

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİZMLİ RATLARDA TİROKSİN
UYGULAMASININ PLAZMA VAZOPRESSİN DÜZEYLERİ VE
SIVI DENGESİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

LEYLA AYDIN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. RASİM MOĞULKOÇ

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	4
2.1. Tiroid.....	4
2.1.1. Tiroidin Anatomisi ve Embriyolojisi.....	4
2.1.2. Tiroid hormon sentezi	5
2.1.3. Tiroid hormon metabolizması.....	6
2.1.4. Tiroid hormonlarının etkileri.....	7
2.1.5. Tiroid hormon salınımının düzenlenmesi.....	7
2.1.6. Tiroid hastalıkları.....	8
2.1.6.1.Hipertiroidi.....	8
2.1.6.2. Hipotiroidi.....	9
2.2. Vazopressin- antidiüretik hormon- (ADH).....	10
2.2.1. Vazopressinin sentez ve etki mekanizması.....	10
2.2.2. Vazopressin metabolizması.....	11
2.2.2.1. Vazopressin Salınımının Osmotik kontrolü.....	11
2.2.2.2. Vazopressin Salınımının Volüm kontrolü.....	12
2.3. Vazopressinin etkileri.....	13
2.4. Vazopressin salgılanması üzerine tiroid hormonlarının etkileri.....	15
3. MATERYAL ve METOT.....	20
3.1. Deney grupları ve beslenmeleri.....	20
Tablo 3.1.....	20
3.2. Hematokrit ve Plazma Ozmolalite Tayini.....	22
3.2.1. Hematokrit tayini.....	22
3.2.2. Plazma Ozmolalite tayini.....	22

3.3. Hormon tayinleri	22
3.3.1. Vazopressin tayini.....	23
Tablo 3.2.....	24
Tablo 3.3.....	25
3.3.2. Total triiyodotironin (TT3) tayini.....	26
3.3.3. Total tiroksin (TT4) tayini.....	26
3.4. İstatiksel değerlendirme	26
4. BULGULAR.....	27
Tablo 4.1-4.51.....	30-58
Grafik 4.1-4.7.....	59-62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	63
6. ÖZET	68
7. SUMMARY	70
8. KAYNAKLAR.....	72
9. ÖZGEÇMİŞ.....	86
10. TEŞEKKÜR	87

1. GİRİŞ

Sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi oldukça karmaşık bir olaydır. Omurgalılarda su ve tuz dengesinin kontrolünde pek çok biyokimyasal ve endokrin faktör görev alır. Bunlardan bazıları, arginin AVP (vasotocin), angiotensin II, natriüretik peptidler, vazoaaktif intestinal peptid, ürotensin II, insülin ve kortikosteroidlerdir (McCormick and Bradshaw 2006).

Nörohipofiz hormonlarından biri olan AVP'nin kan basıncını arttırıcı etkisi ilk olarak 1895'lerde ortaya konmuştur (Eric ve ark 1991). Daha sonra yapılan çalışmalarda, bu hormonun su ve tuz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir fonksiyonu olduğu belirlenmiş ve AVP, antidiüretik hormon (ADH) olarak da adlandırılmıştır (Eric RK ve ark 1991, Tüzüncü 1951). Daha sonra yapılan araştırmalarda ise, bu hormonun salgılanmasında başlıca role sahip olan volüm ve ozmotik kontrol mekanizmaları hakkında önemli bilgiler sağlanmıştır (Schrier ve ark 1979, Schwartz ve Reid 1981).

Volüm kontrol mekanizmasının, kardiyovasküler sistemdeki reseptörler tarafından düzenlendiği ve bir nöro endokrin refleks olarak meydana geldiği bilinmektedir. Benzer şekilde ozmotik kontrol mekanizmasının da volüm kontrolü gibi esasta nöro endokrin refleks halinde olduğu kabul edilmektedir (Keleştimur 1990). Vazopressin salgılanmasında bazı endokrin organlar ile nöro hipofiz arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülerek, bu hormonun salgılanmasını etkileyen diğer faktörlerin de araştırılması gerektiği fikri kabul görmüştür. Bu noktadan hareketle, ovaryum steroidleri ve pineal bezin vazopressin salgılanması üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (Forsling ve ark 1991, Forsling ve ark 1993).

Tiroid bezinden salgılanan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının sıvı-elektrolit dengesinin korunmasında önemli bir etki mekanizmasına sahip bulundukları kabul edilmektedir (Koechlin ve ark 1989). Konjenital hipotiroidizimli ratlarda AVP

cevabındaki artışa rağmen böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (Ali ve ark 1988).

Tiro-paratiroidektomi yapılan ratlarda glomerüler filtrasyon hızı, asit ekskresyonu ve proksimal tübüldeki hücrelerde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (Koechlin ve ark 1989). Ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, propil tiyourasil (PTU) tedavisinin plazma AVP düzeyi ile karaciğer ve böbrekte bulunan AVP reseptörlerinin sayısını azalttığı ortaya konmuştur (Ali ve ark 1987). Oral yoldan PTU verilerek hipotiroidi oluşturulan ratlarda, tiroidektomi veya PTU enjeksiyonuyla oluşturulan hipotiroidizmdeki aksine, hipotalamusun supra optik nükleus (SON) ve para ventriküler nükleusundaki (PVN) mRNA düzeyinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Carter ve ark 1993). Yapılan çalışmaların sonuçları plazma ozmolalitesindeki artış ve kan hacmindeki azalmanın AVP salgılanmasını arttırdığını ortaya koymaktadır (Forsling ve Paeyser 1988, Forsling 1989).

İnsanlarda hipotiroidinin, böbreklerde belirgin bir atrofiyle beraber (Melissa ve ark 2003, Schmitt ve ark 2003, Sulman ve ark 1975), hiponatremiye neden olduğu (Cooper ve ark 1984, DeRubertis ve ark 1971, Ladenson ve ark 1987, Rolandi E ve ark 1992), renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve geri emilimde azalmaya yol açtığı ve bu fonksiyonel bozuklukların tiroksin tedavisiyle düzeltildiği ortaya konulmuştur. Bu etmenlerden her birinde oluşabilecek değişikliğin hipotiroidizmdeki bozulmuş üriner dilüsyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Sahún ve ark 2001).

Yukarıda bahsedilen araştırma bulguları, tiroid hormonlarının AVP salınımında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipotroidide AVP salınımının nasıl etkilendiğini gösteren araştırmalar bulunmasına rağmen (Schmitt ve ark 2003, Ota ve ark 1995, Chen ve ark 2005), hipotirodizm durumunun düzeltilmesi halinde ne gibi değişiklikler oluşabileceği konusunda halen çok az bilgi bulunmaktadır. Bu noktadan yola çıkarak yapılacak olan

araştırmalar hipotiroidililerin, tedavi edildikten sonraki vazopressin düzeylerinde ve sıvı elektrolit dengesinde oluşabilecek değişiklikler hakkında yeni bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Bu alışma, propiltiourasil verilerek hipotiroidi oluşturulan ratlarda, tiroksin tedavisi ile ötiroid hale getirildikten sonra, AVP düzeylerini ve sıvı dengesindeki değişikliği nasıl etkilediğini değerlendirmek amacıyla planlandı. Bu amaca uygun olarak; tiroksin verilerek ötiroid hale getirilen ratlara izotonik, hipertonic ve hipovolemik uyarımlar yapılarak, kan AVP düzeyi ve sıvı elektrolit dengesinde ne gibi değişiklikler oluştuğu belirlenecektir.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Tiroid

2.1.1. Tiroidin Anatomisi ve Embriyolojisi

Tiroid, tüm omurgalılarda bulunan endokrin bir organdır. Anatomik olarak larinksin altında, trakeanın her iki yanında ve önünde yer alan ve vücut metabolizması için vazgeçilmez nitelikteki tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve kalsitonin hormonlarını salgılayan önemli bir organdır.

Embriyonal hayatın 4. haftasında ağız boşluğunda dil üzerinde endodermal hücre çoğalması şeklinde başlayan tiroid taslağı, aşağı doğru göç ederek hyoid kıkırdağın altına ulaşır. Tiroglossal kanalın her iki ucunda oluşan çıkıntılar tiroid loblarını oluştururken, bu sürecin sonunda tiroglossal kanal kapanır. Embriyonal hayatın 8. haftasında tiroglobülin (Tg) sentezlenirken, 10. haftada iyot tutulmaya başlanarak tiroid bezi fonksiyonel hale geçer (Rogers 1994). T4 ve tiroksin bağlayan globülin (TBG) ilk kez embriyonal hayatın 8-10. haftalarında görülür (Burrow ve ark 1994). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ise 12. haftadan sonra salgılanır ve bu dönemden itibaren fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen, anneden bağımsız olarak çalışmaya başlar (Rogers 1994). Erişkinde ortalama 20-30 gr. ağırlığında olan tiroid bezi istmus ile birbirine bağlı iki lobdan oluşmaktadır. Zengin damar ağına sahip tiroid bezinin kanlanması a. karotis eksternanın dalı olan a. tiroidea superior ve a. subklaviadan gelen a. tiroidea inferior ile sağlanmaktadır. Sempatik innervasyonu servikal ganglionlardan, parasempatik sinirlerini ise n. vagustan almaktadır (Fisher 1989b).

Tiroid bezi birçok folikülден oluşur. Tek sıralı epitel ile çevrili olan folikülün içi, kolloid adı verilen proteinimsi bir madde ile doludur. Bezin etkin olup olmamasına göre epitelin şekli, yassı, kübik veya silindirik olabilmektedir. Etkin bezde silindirik hücrelerin

yanında, kolloid içinde, küçük yumrulanmış, resorbsiyon lakunaları bulunur (Yanıçoğlu 2002).

2.1.2. Tiroid hormon sentezi

Tiroid bezi başlıca T3, T4 ve kalsitonin salgılamaktadır. Tiroid hormonlarının sentezi, plazmadan alınan inorganik iyot ve bez içerisindeki tirozinin kullanılması ile olmaktadır. T4'ün tümü tiroid bezinde sentezlenirken, T3'ün sadece % 20'si tiroid bezinde sentezlenmekte, geri kalanı ise T4'den dönüşüm ile oluşmaktadır (Delange 1993, White 1987).

Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama iyodürlerin kandan glandüler hücrelere ve foliküllere taşınmasıdır. Ağızdan alınan iyodun ancak 1/5'i tiroid tarafından emilir. Geri kalanı böbrekler tarafından atılır. Tiroid hücre bazal membranının, iyodürleri aktif olarak hücre içine pompalama yeteneği vardır. Bu iyodür pompası sayesinde bezdeki iyot, kandakinin 30 katı konsantrasyona ulaşır. En aktif olduğu zamanlarda ise neredeyse 250 katı bulur.

Tiroid hormonlarının sentezini kısaca şu şekilde özetleyebiliriz.

I- İyotun tiroid bezi tarafından tutulması

II- İyodürün oksidasyonu: Peroksidaz enzimi ile gerçekleşir. Peroksidaz yokluğunda tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.

III- Tiroglobülin sentezi: Tiroglobülin bir glikoproteindir. Endoplazmik retikulum ve golgide tirozinden oluşur. T3 ve T4'ün sentezi ve depolanmasında görev alır.

IV- Tiroglobülinin organikleşmesi: Normal dolaşım kanında ölçülebilecek oranda tiroglobülin bulunmaz. Tiroglobülinin iyodürle bağlanmasına tiroglobülinin organikleşmesi denir. Böylece monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki tane DIT'in kenetlenmesiyle T4 oluşurken, MIT ve DIT'in

kenetlenmesiyle T3 oluşur. Büyük olasılıkla da DİT ile MİT'in kenetlenmesinden az miktarda revers T3 (RT3) oluşur (Şemin, 2002)

V- Hormonların kolloid içinde depolanması: Depolanmış hormonun 1/15'i T3'dür. Tiroid foliküllerinde insanın 2-3 ay ihtiyacını karşılayacak kadar hormon depolanabilmektedir.

VI- Kolloidin endositozu ve tiroglobülinin hidrolizi: Böylece T3, T4, MİT, ve DİT serbestleşir.

VII- MİT ve DİT'in deiyodinizasyonu ile açığa çıkan iyot tekrar kullanılmaktadır.

Tiroidde iyotlanmış tirozinin yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü hiçbir zaman tiroid hormonu haline gelmez. MİT ve DİT şeklinde kalır. Salgilama işlemi esnasında bunlar da kolloid içine salınır. Fakat deiyonidaz işlemi ile iyotları kullanılır hale getirilir. Eğer enzim yetersizliği varsa iyotta da yetersizlik görülebilir. (Delange 1993, Yörükan 2001).

2.1.3. Tiroid hormon metabolizması

Dolaşımdaki T4 ve T3'ün büyük bir kısmı taşıyıcı proteinlere bağlıdır. Bu proteinler tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumün (TBPA) ve albumindir (Melissa 2003). Tiroid hormonlarının % 70'i TBG ile taşınmaktadır. Plazmada dolaşan tiroid hormonlarının çok az bir kısmı ise serbest haldedir (White 1987).

Dolaşımdaki T3'ün yaklaşık % 80'i karaciğer, böbrekler, dalak, akciğerler ve deri gibi periferik organlarda T4'ün monodeiyodinasyonu ile oluşur. Oluşan T3, T4'e göre 3-4 kat daha fazla metabolik etkiye sahiptir (Delange 1993, White 1987). Bu etkileri karbonhidrat ve yağ metabolizmasının uyarılması, vitamin gereksiminin artması, bazal metabolizma hızında, solunum hızında ve gastro intestinal motilitede artma şeklinde özetlenebilir (Yörükan 2001).

T4 ve T3' ün metabolizması sonucu inaktif olan rT3, DIT, MIT ve noniyodotironinler meydana gelir. Oluşan bu son ürünler serbest ve konjuge şekilde safra ve idrarla atılır (Delange 1993, White 1987).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının etkileri, serbest haldeki hormonların hücre içerisindeki özel nükleer reseptöre bağlanmaları ile rRNA ve mRNA artışı ve bunun sonucunda ilgili proteinlerin sentezi ile meydana gelir (Hatun ve Teziç 1994, Hetzel 1994). Hücre membranındaki Na/K ATP'az aktivitesi artar. ATP sentezi ile oksijen tüketimi, hücrelere glikoz ve amino asit girişi artarak lipoliz, glikojenoliz ve glikoneogenez hızlanmaktadır (White 1987).

Tiroid hormonları, fetal büyümede özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) gelişimi ve iskelet sistemi olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır (Hatun ve Teziç 1994, Hetzel 1994). Etkilerini sinir büyüme faktörü (*Nerve Growth Faktor*–NGF) düzeyini ve etkisini artırmak suretiyle yaparlar (Yao ve ark 2004). Büyüme hormonunun sentez ve salgılanmasında, *insulin-like growth faktör-I*'in (IGF-I) yapım ve iskelet sistemi üzerine etkilerini artırmak suretiyle gösterirler (Fisher 1985a). Tiroid hormonları termojenik hormon olarak da bilinmektedir. Bunun, pek çok dokudaki metabolik aktiviteyi yaygın olarak arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Rogerio ve ark 1996).

2.1.5. Tiroid Hormon Salınımının Düzenlenmesi

Hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), hipotalamo-hipofizer-portal sistem yoluyla ön hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını uyarır. TRH aktivitesi ve tiroid hormonları arasında negatif *feed-back* etki vardır. Ayrıca hipotalamusun PVN'daki parvoselüler bölgesinde lokalize hücrelerdeki TRH üretimi, tiroid hormonlarının direk etkisiyle stimüle olmaktadır (Noriyuki 1994). TRH'nın ana etkisi TSH oligosakkarit zincirinin post-

translasyonel maturasyonudur (Persani 1998, Murakami 1991). TSH tiroidi uyararak hormonların serbestleşmesini sağlar. Portal sistem tıkanırsa, TSH salgısı büyük oranda azalır, ama hiçbir zaman sıfıra düşmez (Yörükan 2001)

2.1.6. Tiroid Hastalıkları

Tiroidin hastalıklarını hipertiroidi ve hipotiroidi diye iki ana grupta incelenebilir. Her iki durumda da otoimmünite ve guatr mevcuttur. Otoimmünite hipertiroidide TSH gibi uyarıcı etki yaparken, hipotiroidide ise uyarmak yerine hücreleri harap ederek enflamasyona, fibrozise ve sonunda da hormon salgısının azalmasına sebep olur.

2.1.6.1. Hipertiroidi

Hipertiroidide en sık sebep tiroid stimulan immunglobülin (TSI) ve tiroid adenomudur. TSH normalin alt sınırında hatta sıfırdır. TSH'nın uyarıcı etkisi 1 saat iken, TSI'ninki ortalama 12 saattir. Tiroid adenomunda ise adenomdan salgılanan hormon TSH'yı baskılar. Hipertiroidi tanısında serbest T3 ve TSH düzeyleri ile TSI konsantrasyonunun ölçümleri yardımcı olur. Tedavide antitiroid ilaçlar, yüksek konsantrasyonda iyot ve cerrahi kullanılır.

2.1.6.2. Hipotiroidi

Hipotiroidizm özellikle 40 yaş sonrası kadınlarda görülen endokrin bir hastalıktır. Vücutla ilgili ve renal hemodinamiklerdeki önemli anormalliklere ve tuz ve suyun renal idaresine bağlı yaygın klinik bir bozukluktur (Mastaglia 1998). En sık sebebi primer otoimmün tiroidittir ve santral hipotalamik veya hipofizer hastalıktan dolayı ortaya çıkar (Hataya ve ark 2007, Kazuki ve ark 1997). Dolaşımdaki tiroid hormonlarının eksikliği söz konusudur ve pek çok sistem üzerinde geniş çaplı semptomlara neden olur.

Hipotiroidili hastalar ve denekler su atılmasında bozulma, azami üriner dilüsyon elde etmede eksiklik ve hiponatremi sergilemişlerdir (DeRubertis ve ark 1971, Cooper 1984,

Ladenson ve ark 1987, Rolandi ve ark 1992). Azami solütsüz su atılması aşağıdaki etmenlere bağlıdır.

