

33797



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Fizyoloji Anabilim Dalı

**HİPERTİROİDİ VE HİPOTİROİDİNİN İSKELET KASI  
FONKSİYONLARI VE BUNUN KAS KAPİLLERİZASYONU  
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

( DOKTORA TEZİ )

**Behzat NOYAN**

33797

Danışman: Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK

BURSA - 1994

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	3
GİRİŞ .....	5
GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
BULGULAR .....	17
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	38
KAYNAKLAR .....	43
TEŞEKKÜR .....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	52

## ÖZET

Bu çalışmada hipertiroidi ve hipotiroidi oluşturulan sıçanların izole M. soleus ve M. extensor digitorum longus kaslarının izometrik kasılma özellikleri, kapillerizasyonları ve bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi araştırıldı.

Deney üç gruba ayrıldı ve her grupta 20 sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna 30 gün i.p. 0.75 ml/gün serum fizyolojik, hipertiroidi grubuna 30 gün i.p. L-Tiroksin ( 40 µg/100 gr vücut ağırlığı/gün ) ve hipotiroidi grubuna da bir defa i.p. 0.75 mCi I<sup>131</sup> enjeksiyonları yapıldı.

Hipotiroidide enjeksiyondan 3 hafta sonra ve diğer gruplarda da 30 günlük sürelerin sonunda sıçanların her iki taraflı soleus ve EDL kasları izole edildi. Kalplerinden ponksiyonla kan alındı, serumlarında serbest ve total T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> tayinleri yapıldı.

Sağ bacağın EDL ve soleus kaslarına, izole organ banyosunda tek ve tetanik uyarılar verilerek, oluşturdukları izometrik kasılmalar poligraf yardımı ile kaydedildi. Bu kayıtlardan kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü parametreleri ölçüldü. Sol bacağın EDL ve soleus kaslarından histolojik preparasyonlar yapılarak, mikroskop altında kasların kapiller yoğunlukları tesbit edildi. İzometrik kasılma ve kapiller yoğunluk parametrelerinin gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca gruplarda izometrik kasılma özellikleri ile kapiller yoğunluklar arasında ilişki olup olmadığı da araştırıldı.

Serbest ve total T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> hormon düzeylerinde hipertiroidili grupta anlamlı bir artış ve hipotiroidili grupta da anlamlı bir azalma görüldü.

Hipertiroidili grupta soleus kasının kasılma ve yarı gevşeme zamanı kısaldı.

Maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü azalırken, kapiller yoğunluğunda artış görüldü. EDL'nin ise, maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü kontrole göre azalma gösterdi. Hipertiroidide, hem soleus hem de EDL'nin izometrik kasılma özellikleri ile kapiller yoğunlukları birbirlerinden bağımsız değişim gösterdiler. Sadece EDL'nin kasılma zamanı ile kapiller yoğunluğu arasında negatif bir korrelasyon görüldü.

Hipotiroidili grupta soleus kasının kasılma ve yarı gevşeme zamanı uzadı. Maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü azaldı. Kasın kapiller yoğunluğu ise değişmedi. EDL'nin sadece tetanik maksimal kasılma gücünde azalma görüldü. Hipotiroidide, soleus ve EDL kaslarının izometrik kasılma özellikleri ile kapiller yoğunluğu değişimleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sadece soleus kasının tetanik maksimal kasılma gücü ile kapiller yoğunluğu arasında pozitif bir korrelasyon görüldü.

**Anahtar kelimeler : SOL, EDL, Kapillerizasyon, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm.**

## **SUMMARY**

### **The Functions of the Skelatal Muscles in Hyper-Hypothyroidism and the Investigation of Their Relations with Muscle Capillarity.**

In this study, the isometric contraction properties and capillarities of isolated M. soleus and M. extensor digitorum longus muscles in hyper-hypothyroid rats and the relation between these parameters have been investigated.

The experiment was carried out in 3 groups, each group consisted of 20 rats. The control group received for 30 days 0.75 ml / day NaCl % 0.09 i.p., the hyperthyroid group received also for 30 days L-Tyroxine ( 40 µg / 100 gr body weight / day ) i.p., and the hypothyroid group received a single injection of 0.75 mCi  $^{131}\text{I}$  i.p.

In the hypothyroid group 3 weeks after the injection, in the other groups after the 30 day period, the soleus and EDL muscles have been isolated bilaterally in the rats. Their hearts have been punctured and free and total  $T_3$ ,  $T_4$  levels measured in their sera.

The EDL and soleus muscle of the right leg have been stimulated by single and tetanic impulses. In the isolated tissue bath and their isometric contractions have been recorded by polygraph. From these recordings, contraction time, half relaxation time, twitch tension and tetanic force have been measured. EDL and soleus muscle of the left leg have been histologically prepared and their capillary densities have been microscopically determined. The differences in isometric contraction and capillary density among the group have been statistically evaluated. On the other hand, the correlation ; if any, between

contraction properties and capillary densities in the groups has been tested.

The hyperthyroid group showed a significant increase while the hypothyroid group had a significant decrease in free and total  $T_3$ ,  $T_4$  levels.

The contraction and half relaxation time of the soleus muscle has shortened in the hyperthyroid group. Its twitch tension and tetanic force decreased while capillary density increased. As for EDL, twitch tension and tetanic force decreased compared to the control group. In the hyperthyroid group, the isometric contraction properties and capillary densities of both the soleus and the EDL varied independently from each other. A negative correlation existed only between the contraction time and capillary density of the EDL.

In the hypothyroid group, the contraction and half relaxation time of the soleus muscle has lengthened. The twitch tension and tetanic force has decreased while its capillary density has not changed. Only the tetanic force has been observed to decrease in the EDL. In the hypothyroid group, no significant relation existed between the isometric contraction properties and capillary density changes of the soleus and the EDL muscles. A positive correlation existed only between the tetanic force and capillary density of the soleus muscle.

**Key Words : SOL, EDL, Capillarity, Hyperthyroidism, Hypothyroidism.**

## GİRİŞ

Tiroid bezi histolojik olarak folliküler bir yapıya sahiptir. Follikülleri oluşturan tiroid hücreleri, tiroid fonksiyonları ile ilgili çok önemli görevler yapmaktadır. Follikül içini dolduran kolloidin esasını oluşturan tiroglobulin adı verilen glikoprotein bu hücrelerde sentezlenir. Tiroglobulin, bünyesinde tirozin aminoasidini bulundurmaktadır. Tiroid hormonlarının sentezi tiroglobulin molekülündeki tirozin aminoasidine okside iyodun bağlanması ile olur. Iyodun kandan alınıp hücre içine veya kolloide taşınması, tiroid hücrelerinin iyot pompası ile sağlanır. Iyot iyonları kana göre bu hücrelerde 30 kat yoğunlaştırılmış olur. Iyodun kullanılabilmesi için okside olması gerekir. Bu işlem de TSH varlığında hidrojen peroksit ve tiroid hücrelerinin salgıladığı peroksidaz enzimi aracılığıyla olur. Tirozin aminoasidine okside olmuş bir iyodun bağlanması ile moniodotirozin, iki iyodun bağlanması ile de diiodotirozin sentezlenir. Bir moniodotirozin ile diiodotirozinin birleşmesiyle triiodotironin (  $T_3$  ), iki diiodotirozinin birleşmesi ile tiroksin (  $T_4$  ) sentezlenir. Tiroid hormonları sentezlendikten sonra günlerce veya aylarca tiroglobulin molekülüne bağlı olarak follikül içinde depolanır. Uygun sinyal geldiğinde tiroid hücrelerinin apikal yüzeylerinden kolloide doğru uzayan pseudopodlar kolloidi sararak pinositotik vesiküller oluştururlar. Lizozomlar bu vesiküller ile birleşir ve lizozomal enzimler ile tiroglobulin molekülünü sindirerek tiroksin ve triiodotironin hormonlarının hücre içerisinde serbest kalmalarını sağlarlar. Bu hormonlar tiroid hücrelerinin bazal tarafından çevredeki kapillerlere diffüzyona uğrarlar. Böylece tiroid hormonları kana serbestleşmiş olur. Bu şekilde kana verilen tiroid hormonlarının % 90-95 kadarı tiroksin, % 5-10 kadarı triiodotironindir. Mono ve diiodotirozin kana verilmez. Tiroksin ve triiodotironin kana katıldıklarında çok küçük bir miktarları dışında birkaç plazma proteinine bağlanırlar. Bu proteinler tiroksin bağlayan globulin, tiroksin bağlayan prealbumin

ve albumindir. Bu bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına yüksek affinitesi vardır.  $T_3$ 'e göre tiroksin daha yavaş olmak üzere doku hücrelerine serbestlenmektedir. İki hormon da hücreye girdiklerinde tekrar intrasellüler proteinlere bağlanırlar. Bu bağlanma da  $T_4$  için  $T_3$ 'den daha güçlüdür. Böylece tekrar depo edilirler. Fonksiyonel hücrelerde günler ya da haftalar süren bir periyotta yavaş yavaş kullanılırlar ( 1-5 ).

Tiroid hormonları bazı dokular dışında ( beyin, retina, akciğer vb. ) vücutta tüm dokularda metabolik aktiviteyi artırıcı etki gösterirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle metabolizmada ortaya çıkan birçok değişikliklerin bilinmesine karşın, hormonların intrasellüler etki mekanizması her yönü ile açık değildir. Ancak çeşitli kaynaklarda ortak olarak etkinin, protein sentezinin artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonlarının, özellikle tiroksinin deiodinasyonu ile gelişen trilodotironin, hücrenin çekirdeğinde bulunan bir reseptör protein ile bağlanır. "**Trilodotironin NÜkleer Reseptör Kompleksi**" adı verilen bu kombinasyon, direkt veya indirekt olarak hücre genlerinin büyük bölümünü aktive ederek RNA yapımına sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak da hücrede, çoğu intrasellüler metabolik aktiviteyi hızlandıran enzimlerden oluşan birçok değişik tipte proteinlerin sentezinde artış görülmektedir. Hormonların etkisi ile mitokondrilerin sayısı ve aktivitesi de artmaktadır. Bu da hücrenin enerji kaynağı olan ATP sentezini arttırmaktadır ( 1-7 ).

Tiroid hormonlarının çok yönlü metabolik etkileri vardır. Özetle, karbohidrat metabolizmasının her aşamasının stimülasyonuna neden olur. Glikoliz ve glikoneojenoliz artar. Barsaktan glikoz absorpsiyonu hızlanır. Yağ metabolizmasını da artırıcı yönde etki gösterir. Hormonlardaki artış, serbest yağ asitlerini arttırmakla beraber kanda kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını azaltır. Protein sentezini arttırdığı için çocukluk çağında büyümeyi hızlandırır ( 1-5 ).

Tiroid hormonlarının bu genel metabolik etkilerinden başka, vücutta özgün sistemler üzerine de etkileri vardır. Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi, fetal yaşamda ve postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlamasıdır. Bu dönemde ağır hipotiroidi sonucu ortaya çıkan Kretinismus'da ciddi ve kalıcı mental ve nörolojik defektler



oluşur ( 4, 8-10 ). Bu dönemde hipotiroidizm, sinaptogenesiste eksikliğe, nörotransmitter sistemlerin gelişiminde yetersizliğe, miyelinizasyonda da gecikmeye neden olmaktadır ( 8-11 ). Hipotiroidide sıklıkla görülen duyuşal organ anomalilerinden sağırılık, korti organını innerve eden afferent ve efferent liflerin gelişmelerini tam olarak tamamlayamamasından kaynaklanmaktadır. Böylece hipotiroidide yetersiz bir periferel sinir sistemi gelişimi olmaktadır. Diğer yandan deneysel olarak yaratılan hipertiroidinin periferel sinir ya da nöromüsküler kavşak hasarlarında aksonal ve nöromüsküler bölgede hızlı bir rejenerasyona ve iyileşmeye neden olduğu bildirilmektedir ( 12-19 ).

Tiroid hormonlarının konsantrasyonunun hafifçe yükselmesi kalp vurum gücünün artışına neden olmaktadır. Ağır hipertiroidide ise kalbin vurum gücü düşmekte ve kalbin vurum sayısında artış görölmektedir ( 4, 20-22 ). Taşikardi kısmen doku metabolizmasının artışına bağlı olarak, artan kalp debisine bağlanabilirse de hipertiroidideki kalp vurum sayısının artışı, kalp debisinin yükselmesinden çok daha fazladır. Bu, tiroid hormonlarının kalbin uyarılmasına direkt olarak etkileri olduğunu göstermektedir. Hipertiroidilli ve hipotiroidilli hastaların kanları ve idrarlarında yapılan katekolamin tayinleri, hipertiroidide katekolamin seviyesinin normal ya da düşük ve hipotiroidide de tipik bir şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur ( 5, 20-22 ). Bu da hipertiroidide katekolamin kullanımının arttığını ve hipotiroidide de azaldığını göstermektedir. Hipertiroid izole kalp dokusunda yapılan çalışmalarda görülen kronotropik ve inotropik etkiler, tiroid hormonlarının stimölasyonu ile katekolamin etkisinin artışına bağlanmıştır. Kalpte bu sinerjik etkinin mekanizması olarak, tiroid hormonlarının indüklediği beta-adrenerjik reseptör sayısında artış gösterilmektedir (5). Diğer yandan hipertiroidide ortalama arteriyel kan basıncı ya çok küçük bir yükselme göstermekte ya da değişmemektedir. Hipotiroidide ise diastolik kan basıncında sıklıkla hormon tedavisinden sonra normale dönen bir yükselme belirtilmektedir ( 4, 20-25 ).

Tiroid hormonlarından en fazla etkilenen dokuların başında çizgili kaslar gelmektedir. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonlarının konsantrasyonunun yükseldiği ya da düştüğü koşullarda çizgili kas metabolizması, kasların kasılma özellikleri ve morfolojik yapısı değişiklikler göstermektedir.

Hipertiroidide sık sık iskelet kası kitlesi azalması ve protein yıkımında artma belirtilmiştir (26). Ancak bazı araştırmaların sonuçları da hipertiroidideki kas kitlesi azalmasının protein yıkımının artmasından değil, protein sentezinin baskılanmasından kaynaklandığını ortaya koymaktadır (27). Angeras ve Hasselgren ( 28, 29 ), T<sub>3</sub> enjeksiyonu ile sıçanlarda deneysel hipertiroidi oluşturmuşlar, yavaş tipte kasılan M. soleus ( SOL ) ve hızlı tipte kasılan M. extensor digitorum longus ( EDL ) kaslarının protein sentezi ve yıkımını ölçmüşlerdir. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda protein sentezinde bir azalma olmadığını, kas protein içeriğinin protein yıkımındaki artış nedeniyle azaldığını bildirmişlerdir. İskelet kasının protein döngüsünde deneysel hipertiroidinin bu karşıt sonuçları, farklı miktarda verilen tiroid hormonlarına, dozajın periyoduna, hayvanların cinsiyeti ve yaşlarına bağlı olabilmektedir ( 28-29 ). Varılan bir başka sonuç ise birçok diğer faktörlere de bağlı olarak hipertiroidi ve hipotiroidiye yavaş kasılan kasların cevabının, hızlı kasılan kaslara göre çok daha belirgin olduğudur ( 28-29 ).

Dimitriadis ve arkadaşları ( 30 ) izole sıçan soleus kasında hipertiroidinin glikoliz ve glikojen sentezine etkisini araştırmışlardır. Sonuçta glikozun fosforilasyonu ve glikojen parçalanmasına bağlı olarak glikoliz'in ( laktat ölçümü ile ) arttığını ifade etmişlerdir. Max ve arkadaşları da ( 31 ) denerve ettikleri sıçanların soleus ve EDL kaslarında, triiodotironin enjeksiyonundan sonra Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesinin artmış olduğunu göstermişlerdir.

Tiroid hormonları iskelet kaslarının kasılmaları sırasında enerji metabolizmasına büyük etki yaparlar. Leijendekker ve arkadaşları ( 32, 33 ) sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda hipertiroid ve kontrol grubu sıçanlara göre hipotiroid grupta ATP döngüsünde ( ATP/ ADP/ P<sub>i</sub> ) anlamlı bir düşme tespit etmişlerdir. Buna bağlı olarak da hipotiroid grupta kas kasılması için gerekli güç gelişiminin de azaldığını ifade etmişlerdir. Moussavi ve arkadaşları da ( 34 ) kontrol, hipotiroid ve T<sub>3</sub> tedavisi ile rehabilite ettikleri hipotiroid sıçan gruplarında iskelet kası gelişimini incelemişler ve hipotiroid gruba göre T<sub>3</sub> tedavisi uyguladıkları grupta miyozin-ATPaz aktivitesinde artış tespit etmişlerdir. Everts ve arkadaşları da (35) hipertiroid sıçanların M. gastrocnemius ve M. plantaris kaslarında ATP döngüsünün yükseldiğini,

başka bir yayınlarında da ( 36 ) kas yorgunluğu esnasında ATP'nin kontrol grubuna göre 14 ve 30 günlük hipertiroidili sıçan gruplarında düştüğünü ve her iki grup arasında fark olmadığını belirtmişlerdir.

Sıçan iskelet kasında tiroid hormonlarının  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pompasının konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir ( 37-41 ). Kjeldsen ve arkadaşları ( 37, 39 ) iskelet kasında  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  pompası sayısına tiroid hormonlarının etkisini inceleyebilmek için, normal kişilerle birlikte hipertiroidili ve hipotiroidili hastaların M. vastus lateralis kaslarından biyopsi örnekleri almışlardır. Bu örneklerde  $\text{H}^3\text{-oubain}$  ( bu madde digitalis grubu kardiyotonik bir steroiddir ve  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz'ın defosforilasyon reaksiyonunu inhibe eder) bağlanma alanlarının sayısını saptamışlardır. Hipotiroid hastaların kaslarında  $\text{H}^3\text{-oubain}$  bağlanma alanlarında % 50 azalma ve hipertiroidili hastalarda da % 68 artış gözlemişlerdir. Hipertiroidi ve hipotiroidin tedavisi edilmesinden sonra  $\text{H}^3\text{-oubain}$  bağlanma alanlarının sayısı da normale dönmüştür. Araştırmacılar çalışmalarında  $\text{H}^3\text{-oubain}$  bağlanma alanlarının sayısı ile serbest  $\text{T}_4$  hormon düzeyi arasında anlamlı bir korrelasyon olduğunu (  $r=0.87$  ) ifade etmişlerdir. Sonuç olarak insan iskelet kasında hipertiroidide  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz aktivitesinin,  $\text{H}^3\text{-oubain}$  bağlanma kapasitesinin ve  $\text{K}^+$  alımının yükseldiğini, hipotiroidide ise düştüğünü göstermişlerdir. Böylece belki de hipertiroidili hastalarda görülen hipokalamik atakların gelişmesinde bu mekanizma da hesaba katılabilir demektedirler. Başka bir çalışmada da sıçanların renal kortekslerinde  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz aktivitesine yaşla birlikte tiroid hormonlarının etkileri araştırılmıştır ( 42 ). Yaşın ilerlemesi ile  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz aktivitesinde azalma gözlenirken, bu aktivitenin hipotiroid grupta düştüğünü, hipertiroid grupta yükseldiğini,  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPaz'ın yaş değişikliklerine cevabını, tiroid hormonlarının etkilediğini bildirmişlerdir. Bilindiği gibi vücutta metabolizma hızının yükselmesi sonucu artan kimyasal reaksiyonlar nedeniyle ısı artışı da ortaya çıkmaktadır. Hipotiroid farelerin iskelet kaslarının kasılması sırasında kas ısısını ölçen bir çalışma sonucunda da, düşük ATP hidrolizi nedeniyle ısının düştüğü bildirilmektedir ( 43 ).

