T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

HİPERTİROİDİ İLE HİPERTROFİ OLUŞTURULMUŞ SIÇAN KALBİNDE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Proje No: **TYL-2015-5816**
Yüksek Lisans Tez Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Nurcan DURSUN
Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Halime ÖZDEMİR
Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Mayıs 2016
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİ İLE HİPERTROFİ OLUŞTURULMUŞ SIÇAN KALBİNDE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Halime ÖZDEMİR

Danışman
Prof.Dr.Nurcan DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2015-5816 nolu proje ile desteklenmiştir.

Mayıs 2016
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Halime ÖZDEMİR
İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

"Hipertiroidi İle Hipertrofi Oluşturulmuş Sıçan Kalbinde İskemi Reperfüzyon Hasarının Değerlendirilmesi" adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan	**Danışman**
Halime ÖZDEMİR	**Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Sami AYDOĞAN

Prof. Dr. Nurcan DURSUN danışmanlığında **Halime ÖZDEMİR** tarafından hazırlanan **"Hipertiroidi İle Hipertrofi Oluşturulmuş Sıçan Kalbinde İskemi Reperfüzyon Hasarının Değerlendirilmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı**'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

12 / 05 / 2016

JÜRİ **İmza**

Danışman : Prof.Dr. Nurcan DURSUN
(Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye :

Üye :

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ……..tarih ve……..sayılı kararı ile onaylanmıştır.

…./…./ 2016

Prof.Dr. Aykut ÖZDARENDELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertce bizlerle paylaşan hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve destekleyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktaran değerli Fizyoloji

Anabilim Dalı hocalarım'a,

Tezim süresince deneylerin yapılması istatistiki analizinde bana yardımcı olan yardım taleplerimi hiç geri çevirmeyen büyük sabır gösteren Arş. Gör. Dr. Kalender ÖZDOĞAN'a,

Tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili arkadaşlarım Yeliz BAYAR, Arş. Gör. Ercan BABUR ve Arş. Gör. Burak TAN'a,

Katkılarından dolayı Kardiyoloji Uzmanı Dr. K.Uğur MERT'e ve Pediatri Uzmanı Dr.Tarık ERSÖZ'e,

Sadece tezim süresince değil, yaşamımın her anında varlığını yanımda hissetmekten büyük mutluluk duyduğum biricik eşim Sezer ÖZDEMİR'e; sabır ve anlayışından dolayı canım oğlum Ataol'a,

Bana güç veren ve her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşim'e,

Teşekkür ve Şükranlarımı Sunarım…

HİPERTİROİDİ İLE HİPERTROFİ OLUŞTURULMUŞ SIÇAN KALBİNDE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Halime ÖZDEMİR
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2016
Danışman: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ÖZET

Akut iskemi ya da reperfüzyon (İ/R) gelişiminde hipertrofili kalpte meydana gelen olumsuz etkilenme derecesinin farklı olduğu bildirilmektedir. Çalışmalar, maternal hipertiroidinin (MH) kalp hipertrofisi oluşturduğu, buna bağlı olarak genç yaşta akut miyokart enfarktüs geçirme riskini arttırdığı görüşündedir.Çalışmanın amacı maternal dönemde hipertiroidi geliştirilen sıçanlarda kalp hipertrofi gelişimini değerlendirmek, İ/R gelişiminde hipertiroidili sıçan kalp dokusunun normale göre hasarlanma artışını ve fonksiyon bozukluk derecesini belirlemektir.

Çalışmamız, 2 aylık Wistar albino dişi sıçanlarda yapılmıştır. Sıçanlara gebelik öncesi (21 gün) 0,2 mg/kg/gün ve maternal dönemde (toplam 42 gün n=8) 0,012 µg/kg/gün, intraperitonal (i.p.) olarak L-tiroksin verilmiştir. Bunların dişi yavruları erişkin oluncaya kadar beklenilmiş (60 günlük), hipertiroidli (HT, n=42) ve kontrol (KONT, n=35) olmak üzere 2 grupta çalışılmıştır. Hipertiroidi gelişimi plazma sT4 değerleri ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Kan basınç kayıtları abdominal aortadan alınmıştır. Kalplere Langendorff sisteminde 30 dk iskemi, sonrasında 60 dk reperfüzyon uygulanmıştır. İskemi öncesi ve reperfüzyon süresince sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB), sol ventrikül sistolik basınç (SVSB), sol ventrikül basınç gelişimi (SVBG) ve basınç değişim hızları (±dP/dt) kayıtlanmıştır. İ/R'li kalp kesitleri, triphenyl tetrazolium chloride ile boyanmış, hasarlı alanlar yüzdesi belirlenmiştir. Kalp hipertrofisinin değerlendirilmesinde, hayvanların kalp ağırlığının tibia uzunluğuna oranı kullanılmıştır.

HT'li grubun plazma sT4 değerleri KONT grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Sistolik, diyastolik, ortalama arteriyal basınçları HT'li grupta KONT'a göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İki grubun iskemi öncesi ventrikül basınç değerleri ile reperfüzyon süresince alınan basınç değerleri karşılaştırıldığında SVDSB HT'li grupta KONT' a göre azalmıştır ($p<0,001$). SVSB, SVBG, ±dP/dt HT'li grupta KONT' a göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. HT'li grup nekrotik alan değeri reperfüzyon sonrasında KONT gruptan anlamlı artış göstermiştir ($p<0,001$). HT'li grubun kalp/tibia oranı, KONT grubuna göre anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p<0,001$).

Maternal hipertiroidi geliştirilen genç sıçanlarda kalp hipertrofisi oluşmuş, özellikle reperfüzyon sürecinde hipertiroidili grupta kontrole göre daha fazla nekroz gelişmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipetiroidi, Hipertrofi, İskemi/Reperfüzyon, Kalp, Tiroksin.

ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY ASSESSMENT IN THE HYPERTHROPHIC HEART CREATED WITH HYPERTHYROIDISM

Halime ÖZDEMİR
Erciyes University, Graduate School of Health Sciences
Department of Physiology
Master Thesis, May 2016
Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

The degree of hypertrophic hearts affected by acute ischemia or reperfusion injury is different from a healthy heart. Studies of hyperthyroid formed with maternal heart hypertrophy showed that it increases the risk of having an acute myocardial infarction. In this study we evaluated cardiac hypertrophy in maternal hyperthyroidic period of I/R on myocardium, impairment of cardiac function.

In this study, worked on 2 mounths old female Wistar albino rats, which were recieved pregestasion 21 days (0.2 mg/kg/day i.p.) and maternal thyroxine for 42 days. 0,012 µg /kg/day i.p. L-thyroxin. The female rats grown up till adult age (60 days) and divided two groups; hyperthyrodism (HT, n=42) and control group which were not given L-thyroxin (KONT, n=35). F4 values were determined by ELİSA as an indicator of the development hyperthyroidism. Arterial blood pressure recordings were obtained directly from the abdominal aorta. Hearts hanged from the aorta to the Langendorff system for 30 min ischemia and after 60 min reperfusion. Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular pressure development (LVDP) visit the rate of change of pressure (±dP/dt) were recorded before ischemia and during reperfusion. Sections of heart tissue stained with triphenyl tetrazolium chloride and damaged areas/ total cross sectional area ratio were determined. Assessment of cardiac hypertrophy, heart weight /tibial length ratios were used.

Plasma fT4 levels of group HT were significantly higher than CONT ($p<0.001$), in addition systolic and diastolic arterial pressures in the HT group were significantly higher than CONT ($p<0,001$). However the HT group ventricular pressure values before ischemia and during reperfusion decreased the LVEDP value compared to the CONT ($p<0.001$). LVDP, LVSP, ±dP/dt values not show any difference between the groups. Heart tissue necrotic areas values showed significant differences between the groups after reperfusion ($p<0,001$).In the HT group heart weight/tibial length ratios, has increased significantly compared to the CONT ($p<0.001$).

Maternal hyperthyroidism in young rats have developed cardiac hypertrophy, especially during reperfusion developed more wide necrosis area compare to CONT. After hypertrophy and I/R developing necrosis negatively affected cardiac function.

Keywords: Hyperthyroidism, Hypertrophy, Ischemia/Reperfusion, Heart, Thyroxine.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK iv
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI v
ONAY vi
TEŞEKKÜR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
İÇİNDEKİLER x
TABLO, ŞEKİL, RESİM LİSTESİ xii
KISALTMALAR xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. TİROİD BEZİ 4
2.1.1. Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid Aksı (HPT) 4
2.1.2. Tiroid Hormon Sentez, Salınım ve Taşınması 4
2.2. TİROİD HORMONLARININ FETOMATERNAL ETKİLEŞİMİ 7
2.3. GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI 9
2.3.1. Gebelikte Hipertiroidi 9
2.3.2. Gebelikte Hipotiroidi 9
2.3.3. Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Fetusa Etkisi 10
2.4. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI 11
2.5. FARKLI TİROİD DURUMLARINDA OKSİDATİF STRES VE KALP YETMEZLİĞİ 12
2.5.1. Reaktif Oksijen Metabolitleri ve Bunların Metabolizmaları 13
2.5.2. ROS'ların Biyolojik Anlamı 13
2.5.3. Kalp Üzerine Tiroid Hormon Etki Mekanizması 14
2.5.4. Kalp Yetmezliği ve Tiroid Hormonlarının Rolü 15
2.5.4.1. Koroner Kalp Hastalığı 16
2.5.4.2. Aterosklerozis 17
2.5.4.3. Miyokard Enfarktüsü 19
2.5.4.4. Ventriküler Remodeling 22

2.5.4.5. Kardiyomiyopati 25
2.5.4.6. Miyokardit 27
2.5.4.7. Kapak hastalıkları (valvuler hastalık, KKH) 28
2.5.4.8. Hipertansiyon 29
2.5.5 Doğuştan Kalp Hastalığı (Konjenital Kalp Hastalığı) 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Deney Hayvanları 34
3.2. Deney Grupları 34
3.2.1. Tiroksin Uygulaması Ve Maternal Hipertiroidi Oluşturma 35
3.2.2. Tiroit Fonksiyonlarının Ölçümü 35
3.3. Arteriyal Kan Basınç Ölçümleri 35
3.4. Langendorff Sistemi İle Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü 36
3.5. Kalpte Meydana Gelen Hasarın Triphenyl tetrazolium chloride (TTC) İle Belirlenmesi 38
3.6. Kalp Hipertrofisinin Belirlenmesi 39
3.7. İstatistiksel Analiz 39
4.BULGULAR 40
4.1. Tiroit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 40
T4 Ölçümü 40
4.2. Arteriyal Kan Basınç Değerlendirmeleri 40
4.3. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 42
4.4. Nekrotik Alan Belirleme 44
4.5. Kalp Hipertrofisinin Değerlendirilmesi 45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 47
6.KAYNAKLAR 53
ÖZ GEÇMİŞ 69

TABLO, ŞEKİL, RESİM LİSTESİ

Tablo 4.1. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan arteriyal kan basıncı ile ilgili parametreler ve kalp atım hızı……...48

Tablo 4.2. İskemi öncesi ve reperfüzyon süresince kaydedilen sol ventrikül sistolik basınç (SVSB), sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) ve sol ventrikül basınç gelişimi (SVBG), sol ventrikül maksimum ve minimum basınç değişim hızı ölçümlerine ait veriler…….50

Tablo 4.3. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanların iskemi/reperfüzyon sonrası alınan kalp dokularındaki nekrotik alan %'si…...……51

Tablo 4.4. Maternal hipertiroidili sıçanların kalp hipertrofisinin değerlendirilmesi…52

Şekil 2.1. Kalp fonksiyonu üzerine tiroid hormonunun etkileri……...16

Şekil 2.2. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) potansiyel kaynakları ve kardiyak fonksiyon üzerindeki etkileri……...18

Şekil.2.3. Değişik tiroid durumlarında kardiyak oksidatif stres……...24

Şekil 4.1. Maternal dönemde tiroksin verilen annelerin erişkin yavrularında plazma T4 değeri……...46

Şekil 4.2. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan arteriyal kan basıncı ile ilgili parametreler ve kalp atım hızı…….47

Şekil 4.3. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan sol ventrikül basınç kaydına ait veriler……...49

Şekil 4.4. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanların iskemi/reperfüzyon sonrası alınan kalp dokularındaki nekrotik alan %' si…….....51

Şekil 4.5. Maternal hipertiroidili erişkin sıçan kalplerinde hipertrofi değerlendirilmesi …….....52

Resim 3.1. İzole edilmiş abdominal aorta…...…….....38

Resim 3.2. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanlarda hemodinamik parametrelerin ölçümü……..41

Resim 3.3. Boyama yapılmadan önce ve sonra kalp kesitlerinin görünümü……..42

Resim 3.4. Tetrazolyum ile boyanmış kalplerde infarkt alan gösterimi……43

KISALTMALAR

+dP/dt **:** Sol ventrikül maksimum basınç değişim hızı
ACE2 **:** Anjiyotensin-konverting enzim 2
AKD **:** Aort kapak darlığı
ANG II **:** Anjiyotensin II
Anti-TPO **:** Anti tiroid peroksidaz
AP1 **:** Aktivatör protein-1
ASK-I **:** Apoptoz düzenleyici sinyal kinaz-I
AT1R **:** Anjiyotensin I reseptör
AT2R **:** Anjiyotensin II reseptör
AVM **:** Akut viral miyokardit
BH4 **:** Tetrahydrobio-pterin
cAMP **:** Siklik adenozin monofosfat
CVB3 **:** Coxsackievirus B3
CYP450 **:** Sitokrom P450
D2 **:** Tip 2 monodeiyodinaz enzimi
Dekam **:** Deneysel araştırmalar uygulama ve araştırma merkezi
DIT **:** Diiyodotirozin
DKB **:** Diyastolik kan basıncı
DNA **:** Deoksiribonükleikasit
-dP/dt **:** Sol ventrikül minimum basınç değişim hızı
EGFR **:** Epidermal büyüme faktör reseptör
eNOS **:** Endotelyal nitrik oksit sintaz
FGF-2 **:** Fibroblast büyüme faktör-2
FGFR-1 **:** Fibroblast büyüme faktör reseptör-1
Foam cells **:** Köpük hücreleri
GCPR-sinyal **:** G-protein kenetli reseptör
GPX **:** Glutatyon peroksidaz
Growth factor: Büyüme faktörü
GSH **:** Glutatyon
H_2O_2 **:** Hidrojen peroksit
hCG **:** İnsan koriyonik gonadotropin

HPT : Hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı

HT : Hipertiroid

I/R : İskemi-Reperfüzyon

ICAM-1 : İntersellülar adesyon molekül-1

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktör-1

IGF-1R : İnsülin benzeri büyüme faktör-1 reseptör

IUBG : İntrauterin büyüme geriliği

iNOS : İndüklenebilir nitrik oksit sintaz

KA : Kalp ağırlığı

KB : Kan basıncı

KKH : Kalp kapak hastalıkları

KONT : Kontrol

KY : Kalp yetmezliği

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPx : Lipoprotein X

L-T4 : Levotiroksin

LV : Sol ventrikül

MAC : Mitral anuler kalsifikasyon

MAPK : Mitojen-aktive protein kinaz

MCP-1 : Monosit kemoatraktant protein-1

MDI-I : Monodeiyodinaz tip-1

MDI-II : Monodeiyodinaz tip-2

MH : Maternal hipertiroidi

MHC-α : Miyozin ağır zincir-α

MHC-β : Miyozin ağır zincir-β

MI : Miyokardiyal İskemi

MIT : Monoiyodotirozin

MMPs : Matriks metaloproteinaz

MSS : Merkezi sinir sistemi

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen

NF-κB : Nükleer Faktör kappa B

NIS : Sodyum/iyodid simporter

nNOS **:** Nöronal nitrik oksit sintaz

NO· **:** Nitrik oksit

NOS **:** Nitrik oksit sintaz

$O_2^{\cdot -}$ **:** Süperoksit radikal

OH· : Hidroksil

OKB **:** Ortalama kan basıncı

ONOO• **:** Peroksinitrit

PDGF **:** Trombosit kökenli büyüme faktörü

PECAM-1 **:** Platelet endotelyal hücre adezyon molekül-1

PKCα, PKCε : Kalsiyum-siklik proteinler ve proteinkinaz

PLB **:** Fosfolamban

PTU **:** Propiltiourasil

RNS **:** Reaktif nitrojen molekülleri

ROS **:** Reaktif oksijen molekülleri

rT3 **:** Reverse triiyodotironin

SERCA **:** Sarkoplazmik retiklum Ca^{+2} ATP az

SH **:** Sülfidril grupları

SKB **:** Sistolik kan basıncı

SOD **:** Süperoksid dismutaz

SR **:** Sarkoplazmik retikulum

SS **:** Standart sapma

sT3 **:** Serbest T3

sT4 **:** Serbest T4

SVBG **:** Sol ventrikül basınç gelişimi

SVDSB **:** Sol ventrikül diyastol sonu basınç

SVR **:** Sistemik vasküler rezistans

SVSB **:** Sol ventrikül sistolik basınç

T3 **:** Tiriiyodotironin

T4 **:** Tiroksin

TBG **:** Tiroksin bağlayıcı globulin

TFH **:** Tiroid folikül hücresi

TG **:** Tiroglobulin

TGF-β1 **:** Transforme edici büyüme faktörü beta 1

TIMPs **:** Metaloproteinaz doku inhibitörü

TNF-α **:** Tümör nekroz faktör-α

TPO **:** Tiroid peroksidaz

TRE **:** Tiroid cevap elementleri

TRH **:** Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH **:** Tiroid uyarıcı hormon

TT3 **:** Total triiyodotironin

TT4 **:** Total tiroksin

TTC **:** Triphenyl tetrazolium chloride

TU **:** Tibia uzunluğu

USG **:** Ultrasonografi

VCAM-1 **:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VSMCs **:** Vasküler düz kas hücreleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları tüm vertebralı canlılarda normal embriyonik gelişim için çok önemli bir yere sahiptir (1). İnsanlarda bu en belirgin olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimine olan katkısı ile karşımıza çıkar ki, hem tiroid hormon eksikliği hem de fazlalığı anormal beyin gelişimine neden olur (2).