1. Glomerüler filtrasyon hızı ve proksimal tübül sıvısı ve sodyumun reabsorbsiyonuna bağlı, nefronun distal bölümlerine uygun sıvı dağıtımı,
2. Nefronun su geçirmez bölümlerinde iyonların yeniden Emilimi,
3. Serum hipoozmolalitesine tepki olarak AVP azalmış salgılaması,
4. Bastırılmış plazma AVP konsantrasyonlarına tepki olarak AQP-2 su kanalları yoluyla azaltılmış toplayıcı tübülerde solütsüz su geri Emilimi.

Önceki çalışmalarda bu etmenlerden her birinin disregulasyonunun hipotiroidizmdeki (Cooper ve ark 1984, DeRubertis ve ark 1971, Ladenson ve ark 1987) bozulmuş üriner dilüsyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Sahún ve ark 2001).

Hipotiroidide vasküler endotelial büyüme faktörü artar, periferik ödeme ve plevral efüzyon görülebilir (Hataya ve ark 2007). Ventriküler homojenliğin bozulduğu ve bunun yanında L-Tiroksin replasman tedavisinin primer hipotiroidizmli hastalarda ani kardiyak ölüm ve malign ventriküler aritmileri azaltabileceğini düşünülmektedir (Kyoung ve ark 2007). Hipotiroidide miyopatiler de görülmektedir (Mastaglia ve ark 1998).

Hipotiroidinin tanısı oldukça kolaydır ve serumda T4 ve TSH düzeyi ölçümleri ile konulur (Nunez ve ark 1998). Böylece subklinik hipotiroidinin erken tanısı da konabilir. Subklinik durumda TSH artar, T4 ise normaldir (Hataya ve ark 2007).

Hipotiroidinin standart tedavisi T4 uygulanmasıdır. Oral levo-tiroksin verilir, serum TSH seviyesi normal sınırlarda tutulmaya çalışılarak doz ayarlanır. Subklinik hipotiroidi de tiroksin tedavisi gereklidir (Jayakumar 2006).

Hipotiroidi tedavisinde kombine tedaviler de denenmiştir. Ancak T3 ve T4 kombinasyonunun kognitif fonksiyonlar, yorgunluk, depresyon, işleyen hafızada ve

konjenital hipotiroidi tedavisinde anlamlı bir üstünlüğü gözlenmemiştir (Alessandra ve ark 2003, Walsh ve ark 2003, Tom ve ark 2005).

2.2. Vazopressin- Antidiüretik Hormon- (ADH)

2.2.1. Vazopressinin Sentez ve Etki Mekanizması

AVP hipotalamusta SON ve PVN'daki magnosellüler nöronlarda sentezlendikten sonra arka hipofize taşınarak depolanan ve gerektiğinde salgılanan, 9 amino asitten oluşan bir polipeptittir (Noriko ve ark 2004, Ciosek ve Drobnik 2004). Nörofizin II adı verilen bir proteinle beraber sentezlenir. Aminoasit sıralanması şu şekildedir.

ADH: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn- Cys-Pro-Arg-GlyNH₂

AVP'nin iyi bilinen üç tip reseptörü vardır. V1A, V1B (V3), V2. V1 reseptörleri fosfotidil inozitol üzerinden hücre içi Ca miktarını arttırarak, V2 ise cAMP üzerinden etki eder (Balasubramanian ve ark 2007). V1A reseptörleri damar düz kaslarında, AVP'nin vazokonstriktör etkisine aracılık eder, ayrıca karaciğer ve beyinde de bulunur. AVP karaciğer de glikogenolize neden olur, beyin ve omurilikte ise nörotransmitter olarak bulunur. V1B ön hipofiz için özgül olduğundan, ACTH salgılamasına aracılık ettiği düşünülmektedir. V2 reseptörleri ise AVP'nin antidiüretik etkisine aracılık eder (Noriko ve ark 2004). Hipotiroidili ratlarda görülen üriner dilüsyondaki bozukluk, V₂ reseptör antagonisti olan OPC-31260 yoluyla tersine çevrilmiştir (Ota ve ark 1995, Olsevski ve Gluszek 2007. Bu aşamada toplayıcı kanal hücrelerinin luminal tarafında yerleşmiş, protein yapıdaki akuaporin denen su kanalları devreye girer.

Beş tip akuaporin vardır. Akuaporin 1, 2 ve 3 böbrekte, akuaporin 4 beyinde, akuaporin 5 ise tükürük, gözyaşı bezi ve solunum yollarında bulunur. Akuaporin 1 proksimal tübül üzerindedir. Toplayıcı kanallarda AVP'ye yanıt veren, akuaporin 2'dir (Pederson ve ark 2001, Balasubramanian ve ark 2007). Akuaporin 1 ve 2 % 42 benzerlik

göstermektedir. AVP'den etkilenmediği halde akuaporin 1 suyun korunmasında önemli rol oynar. Akuaporin 3 toplayıcı kanal membranının bazolateral kısmında yerleşmiştir ve su kadar üre ve gliserolün taşınmasını da kolaylaştırır. Akuaporinler hücre içindeki endozomlarda depolanır, AVP ise bunların luminal zarlara hızla geçip yerleşmesine neden olur.

2.2.2. Vazopressinin Salınım Mekanizmaları

AVP arka hipofizde depolanır ve hormon içeren sinir liflerinin uyarılması ile kan dolaşımına salgılanır. Bu salgılanmanın düzenlenmesinde iki önemli kontrol mekanizması vardır.

2.2.2.1. Vazopressin Salınımının Osmotik Kontrolü:

AVP salgılanması ön hipotalamusta bulunan değişikliğe uğramış nöronal ozmoreseptörler tarafından düzenlenir. Bu ozmoreseptörler kan-beyin bariyerinin dışındadır ve sirkumventriküler organlarda, özellikle de lamina terminalisin organum vaskulozumunda bulunmaktadır. Plazma ozmolalitesindeki artışlar, lamina terminalisin organum vaskulosumundaki ozmoreseptörlerde algılanır ve hipotalamusta SON PVN'deki AVP gen transkripsiyonunun yanı sıra AVP salgısına yol açarlar. Susama ile ilgili ozmoreseptörlerin de aynı olduğu düşünülmektedir. Plazma ozmolalitesinin normal düzey olan 285 mOsm / kg'ın üzerine çıkması ile nöronlardan vazopressin salınımı artar (Yanıçoğlu 2001). Plazma ozmolalitesinin normalin altında olması durumunda ise AVP salınımı azalır. AVP salınımının düzenlenmesinde en önemli mekanizma osmotik düzenlemedir. Hipotalamusun içinde veya yakınında, ozmoreseptörler olarak bilinen değişikliğe uğramış nöron reseptörler vardır. Osmoregülasyon o kadar hassastır ki plazma ozmolalitesindeki sadece % 1'lik değişiklikler bile AVP salgısını ve gen transkripsiyonunu önemli ölçüde etkiler (Kamoi ve ark. 1999, Noriko ve ark 2004).

Ekstraselüler sıvı (ESS) fazla konsantre olduğunda;

1. Sıvı osmoz ile reseptörlerden dışarı çıkar ve reseptör hücresi küçülür.
2. Hipotalamus uyarılır ve arka hipofizden AVP salgılanır.
3. Kan dolaşımına giren AVP böbreklere gider.
4. Böbreklerde iç medüller toplayıcı kanallar ve distal tübüllerin son kısmında suya karşı geçirgenlik artar.
5. Distal nefron segmentlerinde geçirgenliğin artması, su reabsorbsiyonunun artmasına, hacmi az, yoğunluğu fazla idrar atılmasına sebep olur.

Ekstraselüler sıvıda konsantrasyon azaldığında ise mekanizma tersi yöne çalışır.

2.2.2.2. Vazopressin Salınımının Volüm Kontrolü:

Ekstraselüler sıvı hacmi de AVP salgılanmasında etkilidir. Sıvı hacmi küçükse AVP salgılanması artar. Vücutta yüksek basınç reseptörleri ve düşük basınç reseptörleri olmak üzere iki tip basınç reseptörü vardır. Yüksek basınç reseptörleri arkus aorta ve karotid sinüslerde bulunur. Düşük basınca duyarlı reseptörler ise büyük venlerde ve pulmoner damarlarda bulunur (Costello ve ark 2007). Düşük basınç reseptörlerinin görevi, vasküler sistemdeki doluluğun korunmasıdır. Bu nedenle merkezi venöz basıncı azaltan ama arteriyel basınçta bir değişikliğe yol açmayan orta derecedeki hacim azalmasında bile AVP salgılanması artabilir (Westerman ve ark 2007). Bu nedenledir ki, volüm kontrol mekanizmasında asıl etkili reseptörler, düşük basınç reseptörleridir. Kanama gibi bazı etkilerle ortaya çıkan hipovolemi ve hipotansiyonda AVP salınımı büyük ölçüde artar (Courneya ve ark 1989ab, Fujisawa ve ark 1994). Bu durumda su geri Emilimi ve plazma ozmolalitesi artar. Plazma ozmolalitesinde Na^+ değerleri de önemli olduğundan, hiponatremide de volüm kontrol mekanizmaları devreye girer (Oh 2002).

AVP'nin dolaşımdan uzaklaştırılması, karaciğer ve böbrekler tarafından sağlanır. Biyolojik yarı ömrü insanda ortalama 18 dakikadır. Böbrekler üzerine olan etkisi hızla gelişir ve kısa sürelidir.

2.3. Vazopressinin Etkileri

İnsana çok küçük miktarlarda AVP enjekte edildiğinde antidiüzeze yol açar. Kısaca ADH'nın yokluğunda da, toplayıcı kanallar ve distal tübüller suya karşı hemen hemen geçirimsiz hale gelir ve bu durum da idrarla aşırı şekilde su kaybına neden olur.

ADH'nın kanal geçirgenliği artırmadaki mekanizması kısmen bilinmektedir. ADH hücreye etki ederken reseptörlerine (V1, V2, V3) bağlanınca cAMP oluşur. cAMP aquaporinlerin fosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyon, aquaporların membranla birleşmesine ve suya karşı geçirgenliğin artmasına neden olur. Tüm bu olaylar 5-10 dakika içinde oluşur.

Osmotik uyarı ile ilgili diğer bir nöronal alan, AV3V bölgesi olarak adlandırılan üçüncü ventrikülün anteroventral duvarındaki geniş bir alandır. Aynı zamanda susama bölgesidir. Bu bölgenin üst parçasında subfornikal organ ve alt tarafta lamina terminalisin organum vaskülosumu yerleşir. Bu iki organ arasında, hem bu iki organ, hem kan basıncı kontrol merkezleri hem de SON ile arasında çok yönlü nöronal bağlantıları olan median preoptik nükleus (MPN) uzanır. AV3V nöronlarının IL-1 β aktivitesini değiştirerek prostanooidlerin lokal sentezi aracılığıyla PVN ve preoptik alana bilgi gönderdiği düşünülmüyor (Kazuki ve ark 1997).

AV3V bölgesinin lezyonları, AVP salgısı, susama, Na gereksiniminin kontrolü ve kan basıncı kontrolünde çok yönlü bozukluklara yol açar. Bu bölgenin elektriksel veya anjiyotensin II tarafından uyarılması da AVP salgısı, susama ve Na gereksinimini değiştirebilir. AV3V bölgesindeki kan damarlarının tipik kan-beyin bariyerinin olmayışı

da, osmolalite değişikliklerinin hızlı algılanmasını ve cevapların hızlı gelişmesini sağlamaktadır. Osmolalite artışı ile bağlantılı olarak AVP'nin susama üzerine güçlü bir etkisi olduğu da unutulmamalıdır. Mekanizma ne olursa olsun, vücut sıvıları konsantre SON uyarılır, dilüe olduklarında inhibe olur (Yörükan 2001).

Çok küçük miktarlardaki AVP'nin böbreklerde su tutulmasını arttırıcı etkisinin yanında, yüksek konsantrasyonlardaki AVP'nin vücudun her yerindeki arteriyoller üzerine çok kuvvetli bir vazokonstriktör ve böylece arteriyel basınç üzerine de kan basıncını arttırıcı etkisi vardır (Pullan ve ark 1980). Kan hacminin % 15-25 azaldığı durumlarda AVP normalin 50 katı kadar artar. Bunun nedeni kardiyovasküler sistemdeki volüm kontrol mekanizması ile açıklanabilir (Raff ve ark 1991).

Atriyumlardaki gerim reseptörleri ve arteriyel baroreseptörlerin uyarılması AVP'de inhibisyona yol açarken, arteriyel kemoreseptörlerin uyarılması AVP'de aktivasyona yol açar. Atriyumda tesbit edilen plasma hacmindeki azalmalar, değişim hacimlerindeki dalgalanmalar +/- % 10 olduğunda, AVP salgısını ve bunun gen transkripsiyonunu artırır (Garcia ve ark 1987, Noriko ve ark 2004). Kan basıncı, hemorajinin erken döneminde kalp hızı, damar direnci ve renal sempatik sinir aktivitesinde oluşan refleks aracılığıyla korunmaktadır. Ancak kanama devam ettikçe, kalp hızı ve renal sempatik sinir aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak, kan basıncı hızlı bir şekilde düşer. Hemorajide AVP, damar düz kaslarında lokalize olan V1 reseptörleri aracılığıyla, kan basıncının normale dönmesinde etkili olabilmektedir. Ayrıca V1 yanında V2 reseptörlerini de etkilediği düşünülerek, otonomik düzenlemeye katkıda bulunabilmektedir (Fujisawa ve ark 1994, Noriko ve ark 2004). Kan volümündeki azalmaya bağlı olarak AVP salgılanmasındaki artış yapılan farklı çalışmalarla; insanda (De Lima 1981, Kimura 1976, Ramsay 1978), köpekte (Jhonson 1970a, Ledsome 1985, Morita 1986, Schwartz ve Reid 1981, Weitzman 1978) , sıçanda (Brooks ve ark 1986, Chapman ve ark 1986), koyunda (Jhonson 1970b), tavşanda

(Rankin ve ark 1986) ve kedide (Clark ve Rochae 1967) ortaya konmuştur. Ayrıca egzersizin de insanlarda plazma AVP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Takamata ve ark 1994, Takamata ve ark 1995).

2.4. Vazopressin Salgılanması Üzerine Tiroid Hormonlarının Etkileri

Hipotiroidi bozulmuş üriner konsantrasyona yatkınlık ile birlikte (Melisa ve ark 2003). Hipotiroidizmdeki renal fonksiyon yetmezliği ve elektrolit bozukluğu klinik pratikte sıklıkla karmaşıktır. Renal fonksiyon yetmezliğinde genellikle hiponatremi ortaya çıkar (Montenegro ve ark 1996). Ayrıca hipotiroidili ratlarda böbrek ağırlığı da düşük bulunmuştur (Sulman ve ark 1975, Schmitt ve ark 2003). Hipotiroidi tiroid hormon replasmanı ile düzeltilen, sıvı retansiyonu, generalize ödem, artmış AVP, azalmış atriyal natriüretik hormon (ANH) ve renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin (RAAS) up-regülasyonu ile birlikte seyretmektedir (Park ve ark 2001). Bu bulgular hipotiroidinin düzeltilmesiyle aşırı up-regüle edilen renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin, kreatin klirens artışı ve plazma volümünü azaltan su atılımı, ozmotik diürez, natriürez ve plazma ADH ve ANH değişimlerine yol açtığını göstermektedir. Bu mekanizmalar tiroksin tedavisinden sonraki kilo kaybına ve aşırı plazma volüm artışına adaptif bir cevap gibi görünmektedir (Park ve ark 2001, Sahún ve ark 2001).

Omurgalılarda su ve tuz dengesinin kontrolünde pek çok hormon görev alır. Bunlar arasında arginin AVP, angiotensin II, natriüretik peptidler, vazoaktif intestinal peptid, ürotensin II, insülin ve kortikosteroidler bulunur. Bunların etkileri kısa süreli olup dakika ile saatler içinde iyon ve su transportunda değişiklik yapmaktadırlar (Mccormick ve Bredshaw 2006). İnsanlarda hipotiroidinin, böbreklerde belirgin bir atrofiyle beraber, renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve geri emilimde azalmaya yol açtığı ve bu fonksiyonel bozuklukların tiroksin tedavisiyle düzeltiltiği ortaya konmuştur (Schmitt ve ark 2003, Sulman ve ark 1975). Tiroksin tedavisiyle ötiroid hale gelen hipotiroidililerin

bozuk sıvı atılımında düzelme izlenmiştir. Hipotiroidilerde plazma ANH seviyesi ötiroidlerden daha düşük bulunurken, T4 tedavisi ile ANH düzeyinde artış gözlemlenmiştir. Plazma AVP düzeyleri ise hormon düzeyleri ötiroid hale geldikçe düşüş göstermektedir. Ancak AVP düzeyi sıvı yüklendikten sonra plazma ozmolalitesindeki düşüşe yanıt vermemiştir. Oysa normal ve ötiroid kişilerde sıvı yüklemesine AVP yanıtı düşüş şeklinde olmaktadır. Normalde plazma ozmolalitesi ile AVP arasında pozitif korelasyon vardır. Hipotiroidide ise bu korelasyon bozulur (Ota ve ark 1994). Ayrıca hipotiroidide bazal AVP düzeyi düşüktür. Ancak plazma AVP artışıdaki uygunsuzluk miksödemde genel kural değildir ve sıvı atılımındaki yetersizlik (Chen ve ark 2005) AVP'den bağımsız bir mekanizma ile oluşmaktadır (Iwasaki ve ark 1990).

Hafif ve orta derecedeki tirotoksikozda, diürenal idrar atılımı, glomerüler filtrasyon hızı, Na atılımı ve kreatinin artma eğilimindedir. Bu parametrelerde şiddetli tirotoksikozda gidişte azalma izlenmiştir. Diürenal idrar atılımı, GFR, Na atılımı sürecin şiddetiyle uyumlu olacak şekilde inhibe edilirken, K atılımı artma eğilimindedir. Bu değişkenliğin tiroid bezindeki yetersizlikten kaynaklanan poliglandüler endokrin bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir (Kryvych ve Pishak 1997).