Hipertiroidi ve hipotiroidi koşullarında çizgili kasların sarkoplazmik retikulumları, sarkoplazmik retikulum protein içerikleri ve  $\text{Ca}^{++}$  miktarları büyük değişiklikler

göstermektedir. Deneysel hipertiroidi yaratılmış sıçanların soleus kaslarında yapılan biyokimyasal ve histokimyasal çalışmalarda, sarkoplazmik retikulum kıvrımlarının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir ( 44, 45 ). Sarkoplazmik retikulumun protein içeriği yine hipertiroid hayvanların soleus kaslarında kontrollere göre iki kat daha fazladır ( 45, 46 ). Membran preparasyonlarından gel elektroforezi çalışmaları sonucunda tiroid hormonlarının, sarkoplazmik retikulumun diğer proteinlerine göre  $Ca^{++}$  pompası proteinini arttırdığı bildirilmiştir (45,46 ). Başka bir çalışmada hipotiroid sıçanlarda sarkoplazmik retikulum  $Ca^{+2}$  ATPaz aktivitesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (47). Yine hipertiroidi,  $Ca^{++}$  alımı aktivitesini hipotiroidiye göre 4 kat ve  $Ca^{++}$  yüklenme kapasitesini de 2.5 kat yükseltmiştir (44-46,48,49). Bunlara paralel olarak da  $Ca^{++}$  pompasının aktivitesi 3.5 kat artış göstermiştir (46,48,49 ). Hipotiroidili sıçanların M. gastrocnemius'larında ise  $Ca^{++}$  yüklenme kapasitesi ve  $Ca^{++}$  alımı aktivitesi baskılanmıştır ( 50 ). Bütün bu çalışmalardan tirotoksikozun; büyük oranda ( % 80-90 ) tip I lifleri ( oksidatif lifler ) içeren yavaş kasılan kasların (M.soleus gibi) sarkoplazmik retikulumlarının morfolojisini ve fonksiyonunu değiştirdiği, hızlı kasılan iskelet kaslarında ise fazla değişikliğe neden olmadığı sonucuna varılmıştır ( 44-47,50,51 ). Sarkoplazmik retikulum ve  $Ca^{++}$  daki bu değişiklikler sonucunda da, yavaş kasılan kaslarda hipertiroidide kasın kasılma zamanı ve gevşeme zamanı kısaltmakta, hipotiroidide ise uzamaktadır ( 44,45,48,50,51 ).

Tiroid hormonlarının yüksek dozları sıçan soleus kasının lif kompozisyonunda değişiklikler oluşturmaktadır ( 51-54 ). Capo ve Sillau ( 54 ) sıçanlarda  $T_3$  enjeksiyonu ile hipertiroidi yaratmışlar ve kontrol sıçanlarla hipertiroid sıçanların soleus ve gastrocnemius kaslarının lif kompozisyonlarını karşılaştırmışlardır. Kontrol hayvanların gastrocnemius kasları daha düşük bir oksidatif kapasitesi olan hızlı glikolitik (tip II b) lifleri içerirken, hipertiroid grupta da kontrole göre anlamlı bir değişim gözlememişlerdir. Kontrol hayvanların soleusu ise % 92 oranında yavaş oksidatif lifleri (tip I ), % 7 oranında hızlı oksidatif glikolitik lifleri ( tip II a) ve % 1 oranında da tip II c lifleri içerirken, hipertiroid sıçanların soleusunda tip II c liflerinin % 17'ye yükseldiği, tip I liflerinin ise % 79'a gerilediği bildirilmektedir.

Geniş omurgalı türlerinde yapılan çalışmalar ile iskelet kasları miyozininin farklı

izoformlar içerdiği gösterilmiştir. Bu çeşitlilik miyozin molekülü oluşumunda ağır ve hafif zincir subünitlerinin polimorfik oluşumu sebebine bağlı olabilir ( 45,55-58 ). Miyozin hızlı ve yavaş tipte kasılan iskelet kaslarında, ventriküler ve atrial kalp dokusunda farklı izoformlardan oluşmuştur. Miyozinin fenotipinde bu şekilde değişikliklere neden olan faktörler büyüme, nöral ve mekanik faktörler olarak kabul edilmektedir ( 45, 55 - 60 ). Sıçanların bacak kaslarında yapılan çalışmalarda miyozinin en azından 5 izoformunu tanımlanmıştır. Bu izoformlar yavaş miyozin (SM), intermediate miyozin (IM), hızlı miyozin-3 (FM-3), hızlı miyozin-2 ve hızlı miyozin-1 olarak sınıflandırılmıştır ve tiroid hormonlarının da miyozinin ağır zincir genlerinin fenotipinin oluşumunda anahtar bir rol oynadığı bildirilmiştir (45,55-57,61 ). Fitzsimons ve arkadaşları ( 55 ) sıçanlarda çizgili kas izomiyozin görünüşüne, 6-8 hafta tiroid hormonu uygulamanın etkisini araştırmışlardır. Hipertiroid grupta gastrocnemius kasında % 43, soleusta % 19 oranında yavaş miyozin formunda düşme tesbit etmişlerdir. Hipertiroidinin intermediate izomiyozin formunu soleusta 5 kat arttırdığını ve gastrocnemiusta da % 16 düşürdüğünü gözlemişlerdir. Ayrıca hipertiroidinin gastrocnemiusun kırmızı parçasında hızlı miyozinde yükselmeye neden olduğunu ve gastrocnemiusun beyaz parçasında da aynı hızlı miyozinde değişikliğe sebep olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak tiroid hormonlarına cevapta çizgili kas tiplerinin miyozin genleri arasında farklı özellikler ve duyarlılıklar olduğunu bildirmektedirler. Fitts ve arkadaşları ( 45 ) tiroid hormonlarının sıçan soleus kasının histokimyasal profilini ve kontraktıl özelliklerini etkilediğini göstermişlerdir. Diğer taraftan Vincent ve arkadaşları ( 61 ) hipertiroidide sıçanların soleus kasında intermediate miyozin ve hızlı miyozin-3 izoformlarının yükseldiğini göstermişlerdir. Kas gücü ve ileti hızı bilgilerinin ölçümlerine dayanarak hipertiroidide soleus kasının maksimal ileti hızının kısılmasında bir artış olduğunu bulmuşlar, yükselen intermediate miyozin ve hızlı miyozin-3 ile bu durum arasında ilişki kurmuşlardır.

Memelilerde iskelet kası kapilleritesi egzersiz, kronik soğuk, kronik elektriksel uyarı gibi çok değişik deneysel şartlar altında incelenmiştir. Bu faktörlerin deneysel koşullarda genel olarak kas liflerinin oksijen kullanım kapasitesini yükseltmeleri nedeniyle, kasın

kapilleritesinde artışlar bulunmuştur ( 62-64 ). Capo ve Sillau ( 54 ), Sillau ( 65 ) sıçanların kaslarında hipertiroidi ve hipotiroidi koşullarının oluşturduğu oksidatif kapasitedeki değişikliklere bağlı olarak kas kapilleritesindeki değişiklikleri analiz etmişlerdir. Çalışmalarında hızlı glikolitik lifler içeren gastrocnemius kasının medial başının beyaz alanını ve yavaş oksidatif lifler içeren soleus kasını incelemişlerdir. Hipertiroidide gastrocnemiusta oksidatif kapasitede ( kas homojenatlarının inorganik fosfat, ADP, pruvat ve malat gibi substratları ölçülerek ) değişiklik gözlememişler, soleusta ise oksidatif kapasitede artma olduğunu bulmuşlardır. Her iki kasta da kontrollerden çok yüksek kapillerizasyon tesbit etmişlerdir. Gastrocnemiusta kapillerite artışı görülürken oksidatif kapasitede artış olmayışı, bu kapiller artışında tek başına oksidatif kapasite faktörünün etkili olmadığı görüşünü ortaya koymuştur. Propiltiourasil ( PTU ) ile oluşturdukları hipotiroidi grubunda ise ( 65 ) her iki kasta da oksidatif kapasiteyle birlikte kapiller sayısının da düştüğünü gözlemişlerdir.

Tiroid hormonlarının artışı ya da eksikliğinde farklı tipte çizgili kasların kontraktilite özelliklerinde de değişimler ortaya çıkmıştır. Hipertiroidide sıçanların EDL, plantaris ve gastrocnemius gibi hızlı tipte kasılan kaslarının kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, kasılma güçleri ve tetanik kasılma güçlerinin değişmediği bildirilirken ( 61,66,67 ), soleus gibi yavaş tipte kasılan kaslarda ise bu kontraktilite özelliklerinde değişiklikler gösterilmiştir ( 45,61,66-69 ). İnsanlarda yapılan kas kasılmasına ait güç ve zaman ölçümleri de bunlara paralel sonuçlar vermiştir ( 70 ). Yapılan çok sayıdaki çalışmalarda hipertiroidi ve hipotiroidi koşullarında çeşitli tipte çizgili kasların kontraktilite özellikleri, kas lifi tipleri, kas kapillerizasyonları, oksijen kullanım kapasiteleri gibi parametreler ölçülmüş ve bu bulgular arasında ilişkiler olup olmadığı araştırılmıştır. Yayınlarda deney hayvanlarında hipertiroidi ve hipotiroidi yaratabilmek için uygulanacak madde, bu maddenin dozu, uygulama süresi gibi nedenlere dayanan farklı sonuçlar söz konusudur. Bu nedenle çalışmamızda sıçanların yavaş tipte ( M. soleus ) ve hızlı tipte ( EDL ) kasılan kaslarında hipertiroidi ve hipotiroidin etkilerini izometrik kasılma özellikleri açısından incelemeyi ve kasların izometrik kasılma özellikleri ile kapillerizasyonları arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 60 adet 230-350 gr ağırlığında Wistar albino türü erişkin dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deneysel çalışmaya başlamadan 15 gün önce ısı 18-22°C arasında sabit tutulan özel bir odaya alındılar. Dört sıçan bir kafeste olacak şekilde yerleştirildiler. Standart diyet ( pelet yem ) ile beslendiler. Yem ve su alımları tüm deney süresi boyunca serbest bırakıldı.

Deneysel çalışmamız kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi olmak üzere üç gruba ayrıldı.

**Kontrol grubu:** Bu grupta 20 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlara 30 gün boyunca hergün 0.75 ml intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

**Hipertiroidi grubu:** Bu grupta yine 20 adet sıçan kullanıldı. Grupta hipertiroidi oluşturabilmek amacı ile hayvanlara 30 gün boyunca hergün intraperitoneal L-Tiroksin ( Levotiron ) enjeksiyonu ( 40 µg/100 gr vücut ağırlığı ) yapıldı ( 7, 27, 44, 45, 52, 67, 71 ).

**Hipotiroidi grubu:** Bu grupta da 20 adet sıçan kullanıldı. Bu grupta hipotiroidi yapabilmek amacı ile sıçanlara tek bir sefer intraperitoneal enjeksiyonla 0.75 mCi radyoaktif I<sup>131</sup> verildi. Hipotiroidi oluşumu için 3 hafta beklenildi ( 32, 33, 43, 49-51, 58, 72 ).

### Kasların İzolasyonu

Kontrol grubu ve hipertiroidi grubunda 30 günlük, hipotiroidi grubunda da 3 haftalık süreler sonunda sıçanlar tartıldı, intraperitoneal Sodyum Thiopental ( Sodyum Pentotal- Abbott, 50 mg/kg ) anestezisi uygulandı. Hızlı bir şekilde sıçanların her iki bacağına EDL ve SOL kasları, üzerlerindeki deri ve diğer kaslar uzaklaştırılarak açık hale getirildi ve in situ olarak korundu ( 45, 73-75 ). EDL'nin uzunluğu bacak tam ekstansiyon pozisyonuna getirilerek, SOL'un uzunluğu da bacak tam fleksiyon pozisyonuna getirilerek ölçüldü ( 45, 76-78 ). Bu işlemler sırasında sıçan bacağına kan dolaşımı devam ederken, diğer yandan da sürekli olarak bacak % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılmış ve 37°C tutulan Krebs-

Ringer solüsyonu ile ıslatıldı ( 45, 76-80 ).

**Krebs-Ringer Solüsyonu:** Bu çözelti; Stok çözeltilerden 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.98 mM MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, 0,64 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O, 2 mM CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, alınarak ve 1 lt'ye 1.25 gr NaHCO<sub>3</sub>, 2.2 gr glukoz eklenerek hazırlandı.

Kas uzunluklarının ölçülmesinden sonra EDL ve SOL'un tendonları kesilerek kaslar izole edildi. Üzerlerindeki bağ dokusu ve sinirler temizlendi. Bu aşamada sağ bacağın EDL ve SOL'u izometrik kasılma ölçümleri için, sol bacağın EDL ve SOL'u da kapillerlerini saymak için histolojik preparasyon yapılacak şekilde ayrıldı. Takiben sıçanların kalplerinden ponksiyonla kan alındı. Elde edilen serumlardan total T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> tayinleri radioimmunoassay yöntemiyle ( Diagnostic Products Corporation'a ait kitler kullanılarak ) yapıldı.

### **Kasların Stimülasyonu**

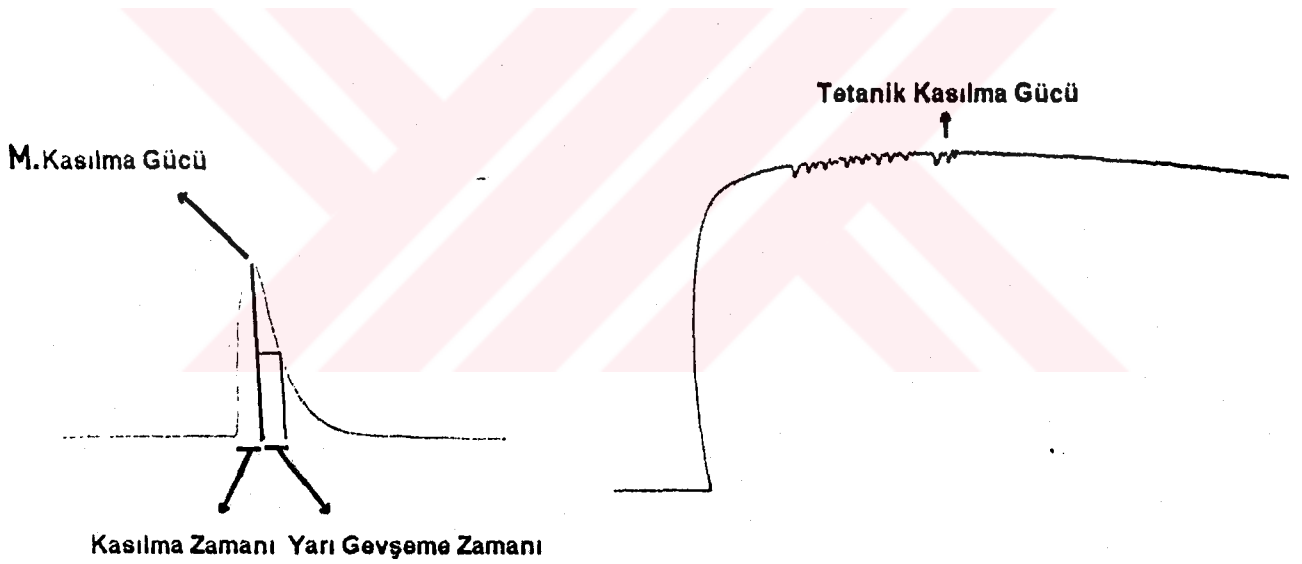
İzole kaslar ağırlıkları tartıldıktan sonra krebs-ringer sıvısı ile dengelenmesi için 30 dakika süre ile 37°C'lık izole organ banyosunda bekletildi. Kaslara 1gr'lık gerim uygulandı ve hazırladığımız platin kas elektrotları kullanılarak uyarıldı. Bu amaçla elektronik bir stimülatör kullanıldı ( NIHON KOHDEN SEN-3101 ). Hem soleus hem de EDL kasları tek bir izometrik kasılma için supramaksimal uyarılarla stimüle edildi ( 8V, 0.5 ms duration, 10 Hz ) ( 45, 66, 67, 69, 74-80 ). Bu şekilde 8 adet tek tek uyarılar verilerek kaslarda oluşan izometrik kasılmalar, bir izometrik gerim transduser'ı ( Grass, FT O3C ) yoluyla poligrafa aktarıldı ( Grass, Model 7D ). Tek izometrik kasılmalara ait sarsı eğrileri poligrafta 100 mm/saniye hızda kaydedildi. Daha sonra kaslara 100 Hz'lik bir tetanik uyarı verildi. Kasların tetanik kasılması sonucu oluşan tetanik sarsı eğrileri poligrafta 10mm/sn hızda kaydedildi. Tetanik kayıt ulaştığı maksimal amplitüdden % 20 aşağı düştüğü zaman tetanik uyarı kesildi. Bu işlemler sırasında her 10 dakikada bir izole organ banyosunun sıvısı değiştirildi.

Poligraftan kaydedilen sarsı eğrilerinin üzerine şeffaf bir milimetrik kağıt konarak bir stereomikroskop ( NIKON SMZ-2T ) ile tek tek kasılma eğrilerinde **Kasılma Zamanı** ( Contraction Time ), **Yarı Gevşeme Zamanı** ( One - Half Relaxation Time ) ve **Maksimal**



**Kasılma Gücü ( Twitch Tension )** ölçümleri yapıldı. Tetanik kasılma eğrisinden ise **Tetanik Maksimal Kasılma Gücü ( Tetanic Force )** hesaplandı ( 45, 61, 66-70, 74-80 ). Gerek tek gerekse tetanik maksimal kasılma gücünü ifade edebilmek için, kas ağırlığı kas boyuna bölünerek yaklaşık olarak kas enine kesit alanı ( Muscle cross-sectional area )  $\text{cm}^2$  olarak bulundu (45, 61, 67, 74, 76, 78, 79 ). Kayıtlardaki maksimal amplitüd gram olarak hesaplandı. Maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü  $\text{gr/cm}^2$  olarak belirtildi.

Poligraftan alınan tek bir izometrik kasılma ve tetanik kasılmaya ait ölçümü yapılan parametreler Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Tek ve tetanik izometrik kasılmalardan ölçülen parametrelerin gösterimi.

