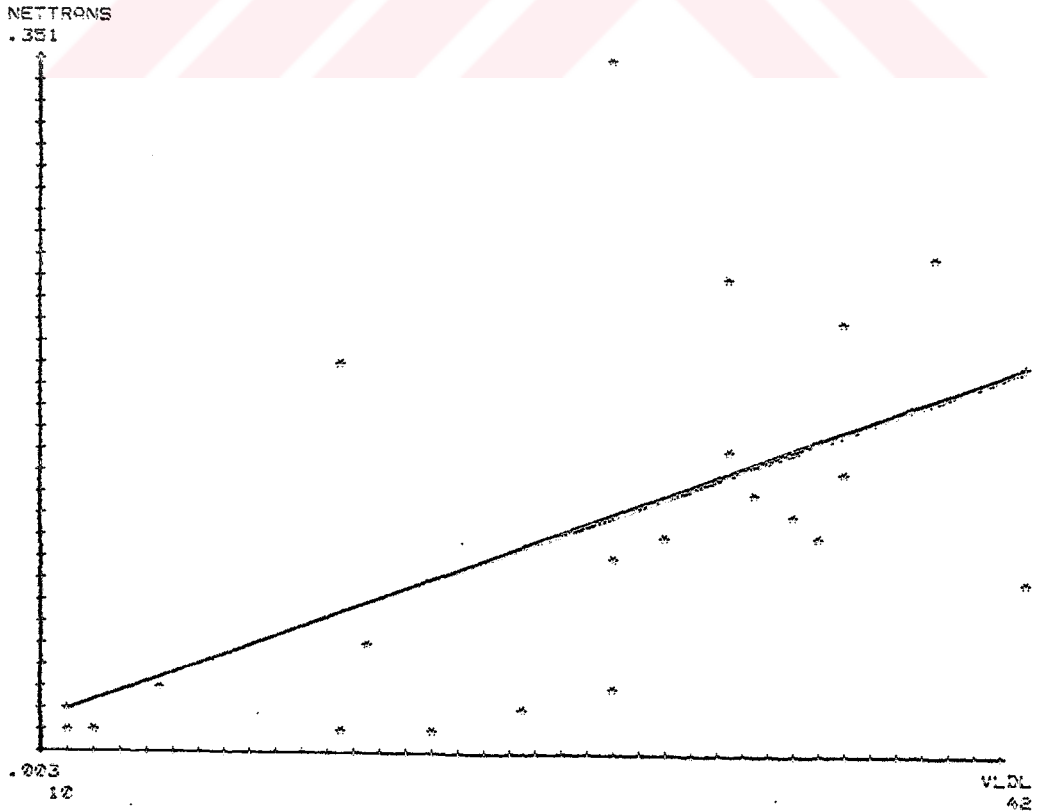
Şekil 28. Serum Fibrinojen değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



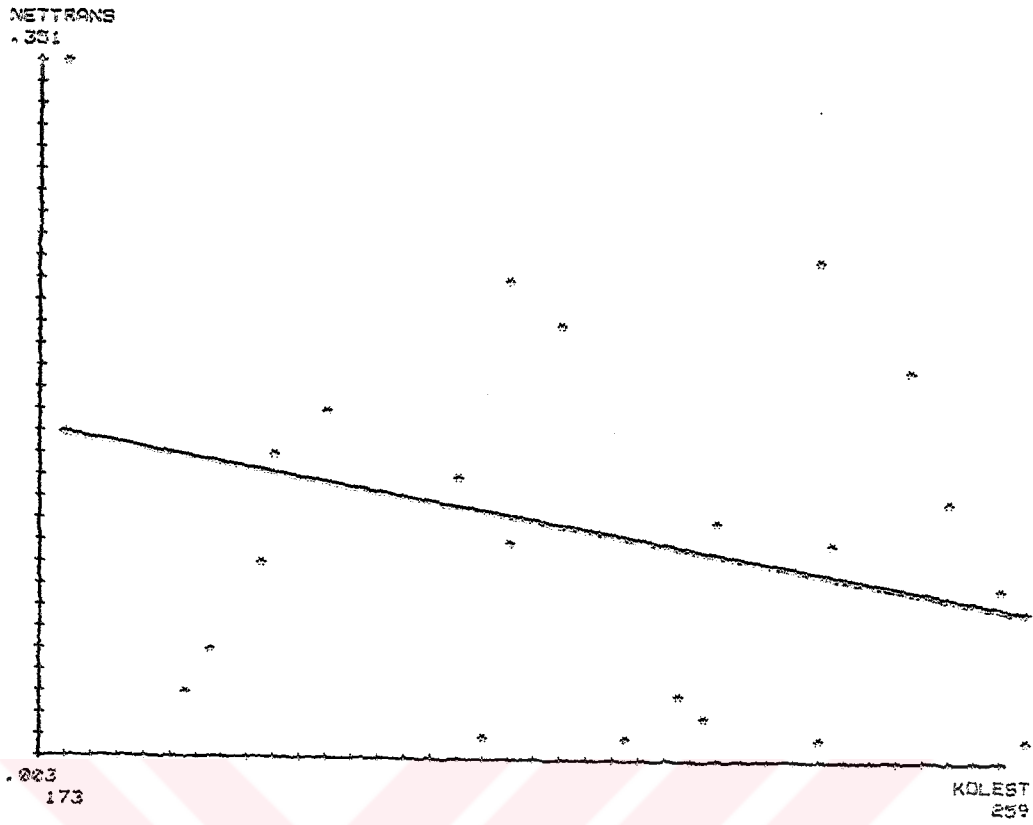
Şekil 29. Serum HDL değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