Hipotiroidide meydana gelen tübüler reabsorbsiyon azalması, Na bağımlı adenosin ko-transportunda da azalmaya katkıda bulunmaktadır (Martinez ve ark 1999). Miksödemlilerde akut sıvı yüklemenin plazma AVP, aldosteron, ANP, fraksiyone Na ekskresyonu, plazma ve idrar ozmolaritesine etkisini araştırmak için sıvı yükleme öncesi ve sonrasında adıgeçen parametrelere bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, idrarın konsantrasyon ve dilüsyon yeteneğinde yetersizlik, yüklenen sıvının atılma yeteneğinde azalma ve gecikme bulunmuştur (Bai ve ark 1990). Genel olarak miksödemde idrar atılımı, idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozuktur. Sıvı yüklemesi yapıldığında bu

fonksiyonlar iyice bozulup, sıvı atılımı gecikmektedir. Bu durumun sebebinin, uygunsuz ADH ve artmış ANH olabileceği düşünülmektedir (Bai ve ark 1990).

İnsanlarda klinik hipotiroidizm evresinin, idrar atmada azalan bir kabiliyet, düşük plazma osmolalitesi ve AVP seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Stoppani ve ark 2006, Hanna ve Scanlon 1997). Buna karşın, hipertiroidizm evresi poliuri ve polidipsi ile açıklanmaktadır (Sahun ve ark 2001, Sulman ve ark 1975). Ancak, diğer türlerin aksine, - insanlar da dahil- tiroxin ile tedavi edilen ratlarda daha az idrar çıktısı görülmektedir (Shulte ve Wissermann 1980).

Addisonlu, hipotiroidizimli ve santral diyabetes insipiduslu hastalarda AVP ozmoregülasyonunun araştırıldığı bir çalışmada ise, diyabetes insipiduslu hastalarda histamin stimülasyonunun etkisi değerlendirilmiştir. Primer hipotiroidili hastaların bir kısmında bazal AVP normal, bir kısmında yüksek bulunurken, bazal AVP düzeyleri baskılanmış hastalarda ise ozmotik eşiğin azaldığı saptanmıştır (Laczi ve ark 1990).

Noriko ve ark (2004)'larının verileri ise AVP salgısının, plazma hacmindeki kronik bir azalmadan etkilenmediğini göstermiştir. AVP gen transkripsiyonu da kronik dehidratasyon altında plazma osmolalitesinde akut bir artışa tepki vermemektedir (Noriko ve ark 2004).

Miksödemde plazma AVP'nin ozmoregülasyonu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada primer hipotiroidileri olduğu halde tedavi görmemiş 8 hasta üzerinde çalışılmıştır. Bu araştırma miksödemdeki uygunsuz ADH artışının yaygın olmadığını ve sıvı atılımındaki yetersizliğin, ADH'den bağımsız mekanizmalarla olduğunu düşündürmektedir (Iwasaki ve ark 1990).

Vazopressinin intraserebroventriküler infüzyonu, ötiroid ratların serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4) ve TSH'nin plazma düzeylerini arttırmaktadır. Bu durumda AVP'nin

muhtemelen TSH'nin ve tiroid hormon sekresyonlarının fizyolojik stimülatörü olduğu düşünülmektedir (Ciosek ve Stempniak 1997, Ciosek ve Drobnik 2004).

Ratlarda hipofiz - tiroid eksenine üzerine AVP'nin etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmanın sonuçları ise şöyle bulunmuştur. AVP verilmesi TSH sekresyonu üzerine geçici inhibitör etki, tiroid sekresyonu ve büyüme üzerine ise daha uzun süre stimülatör etki yapmaktadır. Endojen AVP'nin tiroid glandı üzerine regülatör etkisi şüpheli iken, TSH salınımı üzerine tonik inhibitör etkisi açıktır (Malendowicz ve ark 2004). Hipotiroidi direk adrenal disfonksiyona ve hipotalamustan AVP ve CRH sentezini arttırarak, ACTH hipersekresyonuna sebep olmaktadır (Tohei ve ark 1998).

Hipotiroidizm ile su ve tuzun renal tutulumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (Schmitt ve ark 2003). Hipotiroidili ratlardaki AQP 2,3,4 multiplikasyon ve down-regülasyonla ortaya çıkan üriner konsantrasyon defekti, sekonder olarak meduller ozmolalite farkını azalmaktadır (Melissa ve ark 2003). Hipotiroidizmde AQP 2,3 ve 4 üzerinde ağızdan su yüklemenin etkisi, bozulmuş üriner dilüsyonla bağlantılı olarak iç medulla da AQP2, AQP3 ve AQP4'de artış şeklindedir. Hipotiroidili ratlarda zarar görmüş üriner dilüsyon, nonozmotik AVP salınımı ve renal AQP2'nin yükselmiş protein ibaresiyle birinci derecede uyumludur (Sulman FG ve ark 1975). Ayrıca hipotiroidili ratlarda, hipozmolaliteye rağmen, plazma AVP'si yüksektir. Bu bulgular, hipotiroidili ratlardaki renal kortekste AQP 1, medullada AQP 2,3,4 artışı ve Na- K-2Cl ko transportörünün artışı ile ilişkili olabilir (Sulman ve ark 1975). Na-K-2Cl henle kıvrımının su geçirmez çıkan kalın kolunda bulunmaktadır. Bu ko transporter sodyum reabsorbsiyonu ve dilüe idrar üretimi için kritiktir. Na-K-2Cl kotransporterleri için artırılmış immün-boyama daha önceden metimozol tarafından uyarılmış hipotiroidizmde açıklanmıştır ve bu taşıyıcının AVP tarafından düzenlendiği bilinmektedir (Sulman ve ark 1975). AVP artışı olduğu durumlarda ise akuaporin 2'de de aşırı bir artış gözlenmektedir (Schmitt ve ark 2003).

Oral sıvı yüklenmesini takiben hipotiroidili ratlarda, akuaporin 2'nin membran fraksiyonunda anlamlı bir artış olmaktadır. Hipotiroidili ratların üriner dilüsyon defekti V2 reseptör antagonistleri tarafından tersine çevrilebilir (Sulman ve ark 1975). Hipotiroidili ratların üriner dilüsyon defekti, AVP'nin non-ozmotik salınımı ve renal akuaporin 2'nin artmış protein ekspresyonu ile primer olarak uygundur ve distal tübülle alakalıdır (Chen ve ark 2005). Ancak konuyla ilgili benzer bir çalışmada akuaporin 2 ekspresyonu böbreğin hem korteksi ve hem de medullasında anlamlı olarak artarken, akuaporin 1 ve 3 ise sadece kortekste artmıştır (Yeum ve ark 2002). AVP AQP-2'nin kollektör tübül hücrelerindeki regülasyonunda rol almaktadır (Takako ve ark 1997). Susuzluk ve hipertonic tuz infüzyonu esnasında AVP ve AQP 2'nin arttığı ve AQP2'nin kollektör tübüllere etkisini yansıttığı söylenebilir (Pedersen ve ark 2001). Su retansiyonu ve hipopitüitarizmi olan hastalarda, AVP bağımlı olarak, bozulmuş su atılımı ve hiponatreminin patolojik hallerini teşhis etmede üriner AQP2'nin kuvvetli bir marker olduğunu düşündürmektedir (Takako ve ark 1998).

Kısa süreli hipotiroidi, plazmadaki AVP ozmolalite ilişkisine sadece santral değişiklik şeklinde neden olup, AVP sentezine etki etmemektedir (Howard ve ark 1992). Tiroksin bağımlı deneysel hipertiroidizmde ise bazal ve uyarılmış AVP salınımı artmaktadır (Mogulkoc ve Baltaci 2006).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Grupları ve Beslenmeleri

Araştırma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ağırlıkları 275-300 g arasında değişen toplam 72 adet Wistar-Albino cinsi erkek ratlar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için lokal etik kuruldan onay alındı. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutulan ratlar her gün temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su cam biberonlarında (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayi T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikası'nda hazırlandı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Normal Sıçan Yeminin Terkibi	
Kuru Madde (%)	93.69
Ham Protein (%)	34.15
Ham Yağ (%)	3.00
Metabolik Enerji (Kcal / kg)	2095
Kalsiyum (%)	3.36
Sodyum (%)	1.09
Magnezyum (%)	0.50
Çinko (mg/ kg)	286.80
Demir (mg/ kg)	920.00
Bakır (mg/ kg)	29.33
Ham maddeler	Balık unu, mısır, buğday, ayçiçeği küspesi, çavdar, mineral maddeler

Çalışmada kullanılan ratlar 3 ana gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol (intak) grubu (n=24): Herhangi bir cerrahi veya ilaç uygulaması yapılmadı.

2. Grup: Kontrol (6-n-propyl-2-thiouracil) grubu (n=24): Deney hayvanlarına, 0.1 N NaOH / %0.9 NaCl (1ml/250g) şeklinde çözündürülen PTU 3 hafta süreyle günlük periton içi (i.p) uygulandı (Mogulkoc ve ark 1999).

3. Grup: Deney (6-n-propyl-2-thiouracil + L-tiroksin) grubu (n=24): Hipotiroidi oluşturmak amacıyla 6-n-propyl-2-thiouracil 2 hafta süreyle 10 mg/kg/gün dozunda, sonrasında 1 hafta L-Tiroksin 1,5 mg/kg/gün dozunda verildi (Shinohara ve ark 2000).

Ana gruplar her biri 6 hayvandan oluşan 4 (a,b,c,d) alt gruptan oluşturuldu. Çalışmanın bitiminde tüm ratların dekapitasyon işlemleri sabah 09:00-10:00 saatleri arasında yapıldı. Çalışmada kullanılan deney hayvanları üzerinde aşağıda belirtilen uygulamalar gerçekleştirildi.

Uyarım yapılmayan gruplar ‘a grupları’: Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir uyarım yapılmadan, dekapitasyon işlemi gerçekleştirilerek kan örnekleri alındı.

İzotonik uyarım yapılan gruplar ‘b grupları’: 1ml / 100g oranında % 0.9’luk NaCl i.p olarak enjekte edildikten 15dk sonra, ratlar kan örneklerinin alınması için dekapite edildi.

Hipertonik uyarım yapılan gruplar ‘c grupları’: Hipertonik uyarımı gerçekleştirmek için 1.5 mol NaCl, 1 ml / 100g oranında i.p uygulandıktan 15 dk. sonra dekapitasyon işlemleri gerçekleştirildi (Forsling ve ark 1991).

Hipovolemik uyarı yapılan gruplar ‘d grupları’: Bu amaçla polietilen glikol (WR 6000, Sigma) 0.15 mol NaCl’de 250 mg / ml olarak çözündürüldükten sonra 2 ml / 100 g oranında i.p enjeksiyonla verildi. Uyarımdan 1 saat sonra dekapite edilen hayvanların kan örnekleri alındı (Forsling ve ark 1991).

3.2. Hematokrit ve Plazma Ozmolalite Tayini

3.2.1. Hematokrit Tayini

Hematokrit oranlarının belirlenmesi amacıyla heparinize kapiller tüplere alınan numuneler mikro santrifüj cihazında 10000 devirde 5 dk. santrifüj edilerek, hematokrit skalasındaki değerler direkt olarak okundu. Hematokrit değerleri (%) olarak verildi.

3.2.2. Plazma Ozmolalite Tayini

Deney hayvanları dekapite edildikten sonra ozmolalite tayini için heparinli tüplere alınan 1.5ml'lik kan numuneleri 3000 devirde 10 dk. santrifüj edilerek, plazmanın ayrışması sağlandı. Otomatik pipetle alınan plazma örnekleri Gonotec Osmomat 030 marka osmolalite cihazında her örnek iki defa ölçülerek ortalama değerleri belirlendi. Sonuçlar mOsm/L olarak verildi.

3.3. Hormon Tayinleri

Hormon tayinlerinde kullanılmak üzere heparinli tüplere dekapite edilen hayvanlardan 4'er ml kan örnekleri alındı. Kan alınırken pıhtılaşmayı önlemek için; 1 ml heparin / 1000 ml % 0,9 NaCl karışımından oluşan süspansiyonla yıkanıp, kurutma kağıdıyla kurutulan cam huniler kullanıldı. Buna paralel olarak, deney hayvanlarının birbirini takip eden dekapitasyon işlemlerinde, hayvanların stresini önlemek amacıyla dekapitasyon aleti her defasında yıkanıp kurutuldu. Yine stresi önlemek amacıyla, dekapitasyon işlemleri maksimum 10 saniyede gerçekleştirildi. Alınan kan örnekleri soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 2500 devirde 10 dk. süreyle santrifüj edildi. Plazma örnekleri kapaklı tüplere konulup, hormon analizleri yapılncaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

3.3.1. Vazopressin Tayini

AVP ölçümleri Phoenix Pharmaceuticals marka RIA kitleriyle yapıldı. Başlangıç RIA reaksiyonunun kurulması için 12 x 75 mm polystyrene tüpler kullanıldı.

1. Standart tüpler TC – 1, TC – 2, NSB –1, NSB –2, TB –1, TB – 2 ve 7’den 22’ye kadar numaralandırılarak hazırlandı.
2. Örnek tüpleri ise 23’den itibaren numaralandırıldı.
3. İçeriklerin karışması için her bir tüp ayrı ayrı çalkalandı.
4. Tüpler parafilmle kapatılıp, +4 °C’de 16 – 24 saat bekletildi.
5. Tüplere I 125 peptid eklendi.
6. Çalkalanıp, +4 °C’de 16 – 24 saat bekletildi.
7. Goat Anti Rabbit Ig G Serum (GAR) ve Normal Rabbit Serum (NRS) eklendi.
8. Tekrar çalkalayıp oda ısısında 90 dk. Bekletildi.
9. Tüplere RIA tamponu eklendi.
10. Çalkalayıp, 20 dk’da 1700 devirde santrifüj edildi.
11. TC tüpleri hariç, süpernatantlar aspire edildi.
12. Assay tüpleri okundu.
13. Sonuçlar hesaplandı ve değerler pg/ml olarak verildi.

Tablo 3.2: Tüplerin Standart Dilüsyonlarının Hazırlanması			
Tüp	Örnek	RIA Buffer	RIA reaksiyonundaki standart peptidin miktarı
Stok	Powder	1.0 ml	N / A
0	10 µl stok	990 µl	N / A
A	10 µl 0	990 µl	128 pg/tüp
B	500 µl A	500 µl	64 pg/tüp
C	500 µl B	500 µl	32 pg/tüp
D	500 µl C	500 µl	16 pg/tüp
E	500 µl D	500 µl	8 pg/tüp
F	500 µl E	500 µl	4 pg/tüp
G	500 µl F	500 µl	2 pg/tüp
H	500 µl G	500 µl	1 pg/tüp

Tablo 3.3: Tüplerin İnkübasyondan Önceki İçerikleri

Tüp	İçerik	RIA Buffer	Standart/ örnek	Primer antikor	I¹²⁵ peptid
TC-1 ve 2	Total counts				100 µl
NSB-1 ve 2	Non-spesifik bağlanma	200 µl			100 µl
TB-1 ve 2	Total bağlanma	100 µl		100 µl	100 µl
7,8	H Standart		100 µl	100 µl	100 µl
9,10	G Standart		100 µl	100 µl	100 µl
11,12	F Standart		100 µl	100 µl	100 µl
13,14	E Standart		100 µl	100 µl	100 µl
15,16	D Standart		100 µl	100 µl	100 µl
17,18	C Standart		100 µl	100 µl	100 µl
19,20	B Standart		100 µl	100 µl	100 µl
21,22	A Standart		100 µl	100 µl	100 µl
23,24	Örnek 1		100 µl	100 µl	100 µl
Diğer	Diğer		100 µl	100 µl	100 µl

3.3.2. TSH Tayini

TSH düzeyleri elisa test kitleri kullanılarak (Dialab, Katalog no: Z01237, Austria) gerçekleştirildi. Değerler, mIU / l olarak hesaplandı.

3.3.3. Total Triiyodotironin (TT3) Tayini

TT3 düzeyleri Elisa test kitleri kullanılarak (Dialab, Katalog no: Q00228, Austria) belirlendi. Değerler, ng / dl olarak verildi.

3.3.3. Total Tiroksinin (TT4) Ölçümü

TT4 düzeyleri Elisa test kitleri kullanılarak (Dialab, Katalog no: Z01232, Austria) gerçekleştirildi. Seviyeler nmol/l olarak hesaplandı.

3.4. İstatiksel değerlendirme

Bulguların istatiksel değerlendirilmesi, SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıkların tespiti için varyans analizi uygulandı. Araştırmada kullanılan parametreler arasında anlamlı ilişkiler olup olmadığını belirlemek için korelasyon katsayıları hesaplandı. $P < 0.05$ istatiksel olarak önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ratların çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, grup içi ve alt gruplar arası değerlendirilmeye alındığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Grup 1, grup 2 ve grup 3'e ait alt grupların hematokrit değerleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında d grubu (hipovolemik uyarımlı grup); a, b ve c gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.001$, Tablo 4.45, 4.46 ve 4.47).

Daha sonra her gruba ait a, b, c ve d alt gruplarının hematokrit değerleri karşılaştırıldı. a gruplarından (uyarımsız gruplar); 1a ve 3a arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken, 2a grubu her ikisine göre de anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($P<0.001$, Tablo 4.48). İzotonik uyarım yapılan gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde; hipotirodizmlı grubun kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlendi ($P<0.02$, Tablo 4.49), PTU + tiroksin grubu, hipotiroidizmlı gruptan yüksek olmasına rağmen istatistik farklılık bulunmadı. Hipertonik uyarım yapılan grupların karşılaştırılmasında yine 2. grubun 1. gruptan düşük olduğu belirlendi ($P<0.03$, Tablo 4.50). Hipovolemik uyarım yapılan gruplarda 3. grubun, 2. gruptan istatistik olarak yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$, Tablo 4.51). 3. grubun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1. gruptan da yüksek olduğu görüldü.

Ozmolalite değerleri incelendiğinde; grup 1'de, 1c alt grubu, 1a ve 1b'den anlamlı olarak yüksekti ($P<0.001$, Tablo 4.45). Grup 2'de, 2c alt grubu diğerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.001$, Tablo 4.46). Grup 3' de, grup 2'ye benzer şekilde 3c alt grubu diğerlerinden anlamlı bir şekilde yüksek olarak belirlendi ($P<0.001$, Tablo 4.47). Her 3 grubun da a ve b alt gruplarının kendi içinde karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. c alt grupları içinde 3c alt grubu 2c'den yüksekti ($P<0.013$, Tablo 4.50). Hipovolemik uyarımlı (d alt grubu) gruplar incelendiğinde 2d alt grubu, 1d ve 3d'den düşük bulunmuştur ($P<0.002$, Tablo 4.51).