### Kasların Histolojik Preparasyonu

Sıçanların sol bacaklarına ait EDL ve SOL kasları % 10'luk nötral formalin ile fikse edildi. Kaslar en geniş yerlerinden, enine olacak şekilde iki parçaya ayrıldı. Doku takibinden

sonra parafin bloklar haline getirildi. Bir kasin her iki parçasının kalın tarafından alınan 5 µm'lik parafin enine kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak histolojik preparatlar hazırlandı ( 62, 81 ). Kapillerlerinin sayılabilmesi için ışık mikroskopik olarak incelendi. Gerekliğinde mikrometrik oküler kullanılarak çapları 10 µm'den daha küçük olan damarlar kapiller olarak sayıldı ( 54, 65, 81-85 ). Her kasa ait preparatların her iki yarısından sayılan dört preparatın kapillerlerinin ortalaması alınarak o kasin kapiller sayısı bulundu. Ayrıca aynı preparatlardaki görüntü bir mikroprojeksiyon mikroskobu yardımı ile üzerine şeffaf bir milimetrik kağıt konularak büyütüldü ve perdeye aktarıldı. Preparatların alanı mm<sup>2</sup> olarak bulundu. Dört preparatın alanlarının ortalaması o kasin alanı olarak alındı. Daha önce o kasa ait preparatlardan bulunan kapiller sayısının, o kasin alanına bölünmesiyle de kapiller yoğunluk, **kapiller sayısı / mm<sup>2</sup>** olarak ifade edildi.

Tüm deney gruplarından ölçülen serbest T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, total T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü, tetanik maksimal kasılma gücü ve kapiller yoğunluğu bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve grupların kontrol grubu ile olan farklarının karşılaştırılmasında " **Student's-t testi** " kullanıldı.

Her grupta kapiller yoğunluk ile kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü arasında bir ilişkinin olup olmadığını saptamak için korrelasyon analizi yapıldı.

## BULGULAR

Kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarındaki sıçanların total  $T_4$  ve  $T_3$ , serbest  $T_4$  ve  $T_3$  hormon seviyeleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Ortalamalar dikkate alındığında tüm hormon düzeylerinde hipertiroid grupta, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ( $p<0.001$ ) (Şekil-2, Şekil-3, ). Total  $T_4$  seviyesinde hipotiroid grupta kontrol grubuna göre ( $p<0.01$ ) (Şekil-4) ve serbest  $T_4$  (Şekil-4), total  $T_3$  (Şekil-5) seviyesinde de yine kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler görüldü ( $p<0.001$ ). Serbest  $T_3$  seviyesinde hipotiroid grupta anlamlı bir düzeyde azaldı ( $p<0.005$ ) (Şekil-5).

Kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarındaki sıçanların soleus kasının kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü, tetanik maksimal kasılma gücü ve kapiller yoğunluğu değerleri Tablo-2'de görülmektedir. Soleus'un kasılma zamanı ortalama kontrol grubunda  $28.2\pm0.5$  ms, hipertiroidi grubunda  $20.3\pm0.4$  ms ve hipotiroidi grubunda da  $32.7\pm0.2$  ms olarak bulundu. Bu sonuçlar kasılma zamanında kontrole göre hipertiroidi grubunda anlamlı bir kısalmayı ( $p<0.001$ ), hipotiroidi grubunda ise anlamlı bir uzamayı ifade ediyordu ( $p<0.001$ ) ( Şekil-6 ). Soleus kasının yarı gevşeme zamanı ortalama kontrol grubunda  $34.5\pm0.5$  ms, hipertiroidi grubunda  $30.1\pm0.4$  ms ve hipotiroidi grubunda ise  $39.4\pm0.2$  ms olarak bulundu. Böylece kontrol grubuna göre hipertiroidi grubunun yarı gevşeme zamanında anlamlı bir kısalma ( $p<0.001$ ), hipotiroid grupta da anlamlı bir uzama görüldü ( $p<0.001$ ) (Şekil-7 ). Soleus'un maksimal kasılma gücü ortalama kontrol grubunda  $69.2\pm2.6$  gr/cm<sup>2</sup>, hipertiroid grupta  $34\pm2.2$  gr/cm<sup>2</sup>, hipotiroidi grubunda da  $50.1\pm3.3$  gr/cm<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu sonuçlar maksimal kasılma gücünün, hipertiroid grupta kontrol grubuna göre ( $p<0.001$ ) ve yine hipotiroid grupta da anlamlı bir şekilde düştüğünü ifade ediyordu ( $p<0.001$ ) ( Şekil-8 ). Soleus kasının tetanik maksimal kasılma gücü ortalama

Tablo-1: Kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi sıçan gruplarında total T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> hormon düzeyleri.

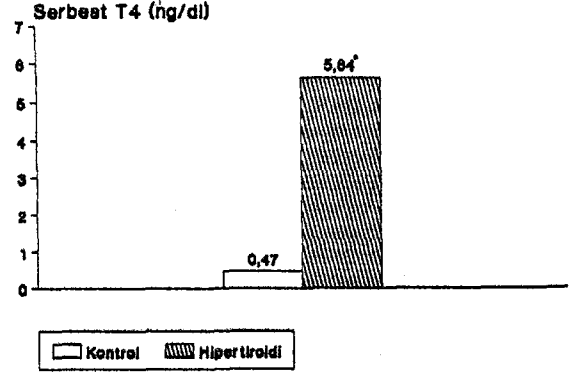
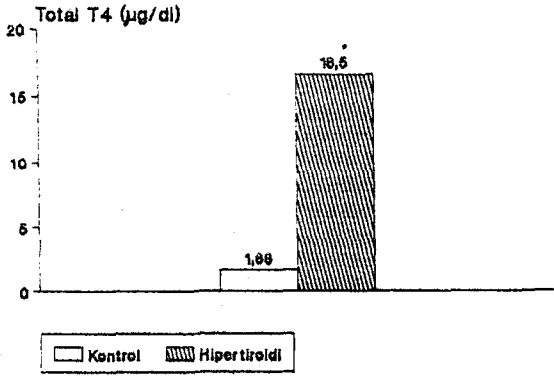
Olgu No	TOTAL T <sub>4</sub> µg/dl			SERBEST T <sub>4</sub> ng/dl			TOTAL T <sub>3</sub> ng/dl			SERBEST T <sub>3</sub> pg/dl		
	Kontr. Grubu	Hipert. Grubu	Hipot. Grubu	Kontr. Grubu	Hipert. Grubu	Hipot. Grubu	Kontr. Grubu	Hipert. Grubu	Hipot. Grubu	Kontr. Grubu	Hipert. Grubu	Hipot. Grubu
1	2.13	17.54	1.13	0.65	3.1	0.25	62.1	215	27	0.72	7.8	0.96
2	2.1	18.15	0.19	0.4	4.46	0.15	88.2	224	22	2.6	6.80	0.86
3	2.31	14	0.63	0.59	3.7	0.17	59.54	214	26	0.59	7.4	0.42
4	1.73	13.87	0.27	0.57	4.62	0.11	79.52	209	29	0.93	5.1	0.6
5	1.65	14.56	0.8	0.58	4.35	0.23	84.35	200	16	0.83	6.7	0.76
6	0.97	14.33	1.02	0.23	6	0.24	28	199	42	0.67	6.77	1
7	1.96	24	0.53	0.80	10	0.12	60.28	318	19	0.83	7.99	0.42
8	3.04	18.22	1.47	0.93	5.6	0.23	68.52	268	27	1.15	7.03	0.33
9	1.15	15.26	0.58	0.25	4.07	0.11	41	215	63	0.72	5.73	0.1
10	2	18.59	0.10	0.6	6.64	0.03	52.4	209	13	1.7	6.70	0.15
11	2.9	24	1.24	0.8	10	0.19	130	297	50	2.1	9.75	0.34
12	1.3	15.56	1.68	0.39	5.46	0.30	110	236	42	1.2	7.70	0.32
13	1.4	21.7	1.57	0.4	8.4	0.31	113	290	32	1.2	8.35	0.57
14	0.94	17.9	0.62	0.22	8.7	0.01	96	228	47	0.34	6.35	0.02
15	0.92	14.9	1.48	0.30	4.2	0.26	29	237	24	0.76	5.9	0.32
16	0.77	13.25	2.22	0.27	4.46	0.33	47	191	41	0.42	5.70	0.48
17	2.15	14.9	2.43	0.48	5.40	0.31	37	216	47	0.78	4.9	0.94
18	0.81	13.90	0.71	0.23	4.27	0.09	51	289	25	0.45	8.0	0.17
19	0.72	13.56	1.20	0.27	5.24	0.17	21	205	84	0.47	6.9	0.54
20	2.42	13.5	1.04	0.48	4.27	0.12	25	207	22	0.66	5.1	0.54

$\bar{x}$	1.66	16.5***	1.04*	0.47	5.64***	0.18***	64.14	233***	34.9***	0.95	6.83***	0.49**
SE	0.15	0.75	0.14	0.04	0.45	0.02	7.05	8.42	3.88	0.12	0.27	0.06

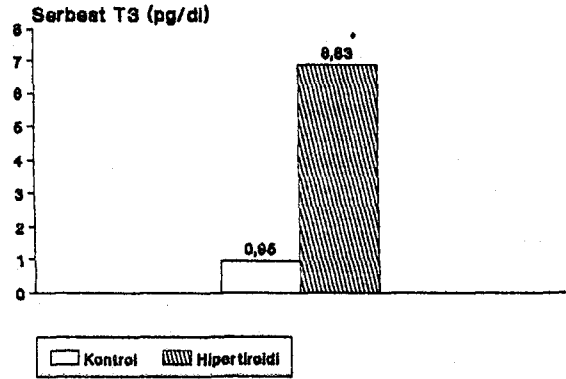
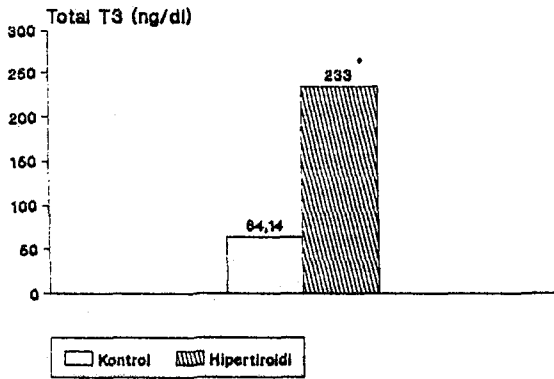
\* P<0.01 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

\*\*P <0.005 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

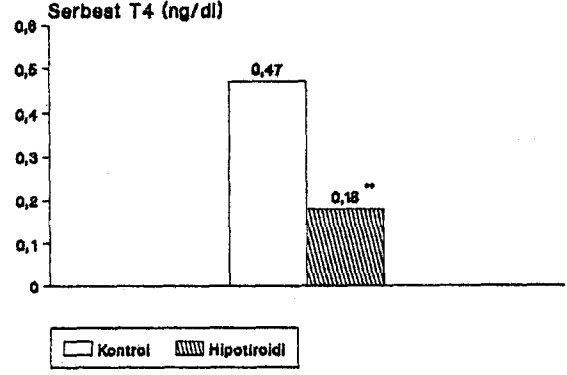
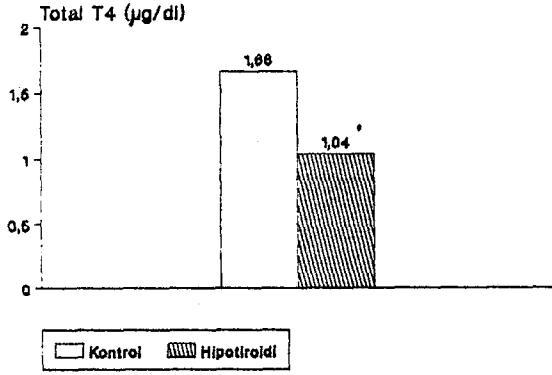
\*\*\* P<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.



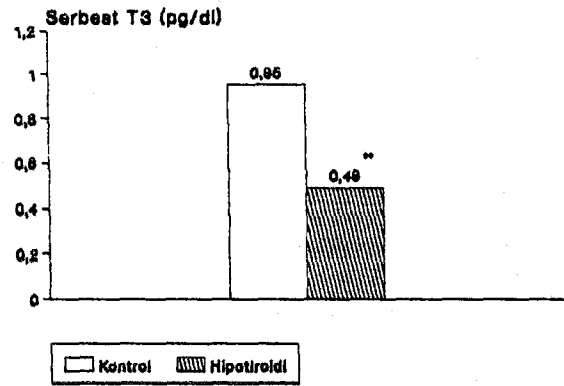
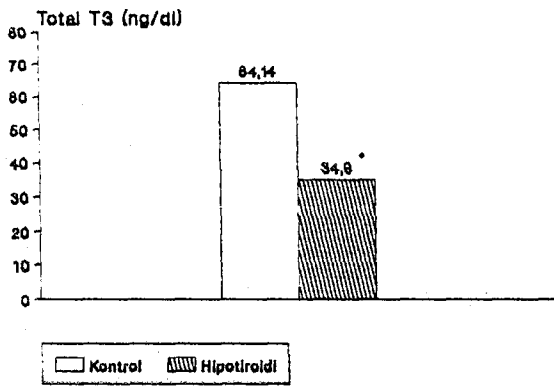
**Şekil-2 :** Kontrol ve hipertiroidi grupları arasında total T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>4</sub> hormon düzeylerinin karşılaştırılması ( \* : p<0.001 düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlıdır ).



**Şekil-3 :** Kontrol ve hipertiroidi grupları arasında total T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>3</sub> hormon düzeylerinin karşılaştırılması ( \* : p<0.001 düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlıdır ).



**Şekil-4 :** Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında total T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>4</sub> hormon düzeylerinin karşılaştırılması ( \* : p<0.01, \*\* : p<0.001 düzeyinde kontrole göre anlamlıdır ).



**Şekil-5 :** Kontrol ve hipotiroidi grupları arasında total T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>3</sub> hormon düzeylerinin karşılaştırılması ( \* : p<0.001, \*\* : p<0.005 düzeyinde kontrole göre anlamlıdır ).

Tablo-2: Soleus kasının kontrol, hipertiroid ve hipotiroid gruplarında kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü, tetanik maksimal kasılma gücü ve kapiller yoğunluk bulguları.

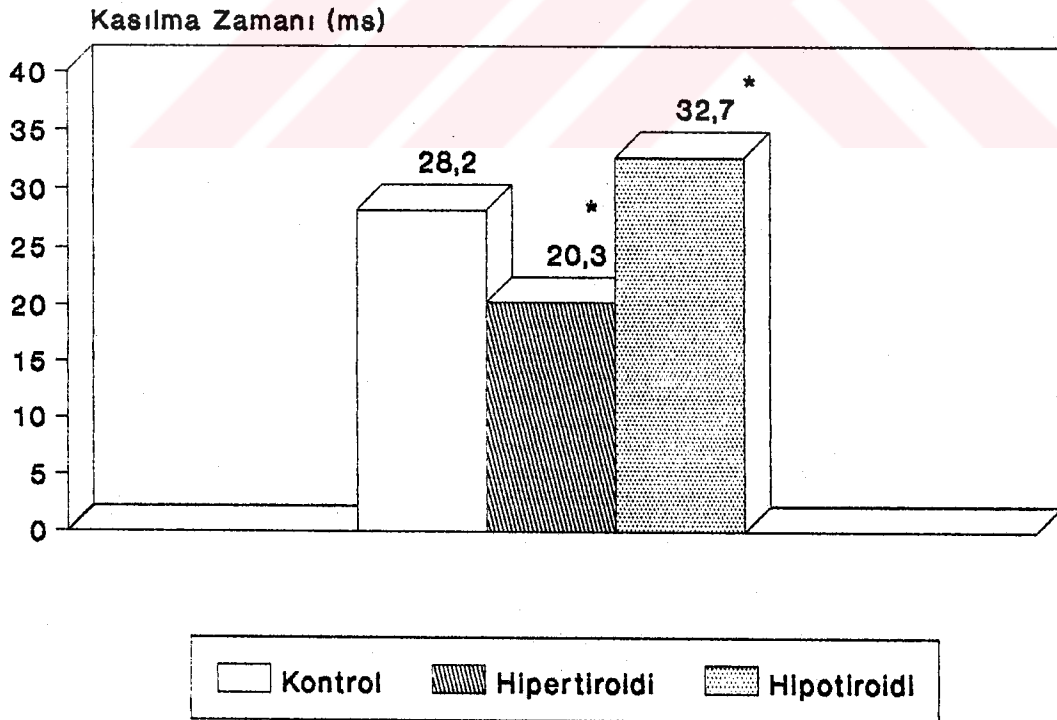
OLGU NO	KASILMA ZAMANI (ms)				YARI GEVŞEME ZAMANI (ms)				MAKSİMAL KASILMA GÜCÜ (gr/cm <sup>2</sup> )				TETANİK MAK. KAS. GÜCÜ (gr/cm <sup>2</sup> )				KAPİLLER YOĞUNLUĞU (Kapiller sayıs/cm <sup>2</sup> )											
	Kontrol Grubu		Hipert. Grubu		Kontrol Grubu		Hipert. Grubu		Kontrol Grubu		Hipert. Grubu		Kontrol Grubu		Hipert. Grubu		Kontrol Grubu		Hipert. Grubu									
	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.	Ortalama	S.E.								
1	26.9		21.6		33.4		31.6		38.7		75		38.7		42.4		780		485		657		496		680		500	
2	29.5		23		35.1		31		39.6		68		23.9		36.7		720		540		400		498		638		460	
3	29.1		22.7		34.7		32.6		37.5		60		25.3		50.7		760		383		600		525		654		512	
4	25.9		18		34.5		27.1		43.4		83		35		70		780		550		760		518		648		527	
5	30.3		21.6		34.5		29.2		38.5		87		46.4		37.7		950		500		333		479		618		479	
6	32		20.2		38.6		32		38.2		70		31		60.4		950		400		680		526		623		488	
7	28.6		20.2		35.1		30.7		37.5		64		42.7		44.1		840		440		333		488		628		497	
8	33.2		18.9		38.5		29.6		40.1		90		41.4		29		883		428		600		507		632		516	
9	27.3		19.2		31.5		28.2		39.7		57.4		62		32.8		717		425		544		501		627		482	
10	30		20.1		37.6		28.6		39.7		53.7		29.8		81.2		750		340		600		486		615		513	
11	28.1		19.7		34.4		30		41		63.5		29.6		71.5		760		440		683		534		653		524	
12	33.7		20.4		37.6		28.2		39.3		87		22.6		44		567		475		614		542		687		523	
13	28.6		20.6		35.7		30.9		40		61.8		28.2		51.7		880		517		567		531		656		546	
14	25.2		24.5		29.6		33.1		38.6		92		25.7		60.6		925		367		650		528		664		536	
15	27.4		18.2		31.6		28.1		40		68		43.7		61		883		480		480		467		663		497	
16	25.6		20.7		35.9		30.4		40.3		65.8		25.8		35.4		740		420		480		479		640		485	
17	23.9		22.6		36.1		33.1		38.8		58.5		28.5		73		657		467		780		495		609		487	
18	26.4		17.7		33		30.7		38.9		61.7		40.6		37.5		500		520		650		482		671		521	
19	26.1		18.1		29.4		27		39.6		56.2		24		54.8		586		512		586		523		620		483	
20	27.6		19.2		34.5		31.4		39.8		63		36.2		28.3		683		480		680		516		625		508	
$\bar{x}$	28.27		20.36**		34.58		30.17**		38.48**		69.28		34.05**		50.14**		765.55		458.45**		583.85**		506.05		642.55**		504.2*	
S.E.	0.58		0.41		0.58		0.41		0.29		2.68		2.22		3.35		28.18		12.97		27.74		4.88		5.07		4.91	

\* = P>0.05 Anlamsız.

