

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA TİROİD HORMONLARININ DEĞİŞEN
PERİFERİK METABOLİZMALARINA
GLUKAGONUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Kütüphane ve Arşiv Müdürlüğü
DAĞITIM NO: 161
Demirbaş No: 76.740

BURHANETTİN BAYDAŞ

46
D.T.
SAG. BİL.

F.Ü. TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Firat Üniversitesi Merkez Kütüphanesi



0067980

255.07.02.03.00.00/08/0067980

TIP 0/11

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdulbaki TÜRKOĞLU

ELAZIĞ-1995

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖNSÖZ	I
1- GİRİŞ	1
2- MATERYAL VE METOD.....	15
3- BULGULAR.....	17
4- TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
5- ÖZET.....	34
6-SUMMARY.....	36
7- KAYNAKLAR.....	37
8- ÖZGEÇMİŞ.....	45

ÖNSÖZ

Tiroid hormonları organizmada son derece etkin metabolik fonksiyonlara sahiptirler. Bazal metabolizma ve oksijen kullanımı üzerindeki etkilerinden ve vücut temperaturünün regülasyonundaki fonksiyonlarından dolayı, canlılığın her aşamasında etkindirler. Bir çok diğer hormondan farklı olarak tüm hücreler üzerinde etkilidirler. Bu nedenle tiroid hormonlarının metabolizması her an için organizmanın gereksinimlerine göre düzenlenir. Tiroid hormonlarının periferik metabolizmaları bozulduğunda tüm vücudun bazal metabolizması etkilenir. Bu da çeşitli fonksiyonel bozukluğun ortaya çıkmasına yol açar.

Tiroid hormonlarının periferik metabolizmalarının bozulduğu olgulardan biri de karaciğer sirozudur. Hepatik yetmezlik yalnız başına son derece tehlikeli olan fonksiyonel ve metabolik bozukluklara yolaçar. Bu durumda kısır düngüye neden olan bazı olayların bilinmesi ve önlemlerin ona göre alınması önemlidir. Sirozda "düşük T3 sendromu" olarak bilinen ve tiroksinden T3 oluşumunun azaldığı, buna karşılık hormonal etkinliği olmayan rT3 oluşumunun arttığı durum uzun zamandan beri bilinmektedir. Tiroid hormonlarının periferik metabolizmalarının bozulduğu bu durumda, nedenin ne olduğu hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmüş, ancak sağlıklı bir sonuç elde edilmemiştir. Deneysel olarak hepatik dejenerasyon oluşturarak bu sendromun nedenlerinden biri olduğu sanılan hiperglukagoneminin tiroid hormonlarının bozulan periferik metabolizmalarıyla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Elde edeceğimiz bilgiler pratikte, sirotik vakalarda görülen "düşük T3 sendromu"nun nedenleri hakkında fikir verirken, alınacak tedbirlerin seçimine de katkıda bulunacaktır. Bu sonuçlar aynı zamanda bu konuda ileride yapılacak çalışmalara da kaynak teşkil etmesi bakımından da önemlidir.

I- GİRİŞ

Yüksek yapılı canlılar tiroid hormonlarının metabolizması üzerinde belirgin bir adaptasyon mekanizmasına sahiptirler. Bu adaptasyon daima organizmanın yararına gelişmektedir. Bilindiği gibi tiroid hormonları, bazal metabolizma hızını arttırmaları. Bu da vücutta oluşan önemli biyokimyasal reaksiyonların devamı için stok olarak bekletilen enerji kaynağını azaltır. Bu durum dışarıdan besin maddeleri ve özellikle karbonhidratlı besin maddeleri alınarak dengelenir. Ancak bu enerji stoklarının oluşumundaki aksaklıklar organizmanın tiroid hormonları üzerindeki adaptasyon mekanizmasını devreye sokar. Örneğin; T_4 'ten T_3 üretiminde azalma ve rT_3 üretiminde artma gibi. T_4 'ten T_3 oluşumu normal durumlarda cereyan ederken rT_3 oluşumundaki artış ise vücutta bir dizpozisyonun varlığını gösterir. Eğer organizmanın bu regülatör etkisi olmazsa hayati öneme haiz biyokimyasal süreçlerin devamı için gerekli olan enerji tükeneceğinden geriye dönüşümsüz bozuklukların görülmesi kaçınılmaz olur.

Düşük serum T_3 ve hiperglukagonemi, karaciğer sirozu (5,13,42,43,47,57), açlık (9,24,70,71), kontrol edilemeyen diyabet (3,12) karbonhidrat yetmezliği (14,26,28,29,30,69), protein malnutrisyonu, akut ya da kronik hastalıklar (12), egzersiz (59) v.b. gibi çok sayıda olgunun karakteristik özellikleridirler. Bu gibi olgularda, aynı zamanda serum rT_3 miktarında da artış gözlenir(43).

Son zamanlarda, gerek deneysel olarak oluşturulan (44,45,46) ve gerekse çeşitli katabolik olgularda (9,13,43,47,57) görülen hiperglukagonemi ile birlikte tiroid hormonlarının periferik metabolizmaları incelenmiştir.Yapılan çalışmaların sonucunda yüksek serum rT_3 ve düşük serum T_3 sendromu gözlenmiştir. Bununla birlikte karaciğer sirozunda T_4 'te de bir düşüş gözlenmektedir. Ancak bu düşüş T_4 -

bağlayan globulinin yetersiz sentezlenmesine bağlanmaktadır(1). Zira T₄'ün büyük çoğunluğu dolaşımda bağlı olarak bulunur.

Hepatik parankimal doku, glukagonun etkinlik gösterdiği önemli bir bölge olmanın yanısıra, tiroid hormonlarının ve özellikle T₄'ün T₃'e ya da rT₃'e metabolize olduğu önemli dokulardan biridir (43). Karaciğerin normal durumunu muhafaza ettiği durumlarda T₄'ün T₃'e dönüşümü daha çoktur. Normal insanlarda, tiroid bezi günde 78 mikrogram tiroksin üretir. Bunun 16 mikrogramı ya konjuge edilerek safra ile atılır, ya da oksidatif deaminasyona uğrar (21). Geri kalanı da ya triiyodotironine (T₃) ya da reverse triyodotironine (rT₃) deiyodine edilir. rT₃ biyolojik olarak inaktif kabul edilir. Diğer taraftan T₃, T₄'ten etki bakımından bir çok kez güçlü olmasına rağmen organizmadaki yarılanma ömrü daha kısadır(73). Bu yüzden, periferde T₄'ün T₃'e dönüşümü hormon aktivasyonu olarak kabul edilir. Oysa, T₄'ün rT₃'e dönüşümü hormon inaktivasyonu olarak düşünülmektedir. Bu dönüşümden sorumlu en önemli organ karaciğerdir (73). Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında, hormonun konjuge edilerek safrayla atılmasında, oksidatif deaminasyonunda ve periferal deiyodinasyonunda önemli bir role sahiptir. Karaciğerde, T₄'ün deiyodinasyonundan sorumlu bir enzim olan T₄-5'-deiyodinazın aktivitesi açlık, hipotiroidizm, glukokortikoid uygulaması, diabetes mellitus ve üremi vakalarında azalır. Çünkü bu gibi vakalarda enzim aktivitesi ve kofaktör mevcudiyeti azalmaktadır (3,38,49). Bu enzimin aktivitesinin aynı zamanda karaciğer yetmezliği olgularında da da azaldığı ileri sürülmektedir.

Serum glukagon ile hepatik T₄-5'-deiyodinaz enzim aktivitesi arasında zıt bir korelasyon saptanmıştır. Glukagonun, hepatik T₄-5'-deiyodinaz enziminin aktivitesinde önemli bir inhibisyona neden olduğu ve dolayısıyla periferde ve özellikle karaciğerde tiroksinden T₃ oluşumunda önemli bir azalmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (29). Bununla birlikte glukagonun, karaciğerde nükleer T₃ reseptörlerinin azlığına yol açtığını ileri sürenler de vardır (9). Aksine, ratlarda

yeterli miktarda T₃ infüzyonu adipositlerdeki glukagon reseptörlerinde bir artışa neden olmaktadır (9). Bununla beraber, dolaşım sisteminde glukozun artırılması ile ortalama serum T₃ ve hepatik T₄-5'-deiyodinazın aktivitesinde önemli bir artış sağlanabilirken plazma glukagon miktarının artırılması ile bu değerler oldukça düşük seviyelere indirilebilir (28,29).

Bir çok katabolik olguda izlendiği gibi, karaciğerin normal fonksiyonunu yitirdiği karaciğer sirozunda görülen hiperglukagoneminin düşük serum T₃ ve yüksek serum rT₃ sendromu ile bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında glukagonun, T₃'ün azalmasından ve rT₃'ün artmasından sorumlu olabileceği ve bu sendromun hepatik sirozda tanısai bir bulgu olabileceği kabul edilmektedir (43). Kabadi ve arkadaşları (44,45,46) deneysel olarak hiperglukagonemi oluşturarak tiroid hormonlarının periferdeki durumlarını inceleme olanağını buldukları bazı çalışmalarında karaciğer sirozu ve diğer bir çok vakada görülen düşük serum T₃ ve yüksek serum rT₃ sendromunun deneysel hiperglukagonemi ile de oluşturulabileceğini ortaya koydular.

1,1-TİROİD HORMONLARININ KİMYASI

Tiroid bezinin Tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃) adı verilen iki önemli hormonu mevcuttur. Bunlara ilaveten az miktarda tirod bezi tarafından salgılanan ve reverse triiyodotironin (rT₃) adı verilen bir hormon daha mevcuttur. Bu hormon aynı zamanda biyolojik olarak inaktiftir (70).

Tiroid hormonları, tiroid bezindeki folikül hücreleri tarafından sentezlenerek folikül boşluğuna salgılanan tirozin amino asidine iyot moleküllerinin bağlanması ile oluşan ve organizma için oldukça gerekli olan hormonlardır. Bunlar arasında özellikle tiroksin tamamıyla tiroid bezi tarafından salgılanır. Ancak dolaşımdaki T₃ ve rT₃ hormonlarının büyük çoğunluğu T₄'ün periferde deiyodinasyonu ile oluşmaktadır. T₃'ün ana kaynağının, yalnızca periferde T₄'ün deiyodinasyonu

ile oluşan T_3 olduğunu ileri sürenler de vardır (4). Bu deiyodinasyon olayının özellikle karaciğerde gerçekleştiği kabul edilmektedir (43,45) .

Bununla birlikte, normalde periferdeki miktarı çok az olan ve çeşitli koşullara bağlı olarak miktarı değişebilen rT_3 yine T_4 'ün monodeiyodinasyonu ile meydana gelmektedir (9,24,43,70,71).

1,2-TİROİD HORMONLARININ SENTEZ VE SALINIMI

Tiroid hormonları, normal şartlarda tiroid stimulan hormonunun (TSH) uyarıcı etkisi altında tiroid bezinden sentezlenirler. Daha sonra ihtiyaca bağlı olarak tiroid bezinden kan dolaşımına katılırlar. Buradan da kandaki proteinlere bağlanarak gerekli bölgelere taşınırlar.

Tiroid hormonları iyot içeren amino asitlerden oluşurlar. İyot, TSH hormonunun etkisi ile tiroglobulin molekülüne peptid bağı ile bağlı olan tirozin amino asidinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon atomuna bağlanır. Bu bağlanma ile de tirozin amino asidinin bir iyotlu bileşiği olan monoiyodotironin oluşur. Daha sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve amino asitin iki iyotlu bileşiği olan diiyodotironin oluşur. İki diiyodotironin molekülü oksidatif kondensasyona uğrayarak ve molekülden bir alanin yan zincirinin ayrılması ile tiroksin oluşur. Triiyodotironin ise muhtemelen monoiyodotironin ve diiyodotironin moleküllerinin kondensasyonu ile oluşur. Tiroid bezi tarafından sentezi çok az miktarda yapılan rT_3 ise diiyodotironin ve monoiyodotironin moleküllerinin kondensasyonu ile meydana gelir. T_4 'ün tamamı tiroid bezinde sentezlenirken T_3 ve rT_3 periferde T_4 'ün deiyodinasyonu ile de şekillenirler. Hatta bazı araştırmacılar T_3 'ün tamamen periferde şekillendiğini kabul etmektedirler (4).

Periferde oluşan T_3 ve rT_3 hormonları, T_4 hormonun metabolizma ürünleri olarak kabul edilirler. Gerek T_3 ve gerekse rT_3 oluşumu T_4 için önemli iki metabolik yıkım yolu olarak kabul edilirken, T_4 aynı zamanda, bu iki hormon için

önemli bir üretim kaynağıdır. Bu olay başta karaciğer ve böbrekler olmak üzere ekstratiroidal olarak gerçekleşir (4).

1,3-T₄' ÜN T₃'E DÖNÜŞÜMÜNÜ KATALİZE EDEN ENZİM VE BUNUN GLUKAGON İLE İLİŞKİSİ

İnsanlarla (70) ve ratlarda (50) yapılan çalışmalarla açlığın serumdaki T₃ seviyesini düşürdüğü kabul edilmektedir. Ayrıca açlıktan başka daha birçok olguda da aynı durum gözlenmektedir. T₃' te görülen bu azalmanın, T₃ üretimindeki ya da diğer adıyla T₄'ün dış halkasının monodeiyodinasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir (71).

Tiroksinin T₃'e dönüşümü, çoğunlukla karaciğerde olmak üzere çeşitli periferik organlarda gerçekleşmektedir (43). Karaciğerde bu dönüşümü katalize eden enzim hepatik T₄-5'-deiyodinaz enzimidir (28,29). Bu enzimin aktivitesi başta karaciğer sirozu ve açlık olmak üzere çeşitli durumlarda azalmaktadır (13,70).