TSH değerleri için değerlendirildiğinde grup 1’de d alt grubu a’ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.02$, Tablo 4.45). Grup 2’de istatistiksel anlamda bir fark bulunamadı. Grup 3’de ise b alt grubu a’ya oranla yüksek bulunmuştur ($P<0.03$, Tablo 4.47). Uyarımsız alt gruplar (a alt grupları) içinde 2a, izotonik uyarımlı (b alt grupları) içinde 2b, hipertonic uyarımlı (c alt grupları) içinde 2c ve hipovolemik uyarımlı (d alt grupları) içinde, 2d diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.001$, sırasıyla Tablo 4.48, 4.49 ve 4.50).

Total T3 değerleri açısından grup 1, 2 ve 3 ana gruplarının alt grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Uyarım yapılmayan gruplarda; 1. grubun 2’den yüksek, 3’den düşük olduğu belirlendi ($P<0.001$, Tablo 4.48). Benzer istatistiksel farklılık diğer uyarım yapılan gruplar (izotonik, hipertonic, hipovolemik) için de belirlendi ($P<0.001$, Tablo 4.49 4.50 ve 4.51).

Total T4 değerleri açısından grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Grup 3’de 3b, 3c ve 3d alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, 3a diğer gruplardan yüksek bulunmuştur ($P<0.003$, Tablo 4.47).

Gruplardaki vazopressin seviyeleri değerlendirildiğinde; grup 1 ve 2’de; a ve b alt grubu arasında fark bulunamazken, c ve d alt grupları diğer ikisinden de anlamlı yüksek, c ve d alt grupları kendi arasında değerlendirilmeye alındığında d alt grubu daha yüksek bulunmuştur ($P<0.001$, Tablo 4.45 ve 4.46, Grafik 4.1 ve 4.2). Grup 3’de ise a ve b alt grupları ile c ve d alt grupları kendi aralarında anlamlı fark ifade etmezken, c ve d alt grupları, diğer ikisine göre anlamlı olarak yüksektir ($P<0.001$, Tablo 4.47, Grafik 4.3).

Herhangi bir uyarım yapılmayan grupların (a alt gruplarının); AVP değerlerinde anlamlı fark vardı. 2a alt grubu en düşük, 3a ise en yüksek değere sahipti, 1a seviyesi de yine 2a’ya göre yüksek, 3a’ya göre düşüktü ($P<0.001$, Tablo 4.48, Grafik 4.41). İzotonik uyarımlı b alt gruplarında da benzer şekilde 2b en düşük, 3b en yüksek olup 1b grubuna

göre her iki grupta istatistiksel olarak önemliydi ($P<0.001$, Tablo 4.49, Grafik 4.5). Hipertonik uyarım yapılan gruplardaki ortalama seviyeler değerlendirildiğinde hipotirodizimli grubun genel kontrol grubu ve PTU + tiroksin grubundan düşük olduğu, yine PTU+ tiroksin grubunun genel kontrol grubundan da yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.001$, Tablo 4.50, Grafik 4.6). Hipovolemik uyarım yapılan d alt gruplarında 3 d alt grubunun (PTU+tiroksin) 1d ve 2d gruplarından daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü ($P<0.001$, Tablo 4.51, Grafik 4.7). Genel kontrol grubu PTU deney grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olmasına rağmen istatistiksel farklılık yoktu.

Tablo 4.1: Çalışma öncesi vücut ağırlık ve ortalamaları (g)

	Uyarımsız			İzotonik			Hipertonik			Hipovolemik		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
1	276	290	288	290	290	290	284	294	288	286	285	285
2	296	288	285	294	286	300	288	300	300	300	300	300
3	290	296	286	298	290	286	300	290	285	298	294	280
4	286	295	300	296	290	294	288	290	295	295	290	292
5	285	286	295	285	295	290	297	300	285	280	285	285
6	290	298	285	280	300	295	295	280	280	280	286	290
	287,17 ± 6,71	292,00 ±4,83	289,83 ±6,24	290,50 ±6,92	291,83 ±4,92	292,50 ±4,89	292,00 ±6,23	291,50 ±6,75	288,83 ±7,36	289,83 ±9,00	290,00 ±6,03	288,67 ±6,98

G1: Kontrol grubu, G2: PTU grubu, G3: PTU+L-Tiroksin grubu,

Tablo 4.2: Çalışma sonrası vücut ağırlık ve ortalamaları (g)

	Uyarımsız			İzotonik			Hipertonik			Hipovolemik		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
1	280	295	285	295	295	285	290	300	285	290	290	280
2	300	290	280	300	290	295	290	305	296	305	300	295
3	295	300	285	300	295	280	305	295	280	300	300	280
4	290	300	295	300	295	290	290	295	290	300	295	285
5	290	290	290	290	300	285	300	300	280	285	290	290
6	295	300	280	285	305	290	300	285	280	285	290	285
	294,00 ±4,18	296,00 ±5,48	286,00 ±6,52	295,00 ±7,07	297,00 ±5,70	288,00 ±5,70	297,00 ±6,71	296,00 ±7,42	285,20 ±7,43	295,00 ±9,35	295,00 ±5,00	287,00 ±5,70

G1: Kontrol grubu, G2: PTU grubu, G3: PTU+L-Tiroksin grubu,

Tablo 4.3: Genel Kontrol Grubu Hematokrit Değerleri (%)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	40	41	41	47
2	36	39	40	47
3	41	39	41	45
4	40	39	39	48
5	39	41	41	48
6	39	41	41	48
Ortalama	39,16±1,72	40,00±1,09	40,50±0,83	47,16±1,16

Tablo 4.4: PTU Grubu Hematokrit Değerleri (%)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	35	33	35	43
2	34	36	36	44
3	35	34	41	45
4	34	33	41	47
5	34	38	34	46
6	35	38	37	45
Ortalama	34,50±0,54	35,33±2,33	37,33±3,01	45,00±1,41

Tablo 4.5: PTU + Tiroksin Grubu Hematokrit Değerleri (%)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	41	35	39	51
2	40	38	39	48
3	36	36	38	47
4	35	37	40	48
5	38	39	39	51
6	40	39	40	51
Ortalama	38,14 ± 2,26	37,85± 2,03	39,42 ± 0,97	49,42 ± 1,71

Tablo 4.6: Uyarımsız Gruplarda Hematokrit Değerleri (%)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	40	35	41
2	36	34	40
3	41	35	36
4	40	34	35
5	39	34	38
6	39	35	40
Ortalama	39,16±1,72	34,50±0,54	38,14 ± 2,26

Tablo 4.7: İzotonik Uyarımlı Gruplarda Hematokrit Değerleri (%)

	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	41	33	35
2	39	36	38
3	39	34	36
4	39	33	37
5	41	38	39
6	41	38	39
Ortalama	40,00±1,09	35,33±2,33	37,85 ± 2,03

Tablo 4.8: Hipertonik Uyarımlı Grupların Hematokrit Değerleri (%)

	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	41	35	39
2	40	36	39
3	41	41	38
4	39	41	40
5	41	34	39
6	41	37	40
Ortalama	40,50±0,83	37,33±3,01	39,42 ± 0,97

Tablo 4.9: Hipovolemik Uyarımlı Grupların Hematokrit Değerleri (%)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	47	43	51
2	47	44	48
3	45	45	47
4	48	47	48
5	48	46	51
6	48	45	51
Ortalama	47,16±1,16	45,00±1,41	49,42 ± 1,71

Tablo 4.10: Genel Kontrol Grubu Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	283	279	310	285
2	256	270	287	288
3	287	277	315	275
4	283	275	290	298
5	282	275	293	283
6	285	276	307	291
Ortalama	279,33±11,57	275,33±3,01	300,33±11,76	286,67±7,76

Tablo 4.11: PTU Grubu Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	275	268	294	275
2	271	270	283	278
3	272	270	279	265
4	270	267	274	278
5	259	259	283	269
6	264	260	293	271
Ortalama	268,50 ± 5,89	265,67 ± 4,93	284,33 ± 7,84	272,67 ± 5,24

Tablo 4.12: PTU + Tiroksin Grubu Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	290	273	304	286
2	281	276	309	295
3	288	278	305	287
4	289	277	309	283
5	286	268	294	285
6	267	273	295	279
Ortalama	283,50 ± 8,69	274,17 ± 3,66	302,67 ± 6,65	285,83 ± 5,31

Tablo 4.13: Uyarımsız Gruplarda Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	283	275	290
2	256	271	281
3	287	272	288
4	283	270	289
5	282	259	286
6	285	264	267
Ortalama	279,33±11,57	268,50 ± 5,89	283,50 ± 8,69

Tablo 4.14: İzotonik Uyarımlı Gruplarda Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	279	268	273
2	270	270	276
3	277	270	278
4	275	267	277
5	275	259	268
6	276	260	273
Ortalama	275,33 ± 3,01	265,67 ± 4,93	274,17 ± 3,66

Tablo 4.15: Hipertonik Uyarımlı Gruplarda Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	310	294	304
2	287	283	309
3	315	279	305
4	290	274	309
5	293	283	294
6	307	293	295
Ortalama	300,33± 11,76	284,33 ± 7,84	302,67 ± 6,65

Tablo 4.16:Hipovolemik Uyarımlı Gruplarda Plazma Ozmolalite Değerleri (mOsm/L)			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	285	275	286
2	288	278	295
3	275	265	287
4	298	278	283
5	283	269	285
6	291	271	279
Ortalama	286,67 ± 7,76	272,67 ± 5,24	285,83 ± 5,31

Tablo 4.17: Genel Kontrol Grubu TSH Değerleri (mIU/dl)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	0,17	0,16	0,16	0,18
2	0,17	0,16	0,16	0,16
3	0,17	0,16	0,16	0,17
4	0,15	0,16	0,19	0,17
5	0,15	0,17	0,16	0,18
6	0,16	0,16	0,17	0,18
Ortalama	0,16 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,00

Tablo 4.18: PTU Grubu TSH Değerleri (mIU/dl)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	7,10	6,8	7,08	7,01
2	6,90	7,3	6,8	7,18
3	7,10	6,9	7,2	6,95
4	6,70	7	7,06	7,03
5	6,80	7	6,95	6,79
6	7,00	6,9	7,06	7,2
Ortalama	6,93± 0,16	6,98 ± 0,17	7,01 ± 0,13	7,02 ± 0,15

Tablo 4.19: PTU + Tiroksin Grubu TSH Değerleri (mIU/dl)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	0,17	0,21	0,18	0,17
2	0,18	0,21	0,16	0,19
3	0,16	0,18	0,17	0,18
4	0,16	0,17	0,17	0,17
5	0,16	0,18	0,18	0,17
6	0,16	0,19	0,21	0,21
Ortalama	0,16 ± 0,00	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,18 ± 0,01

Tablo 4.20: Uyarımsız Gruplarda TSH Değerleri (mIU/dl)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	0,17	7,1	0,17
2	0,17	6,9	0,18
3	0,17	7,1	0,16
4	0,15	6,7	0,16
5	0,15	6,8	0,16
6	0,16	7	0,16
Ortalama	0,16 ± 0,00	6,93 ± 0,16	0,16 ± 0,00

Tablo 4.21: İzotonik Uyarımlı Gruplarda TSH Değerleri (mIU/dl)			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	0,16	6,8	0,21
2	0,16	7,3	0,21
3	0,16	6,9	0,18
4	0,16	7	0,17
5	0,17	7	0,18
6	0,16	6,9	0,19
Ortalama	0,16 ± 0,00	6,98 ± 0,17	0,19 ± 0,01

Tablo 4.22: Hipertonik Uyarımlı grupların TSH Değerleri (mIU/dl)			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	0,16	7,08	0,18
2	0,16	6,8	0,16
3	0,16	7,2	0,17
4	0,19	7,06	0,17
5	0,16	6,95	0,18
6	0,17	7,06	0,21
Ortalama	0,16 ± 0,01	7,01 ± 0,13	0,18 ± 0,01

Tablo 4.23: Hipovolemik Uyarımlı Grupların TSH Değerleri (mIU/dl)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	0,18	7,01	0,17
2	0,16	7,18	0,19
3	0,17	6,95	0,18
4	0,17	7,03	0,17
5	0,18	6,79	0,17
6	0,18	7,2	0,21
Ortalama	0,17 ± 0,00	7,02 ± 0,15	0,18 ± 0,01

Tablo 4.24: Genel Kontrol Grubu TT3 Değerleri (nmol/L)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	378,50	387,09	416,65	376,56
2	439,78	419,81	459,45	397,12
3	468,62	438,41	413,21	453,13
4	421,23	432,36	401,21	413,91
5	398,24	414,29	434,35	416,12
6	405,23	412,14	411,56	453,23
Ortalama	417,71 ± 29,42	420,08 ± 17,98	416,17 ± 25,85	418,15 ± 27,84

Tablo 4.25: PTU Grubu TT3 Değerleri (nmol/L)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	390,31	330,15	337,23	342,15
2	383,2	335,13	338,23	336,18
3	395	341,24	312,69	334,44
4	256	356,17	306,95	312,48
5	313	363,49	338,39	299,17
6	390,12	453,25	317,28	247,13
Ortalama	351,68 ± 52,91	360,73 ± 42,40	326,64 ± 13,76	332,16 ± 19,56

Tablo 4.26: PTU + Tiroksin Grubu TT3 Değerleri (nmol/L)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	479,44	490,25	432,57	393,15
2	504,67	485,71	432,69	569,14
3	436,18	486,99	421,76	493,67
4	540,72	457,81	436,18	436,18
5	526,3	510,23	446,56	480,37
6	487,12	487,45	467,46	469,15
Ortalama	502,10 ± 23,15	482,50 ± 18,45	462,07 ± 16,85	477,40 ± 54,88

Tablo 4.27: Uyarımsız Grupların TT3 Değerleri (nmol/L)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	378,5	390,31	479,44
2	439,78	383,2	504,67
3	468,62	395	436,18
4	421,23	256	540,72
5	398,24	313	526,3
6	405,23	390,12	487,12
Ortalama	417,71 ± 29,42	351,68 ± 52,91	502,10 ± 23,15

Tablo 4.28: İzotonik Uyarımlı Grupların TT3 Değerleri (nmol/L)			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	387,09	330,15	490,25
2	419,81	335,13	485,71
3	438,41	341,24	486,99
4	432,36	356,17	457,81
5	414,29	363,49	510,23
6	412,14	453,25	487,45
Ortalama	420,08 ± 17,98	360,73 ± 42,40	482,50 ± 18,45

Tablo 4.29: Hipertonik Uyarımlı Grupların TT3 Değerleri (nmol/L)			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	416,65	337,23	432,57
2	459,45	338,23	432,69
3	413,21	312,69	421,76
4	401,21	306,95	436,18
5	434,35	338,39	446,56
6	411,56	317,28	467,46
Ortalama	416,17 ± 25,85	326,64 ± 13,76	462,07 ± 16,85

Tablo 4.30: Hipovolemik Uyarımlı Grupların TT3 Değerleri (nmol/L)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	376,56	342,15	393,15
2	397,12	336,18	569,14
3	453,13	334,44	493,67
4	413,91	312,48	436,18
5	416,12	299,17	480,37
6	453,23	247,13	469,15
Ortalama	418,15 ± 27,84	332,16 ± 19,56	477,40 ± 54,88

Tablo 4.31: Genel Kontrol Grubu TT4 Değerleri (ng/dl)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	40,6	36,38	40,22	38,02
2	30,63	43,06	45,2	34,9
3	34	36,71	42,35	38,49
4	39,78	40,22	34,95	34,54
5	36,45	37,54	36,35	37,78
6	33,45	41,21	37,65	38,67
Ortalama	35,81 ±3,86	39,18 ±2,71	39,45 ± 3,87	37,06 ± 1,84

Tablo 4.32: PTU Grubu TT4 Değerleri (ng/dl)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	29,07	30,89	32,13	27,39
2	30,6	29,53	31,31	28,46
3	30,93	37,39	30,95	34,9
4	29,53	35,97	27,75	28,11
5	31,95	30,24	28,97	31,67
6	33,12	28,9	33,48	28,9
Ortalama	30,86 ± 1,506	32,15 ± 3,59	30,76± 2,09	29,90 ± 2,85

Tablo 4.33: PTU + Tiroksin Grubu TT4 Değerleri (ng/dl)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	46,65	31,45	36,32	38,46
2	47,01	35,97	35,98	36,68
3	51,28	38,46	37,75	37,39
4	42,76	36,68	47,01	36,32
5	36,68	37,39	38,46	37,45
6	42,34	37,42	37,02	36,69
Ortalama	44,45 ± 5,01	36,22 ± 2,48	38,75 ± 4,14	37,16 ± 0,77

Tablo 4.34: Uyarımsız Gruplarda TT4 Değerleri (ng/dl)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	40,6	29,07	46,65
2	30,63	30,6	47,01
3	34	30,93	51,28
4	39,78	29,53	42,76
5	36,45	31,95	36,68
6	33,45	33,12	42,34
Ortalama	35,81 ± 3,86	30,86 ± 1,50	44,45 ± 5,01

Tablo 4.35: İzotonik Uyarımlı Gruplarda TT4 Değerleri (ng/dl)			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	36,38	30,89	31,45
2	43,06	29,53	35,97
3	36,71	37,39	38,46
4	40,22	35,97	36,68
5	37,54	30,24	37,39
6	41,21	28,9	37,42
Ortalama	39,18 ±2,71	32,15 ± 3,59	36,22 ± 2,48

Tablo 4.36: Hipertonik Uyarımlı Gruplarda TT4 Değerleri (ng/dl)			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	40,22	32,13	36,32
2	45,2	31,31	35,98
3	42,35	30,95	37,75
4	34,95	27,75	47,01
5	36,35	28,97	38,46
6	37,65	33,48	37,02
Ortalama	39,45 ± 3,87	30,76 ± 2,09	38,75 ± 4,14

Tablo 4.37: Hipovolemik Uyarımlı Gruplarda TT4 Değerleri (ng/dl)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	38,02	27,39	38,46
2	34,9	28,46	36,68
3	38,49	34,9	37,39
4	34,54	28,11	36,32
5	37,78	31,67	37,45
6	38,67	28,9	36,69
Ortalama	37,06 ± 1,84	29,90 ± 2,85	37,16 ± 0,77