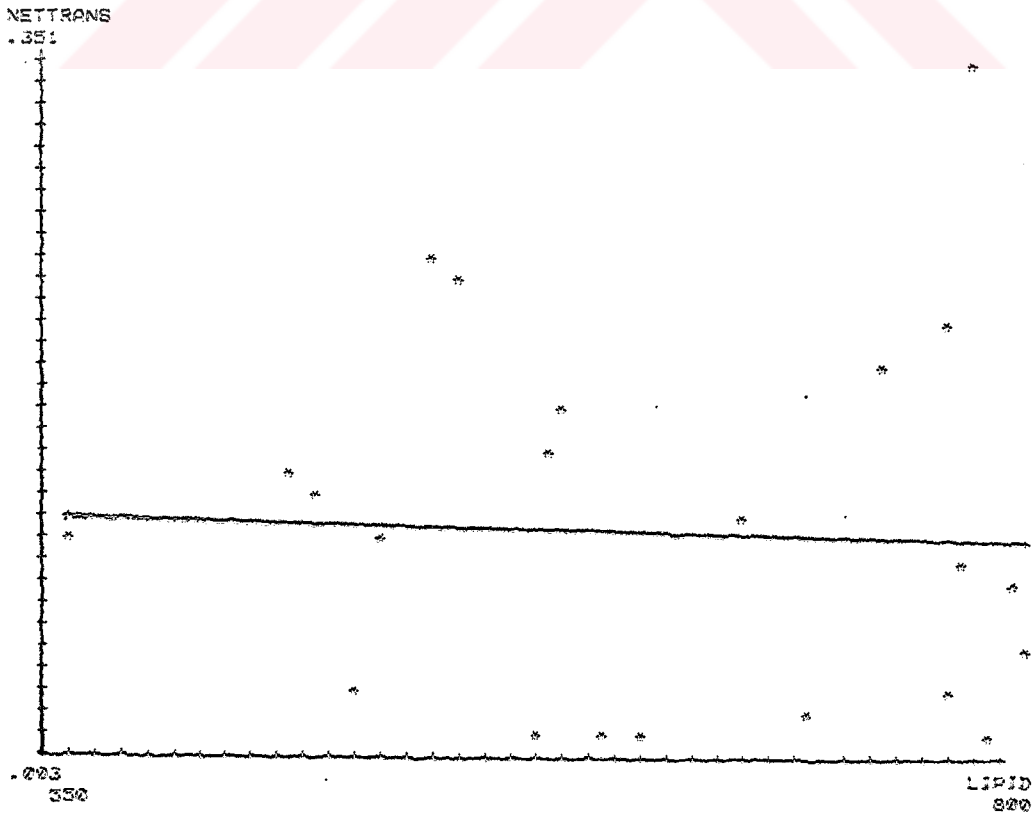
Şekil 30. Serum LDL değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



Şekil 31. Serum VLDL değerleri ile Trombosit C-I4 Glikoz membran net transportu korelasyonu.



Şekil 32. Serum Kolesterol değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz membran net transportu korelasyonu.



Şekil 33. Serum Total lipid değerleri ile Trombosit C-I4 glikoz transportu korelasyonu.