\*\*=P<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

kontrol grubunda  $765 \pm 28$  gr/cm<sup>2</sup>, hipertiroid grupta  $458 \pm 12$  gr/cm<sup>2</sup> ve hipotiroid grupta da  $583 \pm 27$  gr/cm<sup>2</sup> olarak bulundu. Hipertiroid ve hipotiroid grupların tetanik maksimal kasılma güçleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $p < 0.001$ ) ( Şekil-9 ). Soleus kasının kapiller yoğunluğu ortalama kontrol grubunda  $506 \pm 4$ /mm<sup>2</sup>, hipertiroid grupta  $642 \pm 5$ /mm<sup>2</sup> ve hipotiroid grupta ise  $504 \pm 4$ /mm<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu sonuçlar bize soleusun kapiller yoğunluğunun kontrol grubuna göre hipertiroid grupta anlamlı bir düzeyinde arttığını ( $p < 0.001$ ), hipotiroid grupta ise kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığını gösterdi ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-10 ).

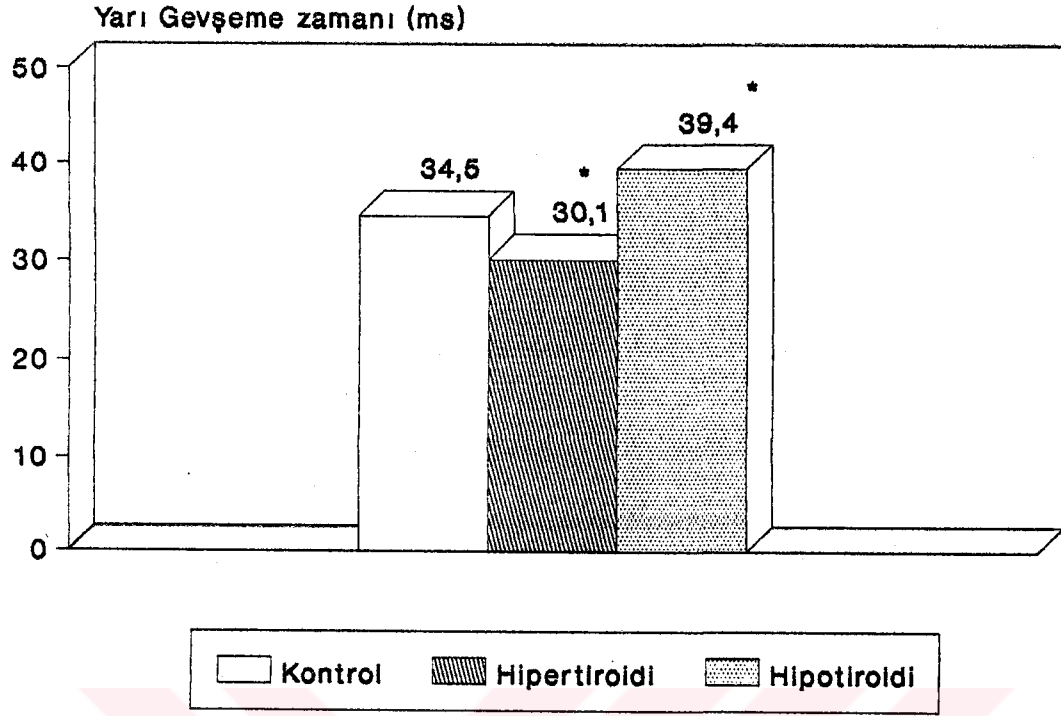
Soleusta tüm grupların kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü ile kapiller yoğunlukları arasında anlamlı bir korrelasyon görülmedi ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-11, Şekil 12, Şekil-13, Şekil-14 ). Sadece hipotiroidi grubunda tetanik maksimal kasılma gücü ile kapiller yoğunluğu arasında anlamlı bir pozitif korrelasyon görüldü ( $p < 0.05$ ) ( Şekil-14 ).



\* :  $p < 0.001$  Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

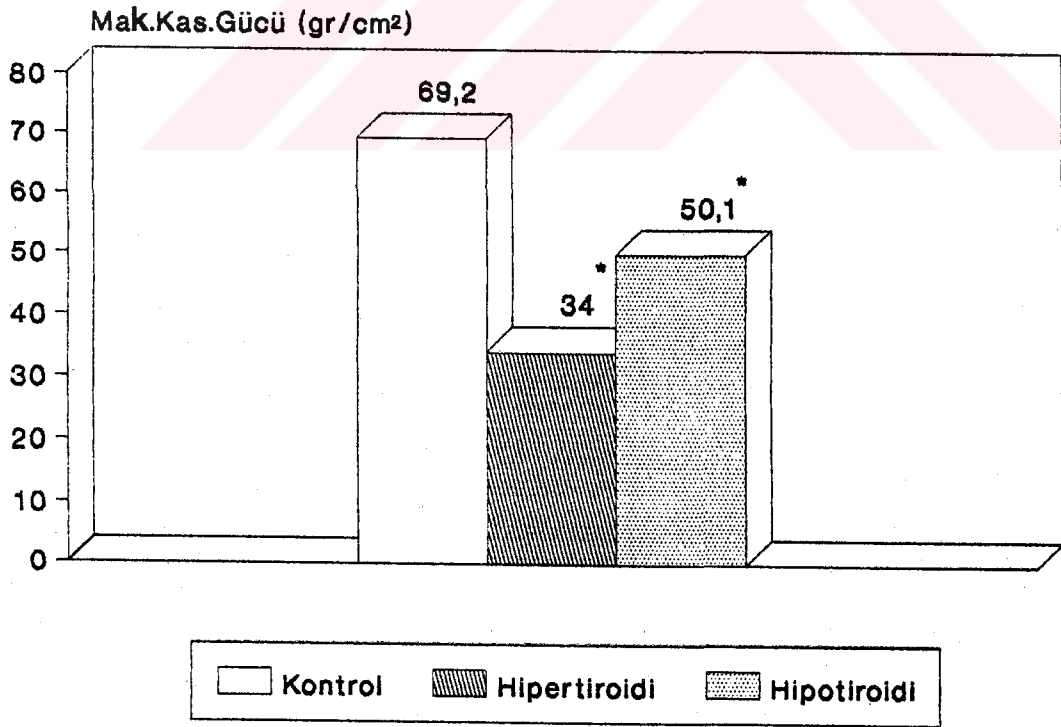
Şekil-6: M. soleus'un kasılma zamanının gruplar arasında karşılaştırılması.





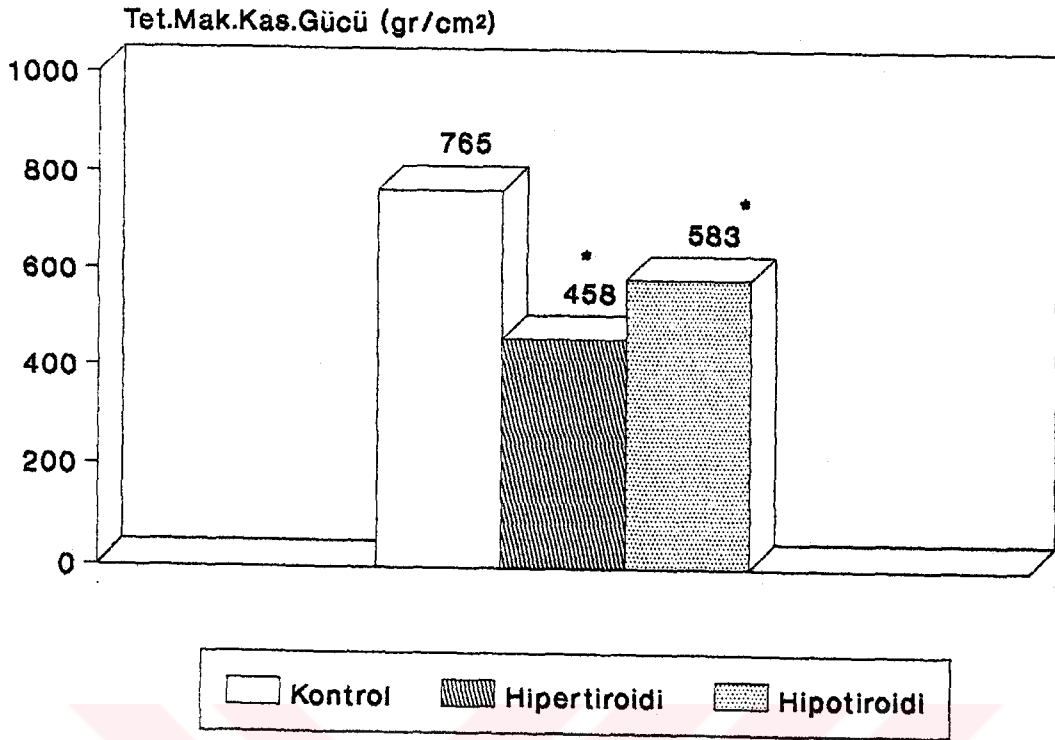
\* :  $p < 0.001$  Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

Şekil-7: M. soleus'un yarı gevşeme zamanının gruplar arasında karşılaştırılması.



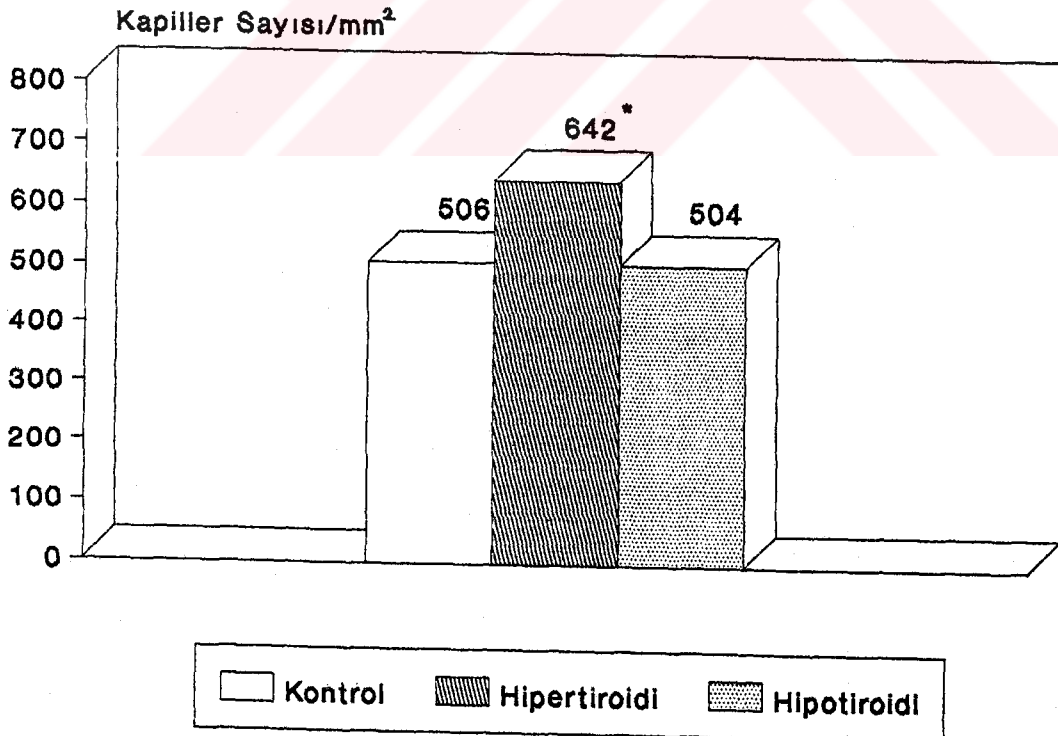
\* :  $p < 0.001$  Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

Şekil-8: M. soleus'un maksimal kasılma gücünün gruplar arasında karşılaştırılması.



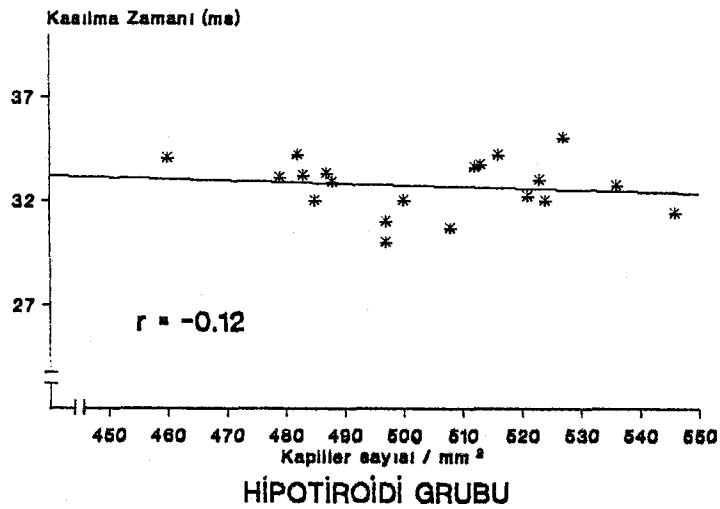
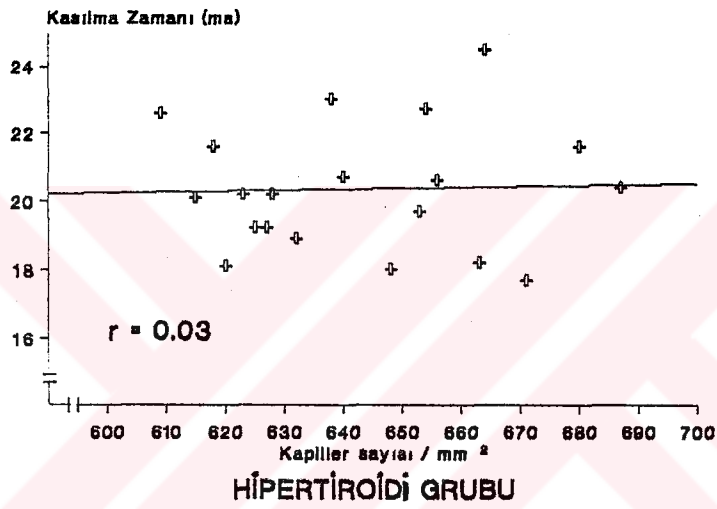
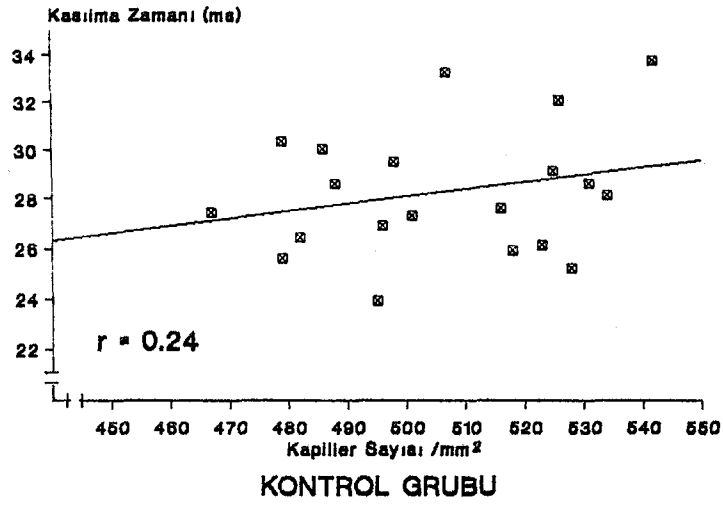
\* : p<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

Şekil-9: M. soleus'un tetanik maksimal kasılma gücünün gruplar arasında karşılaştırılması.

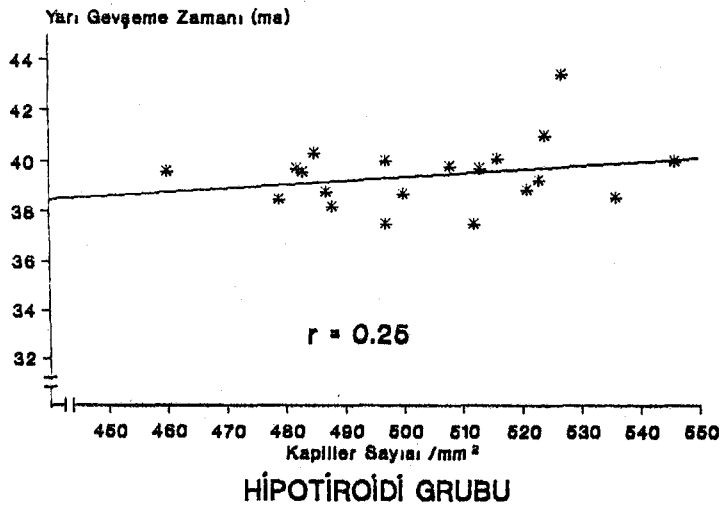
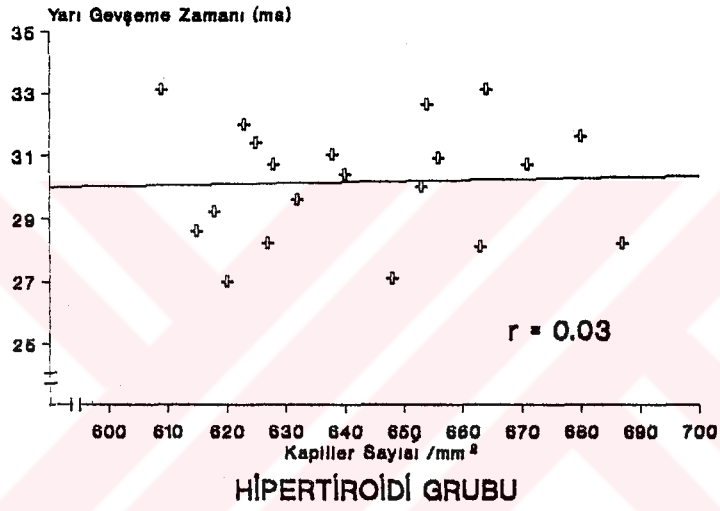
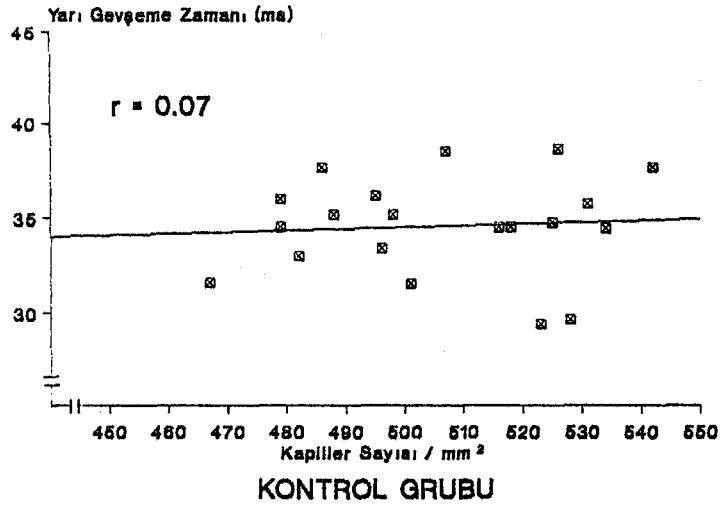