Tablo 4.38: Genel Kontrol Grubu Plazma AVP Değerleri (pg/ml)				
	Uyarımsız	Izotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	7,84	8,32	9,12	10,28
2	7,96	7,32	9,08	11,41
3	8,59	7,11	10,9	10,41
4	7,18	6,63	10,18	11,06
5	7,78	7,19	9,17	13,08
6	8,01	7,89	9,87	10,12
Ortalama	7,89±0,453	7,41±0,602	9,72±0,735	11,06±1,106

Tablo 4.39: PTU Grubu Plazma AVP Değerleri (pg/ml)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	6,28	7,32	6,85	9,75
2	6,12	6,12	5,83	9,61
3	6,11	5,78	6,32	8,68
4	5,59	5,4	6,07	9,62
5	5,13	6,13	6,6	10,83
6	5,78	5,14	7,33	10,05
Ortalama	5,83 ± 0,42	5,98 ± 0,76	7,00 ± 0,29	9,75± 0,69

Tablo 4.40: PTU+ Tiroksin Grubu Plazma AVP Değerleri (pg/ml)				
	Uyarımsız	İzotonik	Hipertonik	Hipovolemik
1	9,67	11,11	14,39	14,51
2	9,15	10,2	13,37	14,61
3	8,08	10,21	13,27	13,18
4	8,26	9,24	12,56	13,3
5	9,93	10,31	14,67	14,76
6	9,11	9,15	14,77	15,69
Ortalama	9,03 ± 0,74	10,03± 0,73	13,80 ± 0,82	14,36 ± 0,87

Tablo 4.41: Uyarımsız Gruplarda Plazma AVP Değerleri (pg/ml)			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
1	7,84	6,28	9,67
2	7,96	6,12	9,15
3	8,59	6,11	8,08
4	7,18	5,59	8,26
5	7,78	5,13	9,93
6	8,01	5,78	9,11
Ortalama	7,89 ± 0,45	5,83 ± 0,42	9,03 ± 0,74

Tablo 4.42: İzotonik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Değerleri (pg/ml)			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
1	8,32	7,32	11,11
2	7,32	6,12	10,2
3	7,11	5,78	10,21
4	6,63	5,4	9,24
5	7,19	6,13	10,31
6	7,89	5,14	9,15
Ortalama	7,41 ± 0,60	5,98 ± 0,76	10,03± 0,73

Tablo 4.43: Hipertonik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Değerleri (pg/ml)			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
1	9,12	6,85	14,39
2	9,08	5,83	13,37
3	10,9	6,32	13,27
4	10,18	6,07	12,56
5	9,17	6,6	14,67
6	9,87	7,33	14,77
Ortalama	9,72 ± 0,735	7,00 ± 0,292	13,80 ± 0,82

Tablo 4.44: Hipovolemik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Değerleri (pg/ml)			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
1	10,28	9,75	14,51
2	11,41	9,61	14,61
3	10,41	8,68	13,18
4	11,06	9,62	13,3
5	13,08	10,83	14,76
6	10,12	10,05	15,69
Ortalama	11,06 ± 1,10	9,75 ± 0,69	14,36 ± 0,87

Tablo 4.45: Genel Kontrol Grubu Parametreleri				
	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1c	Grup 1d
V. ağır.(gr) (Ç.öncesi)	287,17 ± 6,71	290,50 ± 6,92	292,00 ± 6,23	289,83 ± 9,00
V. ağır.(gr) (Ç.sonrası)	294,00 ± 4,18	295,00 ± 7,07	297,00 ± 6,71	295,00 ± 9,35
Hematokrit (%)	39,16±1,72	40,00±1,09	40,50±0,83	47,167±1,16 a
Ozmolalite (mOsm/L)	279,33± 11,57	275,33 ± 3,01	300,33± 11,76 b	286,67 ± 7,76
TSH (mIU/dl)	0,16 ± 0,00	0,16 ± 0,00	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,00
TT3 (nmol/L)	417,71± 29,42	420,08± 17,98	416,17 ± 25,85	418,15 ± 27,84
TT4 (ng/dl)	35,81 ±3,86	39,18 ±2,71	39,45 ± 3,87	37,06 ± 1,84
AVP (pg/ml)	7,89 ± 0,45	7,41 ± 0,60	9,72 ± 0,73 *c	11,060 ± 1,10 c

^a P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,

^b P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,

^c P<0.001, grup 1a, 1b ve 1c'ye göre

^{*c} P<0.001, grup 1a, 1b'ye göre

Tablo 4.46: PTU Grubu Parametreleri				
	Grup 2a	Grup 2b	Grup 2c	Grup 2d
V. ağır. (gr) (Ç.öncesi)	292,00 ± 4,83	291,83 ± 4,92	291,50 ± 6,75	290,00 ± 6,03
V. ağır.(gr) (Ç.sonrası)	296,00 ± 5,48	297,00 ± 5,70	296,00 ± 7,42	295,00 ± 5,00
Hematokrit (%)	34,50±0,54	35,33±2,33	37,33±3,01	45,00±1,41 a
Ozmolalite (mOsm/L)	268,50 ± 5,89	265,67 ± 4,99	284,33 ±7,84 b	272,67 ± 5,24
TSH (mIU/dl)	6,93 ± 0,1633	6,98 ± 0,17	7,01 ± 0,13	7,02 ± 0,15
TT3 (nmol/L)	351,68± 52,91	360,73 ± 42,40	326,64± 13,76	332,16± 19,56
TT4 (ng/dl)	30,86± 1,50	32,15 ± 3,59	30,76± 2,09	29,905 ± 2,85
AVP (pg/ml)	5,83 ± 0,42	5,98± 0,76	7,00 ± 0,29 *c	9,75 ± 0,69 c

^a P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,

^b P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,

^c P<0.001, grup 2a, 2b ve 2c'ye göre

^{*c} P<0.001, grup 2a, 2b'ye göre

Tablo 4.47: PTU + Tiroksin Grubu Parametreleri				
	Grup 3a	Grup 3b	Grup 3c	Grup 3d
V. ağır.(gr) (Ç.öncesi)	289,83 ± 6,24	292,50 ± 4,89	288,83 ± 7,36	288,67 ± 6,98
V.ağır.(gr) (Ç.sonrası)	286,00 ± 6,52	288,00 ± 5,70	285,20 ± 7,43	287,00 ± 5,70
Hematokrit (%)	38,14± 2,26	37,85 ± 2,03	39,42 ± 0,97	49,429± 1,71 a
Ozmolalite (mOsm/L)	283,50 ± 8,69	274,17 ± 3,66	302,67± 6,65 b	285,83 ± 5,33
TSH (mIU/dl)	0,16 ± 0,00	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,18 ± 0,01
TT3 (nmol/L)	502,10± 23,15	482,50± 18,45	462,07± 16,85	477,40 ± 54,88
TT4 (ng/dl)	44,45 ± 5,01	36,22 ± 2,48	38,75 ± 4,14	37,16 ± 0,77
AVP (pg/ml)	9,03 ± 0,74	10,03± 0,73	13,80 ± 0,82 c	14,36 ± 0,87 c

^a P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında

^b P<0.001, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,

^c P<0.001, grup 3a, 3b'ye göre

Tablo 4.48: Uyarımsız Gruplardaki Parametreler			
	Grup 1a	Grup 2a	Grup 3a
V. ağır.(gr) (Ç.öncesi)	287,17 ± 6,71	292,00 ± 4,83	289,83 ± 6,24
V. ağır.(gr) (Ç.sonrası)	294,00 ± 4,18	296,00 ± 5,48	286,00 ± 6,52
Hematokrit (%)	39,16±1,72	34,50±0,54 a	38,14 ± 2,26
Ozmolalite (mOsm/L)	279,33 ± 11,57	268,50 ± 5,89 b	283,50 ± 8,69
TSH (mIU/dl)	0,16 ± 0,00	6,93 ± 0,16 c	0,16 ± 0,00
TT3 (nmol/L)	417,71 ± 29,42 *d	351,68 ± 52,91	502,10 ± 23,15 d
TT4 (ng/dl)	35,818 ± 3,868	30,867 ± 1,506	44,453 ± 5,014 e
AVP (pg/ml)	7,89 ± 0,45 *f	5,83 ± 0,42	9,03 ± 0,74 f

^{a,b,c} P<0.001, grup 1a ve 3a 'ya göre

^d P<0.001, grup 1a, 2a'ya göre,

^{*d} P<0.001, grup 2a'ya göre

^e P<0.0031, grup 2a ya göre

^f P<0.001, grup 1a, 2a'ya göre

^{*f} P<0.001, grup 2a'ya göre

Tablo 4.49: İzotonik Uyarımlı Gruplardaki Parametreler			
	Grup 1b	Grup 2b	Grup 3b
V.ağr.(gr) (Ç.öncesi)	290,50 ± 6,92	291,83 ± 4,92	292,50 ± 4,89
V.ağr.(gr) (Ç.sonrası)	295,00 ± 7,07	297,00 ± 5,70	288,00 ± 5,70
Hematokrit (%)	40,00±1,09	35,33±2,338 a	37,85 ± 2,03
Ozmolalite (mOsm/L)	275,33 ± 3,01	265,67 ± 4,93 b	274,17 ± 3,66
TSH (mIU/dl)	0,16 ± 0,00	6,98 ± 0,17 c	0,19 ± 0,01
TT3 (nmol/L)	420,08 ± 17,98 *d	360,73 ± 42,40	482,50 ± 18,45 d
TT4 (ng/dl)	39,18 ±2,716	32,15 ± 3,59 e	36,22 ± 2,48
AVP (pg/ml)	7,41 ± 0,60 *f	5,98 ± 0,76	10,03± 0,73 f

^a, P<0.02, grup 1b ve 3b'ye göre,

^b P<0.002, grup 1b ve 3b'ye göre

^c P<0.001, grup 1b ve 3b'ye göre

^d P<0.001, grup 1b, 2b'ye göre, ^{*d} P<0.001, grup 2b'ye göre

^e P<0.003, grup 1b'ye göre

^f P<0.001, grup 1b, 2b'ye göre ^{*f} P<0.001, grup 2b'ye göre

Tablo 4.50: Hipertonik Uyarımlı Gruplardaki Parametreler			
	Grup 1c	Grup 2c	Grup 3c
V. ağır.(gr) (Ç.öncesi)	292,00 ± 6,23	291,50 ± 6,75	288,83 ± 7,36
V. ağır.(gr) (Ç.sonrası)	297,00 ± 6,71	296,00 ± 7,42	285,20 ± 7,43
Hematokrit (%)	40,50±0,83	37,33±3,01 ^a	39,42 ± 0,97
Ozmolalite (mOsm/L)	300,33 ± 11,76	284,33 ± 7,84	302,67 ± 6,65 ^b
TSH (mIU/dl)	0,16 ± 0,01	7,01 ± 0,13 ^c	0,18 ± 0,01
TT3 (nmol/L)	416,17 ± 25,85 ^{*d}	326,64 ± 13,76	462,07 ± 16,85 ^d
TT4 (ng/dl)	39,45 ± 3,87	30,76 ± 2,09 ^e	38,75 ± 4,14
AVP (pg/ml)	9,72 ± 0,73 ^{*f}	7,00 ± 0,29	13,80 ± 0,82 ^f

^a P<0.03, grup 1c'ye göre, ^b P<0.013, grup 1c ve 2c'ye göre

^c P<0.001, grup 1c ve 3c'ye göre

^d P<0.001, grup 1c, 2c'ye göre, ^{*d} P<0.001, grup 2c'ye göre

^e P<0.001, grup 1c'ye göre

^f P<0.001, grup 1c, 2c'ye göre ^{*f} P<0.001, grup 2c'ye göre

Tablo 4.51: Hipovolemik Uyarımlı Gruplardaki Parametreler			
	Grup 1d	Grup 2d	Grup 3d
V. ağır.(gr) (Ç.öncesi)	289,83 ± 9,00	290,00 ± 6,03	288,67 ± 6,98
V. ağır.(gr) (Ç.sonrası)	295,00 ± 9,35	295,00 ± 5,00	287,00 ± 5,70
Hematokrit (%)	47,16±1,16	45,00±1,41 a	49,42 ± 1,71
Ozmolalite (mOsm/L)	286,67 ± 7,76	272,67 ± 5,24 b	285,83 ± 5,31
TSH (mIU/dl)	0,17 ± 0,00	7,02 ± 0,15 c	0,18 ± 0,01
TT3 (nmol/L)	418,15 ± 27,84 *d	332,16 ± 19,56	477,40 ± 54,88 d
TT4 (ng/dl)	37,06 ± 1,849	29,90 ± 2,853 e	37,165 ± 0,772
AVP (pg/ml)	11,06 ± 1,106	9,75 ± 0,69	14,36 ± 0,87 f

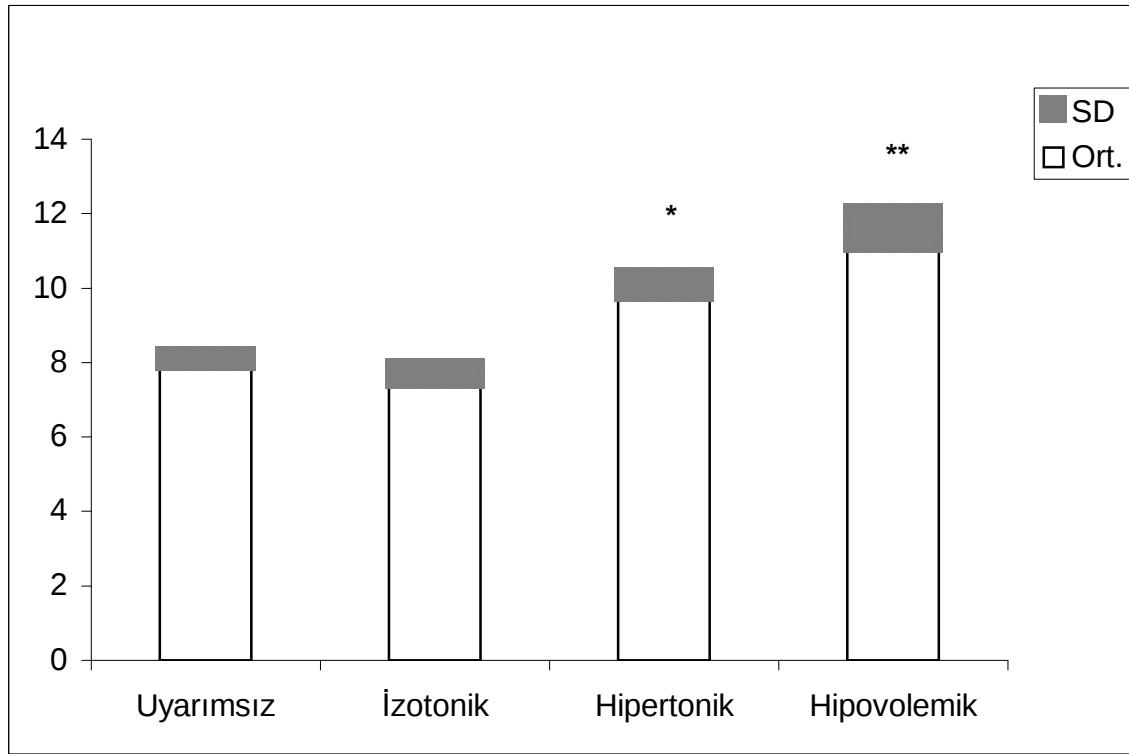
^a, P<0.03, grup 1d ve 3d'ye göre

^{b,c} P<0.001, grup 1d ve 3d'ye göre

^d P<0.001, grup 1d, 2d'ye göre, ^{*d} P<0.001, grup 2d'ye göre

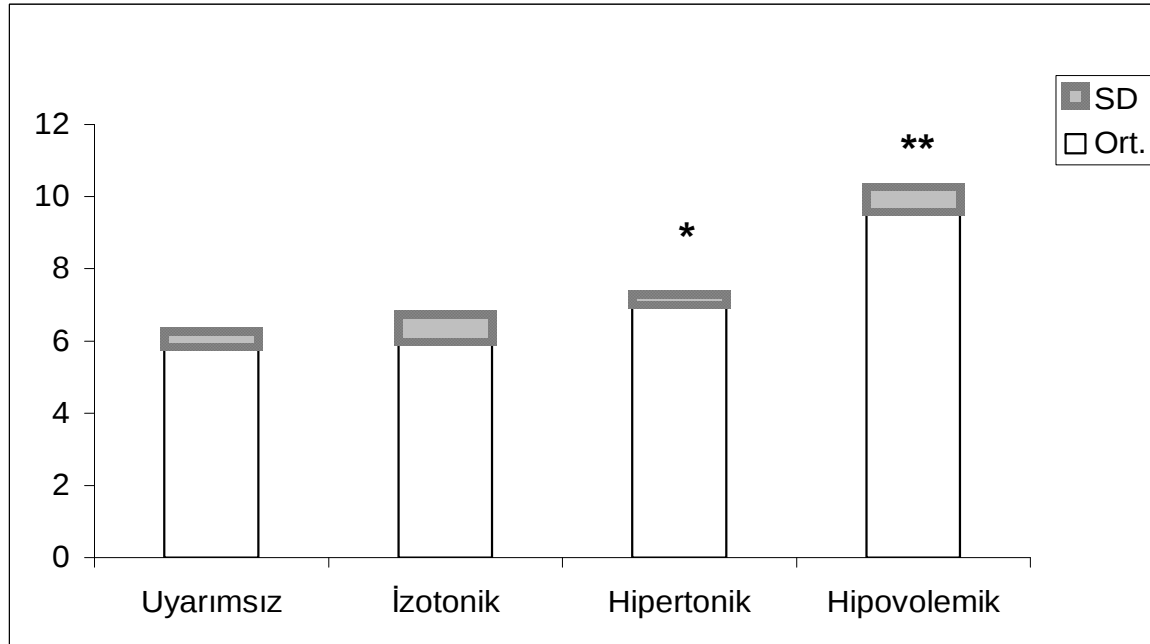
^e P<0.001, grup1d ve 3d'ye göre

^f P<0.001, grup1d ve 2d'ye göre



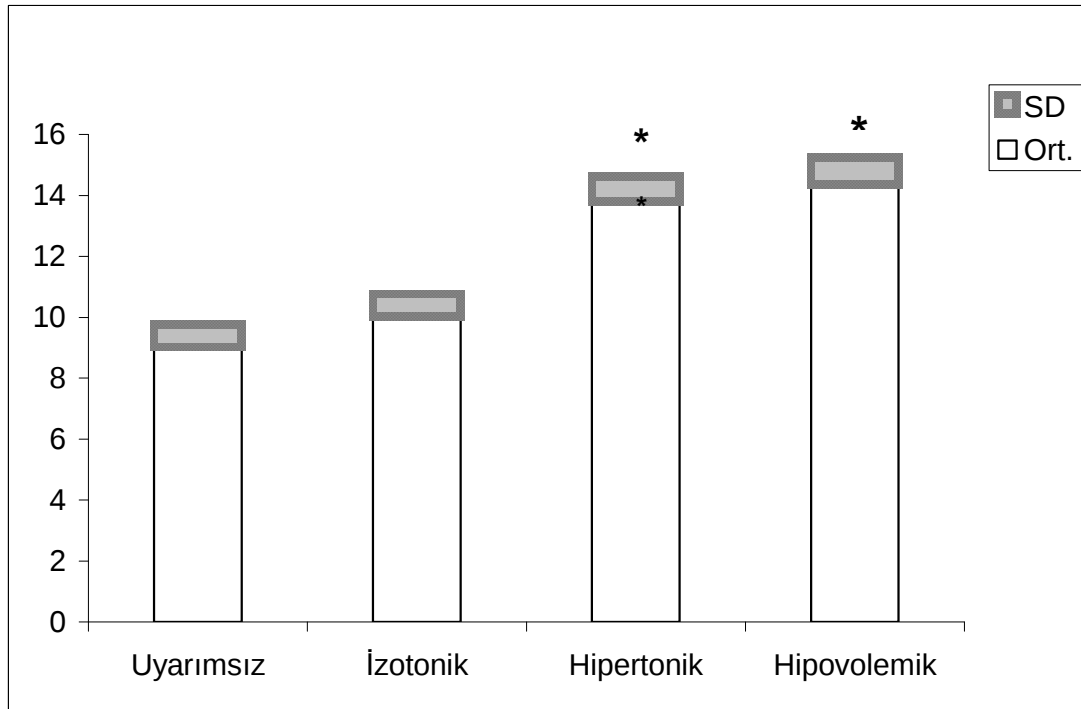
Grafik 4.1: Genel Kontrol Grubu Plazma AVP Düzeyleri