Tiroglobulin (TG) fetal tiroid dokusunda gestasyonun 5. haftası gibi erken bir dönemde saptanabilmasine rağmen, folliküler boşlukta 10-11. gestasyon haftasında bulunur. Tiroglobulin sekresyonunun olgunlaşması çok daha fazla zaman alır. Gestasyonel 12. haftada tiroid, iyodun da katılımıyla fetal tiroid hormon sentezi başlar. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) sekresyonu ise 10-12. hafta öncesinde görülmediğinden, tiroidin bu erken büyüme ve gelişmesinde TSH'dan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (3, 4). Hızlı gelişim göstermesine rağmen anlamlı düzeyde fetal tiroid hormonu üretimi 20. gestasyonel haftada başlar.

Fetal tiroid fonksiyonu ve HPT (Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid Aksı) aks gebelik süresince olgunlaşmaya devam eder, serum total tiroksin (TT4), sT4, TG ve TSH düzeyleri gebeliğin sonuna kadar artar (5). Doğum sonrası vücut sıcaklığında düşme ile birlikte ilk yarım saatte zirve düzeyine ulaşan akut TSH salınımı olur, TSH ilk üç gün içerisinde bazal seviyelere düşer. Bununla ilişkili olarak tiroid hormon salınımı ve Tip 2 monodeiyodinaz enzimi (D2) aktivitesi ile bağlantılı periferik T4 dönüşümü olur ve yaşamın ilk saatlerinde belirgin Tiriiyodotironin (T3) artışı gerçekleşir. Ayrıca postnatal 36 saat civarında postnatal T4 zirvesi olur. Artan sT4 düzeyleri yaşamın ilk haftalarında nispeten yüksek devam eder (6).

Hipertiroidi % 0.2 gebede izlenir, bunların %85-90'ında neden Graves hastalığıdır. Gebelikte hipertiroidinin diğer nedenleri; toksik adenom, subakut tiroidit, toksik multinodüler guatr, trofoblastik hastalık, iyot fazlalığı, TSH-reseptör aktivasyonu ve struma ovarii şeklinde sıralanabilir (7).

Hipertiroidili gebede; düşükler, erken doğum, konjestif kalp yetersizliği, preeklampsi riski artmaktadır. Hipertiroidide intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve düşük doğum ağırlığı sıklığı dokuz kat artmıştır. Fetal hipertiroidi 1/25000-100000 gebelikte görülür. Fetal taşikardi, IUBG, hidrops (fetal dokularda ve vücut boşluklarında sıvı toplanması) ve guatr dikkati çeker. Yeni doğan hipertiroidide bulgular maternal Propiltiourasil (PTU) kullanıma bağlı olarak bir hafta gibi bir süre ile gecikmiş olarak ortaya çıkabilir. Huzursuzluk, uykusuzluk, terleme, taşikardi, iştah artışına rağmen tartı alamama, ileri kemik yaşı, guatr, hepatosplenomegali ile dikkati çeker.

Tiroid hormonunun (3, 3, 5-tiriyodotironin, T3) enerji metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Tiroid hormon temel olarak mitokondriyi hedefleyerek kalorijenik etkileri oluşturur. T3 ile O2 tüketimi artarak reaktif oksijen molekülleri (ROS) oluşumu ve hedef dokuda reaktif nitrojen molekülleri (RNS) artar. Sellüler antioksidanların aşırı kullanımı ve antioksidan enzimlerin inaktivasyonu ile oksidatif stres tetiklenir. TH bağlı oksidatif stres aracılı doku hasarında temel hücre içi hedef mitokondridir. Mitokondri hücresel yaşamın enerji kaynağıdır. Kalp mitokondirisinde süperoksit radikal ($O_2^{\cdot -}$ **)** üretiminin temel bölgesi hem ötiroid hem de hipotiroidi koşullarında kompleks III'tür (8, 9). Artan sayıdaki kanıtlar göstermektedir ki mitokondrinin antioksidan kapasitesi hipertirodik kalpte azalmaktadır ve bu oksidanlardan mitokondri etkilenmesini arttırır (Şekil 2.3.).

Hipertiroidizm gibi hipermetabolik durumlarda serbest radikal oluşumunda artış, mitokondride lipit peroksit ve antioksidan savunma sisteminde değişikliklere neden olur (10, 11). Polisature yağ asidi yapısındaki araşidonik asit hipertiroidizmde artar ve lipit peroksit artışına neden olur. Diğer taraftan hipotiroidizmde düşük TH bağlı metabolik supresyon oksidatif metabolizmada azalma ve lipid ve lipoprotein plazma düzeyinde artışla karşımıza çıkar (12-14).

İskemi vef reperfüzyona bağlı oksidatif stres modellerinde hipertiroidi dokularının oksidatif stres ile baş etmesinin azaldığı test edilmiştir. 20 dk iskemiyi takiben reperfüze edilen hipertiroidik kalpte taşikardi gözlenir. Taşikardi olan kalpte oksidatif stres artar ve hipertirodik kalp oksidatif stresle baş edemez (15). Hipertiroidik kalpte ötiroidik kalbe göre lipid ve proteinlere paralel daha fazla oksidatif hasar ve iskemi reperfüzyona bağlı olarak mitokondride daha fazla H_2O_2 üretimi gözlenir.

Çalışmanın amacı, hipertiroidili anneden olan ve hipertiroidili annenin sütü ile beslenen genç hipertiroidili sıçan kalplerinin iskemi/reperfüzyondan etkilenme derecesinin boyutunu ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid Aksı (HPT)

Tiroid fonksiyonları hipotalamik-hipofizer kontrol altındadır. Hipotalamus tarafından salınan Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tripeptid yapıdadır ve geni 3. kromozom üzerinde yer almaktadır. Hipotalamusta TRH salgılayan nöronlar yoğun bir şekilde katekolamin ve nöropeptid-Y içeren aksonlar tarafından innerve edilir ve bunlar pre-pro TRH molekülünün salınımını düzenler. Somatostatin içeren aksonlar ise TRH sekresyonunu inhibe eder. Sentez ve salınımı yoğun kontrol altında tutulan TRH, ayrıca TSH ve prolaktin tarafından da düzenlenir. TRH tirotrop ve somatotrop hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir.

TRH salındıktan sonra, anterior hipofizde TSH sentez ve salınımında görev alan tirotrop hücrelerin membranındaki G-protein ilişkili reseptörüne bağlanır ve TSH salınımı uyarılır. TSH, tiroid hormonu sentez ve salınımında hemen her basamakta etkin bir hormondur. TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşip siklik adenozin monofosfat'ı (cAMP) uyararak etkisini gösterir. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur.

2.1.2. Tiroid Hormon Sentez, Salınım ve Taşınması

Tiroid folikül hücresi (TFH), TG sentezi, iyodid alımı, depolanması, organifikasyonu ve tiroid hormon sentezinde görev alır. TFH'ler uzun kübik yapıları içinde sitoplazmalarında TG sentezler ve kolloid lümen içinde depolar. Sitoplazmaları ayrıca tiroid hormon sekresyonunda görev alan lizozomları da bulundurur. TFH'nin tiroid hormon sentezinde farklı alanlarda görevi olan apikal ve bazolateral yüzeyleri bulunmaktadır. Apikal yüzey içerdiği çok sayıda mikrovillus yapıları ile foliküler lümen

içinde yüzeyin kolloidle temas eden alanını arttırır. Hücrelerin bazal yüzeyleri kapiller dolaşımla iki tabakalı bazal membran aracılığı ile bağlantı halindedir (16).

İyot, TFH'ye inorganik iyodid olarak alınır ve tirozin aminoasidi ile birleşebilen okside iyoda dönüşür. Okside olmasında hidrojen peroksit (H_2O_2), TG ve tiroid peroksidaz (TPO) gereklidir (17). Normal tiroid bezi plazmaya göre 20-50 kat daha fazla iyodid içerir. Bu gradiente rağmen iyodidin aktif transport işlemini gerçekleştiren, TFH'nin bazolateral membranında yer alan sodyum/iyodid simporter (NIS) adı verilen bir proteindir. Tiroid içine alınan iyodid hızlı bir şekilde TPO enzimi ile H_2O_2 kullanılarak okside edilir. Okside olan iyot tirozin moleküllerine bağlanır. Bu olaya "*iyodun organifikasyonu"* denir. Tirozin molekülü ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşurken, iki iyot molekülünün tirozin ile birleşmesiyle diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT ve DIT'ın alanin zincirini birleşirken kaybetmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'nin birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme "*coupling=iyodotirozinlerin eşleşmesi*" denir. TG üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oran azalır. TPO oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin eşleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 oluşumunu sağlar (18).

Tiroid hormon gereksinimi olunca; kolloid içinden endositoz yoluyla lizozomal enzimler aracılığıyla MIT/DIT, T4 ve T3 dolaşıma verilir. T3; tiroid bezinden doğrudan salgılanabildiği gibi çevre dokularda deiyodinizasyonla da oluşabilir. Dolaşımdaki T3'ün büyük bölümü T4'ün dış halkasının çevre dokularda monodeiyodinizasyonu ile oluşur. T4 bu nedenle daha aktif olan T3 için rezervuar veya bir prohormon gibi algılanabilir. Alternatif bir monodeiyodinizasyon T4'ün iç halkasına etki eder ve inaktif reverse T3 (rT3) oluşur. Bu mekanizma en aktif ve en az aktif tiroid hormonu üretiminde bir denge oluşturur. Deiyodinizasyonda üç enzim görev alır. Tip 1 monodeiyodinaz enzimi (D1); iç ve dış deiyodinizasyon aktivitesi vardır; karaciğer, tiroid, böbrek ve hipofizde bulunur. T4'ten T3 oluşumunda en fazla rol alan enzimdir. Tip 2 monodeiyodinaz enzimi (D2); dış halka deiyodinizasyonu katalizler; beyin için önemlidir. Beyin, spinal kord, plasenta, kalp, böbrek, tiroid ve pankreasta bulunur. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalizler. Tip 3 monodeiyodinaz enzimi (D3); iç halka deiyodinizasyonu katalizler; T3 ve T4'ün inaktivasyonunda rol alan ana

enzimdir ve fetal yaşamda yüksek oranlarda bulunur, bu yüzden fetustaki düşük T4 ve T3 düzeylerinden sorumlu tutulmaktadır. D3 enzimi; inaktif formlar olan T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder ve MIT ve DIT'taki iyodu serbestleştirir ve serbestleşen iyot hücre içi iyot rezervine gönderilir (18, 19).

Tiroid hormonlarının biyosentezindeki en önemli kontrol faktörleri, plazma iyot ve TSH düzeyidir. İyodun az alımı; tiroid hormonlarında yetersiz senteze, TSH düzeyinde artışa ve tiroid dokusunda büyümeye (guatr) neden olur. Aşırı miktarda iyot alımı da 'Wolff – Chaikoff Etkisi' yani Yüksek miktarda iyodin alımına bağlı olarak tiroid hormonu miktarında azalma görülmesi neticesinde H_2O_2 yapımında gerekli olan Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen (NADPH) oksidaz enzimini inhibe etmesi, H_2O_2 üretiminin ve dolayısıyla TG iyodinizasyonunun azalmasıdır (20). TSH sekresyonu arttığı zaman TFH'de ilk yanıt apikal membranda çok sayıda psödopod oluşumudur, böylece TG'den zengin kolloidin endositozu gerçekleşir. TFH'de TSH salgısı arttıkça boyut artışı gözlenir (16).

Tiroid hormonları plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanır. En önemli T4 taşıyıcı protein %70'nin bağlandığı tiroksin bağlayıcı globulindir (TBG). TBG düzeyleri gebelikte, yenidoğanda, östrojen alımında artar; androjenler, anabolik steroidler, glukokortikoidler ise TBG miktarını düşürür. Bu değişiklikler TBG'nin karaciğerdeki sentezi üzerinden gerçekleşir. TBG düzeyinde düşme nefrotik sendrom gibi idrar kaybı ile de oluşabilir. Diğer taşıyıcı proteinler ise albümin (%10) ve tiroksin bağlayıcı prealbümin (%20)'dir. T3 en çok TBG' ye ve albümine bağlanır. T4'ün sadece % 0,03'ü ve T3'ün % 0,3'ü dolaşımda proteinlere bağlanmamış serbest hormonlar şeklindedir. Biyolojik etki bu serbest hormonlar tarafından sağlanır. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını değiştirmez (21).

Tiroid hormonlarının etkileri spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak gerçekleşir. Süt çocuğu ve çocuklarda beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkilidir. Ayrıca oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbohidrat, protein, nükleik asit ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde de önemli etkileri vardır (21).

2.2. TİROİD HORMONLARININ FETOMATERNAL ETKİLEŞİMİ

Fetal beyin dokusunda erken dönemlerden itibaren tiroid hormon reseptörlerinin mevcudiyetinin gösterilmiş olması ilk trimesterden itibaren tiroid hormonlarının beyin gelişimini etkilediği hipotezini desteklemektedir (22). Gebeliğin erken haftalarında maternal tiroksinin fetusa geçişi, fetal tiroid ekseni gelişmekteyken anahtar rol oynar. Çok düşük miktarlardaki hormonlar bile fetal gelişim için etkili fizyolojik bir role sahiptir (23). Görece düşük tiroksin düzeyli annelerin bebeklerinde yapılan nörogelişimsel çalışmalar bu durumu destekler (24).

Maternal T4 plasentayı fizyolojik açıdan anlamlı miktarlarda geçebilir. Bu durum hipotiroidik bebeklerde doğumda nispeten ötiroidik olma nedenini açıklar (25). T3 ve TSH'nın plasentayı geçmediği kabul edilir.

Maternal T4'ün fetusa geçişi ne kadar önemliyse, fazla miktarlarda geçmemesi de o kadar önemlidir. Uteroplasental birim, gelişen embriyoyu yüksek düzey maternal tiroid hormonlarından korumak, primer olarak fetal gelişim programına uygun bir tiroid hormon geçişine izin verecek şekilde programlanmıştır. Blastosit implantasyonu ile birlikte kısa süre içinde uterin D3 ekspresyonu, maternal tiroid hormonlarının geçişine karşı etkili bir sınırlama görevi görmek için 200 kat artar (26). Buna ek olarak plasentanın da fetal dolaşıma maternal tiroid hormonlarının geçişini sınırlandırmak için D3 aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir (27). Bu yüksek D3 düzeylerine rağmen maternal T4'ün fetal dolaşıma gereksinimi doğrultusunda geçebilmesini sağlayan D2 ekspresyonu da olmaktadır.

Fetal beyin dokusu gelişimi için, gelişen beyin dokusunda yer alan D2 ve D3 enzimlerinin ekspresyonları da gestasyonel yaşa ve farklı beyin bölgelerine göre farklılık gösterir. Beyin dokusunda fetal gelişimin erken dönemlerinde az eksprese edilen D2 doğuma doğru artarken, D3 ekspresyonu için de tersi geçerlidir. Yani özgül beyin bölgelerinde, özgül gelişim evrelerinde deiyodinaz aktiviteleri farklılık gösterir (28-31). Örneğin; dolaşımdaki T3'ün normal işitsel gelişim için gerekliliği bilinmektedir ve gösterilmiştir ki D2 eksikliği oluşturulan farelerde, sistemik hipotiroidi veya tiroid hormon reseptör delesyonu olanlara benzer kusurlu işitsel fonksiyonlar saptanmıştır (32).