Hem insanlarda ve hem de ratlarda yapılan çalışmalarda, serum T₃ miktarı başta karbonhidratlı besinler olmak üzere çeşitli besinlerle normal düzeye getirilebilmektedir. Burada asıl etki, T₄-5'-deiyodinazın aktivitesindeki artışla sağlanmaktadır. Bununla paralel olarak aynı deneklerde, glukagon miktarındaki azalma T₄-5'-deiyodinazın aktivitesindeki artışla birlikte seyretmektedir (2,7,8,11,28,29,33,). Katabolik vakalarda plazma glukoz miktarı azalırken, plazma glukagon miktarı ise artış göstermektedir. Bazı araştırmacılar (28,29) açlık ve karbonhidrat yetmezliği durumlarında glukoz infüzyonu ile plazmadaki glukagonun azaldığını ve bu esnada azalmış bulunan serum T₃ miktarının da glukagon miktarındaki azalmaya zıt olarak arttığını bildirmektedirler. Zira T₃'teki artış T₄-5'-deiyodinaz enziminin aktivitesindeki artışla paralellik göstermektedir.

Burada görülen durum, glukagon ile T₄-5'-deiyodinaz enzimi arasında ters bir korelasyonun varlığıdır. Bu zıt korelasyonun en önemli nedeninin glukagonun bu enzimin aktivitesi üzerine inhibitör bir etki göstermesinden dolayıdır (29).

Ancak, bu araştırmalardan varılan sonuç; T₄-5'-deiyodinaz ile glukagon arasında ne kadar zıt bir korelasyon varsa, glukoz ile bu enzim arasında yaklaşık olarak aynı oranda pozitif bir korelasyon mevcuttur (25,29,34). Burada, glukozun bu enzimin aktivitesindeki artıştan direkt olarak sorumlu olmadığı kabul edilmektedir. Ancak dolaylı olarak, glukozun artışıyla plazmadaki miktarı yükselen insülin hormonunun glukagonun etkisini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Zira, yalnız başına glukagon infüzyonu enzimin aktivitesini ve dolayısıyla serum T₃ miktarını azaltırken, insülin ile birlikte yapılan glukagon infüzyonu enzimin aktivitesi üzerinde herhangi bir etki oluşturamamıştır (29).

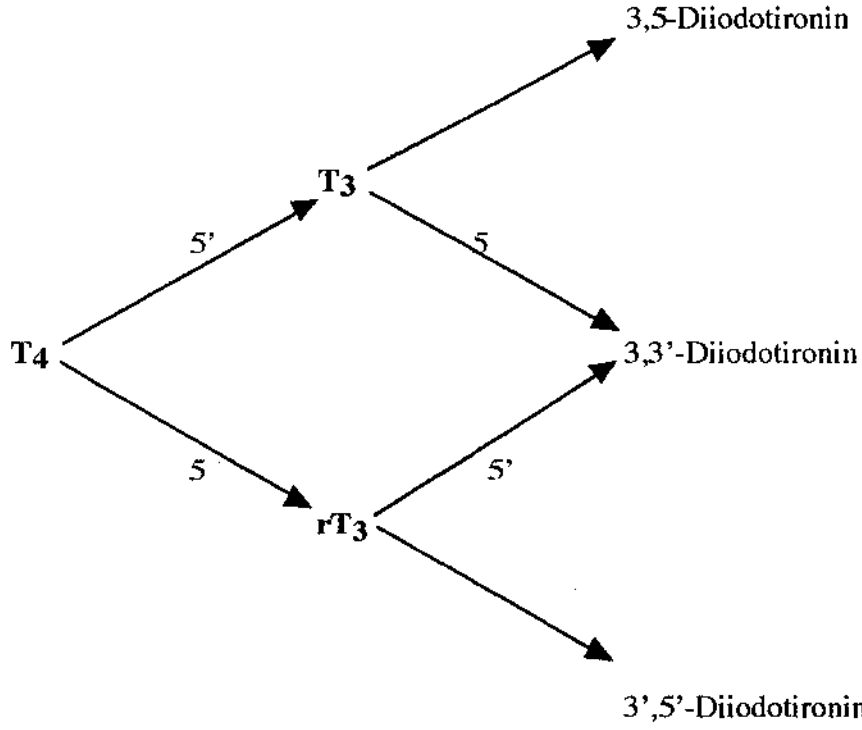
1,4-TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMASI

T₃ ve T₄, karaciğer başta olmak üzere, böbrekler ve diğer birçok dokuda deiyodine edilirler (22). Özellikle karaciğer, hormonların metabolik transformasyona uğradığı önemli bir organdır. Bu transformasyon, nicelik bakımından hormonun biyolojik aktivitesinde azalma ya da artmaya neden olabilir. Örneğin; tiroid hormonlarından tiroksinin, biyolojik aktivitesi daha yüksek ve daha çabuk etki gösteren triiyodotironine dönüştürülmesi gibi. Ya da nitelik bakımından biyolojik aktivitesinde değişikliğe yol açabilir. Örneğin; androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesi gibi (1).

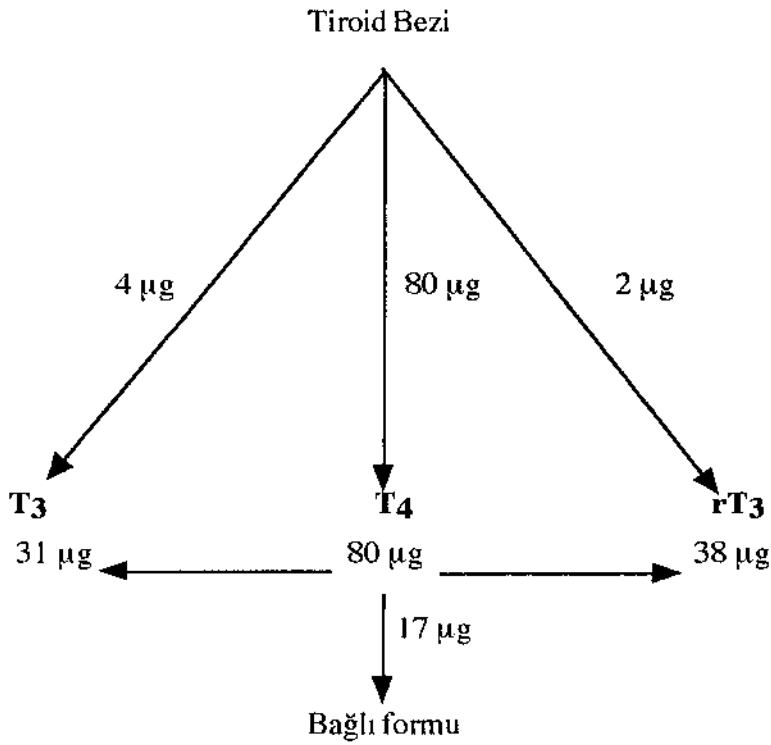
Hepatik parankimal doku, tiroid hormonlarının metabolizması için önemli olduğu kadar glukagonun etkinlik gösterdiği önemli organlardan biridir (43). Karaciğer sirozu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olgularında tiroid hormonlarının kandaki konsantrasyonlarının normalden çok farklı olarak değişmesi (43) buna paralel olarak aynı vakalarda glukagonun kandaki konsantrasyonunun

yükselmesi (13,42,43,47), bunun için önemli bir kriter teşkil etmektedir. Sağlıklı insanlarda periferde T₄'ün %35'i T₃'e dönüşürken, karaciğer sirozlu hastalarda bu oran ancak %15 dolaylarındadır(6,57). Yine sağlıklı insanlarda günlük T₄ ve T₃'ün yıkım oranları sirozlu hastalara göre daha fazladır. İlerlemiş karaciğer sirozlu hastalarda T₄'ün dönüşümündeki bozulma T₃'ün üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüzden karaciğer T₄'ün T₃'e dönüşümünde en önemli organ rolünü oynamaktadır (35). T₄'ün extratiroidal olarak T₃'e dönüşümü hem insanlarda hem de hayvanlarda tiroid hormon metabolizmasının fizyolojisinde rölatif olarak yeni bir kavramdır (62).

İnsanlarda dolaşımdaki T₃'ün ana kaynağının periferik dokularda T₄'ün dış halkasının monodeiyodinasyonu ile oluşan T₃ olduğu ileri sürülmektedir (31). Öte yandan periferik dokularda T₄'ün iç halkasının monodeiyodinasyonu ile de rT₃ oluşur. Bu hormon gerçekte tiromimetik aktiviteden yoksundur. T₄'ün gerek 5 ve gerekse 5' pozisyonunda monodeiyodinasyonu rastgele oluşan durumlar değildir. Zira bunu katalize eden enzimler mevcuttur ve bu enzimlerin aktiviteleri çeşitli durumlarda artıp azalabilir. Dolaşımdaki T₃'ün yalnız %13'ü tiroid bezi tarafından sentezlenirken, %87'i T₄'ün periferde deiyodinasyonu ile şekillenir. Aynı şekilde rT₃'ün ancak %5'i tiroid bezi tarafından sentezlenirken geri kalan %95'i ise T₄'ün periferde deiyodinasyonu ile şekillenir (22). Bunun için gerekli olan enzimler, T₄'ün deiyodinasyonunun gerçekleştiği organlarda bulunurlar. Bunlardan T₄'ün T₃'e dönüşümünü katalize eden enzim, T₄-5'-deiyodinaz (30,69) ve T₄'ün rT₃'e dönüşümünü katalize eden enzim ise T₄-5'-deiyodinaz enzimidir (22). T₃ ve rT₃ ise daha sonra farklı diiyodotironinlere dönüştürülürler. 5'-deiyodinaz rT₃'ün 3,3'-diiyodotironine dönüşümünü de katalize ederken, 5-deiyodinaz ise T₃'ün 3,3'-diiyodotironine dönüşümünü katalize eder (22). Tiroksinin triiyodotironine direkt olarak dönüşümü önemlidir. Zira, T₃'ün hormonal aktivitesi T₄'ün aktivitesinden yaklaşık olarak dört kat daha fazladır (31).



Şekil I : Karaciğer, böbrek ve diğer organlarda, T₄'ün T₃ ve rT₃'e dönüşümü ve bunların yıkım ürünlerinin oluşumu. (5' = 5'-deiodinaz, 5 = 5-deiodinaz)



Şekil II: Tiroid hormonlarının sekresyonu ve dönüşümü

Bunun yanında, T_4 'ün rT_3 'e dönüşümü organizma için bir önem ifade etmediği gibi bazı olumsuzlukların habercisi olarak da kabul edilmektedir. Çünkü rT_3 biyolojik olarak inaktif bir hormon olup tiromimetik aktiviteden yoksundur (70).

Normal şahıslarda serum T_3 serum rT_3 'ten oldukça fazladır. Aralarında miktar bakımından mevcut olan bu farklılık belirli sınırlar içinde bir denge halindedir. Bu hormonların etkisi altında gerçekleşen fonksiyonların normal olarak seyirlerini devam ettirebilmeleri için bu dengenin korunması gerekmektedir (29). Bu dengenin korunması için ise başta karaciğerin normal olması gerekmektedir. Zira, T_4 'ün T_3 'e ve rT_3 'e dönüştüğü en önemli organ karaciğerdir. Karaciğer ve böbreklerden başka, beyin, kaslar ve deri gibi vücudun diğer dokuları da lokal olarak T_4 'ü T_3 'e ve rT_3 'e dönüştürürler. Ancak bu dönüşüm olayında karaciğer ve böbrekler daha etkin rol oynarlar .

T_3 ve rT_3 arasındaki dengeyi etkileyen birçok olayı izole edilmiştir. Bu olgular fizyolojik ya da patolojik olabilir. Araştırmacılar yeni doğum (12), uzun süren açlık (57,66), fiziksel egzersiz (59), yaş (29), karaciğer sirozu (13,42,43,47,57), böbrek yetmezliği ve kronik sistemik hastalıklar (12) , genel stres durumları ve farmakolojik etkiler (3) gibi faktörlerin etkisi altında T_3 ile rT_3 arasındaki dengenin değiştiğini ileri sürmektedirler. Yine bu iki hormon arasındaki dengenin değişmesinden sorumlu bazı faktörler; karbonhidrat yetmezliği, protein, kalori malnutrisyon, akut ya da kronik arazlar gibi faktörlerdir. Bununla birlikte, yine serum T_3 'te bir düşüşe ve serum rT_3 'te bir artışa neden olan bazı etkenler arasında adrenalin (52), propranolol ve dexamethason gösterilebilir (39).

Bunun yanında vücudun enerji gereksiniminin arttığı durumlarda, örneğin soğuğa maruz kalma durumlarında normalde olması gerekenden daha fazla T_4 'ten T_3 oluşumu gerçekleşmektedir. Karaciğer yetmezliğinde tiroid hormonlarının periferdeki durumları karaciğerin fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak değişme gösterir. Karaciğerin en düşük düzeyde fonksiyon bozukluğu gösterdiği durumlarda

serum T₃'te hafif bir azalma ve serum rT₃'te hafif bir yükselme gözlenirken, bu durum karaciğerin en yüksek seviyede fonksiyon bozukluğu gösterdiği durumlarda T₃ serumda olması gereken durumun en düşük seviyesinde seyrederek. Buna mukabil rT₃ olması gereken seviyenin en yüksek noktasında seyrederek (47). Böylece karaciğer sirozunda;

1-T₄'ün metabolizması, serum T₄ ve T₃'ün seviyesinin düşmesiyle, diğer taraftan serum rT₃ seviyesinin yükselmesiyle kendini gösterir.

2-Bu değişiklikler hepatosellüler tahribin derecesiyle orantılı olarak artabilir ve karaciğer fonksiyonunda iyileşme üzerine ters etki yapabilir.