(*P<0.001 uyarımsız ve izotonik uyarımlı grupla karşılaştırıldığında, **P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)

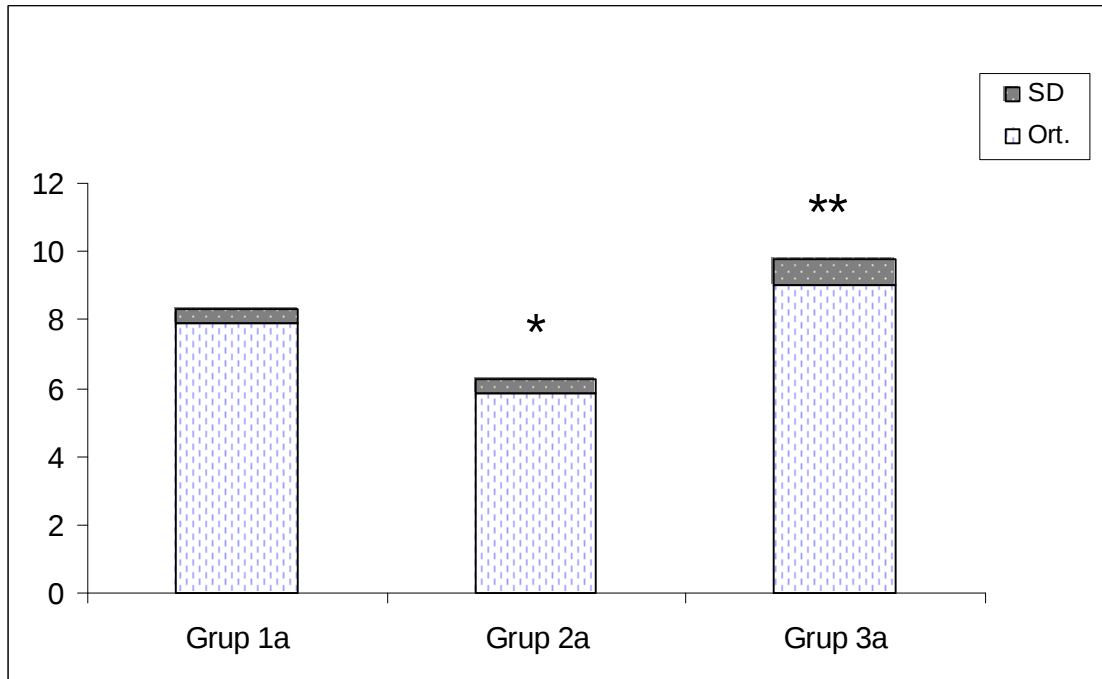


Grafik 4.2: Hipotiroidizm Grubu Plazma AVP Düzeyleri

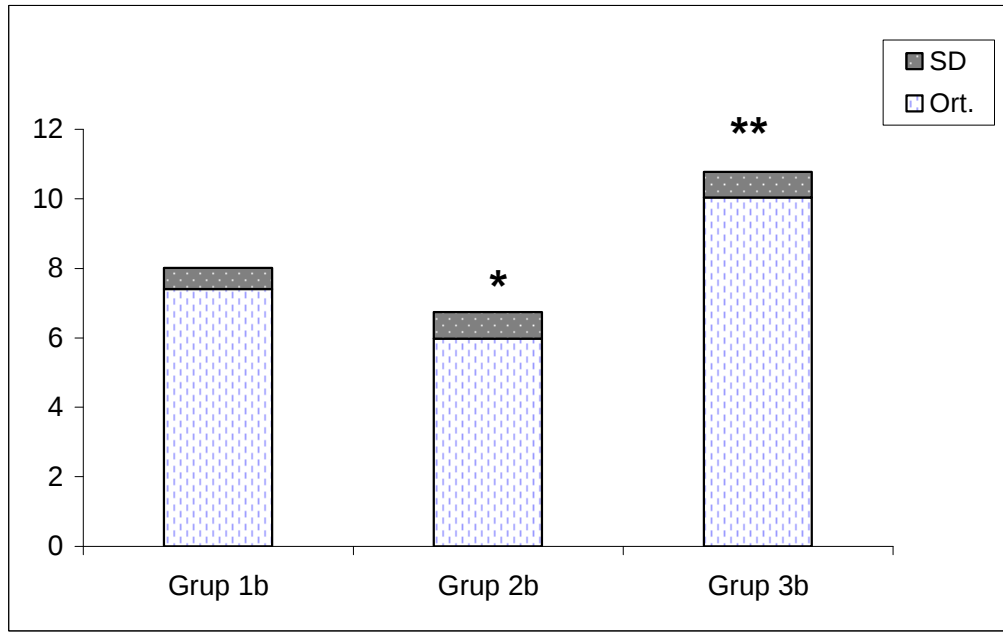
(*P<0.001 uyarımsız ve izotonik uyarımlı grupla karşılaştırıldığında, **P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)



Grafik 4.3: Hipotiroidizm +Tiroksin Grubu Plazma AVP Düzeyleri
 (*P<0.001 uyarımsız ve izotonik uyarımlı grupla karşılaştırıldığında)

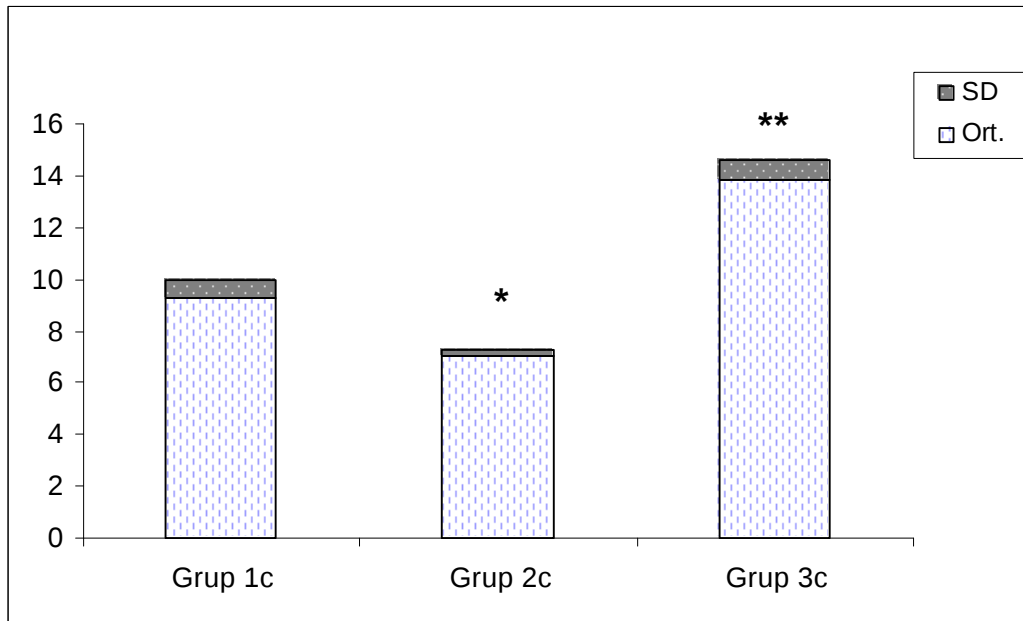


Grafik 4.4: Uyarımsız Gruplarda Plazma AVP Düzeyleri
 (*P<0.001, grup 1a ve grup 3a'ya göre, **P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)



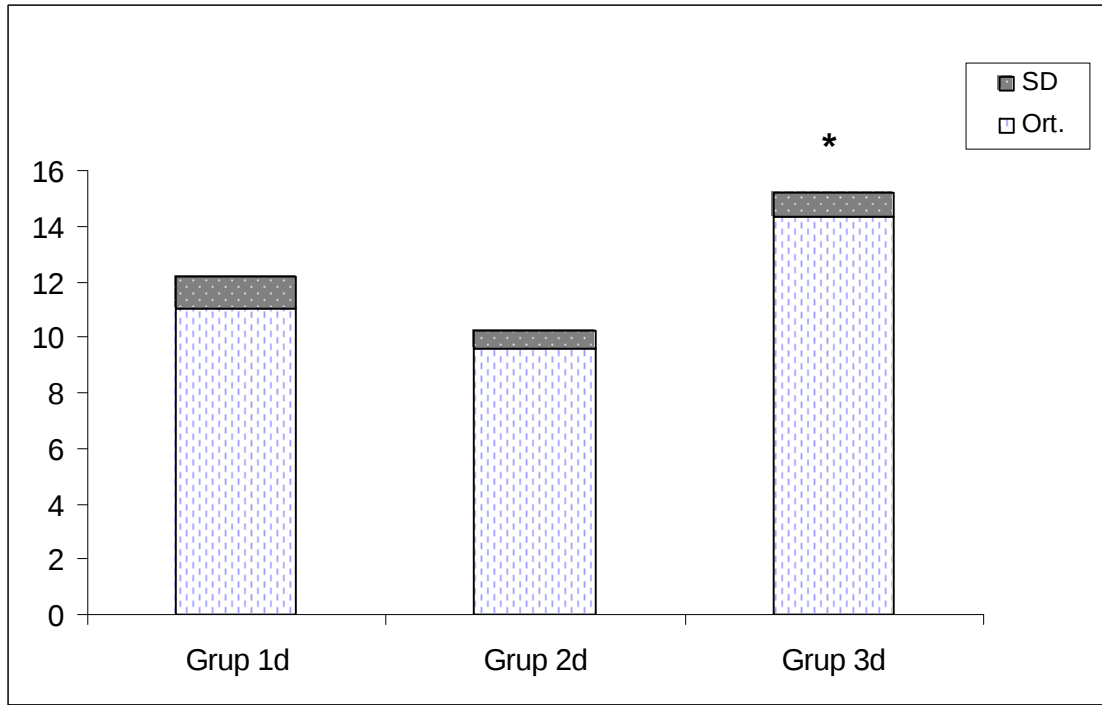
Grafik 4.5: İzotonik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Düzeyleri

(*P<0.001, grup 1b ve 3b'ya göre, **P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)



Grafik 4.6: Hipertonik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Düzeyleri

(*P<0.001, grup 1a ve grup 3a'ya göre, **P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)



Grafik 4.7: Hipovolemik Uyarımlı Gruplarda Plazma AVP Düzeyleri
(*P<0.001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalıştığımız ratlarda ağırlık ortalamaları yönünden grupların tamamında herhangi bir farklılığın oluşmaması, incelenen parametrelerde ağırlığa bağlı olarak meydana gelebilecek değişimlerin ortadan kaldırılabilmesi açısından önemlidir. Hematokrit değerleri incelendiğinde tüm grupların d alt gruplarında anlamlı olarak ($P<0,001$) yüksek bulunmuştur. Buna paralel olarak hipotiroidizmli gruplarda hematokrit değerlerinin azalırken, hipotiroidizmli gruplara tiroksin tedavisinin yapılması hematokrit değerlerinde meydana gelen azalmaları normalleştirmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş olup bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir (Skoog ve ark 1985, Kossler ve ark 1989). Elde edilen bu sonuçlar AVP salınımı için önemli uyaranlardan olan hipovoleminin gerçekleştirildiğini göstermektedir. Benzer artışlar hipertonic uyarım yapılan gruplarda da gerçekleştirilmiştir ki bu durumda AVP salınımı için hipertonisitenin meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Ancak hipotiroidizm oluşturulan 2. grupta ozmolalite değerleri incelendiğinde bu parametrenin seviyesinin azaldığı görülmektedir. Hipotiroidizmde su ve tuz dengesini sağlayan mekanizmalardaki yetersizliğin tiroid hormonları eksikliğine paralel olarak vazopressin konsantrasyonlarındaki azalmadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Ali ve ark 1985, Ali ve ark 1987b). Nitekim hipotiroidizm oluşturulan benzer çalışmalarda elde edilen hipoozmolite değerleri bizim bulgularımızı desteklemektedir (Koechlin ve ark 1989, Sahun ve ark 2001, Stempniak ve ark 2002).

Tiroid hormon parametrelerinde görülen değişimler ise deneysel çalışmada amaçlanan hipotiroidizm ve tiroksin tedavisiyle tiroid hormonlarında hipotiroidizm nedeniyle meydana gelen bozulmaların düzeldiğini belirtmektedir. Elde edilen bulgular daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda da benzer şekilde rapor edilmiştir (Rosato ve ark 1992, Stempniak ve ark 2002).

Vazopressin konsantrasyonları, hipovolemik uyarım yapılan gruplarda, diğerlerine oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). Benzer şekilde d alt gruplarında ise 3d alt grubunun anlamlı bir şekilde artış gösterdiği görülmüştür ($P<0.001$). Bu bulgular da AVP salınımı için uyarıların etkisinin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Nitekim daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda da hipertonic ve hipovolemik uyarıların vazopressin salınımını artırdığı belirlenmiştir (Forsling ve ark 1991, Landgraf ve Ludwig 1991, Del Bo ve ark 1997, Kondo ve ark 2004, Yamaguchi ve Yamada 2006).

Tiroid bezi hormonları genel metabolizma üzerine olan etkilerinin yanı sıra sıvı-elektrolit dengesi ve onun düzenlenmesine etkilidir (Ali ve ark 1988, Dakine ve ark 2000a, Ciosek ve Drobnik 2004). Tiroid bezinin durumu hipotalamus-hipofiz sistem fonksiyonunu da etkiler. Tiroid hormonları aynı zamanda TRH sentezini feed-back olarak düzenler ve hipotalamik PVN bölgesinde sekresyona etkilidir (Segerson ve ark 1987, Koller ve ark 1987). Tiroid hormonları aynı zamanda hipotalamo-hipofiz hormonlarının salgılanmasını da düzenler. Aynı zamanda hipotiroidizmin hipotalamusta kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sekresyonunu artırmak suretiyle ACTH hipersekresyonuna neden olduğu da belirlenmiştir (Tohei ve ark 1998). Bunlara paralel olarak tiroksinin neonatal ratlarda hipotalamik CRH gen tanımlanmasını artırdığı belirlenmiştir (Dakine ve ark 2000b). Hipotalamo-hipofiz-tiroid eksen ve hipotalamo-nörohipofizyal sistem arasındaki ilişki de yine yapılan araştırmalarda belirlenmiştir. Tavşanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda TRH'nin nörohipofiz hormonları olan oksitosin ve vazopressin hormon salgısını uyardığı ortaya konulmuştur (Horita ve Carino 1978, Weitzman ve ark 1979). Yapılan başka bir çalışmada intraserebroventriküler (i.c.v) TRH uygulamasının sıçanlarda AVP salgısını artırdığı görülmüştür (Sowers ve ark 1976). Ancak buna zıt olarak i.c.v veya intra venöz (i.v) TRH takviyesinin AVP salgısını etkilemediği de ifade edilmektedir (Kasting 1988, Siren ve ark 1988). Tiroid hormonları ve vazopressin salgılanmasını konu alan çalışmalarda farklı sonuçlar