Fetal tiroid hormon metabolizmasında MSS dışı dokularda (böbrek, karaciğer ve plasenta) D3 aktivitesi fazladır. Bu durumda maternal ve endojen T4 periferik olarak rT3'e dönüştürülür. Bu da muhtemelen doku termogenezini azaltmaya ve anabolizmayı arttırmaya yardım eder.

HPT aksının maturasyonu ile TSH düzeyleri 12. gestasyon haftasından ikinci trimester sonuna dek hızla yükselir (4, 33). Bu dönemden sonra TSH göreceli olarak ya değişmez ya da artar (23, 24). Maternal düzeyden daha yüksek düzeyde kalır.

Kordon kanında ve fetal kanda T4 düzeyleri doğuma kadar gestasyonla artar. Fetal T4 seviyeleri term yenidoğanda gestasyonun 12. haftasındaki değerinin 10 katına ulaşmış olur (5, 34). T4'ün serbest kısmı gestasyon boyunca, T4 düzeyine paralel olarak artar ama üçüncü trimester sonunda azalır. Bu artışı, ikinci trimesterde TSH düzeyindeki artışın tetiklediği düşünülebilir. İlginç olarak, kord sT4 düzeyi maternal düzeylerden ve gebe olmayan kadınlarınkinden daha yüksektir.

Gestasyonel 20. haftaya kadar fetal T3 oldukça düşük düzeydedir. Bu haftadan itibaren T3 değeri artar; ancak, term yenidoğanda bile erişkinden daha düşük düzeydedir. Bu durum T4'ün rT3'e deiodinasyonu ile ilişkilidir (35). Düşük fetal T3 düzeyi doku düzeylerini yeterli ölçüde yansıtmayabilir. Örneğin; insan fetal beyin korteksinde T3, serumdaki konsantrasyonundan çok daha yüksektir. Bu durum ise T3'ün plasma membranından aktif transportu, ekstrasellüler ve intrasellüler TBG farkı veya iyodotironinlerin lokal deiodinasyonu ile açıklanabilir (33).

Doğumda maternal serum ile fetal serum TSH, T3, T4, TBG arasındaki korelasyonun tamamen kaybı, fetal tiroid aksının otonomi kazandığını gösterir (33).

Prematür yenidoğanlarda serum sT4 düzeyleri, aynı gestasyon haftasındaki fetusun düzeylerine göre düşüktür (36). Williams ve arkadaşları preterm yenidoğanların kord kanında T4 düzeyinin gestasyonel yaşla birlikte arttığını; ancak, 27 haftadan küçük yenidoğanlarda ise T4 düzeyinin doğumdan sonra azaldığını göstermiştir (37). Bu gözlemler ileri gestasyon haftalarında da fetusun maternal T4 tarafından desteklendiğini düşündürmektedir.

2.3. GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARI

Kadınlarda tiroid hastalıkları daha sıktır. Gebelik öncesinde olduğu gibi gebelikte de ortaya çıkması beklenebilir. Gebelik tiroid fonksiyonlarını etkiler. Üriner iyot atılımı artar. Tiroid boyutlarında artış olur. Bu artış iyot alım yetersizliği ve gebelikte iyot ihtiyacının artmasına bağlanabilir (38). Gebelikte iyot eksikliği, maternal guatrla birliktedir ve maternal T4 düşüşü ve T3 artışı gözlenir. Bu durum iyot eksikliği olmayan gebelerde gözlenmez. Ancak orta iyot alımı bölgelerinde her üç trimesterde de üriner iyot atılımı, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Gebelikte TBG'nin östrojenlerin etkisiyle karaciğerde sentezi artar, yapısındaki oligosakkaridlerin modifikasyonu sonucu yıkımı da azalır ve TBG düzeylerinde artış olur.

Serum serbest T4 (sT4) düzeylerinin gebelik boyunca seyri farklı çalışmalarda değişiklikler göstermekle birlikte (39), genel görüş özellikle artan İnsan koriyonik gonadotropin (hCG) nedeniyle ilk trimesterde artması ve diğer dönemlerde normal sınırlar içinde azalması şeklindedir. Serbest T3 (sT3) seyri de sT4 gibidir. ikinci ve üçüncü trimesterlerde sT3 ve sT4 azalmasının gerçek nedeni bilinmemektedir (40).

2.3.1. Gebelikte Hipertiroidi

Hipertiroidi, gestasyonel geçici tirotoksikozla birbirine (hiperemezis gravidarumla birlikte) karıştırılmamalıdır. Bu durum, hCG'nin TSH reseptör uyarıcı etkisine bağlı oluşur (41, 42), genellikle ılımlıdır ve tedavi gerektirmez.

2.3.2. Gebelikte Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidi görülme oranı %2.5'tir (39). Maternal hipotiroidizm gebelik kayıpları, obstetrik komplikasyonlar ve fetal anomaliler için önemlidir. Etyolojisi çoğunlukla otoimmun tiroidit olup anti-TPO pozitiftir. Birinci tirmester sonunda gebelerin %10'ununda anti-TPO pozitifliği saptanır. İlk trimesterde anti-TPO pozitif annelerin %50'sinde postpartum tiroid disfonksiyonu gelişmektedir.

Moleti ve arkadaşları tarafından orta derecede bir iyot eksikliği bölgesinde yapılan prospektif bir çalışmada gebelikte hipotiroidinin toplam prevalansı %11 olarak saptanmıştır. Vakaların %57.7'sinde ilk trimesterde hipotiroidi vardır. Tiroid antikor pozitifliği %8.2 oranında saptanmış, tiroid antikor pozitifliği olan gebelerde hipotiroidi riski tiroid antikoru negatif olanlara göre 5 kat yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikor pozitifliği 5 kat risk artışına neden olsa da kadınların %70'inde hipotiroidi nedeni iyot

eksikliğidir. Çoğunlukla ikinci trimesterde ortaya çıkan hipotiroksinemi gebeliklerin %25.4'ünde gelişir.

İyot eksikliği bölgelerinde maternal T4 düşük, TSH normaldir. Tanı sT4 düşüklüğü ve TSH yükselmesiyle konulur ve subklinik hipotiroidizm de hipotiroidi kadar önemlidir. Gebeliğin ilk aylarında, hCG'nin tirotropik etkisiyle TSH azalışı olabilir ve tek başına sT4 düşüklüğü de gebelikte anlamlıdır (40). Gebelikte hipotiroidinin diğer nedenleri geçirilmiş tiroidektomi sonrası tiroksin tedavisine uyum sağlayamamaktır. Gebe kaldığı bilinen hipotiroidili kadınlarda Levotiroksin (L-T4) arttırılmalı, sT4 ve TSH takibi yapılmalıdır (43).

2.3.3. Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Fetusa Etkisi

Maternal ve fetal tiroid sistemleri arasında çok yönlü fonksiyonel etkileşim vardır. Bu etkileşim iki temel parametreye dayanmaktadır ki bunlar gebelik boyunca maternal tiroid durumu ve fetal tiroid durumunun nasıl olduğudur. Annenin gebelikteki tiroid durumu, annenin tiroid hastalığına ek olarak, annenin diğer hastalıkları, ilaçlar ve tiroid durumunu etkileyebilecek tiroid antikorları ile iyot rezervi gibi durumlarına bağlıdır. Fetal durumu ise fetusun tiroid bezi ve HPT aksının gelişimini belirleyen genetik faktörler etkiler (23). Gebelik kayıpları ile gebenin tiroid fonksiyonları arasında bağlantı bulunmaktadır. Hipotiroidik gebelerde ilk trimester abortusları daha fazladır. Ötiroid ve otoantikor negatif kadınlarda abortus riski %3.3-8.4 iken ötiroid ve otoantikor pozitif gebelerde bu risk %13-22'ye artış göstermektedir (44). Lee ve arkadaşları tarafından otoimmun tiroiditli hayvan modellerinde anti-TPO (anti tiroid peroksidaz) antikorlarının embriyo membranlarına preimplantasyon aşamasında bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum otoimmun tiroid hastalığında, erken gebelik kayıplarının ve infertilitenin artış nedeni olabilir (45).

Tiroid hormonları beynin normal gelişimi için esas belirleyicilerdendir. Tiroid hormon azlığında, nöronal hücre farklılaşması ve migrasyonu, aksonal ve dendritik gelişim, myelin formasyonu ve sinaptogenez olumsuz etkilenir ve ağır nörolojik bozukluklara yol açar (28). Bu durum iyot eksikliği bölgelerinde özellikle ilk trimester maternal T4 düşüklüğü ile birlikte daha iyi tanımlanmıştır. İyot yeterli bölgelerde de maternal tiroid disfonksiyonları (hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm veya hipotiroksinemi) çocuğun nöroentellektüel gelişimini etkilemektedir. Gebeliğin ilk aylarında T4 düşüklüğü ile birlikte çocuklukta önemli IQ kaybı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Haddow ve

arkadaşları gerçekleştirdikleri bir çalışmada gebelikte TSH yüksekliği bulunan annelerin çocuklarında toplam IQ skorunun kontrol grubuna göre 7 puan düşük olduğunu ($p < 0.005$), 85 puan altında bulunma oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (24). Bunun yanında Pop ve arkadaşları, biyokimyasal olarak ötiroid olmalarına karşın 32. gestasyon haftasında anti-TPO pozitifliği olan anne çocuklarında beş yaş civarında önemli IQ düşüşü saptamışlardır (46). Hayvan deneylerinde; düşük tiroksin, normal TSH varlığında hipokampüs ve kortekste nöronal gelişim için gerekli gen ekspresyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (47).

2.4. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Serum TT4 ve sT4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde artış izlenir. Bu artış hipertiroidi sınırlarına kadar çıkabilir. Bundan sonra her iki fraksiyonda ilk hafta süresince tedrici azalma görülür. TT4 düzeyi 1-3. günlerde 16.5 µg/dl (11-22 µg/dl), 1-4. haftalarda 12.7 µg/dl (8.2-17.2 µg/dl), sT4 düzeyi 1-3. günlerde ortalama 4.2 ng/dl, 1-4. haftalarda 2.0 ng/dl (1.9-2.3 ng/dl) bulunmuştur (48). Serum Total triiyodotironin (TT3) düzeyi doğumdan sonra ilk 24 saat içinde göbek arteri değerlerine göre 3-4 kat artar. Bunu izleyen birkaç gün içinde TT3 düzeyinde artış devam eder. TT3 düzeyindeki bu artışta TSH yüksekliği yanı sıra tiroid dışı dokularda monodeiyodinaz tip-1 (MDI-I) veya monodeiyodinaz tip-2 (MDI-II) etkisi ile TT4'ün TT3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir. Kahverengi yağ dokusunda tip-2 deiyodinazın aktivitesinde artış ile TT3 düzeyinde artış olmaktadır ve bu dokudaki TT3 artışı termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. 10. gün ve sonrasında TT4, TT3 düzeyleri önceki günlere göre daha düşük bulunmasına rağmen halen erişkin değerlerinden daha yüksektir. Serum T3 düzeyi yaşamın ilk yılında daha sonraki yıllardan hafif derecede daha yüksek bulunur (48).

Kratzch ve arkadaşları tarafından yapılan, endokrin hastalığı ya da tiroid fonksiyonunu etkileyebilecek ciddi endokrin dışı hastalıkları bulunan yenidoğanların alınmadığı çalışmada, araştırıcılar tarafından bildirilen en önemli bulgu doğum sonrası ilk 30 dakikada TSH'daki ani yükseliştir (en yüksek 100 mU/L, median 6.9; n=70) (49).

Soğuk uyarısı ile oluşan postnatal TSH artışının kısa süreli oluşu ve doğumdan 72-96 saat sonra TSH düşüşü; hipotalamik ve/veya hipofizer düzeyde uyarının sonlanmasına veya T4 tarafından "*feedback*" inhibisyona bağlı olabilir (49).

İlk üç aylık dönemde TSH değerlerinde düşme görülürken, olasılıkla TSH etkisinde artışa bağlı olarak TT4 ve sT4 düzeyleri yenidoğan dönemi ile karşılaştırıldığında neredeyse değişmeden kalır. TT3 ve sT3 düzeyleri de, periferik dokularda deiodinazların artmış aktivitesine bağlı olarak artar. Paralel olarak, serum rT3 düzeyleri azalır (49).

Preterm yenidoğanlarda da term bebekler için anlatılan tiroid adaptasyonu benzer şekilde gerçekleşir. Ancak pretermlerde bu geleneksel değişiklikler immatür bir HPT aks tarafından düzenlenir. T4, sT4 ve T3 düzeyleri preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk iki haftasında term bebeklerden daha düşük kalır.

2.5. FARKLI TİROİD DURUMLARINDA OKSİDATİF STRES VE KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği tüm dünyada ölümün başılıca nedenidir. Kalp yetmezliği (KY) sürekli basınç yüklenmesi (hipertansiyon), miyokard iskemisi veya infarktı , volüm yüklenmesi (kapak hastalıkları) ve kardiyomiyopatiler gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların en son halidir. Kalp yetmezliğinin ilerlemesinden sorumlu mekanizmalar acil değerlendirilmelidir. Tiroid hormon aracılı oksidatif stres bunlardan biridir. Tiroid hormonlarının etki ettiği temel organlardan biri de kalptir, ve tiroid hormonlarında değişiklik indirekt olarak kardiyak fonksiyonları etkiler (50). Hipertiroidizm durumundaki hipermetabolik süreç serbest radikal oluşumu ile ilişkili olduğu artan kanıtlarla gösterilmiştir (51,52). Hipotiroidizm ile tetiklenen hipometabolik durumda serbest radikal üretimi azalmıştır (53).

Zorunlu aerobik organ olan memeli kalbi hücre metabolizmasını devam ettirebilmek için yeterli enerjiyi aerobik koşullarda üretemeyebilir. Bu nedenle kardiyak fonksiyonların devamı için yoğun oksijen gereklidir. Elektron transport zincirinde oksijen, terminal elektron alıcısı olarak görev alır ve yeterli oksijen olmadığında elektron transport çöker ve kardiyak enerji ihtiyacı sağlanamaz. Oksijen hayatın devamını sağlayan rolünün yanında oksidatif strese de öncülük eder. Oksidatif stres; oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu sonrası oluşan reaktif oksijen partikülleri ile antioksidan savunma sisteminin arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Reaktif oksijen molekülleri kalpte ksantin oksizdaz, NADPH oksidaz, sitokrom P450 (CYP450), katekolaminlerin otooksidasyonu, nitrik oksit sentaz veya mitokondriyal leakage (sızıntı) gibi çeşitli mekanizmalar ile indüklenebilir. Kalpteki ROS formasyonu

sitokinlerin ve growth factor (büyüme faktörü) aktiviteleri ile sağlanabilir. Örneğin hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikal ($O_2^{\cdot -}$) formasyonu anjiyotensin II, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ile NAD(P)H oksidaz aracılığı ile indüklenebilir (54). Bu nedenle kalp yeterince enerji üretirken bir yandan da ROS üretir.

2.5.1. Reaktif Oksijen Metabolitleri ve Bunların Metabolizmaları

Reaktif oksijen molekülleri serbest radikalleri de içeren yüksek reaktif moleküllerdir. $O_2^{\cdot -}$ ve hidroksil ($OH^{\cdot}$) gibi serbest radikaller bir ya da daha fazla bağlanmamış elektron içerir. Aynı zamanda H_2O_2 gibi bileşikler serbest radikal değildir. $O_2^{\cdot -}$ moleküler oksijenin tek bir elektronun redüksiyonu ile oluşur ve süperoksid dismutaz (SOD) dismutasyona uğrayarak H_2O_2 oluşur. H_2O_2 genellikle katalaz ile veya glutatyon peroksidaz (GPX) ile yıkılır ve suya dönüştürülür. H_2O_2 yapısındaki tek bir elektronun Fenton veya metal ile katalize olan Haber-Weiss reaksiyonu sonucu redüksiyonu ile yüksek reaktif ve potent hidroksil=güçlü hidroksil ($OH^{\cdot}$) radikali oluşur. Süperoksid, yerel nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ile reaksiyona girerek potent bir ROS peroksinitrit (ONOO•) oluşturur. Çoğu ROS, difüzyon kapasitesinde sınırlılık nedeniyle etkisini genellikle hücre içinde gösterir. Tam tersine H_2O_2 hücre membranında difüze olabilir ve böylelikle etkisini daha farklı bölgelerde gösterebilir (54).