3-T₄, T₃ ve rT₃ seviyeleri karaciğer sirozunda tanısal kriterler olabilir .

Uzun süren açlık sonucunda tiroid hormonlarının periferde meydana gelen değişiklik, karaciğer sirozunda olduğu gibi, özellikle rT₃ hormonunun lehine gelişmektedir. Tiroid hormonlarının tiroid bezinden salgılanmaları üzerine açlığın direkt olarak herhangi bir rolünün olmadığı, aksine açlık esnasında glukoz eksikliğine bağlı olarak sekresyonu stimüle olan ve periferdeki miktarı artan glukagon hormonunun tiroid hormonlarının periferde meydana gelen değişikliklerinden sorumludur (70).

1,5-GLUKAGON ve VÜCUTTAKİ ROLÜ

Glukagon hormonu, kan glikoz konsantrasyonu düştüğünde pankreasın langerhans adacıklarının α -hücrelerinden salgılanan bir hormondur. 29 amino asitten oluşmuş, molekül ağırlığı 3485 olan, tek zincirden ibaret bir polipeptiddir. Bütün memelilerde glukagon hormonunun yapısı aynıdır. Glukagon glikojenolitik, glikoneojenik, lipolitik ve ketojenik etkileri olan bir hormondur. Bunlar arasında en dramatik etkisi glikojenolitik etki olup kan glikoz konsantrasyonunu dakikalar içinde yükseltmesidir (22,32).

Glukagon, karaciğer hücrelerinde kendisine ait reseptörlere bağlandığı zaman, adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bu aktivasyon siklik AMP (c-AMP) oluşumuna yol açar. Hücre içinde oluşan c-AMP protein kinazı aktive eder. Aktif protein kinaz, fosforilazın aktivasyonunu arttırarak glikojenin yıkımını başlatır. Bununla birlikte glukagonun, aynı hepatik hücreler üzerindeki farklı reseptörlere bağlanarak fosforilaz C'yi aktive ettiği düşünülmektedir. Bu bağlanma sonucunda artan Ca^{++} iyonlarının glikojenolizi stimüle ettiği kabul edilmektedir.

Kaslarda, glukoz fosfataz enzimi olmadığından, glukagon burada glikojenolize yol açamaz. Oysa başta karaciğer olmak üzere, böbrek tubulus epiteli ve barsak epitel hücreleri bu enzimi içerdiklerinden, bu bölgelerde glikojene dönüşmüş glukozun tekrar serbestlenmesi söz konusudur.

Glukagon, karaciğerde glikojenolizin yanısıra, karaciğerdeki amino asitlerden glikoneojenezisi arttırarak organizmanın metabolik düzeyini yükseltir. Glukagonun kandaki konsantrasyonu glukozun konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Düşük glukoz konsantrasyonu glukagonun salınımı üzerine stimulatör etki yaparken, yüksek konsantrasyonu ise inhibitör etki yapmaktadır (22,32). Artan glukoz konsantrasyonunun glukagonun salınımı üzerindeki inhibitör etkisi şu şekilde açıklanmaktadır: Langerhans adacıklarının β hücreleri GABA içerirler. Kandaki glukoz miktarı arttığı zaman β hücrelerinden insülin ile birlikte GABA salınımı artar. GABA, α hücrelerinde bulunan GABA_A reseptörlerine bağlanarak Cl^- iyonu kanallarının açılmasına ve hiperpolarizasyona yol açar. Böylelikle, hiperpolarize olan α hücrelerinin uyarılması ve buna bağımlı olarak glukagonun salgılanması baskılanmış olur (22). Başka araştırmacılar ise, anterior hipotalamusta glukoz reseptörlerinin olduğunu ve bu reseptörlerin kandaki düşük glukoz seviyesine duyarlı olduğunu ileri sürmektedirler. Bu reseptörler glukoz eksikliği durumlarında uyarılmakta ve glukagon sekresyonunu arttırmaktadır (58). Protein ve amino asitler bakımından zengin yemeklerden sonra da glukagon sekresyonu artmaktadır (29).

Bu da, karaciğerde glukagonun etkisi altında cereyan eden glukoneogenezisi arttırmaktadır. Yine proteince zengin besinlerin alınması ve amino asit infüzyonunun yanısıra karaciğer sirozu (13,42,43,47,48,57), açlık (9,24,70,71), porta-sistemik şant (67), hepatosellüler tahribat (41,68), akut ya da kronik hastalıklar (12), egzersiz (59) gibi vakalar da kan glukagon seviyesinin yükselmesine neden olan durumlardır.

Karaciğer sirozunda hiperglukagoneminin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı araştırmacılar (42,48) glukoz ile glukagon arasındaki feedback yetersizliğin dolaşımdaki glukagona karşı değişen hepatik duyarlılığın bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hücrelerinin %75- 80'inin görevini yitirmiş olduğu, ilerlemiş bir karaciğer hastalığında glukagonun yıkım oranı azalması ve bu azalışın dolaşımdaki hiperglukagoneminin patogenezisinden sorumlu olması olasıdır (42,52). Bununla birlikte, bu olasılık karaciğerin tek başına glukagonun metabolizmasından sorumlu organ olmayışı yüzünden güvenilir kabul edilemez. Zira, böbrekler de glukagonun metabolizması için önemli organlardandır. Bununla birlikte bazı araştırmacılar (56), karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren sirozlu hastalarda periferik ve portal venöz kan glukagon seviyelerinin hemen hemen eşit olduğunu kabul etmektedirler.

Böylece, ilerlemiş hepatik sirozlu hastalarda yoğun karaciğer tahribatı ile azalan glukagon yıkımının hiperglukagonemi için bir kriter teşkil etmediği görülmektedir (56). Ancak açlık (9,24,70,71), tirotoksikozis (40), uzun süren egzersiz (59) ve ratlarda deneysel olarak proteince zengin diyet çalışması (17,29) sonucunda görülen hiperglukagoneminin glukoz ile glukagon arasındaki feedback mekanizmanın, bu vakalarda kırıldığı bir göstergesidir.

Kabadi ve arkadaşları (42), karaciğer ile pankreasın α hücreleri arasında bir feedback mekanizmanın olduğunu ve bu mekanizmanın da bir hormon ya da glukagon sekresyonunu inhibe edici faktör tarafından gerçekleştiğini ileri sürmektedirler. Bu sentez ve salınımı karaciğerdeki glikojen içeriğine bağlıdır.

Olasıdır ki, glikojen depolarının tükendiği durumlarda karaciğer tarafından bu faktörün salgılanması baskılanır ve hiperglukagonemi gelişir. Bu yüzden, ilerlemiş karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren sirozlu hastalarda mevcut hiperglukagonemi; ya glukagon inhibe edici faktörün hastalıklı karaciğer tarafından sekresyonunun inhibisyonu ya da hepatik glikojenin tükenmesi sonucu karaciğer tarafından bu faktörün sekresyonunun inhibisyonu ile pankreasta α hücrelerinin devamlı stimülasyonu ile gerçekleşir (42). Sonuçta ilerlemiş karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda görülen hiperglukagonemi muhtemelen ekstrahepatik dokularda yükselen glikoneogenezis için esas olabilir.

Glukagonun dolaşım yarı ömrü 5-10 dakika kadardır. Ancak bu sürenin, deneysel olarak oluşturulan karaciğer yetmezliği olayında 25 dakikaya çıktığı görülmüştür (56). Glukagonun periferel dolaşımdaki seviyesi rölatif olarak düşüktür. Sirozlu hastalarda kan düzeyinin yükselmesine yol açan exitatör stimulusların etkisi altında periferel kan glukagon seviyesi oldukça yüksektir (4).

Gerek glukagon, gerek tiroid hormonları ve bu ikisi ile ilişkili olarak yapılan çalışmaların sonucuna bakıldığında glukagonun tiroid hormonlarının değişen periferik metabolizmalarından sorumlu olması oldukça kuvvetli bir görüştür.

Glukagon sekresyonunu etkileyen bazı faktörler (Ganong)

Uyarıcılar	Inhibitörler
Amino asitler(özellikle glikojenik amino asitler: (alanin, serin, glisin, sistein ve taurin)	Glucose
Gastrin	Somatostatin
Kortizol	Sekretin
Egzersiz	Ketonlar
Enfeksiyonlar	İnsülin
Stres faktörleri	Fenitoin
Beta adrenerjik stimulatörler	Alfa adrenerjik stimulatörler
Teofilin, Asetilkolin	

Bizim bu çalışmadaki amacımız; deneysel olarak ratlarda hem akut hem de kronik karaciğer yetmezliği oluşturarak, tiroid hormonlarının ve glukagonun periferdeki miktarlarını incelemek ve aynı zamanda glukagonun tiroid hormonlarının periferik metabolizmaları üzerine olan etkilerini araştırmak ve bu durumların akut karaciğer yetmezliği ve kronik karaciğer yetmezliği vakalarındaki karşılaştırmalarını yapmaktır. Böylece, tiroid hormonlarının periferik metabolizmaları üzerinde glukagonun da etkisinin olduğunu ileri süren çok yeni görüşlerin kriterini deneysel olarak yapmış olacağız. Sirozlu hastalarda, "düşük T3 sendromu" uzun zamandan beri bilinmektedir. Fakat bunun nedenleri üzerinde çok çalışma yapılmakla (5,16,17,18,23,42,43,47,57,65,75) birlikte henüz ortak bir sonuç elde edilmiş değildir. Bu çalışmayla, "düşük T3 sendromunun" nedenleri hakkında başka bir açıdan kısmen bir açıklık getirilebilecektir.

II- MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada deney hayvanı olarak, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 30 adet Swiss-Albino cinsi erkek rat (sıçan) kullanıldı. Çalışmanın gereği olarak deney hayvanları üç gruba ayrıldı.

Grup I (n=10): Bu gruptaki sıçanlarda kronik karaciğer yetmezliği oluşturuldu. Bunun için, bir çok çalışmada (11,19,20,36,37,54,55,60,72,74,76) selektif hepatotoksin olarak kullanılan karbon tetraklorür (CCl₄) kullanıldı. CCl₄ zeytin yağı (SIGMA) ile 3/4 (v/v) oranında karıştırılarak, haftada üç kez 0.15 cc/100 gr rat ağırlığı olmak üzere deri altı enjekte edildi. Beş haftalık süreyle CCl₄ verildikten sonra, hayvanlardan kan alındı. Bir miktar kan T₃, T₄, rT₃ ve enzim tayinleri için soğutmalı santrifüjde 3000 devirde 15 dak. santrifüj edilerek serum elde edildi. Glukagon tayini için antikoagülanlı kan (EDTA, 1.5 mg/ml) santrifüj edilerek plazma elde edildi. Serum ve plazma gerekli tetkikler yapıncaya kadar -20^o C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Grup II (n=10): İkinci grupta akut karaciğer yetmezliği oluşturmak için CCl₄ , %50 oranında (olive oil içinde) seyreltilerek 0.4 ml/ 100 gr ağırlık olmak üzere intraperitoneal olarak tek doz injeksiyon yapıldı (19,20,36,54,74). 24 saat sonra hayvanlardan kan alınarak gerekli tetkikler için, birinci grupta belirtilen işlemlerin aynısı yapıldı.

Grup III (n=10): Kontrol grubu olarak kullanılan bu gruptaki sıçanlara 5 hafta süreyle yalnızca zeytin yağı enjekte edildi. Deney sonunda birinci grupta yapılan işlemlerin aynısı yapıldı.

Her üç grupta da yer alan ratlar aynı laboratuvar ortamında tutuldular. Ratlar normalden farklı olarak ekstra bir ışık uygulamasına tabi tutulmadılar. Yem olarak ta her üç grupta aynı olmak üzere standart rat yemi verildi. Yine her üç gruptada aynı olmak üzere içebilecekleri kadar su verildi.

Biyokimyasal analizler: Tüm deney hayvanlarında, serum SGOT, SGPT, ALP, LD, GGT, direkt bilirubin ve total bilirubin miktarları, *Technicon RA-XT* modeli otoanalizör kullanılarak yapıldı.

Hormon (T₄, T₃, rT₃, glukagon) ölçümleri DPC (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, California) marka test kitleri kullanılarak Radioimmunassay (RIA) yöntemiyle yapıldı. Bu amaçla *LKB 1261 multigamma* gamma counter kullanılmıştır.

T₄, T₃ ve rT₃ için DPC'nin kaplanmış tüp (coated tubes) tekniği kullanıldı, buna karşın plazma glukagon tayini için standart olan çift antibody (Double antibody) metodu kullanıldı. Genel olarak RIA metodu ile hormon tayinleri başlıca 5 aşamada gerçekleşir:

- 1- Komponentlerin karıştırılması
- 2- İnkübasyon
- 3- Antikora bağlanmış antijenin, bağlanmamış fraksiyondan ayrılması
- 4- Bağlı ve serbest fraksiyondaki radyoaktivitenin ölçülmesi
- 5- Standart eğrinin çizilmesi ve ölçümlerin hesaplanması.

T₄, T₃ ve rT₃ tayininde, antikor kaplanmış tüpler standart ve örnekler için kullanıldı, polipropilen tüpler ise NSB (non spesifik bağlanma) tüpü olarak kullanıldı. NSB ve standartlar çift olarak çalışıldı. Plazma glukagon tayini için NSB, standart ve örnek tüpleri olarak polipropilen tüpler kullanıldı.

Deneysel çalışmalar F.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, biyokimyasal ölçümler ise F.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya ve RIA laboratuvarlarında yapıldı.