## ÖZET

Biz bu çalışmada, primer hipotiroidiili olgularda trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportunu inceledik. Hastalarda ve normal kişilerde bazı fibrinolitik parametreleri ve kan lipid profilini de gözden geçirdik.

21 hipotiroidiili ve 10 normotiroidiili kişiden elde edilen trombositten zengin plazma süspansiyonu edildi, yıkandı ve trombosit sayıları standardize edildi. Örnekler  $+4^{\circ}\text{C}$  ve  $+37^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika inkübe edildi. Sonra 1 ml örnek üzerine 10 mikrolitre  $^{14}\text{C}$ -glikoz ( $10^{-3}\text{ M}$ ) eklendi. Milipor filtreler üzerindeki  $^{14}\text{C}$ -glikoz'un radyoaktivitesi Beta sayıcıda ölçüldü.

Primer hipotiroidi grubunda trombosit  $^{14}\text{C}$ -glikoz membran transportu  $0.071 \pm 0.037$  nMol  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  trombosit / 20 dakika iken normotiroidiili olgularda bu parametre  $0.184 \pm 0.078$  nMol  $^{14}\text{C}$ -glikoz /  $10^9$  trombosit / 20 dakika idi.

Sonuçta, primer hipotiroidide trombosit 14 C-glikoz membran transportunda istatistiki olarak anlamlı (  $p < 0.001$ ) bir defekt bulduk. Bu sonucun nedenine yönelik olarak bir dizi daha çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.





## SUMMARY

In this study we investigated the platelet membrane transport of  $^{14}\text{C}$  D-glucose in primary hypothyroidism. Some fibrinolytic parameters and blood lipid profile in normal and in patients were also investigated.

Platelet-rich plasma obtained from 21 hypothyroidic patients and 10 euthyroidic control subjects; homogenized, washed and the number of platelets standardized. And the samples are incubated at  $+4^{\circ}\text{C}$  and  $+37^{\circ}\text{C}$  for 15 minutes. And then 10 microliters  $^{14}\text{C}$  D-glucose ( $10^{-3}\text{ M}$ ) is added on 1.0 ml samples. The radioactivity of  $^{14}\text{C}$  D-glucose on the millipore filters is assayed with Beta counter.

The mean platelet  $^{14}\text{C}$  D-glucose membrane transport in hypothyroidic group was  $0.071 \pm 0.037$  nMol  $^{14}\text{C}$  D-glucose /  $10^9$  platelets / 20 min., whereas in euthyroidic group it was  $0.184 \pm 0.078$  nMol  $^{14}\text{C}$  D-glucose /  $10^9$  platelets / 20 min.

As a conclusion, we observed a statistically important ( $p < 0.001$ ) defect in platelet membrane  $^{14}\text{C}$  D-glucose transport in primary hypothyroidism. We are planning of further investigations to understand the cause of this defect, whether it is related with changes in platelets itself or other changes in plasma.

## KAYNAKLAR

- 1) Akan,H.: Pıhtılaşma faktörlerine bağlı kanama diyatezleri. Klinik Hematoloji. 298-307. Fidan Kitabevi. Ankara, 1984.
- 2) Akokan,G., Berkarda,B.: Pıhtılaşma ve fibrinolizde egzersiz ile alınan sonuçlar. Cer Tıp Fak Der 2:337,1971.
- 3) Alberts,B.et al.: Molecular Biology of The Cell. Garland,1983.
- 4) Astrup,T. and Müllertz,S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch Biochem 40: 346,1952.
- 5) Avanoğiu, Y.: Aterosklerozis oliguarın trombositlerinde glikoliz. Doğentlik Tezi. İstanbul,1982.
- 6) Baikuv,Ş. and Ulutin,O.N.: The invitro and invivo effect of xanthinol nicotinate on blood coagulation, platelet adhesion and aggregation. New Istanbul Contr Clin Sci 9:179,1967.