Küçük hücre içi antioksidanlar (vit E ve C, β-karoten, ubikinon, lipoik asit, ürat ve glutatyon) nonenzimatik yolda etkisini gösterirler. Glutatyon aynı zamanda substratları redüksiyonu sırasında glutatyon peroksidazın enzimatik aktivitelerinden de sorumludur. Thioredoxin ve thioredoxin redüktaz; ubikinon, lipopik asit, ve skorbik asit içeren antioksidan moleküllerin tekrar geri kazanımını katalizler (55). Eksikliğinde kalp gelişim anormallikleri, ciddi dilate kardiyomiyopati ve sekonder kardiyak ölümler görülür (56).

2.5.2. ROS'ların Biyolojik Anlamı

Reaktif oksijen molekülleri birçok biyolojik önemli olayda önemli roller üstlenir. Fizyolojik konsantrasyonlardaki ROS ikincil mesajcı olarak görev alır. Transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF-β1), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), anjiyotensin II (ANG II), fibroblast büyüme faktör-2 (FGF2), endotelin, ve diğer spesifik ligandlarda azalmaya neden olur (57-60). Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP1) gibi spesifik transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinide ROS

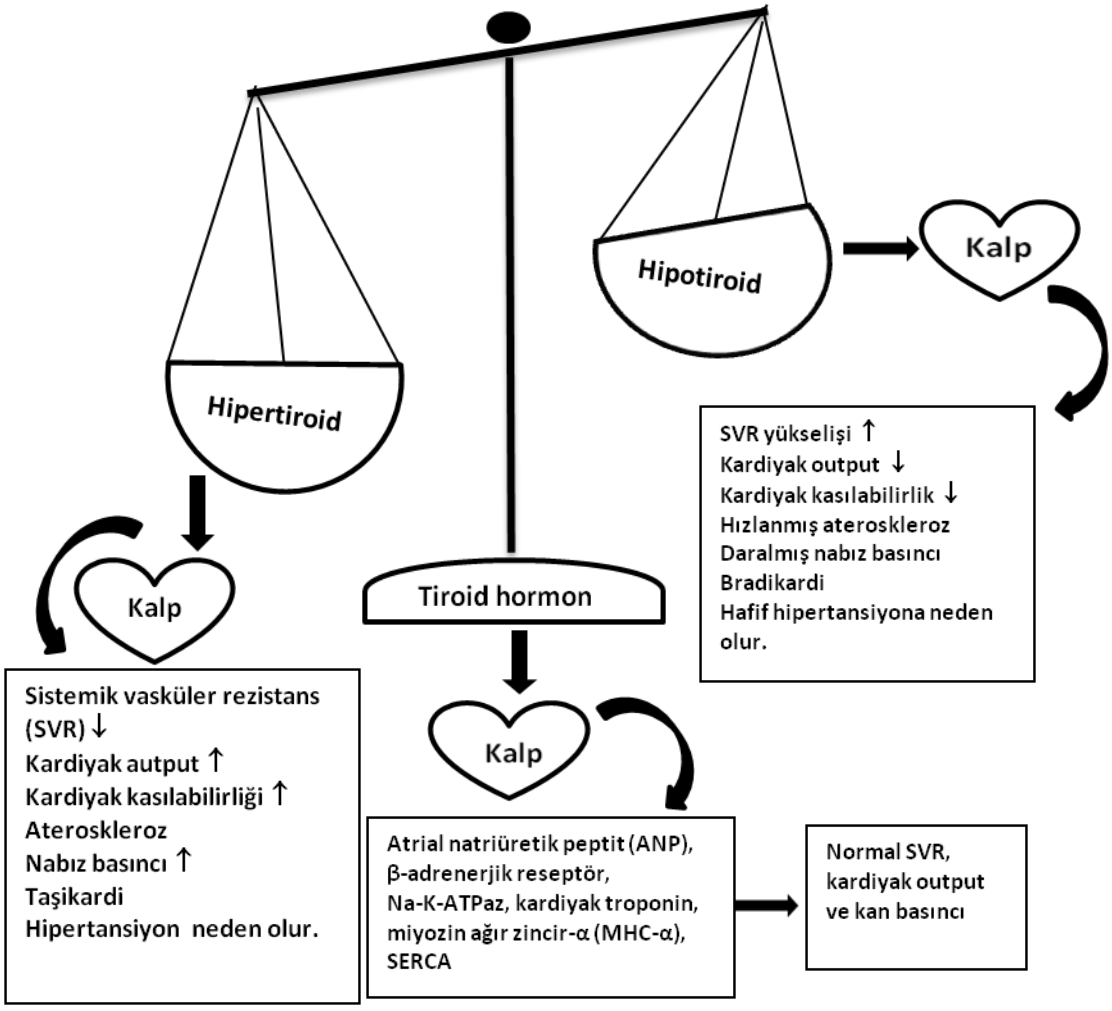
düzenler (61-64). Aynı zamanda inflamasyon ve normal hücre büyümesi ve proliferasyonunda da rol oynar. Bununla birlikte Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi ile c-fos, c-jun, ve c-myc gibi büyüme ilişkili genlerin ekspresyonunu indükler (65).

Patofizyolojik durumlarda dramatik olarak yükselen ROS hücre içi proteinler membran ve nükleik asit hasarına neden olur. Membran lipitlerinin peroksidasyonuna neden olarak hücre membran ve membranlı hücre organellerine hasar verir (66, 67). Proteinlerin ROS ile modifikasyonu sonrasında kritik enzimlerde denaturasyon ve inaktivasyon gelişir (68, 69). ROS'un neden olduğu DNA hasarı mutagenez gelişimine öncülük eder, böylelikle gen ekspresyonu ciddi şekilde etkilenir (70, 71). Kardiyovasküler sistemdeki genel yaşlanma ve yaş ile ilişkili değişiklikler ROS aracılığı ile gelişen uzun sureli kümülatif etkilerle açıklanabilir (72, 73). Tiroid hormonları vücut metabolizması üzerindeki etkileri aracılığıyla ROS oluşumunu etkilediğine dair birçok kanıt vardır.

2.5.3. Kalp Üzerine Tiroid Hormon Etki Mekanizması

TH kalpteki bazı moleküler yolları tetikleyerek kardiyak parametrelerde değişikliği indükler. Spesifik ve nonspesifik kardiyak genlerde (genomik etki) direkt etki gösterir (74). Diğer mekanizması da plazma membranı, mitokondri ve sarkoplazmik retikulum üzerinedir (nongenomik) (75). T3 ve T4 lipofilik doğalarından ötürü kardiyomiyositlerin sitoplazmik membranından kolayca diffüze olabilir. Kardiyomiyositlerde T4'den T3 dönüşümü ile ilgili bir kanıt yoktur (76). Lipofilik T3 inaktif tiroid hormon reseptörüne bağlandığı çekirdeğe girer. Böylece aktif formuna dönüşerek çeşitli DNA sekansları ve tiroid cevap elementlerini (TRE) etkiler (77, 78). Kompleks proteinlerin cevap elemanlarına bağlanması hedef gendeki 'promoter'i aktifleyerek transkripsiyonun başlamasına neden olur. Miyozin ağır zincir α (MHC-α), sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA), Na-K-ATPaz, β-adrenerjik reseptör, kardiyak troponin I, ve atrial natriüretik peptid gibi kardiyak genler üzerine tiroid hormonlarının transkripsiyonel aktivitesi vardır (79-84).

Diğer taraftan, miyozin ağır zincir β (MHC-β) gibi diğer genlerin transkripsiyonu tiroid hormonları tarafından baskılanır (85). Farklı tiroid durumlarında kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda kardiyak gen ekspresyonu değişebilir ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Kalp fonksiyonu üzerine tiroid hormonunun etkileri

2.5.4. Kalp Yetmezliği ve Tiroid Hormonlarının Rolü

Yaşla birlikte kalp kan pompalama kabiliyetinde azalma gözlenir, ama kalp yetmezliğinde sağlık durumunda artmış stres ve kalpte hasar veya çalışmasında zorlaşma söz konusudur. Tek bir risk faktörü kalp yetmezliği için yeterlidir ama faktörlerin fazlalığı ile risk daha da artar. Kalp yetmezliğinin kendisi bir hastalık değildir, ancak kalbe hasar veren çeşitli durumların sonucu olarak gözlenen bir sendromdur. Birden fazla kalp yetmezliğine neden olacak durumla karşılaşan hastalarda risk çok daha fazladır. Bu durumlar şunlardır;

(I) Koroner arter hastalığı (Ateroskleroz, miyokard enfarktüsü (MI) ve ventriküler remodeling),

(II) Kalp kas hastalığı (Dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati veya inflamasyon veya miyokardit),

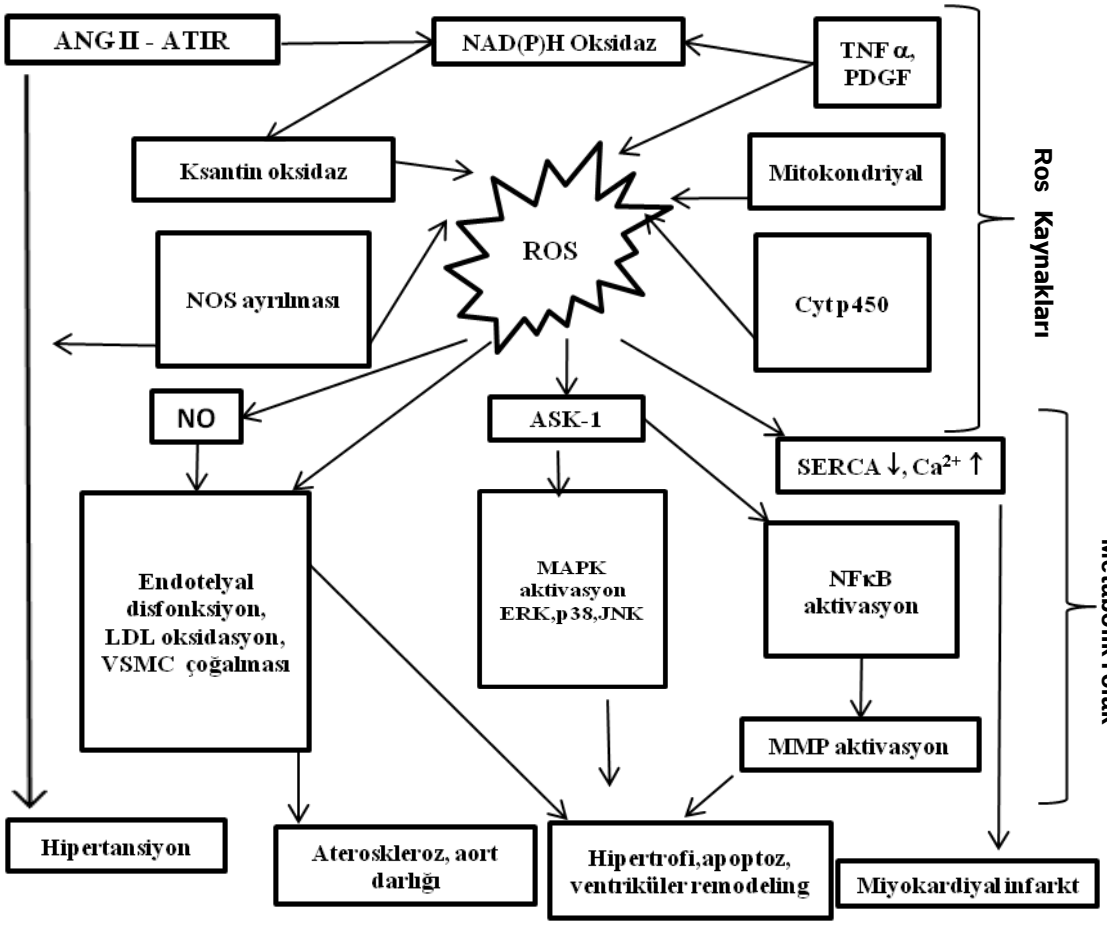
(III) Anormal kalp kapağı,

(IV) Doğuştan var olan kalp defektleri (Konjenital kalp hastalığı),

(V) Yüksek kan basıncı (Hipertansiyon).

2.5.4.1. Koroner Kalp Hastalığı

Kalp günde 24 saat çalışan bir kastır. Düzgün çalışması için yeterince oksijen ve besin koroner arterlerle sağlanmalıdır. Koroner arter hastalığı arter duvarındaki ateromatöz (atardamar intimasında dejenerasyonu takiben yağ veya lipitten oluşan kalınlaşma), plağın birikimi sonucu damar daralması miyokardiyuma yeterince kan akımının ulaşmamasıdır. Koroner kalp hastalığı için birçok risk faktörü tespit edilmiştir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, aile öyküsü, sigara, obezite, ve inaktif hayat tarzi bunlardan bazılarıdır. Bununla birlikte bu kardiyovasküler hastalıkların bir kısmını açıklamaktadır. Kanıtlar ROS'un koroner arter hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (54). Koroner arter hastalığı kalp krizi (veya miyokard enfarktüsüne) neden olabilir. Kalp kasında kalıcı hasara neden olabilir. Daha fazla hasarın gözlendiği bazı vakalarda ise kalp krizi kalp yetmezliğine yol açabilir.



Şekil 2.2. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) potansiyel kaynakları ve kardiyak fonksiyon üzerindeki etkileri. Cytp450: Sitokrom p450, NOS: Nitrik oksit sintaz, PDGF: Trombosit türevli büyüme faktörü, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-α, ASK-I: Apoptoz düzenleyici sinyal kinaz, MAPK: Mitojen-aktive protein kinazlar, NF-κB: Nükleer faktör kB, MMP: Matriks metalloproteinaz, ANG II: Anjiyotensin II, AT1R: Anjiyotentin 1 reseptör ve SERCA: Sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz.

2.5.4.2. Aterosklerozis

Tüm dünyada ölümün en önemli nedenidir. Endüstriyel toplumlarda toplam ölümlerin 1/3 ateroskleroz nedenlidir. Ateroskleroz plazma lipoproteinlerinin birikimi ve hücresel elemanların arter duvarında proliferasyonu ile oluşan kompleks bir süreçtir. Kronik inflamatuar bir süreçtir. Yağlı çizgilenme ile başlayıp lipid yüklü monosit derive makrofajlar foam hücreleri ve kompleks plakların progresyonu ile seyreder. Merkezde lipid çekirdek ve nekrotik hücre debrisi fibröz doku ile kaplıdır. Bu plak arter kan

akımına bariyer görevi görür ve özellikle plak rupture ve trombus gelişimi klinik olaylara neden olabilir (54).

Oksidatif stres vasküler hastalıktaki birçok patolojik olayı tetikler. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu, NO biyoyararlanımının azalması ve vasküler inflamasyon en önemlileridir. Aterogenez sürecinde inflamatuar hücrelerden fazla miktarda ROS salınır. Bu maddeler aterosklerotik plakta aterogenez gelişimini kolaylaştırır. Reaktif oksijen molekülleri, oksidatif lipitler, endotelyal disfonksiyon, vasküler düz kas proliferasyonu, endotelyal hücrelere artmış monosit adezyonu ve hiperlipidemi gibi birden fazla temel mekanizmayı tetikler (86).

Oksidatif LDL daha potent proaterosklerotik mediatördür (87). Arterial duvardaki endotelyal hücreleri değiştirir. Böylece birçok monosit/makrofaj ekspresyonu ve growth faktör salınımı oluşur (88- 90). Oksidatif LDL matriks metalloproteinlerinin endotelyal hücrede ve fibroblastlarda oluşmasını kolaylaştırır. Köpük hücrelerinin (foam cells) oluşmasından sorumlu endotelyal reseptörlerin upregülasyonuna neden olur. Köpük hücreleri aterogenezis erken safhasıdır. Oksidatif LDL insan koroner arter endotel hücrelerinde ROS üretimini arttırarak apoptozise neden olur (88) (Şekil 2. 2).

Endotelyal disfonksiyon ateroskleroz patogenezinde erken prognoztik faktördür. Plak oluşumunun başlaması ve progresyonu ve endotelyal bağımlı vazodilatasonda azalma endotelyal disfonksiyonla gelişir (91). Yukarıdaki özelliklere ilave endotelyal disfonksiyon ile endotelyal salınan NO sentez, salınım ve aktivitesinde azalma görülür. Süperoksit iyonu ile inaktivasyon, NO miktarını azaltır ve bu da nitrat toleransı, vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olarak ateroskleroz sürecini başlatır (92) (Şekil 2.2.).