bulunmuştur. Salomez-Granier ve ark (1983) hipertirodizimli hastalarda AVP düzeylerinin kontrol grubuna göre değişiklik göstermediğini rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada bazı hastalarda miksödem ve düşük ozmolalite olmasına rağmen AVP düzeylerinin arttığı da görülmüştür. Başka bir çalışmada ise deneysel hipo ve hipertirodizimli annelerin çocuklarında AVP seviyelerinin bu tiroid fonksiyon bozulmasından etkilenmediği ifade edilmektedir (Dakine 2000a). Zimmerman ve ark'nın (1988) çalışmasında ise tiroidektomi yoluyla oluşturulan hipotirodizmde vazopressin seviyelerinin arttığı ortaya konulmuştur. Aynı şekilde Lumpkins ve ark (1987) hipotirodizmde AVP düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir. Yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde koyunlarda tiroidektomiyle oluşturulan hipotirodizmde artan vazopressin düzeyleri rapor edilmesine rağmen bu araştırmada plazma ozmolalitesinin azaldığının da belirtilmesi çelişkili bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer hipotirodizm nedeniyle oluşan miksödem de plazma vazopressin seviyelerinin arttığı (Waters 1978) veya çok azaldığı ileri sürülmüştür (Iwasaki ve ark 1990). Ali ve ark (1985) ve Mogulkoc ve ark (1999, 2000) çalışmalarında PTU tedavisinin plazma AVP düzeylerinde önemli azalmalara neden olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da primer hipotirodizmde hipoozmolalite ve düşük AVP seviyeleri görülmüştür (Stempniak ve ark 2002, Sahun ve ark 2001). Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde üç hafta süreli PTU tedavisi sıçanlarda plazma AVP düzeylerini önemli oranda azalttı. Plazma AVP düzeylerinde meydana gelen azalmalar yalnızca bazal düzeyde değil aynı zamanda hipertonik ve hipovolemik uyarılara karşı da benzer bulgular elde edildi (Sahun ve ark 2001). Ayrıca yukarıda belirtilen çalışmada olduğu gibi gerçekleştirdiğimiz araştırmada plazma ozmolalitesindeki azalmalara paralel olarak düşük AVP düzeyleri elde edildi. Tiroid fonksiyonu bozulması sırasında farklı uyarılara karşı değişik sonuçlar elde edilmiştir. Vargas ve ark (1991) hipertirodizmde uriner AVP ekskresyonunun arttığını hipotirodizmde ise farklı uyaranlara karşı (su yokluğu veya hipertonik tuz yüklemesi) AVP salgının azaldığını

rapor etmişlerdir. Mogulkoc ve ark (1999, 2000) PTU tedavisi veya tiroidektomi ile oluşturulan hipotiroidizmde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hipertonic ve hipovolemik uyarılara karşı azalmış AVP cevabı elde etmişler. Bu sonuç bizim çalışmamızın bulgularıyla da paralellik göstermektedir. Hipotiroidizmde vazopresin salgılanmasında meydana gelen azalmalar sonucu böbrek fonksiyonlarının bozulmaların genel olarak iki şekilde ortaya çıktığı bunlardan birincisinin vazopresin reseptörlerinin uyarılmasında etkin olan renal medulladaki adenilat siklaz aktivitesinin azalmış olmasından, ikincisinin ise vazopressin reseptör biyosentezinin tiroid hormonları eksikliğinde bozulması olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizmalardaki bozulmalardan dolayı hipotiroidizmde vazopresin salgısının azaldığı da kabul edilmektedir (Ali ve ark 1987, Koechlin 1989). Çalışmamızın ikinci bölümü olarak değerlendirebileceğimiz hipotiroidizimli ratlarda tiroksin tedavisi yapılan gruplarda elde ettiğimiz sonuçlar tiroid fonksiyonlarındaki bozulmaların düzeltilmesinden sonra bazal ve değişik uyarılara karşı bozulmuş olan AVP salgısının tekrar düzeldiğini hatta tiroid hormonlarındaki artışın paralel şekilde AVP seviyelerini de yükselttiğini göstermektedir. Konuya benzer şekilde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarıyla elde ettiğimiz bulgular uyumludur. Nitekim, Stempniak ve ark (2002) çalışmasında hipotiroidizmde ki azalmış AVP salgısının tiroksin tedavisinden sonra arttığı rapor edilmiştir. Yine Marcisz ve ark (2001) hipertiroidizmde artmış vazopressin salgısının tiroid bezi fonksiyonunun düzeltilmesiyle normalleştiğini ifade etmektedirler. Araştırmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli bulgu da hipovolemik uyarılara karşı vazopressin cevabının daha belirgin olarak ortaya çıkmasıdır. Nitekim daha önce yapılan bazı araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen (Kasting 1988) bizim bulgularımızı destekleyen ve hipovolemik uyarımın AVP cevabını daha fazla artırdığını belirten bulgular bilinmektedir (Forsling ve ark 1991, Mogulkoc ve ark 2000, Hayashi ve ark 2006). Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgular tiroid bezi fonksiyonundaki bozulmanın renin-anjiyotensin sistem ativitesindeki değişmeden kaynaklanması mümkündür.

Bizim çalışmamızda bu sistemle ilgili parametreler (plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri) değerlendirilmedi. Ancak gerçekleştirilen bazı çalışmalarda bu sistem aktivitesinin bozulduğu rapor edilmiştir (Marchant ve ark 1993, Park ve ark 2001). Hipotiroidizmde azalmış aktivitenin, tiroksin tedavisiyle tekrar normalleştirilmesi mümkün olabilir. Hipotiroidizmde vazopressin salgısının aquaporinler ile olan ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise hipotiroidizmde artan AVP düzeyleri tespit edilmiş olup bu artışların renal korteks ve medulladaki aquaporin proteinlerindeki artışlardan kaynaklandığı ifade edilmektedir (Chen ve ark 2005). Ancak aksine tiroksin tedavisi renal fonksiyonda meydana gelen bozulmaları düzeltmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise tiroksin uygulamak suretiyle oluşan tirotoksikozda artan vazopressin düzeylerine rağmen aquaporinlerde azalmalar belirlenmiştir (Wang ve ark 2007). Bizim çalışmamızda aquaporinlerle ilgili bir değerlendime yapma imkanına sahip olmamamıza rağmen renal fonksiyonlar açısından önemli olan bu parametrelerde değişikliklerin olması muhtemeldir.

Bu çalışmanın sonuçları deneysel hipotiroidizmde bazal ve uyarılmış plazma vazopressin düzeylerinin azaldığını ancak hipotiroidizmi takiben tiroksin tedavisinin bu azalmayı önlediğini göstermektedir. Bununla birlikte vazopressin salgısı için uyaranlar olan hipertonic ve hipovolemik uyaranlara karşı AVP cevabının tiroid fonksiyon bozukluğunda değişmediğini ortaya koymaktadır.

6. ÖZET

Araştırma, PTU enjeksiyonuyla hipotiroidizm oluşturulan ratlarda, L-tiroksinin uygulamasının plazma vazopressin düzeyleri ve sıvı dengesinde oluşabilecek değişikliklerin ortaya konulabilmesi amacıyla planlandı.

Çalışma için ağırlıkları 270-300gr arasında değişen 72 adet Wistar-albino türü erkek rat kullanıldı. Araştırmada 3 ana deney grubu oluşturulmuştur. (1. Grup: Kontrol grubu, 2. Grup: PTU-Kontrol grubu, 3. Grup: Deney (PTU+ L-tiroksin) grubu). Ana gruplar her biri 6 hayvandan oluşan 4 alt gruptan meydana geldi. Bu alt gruplar; uyarım yapılmayan a grupları, izotonik uyarım yapılan b grupları, hipertonik uyarım yapılan c grupları ve hipovolemik uyarı yapılan d gruplarından oluşmaktadır. Deneylerin bitiminde ratlar dekapite edilerek kan örneklerinde hematokrit, ozmolalite, TSH, TT3, TT4 ve vazopressin tayini yapıldı.

Ana grupların hematokrit değerleri kendi aralarında karşılaştırıldıklarında d (hipovolemik) grubunun hematokrit düzeyleri, diğerlerinden yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). PTU grubunda hematokrit azalırken ($P<0.001$) PTU+tiroksin grubunda kontrole benzer olarak bulundu. Ozmolalite değerleri incelendiğinde; tüm ana grupların hipertonik uyarım yapılan gruplarında yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). TSH değerleri PTU grubunda yüksek iken ($P<0.001$) PTU+tiroksin grubunda kontrole benzer değerler bulunmuştur.

Total T3 ve T4 değerleri PTU grubunda en düşük, tiroksin tedavisi yapılan grupta en yüksek olarak belirlendi ($P<0.001$).

Vazopressin düzeyleri grup 1 ve 2'nin c ve d alt grupları diğer ikisinden de anlamlı yüksekti, d alt grupları ise hepsinden de yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). Grup 3'de ise benzer şekilde c ve d alt grupları kendi aralarında anlamlı fark ifade etmezken, c ve d alt grupları diğer ikisine göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.001$).

Alt grupların vazopressin deęerleri incelendięinde a, b ve c alt gruplarında PTU grubu en dūřuk, PTU+ tiroksin grubu ise en yūksek vazopressin dūzeyleri gōrūldū. Hipovolemik uyarımlı gruplarda 3d her ikisinden de anlamlı olarak yūksek bulunmuřtur ($P<0.001$).

Bu çalışmanın sonuçları deneysel hipotiroidizmde bazal ve uyarılmış plazma vazopressin dūzeylerinin azaldığını ancak hipotirodizmi takiben tiroksin tedavisinin bu azalmayı nledięini gōstermektedir. Bununla birlikte vazopressin salgısı için uyarımlar olan hipertonic ve hipovolemik uyarımlara karşı AVP cevabının tiroid fonksiyon bozukluğunda değişmediğini ortaya koymaktadır.

7. SUMMARY

This study was performed to investigate the effects of L-thyroxine treatment on plasma vasopressin levels and possible changes in fluid balance in prophyltiouracil-induced hypothyroid rats.

Total 72 Wistar-albino strain male rats weighing 270-300g were used for the study. Experiment animals were separated into three groups as follows (1. Group; General control group, 2. Group: PTU-Experiment group, 3. Group: PTU+ L-thyroxine group). Each main groups were divided to 4 subgroups including 6 rats for every group (a; unchallenged, b; isotonic stimulated, b;hypertonic stimulated, d;hypovolemic stimulated). At the end of the experiments all rats were decapited and plasma samples were analysed in terms of haematocrit, osmolality, TSH, TT3, TT4 and vasopressin.

Haematocrit (Hct) levels were the highest in hypovolemic stimulated subgroups ($P<0.001$). In PTU+ Thyroxine group Hct levels were similar to control while in PTU group this parameter were reduced ($P<0.001$). Osmolality levels were higher in hypertonic stimulated groups ($P<0.001$). TSH leves in higher PTU group ($P<0.001$), but PTU+tyhyoxine group was similar to control group.

Total T3 and T4 values were the lowest in PTU goup and the highest in tiroksin treatment group ($P<0.001$).

Vasopressin levels in subgroups of c and d in groups 1 and 2 were higher than the other subgroups (a and b), and also d subgroup was the highest in all subgroups ($P<0.001$). Similar finding were found in group 3, c and d subgroups were higher than the other subgroups a and b ($P<0.001$). When the evaluated vasopressin levels in subgroups; vasopressin responses to unchallenged, isotonic and hypertonic stimulations were the lowest in PTU group ($P<0.001$). In hypovolemic subgroups, 3d subgroup has higher levels compared to other groups ($P<0.001$).

The results of the present study show that basal and stimulated plasma vasopresin levels are reduced in hypothyroidism, however, thyroxine treatment following hypothyroidism prevents this reduction. On the other hand, the results exhibit that vasopressin response to hypertonic and hypovolemic stimulations are not changed in the thyroid dysfunction.

8. KAYNAKLAR

- Alessandra C, Emanuele C and Alessandro C (2003)** *Treatment for congenital Hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine*, Pediatrics, 111:1055-1060.
- Ali M, Guillon G and Clos J (1988)** *Comperative study of collecting tuubules and vasopressin binding capacity in renal medulla of devolving hypothyroid rat*, J Developmental Physiol, 15:297-308.
- Ali M, Guillon G, Balestre MN, Clos J (1987)** *Effects of thyroid deficiency on the vasopressin receptors in the kidney of developing and adult rats. A comparative study of hormonal binding and adenylate cyclase activation*, Horm Metab Res. 19(3):115-21.
- Ali M, Guillon G, Cantau B, Balestre MN, Chicot D and Clos J (1987)** *A Comperative study of plasma vasopressin levels and V1 and V2 vasopressin receptor properties in congenital hypothyroid rat under thyroxine or vasopressin therapy*, Horm Metab Res, 19:624-628.
- Ali M, Rougon-Rapuzzi G, Clos J (1985)** *Response of the hypothalamo-neurohypophyseal axis (AVP system) and the kidney to salt load in young propylthiouracil-treated rats*, Horm Metab Res. 17(10):502-6.
- Bai Y, Liu XM, Guo ZS, Dai WX, Shi YF and Zhou XY (1990)** *Effect of acute water loading on plasma levels of antidiuretic hormone avp aldosterone, anp fractional excretion of sodium and plasma and urine osmolalities in myxedema*, Chin Med J (Engl),103(9):704-8.
- Balasubramanian L, Sham JS and Yip KP (2007)** *Calcium signaling in vasopressin-induced aquaporin-2 trafficking*, Pflugers Arch (Baskıda).
- Brooks DP,Share L and Crofton JT (1986)** *Central adrenergic mechanism in hemorrhage-induced vasopressin secretion*, Am J Physiol, 251:H 1158-1162.

- Burrow GN, Fisher DA and Larsen PR (1994)** *Maternal and Fetal Thyroid Function*, N Engl J Med 331: 1072-8.
- Carter DA, Pardy K and Murphy D (1993)** *Regulation of vasopressin gene expression: Changes in the level but not the size of vasopressin mRNA following endocrine manipulations*, Cellular and Molecular Neurobiology, 13(1):87-95.
- Chapman JT, Herash F, Laylock JT and Walter SJ (1986)** *The cardiovascular effect of vasopressin after hemorrhage in anaesthetized dogs*, J Physiol London, 375:421-434.
- Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C et al (2005)** *Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism*, Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Oct;289(4):F672-8.
- Ciosek J and Stempniak B (1997)** *The influence of vasopressin or oxytocin on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones' concentrations in blood plasma of euthyroid rats*, J Physiol Pharmacol, 48(4):813-23.
- Ciosek J. and Drobnik J. (2004)** *Vasopressin and oxytocin release and the thyroid function*, J Physiol Pharmacol, 55 (2): 423-441.
- Clark BJ and Rochae SM (1967)** *An afferent pathway for the selective release of vasopressin in response to carotid occlusion and hemorrhage in the cat*, J Physiol London, 191:529-542.
- Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA and Ridgway EC (1984)** *L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo-controlled trial*, Annals of International Medicine, 101:18–24.
- Costello Boerrigter LC, Boerrigter G and Burnett JC (2007)** *V2 receptor antagonism with tolvaptan in heart failure*, Expert Opin Investig Drugs, 16(10):1639-47.

- Courneya CA, Wilson N and Ledsome JR (1989a)** *Plasma vasopressin and atrial natriuretic factor during haemorrhage: influence of cardiac and aortic receptors*, Clin Exp Pharmacol Physiol, 16(8):651-8.
- Courneya CA, Wilson N and Ledsome JR (1989b)** *Plasma vasopressin and atrial natriuretic factor in response to blood volume changes in the anaesthetized rabbit*, Can J Physiol Pharmacol, 67(4):344-52.
- Dakine N, Oliver C and Grino M (2000)** *Effects of experimental hypothyroidism on the development of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat*, Life Sci, 67(23):2827-44.
- Dakine N, Oliver C, Grino M (2000)** *Thyroxine modulates corticotropin-releasing factor but not arginine vasopressin gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of the developing rat*, J Neuroendocrinol ;12:774-783.
- De Lima JT (1981)** *Effect of frusemid-induces plasma volume reduction on plasma antidiuretic hormone in normal and hypertensive subjects*, Clin Nephrol, 15:246-251.
- Del Bo A, Suraci S, Giuditta M, Mistò M, Zanchetti A (1997)** *Effects of antihypertensive treatment on vasopressin secretion and on its osmoregulation in moderate hypertension*, J Hypertens, 15(11):1277-83.
- Delange F (1993)** *Biochemistry and physiology*. In: Bertrant J, Rappaport R, Sizonenko PC (Eds) *Pediatrics Endocrinology (2nd Ed)*, Williams & Wilkins, A Waverly Co: Philadelphia 242-51.
- DeRubertis FR, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB and Davis BB (1971)** *Impaired water excretion in myxedema*, Am J Med 51: 41–53.
- Eric RK, James HS and Thomas MJ (1991)** *Principles of neuronal Science, third edition*, Elsevier Science Publishing Co. Amsterdam, Netherland.

- Fisher DA (1985a)** *Thyroid hormone effects on growth and development*, In: Delange F; Fisher DA, Malvaux P (Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel: Karger 75-89.
- Fisher DA (1989b)** *Thyroid Gland* In: Brook GD (Eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*, Oxford Blackwell Sci Publ 309-37.
- Forsling ML (1989)** *Daily rhythm of vasopressin and oxytocin in the hypothalamus, neurohypophysis and plasma of the male rat: the effect of constant light*, J Physiol, 413-444.
- Forsling ML and Paeynsner K (1988)** *Pituitary and plasma vasopressin concentrations and fluid balance throughout the oestrus cycle of the rat*, J Endocrinol, 117 A:397-402.
- Forsling ML, Kelestimur H and Windle R (1991)** *The influence of reproductive status on vasopressin release in the rat*, J Physiol 414:45.
- Forsling ML, Stoughton PR, Zhou Y, Keleştimur Hand Damain C (1993)** *The role of the pineal in the control of the daily patterns of neurohypophysial hormone secretion*, J Pineal Res, 14:45-51.
- Fujisawa Y, Miyakate A and Hayashida Y (1994)** *Role of vasopressin on cardiovascular changes during hemorrhage in conscious rats*, Am J Physiol, 267: H 1713-1718.
- Garcia R, Cantin M and Thibault G (1987)** *Role of right and left atria in natriuresis and atrial natriuretic factor release during blood volume changes in the conscious rat*, Circ Res, 61(1):99-106.
- Hanna FWF and Scanlon MF (1997)** *Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin*, Lancet 350: 755-756.
- Hataya Y, Akamizu T, Kanamoto N, Kenji M, Shimatsu A and Nakao K (2007)** *A case of subclinical hypothyroidism developing marked pleural effusions and peripheral edema with elevated vascular endothelial growth factor*, J Endocr K06-114:1-14.