\* : p<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

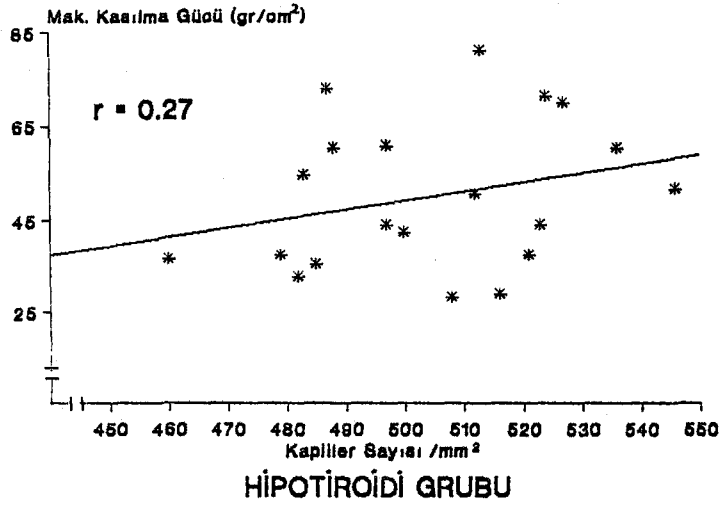
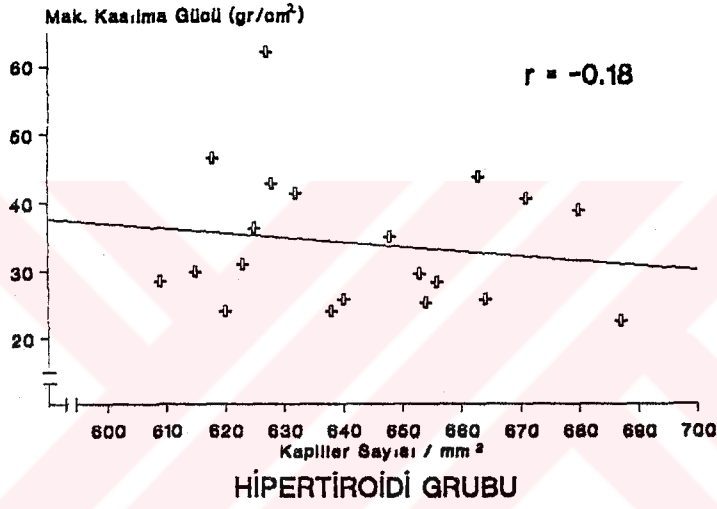
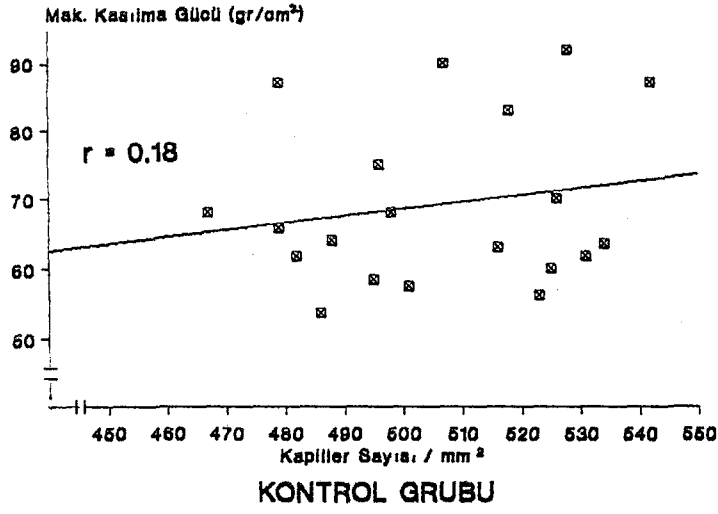
Şekil-10: M. soleus'un kapiller yoğunluğunun gruplar arasında karşılaştırılması.



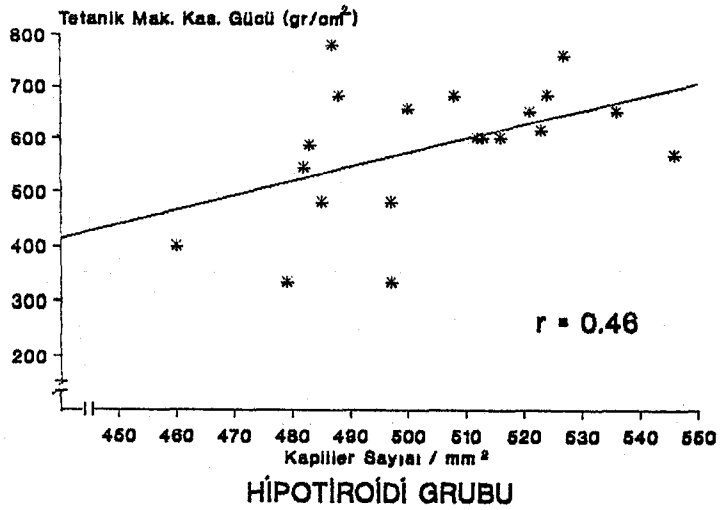
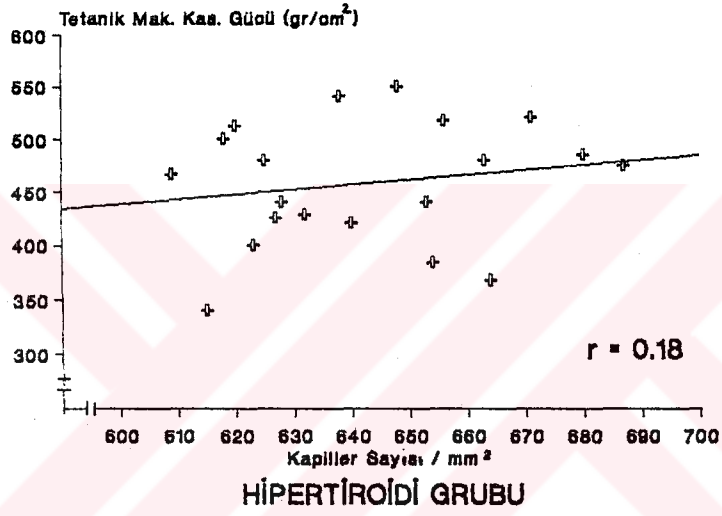
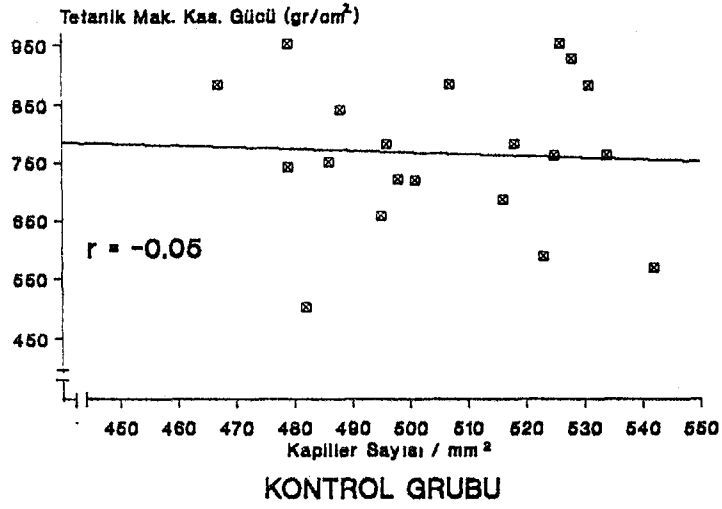
**Şekil-11** : M. soleus'un belirtilen gruplara ait Kasılma Zamanları ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



Şekil-12 : M. soleus'un belirtilen gruplara ait Yarı Gevşeme Zamanları ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



**Şekil-13 :** M. soleus'un belirtilen gruplara ait Maksimal Kasılma Güçleri ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



Şekil-14 : M. soleus'un belirtilen gruplara ait Tetanik Maksimal Kasılma Güçleri ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.

EDL kasının kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarından bulunan kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü, tetanik maksimal kasılma gücü ve kapiller yoğunluğu değerleri Tablo-3' de görülmektedir. EDL'nin kasılma zamanı ortalama olarak kontrol grubunda  $8.7 \pm 0.1$  ms, hipertiroidi grubunda  $8.4 \pm 0.1$  ms ve hipotiroidi grubunda da  $8.4 \pm 0.1$  ms olarak bulundu. Böylece EDL kasının kasılma zamanında üç grup arasında da anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-15 ). EDL'nin yarı gevşeme zamanı ortalama olarak kontrol grubunda  $17.5 \pm 0.4$  ms, hipertiroidi grubunda  $18.1 \pm 0.2$  ve hipotiroidi grubunda ise  $18.5 \pm 0.2$  ms olarak bulundu. Kontrol grubu ile hiper ve hipotiroidi grupları arasındaki farklar anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-16). EDL kasının maksimal kasılma gücü ortalama olarak kontrol grubunda  $73.7 \pm 2.4$  gr/cm<sup>2</sup>, hipertiroidi grubunda  $50.5 \pm 1.8$  gr/cm<sup>2</sup> ve hipotiroidi grubunda da  $65.4 \pm 3.3$  gr/cm<sup>2</sup> olarak bulundu. EDL kasında kontrol grubuna göre hipertiroid grubun maksimal kasılma gücünde anlamlı bir düşme varken ( $p < 0.001$ ), kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında anlamlı bir değişim görülmedi ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-17 ). EDL'nin tetanik maksimal kasılma gücü ortalama olarak kontrol grubunda  $801 \pm 20$  gr/cm<sup>2</sup>, hipertiroidi grubunda  $446 \pm 15$  gr/cm<sup>2</sup> ve hipotiroidi grubunda da  $714 \pm 31$  gr/cm<sup>2</sup> olarak bulundu. Tetanik maksimal kasılma gücü kontrol grubuna göre hipertiroidi grubunda ( $p < 0.001$ ) ve hipotiroidi grubunda anlamlı düşme gösterdi ( $p < 0.05$ ) ( Şekil-18 ). EDL kasının kapiller yoğunluğu ortalama, kontrol grubunda  $385 \pm 5$ /mm<sup>2</sup>, hipertiroid grupta  $388 \pm 5$ /mm<sup>2</sup> ve hipotiroidi grubunda da  $383 \pm 2$ /mm<sup>2</sup> olarak bulundu. Bu bulgular bize EDL'nin kapiller yoğunluğunda kontrol grubuna göre hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarında anlamlı değişimler olmadığını gösterdi ( $p > 0.05$ ) ( Şekil-19 ).

EDL kasının tüm gruplarda kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü ile kapiller yoğunluğu arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil-20, Şekil-21, Şekil-22, Şekil-23). Sadece hipertiroidi grubunda kasın kasılma zamanı ile kapiller yoğunluğu arasında anlamlı bir negatif korrelasyon görüldü ( $p < 0.05$ ) ( Şekil-20 ).

Tablo-3: EDL kasının kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarında kasılma zamanı, yarı gevşeme zamanı, maksimal kasılma gücü, tetanik maksimal kasılma gücü ve kapiller yoğunluk bulguları.

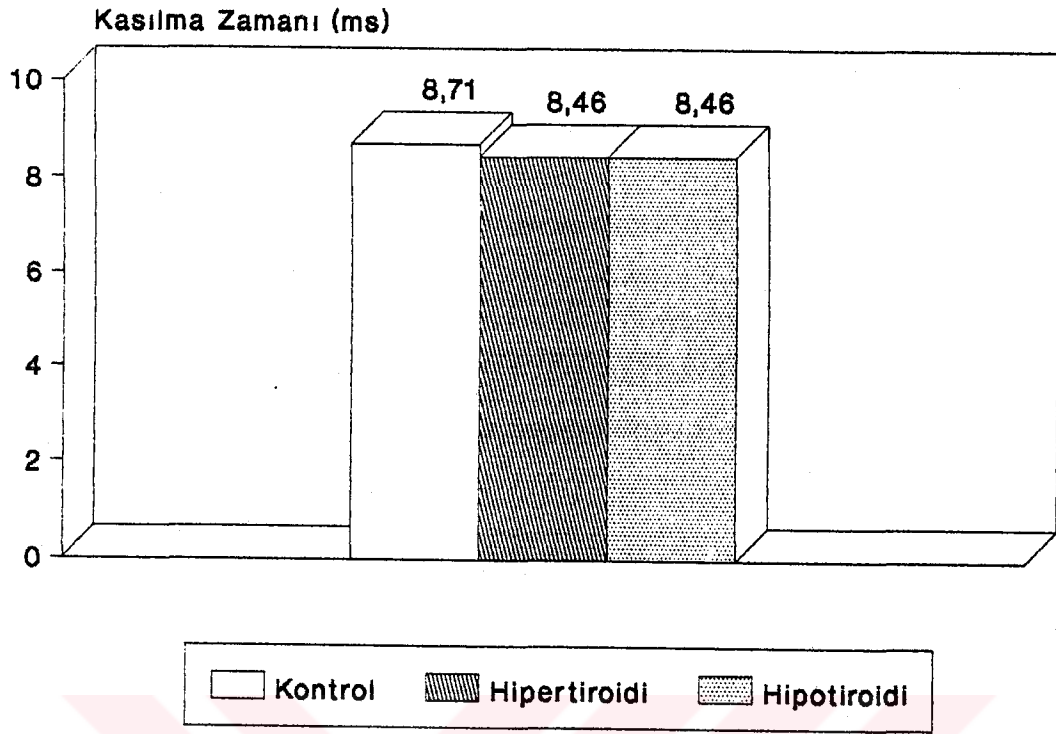
OLGU NO	KASILMA ZAMANI (ms)				YARI GEVŞEME ZAMANI (ms)				MAKSİMAL KASILMA GÜCÜ (gr/cm <sup>2</sup> )				TETANİK MAK. KAS. GÜCÜ (gr/cm <sup>2</sup> )				KAPİLLER YOĞUNLUĞU (Kapiller sayısı/mm <sup>2</sup> )			
	Hipert.		Hipot.		Hipert.		Hipot.		Hipert.		Hipot.		Hipert.		Hipot.		Hipert.		Hipot.	
	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu	Grubu
1	8.2	7.6	8.9	16.4	18.5	17.7	68	52	45.2	680	415	680	359	408	406					
2	10	8	9.5	17.6	18.5	16	86.5	52.5	97	900	460	760	370	397	387					
3	8.1	10.2	9	17.1	20	16	75	36.4	79.6	900	420	920	366	383	375					
4	8.4	8.6	8.6	18.7	20	20.2	78	55.4	51	825	340	580	380	406	387					
5	9.1	10.2	8	17.5	18.9	19	54	60.2	40.8	767	380	583	400	364	378					
6	8.7	8.6	8.2	15.1	17	20.1	72	53	69.3	800	483	875	383	358	398					
7	8.1	8.9	8	18.3	18.9	20.7	73	43	65.4	760	575	960	350	373	405					
8	8.2	8.2	7.6	20.9	16.5	19.7	92.5	41.2	63.5	890	320	660	400	387	380					
9	7.9	7.9	8.2	19.6	18	19.5	61	53.1	73	775	450	850	446	438	376					
10	8.8	8.1	9	16.9	17.1	17.7	82.5	53.5	70	960	535	920	423	416	378					
11	9.7	7.5	8.4	15.2	16.6	19.1	91	53.5	40.6	860	560	480	376	390	365					
12	8.4	7.9	8	15.7	18	19	73.4	56	65.2	617	500	640	358	427	394					
13	7.9	8.9	8.6	18.7	18.9	18.2	58	52.5	78	700	420	740	390	362	377					
14	9.7	9.6	9.1	16.2	19.6	18	75	58.5	72.4	950	545	683	400	380	368					
15	7.7	9.9	7.9	21	19	18.9	63.5	59.3	80.5	860	450	700	418	367	378					
16	8.4	7.7	8.8	19.7	18	19.3	63.5	57	66.6	750	375	540	370	393	362					
17	9.4	7.5	8.6	20.7	16.9	19	66.2	46.9	53.7	760	425	560	396	405	390					
18	9.4	7.9	8.4	14.4	17	16.8	94.6	37.3	49.7	760	440	600	359	369	387					
19	10.1	8.5	8	15.1	16.9	19	83.5	32.5	83.3	740	450	700	388	378	379					
20	8.2	7.7	8.4	17.1	19.4	17.1	64.6	58	63.3	780	390	860	376	372	390					
$\bar{x}$	8.71	8.46*	8.46*	17.59	18.18*	18.55*	73.79	50.59***	65.4*	801.7	446.6***	714.5**	385.4	388.6*	383*					
S.E	0.16	0.19	0.1	0.48	0.25	0.29	2.46	1.85	3.35	20.1	15.6	31.5	5.47	5.01	2.68					

\* =P>0.05 Anlamsız.

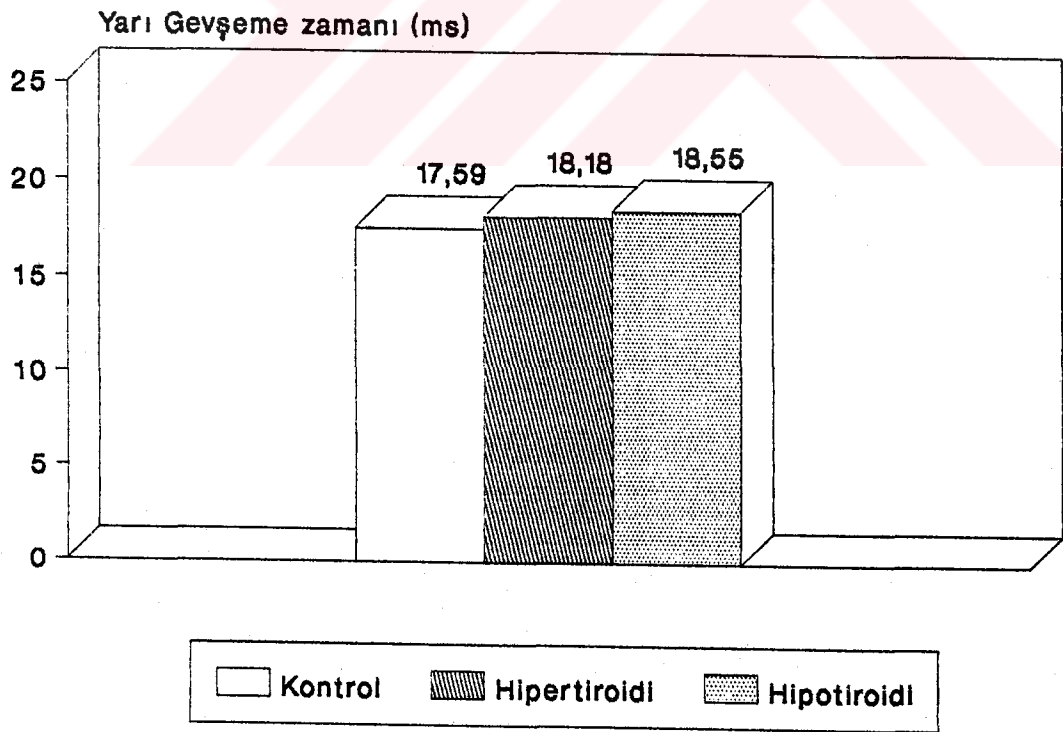
\*\* =P<0.05 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

\*\*\*=P<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

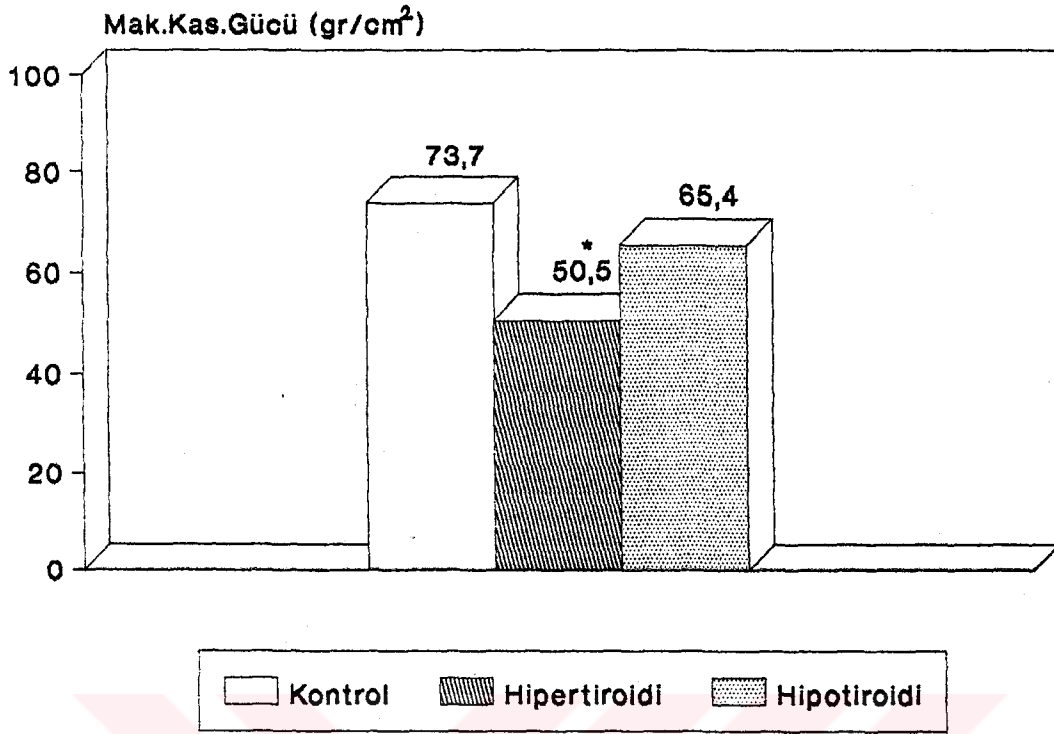




Şekil-15: EDL kasının kasılma zamanının gruplar arasında karşılaştırılması.