Reaktif oksijen molekülleri vasküler düz kas büyüme ve proliferasyonuna neden olur. Aterosklerozun temelini oluşturur. ROS fibroblast büyüme faktör (FGF)ve fibroblast büyüme faktör reseptör-1 (FGFR-1), insülin-benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1), ve insülin benzeri büyüme faktör- 1 reseptör (IGF-1R) hem de epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) oluşumu arttırarak düz kas hücresi büyümesini uyarır (93-96). NADPH oksidaz aktivitesi ile ROS gelişimi ANG II aracılığı ile düz kas proliferasyonunu ve hipertrofisini indükler (97). Düz kas hücresi apopotoz veya nekrozu için yüksek miktarda ROS gereklidir. Bu süreç aterosklerozun son aşamasıdır (98) (Şekil 2.2.).

Ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi endotelyal hücrelere monositlerin artmış adezyonu ile bağlantılıdır. Birçok çalışmada ROS ile vasküler endotel çeşitli moleküllerin ekspresyonunu arttırır. Bunlar monositlerin endotelyal hücrelere bağlanmasını arttırır. İntersellülar adesyon molekül-1 (ICAM-1), monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1), platelet endotelyal hücre adezyon molekül-1 (PECAM-1), ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) (99-101) (Şekil 2.2.).

Hiperlipidemi oksidatif stresin temel uyarıcısıdır ve insan ve hayvanlarda aterogenezisde önemli rol oynar (102-104). Hiperlipidemik hastalarda trigliserid ve yüksek apo-B ile zenginleşmiş LDL parçacıklarının çok görüldüğü tespit edilmiştir (105). Oksidatif LDL insan vasküler endotelinde proaterosklerotik NADPH oksidaz ekpresyonu ve süperoksit anyon oluşumunu tetikler (106). Bu oksidatif LDL'nin endotelyal disfonksiyona neden olan ROS oluşumunu ve ateroskleroza nasıl neden olduğunu gösteren mekanizmalardan biridir (Şekil 2.2.).

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm tam zıt klinik durumları temsil etse de birbirinin ayna görüntüsü değildir. Hipertiroidizm oksidatif metabolizmada artışla ilişkilidir ve azalmış lipoprotein ve lipid ile ilişkilidir. Hipotiroidi hastaları aynı zamanda normokolesterolemik hastalara göre yüksek Lipoprotein X (LPx) gözlenir. Normal vakalarla karşılaştırıldığında vit E düzeyinde azalma ve β-karoten seviyesinde artma ile karşımıza gelir. TH eksikliği β-karoten vit E dönüşümünü engeller (107). Bu prooksidan olay sonucunda artmış β-karoten seviyesi LDL düzeyinde artma, etkili antioksidan korunmada eksiklik gelişir. Bu da hipotiroide LDL oksidasyonunun daha fazla olmasını açıklar (108). Hipotiroidi hastalarında LDL reseptörlerinde ve reseptör aktivitesinde azalmaya bağlı azalmış LDL temizlenmesi sonucu hiperkolesterolemi gözlenir (109). Oleik asit linoleik asit oranında azalma gösterilmiştir. Bu da oksidatif stres durumunun farklı tiroid durumlarında arttığını göstermektedir (110) (Şekil 2.2.).

2.5.4.3. Miyokard Enfarktüsü

Koroner arter hastalığı ile ilişkili temel durumdur. Miyokard Enfarktüsü koroner arterdeki kan akımının trombüs ile tıkanması sonucu oluşur. Vulnerable (hassas) aterosklerotik plağın rüptürü (kopma) sonrası gelişir. Vulnerable plak lipitlerin ve beyaz kan hücrelerinin (özellikle makrofaj) plakta anormal toplanmasıdır (86). İskemi ve oksijen azalmasına yol açan bu durum yeterli süre tedavi edilmez ise miyokard dokusunda hasara ve ölüme (enfarkt) yol açar. Miyokard enfarktı sonrası makrofaj,

monosit, nötrofil infarkt zona doğru migrasyonu gözlenir. Bu şekilde intraselüler uyarı ve nörohormonal sinyal ile inflamatuar cevap gelişir. İnflamatuar cevap artmış ROS gelişimi ile ilişkilidir. Oksidatif LDL aterosklerotik plak gelişimi ve metalloproteinazların tetiklediği damar plak rüptürü ve koroner tromboz ve tıkanma gözlenir (54) (Şekil 2.2.).

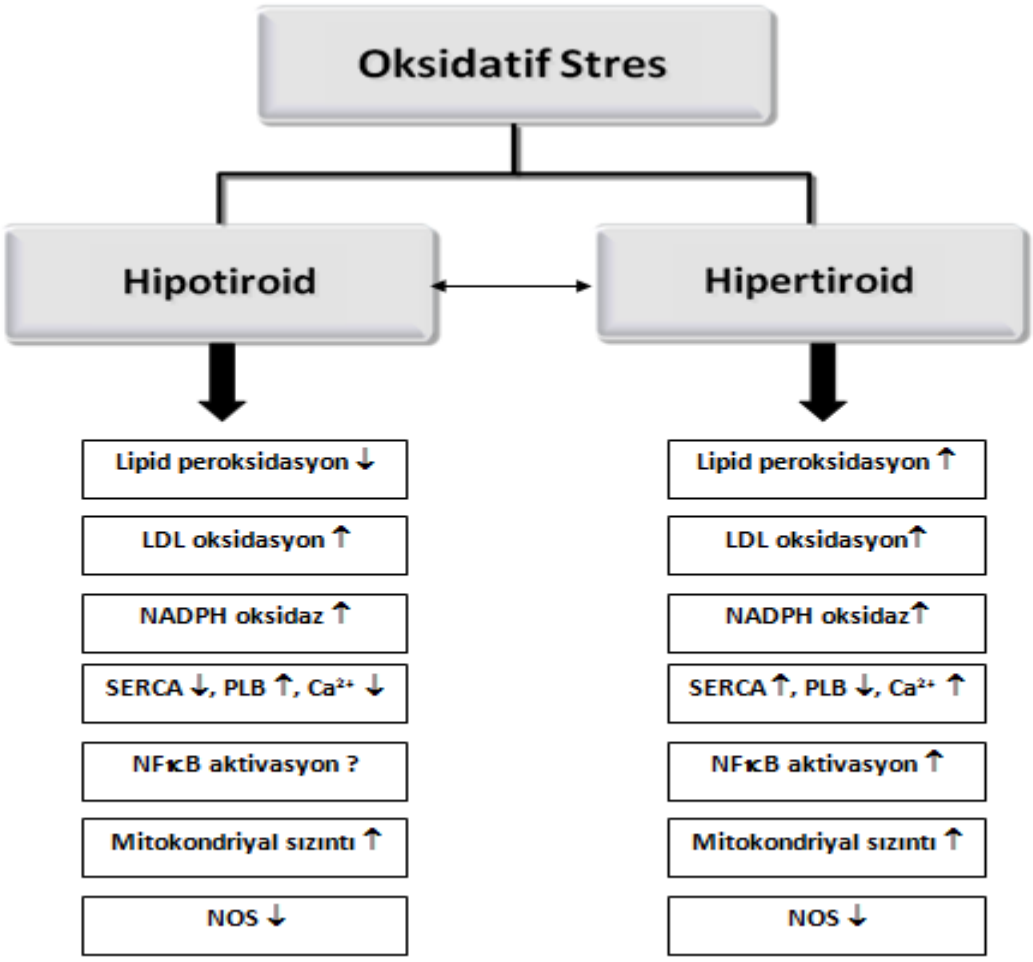
MI genellikle ateroskleroz sonucu damardaki daralmaya bağlı miyokardiyal iskemi (MI) ile başlar. ROS reperfüzyondan sonra hızla sentezlenir. Miyokardiyal iskemi nekroz ve apoptoz ile hücre ölümüne neden olarak kasılmayı etkiler. Fakat belirli bir süre içerisinde kan akımı tekrar sağlanamaz ise reperfüzyonun kendisi iskemik kalpte değişik zararlı etkilere fenomen olarak neden olur. Bu duruma reperfüzyon hasarı denir (111-116). Yani akım geç sağlanırsa tekrar akım geldiğinde serbest oksijen radikalleri çok salgılandığından hızlı hasar süreci gelişir. Damar tıkalıyken bir süre kalp kendini korur. Miyokard metabolizmasındaki ile ilişkili iskemik hasar eneji depolarında hızlı azalmaya neden olur. Reperfüzyon sonrası ilave olarak oksidatif stresle birlikte hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) yüklenmesi olur. Bu başlangıç iskemik hasarı oluşturur. Hücresel enerji durumunda azalma yetersiz oksidatif fosforilasyon ile mitokondriyal ATP oluşumu azalır. Yetersiz oksijen ve substrat sunumu nedeni ile elektron transport bozulur. İskemik kalpte anaerobik glikoliz artar. Ancak yüksek enerji gerektiren kardiyak fonksiyonların devamı için bu yeterli değildir (117). Mitokondriyal elektron taşıma sistemi tekrar düzenlenir. Oksiradikal oluşumu ve oksidatif stres gelişimine neden olur (113, 118). Miyokardiyal iskemi sonrası reperfüzyon olsun ya da olmasın ROS indüklenir ve inflamatuar sitokinler salınır tümör nekroz faktörü α (TNF-α), IL-1b, ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinler iskemik bölgeden ve çevre miyokardiyumdan salınır. Bu metalloproteinazları ve kollajen depolanmasını arttırarak yapısal değişikliklere neden olur ve hasarlı miyokard dokusu onarılır (119).

Ubikinon ve vit E gibi liposolubl (Yağda çözünen) önemli antioksidanların iskemi/reperfüzyon sonrası hipertiroidik kalpte azaldığı görülür. Bu da mitokondriyal disfonksiyonun ilerlemesine ve doku yetmezliğine neden olur. Mitokondriyal solunum azalması sonrası iskemi/reperfüzyon ile miyokardiyal hücrede oksidatif stres ve Ca^{+2} yoğunluğunda artma görülür. Mitokondriyal iç membranda protein tiyoller Ca^{+2} oksidatif değişikiği sonucu mitokondriyal permabilite değişikliğine ve mitokondriyal şişmeye neden olur. Kalsiyum iyonları kardiyak kasılma ve gevşeme için temel

maddedir. ROS, membran proteinlerini etkileyerek Ca^{+2} hemeostazını bozar ve kardiyodepresan etki gösterir, Ca^{+2} permabilitesi artar. İntraselüler kalsiyum artışı membrandaki LPx ve voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları veya Na/ Ca^{+2} kanalları ile gelişir, hücre içi Na^{+1} ve Ca^{+2} artışına neden olur (120, 121). Özellikle iskemi sarkolemmal Na/K ATPaz aktivitesi, Na-H pompası aktivitesi ve Na-Ca^{+2} pompasını ters yönde aktifler. Kalsiyum transpotu aynı zamanda iskemi/reperfüzyon etkilenir çünkü oksidatif stres sarkoplazmik retikulum proteinlerinde Ca^{+2} tutulumunu etkiler (Ca^{+2} pompası, sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz, ve Ca^{+2} salınım kanalları). Bunun sonucu da hücre içi Ca^{+2} aşırı yüklenmesi gelişir (116, 122). İntraselüler Ca^{+2} artışı ile gelişen patofizyolojik etki, membran fosfolipaz ve proteazlar aracılı gelişir. ROS, kalsiyum tutulumu ve miyokardiyal kasılmada önemli rol oynayan sarkoplazmik retikulum membran kalsiyum pompası olan sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz (SERCA2) aktivitesini azaltır.

Tiroid hormonları kardiyak büyüme ve protein sentezinden bağımsız spesifik kardiyomiyosit genlerin ekspresyonunu düzenler. Tiroid hormonları kardiyak performansı önemli derecede etkiler. Miyokarddaki önemli yapısal ve düzenleyici proteinlerin kodlamasını sağlar. Miyozin izoform ekspresyonu, kalsiyum-siklik proteinler ve proteinkinaz (PKCα ve PKCε gibi enzimler kardiyak kontraktil proteinleri olarak bilinirler) tiroid hormonlarına duyarlıdır. T3 duyarlı kardiyak genler, miyozin ağır zincir (MHC), fosfolamban (PLB) ve kalsiyum aktive olan sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA2) kardiyak kasılmanın önemli belirleyicileridir (123). SERCA performansı fosfolamban ekspresyon düzeyi ile ilşkilidir. Fosfolamban daha az ekspresyonu ve SERCA daha fazla ekspresyonu sonrası kalsiyum sarkoplazmik retikulum lümenine alımı artar ve bu defa diyastol sırasında miyokardiyal gevşemeyi sağlar. TH, SERCA düzeyini arttırdığı ve fosfolamban sentezlenmesini azalttığı gösterilmiştir; bu da miyokardiyal gevşemeyi kolaylaştırır (124). Tiroid hormonları yalnızca fosfolamban fosforilasyonunu tetiklemez aynı zamanda Na/K ATPaz, Na/ Ca^{+2} değiştirici pompa ve bazı voltaj bağımlı K kanallarını da etkiler ve böylelikle miyokardiyumdaki elektrokimyasal ve mekanik yanıtları koordine eder (125, 126). Akut MI sonrası düşük T3 düzeyi kardiyak spesifik gen ekspresyonunu değişikliği tetikler, ve böylece iskemik hasara karşı kardiyak miyositleri değiştirir. Hipotiroidizmde PLB içeriği artar ve SERCA düzeyi azalır ve böylece kalpteki sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} alımı azalır (127, 128). T3 ile tedavi edilmesi PLB fosforilasyonuna neden olur.

Böylece sarkoplazmik retikulum kalsiyum alımını inhibisyonu azalarak sol ventrikül (LV) fonksiyonları düzelir. Akut MI sonrası düşük serum T3 ile kardiyak PLB benzer şekilde değişir ve T3 replasmanı bu yolla miyosit kontraktilitesini arttırır. Diğer taraftan, hipertiroidizm SERCA düzeyini arttırır ve PLB düzeyini azaltır. Böylelikle SR-Ca^{+2} pompası artarak SR-Ca^{+2} alımı artarak ötiroid hastalara göre gevşeme daha fazla gözlenir (129). Hipotiroidi ve hipertiroidi kalp birbirini zıt etkiler gösterir ve SERCA düzeyi ile PLB düzeyi ters etkileyerek kontraktil parametreleri değiştirir.



Şekil.2.3. Değişik tiroid durumlarında kardiyak oksidatif stres

2.5.4.4. Ventriküler Remodeling

Miyokard enfarktüsü (MI) takiben LV remodeling gibi önemli yapısal değişiklikler gelişir. MI miyokard akut kayıpla sonuçlanır ve takip eden haftalar ve aylarda bir seri kardiyak yapıdaki, fonksiyonda, geometri ve volüm toplanmasında değişiklik izlenir.

Bu sürece kardiyak remodeling denir (130,131). Miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları, miyokardit ve dilate kardiyomiyopati gibi kardiyak hastalıkların ilerlemesinde ve sürecinde kardiyak remodeling önemli rol oynar. Bununla birlikte kardiyak miyositler, fibroblastlar, ekstraselüler matrix proteinleri ve koroner damarlanma aynı zamanda kardiyak remodeling sürecinde görev alır. Kardiyak remodeling nörohormonal faktörler, sitokinler, enzimler, iyon kanalları, oksidatif stres ve mekanik stres gibi birçok mediyatörlerde değişiklik ile ilişklidir. Buna rağmen remodeling normal kardiyak fonksiyonları devam ettirmek için adaptif cevabın başlangıcıdır. Ancak daha sonra dekompansazyona neden olan maladaptif bir yanıt halini alır. Artan kanıtlar ROS'un miyokardiyal remodeling ve yetmezlik patofizyolojisinde önemli bir rol üstlendiğini gösterir. Sol ventrikül remodeling ile ilgili mekanizma multifaktöryeldir ve birbiriyle ilişkili iskemi, oksidatif stres, inflamatuar sitokinler, matriks metalloproteinaz aktivitesi (MMPs), mekanik stres, hipertrofi, ve apoptosis/nekroz gibi bir çok biyolojik süreç ile alakalıdır. Sol ventrikül remodeling , LV disfonksiyonu ile ilişkili LV dilatasyonu neden olur ve bu MI'ın en önemli sebebi olabilir (130, 131).