İstatistikî analizler: Gruplararası farkın önem kontrolünün saptanması için "Unpaired Student t Testi" kullanıldı. Korelasyon coefficienti ve linear regresyon analizleri standart tekniklerle yapıldı. Tüm istatistikî analizler bilgisayar istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

III- BULGULAR

Karbon tetraklörürün karaciğer üzerindeki etkisini incelemek için serum enzim ve bilirubin tayinleri yapıldı ve karaciğer histopatolojisi incelendi . Buna göre; tablo I'de görüldüğü gibi 5 hafta süreyle CCl₄ infüzyonu yapılan birinci gruptaki sıçanların serum enzim değerleri hem ikinci grubun (akut) hem de üçüncü grubun (kontrol) aynı değerlerinden oldukça yüksek bulundu. Bu sonuçlar ve karaciğer histopatolojisinin incelenmesi, ikinci grupta orta, birinci grupta ise ağır hepatik dejenerasyonun olduğunu göstermektedir.

Tablo I : Çalışmanın bitiminde ölçülen farklı deney gruplarının serum enzim ve bilirubin değerleri. (Aritmetik ortalama \pm SD)

	Kronik (n=10)	Akut (n=10)	Kontrol (n=10)
SGOT (U/L)	657.14 \pm 120.03 ^{b2}	286.75 \pm 38.80 ²	75.20 \pm 12.50
SGPT (U/L)	374.71 \pm 70.58 ^{c3}	129.50 \pm 12.85 ²	50.80 \pm 10.70
LDH (U/L)	2947.74 \pm 370.39 ^{a2}	2033.12 \pm 181.27 ²	569.70 \pm 80.30
ALP (U/L)	588.13 \pm 90.29 ^{b2}	332.47 \pm 40.29	276.42 \pm 31.5
GGT (U/L)	7.57 \pm 2.11 ^{a1}	5.62 \pm 0.99 ¹	4.02 \pm 0.87
T.Bilirubin (mg/L)	3.53 \pm 0.76 ^{a3}	2.26 \pm 0.06 ²	0.26 \pm 0.02
D.Bilirubin (mg/L)	2.77 \pm 0.6 ^{c2}	1.38 \pm 0.03 ¹	0.18 \pm 0.02

a= akut CCl₄ uygulanan grupla karşılaştırıldığında p< 0.05
b= " " " " " " p< 0.01
c= " " " " " " p< 0.001
1= kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p< 0.05
2= " " " " " " p< 0.01
3= " " " " " " p< 0.001

Tablo II: Akut ve kronik karaciğer yetmezlikli ve kontrol grubu sıçanların serum T4, T3, rT3 ve plasma glukagon değerleri

	Kronik (n=10)	Akut (n=10)	Kontrol (n=10)
Glukagon pg/ml	318.90 ± 105.94	179.79 ± 37.56	156.31 ± 21.34
T4 µg/dl	4.37 ± 0.8	4.39 ± 0.9	6.48 ± 1.56
T3 ng/dl	54.30 ± 11.13	70.10 ± 13.61	99.50 ± 20.11
rT3 ng/dl	20.55 ± 4.01	14.30 ± 2.60	11.91 ± 2.13
T3/T4 (ng/µg)	12.42 ± 2.3	14.14 ± 4.0	16.04 ± 3.9
rT3/T4 (ng/µg)	5.10 ± 0.9	3.37 ± 0.8	2.20 ± 0.9

Tablo III: Gruplararası farkın önem kontrolü

Parametreler	Kontrol-Akut	Kontrol-Kronik	Akut-Kronik
Glukagon t	1.181	4.586	9.33
P	> 0.05	< 0.0005	< 0.005
T3 t	3.262	5.199	2.929
P	< 0.005	< 0.0005	< 0.01
T4 t	4.09	4.98	0.62
P	< 0.005	< 0.0005	> 0.05
rT3 t	1.808	6.776	3.592
P	> 0.05	< 0.0005	< 0.005
T3/T4 t	0.15	1.892	1.848
P	> 0.05	< 0.05	< 0.05
rT3/T4 t	3.284	10.062	4.292
P	< 0.005	< 0.0005	< 0.005

Tüm deneklerin serum ve plazmalarında yapılan hormon tayinlerinde, kontrol grubunda ortalama plazma glukagon miktarı 156.31 ± 21.34 pg/ml olarak bulunurken, akut karaciğer yetmezliği oluşturulan grupta ise 179.79 ± 37.56 pg/ml olarak bulundu (tablo 2). Akut karaciğer yetmezliği oluşturulan ratlarda ortalama glukagon miktarı yükselmekle beraber, kontrol grubundan istatistiksel anlamda farklı bulunmadı ($t=1.181$, $p>0.05$), (tablo 3).

Kronik karaciğer yetmezliği oluşturulan ratlarda ortalama plazma glukagon miktarı 318.90 ± 105.94 pg/ml olarak bulundu. Bu grubun plazma glukagon değerleri hem akut gruba ($p<0.005$), hem de kontrol grubuna göre ($p<0.0005$) istatistiksel anlamda önemli oranda yüksek bulundu.

Tablo 2 incelendiğinde, tiroksin (T₄) değerleri kontrol grubunda ortalama 6.48 ± 1.56 µg/dl olarak görülecektir. Akut grupta ortalama serum T₄ miktarı ise 4.39 ± 0.9 µg/dl 'dir. Kronik hepatik nekroz oluşturulan birinci grubun serum T₄ miktarları da 4.37 ± 0.8 mg/dl olmak üzere diğer iki grubun değerlerinden düşüktür. Bu sonuçlara göre, kronik grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($t=4.98$, $p<0.0005$) Buna karşın Kronik gruptaki ortalama serum T₄ değeri ile akut gruptaki ortalama serum T₄ değeri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($t=0.62$, $p>0.05$).

Triiodotironin (T₃) değerleri, kontrol grubunda ortalama olarak 99.50 ± 20.11 ng/dl olarak gözlenirken, akut grupta bu miktar 70.10 ± 13.61 ng/dl olarak bulundu. Bu iki grup arasında, T₃ değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=3.262$, $p<0.005$). Kronik grupta ortalama serum T₃ miktarı ise 54.30 ± 11.13 ng/dl olmak üzere daha düşüktü. Kronik hepatik yetmezlikli grubun T₃ değerleri hem akut grubun, hem de kontrol grubun aynı değerlerinden istatistiksel anlamda çok düşük bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.0005$). Kronik CCl₄ grubunda plazma glukagon miktarı serum rT₃ miktarı ile pozitif yönde, serum T₃

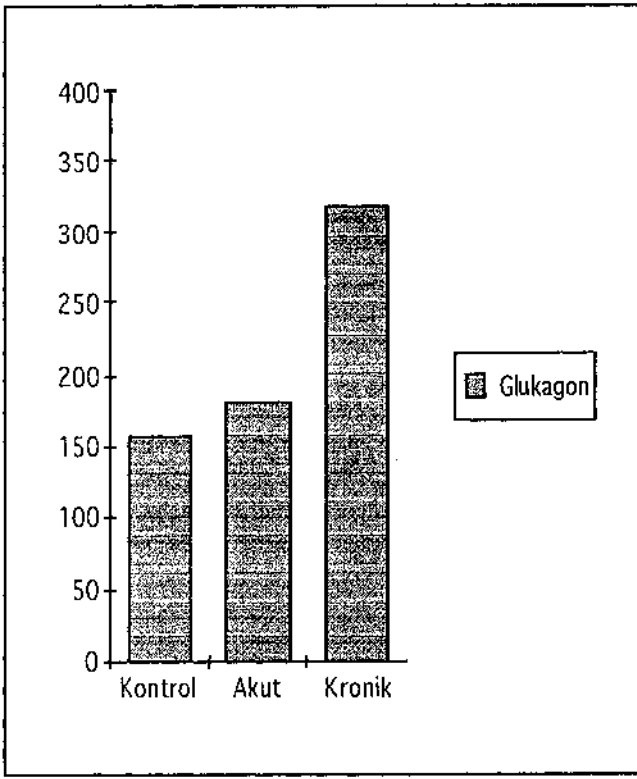
miktarı ile de negatif yönde önemli korelasyon gösterdi (sırasıyla $r=0.714$, $p<0.01$; $r=0.548$, $p<0.05$). Diğer gruplarda herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, reverse triiodotironin (rT_3) değerleri, kontrol grubunda ortalama olarak 11.91 ± 4.01 ng/dl bulunurken, akut grupta ise 14.30 ± 2.60 ng/dl olarak bulundu. Bu iki grup arasında rT_3 değerleri bakımından fark anlamlı bulunmadı ($t=1.808$, $p>0.05$). Kronik grupta ortalama serum rT_3 miktarı 20.55 ± 4.01 ng/dl olarak bulundu. Kronik hepatik yetmezlikli grubun rT_3 değerleri hem akut grubunkine göre ($p<0.01$), hem de kontrol grubunkine göre ($p<0.001$) oldukça yüksekti.

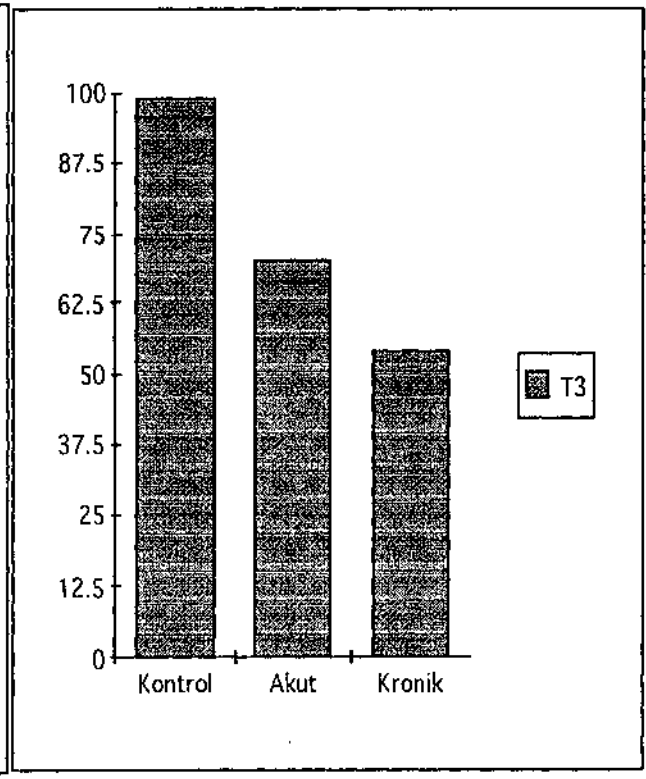
Ayrıca, tiroid hormon metabolizmasında önemli kriterlerden olan T_3/T_4 ve rT_3/T_4 oranlarına ait istatistiksel değerler şu şekilde gözlemlendi:

T_3/T_4 oranları kontrol grubunda ortalama olarak 16.04 ± 3.9 iken, akut grupta kontrol grubuna nazaran çok az bir düşüş arz ederek 14.14 ± 4.0 bulundu. T_3/T_4 oranı açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($t=0.15$, $p>0.05$). Kronik grupta T_3/T_4 oranı 12.42 ± 2.3 olarak bulundu ve kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiki olarak önemliydi ($t=1.992$, $p<0.05$). Aynı şekilde kronik grup ile akut grup arasındaki fark ta anlamlı bulundu ($t=1.848$, $p<0.05$).

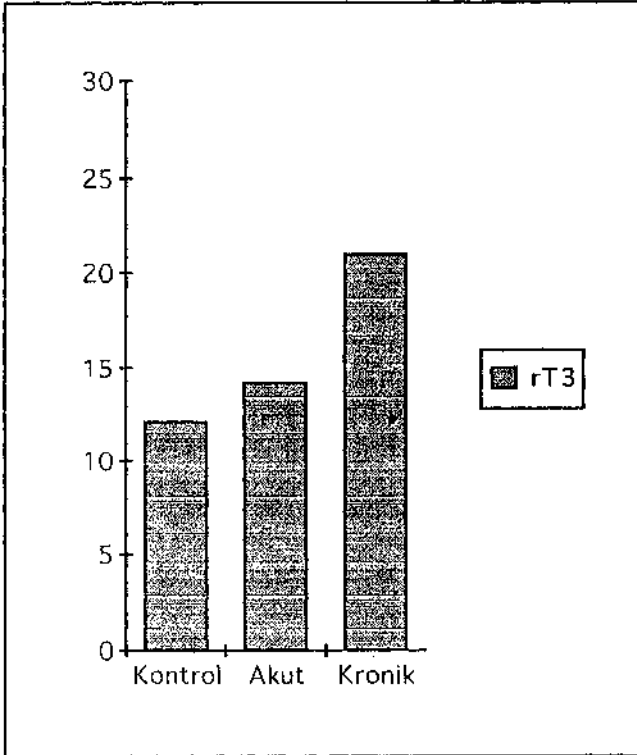
rT_3/T_4 oranları: Kontrol grubunda rT_3/T_4 oranı 2.20 ± 0.9 olarak bulunurken akut grupta bu oran 3.37 ± 0.8 olarak bulundu. rT_3/T_4 oranı açısından bu iki grup arasınada fark anlamlıydı ($t=3.284$, $p<0.005$). Kronik grupta rT_3/T_4 oranı 5.1 ± 0.9 olarak bulunurken, bu grup ile kontrol grubu arasında, rT_3/T_4 oranı açısından fark önemli bulundu ($t=10.062$, $p<0.0005$); akut grup ile kronik grup arasındaki fark da anlamlıydı ($t=4.292$, $p<0.005$).