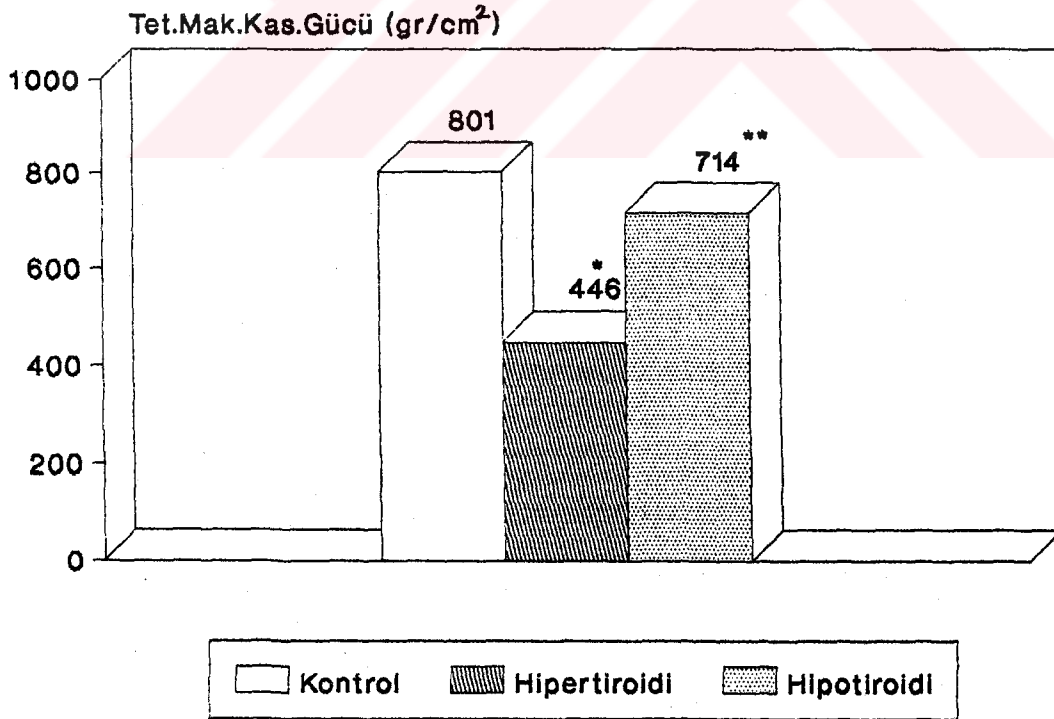


Şekil-16: EDL kasının yarı gevşeme zamanının gruplar arasında karşılaştırılması.



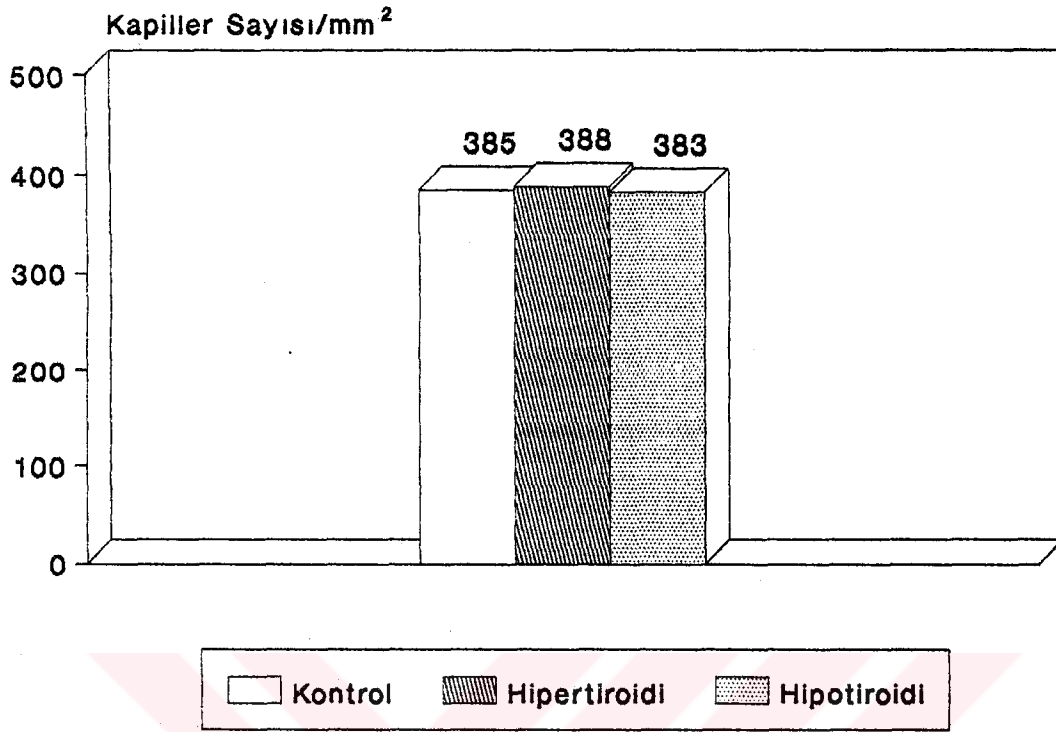
\* : p<0.001 Düzeyinde Kontrol Grubuna Göre Anlamlıdır.

Şekil-17: EDL kasının maksimal kasılma gücünün gruplar arasında karşılaştırılması.

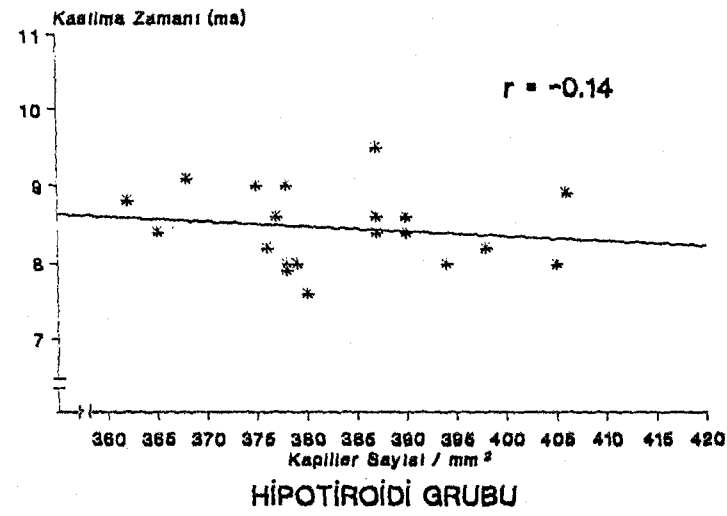
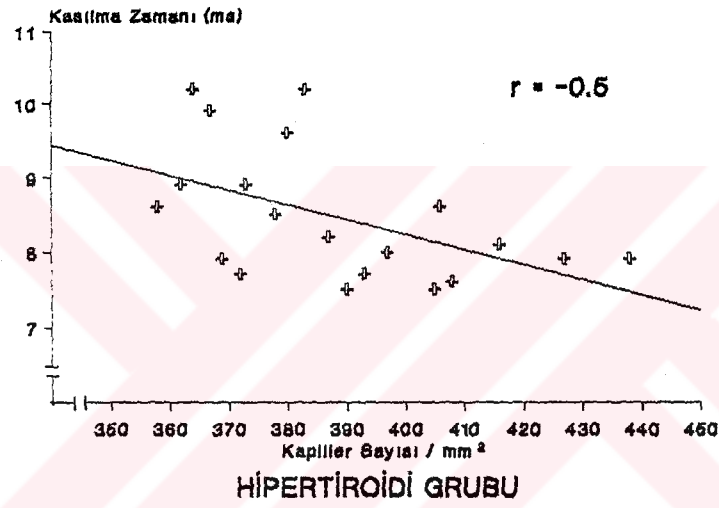
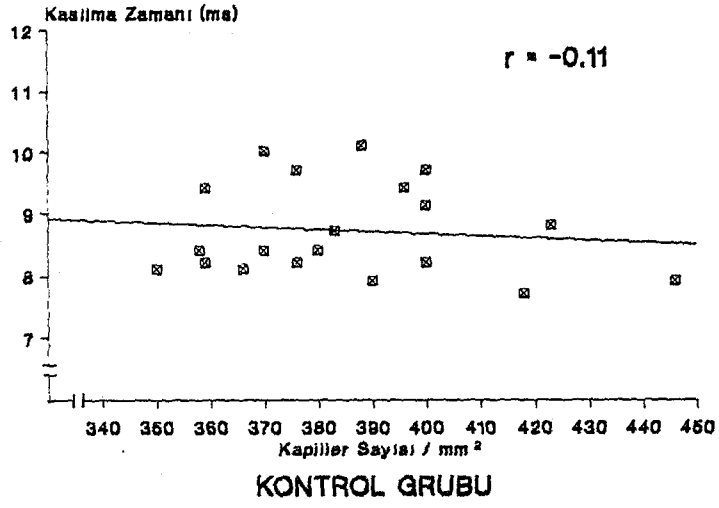


\*\*p<0.001, \*\*: p<0.05 Düzeyinde Kontrole Göre Anlamlıdır.

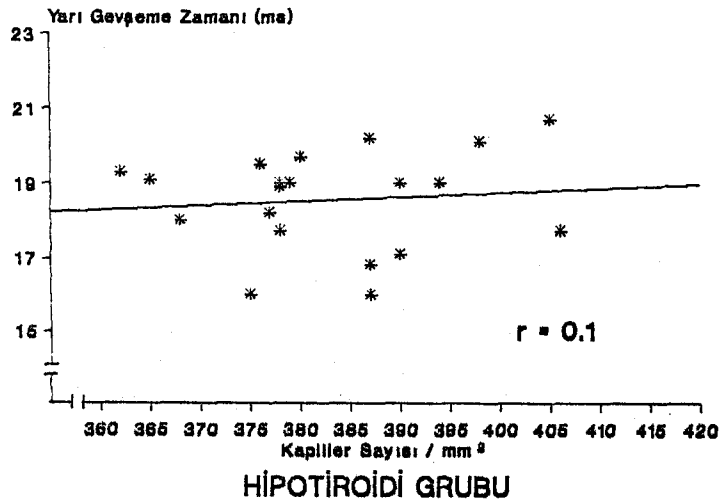
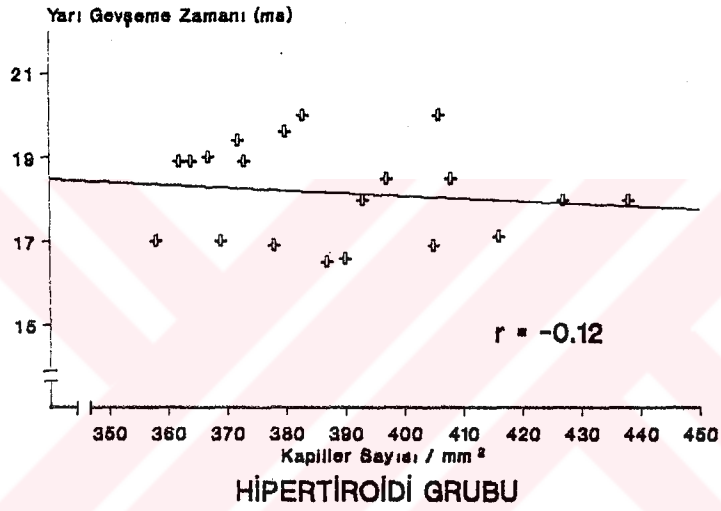
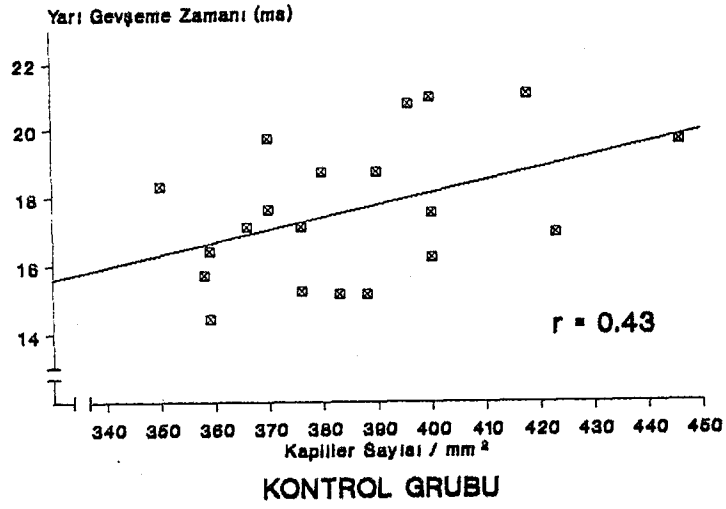
Şekil-18: EDL kasının tetanik maksimal kasılma gücünün gruplar arasında karşılaştırılması.



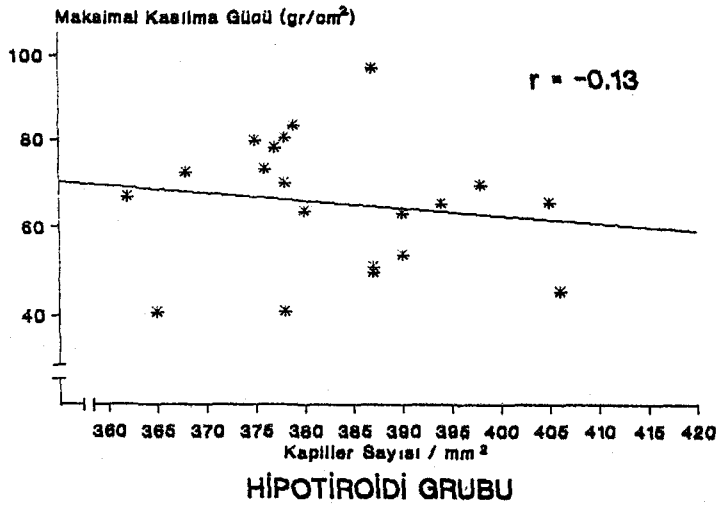
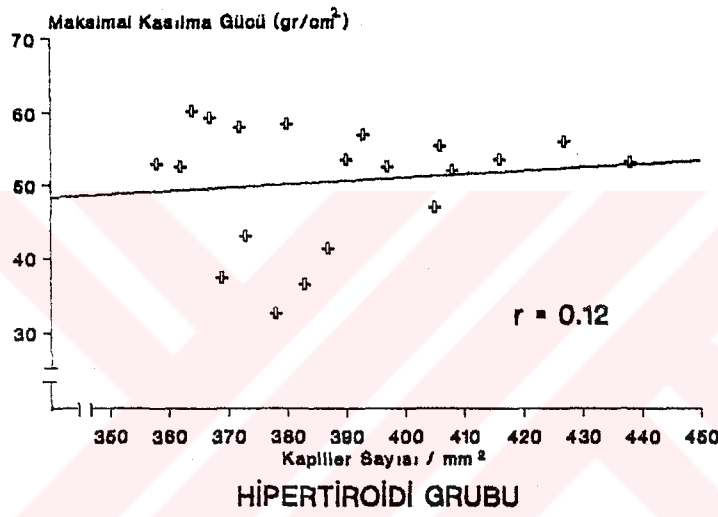
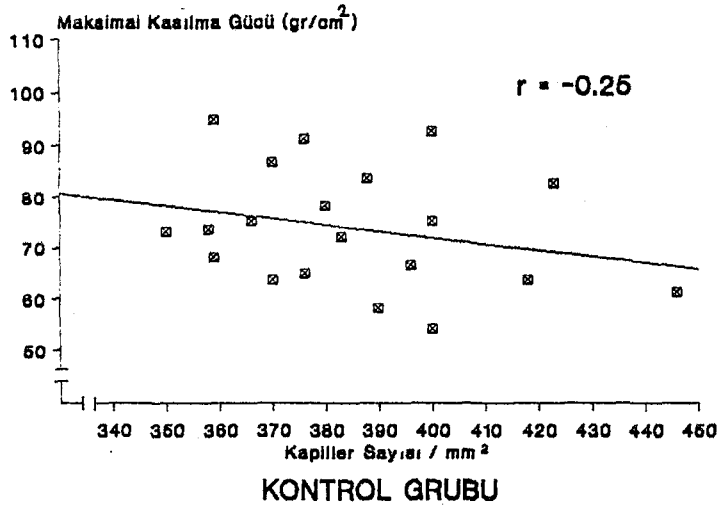
Şekil-19: EDL kasının kapiller yoğunluğunun gruplar arasında karşılaştırılması.