- Hatun Ş and Teziç T (1994)** *Konjenital Hipotiroidi: Yeni Gelişmeler, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 37: 335-53.
- Hayashi M, Arima H, Goto M, Banno R, Watanabe M, Sato I et al (2006)** *Vasopressin gene transcription increases in response to decreases in plasma volume, but not to increases in plasma osmolality, in chronically dehydrated rats*, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 290(2):E213-7.
- Hetzel BS (1994)** *Iodine deficiency and fetal brain damage*, *N Engl J Med* 331:1770-1.
- Horita A, Carino MA (1977)** *Centrally administered TRH produces a vasopressor response in rabbit*, *Proc West Pharmacol Soc*; 20: 303-304.
- Howard RL, Summer S, Rossi N, Kim JK and Schrier RW (1992)** Short-term hypothyroidism and vasopressin gene expression in the rat, *Am J Kidney Dis*, 19(6):573-7.
- Iwasaki Y, Osio Y and Yamauchi K (1990)** *Osmoregulation of plasma vasopressin in mixedema*, *J Clin Endocrinol Metab*, 70(2):534-9.
- Jayakumar RV (2006)** *Hypothyroidism*, *J Indian Med Assoc* 104(10):557-60, 562.
- Jhonson JA (1970a)** *Acute sodium retaining effect of oestrogens in dogs*, *CR Soc Exp Biol Med*, 156:241-245
- Jhonson JA (1970b)** *Effect of sepearate end concurred osmotic and volüme stimuli on plasma ADH in sheep*, *Am J Physiol*, 218:1273-1280.
- Kamoi K, Toyama M, Takagi M, Koizumi T, Niishiyama K, Takahashi K at al (1999)** *Osmoregulation of vasopressin secretion in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis associated with central nervous system disorders*, *Endocrinol J*, 46(2):269-77.
- Kasting NW (1988)** *Simultaneous and independent release of vasopressin and oxytocin in the rat*, *Can J Physiol Pharmacol*, 66(1):22-6.

- Kazuki O, Toshihiko O, Atsushi T and Tetsuro H (1997)** *AV3V neurons that send axons to hypothalamic nuclei respond to the systemic injection of IL-1 β* , Am J Physiol, R532-540.
- Keleştimur H (1990)** *Vazopressin salgılanmasının kontrolünde etkili mekanizmalar*, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 10(6):481-489.
- Kimura T (1976)** *Effect of various states of hydration on plasma ADH and renin man*, J Clin Endocrinol metab, 42:79-87
- Koechlin N, Elalouf JM, Kaissling B, Roinel R and Rouffignac C (1989)** *A structural study of the rat proximal and distal nephron: Effect of peptide and thyroid hormones*, Am J Physiol, 256:F814-822.
- Koller KJ, Wolf RS, Warden MK, Zoeller RT (1987)** *Thyroid hormones regulate levels of thyrotropin-releasing hormone mRNA in the paraventricular nucleus*, Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7329-7333.
- Kondo N, Arima H, Banno R, Kuwahara S, Sato I, Oiso Y (2004)** *Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats*, Am J Physiol Endocrinol Metab, 286(3):E337-46.
- Kössler A, Hagmüller K, Winkler RA (1989)** *Structural study of the rat proximal and distal nephron: effect of peptide and thyroid hormones*, Am J Physiol, 256(5 Pt 2):814-22.
- Kryvykh NV and Pishak VP (1997)** *Water-salt balance in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism*, Lik Sprava, (4):110-4.
- Kyoung HK, Byoung HP and Chung GC (2007)** *The Effects of L-Thyroxine Treatment On QT Dispersion In Primary Hypothyroidism*, J Korean Med Sci 22: 114-6.
- Laczi F, Julesz J, Janaki T, Ivanyi T, Boda K and Laszlo F (1990)** *Regulation of vasopressin release in primary hypothyroidism and Addison's disease as well as in central diabetes insipidus*, Orv Hetil. 3;131(22):1175-80.

- Ladenson PW, Langevin H and Michener M (1987)** *Plasma atriopeptin concentrations in hyperthyroidism, euthyroidism, and hypothyroidism: studies in man and rat*, J Clin Endocrinol Metab, 65: 1172–1176.
- Landgraf R and Ludwig M (1991)** *Vasopressin release within the supraoptic and paraventricular nuclei of the rat brain: osmotic stimulation via microdialysis*, Brain Res, 558(2):191-6.
- Ledsome JR (1985)** *Plasma vasopressin during increases and decreases in blood volume in anaesthetized dogs*, Can J Physiol Pharmacol, 63:224-229.
- Lumpkin MD, Samson WK, McCann SM (1987)** *Arginine vasopressin as a thyrotropin-releasing hormone*, Science, 27;235(4792):1070-3.
- Malendowicz LK, Spinazzi R, Nowak KW, Nussdorfer GG and Majchrzak M (2004)** *Effects of arginine vasopressin (AVP) on the pituitary-thyroid axis in the rat: evidence that endogenous avp, acting via v1 receptors, lowers tsh blood concentration*, Int J Mol Med, 13(6):869-72.
- Marchant C, Brown L, Sernia C (1993)** *Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats*, Journal of Cardiovascular Pharmacology 22, 449–455.
- Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ (2001)** *Changes of plasma arginine vasopressin level in patients with hyperthyroidism during treatment*, Medical Science Monitor 7, 409–414.
- Martinez F, Franco M, Quintana A and Herrera J (1999)** *Sodium-dependent adenosine transport is diminished in brush border membrane vesicles from hypothyroid rat kidney*, Pflugers Arch 433(3): 269-75.
- Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, Kakulas BA and Aust NZ (1998)** *Myopathies associated with hypothyroidism: A Review Based Upon 13 Cases*, J Med 18(6): 799-806.
- Mccormick SD and Bradshaw D (2006)** *Hormonal control of salt and water balance in vertebrates*, Gen Comp Endocrinol, 15:147(1):3-8.

- Melissa AC, Yang-Wook K and Andrey KG (2003)** *Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: Role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins*, J Am Soc Nephrol 14: 566–574,
- Mogulkoc R and Baltaci AK (2006)** *Influences of isotonic, hypertonic and hypovolemic treatments on vasopressin response and fluid-electrolyte balance in l-thyroxine-induced hyperthyroid rat*, Life Sci, 24;79(9):817-21.
- Mogulkoc R, Baltaci AK, Yilmaz B, Kelestimur H (1999)** *Influence of hypovolemic and hypertonic treatments on plasma vasopressin levels and fluid balance in the propylthiouracil-induced hypothyroid rats*, Neuroendocrinol Lett, 20: 311-314.
- Mogulkoc R, Dogru O, Baltaci K, Yilmaz B, Kelestimur H (2000)** *Influence of hypovolemic and hypertonic treatments on plasma vasopressin levels and fluid balance in the thyroidectomy-induced hypothyroid rats*, Neuroendocrinol Lett, 21: 35-38.
- Montenegro J, Gonsales O, Saracha R, Aguirre R and Martinez I (1996)** *Changes in renal function in primary hypothyroidism*, Am J Kidney Dis, 27(2): 195-8.
- Morita H (1986)** *Vagal regulation of arginin vasopressin in conscious dogs*, Am J Physiol, 251: H 19-23.
- Murakami M, Mori M, Kato Y and Kabayashi I (1991)** *Hypothalamic thyrotropin-releasing-hormone regulates pituitary thyrotropin beta and alpha-subunit mRNA levels in the rats*, Neuroendocrinology 53(3): 276-80.
- Noriko K, Hiroshi A, Ryouichi B, Shinobu K, Ikuko Sato and Yutaka O (2004)** *Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats*, Am J Physiol Endocrinol Metab, 286: E337–E346,
- Noriyuki K, Robert BG and Karen OJ (1994)** *Increase in C-Erb A α 2 mRNA in the parvocellüler region of the paraventricüler nücleus of the adult male rat*, Neurosci Lett 164: 159-62.

- Nunez N and Leclere J (1998)** *Diagnosis of hypothyroidism in the adult*, Rev Prat 18:15-48.
- Oh MS (2002)** *Pathogenesis and diagnosis of hyponatremia*, Nephron 92 Suppl 1:2-8.
- Olsevski W and Gluszek J (2007)** *Vasopressin antagonists in treatment of hyponatremia*, Pol Arch Med Wewn, 117(8):356-62.
- Ota K, Kimura T and Sakurada T (1994)** *Effects of an acute water load on plasma anp and avp, and renal water handling in hypothyroidism: comparison of before and after l-thyroxine treatment*, Endocr J, 41(1):99-105.
- Ota K, Kimura T, Inoue M, Funyu T, Shoji M, Sato K et al (1995)** *Effects of V1- and V2-vasopressin (AVP) antagonists on the pressor, AVP and atrial natriuretic peptide responses to a hypertonic saline infusion in conscious anephric rats*, Eur J Endocrinol, 133(1):127-32.
- Park CW, Shin YS, Ahn SJ, Kim SY, Choi EJ, Chang YS et al (2001)** *Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema*, Nephrol Dial Transplant, 16(9):1799-806.
- Pedersen RS, Bentzen H, Bech JN and Pedersen EB (2001)** *Effect of water deprivation and hypertonic salineinfusion on urinary AQP 2 excretion in healthy humans*, Am J Physiol Renal Physiol, 280: F860–F867, 2001.
- Persani L (1998)** *Hypothalamic thyrotropin-releasing-hormone and thyrotropin biological activity*, Thyroid 8(10):941-6.
- Pullan PT, Johnston CL, Anderson WP and Korner PI (1980)** *Plasma vasopressin in blood pressure homeostasis and in experimental renal hypertension*, Am J Physiol, 239(1):H81-7.

- Raff H, Rossing MH, Doecker SK, Griffen SC and Janskowski BM (1991)** *Vasopressin response to haemorrhage in rats: effect of hypoxia and water restriction*, Clin Exp Pharmacol Physiol, 18(10):725-9.
- Ramsay DJ (1978)** *Angiotensin II infusion increases vasopressin, ACTH and 11-hydroxycorticosteroid secretion*, Am J Physiol, 234:R 66-71.
- Rankin AJ (1986)** *Plasma vasopressin response to hemorrhage in the anaesthetized rabbit*, Can J Physiol Pharmacol, 64:904-908.
- Rankin AJ, Kelpin BG, Courneya CA, Wilson N and Ledsome JR (1986)** *Plasma vasopressin response to haemorrhage in the anaesthetized rabbit*, Can J Physiol Pharmacol, 64(7):904-8.
- Rogério R, Carlos R, Aria SJ and Enrique S (1996)** *Interactions among receptors, thyroid hormone response elements, and ligands in the regulation of the rat uncoupling protein gene expression by thyroid hormone*, Endocrinology 137: 3478-87
- Rogers DG (1994)** *Thyroid disease in children*, Am Fam Physician, 50: 344-50.
- Rolandi E, Santaniello B, Bagnasco M, Cataldi A, Garibaldi C, Franceschini R and Barreca T (1992)** *Thyroid hormones and atrial natriuretic hormone secretion: study in hyper- and hypothyroid patients*, Acta Endocrinologica, 127: 23–26.
- Rosato RR, Gimenez MS, Jahn GA (1992)** *Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat.*, Acta Endocrinol, 127: 547-554.
- Sahún M, Navarro MA, Ramón JM, Gómez JM And Soler J (2001)** *Water metabolism disturbances at different stages of primary thyroid failure*, J Endocrinol, 168, 435–445
- Sahun M, Ramon JM and Navarro MA (2001)** *Water metabolism disturbances of different stages of primary thyroid failure*, J Endocrinol, 168: 435-445.

- Salomez-Granier F, Lefebvre J, Racadot A, Dewailly D, Linquette M (1983)** *Antidiuretic hormone levels (arginine-vasopressin) in cases of peripheral hypothyroidism, 26 cases.* Presse Médical 12, 1001–1004.
- Schmitt R, Klusmann E, Kahl T, Ellison DH and Bachmann S (2003)** *Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats,* Am J Physiol Renal Physiol, 284(5):F1097-104.
- Schrier RW, Berl T and Anderson RJ (1979)** *Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release,* Am J Physiol, 236(4):F321-332.
- Schwartz J and Reid IA (1981)** *Effect on vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs,* Endocrinol, 109:1778-1780.
- Segerson P, Kauer J, Wolfe KC (1987)** *Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus,* Science, 238: 78-80.
- Shinohara R, Mano T, Nagasaka A, Hayashi R, Uchimura K, Nakano I et al (2000)** *Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status,* J Endocrinol, 164, 97-102.
- Shulte-Wissermann H (1980)** *Effect of L-thyroxine on renal excretion of water and electrolytes in both normal and mercury-intoxicated rats,* Urol Res, 8: 189-196.
- Siren AL, Lake CR, Feuersteing G (1988)** *Hemodynamic and neural mechanisms of action of thyrotropin-releasing hormone in the rat,* Circ Res, 62: 139-154.
- Skoog P, Månsson J, Thorén P (1985)** *Changes in renal sympathetic outflow during hypotensive haemorrhage in rats,* Acta Physiol Scand, 125(4):655-60.
- Sowers JR, Hershman JM, Skowsky WR, Carlson HE (1976)** *Effect of TRH on serum arginine vasopressin in euthyroid and hypothyroid subjects,* Horm Res, 7: 232-237.
- Stempniak B, Marczyński A, D'browski R (2002)** *Disorders of thyroid function and hormone release from the rat pituitary,* Pol J Endocrinol, 53: 13-22.

- Stoppani GW, Mack W And Kraemer J (2006)** *Plasma vasopressin and aldosterone responses to oral and intravenous saline rehydration, J Appl Physiol*, 100 (2): 442-450
- Sulman FG, Tal E and Pfeifer Y (1975)** *Intermittent hyperthyreosis-a heat stress syndrome, Horm Metab Res* 7: 424-428.
- Şemin İ (2002)** *Tiroid bezi. in: Ganong WF (eds) Tıbbi fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 307-21).*
- Takako S, San E and Sei S (1997)** *Alteration in water channel AQP-2 by removal of avp stimulation in collecting duct cells of dehydrated rats, Am Physiol Society*, F183-191.
- Takako S, San-E I and Fumiko A (1998)** *Exaggerated urinary excretion of aquaporin-2 in the pathological state of impaired water excretion dependent upon arginine vasopressin, J Clin Endocrinol Metab*, 83(11):4034-4040
- Takamata A, Mack GW, Gillen CM and Nadel ER (1994)** *Sodium appetite, thirst and body fluid regulation in humans during rehydration without sodium replacement, Am J Physiol*, 266: (5pt2) R 1493-1502.
- Takamata A, Mack GW, Stachengeld NS and Nadel ER (1995)** *Body temperature modification of osmotically induced vasopressin secretion and thirst in humans, Am J Physiol*, 269: (4pt2) R 784-880.
- Tohei A, Watanabe G And Taya K (1998)** *Hypersecretion of corticotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin in hypothyroid male rats as estimated with push-pull perfusion, J Endocrinol* 156, 395-400.
- Tom R, Victor RL, Janet CKM, Asha SK and Linda FS (2005)** *Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone, Endocr Pract*, 11(4): 223-233.
- Tüzüncam P (1951)** *Antidiüretik hormon, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul.*

- Vargas F, Baz MJ, Luna JD, Andrade J, Jodar E, Haro JM (1991)** *Urinary excretion of digoxin-like immunoreactive factor and arginine-vasopressin in hyper- and hypo-thyroid rats*, Clin Sci, 81: 471-476.
- Walsh JP, Shiel SL Lim EM, Bhagat CL, Ward LC and Stuckey BG (2003)** *Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism*, J Clin Endocrinol & Metab 88(10):4543–4550.
- Wang W, Li C, Summer SN, Falk S, Schrier RW (2007)** *Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion*, Kidney Int, 72(9):1088-94.
- Waters AK (1978)** *Increased vasopressin excretion in patients with hypothyroidism*, Acta Endocrinol, 88: 285-290.
- Weitzman RA (1978)** *The effect of hemorrhage and hypertonic saline upon plasma oxytocin and arginine vasopressin in conscious dogs*, Endocrinol, 103:2154-2160.
- Weitzman RE, Firemark NM, Glatz TH, Fisher DA (1979)** *Thyrotropin releasing hormone stimulates release of arginine vasopressin and oxytocin in vivo*, Endocrinology, 104: 904-907.
- Westerman I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD et al (2007)** *Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients*, Shock, 28(6):644-649.
- White GH (1987)** *Recent advances in routine thyroid function testing*, Crit Rev Clin Lab Sci 24: 315-53.
- Yamaguchi K and Yamada T (2006)** *Involvement of anteroventral third ventricular AMPA/kainate receptors in both hyperosmotic and hypovolemic AVP secretion in conscious rats*, Brain Res Bull, 71(1-3):183-92.

Yamaguchi K, Yamada T (2006) *Involvement of anteroventral third ventricular AMPA/kainate receptors in both hyperosmotic and hypovolemic AVP secretion in conscious rats*, Brain Res Bull, 71(1-3):183-92.

Yanıçoğlu LP (2002) Visseral işlevin merkezi düzenlenmesi, in: Ganong WF (eds) Tıbbi fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 224-47.

Yao M, Dooley PC, Schuijers JA and Grills BL (2004) *The effects of hypothyroidism on nerve growth factor and norepinephrine concentrations in weight-bearing and non-weight-bearing bones of rats*, J Musculoskelet Neuronal Interact, 4(3):319-24.

Yeum CH, Kim SW, Kim NH, Choi KC and Lee J (2002) *Increased expression of aquaporin water channels in hypothyroid rat kidney*, Pharmacol Res, 46(1):85-8.

Yörükan S, Balkancı C ve Finci S (2001) Tiroidin metabolik hormonları. İn: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ(eds).Tıbbi fizyoloji, Yüce yayımları ve nobel tıp kitabevleri, 858 – 68.

Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS, Klee G, Zimmerman D, Scott, N et al (1988) *Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs*, American Journal of Physiology, 255, 61–66.

9. ÖZGEÇMİŞ

25.09.1969 yılında Kulu’da doğdu. İlk, orta, lise ve üniversite eğitimini Konya’da tamamladı. 1994 yılında S.Ü. Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2001 yılında S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Fiziyojji Ana Bilim Dalında doktora eğitimine başlamış olup halen devam etmektedir.

10. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neyhan Ergene olmak üzere onun şahsında tüm Fizyoloji Öğretim Üyelerine ve danışman hocam Doç. Dr. Rasim Moğulkoç'a teşekkür ederim. Ayrıca hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Doç. Dr. Selim Kutlu ve hormon analizlerini yapan Dr. Esma Öztekin Menevşe'ye teşekkür ederim.