Şekil III: Ortalama glukagon değerleri



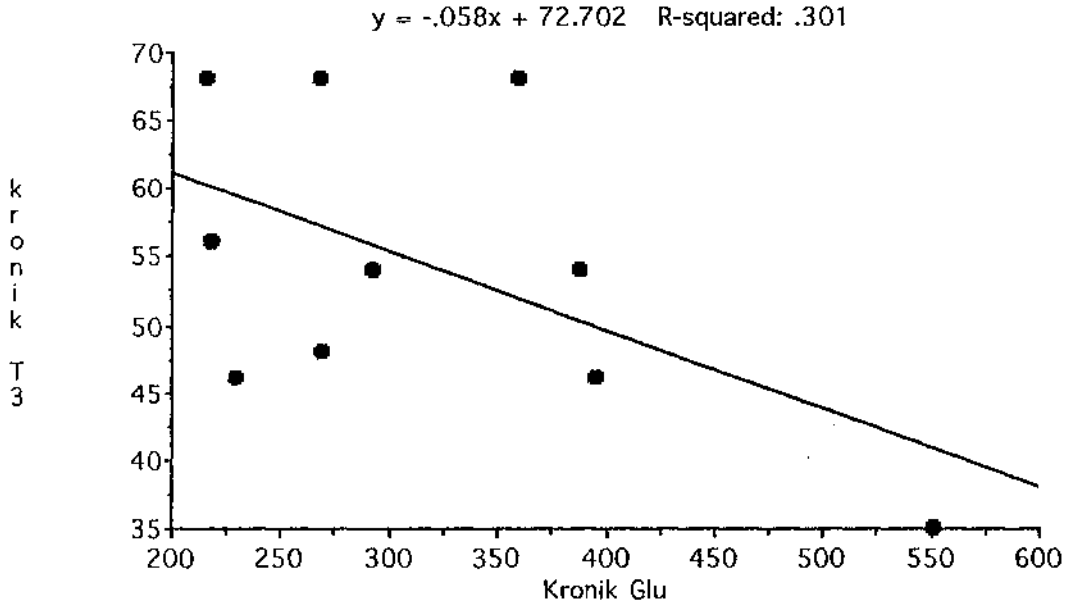
Şekil IV: Ortalama T3 değerleri



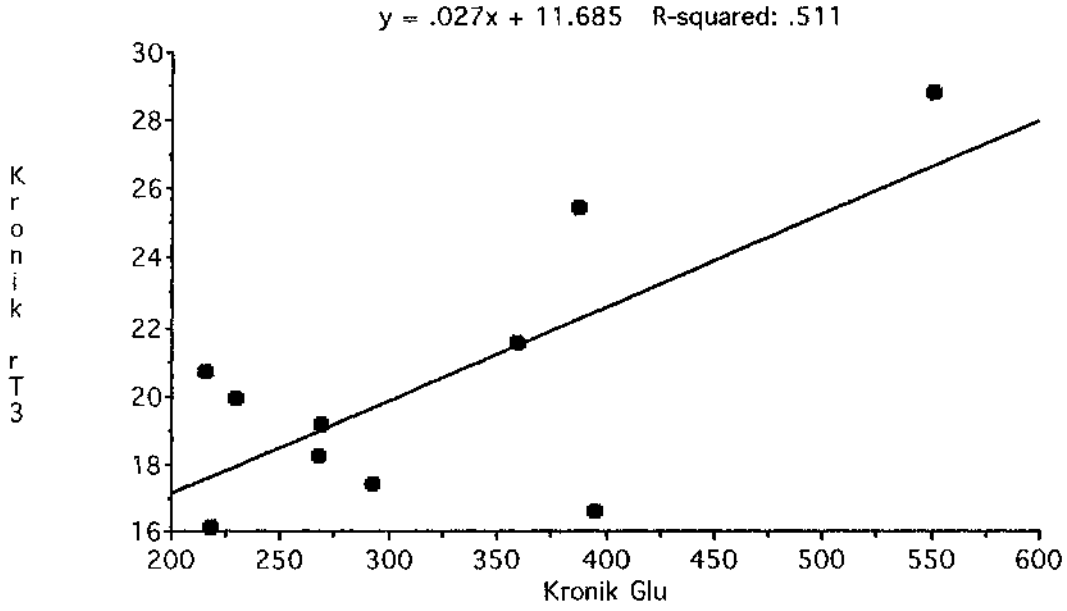
Şekil V: Ortalama rT3 değerleri



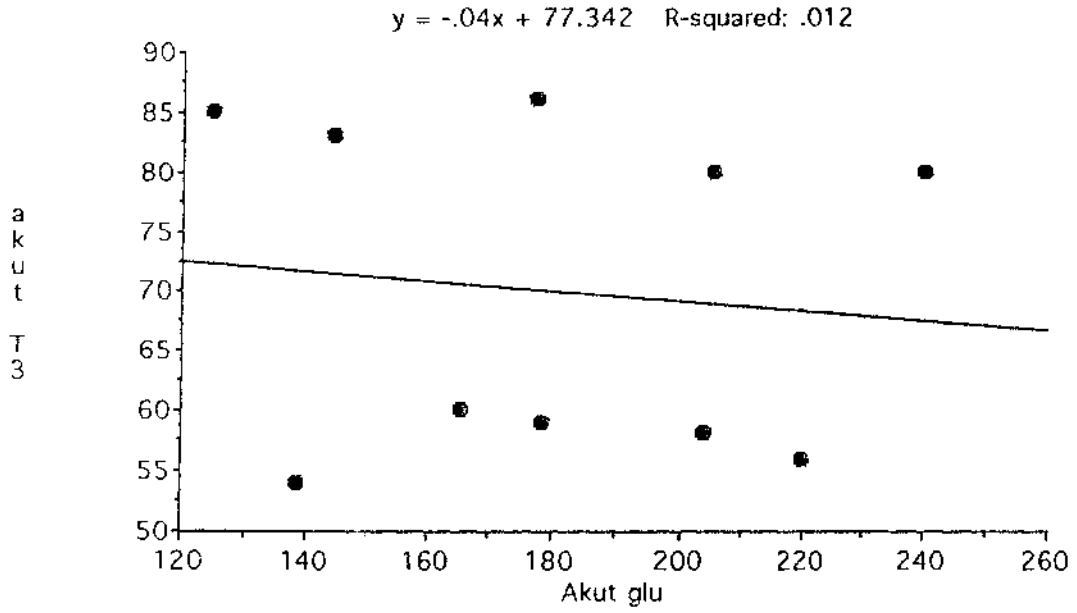
Şekil VI: Ortalama T4 değerleri



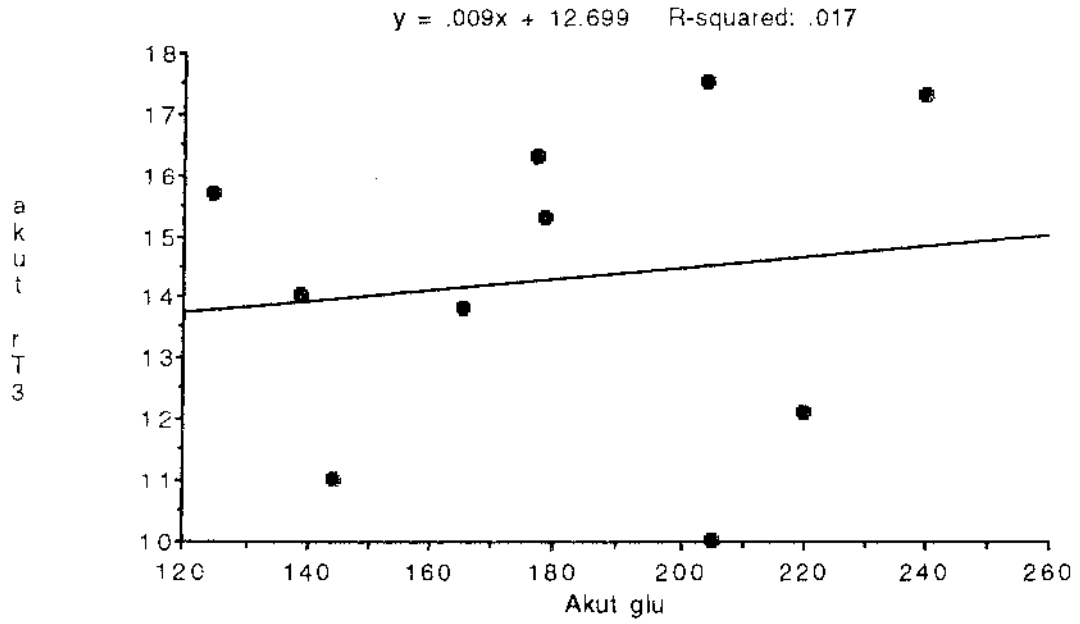
Şekil VII: Kronik CCl4 grubunda serum glukagon ve T3 değerlerinin regresyon analizi



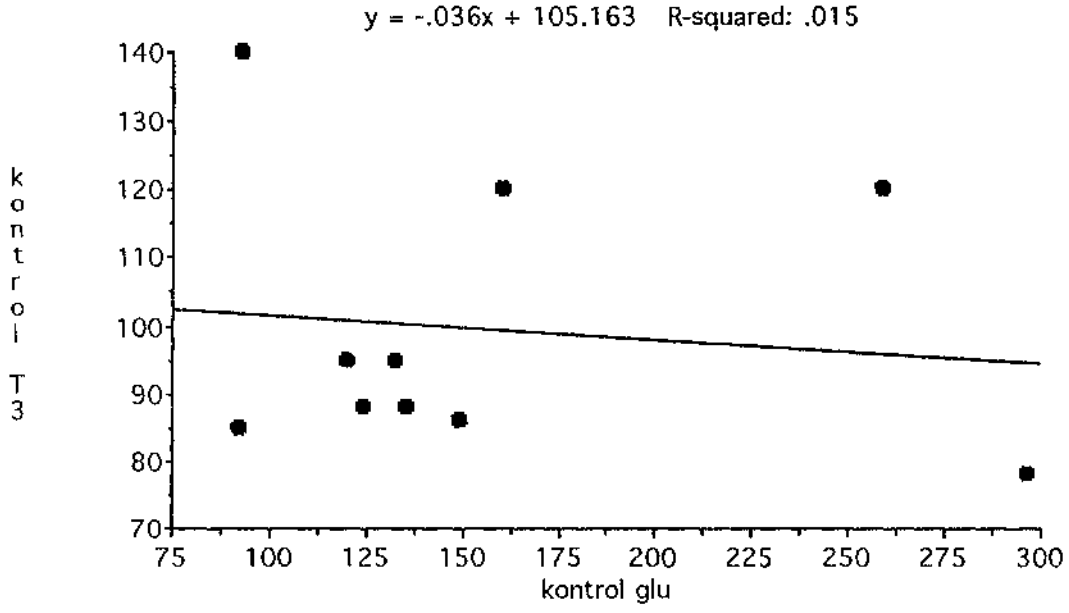
Şekil VIII: Kronik CCl4 grubunda serum glukagon ve rT3 değerlerinin regresyon analizi



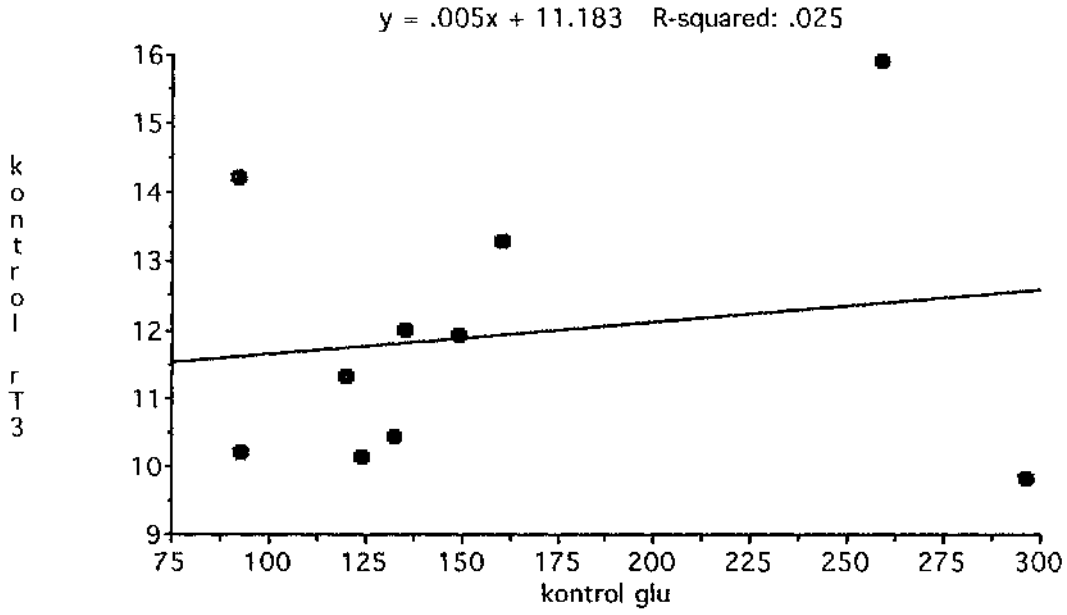
Şekil IX: Akut CCl₄ grubunda serum glukagon ve T₃ değerlerinin regresyon analizi