- 7) Barnhart,M.I. and Riddle,J.M.: Cellular localisation of profibrinolytin( Plasminogen ). Blood. 21:306,1963.
- 8) Bennett,N.B., Ogston,C.M., Andrew,G.M.: The Thyroid and fibrinolytic. Br Med J 4:147,1967.
- 9) Bostancı,N.: Tiroid Ve Paratiroid Hastalıkları. S:5-15. Bozak Matbaası,İstanbul, 1979.
- 10) Collen,D.: Plasminogen activators and thrombolytic therapy. Atlas of Science Pharmacology. p:116-120, 1988.
- 11) Copley,A.L., Niewiarowski,S., Marechal,J.: A micro method of euglobulin fibrinolytic in plasma of human subjects and small laboratory animals. J Clin Med 53:468-471,1959.
- 12) Dastro,A.: Fibrinolyse dans le sang.Arch. Physiol. 5:661,1893.
- 13) Egeberg,O.:influence of thyroid function on the blood clotting system. Scand J Clin Lab Invest 15:1, 1963.
- 14)Egeberg,O.: Thyroid function and hemostasis. Scand J Clin Lab Invest 16:551, 1964.
- 15) Granner,D.K.: Thyroid Hormones. Harper's Biochemistry. p:496-502. edited by Murray,R.K., Granner,D.K., Mayes,P.A. and Rodwell,V.W. Prince-Hall Int. Edition.,1988.
- 16) Granner,D.K.: Membranes: Structure, assembly and function Harper's Biochemistry. p:445-463. edited by Murray,R.K., Granner,D.K., Mayes,P.A. and Rodwell,V.W. Prince-Hall Int. Edition.,1988.

17) Groscurth,P., Kistler,G.: Embriology, gross anatomy and histology of thyroid gland. Clinical Endocrinology. p:162-164. edited by Thorn,G.W. Thirth edition,1978.

18)Guyton,C.A.:Fizyoloji.Güven Kitabevi Yayınları. Cilt:3:329-351. Ankara,1978.

19) Haber,R.S., Loeb ,J.N.: Early enhancement of potassium efflux from rat liver by thyroid hormone: Relation to induction of  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase. Endocrinology 115:291,1984.

20) Holmsen,H.: Metabolism of platelets. Haematology. edited by Williams,W.J., Beutler,E., Erslev,A.J., Lichtman,M.A. p:1200-1233 Fourth edition, 1991.

21) Hume,R.: Fibrinolytic activity and thyroid function. Br J Med 1:666, 1965.

22)ingbar,S.H.: The Thyroid Gland. Text Book of Endocrinology. edited by Wilson,J.D., Foster,D.W. p:684-686 Seventh edition, 1985.

23) ismaili-Belgi,F., Edeliman,I.S.: Mechanism of thyroid calorogenesis: Role of active sodium transport. Proc Natl Acad Sci USA 67:1071, 1970.

24) ismaili-Belgi,F., Edeliman,I.S.: The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone. Stimulation of  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  -activated adenosine triphosphatase activity. J Gen Physiol 57:710, 1971.

25)Kayaalp,S.O.:Rasyonei Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt ii:1222-1226 Üçüncü baskı, Uluçan Matbaası,Ankara,1985.

26) Kim,D.H., Sergeant,S., Shukla,S.D.: Glucose transport in human platelets and its inhibition by Forskolin. *J of Pharmacol and Exp Therap.* 585-589, 1985.

27)Kuran,O.: Normal Anatomi. s:308-314. Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Ateiyesi. İstanbul,1976.

28) Leoncini,G., Maresca,M.: Glucose transport across plasma membrane in human platelets. *The Italian J of Biochem.* 35: 287-295, 1986.

29) Leoncini,G., Maresca,M., Balestrero,F., Armani,U., Piana.A.: Some aspects of platelet glucose metabolism in thrombocytosis due to myeloproliferative disorders. *Thromb Res* 34:233-239, 1984.

30) Levy,L.J., Adelman,J.J., Spergel,G.: Studies on the carbohydrate and lipid metabolism in thyroid disease. Effect of glucagon. *J Clin Endocrinol Metab* 30:372, 1972.

31) Lin,M.H., Akera,T.: increased  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase concentrations in various tissues of rats caused by thyroid hormone treatment . *J Biol Chem* 253:723, 1978.

32) Mueckler,M. et al.: Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.*229:941, 1985.

33) Myasnikov,A.I., Zaitzev,V.F.: The influence of thyroid hormone on cholesterol metabolism in experimental atherosclerosis in rabbits. *J Atheroscler Res* 3:295, 1963.

34)Noyan,A.: Tiroid Bezi ve Hormonu. Fizyoloji. Meteksan A.Ş. Ankara, 1989.

35) Philipson,K.D., Edelman,I.S.: Characteristics of thyroid-stimulated  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase of rat heart. *Am J Physiol* 232:C202, 1977.

36) Philipson,K.D., Edelman,I.S.: Thyroid hormone control of  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase and  $\text{K}^+$ -dependent phosphatase in rat heart. *Am J Physiol* 232:C196, 1977.