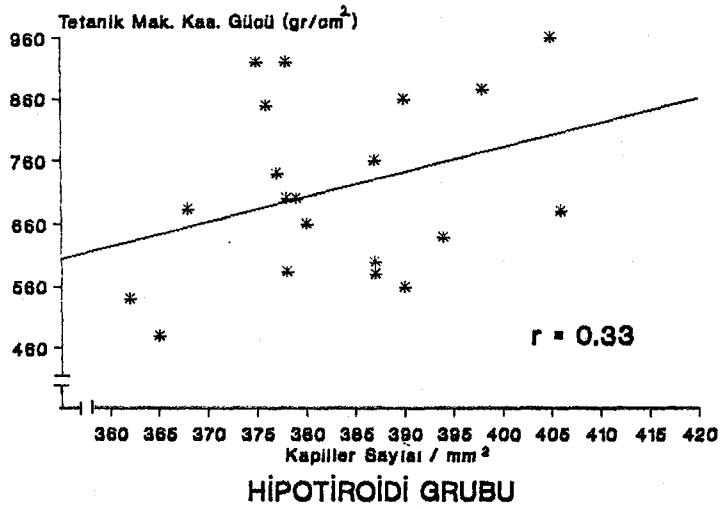
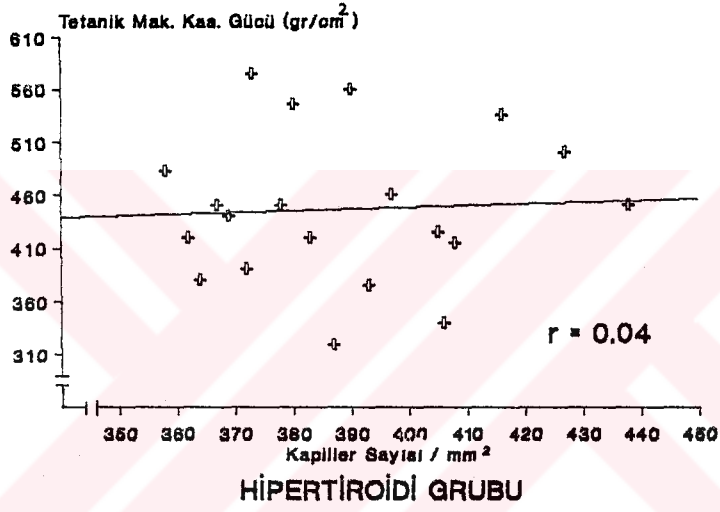
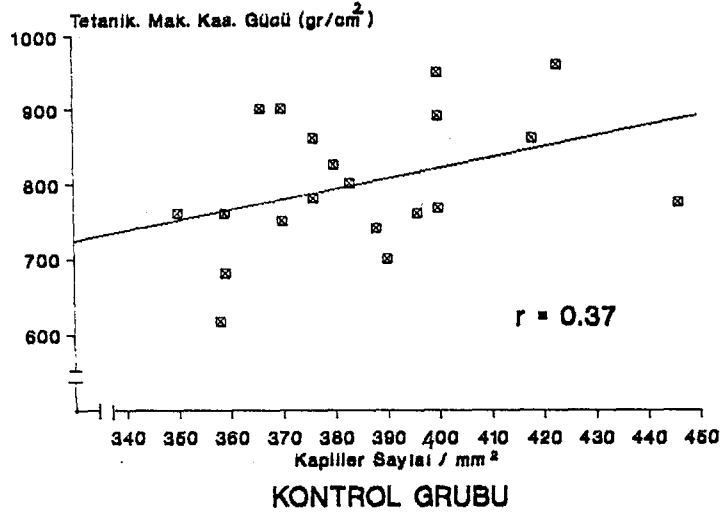
Şekil-20 : EDL'nin belirtilen gruplara ait Kasılma Zamanları ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



Şekil-21 : EDL'nin belirtilen gruplara ait Yarı Gevşeme Zamanları ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



**Şekil-22 :** EDL'nin belirtilen gruplara ait Maksimal Kasılma Güçleri ile Kapiller Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.



Şekil-23 : EDL'nin belirtilen gruplara ait Tetanik Maksimal Kasılma Güçleri ile Kapiller

Yoğunlukları arasındaki korrelasyonların incelenmesi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Deney hayvanlarında hipertiroidi oluşturulabilmesi için yayınların çoğunda 4-6 hafta boyunca hergün intraperitoneal  $T_3$  hormonu enjeksiyonu yapıldığı belirtilmektedir. Bu uygulamalarda sadece  $T_3$  hormonunun dozu farklıdır. Çalışmalarda sıçanlara 10  $\mu\text{g}/100$  gr vücut ağırlığı ile 40  $\mu\text{g}/100$  gr vücut ağırlığı arasında değişen dozlarda  $T_3$  hormonu enjeksiyonu yapılmıştır ( 7, 28, 29, 30, 35, 36, 40, 48, 51, 54, 55, 61, 66, 82, 84 ). Bazı araştırmacılar da deneysel hipertiroidi oluşturabilmek için 3 mg L-Tiroksin + 1 mg Triiodotironin hormonunun 1 kg yeme katılması ve hayvanların bu diyet ile 4-8 hafta beslenmesi ( 44, 45, 52, 67 ), ya da intraperitoneal  $T_4$  enjeksiyonu ( 7, 27, 71 ) yolunu takip etmişlerdir .

Deneysel olarak hipotiroidi oluşturulabilmesi için de birçok yöntem bulunmaktadır. Hipotiroidi için genellikle sıçanlara 0.75 mCi  $I^{131}$ 'in tek doz intraperitoneal enjeksiyonu yapılmıştır ( 32, 33, 43, 49-51, 58, 72 ). Hipotiroidi oluşturulması için sıçanların tiroid bezlerinin çıkarılması ( 69 ), içme sularına propiltiourasil ( metimazol, karbimazol ) katılması ( 34, 47, 55, 65, 85 ), ya da  $\text{KClO}_4$  verilmesi ile birlikte düşük iyot içeren diyetle beslenmesi ( 49 ) bildirilen diğer yöntemlerdir. Bu yöntemlerde de uygulama süresi 3-6 hafta olarak gösterilmiştir.

Çalışmalarda birkaç özellik esas alınarak deneysel hipertiroidi veya hipotiroidi oluşup oluşmadığı saptanmaktadır. Bu özelliklerin başında hayvanların serbest  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları düzeyinin, serumları ya da plazmalarında ölçülmesi gelmektedir. Çünkü plazma proteinlerine bağlı  $T_4$  ve  $T_3$  hormonlarının miktarı, onları bağlayan proteinlerin konsantrasyonunun başka sebeplere bağlı olarak büyük değişiklikler göstermesi sonucu yanıltıcı olabilmektedir. Bunun dışında tüm vücut oksijen tüketimi (  $\text{BVo}_2$  ) ya da izole organ banyosu içerisinde çizgili kas homojenatlarının oksijen tüketimi, kalp kası kitlesi ağırlığında artma veya azalma, vücut ısısının ölçülmesi gibi yöntemler bulunmaktadır ( 29, 30, 32, 33, 35, 36, 40, 45, 48-51, 54, 55, 58, 61, 65-67, 82, 84 ). Çalışmalarda, tüm



vücut oksijen tüketiminin ve izole çizgili kasların oksijen tüketiminin hipertroidide % 25 ile % 50 arasında arttığı ( 35, 36, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 61,65 ), hipotiroidide ise % 50 civarında azaldığı bildirilmiştir ( 32, 33, 49-51, 58, 65 ). Hipotiroidide vücut ısısı farelerde (43) ve sıçanlarda 1.5°C düşmektedir (49). Kalp kası ağırlığının ölçüldüğü çalışmalarda, hipertroidili hayvanların kalp kası ağırlığının ventriküler hipertrofi nedeniyle % 35 civarında arttığı bildirilmektedir ( 45, 54, 61, 65, 67 ). Hipotiroidide ise kalp kası ağırlığında ventriküler atrofi nedeniyle azalma vardır ( 49, 65 ).

Çalışmamızda, hipertroidi oluşturmak için deney hayvanlarına 40 µg/100 gr vücut ağırlığı dozunda L-Tiroksin ve hipotiroidi oluşturmak için de 0.75 mCi I<sup>131</sup> kullanıldı. Serbest T<sub>3</sub> hormon düzeyleri kontrol grubunda ortalama olarak 0.95 pg/dl, hipertroidili grupta 6.83 pg/dl ve hipotiroidili grupta da 0.49 pg/dl bulundu ( Tablo-1, Şekil-2, 3, 4, 5 ). Bu sonuçlar literatür bilgilerindeki kontrol, hipertroidili ve hipotiroidili hayvanların serbest T<sub>3</sub> hormon düzeyleri ile çok yakın değerlerdedir ( 29, 30, 55, 61, 66, 82, 84 ). Hipertroidinin belirlenmesinde en güvenilir testlerden birisi de serbest T<sub>4</sub> hormonu düzeyinin ölçülmesidir ( 4, 7, 27, 71 ). Bizim çalışmamızda da hipertroidili grupta serbest T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub> ve total T<sub>4</sub> hormonları düzeyinin kontrol grubuna göre artışı da istatistiksel olarak çok anlamlıydı. Yayınlanan çalışmalarda belirtilen diğer bir konu deneysel hipertroidi oluşturabilmek için sıçanlara T<sub>3</sub> veya T<sub>4</sub> hormonu verilmesi arasında bir fark olmadığıdır ( 7, 27, 71 ). Benzer şekilde hipotiroidi yapabilmek için de sıçanlara I<sup>131</sup> enjeksiyonu veya yemlerine propiltiourasil katılması arasında da fark bulunmamaktadır ( 32-34, 43, 47, 49, 50, 51, 55, 58, 65, 85 ).

Çalışmamızda soleus kasının kasılma zamanı ve yarı gevşeme zamanında hipertroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı kısalma ve hipotiroidili grupta da anlamlı uzama görüldü ( Tablo-2, Şekil-6, Şekil-7 ). Bu bulgularımızla benzer sonuçlar literatürlerde de bildirilmiştir ( 43, 45, 61, 66-69 ). Soleus kası yavaş tipte kasılan liflerden oluşmasına karşın, kasın izometrik kasılma ve yarı gevşeme zamanı, hipertroidide daha çok hızlı kasılan kas tipine benzeyen bir adaptasyon gösterdi. Hipotiroidide ise hipertroidinin tersine kasılma zamanı ve yarı gevşeme zamanında bir uzama görüldü. Bu bulgular hipotiroidide

sarkoplazmik retikulumun  $Ca^{++}$  alımının azalmasına ve hipertiroidide ise artmasına bağlı olabilir. Bu olayın nedeni hipertiroidide sarkoplazmik retikuluma  $Ca^{++}$  pompalanmasının hızlanması sonucu sitoplazmada  $Ca^{++}$  konsantrasyonu daha hızla azalır. Böylece  $Ca^{++}$ 'un troponine bağlanma ve ayrılması daha hızlı olur. Miyofibrillerin kasılma ve gevşeme süresinde kılma görülür. Hipotiroidide ise sarkoplazmik retikulumun  $Ca^{++}$  pompalamasının yavaşlamasına bağlı olarak kasılma ve yarı gevşeme zamanında uzama görülmektedir ( 45, 46, 48, 49, 61 ).

Çalışmamızda hipertiroidili ve hipotiroidili gruplarda EDL kasının kasılma zamanı ve yarı gevşeme zamanında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim görülmedi. Bu konuda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Bunun nedeni tiroid hormonlarının hızlı kasılan çizgili kasların metabolik ve morfolojik özellikleri üzerine fazla etkili olmamasına bağlanmıştır. Bu nedenle EDL kasının kasılma ve yarı gevşeme sürelerinde değişiklik görülmemektedir ( 61-67 ).

Çalışmamızda soleus kasının maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü, hiper ve hipotiroidili gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ( Tablo-2, Şekil-8, Şekil-9 ). Güç parametreleri olarak kabul edilen maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücü ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur ( 36, 43, 45, 61, 65-70 ). Benzer şekilde hipertiroidili grupta EDL kasının maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücünde de kontrol grubuna göre azalma görüldü. Hipotiroidide ise EDL kasının tetanik maksimal kasılma gücü kontrole göre anlamlı düzeyde azaldı. Maksimal kasılma gücünde ise anlamlı bir değişiklik görülmedi ( Tablo-3, Şekil-17, Şekil-18 ). Soleus ile karşılaştırıldığında EDL'nin özellikle tetanik maksimal kasılma gücünde daha küçük bir azalma olduğu yayınlarda bildirilmiştir ( 43, 66, 67 ). İnsan M. adductor pollicis kasında yapılan çalışmalarda hiper ve hipotiroidi koşullarında kasın gücü anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve araştırmacılar çeşitli endokrin sebepli miyopatilerde izometrik kas kontraksiyonundaki bu değişiklikleri elektrolit dengesi bozuklukları ile açıklamaya çalışmışlardır ( 70 ). Sıçan M. gastrocnemius ve M. plantaris kaslarında da hipertiroidide benzer güç kayıpları bildirilmiştir ( 35, 61 ). Hipertiroidi

ve hipotiroidide kontrole göre maksimal kasılma gücü ve tetanik maksimal kasılma gücüne ait azalma, özellikle kasların kasılmaları sırasında azalmış olan ATP ve yüksek bulunan laktat seviyeleri ile açıklanabilmektedir ( 35, 36 ). Araştırmacıların birçoğu kasılma gücündeki bu kayıpları tam açıklayamamakla birlikte, tiroid hormonlarındaki değişikliklerin eksitasyon-kontraksiyon ilişkisini etkilemesine bağlamaktadırlar ( 36, 45, 67 ). Hipertiroidi, sarkoplazmik retikulumun proliferasyonuna ve böylece sarkoplazmadan  $Ca^{++}$  alımını arttırmaya neden olur. Bu olay belki de sitoplazmada  $Ca^{++}$  eksikliğine bağlı olarak kasılma gücünde kayıba neden olmaktadır şeklinde yorumlamaktadırlar ( 36, 45, 67 ). Bir başka görüşe göre de, soleus kasının kasılma gücü ile hipertiroidide artan Intermediate miyozin ve Hızlı miyozin-3 izoformları arasında ilişki olabileceğidir. Çünkü, "Miyozinin izoformları çapraz köprülerin siklusunda farklı özellikler gösterebilmekte" denilmektedir ( 69 ). Sonuçta hiper ve hipotiroidide özellikle yavaş tipte kasılan kaslarda daha açık bir şekilde görülen kas gücü değişikliklerinin nedenleri tam olarak aydınlatılmış değildir. Bugün için yapılan genetik, metabolik, histokimyasal ve fizyolojik çalışmalara dayanılarak konuyu parça parça açıklığa kavuşturabilecek hipotezler kurulmaktadır.

Çalışmamızda görüldüğü gibi hipertiroidi grubunda soleus kasının kapiller yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış gösterdi (Tablo-2, Şekil-10). Hipotiroidilli grupta ise farklılık yoktu. Kas kapilleritesinde bulunan bu değişiklikler bize hipertiroid grupta yeni mikrodamarların geliştiğini göstermektedir. Kas liflerine  $O_2$  sağlayıcı transport sisteminin kapasitesi, diğer faktörlerin yanında kapiller ağının yoğunluğuna ve geometrik düzenlenişine bağlıdır ( 54, 65 ). Zumstein ve arkadaşları ( 83 ) iskelet kası liflerinin çevresindeki kapiller sayısının direkt olarak liflerin oksidatif kapasitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hipertiroidide kas liflerinin oksidatif kapasitesindeki artış özellikle yavaş oksidatif lifleri içeren soleus gibi kaslarda belirgin şekilde görülmektedir. Böylece hipertiroidide yavaş kasılan kasların oksidatif kapasitesindeki artışla kapiller yoğunluklarının artışı arasında pozitif bir korrelasyon bulunmaktadır ( 54, 65, 82, 84 ). Sillau çalışmalarında ( 65, 82, 84 ) hipertiroidide sıçan soleus kasının kapiller yoğunluğunun artışı ile sitokrom c oksidaz arasında da pozitif bir korrelasyon bildirmiştir. Sillau, hipotiroidinin soleus kası

kapiller yoğunluğunda anlamlı bir değişime neden olmadığını göstermiştir (65). Bizim çalışmamızda da hipotiroidi grubunun kapiller yoğunluğunda kontrollere göre anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda EDL'nin kapiller yoğunluğunda hipertiroidili ve hipotiroidili gruplarda kontrollere göre anlamlı değişiklik görülmedi ( Tablo-3, Şekil-19 ). Tarayabildiğimiz literatürlerde sıçan EDL kasının kapiller yoğunluğuna ait bir bilgiye rastlanamadı. Capo ve Sillau (54) ve Sillau (65), gastrocnemius kasında yaptıkları çalışmalarda hipertiroidide bu kasın kapillerizasyonunun, ancak dört haftalık T<sub>3</sub> enjeksiyonu yapılmış sıçanlarda küçük artışlar gösterdiğini belirtmektedirler. Diğer taraftan bu çalışmalarda gastrocnemius kası homojenatlarının oksidatif kapasitesinde artış olmadığı da tesbit edilmiştir. Araştırmacılar bu bulgulara bakarak hızlı kasılan glikolitik liflerin oluşturduğu kasların kapiller yoğunluğu artışının, oksidatif kapasitede artış olmaması nedeniyle başka faktörlere de bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Bazı çalışmalarda hipotiroidili grupların gastrocnemius ve plantaris kaslarının kapiller yoğunluğunda değişiklik görülmediği belirtilmektedir ( 65, 85 ). Bizim bulgularımız da bu sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Ayrıca hipotiroidide gastrocnemius ve plantaris kaslarının oksidatif kapasitesinin düştüğü, sitokrom c oksidaz aktivitesinde azalma görüldüğü de bildirilmiştir ( 65 ).

Çalışmamız hipertiroidi ve hipotiroidinin, hızlı ve yavaş tipte kasılan çizgili kasların izometrik kasılma özelliklerinde ve kapiller yoğunluğunda oluşturabileceği değişiklikler ve bunlar arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırabilmek amacıyla planlandı. Özellikle hipertiroidi ve hipotiroidide soleus kasının hem izometrik kasılma özelliklerinde hem de kapillerizasyonunda değişiklikler gözlemlendi. Yapılan korrelasyon testleri sonucunda bu parametrelerin birbirlerinden bağımsız değişiklikler gösterdiği ve aralarında bir ilişkinin olmadığı görüldü. Sadece hipotiroid grupta soleus kasının tetanik maksimal kasılma gücü ile kapiller yoğunluğu ve hipertiroid grupta EDL kasının kasılma zamanı ile kapiller yoğunlukları arasında bir ilişki olduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

- 1- THOMAS, G.A., WILLIAMS, E.D. : Thyroid gland I - Physiological control and mechanisms of carcinogenesis, Endocrine Toxicology. Ed. ATTERWILL, C.K., FLACK, J.D., Cambridge University Press, London, 1992, 117-136.
- 2- MOFFETT, D.F., MOFFETT, S.B., SCHAUF, C.L. : Human Physiology, 2. edition, Mosby, U.S.A., 1990, 674-683.
- 3- GENUTH, S.M. : The Thyroid Gland, Principles of Physiology. Ed. BERNE, R.M., LEVY, M.N., Wolfe Publishing Limited, U.S.A., 1990, 546-557.
- 4- GUYTON, A.C. : Textbook of Medical Physiology, 8.edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991, 831-841.
- 5- GREEN, W. : The Thyroid Gland, Textbook of Physiology. Ed. PATTON, H.D., FUCHS, A.F., HILLE, B., SCHER, A.M., STEINER, R., Vol 2, 21st edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1989, 1480-1500.
- 6- OPPENHEIMER, J.H. : Thyroid hormone action at the cellular level, Science., 203: 971-979, 1979.
- 7- LARSEN, P.R., FRUMESS, R.D. : Comparison of the biological effects of thyroxine and triiodothyronine in the rat, Endocrinology., 100: 980-989, 1977.
- 8- TIMIRAS, P.S., NZEKWE, E.U. : Thyroid hormones and nervous system development, Biol Neonate., 55: 376-385, 1989.
- 9- KARWASZ, R., REINERS, C., HEINZ, A., PRZUNTEK, H. : Neurological aspects in thyroid disease, Med Klin., 85: 319-325, 1990.
- 10- FORD, D.H., CRAMER, E.B. : Developing nervous system in relation to thyroid hormones, Thyroid Hormones and Brain Development. Ed. GRAVE, G.D., Raven Press, New York, 1977, 1-17.
- 11- ROSMAN, N.P., MALONE, M.J. : Brain myelination in experimental hypothyroidism : Morphological and biochemical observations, Thyroid Hormones and Brain Development. Ed. GRAVE, G.D., Raven Press, New York, 1977, 169-178.