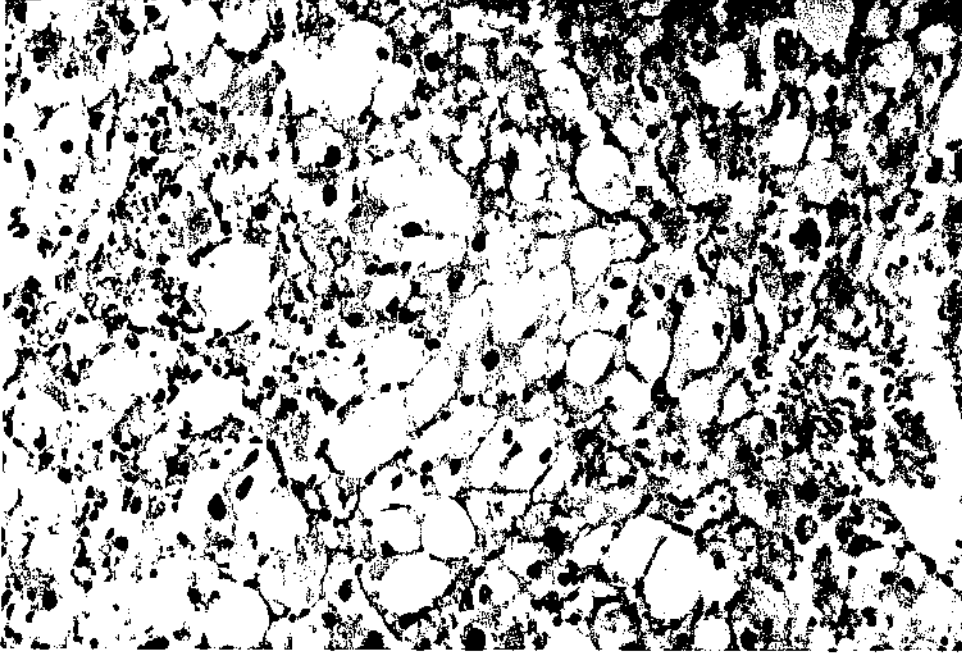
Şekil X : Akut CCl₄ grubunda serum glukagon ve rT₃ değerlerinin regresyon analizi



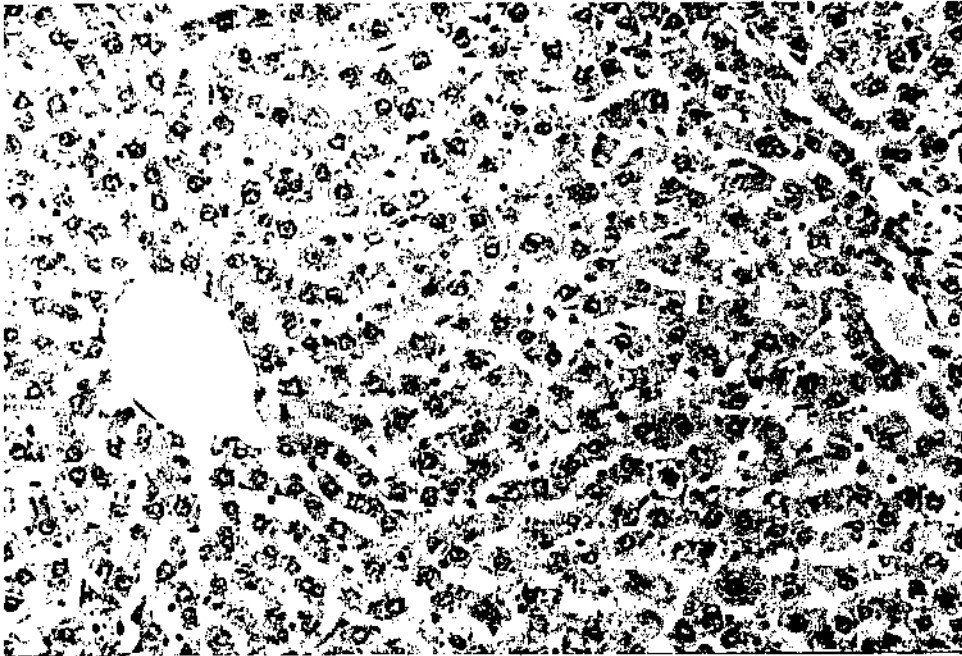
Şekil XI: Kontrol grubunda serum glukagon ve T3 değerlerinin regresyon analizi



Şekil XII: Kontrol grubunda serum glukagon ve rT3 değerlerinin regresyon analizi



Şekil XIII : Kronik karaciğer yetmezliği oluşturulan sıçanda karaciğer kesitinde yağlanma ve masif nekroz görünümü. H-E X200



Şekil XIV : Normal karaciğer kesitinin görünümü. H-E X200

IV-TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Karaciğerin bu rolü, gerek tiroid hormonlarının deiyodine edilmesiyle ve gerekse sülfatlar ya da glukuronidle bağlanarak safra ile atılmasında kendini gösterir. Karaciğer, ya içerdiği hepatik T₄-5',deiyodinaz enzimi sayesinde tiroksinin triiodotironine (T₃) dönüşümünü katalize eder, ya da T₄-5-deiyodinaz enzimi ile reverse triiodotironine (rT₃) dönüşümünü katalize eder. Bu dönüşüm belirli bir denge içerisinde seyrederek. Böylece, gerek serum T₃ ve gerekse serum rT₃ vücudun durumuna bağlı olarak belirli sınırlar içerisinde bulunurlar.

Ancak başta karaciğer yetmezliği olmak üzere patolojik ya da fizyolojik bazı durumlarda normalde serumda bulunması gereken T₃ miktarı azalmaktadır. Buna karşın serum rT₃ miktarı ise artış göstermektedir. Bu da bize, karaciğerdeki fonksiyon bozukluğu durumlarında, fonksiyonunu yitirmiş bir karaciğerin tiroksin ve onun metabolik ürünlerinin değişen metabolizmasından sorumlu, en önemli organlardan biri olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, deney hayvanlarında karbon tetraklorür uygulaması ile hem akut hem de kronik olarak karaciğer yetmezliği oluşturuldu. Buna bağlı olarak plazma glukagon ve serum tiroid hormonları incelendiğinde normale göre önemli farklılıklar gözlemlendi. Plazma glukagon değerleri ele alınıp, kontrol grubu ile kıyaslandığında, kronik grupta daha fazla olmak üzere hem akut hem de kronik grupta belirgin bir artış gözlemlendi. Karaciğer yetmezliğinde glukagonun patogenezi hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Keller ve arkadaşları (61), karaciğer sirozunda dolaşımdaki glukagona karşı hepatik duyarlılığın değiştiğini ve bunun glukoz ile glukagon arasındaki feedback mekanizmanın kaybına bağlı olduğunu ileri sürmektedirler.

Ancak Shervin ve arkadaşları (67), bunun karaciğerde tükenen glikojen depolarına bağlı olabileceğini düşünmektedirler. Bazı araştırmacılar (9), hepatik yetmezlikte, glukagon miktarındaki değişikliğin, karaciğer ile pankreas arasında mevcut olan feedbacak mekanizmadan sorumlu glukagon sekresyonunu inhibe edici faktöre bağlamaktadırlar. Zira bu faktörün sekresyonu karaciğer sirozunda tükenen glikojen depolarına bağlı olarak baskılanmaktadır. Nedeni her ne olursa olsun, karaciğer yetmezliği vakalarında serum glukagon miktarı artmakta ve bazı araştırmacılar (43,44,45,46,47) tarafından tiroid hormonlarının periferik metabolizmalarından sorumlu etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte bazı araştırmacılar (52), CCl₄ ve fenobarbiton ile ratlarda karaciğer yetmezliği oluşturarak plazma glukagon seviyesini ölçmüşlerdir. Bu araştırmacılar gerek CCl₄ ve gerekse fenobarbiton ile oluşturulan karaciğer yetmezliğinde plazma glukagon miktarının değişmediğini savunmaktadırlar. Ancak bu araştırmacıların yaptıkları çalışma gerek denek sayısının az olması ve gerekse CCl₄'ün intra gastrik uygulanması ile bu konuda bizim yaptığımız ve bundan önceki bir çok çalışmadan farklılık arz etmektedir. Yine bu araştırmacılar, sadece plazma insülin ve glukagon seviyelerini ölçmüşlerdir.

Buna karşın, Nakamura ve arkadaşları (56), gerek CCl₄ uygulaması, gerek doza ve gerekse subkutan enjeksiyonları bakımından bizim uyguladığımız metod ile yaklaşık olarak aynı olmakla birlikte elde ettikleri sonuçlar da bizim elde ettiğimiz bulgularla yakınlık göstermektedir. Bu araştırmacılar, glukagonun CCl₄ ile oluşturulan karaciğer yetmezliğinde oldukça önemli derecede arttığını ileri sürmektedirler.

Karaciğer yetmezliğinde plazma glukagon seviyesinin yükselmesiyle birlikte, tiroid hormonlarının periferik metabolizmalarında da bazı değişiklikler gözlenmektedir. Kadi ve arkadaşları (43), karaciğer sirozuna yakalanmış bir grup hastada hem plazma glukagon hem de serum tiroid hormonlarını

araştırmışlardır. Bu araştırmacılar, sirozlu hastalarda plazma glukagon miktarının arttığını ve tiroid hormon metabolizmasının normalden farklı olarak değişiklik arzettiğini ve bu değişiklik sonucunda serum rT₃ miktarının arttığını ve serum T₃ miktarının ise düştüğünü ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada deneysel olarak hepatik yetmezlik oluşturarak, Kabadi ve arkadaşlarının elde ettiği bulgulara paralel sonuçlar elde edildi (43).

Karaciğer yetmezliğinde, normal fonksiyonunu yitirmiş karaciğer hücrelerinin tahribat derecesi de gerek plazma glukagon miktarı ve gerekse tiroid hormonlarının değişen periferik metabolizmalarına olan etkisi bakımından oldukça önemlidir. Kabadi ve arkadaşları (47), karaciğer hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ne kadar fazla olursa, tiroid hormon metabolizmasının da normalden o kadar fazla bir sapma gösterdiğini ileri sürmektedirler. Bu araştırmacılara göre, karaciğer fonksiyon bozukluğunun en fazla olduğu durumlarda, serum rT₃'ün de buna paralel olarak aşırı derecede arttığı ve serum T₃'ün ise azaldığı görüşü oldukça kuvvetlidir. Yine bu araştırmacılar (47), karaciğer hücreleri değişime uğramış, ancak karaciğer fonksiyon testleri normal olan şahıslarda serum rT₃ ve serum T₃'ün fazla bir değişiklik göstermediğini ileri sürmektedirler.

Yaptığımız çalışmada, akut karaciğer yetmezlikli ratlarda tiroid hormonlarında değişiklik görülmekte, ancak bu değişiklikler kronik grupta çok daha bariz olarak ortaya çıkmaktadır. Tablo 2' de görüldüğü gibi, plazma glukagon değerlerinin yükselmesine paralel olarak serum rT₃'te de yükselme olurken, serum T₃'te ise aynı paralellikte bir düşüş gözlenmektedir. Bu da bize kronik karaciğer yetmezliğinde, karaciğerde daha fazla tahribatın olduğunu göstermekle beraber, hepatik dejenerasyonun şiddetine bağlı olarak tiroid hormon metabolizmasında bozulmalar olduğunu ve bu bozulmanın da glukagon ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Nomura ve arkadaşları (57), karaciğer sirozunda serum T₄, T₃ ve T₄'ün T₃'e dönüşüm oranını inceledikleri bir çalışmada, serum T₃ miktarının normale oranla oldukça önemli derecede bir düşüş gösterdiğini ileri sürmektedirler. Bu araştırmacılar, serum T₃'teki azalmayı, T₄'ün T₃'e dönüşümündeki azalmaya bağlamaktadır. Ancak bu dönüşümden sorumlu etkenin ne olduğu konusunda herhangi bir görüş ileri sürülmemiştir. Karaciğer yetmezliğinde serum T₃ miktarında önemli derecede bir düşüşün görüldüğü, gerek yaptığımız çalışma ile ve gerekse bizden önce bu konuda araştırma yapan bir çok araştırmacı (5,13,42,43,47,57) tarafından ispatlanmış bulunmaktadır.

Inder ve arkadaşları (13) tarafından da karaciğer sirozunda görülen düşük serum T₃ miktarının T₄'ün bu hormona dönüşümündeki azlığa bağlanmaktadır. Ancak Nomura ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada olduğu gibi bu araştırmacılar da sadece serum T₄ ve T₃ değerlerini incelemişlerdir..

Bunlara ilaveten, karaciğer yetmezliğinde serum T₄ miktarında görülen azalma tiroid hormonu bağlayan globulinin yetersizliğine bağlanmaktadır (47). Çünkü karaciğer yetmezliğinde globulin sentezi önemli derecede azalmış olur. Bu çalışmamızda serum T₄ miktarında, plazma glukagon miktarına zıt olarak bir düşüş görülmekte ise de, bulunan ters ilişki istatistiksel anlamda değildi ($p > 0.05$). Bu sonuç başka yazarlarca da belirtilmiştir (44,45,46). Bu araştırmacılar sağlıklı ötiroid kişilerde deneysel hiperglukagonemi oluşturdukları halde serum T₄ miktarının değişmediğini bildirmektedirler. Bulgularımızda T₄ ile glukagon değerleri arasında istatistiksel açıdan ilişki bulunmamasına karşın, kronik hepatik yetmezlikli sıçanlarda kontrollere oranla, tiroksin miktarında önemli oranda ($p < 0.0005$) azalma gözledik. Yine rT₃/ T₄ oranında da önemli bir düşüş bulduk ($p < 0.005$). Bu bulgularımıza göre kronik hepatik yetmezlikte serum tiroksin miktarında önemli azalmalar, buna karşın rT₃ miktarında da artış gözlenmektedir. Bu sonuç tiroid bezinde tiroksin yapımının değişmediğini, buna karşın T₄'ün periferde (özellikle

karaciğerde) rT₃'e dönüşüm oranında artış olduğunu göstermektedir. Bu fikir bir çok araştırmacı tarafından da ileri sürülmektedir (5,42,43,47,57).

CCl₄ uyguladığımız kronik hepatik yetmezlikli sıçanlarda serum glukagon ile rT₃ değerleri arasında doğru orantılı ve glukagonla T₃ arasında da ters orantılı bir ilişki bulduk. Buna göre hepatik yetmezlikte artan glukagonun, tiroid hormonlarının periferik metabolizmasına etkisinin olması muhtemeldir. Glukagonun bu etkisi, muhtemelen tiroksinden triiodotironin oluşumunu sağlayan 5'-deiodinaz enzimi üzerinde gerçekleşmektedir. Bazı yazarlar (5,13,42,43,47,57) bunun paralelinde görüş bildirmektedir.