37) Ratnoff,O.D. and Menzie,C.A.B., Baltimore,M.D.: A new method for determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med* 37:316-320, 1951.

38) Rodwell,V.W., Victor,W. : *Enzymes Kinetics*. Harper's Biochemistry. edited by Murray,R.K., Granner,D.K., Mayes,P.A. and Rodwell,V.W. p:61-75 , Prince-Hall Int.Edition, 1988.

39) Shambaugh,G.E.: Biologic and cellular effects. *Werner's The Thyroid*. edited by Ingbar,S.H., Braverman,L.E. p:201-212. Fifth edition , 1986.

40) Sherry,S., Lindameyer,R.I., Fletcher,A.P. and Aikjaersig,N.: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J Clin Invest* 38:810, 1959.

41) Silbernagh,S., Despopulos,A.: *Fizyoloji Atlası*. Arkadaş Tıp Kitapları. İstanbul, 1985.

42) Simone,J.V., Abigaard,C.F., Schulman,I.: Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med* 273:1057, 1965.

43) Sterling,K.: Thyroid hormone action at the cell level ( First of two parts ). *N Engl J Med* 25:173-179, 1979.

44) Sterling,K.: Thyroid hormone action at the cell level ( Second of two parts). N Engi J Med 18:117–123, 1979.

45) Terzioğiu,M., Çakar,L.: Fizyoloji Ders Kitabı. Cilt 1:25. Nazım Terzioğiu Matematik Araştırma Enstitüsü Basım Ateiyesi. İstanbul, 1989.

46) Ulutin,O.N.: Atherosclerosis and hemostasis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. edited by Eberhard,F.M. and Ulutin,O.N. Vol:12 N.2, p: 156–175 Thieme inc. Newyork–Stuttgart . April, 1986.

47) Ulutin,Ş.B., Aktuğiu,G.: The fibrinolytic activity in the cases gastic and duodenal uicer with and without gastrointestinal bleeding. International Haematology Congress. Abs.591. İstanbul, 1977.

48) Ulutin,Ş.B.: Physiological response to enhanced fibrinolytic activity. "Fibrinolysis". Current Fundamental and Clinical Concepts. edited by Gaffney,P.J. and Ulutin,Ş.B.p:27–36 Akademik Press. London–New York, San Francisco. 1978.

49)Yardımcı,T.U.: Aiterations observed in the platelet glucose permease system of atherosclerotic subjects and the effect of release inducers on this system. International Istanbul Symposia on Haematology. edited by Ulutin,O.N. and Berkarda,B. p:37. Sermet Matbaası. İstanbul, 1981.

50) Yardımcı,T.U.: Membrane transport systems in human platelets. Haematologica 65: 498–508, 1980a.

51) Yardımcı,T.U., Ulutin,O.N.: Aiteration of platelet glucose transport systems in atherosclerosis. Wiener klinische Wochenschrift 98, 221–224, 1986.

52) Yiğit,G.: Hücre Membranları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Ders Notları. S:8-27 İstanbul, 1985.

53) Zeren,Z.: İnsan Anatomisi. S:771-773 Sermet Matbaası. İstanbul, 1971.





## TEŞEKKÜR

*Araştırmam sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Prof.Dr.Ayia SÜER'e*

*Çalışmalarımda olumlu eleştirileriyle beni yönlendiren, laboratuvarın tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan Sayın Prof.Dr.Orhan N.ULUTİN'e*

*Çalışma yöntemini oluşturmamda çok değerli deneyim ve bilgisinden yararlandığım Sayın Prof.Dr.Turay YARDIMCI'ya teşekkürü zevkli bir görev bilirim.*

*Yine çalışmam sırasında ilgi ve desteklerini gördüğüm İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi ve Yardımcıları ile çalışanlarına, Sayın Ecz. Bahar GÖKER ile Sayın Dr. Selmin TOPLAN'a, Hemostaz Araştırma Ünitesi çalışanlarına ve tezimin basımında emeği geçen tüm İstanbul Tabip Odası çalışanlarına teşekkür ederim.*

**Dr.M.Rifat YÜCEL**

## ÖZGEÇMİŞ

1964 yılında Sivas'da doğdum. İlkokulu Nurettin Teksan ve Afyon İlkokulu'nda, orta öğrenimimi K.Maltepe Lisesi'nde tamamladım. 1981 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne kaydoldum. 1987 yılında Tıp Doktoru olarak üçüncülük derecesiyle fakülteden mezun oldum. Aynı yıl İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı kurumda çalışmaktayım.