ROS MI takiben düzeyi artan MMPs aktifleyen fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırarak ekstraselüler matriks fonksiyonlarını düzenler böylelikle kardiyak remodelling sürecinde rol alır. MMPs aktivasyonunun devamı miyokard ile etkileşimdeki ekstraselüler içeriği değiştirerek miyokardın yapısal özelliklerini değiştirir, bu da miyokard remodelling ve yetmezliğine yol açar. MI dan sonra MMP, MMPs doku inhibitörleri kardiyak tamir ve LV remodelling major rol alır. MMPs aktif kısmında çinko bağlı, aktivitesi Ca^{+2} iyonuna bağlı, enzimatik olarak inaktifleşmesi için spesifik doku inhibitörleri ile etkileşime (Metaloproteinaz doku inhibitörü=TIMPs) giren endopeptidazdır (132). MMP ve TIMP arasındaki denge normal fonksiyonların devamı için gereklidir ve bu dengenin bozulması kontrolsüz ekstraselüler matriks yıkımı sonrası hastalıklara neden olabilir. Aynı zamanda inflamatuar sitokinler ve ROS, MMP oluşumunu indükler ve TIMP düzeylerini ve kollajen sentezini azaltır (133). Miyokard dokusundaki yapısal değişiklikler inflamatuvar sitokinlerin tetiklenmesi ile gelişir. Kollajen yapısındaki üçlü helikal yapı proteolik yıkıma dirençlidir. Kollajen yıkıcı etkisi hasar bölgesinde TIMPs ile sağlanır. Bu düşük molekül ağırlıklı proteinler yüksek affinite kompleksleri MMPs aktifler ve nötralize kollajen yıkımı MMPs katalitik bölgesinin bloke edilmesi ile gerçekleşir. TIMPs sentezi aktive olmuş MMPs'ler ile

düzenlenir. Kollajen yıkımı MMPs ve TIMPs arasındaki dengeye göre gerçekleşir (134).

Miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak disfonksiyon, viable miyokardiyumu artmış remodelling sonrası gelişir. Tiroid hormon sinyalizasyonu miyokard infartüsü sonrası geç dönemde kardiyak remodelling patofizyolojisinde önemli rol oynar. Buna rağmen, sol koroner arter ligasyonundan kısa süre sonra tiroid hormonu verilmesi kardiyak remodeling ve kardiyak fonksiyon bozukluğunu arttırır. Bununla birlikte viable (yaşayabilir düzeydeki) miyokard MHC-α ekspresyonu ve SERCA/PLB oranı artarken MHC-β düzeyi azalır (135). Bununla birlikte PKCα ekspresyonu anlamlı düzeyde düşerken PKCε ekspresyonu azalır ve bunların hepsi tiroid hormonu ile düzenlenir (136). Bu süreçte fetal fenotipe doğru gidiş gözlenir. MHC- β artar, MHC-α azalarak fetal döneme doğru kayış gözlenir ve bu durum tiroid hormonu bu sürecin temel etkileyicisidir tiroid hormon- tiroid hormon reseptör aksında değişiklikle sağlanır (135, 137, 138). Kardiyak performans tiroid hormonu ile düzenlenir çünkü miyozin izoform ekspresyonu, kalsiyum-siklik proteinleri ve protein kinazlar (kardiyak protein fosforilasyonu yapan PKCα ve PKCε gibi) miyokardiyumdaki birçok yapısal ve düzenleyici proteinlerin genleri tiroid hormonları tarafından kodlanır (136, 139-142).

MI sonrası kontraktil elemanların hasarı sonucu kalpte kalan diğer hücreler (viable) daha fazla iş yüküne maruz kalır. Kalp böylelikle kas kütlesini arttırarak buna cevap verir. Bu durum normal perfüzyonun devam etmesi için kompensatuvar olarak kardiyak hipertrofi olarak karşımıza çıkar. Bu basınç yüklenmesine karşı sol ventrikül hipertrofisi temel remodelling sürecini oluşturur. Kardiyak hipertrofi gelişmesinde ROS'un rolü olduğuna dair kanıtlar vardır. Fazla tiroid hormonu aracılığıyla gelişen kardiyak hipertrofi ile kalp yetmezliğinde gelişen kardiyak hipertrofi arasında kompleks ve ilginç etkileşim gözlenmiştir. Tiroid hormon aracılı fizyolojik kardiyak hipertrofinin ilk aşamalarında SERCA2 düzeyinde artma ve β-MHC düzeyinde azalma gözlenir. Tersine basınç yüklenmesi sonucu gelişen kalp yetmezliğinin neden olduğu patofizyolojik kardiyak hipertrofi kalsinörin sistem aktivasyonu ve MAP kinase-sinyal sistem cevabı ile gelişir (136, 139-142).

Buna rağmen biyolojik mekanizmaların progresyonu ve 'ventriküler remodeling'in net bir açıklaması yoktur. Yapılan çalışmalar ROS'un artması ile miyosit apoptozunun

artmasının ventriküler disfonksiyonu kötüleştirdiğini bildirmektedir (143). Kalp yetmezliğinde oksidatif stres ve apoptoz upregülasyonun olduğu yeni sinyal molekülü, p66shc tespit edilmiştir. Oksidatif stres ile indüklenen p66shc, proapoptotik protoonkogen olarak bilinir. H_2O_2, UV radyasyon veya epidermal büyüme faktörü gibi etkilere cevap olarak fosforileze olur. 'p66shc'in transjenik olarak bozulması ile fosforilazasyon yeteneğin kaldırıldığı farelerde, oksidatif hasara karşı direnç ve yaşam süresinde uzama gözlenmiştir (144). Ask1, 160 kDa serin/threonin protein kinaz, ROS- ve MAP kinaza duyarlıdır,p38 ve Jnk yolağının aktiflenmesinden sorumludur (145). Ask1, bir çok memeli canlıda bulunur. ROS ve TNF-α, G-protein-bağlı reseptör agonistleri (örn; nor-epinefrin, anjiyotensin II, ve endotelin) proinflamatuar sitokinler 'Ask1' aktifler. Ask1 aynı zamanda NF-κB aktivasyonu ve G protein-bağlı reseptörler ile kardiyomiyosit hipertrofisinde etkilidir (62). 'Ask1'in aşırı yapımı, kardiyomiyositlerde apoptozisi tetikler. Miyokardiyal apoptozis ile hücrenin oksidatif stresle baş etme yolunun Ask1 olduğu bildirilmiştir.

T4 ile tedavi edilen ratların kalbinde apoptotik hızlarda artış ve DNA bozulması gözlenmiştir. Anjiyotensin de aynı zamanda hipertiroidi ile hipertrofi olmuş kalpte apoptozisi hızlandırır. Kardiyomiyositlerdeki apoptozisin hızı, kardiyomiyosit hipertrofinin yaygınlığı ile ilgilidir ve anjiotensin II ile indüklendiği düşünülmektedir. Azalmış kardiyak kontraktilite ve artmış apoptoz, hipertrofiye, ve böylece hipertiroidik kalpte kalp yetmezliğine öncülük eder (146). Hipotiroidik kalpte apoptozun progresyonu ile ilgili çok az kanıt vardır ve bu konu ile ilgili daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.5.4.5. Kardiyomiyopati

Kardiyomiyopati literatürde kalp kas hastalığı olarak tanımlanan miyokard fonksiyonundaki bozulma ile birlikte aritmi veya ani ölüm ya da her ikisine yol açan bir hastalıktır. Kardiyomiyopatiler miyokard dokusu ile ilişkili kardiyak disfonksiyonun gözlendiği hastalıktır. Patofizyolojik mekanizmaya göre sınıflandırılır ;

Dilate kardiyomiyopati (sol ventrikül dilatasyonu),

Hipertrofik kardiyomiyopati (kalp kasında anormal kalınlaşma) ,

Restriktif kardiyomiyopati (kalp kası rijit ve daha az elastiktir-gevşeme bozukluğu),

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati,

Spesifik kardiyomiyopati,

Spesifik kardiyomiyopati spesifik kardiyak ya da sistemik bozukluğa bağlı gelişen kalp kas hastalığını tanımlamak için kullanılır. Vücudun başka bir bölgesindeki hastalık kalbi etkilmesi ile oluşabilir. Örnek vermek gerekirse amiloidozis kanda anormal proteinlerin bulunmasıdır ve kalpte depolanarak kardiyomiyopatiye yol açabilir.

Dilate kardiyomiyopati hastalarında oksidatif strese eğilim vardır. Bu hastalar sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında eritrosit ve eritrosit membranında LPX ve oksidatif hasar görülme ihtimali daha fazladır. Bu sonuçlar dilate kardiyomiyopatili hastalarda eritrositlerin antioksidan savunma sistemleri sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha zayıftır. Dilate kardiyomiyopatili hastalarda miyokardiyal kontraktilite azalmış ve ventriküler aritmi ihtimali artmıştır. Oksidatif strese bağlı membran değişiklikleri bu değişikliklerden sorumludur ancak ROS tek başına tüm hastalıktan sorumlu değildir. Buna rağmen membran lipidlerinin peroksidasyonu zayıftır ve tekrarlayan iskemi reperfüzyon döngüsü sonucu kalp, iskelet kası, katekolamin otooksidasyonu ve membran proteinlerini ile LPx artar. Bu bilgiler ışığında in vitro çalışmalar, oksidatif stresin sülfidril grupları (SH) gruplarını okside olmasına neden olduğu, bunun da sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+2}-ATPaz aktivitesini ve hücre membranındaki Na-K ATPaz aktivitesini bozduğu gösterilmiştir (147, 148). Bununla birlikte kalsiyum hemostazının devamında etkili olan hormon reseptörlerindeki SH gruplarının yapısındaki değişiklik, intraselüler kalsiyum yüklenmesi ile dilate kardiyomiyopati hastalarında kontraktil fonksiyon bozulması ve ventriküler aritmileri tetikler. Purin degradrasyonu sırasında ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümü ile salınan ROS ,hücre membranını perokside edebilir (149). Dilate kardiyomiyopati hastalarında miyokardiyal yüksek enerjili fosfat düzeylerinde azalma gösterilmiştir (150). Kalp iş yükünü arttırdığında, hızlı ATP sentezinde önemli bir rol oynayan miyokard ve iskelet kasındaki kreatin kinaz aktivitesi, ROS ile indüklenen SH grup oksidasyonu sonrası etkinliği bozulur (Şekil 2.2.). Dilate kardiyomiyopatili rat miyokardında kreatin kinaz aktivitesinin inhibisyonu kontraktil rezervi azaltır (151). Antioksidan metabolizmadaki rölatif defisit kalp yetmezliğini tetikleyebilir (152). Antioksidanların dışarıdan verilmesi kardiyak anormalliklerin gelişmesini geciktirebilir. Antioksidanlar dilate kardiyomiyopati veya konjestif kalp yetmezliği hastalarında, hayatı tehdit eden aritmileri ve ani kardiyak ölüm gelişimini azaltır.

Tiroid bozukluğunu da gösteren hormonal bozukluk reversibl kardiyomiyopati ile ilişkilidir, ancak bu konuda yeterince çalışma yoktur. Aşırı tiorid hormonu tirotoksikozun temel mekanizması olan yüksek debili kalp yetmezliğine yol açarak kardiyak hastalığa neden olabilir. Hipertiroidi aynı zamanda kardiyomiyopati nedeni olan taşikardi ve atriyal fibrilasyona neden olabilir (153).

2.5.4.6. Miyokardit

Kardiyomiyopati bazen virüse maruz kalma sonrasında gelişebilir. Viral miyokardit genellikle kendini sınırlamakla birlikte ciddi kalp hastalığı ve yetmezliğine neden olabilir. Koksaki virüsüne bağlı miyokardit hastalarında kardiyak hasta sadece apopotoz değil nekrotik kardiyomiyosit ölümü ile de ilişkilidir (154-159). Akut viral miyokardit (AVM) hastalarının kardiyomiyositlerinde apopotozis artması ve glutatyon (GSH) düzeylerinin azalması 'coxsackievirus B3' (CVB3) miyokarditi sırasında kardiyomiyosit apoptozunu, ROS'un indüklediğini düşündürmektedir. Azalmış antioksidan yeteneği olan GPx knockout farelerde CVB3 enfeksiyonu sırasında vahşi fareler ile karşılaştırıldığında daha ciddi miyokardit geliştiği görülmüştür (160). AVM hastalarında oksidatif streste ciddi artış ve nitrik oksit metabolizmasında bozulma gözlenmiştir. İnflamatuvar sitokinler özellikle IL-1 lenfositler, nötrofiller, granülositler ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerden kardiyak kas hücreler ve dokulardan inflamatuvar reaksiyon sırasında salınır ve oksidatif strese neden olur. Bu durum indüklenebilir nitrik oksit sintaz (iNOS) aktivitesine neden olarak NO salınımına neden olur. Oluşan NO, $ONOO^-$ oluşturmak üzere süperoksit anyon radikali ile birleşir ve bu da SH etkileşime girerek hücre fonksiyon hasarına neden olur, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidanları aktivitesini bozar (161, 162). Aşırı nitrik oksit salınımı sonrası NO oksidize olarak nitrojen dioksit oluşturur. Bu da poliansature yağ asitlerinde LPx katalize ederek hücre ve doku membranları perokside olur. Bununla birlikte glutatyon peroksid sentez ve yenilenmesindeki anlamlı azalma sonucu lipoperoksid kaldırılmasında GPx aktivitesinde kayıp gözlenir. Tüm bu mekanizmalar AVM hastalarının vücutlarında lipoperoksit seviyesinde anlamlı artıştan sorumludur (161-164). AVM hastalarında vücut ısısındaki yükseklik sonucu gelişen iştahsızlık diyetle antioksidan alımını da engeller (vitamin C, vit E, B karoten gibi). Bu da vücutlarındaki antioksidan miktarının azalması sonucunda oksidasyon

/antioksidasyon dengesinde bozulma gelişerek serbest radikal artması sonucu patofizyolojik olayların meydana gelmesi ile sonuçlanır.

Graves hastalığı ve/veya hipertiroidizm miyokardit ile ilişkili bulunmuştur. Kanıtlar lenfositik miyokardit ve lenfositik tiroidit arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan hipotiroidizm ve Hashimoto tiroidinde ani ölüme neden olacak miyokardit birlikteliği tanımlanmamıştır (165-169). Graves hastalığı ve hipertiroidizm ile miyokardit birlikte görülürken hipotiroidizm ve Hashimoto hastalığında miyokardit neden görülmediği halen açıklanabilmiş değildir. Açıklamalardan birisi, miyokardit semptomlarının viral enfeksiyonlardan çok, otoimmun miyokardit sebebiyle olacağı şeklindedir.

2.5.4.7. Kapak hastalıkları (valvuler hastalık, KKH)

Kalp kapak bozuklukları hastalıkları, enfeksiyon (endokardit) veya doğumsal defektlerden kaynaklanabilir. Kalp kapakları her kalp atımında tam açılamaması veya kapanamaması sonucu kalp kası yeteri kadar kanı pompalamak için daha güçlü kasılır. Kalp yükü çok arttığında kalp yetmezliği gelişir. Kalp kapakları ekstraselüler matriks, düz kas hücresi, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden oluşur (170).

Dejeneratif aort kapak darlığı (AKD) bir kalp hastalığıdır. Daha çok gençleri etkileyen romatizmal hastalığa göre ileri yaşta sıklığı artmaktadır. Dejeneratif ve romatizmal KKH'nın genetik, otoimmun, enfeksiyon ve oksidatif stres gibi bir çok risk faktörü vardır (171). Kalsifiye aort kapak hastalığı orta aort kapak sklerozunda ciddi aort kapak sklerozuna kadar değişen bir yelpazede hastalık oluşuturur. Bu ateroskleroz ile aynı patofizyolojik özellikleri taşıyan düzenli bir hastalık sürecidir. Kapak lezyonlarının histopatolojik analizi aterosklerotik plak gelişimi ile benzerlik gösterir. Lipoproteinler, köpük hücreleri (foam cells), makrofajlar, T lenfositler, ekstraselular matriks proteinleri, heterotopik kalsifikasyon ve kemik dokusu bunlardan bazılarıdır. Bu doku faktörleri kronik inflamasyon biyolojik prosesi ve doku tamiri gibi durumların sonucudur. Fibrozis ve kalsifikasyon dejeneratif aort kapak lezyonlarının karakteristik özellikleridir (172). Kalsifiye aort kapak lezyonu kronik inflamasyon, lipoprotein birikimi, renin-anjiotensin sistem aktivasyonu ve fibrozis ile karakteze endotelyal hasar oluşturur (173-176). Koroner sklerozis ve valvüler sklerozis benzer süreçlerdir ve birlikte tespit edilebilirler (176). Stenotik aort kapağındaki kalsifiye lezyonlar aterosklerotik lezyonlara benzer ve valvüler plakta kalsiyum, okside LDL, neovaskülarizasyon

alanları, yüksek düzey matriks-remodelling enzimleri ve apoptotik hücreleri içerir. Düşük dansiteli lipoproteinlerin ROS ile oksidasyonu (okside LDL) kapak lezyonlarının başlangıcını ve ilerlemesini etkiler (174). Romatizmal KKH oksidatif stres ve sistemik inflamasyon iyi tanımlanmıştır (172). Tersine aterosklerotik lezyonlarda antioksidan enzim sentezinde ve aktivitesinde azalma sonucu artmış oksidatif stres ön plandadır (172). Bunun yanında NOS ayrılması sonucu kalsifiye aortta süperoksit oluşumu dejeneretif AKD patofizyolojisine öncülük eder (Şekil 2.2.).