Kabadi ve arkadaşları, gerek karaciğer sirozlu hastalarda (43,47), ve gerekse sağlıklı ötiroid kişilerde deneysel olarak glukagon uygulaması (44,45,46) ile oluşturdukları hiperglukagonemi ile birlikte serum T₃ miktarında azalma ve rT₃ miktarında da artış olmasını glukagonun tiroid hormonlarının periferik metabolizması üzerindeki etkisine bağlamaktadırlar. Glukagonun tiroid bezi üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir.

Gavin ve arkadaşları (29), glukagon ile T₄-5'-deiyodinaz (T₄'ün T₃'e dönüşümünü katalize eden enzim) enzimi ve dolayısıyla T₃ arasında zıt bir korelasyonun varlığından bahsetmektedirler. Glukagon ile bu enzim arasındaki zıt korelasyon, glukagonun bu enzim üzerindeki inhibitör etkisine bağlanmaktadır. Diğer taraftan bu inhibitör etkinin insülin ile baskılanabileceğini, ratlara glukoz infüze ederek sekonder olarak oluşturdukları hiperinsülinemi ile saptamışlardır. Sonuç olarak, bu araştırmacılara göre (29), glukagon ile T₃ arasında zıt bir korelasyonun mevcut olduğu, ancak bunun extra manipulasyonlarla önlenebileceği görüşü ağır basmaktadır.

Ancak burada dikkat edilecek bir husus ta şudur; Gavin ve arkadaşları her ne kadar glukagon ile T₃ arasında bir ilişkinin varlığından söz etmekte ise de, rT₃

değerlerini ele almadıklarından, glukagon ile rT₃ arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını tesbit edememişlerdir.

Bütün bunlara rağmen glukagon ile T₃ hormonu arasındaki ilişkiyi araştıran bazı araştırmacılar (64), glukagona bağlı olarak serum T₃'te bir azalmanın olduğunu ve bunun, glukagonun karaciğer hücrelerinde bulunan nükleer T₃ reseptörlerini azaltmakla gerçekleştiğini ileri sürmektedirler.

Bununla birlikte, glukagonun tiroid hormonları üzerindeki etkisinin, tiroid hormonlarının biyoaktivitesindeki azalmayla kendini gösterdiğini ileri süren araştırmacılar da (53) mevcuttur. Bu konuda gerek bizim yaptığımız ve gerekse bundan önceki çalışmaların (43-47) sonucuna bakıldığında hem deneysel hem de karaciğer yetmezliğine bağlı olarak plazma glukagon miktarında artış görülmekte ve bu tiroid hormonlarının periferik metabolizmalarında bazı değişikliklere yol açmaktadır. Artan rT₃ hormonu biyolojik olarak inaktiftir. Bunun yanında T₃ ise tiroid hormonları arasında en aktif hormon olarak bilinmektedir (57). Buna göre hiperglukagonemi, tiroid hormonlarının biyolojik aktivitelerine inhibitör etki göstermektedir.

Sato ve arkadaşları (51) glukagonun tiroid hormonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını savunmaktadırlar. Bu araştırmacılar rat hepatositlerinin primer kültüründe, tiroid hormonlarının metabolizmaları üzerinde glukagonun etkisini araştırmış, glukagonun tiroid hormonlarının metabolizması üzerinde etkili olmadığını, ancak insülinin tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkisini inhibe ettiğini bulmuşlardır..

Langer ve arkadaşları (15), deneysel olarak glukagon enjekte ettikleri ratların safralarında tiroid hormonlarını inceleme olanağı buldukları çalışmalarında T₃ ve T₄ miktarının kontrol grubuna kıyasla oldukça azaldığını ve rT₃ miktarının ise oldukça yükseldiğini saptamışlardır. Ancak bu araştırmacılar, plazma T₄ miktarı ile safradaki T₄ miktarının aynı olduğunu, ancak safradaki diğer iyodotironinlerin ise

plazmadakinin yaklaşık olarak sekiz misli olduğunu ileri sürmektedirler. Bu sonuç glukagonun tiroksinden T₃ oluşumunu azalttığını göstermektedir. Bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Bu çalışmanın sonucuna bakıldığında, kronik karaciğer yetmezliği vakalarında daha fazla olmak üzere karaciğer yetmezliğinde plazma glukagon ile serum T₃ ve T₃/T₄ oranı arasında negatif bir korelasyon gözlenirken, rT₃ ve rT₃/T₄ oranı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmektedir. Gerek T₃/T₄ ve gerekse rT₃/T₄ oranları tiroksinin T₃ ve rT₃'e metabolize olmasının güvenilir belirtileridirler.

Serum T₃'te azalmaya ve serum rT₃'te ise yükselmeye neden olan bir çok katabolik vaka izole edilmiştir (9,40,59). Bu vakalarda aynı zamanda glukagon artışı da gözlenmektedir (42). Bu, glukagonun tiroid hormonlarının metabolizmaları üzerinde bir etkiye sahip olduğu hakkındaki görüşümüzü destekler mahiyettedir.

Her ne kadar bazı araştırmacılar (13,57), karaciğer yetmezliğinde serum T₃'te görülen azalmayı karaciğer hücrelerinin T₄'ü T₃'e dönüştürmedeki aksaklığa bağlamakta iseler de, karaciğerin normal olduğu bir çok vakada da aynı durum gözlenmektedir. Bu gibi vakalar arasında açlık (9,24,71), diyabet (3,27), karbonhidrat yetmezliği (28,29,30), akut ya da kronik hastalıklar (12), egzersiz (59) v.b. gibi durumlar sayılabilir.

Sonuç olarak; gerek kronik karaciğer yetmezliğinde ve gerekse akut karaciğer yetmezliğinde bir hiperglukagonemi tablosu görülmektedir. Görülen bu hiperglukagonemi tablosu kronik karaciğer yetmezliğinde daha açıktır. Oluşan bu hiperglukagonemi tiroid hormonlarının metabolizmalarında değişikliğe yol açmaktadır. Glukagon serum T₄ ve serum T₃ miktarında azalma, serum rT₃ miktarında da artma sağlayarak tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkilemektedir. Çünkü bulgularımızda glukagon ile rT₃ pozitif korelasyon gösterirken, rT₃/T₄ de ise artış gözlemlendi. rT₃ hormonu biyolojik açıdan inaktif bir

hormon olduğu için, glukagonun tiroid hormonları üzerindeki etkisi aynı zamanda bir inaktivasyon olarak ta kabul edilebilir. Böylece, sirozlu hastalarda sık olarak görülen, tiroksinin ekstratiroidal olarak 5'-deiodinasyonunun bozulması şeklinde bilinen "düşük T₃ sendromu" nun nedeni veya nedenlerinden biri, bu hastalarda oluşan hiperglukagonemidir. Hiperglukagonemi muhtemelen tiroksinin 5'-deiodinasyonunu bozarak bu etkisini göstermektedir.

VI-ÖZET

Çalışmada, karaciğer yetmezliği durumlarında yükselen plazma glukagon miktarının tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkisini incelemek için akut ve kronik olarak karaciğer yetmezliği oluşturuldu. Bunun için akut grupta %50 oranında mineral yağ ile karıştırılmış CCl_4 , 0.4 ml/100 gr doku ağırlığı hesabıyla I.P olarak tek doz uygulandı. Kronik grupta ise 3/4 oranında seyreltilmiş CCl_4 sırt derisi altına 0.15 ml/100gr doku ağırlığı olmak üzere enjeksiyon yapıldı. 5 haftalık süre sonunda tüm deneklerin serumları elde edilerek hormon analizleri yapıldı, sonuçlar aşağıdaki şekilde bulundu:

Kronik grupta glukagon miktarı 318.90 ± 105.94 pg/ml olmak üzere hem kontrol grubunun (156.31 ± 21.34 pg/ml) hem de akut grubun (179.79 ± 37.56 pg/ml) değerlerinden yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.01$). Akut grubun değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında da anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$)

T₄ değerleri açısından kontrol grubu (6.48 ± 1.56 mg/dl) ile akut grup (4.39 ± 0.9 mg/dl) arasındaki farklılık anlamlı ($p < 0.01$), kontrol grubu ile kronik grup (4.37 ± 0.8 mg/dl) arasındaki fark anlamlı ($p < 0.001$), ancak, akut ile kronik grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

T₃ değerleri açısından kontrol (99.50 ± 20.11 ng/dl) ile akut grup (70.10 ± 13.61 ng/dl) arasında ($p < 0.01$), kronik (54.30 ± 11.13 ng/dl) ile kontrol grubu ($p < 0.001$), ve kronik ile akut grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.01$)

rT₃ değerleri açısından kontrol grubu ile akut grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmazken ($p > 0.05$), kontrol ile kronik grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca kronik grup ile akut grup arasındaki farklılık ta anlamlıydı ($p < 0.005$).

Elde ettiğimiz sonuçlar, bize karaciğer yetmezliğinde oluşan hiperglukagoneminin tiroid hormonlarının değişen metabolizmasından sorumlu olduğunu kanısını vermektedir. Tiroid hormon metabolizmasında görülen bu değişiklikler; tiroid hormonları arasında en etkili hormon olarak bilinen T₃'ün serumdaki miktarının oldukça düşük bir düzeye inmesi ve biyolojik aktiviteden yoksun olarak kabul edilen rT₃'ün ise arttığı şeklindedir.

VII- SUMMARY

The present study was performed to elucidate the relationship between hyperglucagonemia and thyroid hormone metabolism in rats with acute and chronic liver failure. To induce chronic liver failure, CCl₄ (3:4 v:v in olive oil) in a dose of 0.12 ml/ 100 g body weight was given subcutaneously twice a wk for 5 weeks, acute liver failure was induced by single dose (0.4ml) of CCl₄ (1:1, v:v in olive oil) intraperitoneally.

The difference in terms of the plasma glucagon levels between the rats with acute liver failure (179.79 ± 37.36 pg/ml) and the control group (156.31 ± 21.34 pg/ml) was proved to be of no significance ($p > 0.05$). On the other hand the difference between that of the rats with chronic liver failure (318.90 ± 105.94 pg/ml) and the control group, and the rats with acute liver failure were found to be of great value ($p < 0.001$, $p < 0.01$ respectively). The serum T₃ levels between these three groups were differed significantly, the rats with acute liver failure (70.10 ± 13.61 ng/dl) and control (99.50 ± 20.11 ng/dl) ($p < 0.005$), the rats with chronic liver failure (54.30 ± 11.13 ng/dl) and control ($p < 0.001$) the rats with acute liver failure and the rats with chronic liver failure ($p < 0.01$). While analysing the serum rT₃ levels between rats with acute liver failure (14.30 ± 2.60 ng/dl) and control group (11.91 ± 2.93 ng/dl) the difference was not prominent ($p > 0.05$), whereas the difference between the rats with chronic liver failure (20.55 ± 4.01 ng/dl) and the control group and rats with acute liver failure were found to be of great importance ($p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively).

Lowest levels of T₃ with extremely high rT₃ and glucagon were found in rats with extremely advanced liver disfunction. In addition, significant corelation was observed between plasma glucagon and serum rT₃ ($r=0.714, p<0.01$). Therefore, this study indicates that, in experimental liver failure, plasma glucagon concentration may play a major contributing role in induction of altered serum thyroid hormone concentration by influencing thyroid hormone metabolism.

V- KAYNAKLAR

- 1- Arris, I., Poper, H., Schachter, D. and Shafritz, D.A. (1982) The liver: Biol. and Pathobiol. Raven press, New York
- 2- Azizi, F. (1978) :Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism*. 27: 935-942
- 3- Balsam, A., Ingbar, S.H. and Sexton, F. (1978) The influence of fasting, diabetes and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver. *J. Clin. Invest.* 62:415-422
- 4- Bermudez, F., Surks, M.I. and Oppenheimer, J.H. (1975). High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 27-32
- 5- Bernardi, M., Rossana De Palma., Trevisani, F., Pesa, O., Maria Rosa Tame. et al. (1989). "Low T₃ syndrome" in cirrhosis: Effect of Beta-blockade. *Am. J. Gastroenterology*. 84:727-31
- 6- Bianchi, R., Mariani, G., Molea, N., Vitek, F., Cassuola, F., Carpi, A., Mazzuca, N. and Toni, M.G. (1983). Peripheral metabolism of thyroid hormones in man. I. Direct measurement of the conversion rate of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) and determination of the peripheral and thyroidal production of T₃ *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:1152-1163
- 7- Burger, A., Berger, M., Wimpheimer, K., et al. (1980). Interrelationship between energy metabolism and thyroid hormone metabolism during starvation in the rat. *Acta. Endocrinol.* 93:322-331
- 8- Burman, K.D., Dimond, R.C., Harvey, G.S., et al. (1979). Glucose modulation of alterations in serum iodothyronine concentrations induced by fasting. *Metabolism*, 28: 291-99
- 9- Burman, K.D., Smallridge, R.C., Jones, L., Ramos, E.A., O'brian, J.T., Wright, F.D. and Wartofsky, L. (1980). Glucagon kinetics in fasting : Physiological elevations in serum 3,5,3'-triiodothyronine increase the metabolic clearance rate of glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:1158-1165