- 12-** FINKELSTEIN, D.I., DOOLEY, P.C., LUFF, A.R. : Recovery of muscle after different periods of denervation and treatments, *Muscle Nerve.*, 16: 769-777, 1993.
- 13-** DANIELSEN, N., DAHLIN, L.B., ERICSON, L.E., CRENSHAW, A., LUNDBORG, G. : Experimental hyperthyroidism stimulates axonal growth in mesothelial chambers, *Exp Neurol.*, 94: 54-65, 1986.
- 14-** COCKETT, S.A., KIERNAN, J.A. : Acceleration of peripheral nervous regeneration in the rat by exogenous triiodothyronine, *Exp Neurol.*, 39: 389-394, 1973.
- 15-** COOK, R.A., KIERNAN, J.A. : Effects of triiodothyronine on protein synthesis in regenerating peripheral neurons, *Exp Neurol.*, 52: 515-524, 1976.
- 16-** ISAAC, G., KIERNAN, J.A. : Acceleration of neuromuscular re-innervation by triiodothyronine, *J Anat.*, 120: 551-560, 1975.
- 17-** ISAAC, G., KIERNAN, J.A. : Accelerated recovery from peripheral nerve injury in experimental hyperthyroidism, *Exp Neurol.*, 48: 88-94, 1975.
- 18-** BERENBERG, R.A., FORMAN, D.S., WOOD, D.K., DESILVA, A., DEMAREE, J. : Recovery of peripheral nerve function after axotomy : Effect of triiodothyronine, *Exp Neurol.*, 57: 349-363, 1977.
- 19-** FRIZELL, M., MCLEAN, W.G. : The effect of triiodothyronine on axonal transport in regenerating peripheral nerves, *Exp Neurol.*, 64: 225-230, 1979.
- 20-** POLIKAR, R., BURGER, A.G., SCHERRER, U., NICOD, P. : The thyroid and heart, *Circulation.*, 87: 1435-1441, 1993.
- 21-** JOSEPHSON, R.A., SPURGEON, H.A., LAKATTA, E.G. : The hyperthyroid heart, *Circ Res.*, 66: 773-781, 1990.
- 22-** KLEIN, I., LEVEY, G.S. : New perspectives on thyroid hormone, catecholamines and the heart, *Am J Med.*, 76: 167-171, 1984.
- 23-** VORA, J., O'MALLEY, B.P., PETERSEN, S., McCULLOUGH, A., ROSENTHAL, F.D., BARNETT, D.B. : Reversible abnormalities of myocardial relaxation in hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab.*, 61: 269-272, 1984.
- 24-** POLIKAR, R., KENNEDY, B., ZIEGLER, M., SMITH, J., NICOD, P. : Decreased

sensitivity to alpha-adrenergic stimulation in hypothyroid patients, *J Clin Endocrinol Metab.*, 70: 1761-1764, 1990.

**25-** WIESHAMMER, S., KECK, F.S., WAITZINGER, J., HENZE, E., LOOS, U., HOMBACH, V., PFEIFFER, E.F. : Acute hypothyroidism slows the rate of ventricular diastolic relaxation, *Can J Physiol Pharmacol.*, 67: 1007-1010, 1989.

**26-** CARTER, W.J., BENJAMIN, W.S., FAAS, F.H. : Effect of experimental hyperthyroidism on skeletal-muscle proteolysis, *Biochem J.*, 194: 685-690, 1981.

**27-** FLAIM, K.E., LI, J.B., JEFFERSON, L.S. : Effects of thyroxine on protein turnover in rat skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 235(2): E231-E236, 1978.

**28-** ANGERÅS, U., HASSELGREN, P.O. : Protein turnover in different types of skeletal muscle during experimental hyperthyroidism in rats, *Acta Endocrinol.*, 109: 90-95, 1985.

**29-** ANGREÅS, U., HASSELGREN, P.O. : Protein degradation in skeletal muscle during experimental hyperthyroidism in rats and the effect of  $\beta$ -blocking agents, *Endocrinology.*, 120: 1417-1421, 1987.

**30-** DIMITRIADIS, G.D., LEIGHTON, B., VLACHONIKOLIS, I.G., BILLINGS, M.P., CHALLISS, R.A.J., WEST, D., NEWSHOLME, E.A. : Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat, *Biochem J.*, 253: 87-92, 1988.

**31-** MAX, S.R., HALL-CRAGGS, E.C.B., CHACON, M. : Fibre-type specificity and effect of thyroid hormone on glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in normal and denervated skeletal muscles of the rat, *Histochem J.*, 17: 699-706, 1985.

**32-** LEIJENDEKKER, W.J., HARDEVELD, C.V., KASSENAAR, A.A.H. : The influence of the thyroid state on energy turnover during tetanic stimulation in the fast-twitch ( mixed type ) muscle of rats, *Metabolism.*, 32: 615-621, 1983.

**33-** LEIJENDEKKER, W.J., HARDEVELD, C.V., KASSENAAR, A.A.H. : Coupled diminished energy turnover and phosphorylase a formation in contracting hypothyroid rat muscle, *Metabolism.*, 34: 437-441, 1985.

**34-** MOUSSAVI, R., MEISAMI, E., TIMIRAS, P.S. : Early responses of skeletal muscle

in recovery from hypothyroidism, *Mech Ageing Dev.*, 45: 285-297, 1988.

**35-** EVERTS, M.E., HARDEVELD, C.V., KEURS, H.E.D.J.T., KASSENAAR, A.A.H. : Force development and metabolism in perfused skeletal muscle of euthyroid and hyperthyroid rats, *Horm Metab Res.*, 15: 388-393, 1983.

**36-** EVERTS, M.E., SIMONIDES, W.S., LEIJENDEKKER, W.J., HARDEVELD, C.V. : Fatigability and recovery of rat soleus muscle in hyperthyroidism, *Metabolism.*, 36: 444-450, 1987.

**37-** KJELDEN, K., EVERTS, M.E., CLAUSEN, T. : The effects of thyroid hormones on H<sup>3</sup>-ouabain binding site concentration, Na, K-contents and Rb<sup>86</sup>-efflux in rat skeletal muscle, *Pflugers Arch.*, 406: 529-535, 1986.

**38-** LIN, M.H., AKERA, T. : Increased ( Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> )-ATPase concentrations in various tissues of rats caused by thyroid hormone treatment, *J Biol Chem.*, 253: 723-726, 1978.

**39-** KJELDEN, K., GOTZSCHE, C.O., NORGAARD, A., THOMASSEN, A, CLAUSEN, T. : Effect of thyroid function on number of Na-K pumps in human skeletal muscle, *Lancet.*, 2: 8-10, 1984.

**40-** EVERTS, M.E., CLAUSEN, T. : Effects of thyroid hormone on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> transport in resting and stimulated rat skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 255 (Endocrinol. Metab.18): E604-E612, 1988.

**41-** LUISE, M. D., HARKER, M. : Skeletal muscle metabolism : Effect of age, obesity, thyroid and nutritional status, *Horm Metab Res.*, 21: 410-415, 1989.

**42-** GAMBERT, S.R., INGBAR, S.H., HAGEN, T.C. : Interaction of age and thyroid hormone status on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase in rat renal cortex and liver, *Endocrinology.*, 108: 27-30, 1981.

**43-** LIJENDEKKER, W.J., HARDEVELD, C.V., ELZINGA, G. : Heat production during contraction in skeletal muscle of hypothyroid mice, *Am J Physiol.*, 253( 2 part 1 ): E214-E220, 1987.

**44-** KIM, D.H., WITZMANN, F.A., FITTS, R.H. : Effect of thyrotoxicosis on sarkoplasmic reticulum in rat skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 243( Cell. Physiol. 12): C151-C155, 1982.



- 45-** FITTS, R.H., WINDER, W.W., BROOKE, M.H., KAISER, K.K., HOLLOSZY, J.O. : Contractile, biochemical and histochemical properties of thyrotoxic rat soleus muscle, *Am J Physiol.*, 238( Cell Physiol. 7): C15-C20, 1980.
- 46-** SIMONIDES, W.S., HARDEVELD, C.V. : Effects of the thyroid status on the sarcoplasmic reticulum in slow skeletal muscle of the rat, *Cell Calcium.*, 7(3): 147-160, 1986.
- 47-** SAYEN, M.R., ROHREN, D.K., DILLMANN, W.H. : Thyroid hormone response of slow and fast sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase mRNA in striated muscle, *Mol Cell Endocrinol.*, 87: 87-93, 1992.
- 48-** EVERTS, M.E., CLAUSEN, T. : Effects of thyroid hormones on calcium contents and  $\text{Ca}^{45}$  exchange in rat skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 251( Endocrinol. Metab. 14): E258-E265, 1986.
- 49-** HARDEVELD, C.V., CLAUSEN, T. : Effect of thyroid status on  $\text{K}^{+}$ -stimulated metabolism and  $\text{Ca}^{45}$  exchange in rat skeletal muscle, *Am J Physiol.*, 247( Endocrinol. Metab. 10 ): E421-E430, 1984.
- 50-** SIMONIDES, W.S., HARDEVELD, C.V. : The effect of hypothyroidism on sarcoplasmic reticulum in fast-twitch muscle of the rat, *Biochim Biophys Acta.*, 844: 129-141, 1985.
- 51-** MÜNTENER, M., HARDEVELD, C.V., EVERTS, M.E., HEIZMANN, C.W. : Analysis of the  $\text{Ca}^{2+}$ -binding parvalbumin in rat skeletal muscles of different thyroid states, *Exp Neurol.*, 98: 529-541, 1987.
- 52-** SICKLES, D.W., OBLAK, T.G., SCHOLER, J. : Hyperthyroidism selectively increases oxidative metabolism of slow-oxidative motor units, *Exp Neurol.*, 97: 90-105, 1987.
- 53-** LOMAX, R.B., ROBERTSON, W.R. : The effect of hypo-hyperthyroidism on fibre composition and mitochondrial enzyme activities in rat skeletal muscle, *J Endocrinol.*, 133(3): 375-380, 1992.
- 54-** CAPO, L.A., SILLAU, A.H. : The effect of hyperthyroidism on capillarity and oxidative capacity in rat soleus and gastrocnemius muscles, *J Physiol.*, 342: 1-14, 1983.
- 55-** FITZSIMONS, D.P., HERRICK, R.E., BALDWIN, K.M. : Isomyosin distributions in

- rodent muscles : Effects of altered thyroid state, *J Appl Physiol.*, 69(1): 321-327, 1990.
- 56-** MAJDAVI, V., IZUMO, S., GINARD, B.N. : Developmental and hormonal regulation of sarcomeric myosin heavy chain gene family, *Circ Res.*, 60: 804-814, 1987.
- 57-** TSIKA, R.W., HERRICK, R.E., BALDWIN, K.M. : Subunit composition of rodent isomyosins and their distribution in hindlimb skeletal muscles, *J Appl Physiol.*, 63: 2101-2110, 1987.
- 58-** LEIJENDEKKER, W.J., HARDEVELD, C.V. : Structural and functional aspects of the actomyosin complex from fast-twitch muscle of euthyroid and hypothyroid rats, *Pflugers Arch.*, 410: 48-54, 1987.
- 59-** LAFRAMBOISE, W.A., DAOOD, M.J., GUTHRIE, R.D., BROWNE, G.S.B., WHALEN, R.G., ONTELL, M. : Myosin isoforms in neonatal rat Extensor digitorum longus, Diaphragm, and Soleus muscles, *Am J Physiol.*, 259( Lung Cell. Mol. Physiol. 3 ): L116-L122, 1990.
- 60-** NARUSAWA, M., FITZSIMONS, R.B., IZUMO, S., GINARD, B.N., RUBINSTEIN, N.A., KELLY, A.M. : Slow myosin in developing rat skeletal muscle, *J Cell Biol.*, 104(3): 447-459, 1987.
- 61-** VINCENT, J.C., HERRICK, R.E., BALDWIN, K.M. : Influence of hyperthyroidism on maximal shortening velocity and myosin isoform distribution in skeletal muscles, *Am J Physiol.*, 261( Cell Physiol. 30 ): C285-C295, 1991.
- 62-** ADOLFSSON, J., LJUNTGQVIST, A., TORNLING, G., UNGE, G. : Capillary increase in the skeletal muscle of trained young and adult rats, *J Physiol.*, 310: 529-532, 1981.
- 63-** BROWN, M.D., COTTER, M.A., HUDLICA, O., VRBOVA, G. : The effects of different patterns of muscle activity on capillary density, mechanical properties and structure of slow and fast rabbit muscles, *Pflugers Arch.*, 361: 241-250, 1976.
- 64-** SILLAU, A.H., LECHNER, A.L., BUI, M.V., BANCHERO, N. : Increased capillary supply in skeletal muscle of guinea pigs acclimated to cold, *Respir Physiol.*, 42: 233-245, 1980.
- 65-** SILLAU, A.H. : Skeletal muscle capillarity in hyperthyroid and hypothyroid rats, *Adv Exp Med Biol.*, 191: 341-353, 1985.
- 66-** COLIN, J.M., BRUCE, N., BRUCE, D.S. : Effect of hyperthyroidism on the contractile

and histochemical properties of fast and slow twitch skeletal muscle in the rat, *Pflugers Arch.*, 390: 73-79, 1981.

67- FITTS, R.H., BRIMMER, C.J., TROUP, J.P., UNSWORTH, B.R. : Contractil and fatigue properties of thyrotoxic rat skeletal muscle, *Muscle Nerve.*, 7: 470-477, 1984.

68- BARCLAY, C.J. : Effect of fatigue on rate of isometric force development in mouse fast and slow-twitch muscles, *Am J Physiol.*, 263( Cell Physiol. 32): C1065-C1072, 1992.

69- MONTGOMERY, A. : The time course of thyroid-hormone-induced changes in the isotonic and isometric properties of rat soleus muscle, *Pflugers Arch.*, 421(4): 350-356, 1992.

70- MAURER, K., HOPF, H.C., LOWITZSCH, K. : Isometric muscle contraction in endocrine myopathies, *Neurology.*, 35(3): 333-337, 1985.

71- MOLNAR, G.M., KOVACS, T., BANYASZ, T. : Effects of isoproteronol on rubidium transport in slow and fast-twitch muscles from euthyroid and hyperthyroid rats, *Pflugers Arch.*, 407: 440-444, 1986.

72- SILVA, J.E., GORDON, M.B., CRANTZ, F.R., LEONARD, J.L., LARSEN, P.R. : Qualitative and quantitative differences in the pathways of extrathyroidal triiodothyronine generation between euthyroid and hypothyroid rats, *J Clin Invest.*, 73: 893-907, 1984.

73- GREENE, E.C. : *Anatomy of the Rat*, Hafner Publishing Co., New York, 1963, 57-83.

74- FITTS, R.H., HOLLOSZY, J.O. : Contractile properties of rat soleus muscle : Effects of training and fatigue, *Am J Physiol.*, 233(3) ( Cell Physiol. 2 ) : C86-C91, 1977.

75- KLITGAARD, H., MARC, R., BRUNET, A., VANDEWALLE, H. : Contractile properties of old rat muscles : Effect of increased use, *J Appl Physiol.*, 67(4): 1401-1408, 1989.

76- CAMERON, N.E., COTTER, M.A., ROBERTSON, S. : Effects of peripheral nerve and skeletal muscle function and capillarization in streptozocin-induced diabetic rats, *Diabetes.*, 40: 532-539, 1991.

77- PERRY, W.L.M. : *Pharmacological Experiments on Isolated Preparations*, Second Edition, Churchill Livingstone., Great Britain, 1974, 1-36.

78- SEGAL, S.S., FAULKNER, J.A. : Temperature-dependent physiological stability of rat

skeletal muscle in vitro, Am J Physiol., 248( Cell Physiol. 17 ): C265-C270, 1985.

**79-** CAMERON, N.E., COTTER, M.A., ROBERTSON, S. : Changes in skeletal muscle contractile properties in streptozocin-induced diabetic rats and role of polyol pathway and hypoinsulinemia, Diabetes., 39: 460-465, 1990.

**80-** BÖKESÖY, T.A. : İzole Organ Preparatları, 1. Düz Kas Preparatları, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları., Ankara, 1993, 1-141.

**81-** OĞUL, E., BEKAR, A., ZARİFOĞLU, M., TUNCEL, E., SADIKOĞLU, S. : Measurements of vessel walls of sural nerves in diabetic neuropathy and normal persons, Turk J Med Biol Res., 2(3): 193-198, 1991.

**82-** SILLAU, A.H. : Changes in soleus muscle capillarity, oxidative capacity and fiber composition in rats recovering from hyperthyroidism, Pflugers Arch., 404(1): 67-72, 1985.

**83-** ZUMSTEIN, A., MATHIEU, O., HOWALD, H., HOPPELER, H. : Morphometric analysis of the capillary supply in skeletal muscles of trained and untrained subjects - its limitations in muscle biopsies, Pflugers Arch., 397: 277-283, 1983.

**84-** SILLAU, A.H. : Capillarity and oxygen diffusion distances of the soleus muscle of guinea pigs and rats. Effects of hyperthyroidism, Comp Biochem Physiol., 82(2): 471-478, 1985.

**85-** McALLISTER, R.M., OGILVIE, R.W., TERJUNG, R.L. : Functional and metabolic consequences of skeletal muscle remodeling in hypothyroidism, Am J Physiol., 260 ( Endocrinol. Metab. 23 ): E272-E279, 1991.

## TEŞEKKÜR

Doktora tezimin tüm aŐamalarında değerli yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın ***Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK'e,***

Pratik çalıŐmalarımın başında katkılarını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın ***Prof. Dr. Rüştü ONUR'a,***

ÇalıŐmam sırasında bölümlerindeki olanaklardan faydalanmamı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın ***Prof. Dr. İsmail H. ULUS'a*** ve sayın ***Doç. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL'a*** teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1962 yılında Kars ili Sarıkamış ilçesinde doğdum. İlkokula Diyarbakır'da başladım ve Bursa'da tamamladım. Orta ve lise eğitimimi Bursa'da tamamladıktan sonra 1980 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde başladığım yüksek öğrenimimi 1984 yılında bitirerek mezun oldum. 1985 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Aynı yıl araştırma görevlisi kadrosuna atandım. 1987 yılında " Tavşanlarda deneysel yolla venöz tromboz oluşturulması ve tromboz oluşumu üzerine normal ve düşük moleküler ağırlıklı heparin fraksiyonunun ( CY 216 ) koruyucu etkisinin araştırılması " konulu tezimle yüksek lisans eğitimimi tamamladım. 1988-1989 yıllarında askerlik hizmetimi Erzurum'da yaptım. 1990 yılında araştırma görevlisi olarak çalıştığım bölümümde doktora eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi ve doktora öğrencisiyim. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği üyesiyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.