Kapak sklerozunda tiroid fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki tam incelenmemiştir ancak patofizyolojik etkisi olacağı düşünülmektedir. Tiroid disfonksiyonu ile ilişkisinin olması en azından tiroid hastalarında kardiyovasküler mortalitenin daha fazla olmasını açıklayabilir. AKD ve mitral anuler kalsifikasyon (MAC) artmış mortalitenin belirteçleridir.

2.5.4.8. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncında (KB), basınç ve vücut damarlarında direnç artar. Kontrolsüz hipertansiyon kalp yetmezliği gelişimini 2-3 kat arttırır. Damarlardaki kan basıncı yüksek olduğunda kalp kan pompalamak için daha zor çalışır. Bu basınç artışı kalp odacıklarında zamanla daha geniş ve zayıf olmasına neden olur. Çeşitli mekanizmalar ile oksidatif stres hipertansiyon gelişmesinde etkili olabilir. ROS ile NOS azalması, vazokonstriktör lipid peroksidasyon ürünleri (F2-isoprostanlar), önemli bir NO sentaz kofaktörü olan tetrahydrobio-pterin (BH4) boşalması, damarlanmadaki yapısal ve fonksiyonel değişme bu mekanizmalardan bazılarıdır (177-180). Oksidatif stres vasküler düz kas proliferasyonu ve hipertrofisi ve kollajen depolanmasını tetikler, böylelikle vasküler media tabakası kalınlaşarak damar lümeni daralır. Bununla birlikte, artmış oksidatif stres endotel hasarına neden olması sonucu endotel bağımlı vasküler gevşeme bozulur ve vasküler kontraktilite artar. Damarlardaki tüm bu etkiler oksidatif stresin nasıl hipertansiyona neden olduğunu açıklar.

Damar yapısında serbest radikal oluşumuna neden olacak NADPH oksidaz, NOS, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve ksantin oksidaz gibi birçok kaynak vardır. Araşidonik asidin CYP450 ile metabolizması sırasında NADPH oksidaz sistemi önemli bir kofaktördür ve süperoksit, hidrojen peroksit, ve hidroksil radikalleri oluşur. Koroner arterlerde CYP450 2C9 isoformu ROS için anlamlı bir kaynak olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar CYP450 damar duvarında oksidatif stres

oluşturarak endotelyal disfonksiyon ve hipertansiyonda önemli rol oynar (181). CYP450 metabolizmasının endojen önemli bir düzenleyicisi tiroid hormonu ve T3 sadece hepatik CYP450 enzimlerinin değil diğer dokularda da CYP450R oluşmasının önemli bir belirleyicisidir.

İnsan çalışmaları sonuçları hayvan çalışmaları kadar başarılı değildir, sonuçlarda değerlendirilen oksidatif hasar belirtecine göre değişir. Oksidatif hasarın nonspesifik göstergelerinin kullanıldığı çalışmalarda hipertansiyonu olanlarda süperoksit ve hidrojen peroksit üretimi yüksek tespit edilmiştir ve kan basıncı düşürüldükten sonra normal düzeye gerilemiştir (182). Tedavi almamış hipertansiflerde SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesi azaldığı gözlenmiştir. Tersine kan basıncı düşüşü ile SOD aktivitesi korele bulunmuştur (183). Normotansiflerle karşılaştırıldığında hipertansiflerde hidrojen peroksit düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında korelasyon bulunmuştur. Kan basıncı yüksek olanlarda daha fazla H_2O_2 üretimi vardır (184). Süperoksit ve nitrik oksit üretimindeki dengesizlik vazodilatasyonda azalmaya neden olur, bu da hipertansiyona neden olur. İn vitro insan çalışmaları bu hipotezi destekler (Şekil 2.2.).

Hipertansiyon hastalarında endotelyal hücreler NO salınımı ile arteryal relaksasyonda önemli rol oynar. Nitrik oksit vasküler relaksasyona (gevşeme) neden olur (185). Nitrik oksit sintaz (NOS) ve özellikle NOS endoltelyal izofromu (eNOS), O_2^- önemli bir kaynağı olarak bilinir ve NO biosentez ve bioyararlanımının belirgin bir belirleyicisidir (186, 187). Aterojenik uyarıya yanıt olarak eNOS NO yerine süperoksit sentezleyebilir. Bu da NO üretim enzimlerinin azalmasıyla NOS ayrılmasına öncülük eder. Böylelikle NOS bağımlı süperoksit üretiminde artış gelişir ve peroksinitrit NO –süperoksit reaksiyounu ile oluşmasına neden olur (188). Sonuç olarak hücresel proteinler ve lipitlerin oksidasyonu ile vasküler fonksiyonlara ek hasar gelişir.

Vasküler endotel TH için bir hedeftir ve aşırı endotelyal NO üretimi hipertiroidizmde vazodilatasyona neden olur. Buna ilaveten hipertiroid durumunda veya T3 ile tedavi sonrasında ratlarda artmış vasküler NO üretimi gözlenmiştir (189). Vasküler düz kas hücreleri (VSMCs) ile NO üretimi damar duvarında NO aşırı üretimi bir sebebi olarak tespit edilmiştir. Vasküler fonksiyonların lokal kontrolünden sorumlu etmen bu olabilir (190). Önceki çalışmalarda hipertiroidizmin katekolaminlere bağlı hem vazokonstriksiyon hem de kan basıncı yükselmesini azalttığı gösterilmiştir (191). Tiroid

hormonları NO üretimini arttırarak akut olarak VSMCs gevşemesini tetikler. PI3K/Akt-sinyal yolu ile iNOS ve nöronal nitrik oksit sintaz (nNOS) aktivasyonu sağlanarak hızlıca cevabın oluşması sağlanır (192-194).

NADPH ile ROS gelişimi ve redox bağımlı sinyal kaskadı ile alakalı anjiotensin II gelişimi de hipertansiyona neden olabilir (195). Anj- II bağımlı nötrofil miyokardiyal dokuya geçişi artar ve inflamatuvar sitokinler salınarak ROS ekspresyonu artar. Anj II etkisini iki reseptör aracılığı ile gösterir;

Anjiyotensin I reseptör (AT1R), anjiyotensin II reseptör (AT2R), NO ve ROS arasındaki dengenin sağlanmasında etki rol oynarlar (195, 196). Anjiyotensin II etkisini AT1 reseptör aracılığıyla gösterir. Nonfagositik NADPH oksidaz uyararak süperoksit, hidrojenperoksit ve peroksinitrit birikimine neden olur ve patofizyolojik durumlarda inflamatuvar yanıt verilir (Şekil 2.2.). AT1R blokajı AT2R uyarır ve AT1R aktivasyonun tersi etki gösterir. Anjiotensin reseptör blokerlerinin yararlı etkilerini bu mekanizma ile ilişkilidir. Sonuçta bu bulgular anjiyotensin-konverting enzim (ACE2) kronik kaybını AT1R aracılığıyla NADPH oksidaz aktivasyonu, artmış oksidatif stres, nötrofil yerleşmesi, G-protein kenetli reseptör (GCPR-sinyal) yoluyla mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Ventriküler remodelling ve kalp hastalığı da bu şekilde tetiklenir (197).

Tiroid hormon AT1R mRNA ekspresyonun hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel düzeylerinde downregülasyona neden olur. Kanıtlar tiroid hormonun hedefinin endotel olduğunu göstermektedir ve endotelden aşırı NO üretimi hipertiroidizmde vazodilatasyona neden olur (198). NO'in VSMC hücrelerinde AT1R ekspresyonunu inhibe eder (199). Bununla birlikte T3 indirekt olarak vasküler AT1R ekspresyonunu NO üretimi ile inhibe eder. Tiroid hormonu hemen hemen vücuttaki her doku ve organda bazal metabolik hızı arttırır ve artmış metabolik ihtiyaçlar kardiyak output, sistemik vasküler rezistans (SVR) ve kan basıncı artışını tetikler. Hipertiroidizm izole sistolik hipertansiyonun ikincil sebebidir. Hipertansiyonun en sık sebebidir ve hipertiroidizm düzeltilmesi ve B blokerlerle tedavi edilebilir. Hipertiroidizm aynı zamanda SVR arttıran endotel disfonksiyonu ve VSM relaksasyonu azalması ile diyastolik kan basıncını da arttırır ve tiroid hormon replasmanı ile düzelir. Tiroid hormonları doğrudan VSM etkileyerek periferik vasküler rezistansa neden olur ve ortalama arter basıncını düşürür. Bu değişiklik de volüm ve basınca duyarlı

böbreklerdeki jukstaglomerular aparatı etkiler. Böylelikle renin anjiyotensin sistemi aktiflenir ve renin sekresyonu artar. Anjiotensin I, anjiotensin II, anjiotensin konverting enzim (ACE) ve aldosteron miktarını arttıran kaskadı başlatır. Kan volüm ve preloadı (ön yükü) artırarak kardiyak output ve kan basıncı artışını sağlar (200). Hipertiroidizmde azalmış SVR artmış kalp hızı ve kan volümü sonucunda normale göre %50-300 artış gösterir. Diğer yandan hipotiroidizmde durum tam tersidir ve yaklaşık kardiyak output %30-50 azalır (201). Hipotiroidizmde düşük kardiyak output nedeniyle diyastolik kan basıncında artış ve nabız basıncında daralma gözlenir. Natriüretik peptitlerin su ve tuz dengesinin düzenlenmesi ve böylelikle kan basıncı regülasyonunda etkili olduğuna dair birçok kanıt vardır. Tiroid hormonları hastalığın düzeyiyle ilişkili olarak natriüretik peptitlerin hepsinin prohormon gen ekspresyonunu etkiler (202).

2.5.5 Doğuştan Kalp Hastalığı (Konjenital Kalp Hastalığı)

Kalp içerisi ve odacıkları yanlış düzenlenmiş ise sağlam bölgeler dengeyi sağlayabilmek için daha fazla çalışmalıdır. Serbest oksijen radikalleri birçok konjenital kalp hastalığının nedeni olarak suçlanmaktadır. ROS ve RNS bağlı serbest oksijen radikalleri kronik hipoksiye adapte olmak için infantlardaki fenotipik değişikliklerden sorumludur. Aynı zamanda hipoksi/iskemi hipoksi/reoksijenasyon sürecinde miyokardiyal hasar patogenezinden sorumludur (Şekil 2.2.). Kardiyovasküler hastalıklar çocukluk döneminde kronik hastalığın ve de ölümün en önemli nedenlerinden biridir. Çocuklarda konjenital kalp hastalığı ve oksidatif stres arasında ilişki gösterilmiştir. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda klinik sonuçlar kötüdür, çünkü bu çocuklardaki hipoksi antioksidan rezervi düşürür ve oksidatif stres gelişmesi daha kolaylaşır (203). Kronik hipoksiye adaptasyon ve iskemik önkoşullanma ile indüklenen infantlarda kalbin korunması için oksidatif stresin rolü tam anlaşılamamıştır. eNOS protein ve NO iskemiden korunmak için hipoksik infant kalbinde artmıştır. Böylelikle eNOS kronik hipoksiye yanıt olarak infant kalbinin adaptasyonu için çok önemli role sahiptir ve iskemiye dirençle beraber reaktif oksijen radikalleri üretimi düzenlenir (204). İnfant ve çocuklarda tiroid disfonksiyonuna bağlı kalp hastalığı görülmektedir ve bunların birçoğu annedeki tiroid bozukluğunda sekonder olarak gelişir. Maternal hastalıklar fetusta kalp defekti gelişmesinde önemli rol oynar. Bununla birlikte embriyoda hastalık yoktur, maternal hastalıktaki metabolitlere aşırı maruz kalınması sonrası konjenital malformasyonlar gözlenir.

Hipertiroidik annelerde tiroid-stimulan (tiroid uyarıcı hormon) immunglobulin, plasental bariyeri geçer ve fetal tiroid bezini uyarır. Geşilen neonatal hipertiroidizm infantta taşikardi, sıçrayıcı nabız, sistolik hipertansiyon, sistolik üfürüm ve bazen konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Neonatal hipertiroidizm tedavisinde gecikme ya da yetersizlik durumunda fetal aritmiler ve kalp yetmezliği gelişebilir. Kardiyak kateterizasyon veya ameliyat sırasında iyodine maruz kalarak oluşabilir. Bu durum infantlarda hipotiroidizmin geçici formunu tetikleyebilir (205). Taşiaritmisi olan çocuklarda ve infantlarda etkili bir kalp ilacı olan amiodaron yan etki olarak hipotiroidizme yol açabilir (206).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi DEKAM'da gerçekleştirildi. Proje, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığının 15/08 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda vücut ağırlığı 150-180 gr olan 2 aylık, 77 adet, , WİSTAR albino cinsi, dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, oda sıcaklığı 24±1 ^{0}C, nemi % 60–70 olan ve gece-gündüz döngüsü otomatik olarak 12 saat gece, 12 saat gündüz olacak şekilde ayarlanan ortamlarda, polipropilen yapıdaki kafeslerde barındırıldı. Çalışma süresince, hayvanların istedikleri kadar pelet şeklinde sıçan yemi ve çeşme suyu almalarına izin verildi.

3.2. Deney Grupları

Çalışmamız, 2 aylık WİSTAR albino dişi sıçanlarda yapıldı. Gebelik öncesi (21 gün) 0,2 mg/kg/gün ve maternal dönemde (gebelik ve emzirme dönemi toplam 42 gün n=8) 0,012 µg/kg/gün, i.p. olarak L-tiroksin verildi. Bunların dişi yavruları erişkin oluncaya kadar beklenildi (60 günlük), hipertiroid (HT, n=42) ve kontrol (KONT, n=35) olmak üzere 2 grupta çalışıldı.

3.2.1. Tiroksin Uygulaması Ve Maternal Hipertiroidi Oluşturma

Maternal hipertiroidi oluşturmada gebelik öncesi (21 gün) 0,2 mg/kg/gün ve maternal dönemde (gebelik ve emzirme dönemi toplam 42 gün n=8) 0,012 µg/kg/gün, i.p. olarak L-tiroksin verildi. Tiroksin verilen anne yavruları 2 aylık olunca çalışma başlatıldı.

• **Gebe sıçanlar (n=8)** • **L-tiroksin dozu** 0,012 µg/kg/gün, i.p. • **Uygulama süresi** Gebelik öncesi 21 gün (0,2 mg/kg/gün) , gebelik süresince 21 gün.	• **Doğum yapan anneler (n=8)** • **L-tiroksin dozu** 0,012 µg/kg/gün, i.p. • **Uygulama süresi** Gebelik süresince 21 gün, emzirme süresince 21 gün.	• **Anne sütü alan dişi yavrular (HT, n=42)** • **Emme süresi** 21 gün 2 aylık olunca çalışmada kullanıldı.

Kontrol dişi sıçanlar (KONT, n=35)

3.2.2. Tiroit Fonksiyonlarının Ölçümü

Anestezi altındaki sıçanların arteriyal kan basınç kayıtları alındıktan sonra yine aortadan biyokimyasal ölçümleri yapılmak için 1,5 ml kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 5 dk 4000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar ependorff tüplerine alınarak -80^0C'de saklandı. Daha sonra genç sıçanların plazmasında T4 ölçüldü (KONT n=8, HT n=13). Ölçümler ticari ELISA kiti (GenWay Biothech Inc, San Diego, CA) kullanılarak Multiskan^{TM} FC Microplate Photometer ile ölçüldü. Ticari kitin el kitabına göre kitin alt sınır ölçüm değeri 0.269 µg/dl ve varyasyonu % 5,2 idi.

3.3. Arteriyal Kan Basınç Ölçümleri

Anestezi altındaki hayvanların arteriyal kan basınç kayıtları PE-50 tubing kullanılarak direkt abdominal aortadan alındı (KONT n=5, HT n=7) (Resim 3.1.). Anestezi altındaki sıçanın abdominal bölgesine kesi yapıldı. Deri altı dokusu ve faysalar ayrılarak aortaya

ulaşıldı ve damar izole edildi. Aortaya 100U/ml oranında heparin içeren serum fizyolojik ile dolu PE-50 tubing yerleştirildi. Basınç çevirici-yükseltici sistemi ve yükselticiye bağlı MP-30 sistemi (Biopac Systems, Inc, CA) ile 5 dk boyunca kan basınç değerleri arteriyal sistolik kan basıncı (SKB) , diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyal kan basınçları (OKB) , $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{min}$ ile kalp hızları kaydedildi.