- 10- Cavallieri, R.R., Castle, J.N. and McMahon, F.A. (1984). Effect of dexamethasone on kinetics and distribution of triiodothyronine in the rat. *Endocrinology*. 114: 215-221
- 11- Cavalieri, R.R. and Rapoport, B. (1977). Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Ann. Rev. Med.* 28: 57-65
- 12- Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M. and Solomon, D.H. (1975) Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃) and 3,3',5-triiodothyronine (T₃) in systemic illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:1043-1049
- 13- Chopra, I.J., Solomon, D.H., Chopra, U., Yound, R.T. and Chua Teco, G.N. (1974). Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39:501-511
- 14- Davidson, M.B. and Chopra, I.J. (1979). Effect of carbohydrate and noncarbohydrate surces of calories on plasma 3,5,3'- triiodothyronine concentrations in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 577-581
- 15- Dilman, W.H., Bonner, R.A. and Oppenheimer, J.H. (1978). Glucagon administration decreases hepatic nuclear triiodothyronine binding capacity. *Endocrinology* . 102: 1633-1636
- 16- Distafano- J.J., Jang, M. and Kaplan, M.M. (1985). Optimized kinetics of reverse-triiodothyronine distribution and metabolism in the rat: Dominance of large, slowly exchanging tissue pools for Iodothyronines. *Endocrinology*. 116: 446-456
- 17- Eisenstein, A.B., Strack, I., and Steiner, A. (1974). Glucagon stimulation of hepatic gluconeogenesis in rats fed a high protein carbohydrate-free diet. *Metabolism*. 23:15
- 18- Fabbri, A., Marchesini, G., Bianchi, G., Bugianesi, E., Bortoluzzi, L., Zoli, M. and Pisi, E. (1993). Unresponsiveness of hepatic nitrojen metabolism to glucagon infusion in patients with cirrhosis: Dependence liver cell failure. *Hepatology*. 18: 28-35

19- Fujiwara, K., Ogata, I., Ohta, Y., Hirata, K., Oka, Y., Yamada, S. et al. (1988). Intravascular coagulation in acute liver failure in rats and its treatment with antithrombin. *Gut*, 29:1103-1108

20- Fujiwara, K., Oka, Y., Ogata, I., Ohta, Y., Sato, Y., Masaki, N. et al. (1988). Exchange blood transfusion for acute hepatic failure: Its limited availability depending on the type of injury in rats. *Artif. Organs*. 12: 227-233

21- Galton, V.A. and Nisula, B.C. (1972). The enterohepatic circulation of thyroxine. *J. Endocrinol.* 54: 187

22- Ganong, W.F. (1985). Review of medical physiology. 12th. edition. Lange Medical Publication, Los Altos, California

23- Gavin, L.A., Castle, J., McMahon, F., Martin, P., Hammond, M. and Cavallieri, R.R. (1977). Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5'-triiodothyronine (reverse-T₃) and to 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 733-742

24- Gavin, L.A., Cavallieri, R.R. and Moeller, M. (1987). Glucose and insulin reverse the effects of fasting on 3,5,3'-triiodothyronine neogenesis in primary cultures of rat hepatocytes. *Endocrinology*. 121: 858-864

25- Gavin, L.A., McMahon, F., Moeller, M. (1981). Carbohydrate in contrast to protein feeding increases the hepatic content of active thyroxine-5'-deiodinase in the rat. *Endocrinology*. 109:530-536

26- Gavin, L.A., McMahon, F.A. and Moeller, M. (1988) Carbohydrate in contrast to protein feeding increases the hepatic content of active thyroxine-5'-deiodinase in the rat. *Endocrinol.* 109:530-536

27- Gavin, L.A., McMahon, F.A. and Moeller, M. (1981). The mechanism of impaired T₃ production from T₄ in diabetes. *Diabetes*. 30:694-699

28- Gavin, L.A. and Moeller, M. (1983). The mechanism of recovery of hepatic T₄-5'-deiodinase during glucose-refeeding: Role of glucagon and insulin. *Metabolism*. 32:543-551

29- Gavin, L.A. and Moeller, M. (1983). Glucagon does not modulate the alterations in T₃ metabolism consequent to dietary manipulation and diabetes. *Diabetes*. 32:798-803

30- Gerich, J.E., Langlois, M., Noacco, C., Lorenzi, M., Karam, J.H. and Forsham, P.H. (1976). Comparison of the suppressive effects of elevated plasma glucose and free fatty acid levels on glucagon secretion in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 58:320-325

31- Gross, J., Pitt-Rivers, R. (1952). Physiological activity of 3:5:3'-triiodothyronine. *Lancet*. 1:593

32- Guyton, A.C. (1991). *Textbook of Medical Physiology*. Eighth Edition. W.B. Saunders Company Toronto

33- Harris, A., Fang, S.W., Vagenakis, A.G., et al. (1978). Effect of starvation, nutrient replacement and hypothyroidism on in vitro hepatic T₄ to T₃ conversion in the rat. *Metabolism*. 27: 1680-1690,

34- Harris, A.R., Fang, S.C., Vagenakis, A.G. and Braverman, L.E. (1980) Effect of starvation, nutrient replacement and hypothyroidism on in vitro hepatic T₄ to T₃ conversion in the rat. *Metabolism*. 27:1680-1690

35- Hepner GS. and Chopra IJ. (1979). Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch. Intern. Med.* 139: 1117-20

36- Hirata, K., Ogata, I., Ohta, Y. and Fujiwara, K. (1989). Hepatic sinusoidal cell destruction in the development of intravascular coagulation in acute liver failure of rats. *J. Pathology*. 158:157-165

37- Ishida, S., Sakiya, Y., Ichikawa, T., Taira, Z. and Avazu, S. (1990). Prediction of glycyrrhizin disposition in rat and man with liver failure by a physiologically based pharmacokinetic model. *J. Pharmacobio-Dyn.* 13:142-157

38- Jennings, A.S., Ferguson, D.C. and Utiger, R.D. (1979). Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat. *J. Clin. Invest.* 64:1614-19

39-Jurney, T.H., Smallridge, R.C., Routledge, P.A., Stand, D.G. and Wartofsky, L. (1983). Propranolol decreases serum thyroxine as well as triiodothyronine in rats: a protein-binding effect. *Endocrinol.* 112: 727-732

40-Kabadi, U.M. and Eisenstein, A.B. (1980). Glucose intolerance in hyperthyroidism: Role of glucagon. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 50:392

41-Kabadi, U.M., Eisenstein, A.B., Grosberg, S. (1980). Hyperglucagonemia and hyperinsulinemia in hepatic cirrhosis. *Clin. Res.* 28: 279A

42-Kabadi, U.M., Eisenstein, A.B. and Tucci, J., (1984). Hyperglucagonemia in hepatic cirrhosis: Its relation to hepatocellular dysfunction and normalization on recovery. *Am. J. Gastroenterol.* 79:143-149

43- Kabadi, U.M., Kabadi, U. Mary. and Premachandra, B.N. (1991). Low serum T₃ and raised reverse T₃ levels in hepatic cirrhosis: Role of glucagon. *Am. J. Gastroenterol.* 86:1504-1507

44- Kabadi, U.M. and Premachandra, B.N., (1988). Decline of T₃ and elevation in reverse T₃ induced by hyperglucagonemia: Changes in thyroid hormone metabolism, not altered release of thyroid hormones. *Horm. Metabol. Res.* 20: 513-516

45- Kabadi, U.M. and Premachandra, B.N. (1987). Lowering of T₃ and rise in reverse T₃ induced by hyperglucagonemia : Altered thyroid hormone metabolism not altered release of thyroid hormones. *Horm. Metabol. Res.* 19: 486-489

46- Kabadi, U.M. and Premachandra, B.N. (1985). Glucagon administration induces lowering of serum T₃ and rise in reverse T₃ in euthyroid healthy subjects. *Horm. Metabol. Res.* 17: 667-670

47- Kabadi, U.M. and Premachandra, B.N. (1983). Serum T₃ and reverse T₃ levels in hepatic cirrhosis: Relation to hepatocellular damage and normalization on improvement in liver dysfunction. *Am. J. Gastroenterol.* 78:750-755

48- Kabadi, U.M., Siraj-Uddin, J. and Eisenstein, A.B. (1983). The presence of glucagon in ascitic fluid in cirrhotic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 6:229-234

49-Kapyan, M.M. (1978). Subcellular alterations causing reduced hepatic thyroksine 5'-monodeiyodinase activity in fasted rats. *Endocrinology*. 104:58

50- Kaplan, M.M. and Utiger, R.D. (1978). Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. *J. Clin. Invest.* 61: 459-63

51- Keller, U., Sonnenberg, G.E., and Bruckhard, D., (1982). Evidence for an augmented glucagon dependence of hepatic glucose production in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54: 961-968

52- Langer, P. and Földes, F. (1988). Effect of adrenaline on biliary excretion of triiodothyronines in rats mediated by alpha-adrenoceptors and related to the inhibition of 5'-monodeiodination in liver. *J. Endocrinol. Invest.* 44:471-476

53- Langer, P., Földes, O., and Gschwendtova, K. (1989). Effect of the glycogenolytic gluconeogenic hormones, glucagon, vasopressin and angiotensin II, on biliary excretion of iodothyronines in rats is possibly related to the inhibition of 5'-monodeiodination in the liver. *J. Endocrinol.* 121: 299-302

54- Masaki, N., Yamada, S., Ogata, I., Ohta, Y., Fujiwara, K. : Enhancement of carbon tetrachloride-induced liver injury by glucagon and insulin treatment. *Res. Exp. Med.* 188: 27-33, 1988

55- Mochida, S., Ogata, I., Ohta, Y., Yamada, S., and Fujiwara, K. (1989). In situ evaluation of the stimulatory state of hepatic macrophages based on their ability to produce superoxide anions in rats. *J. Pathology.* 158: 67-71

56- Nakamura, T., Otsuki, M., Tani, T., Okabayashi, Y., Fujii, M., Oka, T., Fujisava, T., and Baba, S. (1988). Pancreatic endocrine function in cirrhotic rats. *Metabolism.* 37:892-899

57- Nomura, S., Pittman, C.S., and Chambers, J.B. (1975) Reduced peripheral conversion of thyroksine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 56:643-652

58- Noyan, A. (1993). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Sekizinci baskı,

- 59- O'Connell, M., Robbins, D.C., Horton, E.S., Sims, E.A.H., and Danforth, E. (1979). Changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyronine during prolonged moderate exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 242-246
- 60- Ohno, A., Hirata, K., Ohta, Y., Yamada, S., Mochida, S., and Fujiwara, K. (1991). Ruffle formation in the evaluation of stimulatory state of hepatic macrophages in rats. *Liver.* 11: 114-117
- 61- Oppenheimer, J.H. (1979). Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 203: 971-979
- 62- Pitt-Rivers, R., Stanbury, J B., and Rapp, B. (1955). Conversion of thyroxine to 3-5-3'-triiodothyronine in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 15:616-620
- 63- Reed, H.L., Qesada, M., Hesslink, R.I., d'olesandro- M.M., Hays, M.t., Chritopherson, R.S., et al. (1994). Changes in serum triiodothyronine kinetics and hepatic tytel 5'-deiodinase activity of cold-exposed swine. *Am. J. Physiol.* 266: 786-795
- 64-Sato, K., and Robbins, J. (1981). Thyroid hormone metabolism in prymary cultured rat hepatocytes : Effect of glucose, glucagon and insulin. *J. Clin. Invest.* 68: 475-483
- 65- Schwartz, H.L., Surks, M.I., and Oppenheimer, J.H. (1971). Quantitation of extrathyroidal conversion of L-thyroxine to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine in the rat. *J. Clin. Invest.* 50:1124-1130
- 66- Sda, A.K., Pittman, C.S., Shimizu, T., and Chambers, J.B. (1978). The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3'5'-triiodothyronine in normal and and fasting subjects. *J. Clin. Edocrinol. Metab.* 47:1311-1319
- 67- Shervin, R., Joshi, P., and Hendler, R. (1974). Hyperglucagonemia in laennec's cirrhosis. The role of portal-systemic shunting. *N. Engl. J. Med.* 290:239-242

68- Smith-Laing, G., Orskov, H., Gore, M.B.R. (1980). Hyperglucagonemia in cirrhosis. *Diabetologia*. 19: 103-108

69- Spauling, S.W., Chopra, I.J., Shervin, R.S., and Lyall, S.S. (1976). Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T₃ and reverse T₃ in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:197-200

70- Vagenakis, A. G., Burger, A., Portnay, G.I., Rudolph, M., O'brian, J.T. and Braverman, L.E. (1975). Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:191-194

71- Vagenakis, A.G., Portnay, G.I., O'brian, J.T., Rudolph, M., Rrky, R.A., Ingbar, S.H., and Braverman, L.E. (1977). Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid obese patients. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 45:1305-1309

72- Vazquez, C., Bujan, J., and Vallejo, D. (1990). Blood coagulation variations induced by carbon tetrachloride inhalation in wistar rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103:206-213

73- Visser, T. (1987). Tentative review of recent in vitro observations of the enzymatic deiodination of iodothyronines and its possible physiological implications. *Mol. Cell. Endocrinol.* 10:241

74- Yamagishi, F., Komoda, T., Ohnishi, K., and Itoh, S. (1993). Protective effect of dantrolene sodium on carbon tetrachloride induced liver injury in the rat. *Res. Comm. Chem. Patho. Pharmacol.* 82:237-240

75- Yamanaka T, and Ido K, (1980). Serum levels of thyroid hormones in liver disease. *Clin Chim Acta* 101: 45-55

76- Yamamoto, H.A., and Sugihara, N. (1987) Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy induced by CCl₄ in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91:461-468

VIII- ÖZGEÇMİŞİM

1966 yılında Bingöl'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da bitirdim. 1986 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım. 1991 yılında aynı fakülteden mezun oldum.

1992 yılının Şubat ayında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu Doktora sınavını kazandım. Halen aynı Enstitüde Doktora öğrencisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.