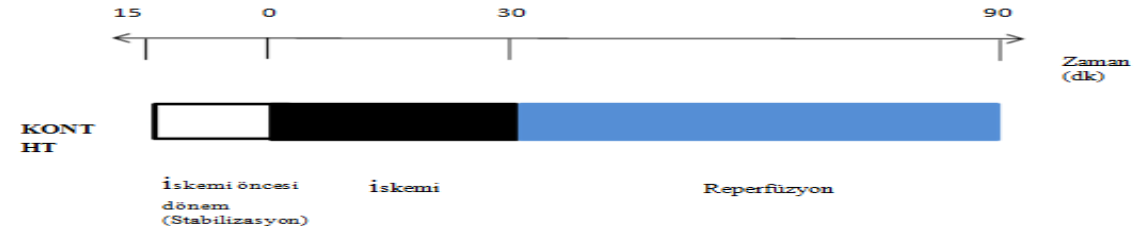


Resim 3.1. İzole edilmiş abdominal aorta.

3.4. Langendorff Sistemi İle Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü

Hayvanlara anestezik madde verilmeden yaklaşık 15-20 dk önce heparinli serum fizyolojik (500U/ml/i.p. hayvan başına) verildi. Her çalışma öncesinde sistem distile su ile yıkandı. Sistem 37°C sabit ısı altında pH' sı 7,3-7,4 olarak ayarlanan Krebs-Henseleit solüsyonu ile (mmol/L: NaCl 118; KCl 4,7; $CaCl_2$ 2,0; $MgSO_4$ 1,2; $NaHCO_3$ 25; KH_2PO_4 1,2; Glikoz 11,1) perfüzyona hazır hale getirildi. Sistem içerisinde hava kalmamasına dikkat edildi. Her gruba ait 6 sıçan alındı. Sıçanlar, ketamin 39,35 kg/mg ve xylazin 4,96 kg/mg karışımı ile i.p. olarak anestezi edildi. Toraksı açılan sıçanların kalbine herhangi bir mekanik hasar verilmeden aortu izole edildi. Vücuttan ayrılan kalp dokusu, içerisinde soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan petri kabına alındı ve çok hızlı bir şekilde aortundan Langendorff perfüzyon sistemindeki solüsyonunun geldiği kanüle sabitlendi (Resim 3.1c). İskemi öncesinde 15 dk süreyle sisteme uyum için Krebs-Henseleit solüsyonu ile perfüze edildi. Daha sonra 30 dk global iskemi ve 60 dk Krebs-Henseleit solüsyonu ile reperfüzyon yapıldı (Şekil 3.1a). Bu süre boyunca ventrikül basınç kaydı alındı (KONT n= 6, HT n=6) .

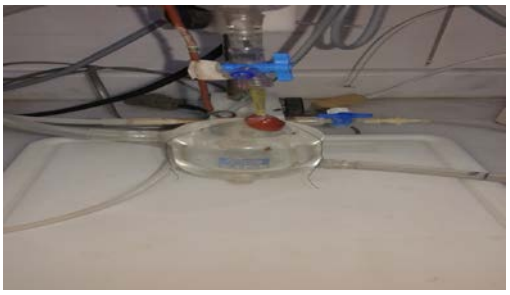
a)



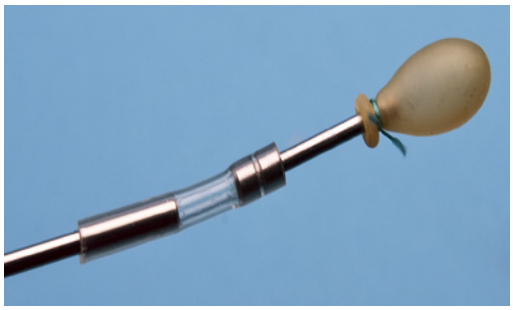
b)



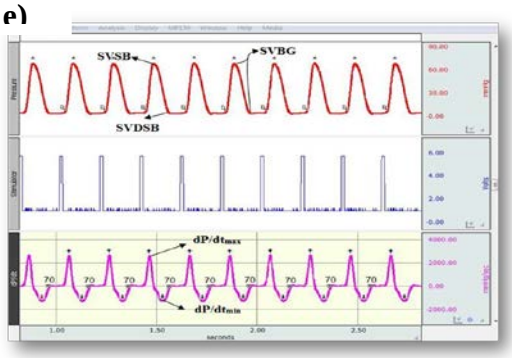
c)



d)



e)



Resim 3.2. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanlarda hemodinamik parametrelerin ölçümü**, a)** Langendorff kalp modelinde iskemi/reperfüzyon olayının şematize edilmesi, **b)** Laboratuvarımızdaki Langendorff perfüzyon sisteminin genel görünümü, **c)** Langendorff sistemine sabitlenmiş izole kalp preparatı, **d)** Sol ventrikül içi basınç ölçümünde kullanılan balon ve sabitleme aparatı, **e)** MP30 sistemi ile alınan sol ventrikül parametrelerini gösteren kayıt.

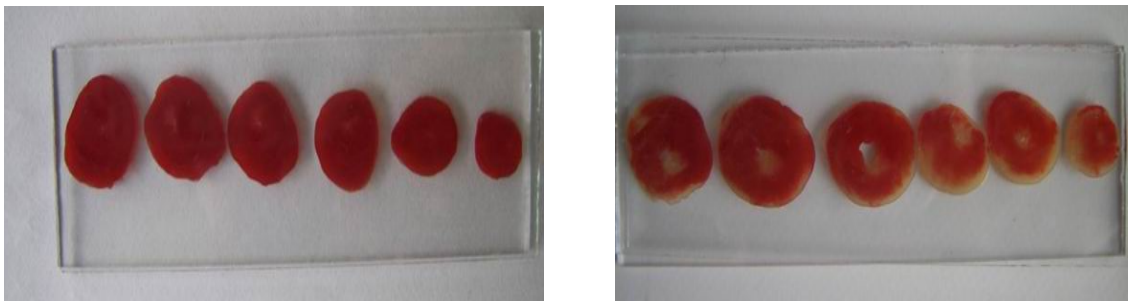
İzole organ banyosu, kalbi içine alacak şekilde sabitlendi. 15 dk iskemi öncesi (kalbin sisteme adaptasyonu ve kontrol amaçlı), 30 dk iskemi süresince ve 60 dk reperfüzyon boyunca ventrikül basınç kayıtları alındı. Oluşan yanıtlar; sol ventrikül sistolik basınç (SVSB), sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB), sol ventrikül basınç gelişimi (SVBG), basınç gelişim hızı (kasılma, $+dP/dt_{max}$) ve basınç düşme hızı (gevşeme, $-dP/dt_{min}$) MP30 sistemi ve bir basınç çevirici ile bilgisayara kayıt edildi (Resim 3.2e).

3.5. Kalpte Meydana Gelen Hasarın Triphenyl Tetrazolium Chloride (TTC) İle Belirlenmesi

Reperfüzyon sonunda alınan kalpler 30 dk -20°C belli bir sertliğe ulaşması için bekletildi. pH'sı 7,4 olan 100 ml fosfat tampon solüsyonu [Dulbecco'nun fosfat tamponu; 0,8 g NaCl (137 mM), 0,02 g KCl (2,7 mM), 0,216 g Na2HPO4·7H2O (8,1 mM), 0,02 g KH2PO4 (1,1 mM) 100 ml distile suda çözünerek oda sıcaklığında muhafaza edildi] içerisine 1gr TTC boyasından konuldu, %1'lik TTC'li fosfat tamponu hazırlandı.

Bu solüsyon serolojik kuvvetler etkisinde 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Ardından 37°C de inkübatörde 15-20 dk inkübe edildi. Taze dokuda kontraktür ve inkübasyon sürecinde dokuda katlanmalar olacağı için hasarlı ve hasarsız alanların planimetre ile ölçümü sağlıksız ve zor olacağından kalp dokuları öncelikle -20 ºC lik bir dondurucuda yaklaşık olarak 30 dk bekletildi. -20°C'de saklanan soğuk kalp dokularından, her birinin kalınlığı 2 mm olacak şekilde, apeksden tabana doğru 5-6 kesit yapıldı (Resim 3.3a).

a) **b)**



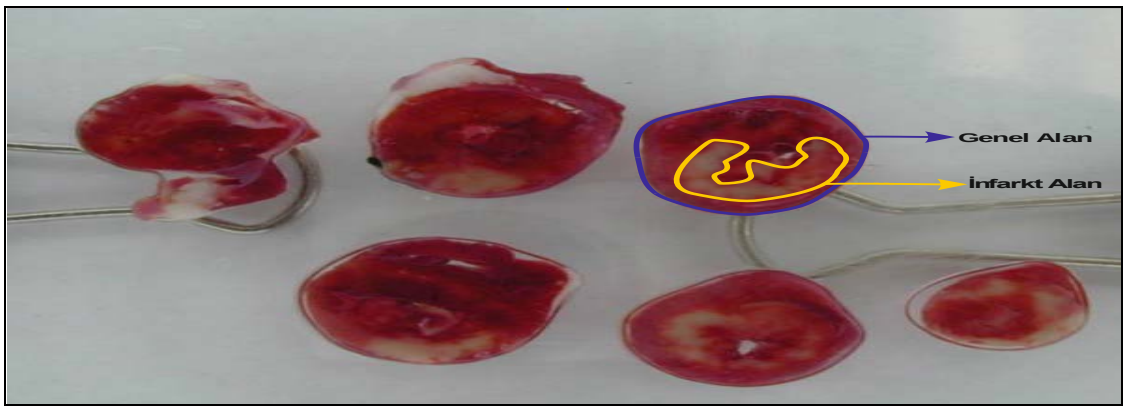
Resim 3.3. Boyama yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra kalp kesitlerinin görünümü, a) TTC ile boyama yapılmadan önceki kalp kesitlerinin görünümü, b) TTC ile boyama yapıldıktan sonra kalp kesitlerinin görünümü.

TTC'li fosfat tamponu 37°C'lik ortamdan çıkarıldı ve kesitler bu solüsyon içine konularak yaklaşık 15-20 dk 37°C' de tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda alınan kalp dilimleri %10' luk formaldehitde 15- 20 dk bekletilerek boyaları fikse edildi (Resim 3.3b).

Formaldehit içinden alınan her bir kesitin ağırlığı tartılarak kaydedildi. Bu kesitler iki lam arasına dizilerek asetat kalemi ile genel kesit alanı ve hasarlı kesit alanı çizildi.

Hesaplamalarda Image J 1.48v programı kullanıldı. Toplam kesit alanının, hasarlı alana olan % oranı ile hesaplamaları yapıldı (KONT n=14, HT n=13) (Resim 3.4.) (207).

$$\text{infarkt alan \% si} = \frac{\text{infarkt alan} * 100}{\text{tüm alan}}$$



Resim 3.4. Tetrazolyum ile boyanmış kalplerde infarkt alan gösterimi.

3.6. Kalp Hipertrofisinin Belirlenmesi

Kalp hipertrofisinin değerlendirilmesinde, hemodinamik ölçümleri tamamlanan kontrol ve hipertroitli hayvanların kalp ağırlığı (KA) tibia uzunluğuna (TU) oranlanarak hipertrofi değerlendirilmesi yapıldı (KONT n=29, HT n=23) (KA/TU-mg/mm) (208).

3.7. İstatistiksel Analiz

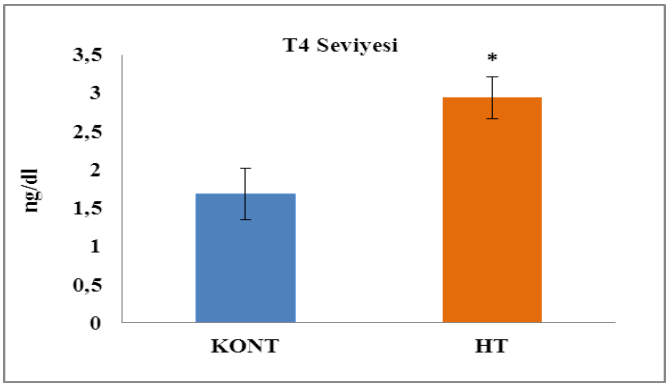
İstatistiksel hesaplamalar, Microsoft Office, Excell Office 2007 ve SPSS 21.0 paket programları kullanılarak yapıldı. İskemi öncesi ve sonrası grup içi değerlendirmeler için ise bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değerler ort. ±ss olarak gösterildi. $p<0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Tiroit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Abdominal aortadan alınan kanların plazma T4 düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle ölçülmüştür (KONT n=8, HT n=13). Independent-Sample t testi ile istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır. T4 düzeyleri HT'li grupta KONT'e göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (HT: 2,892±0,09, KONT: 1,634±0,18) ($p<0,001$).

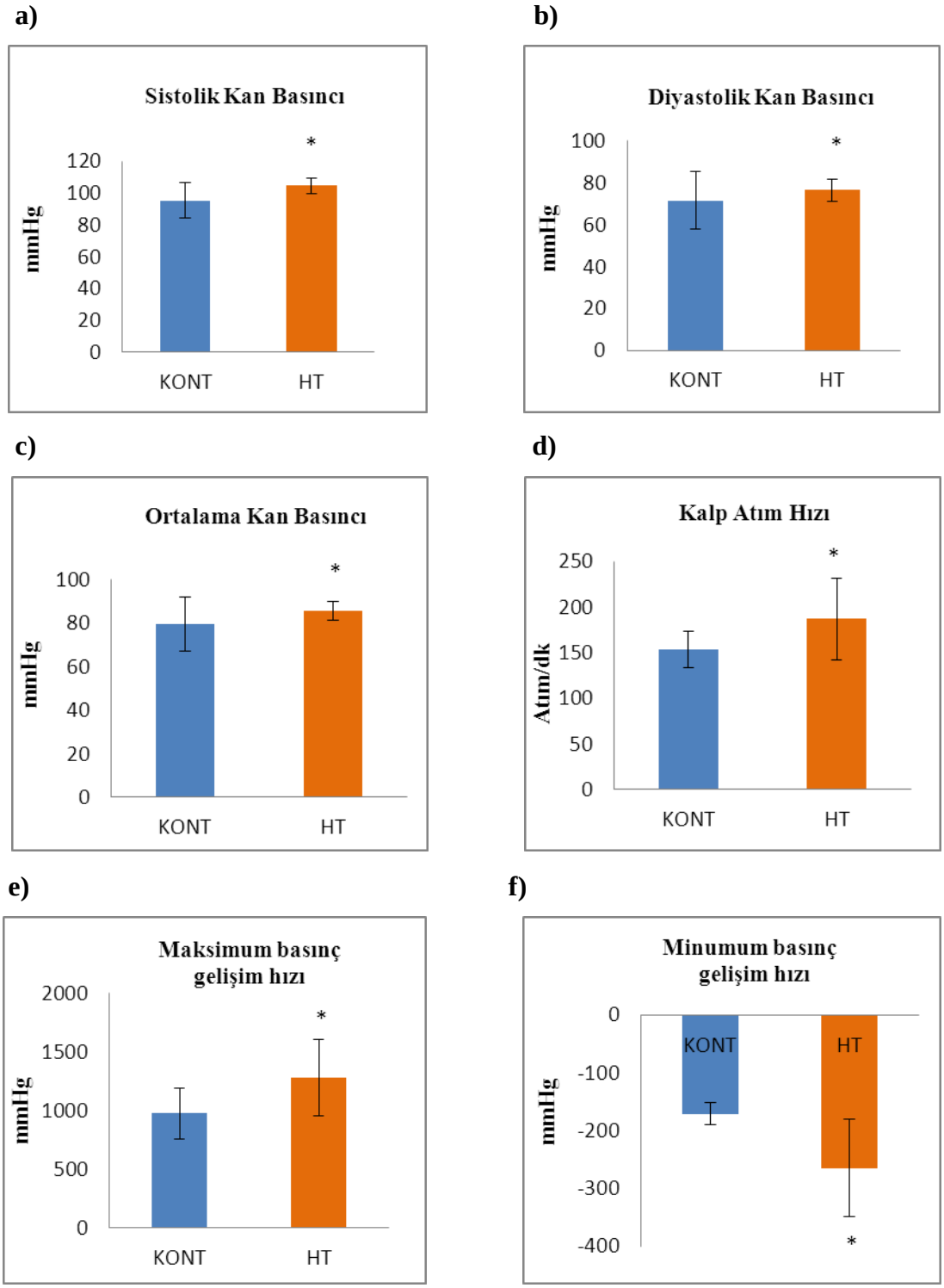
T4 Ölçümü



Şekil 4.1. Maternal dönemde tiroksin verilen annelerin erişkin yavrularında plazma T4 değeri **(*:** $p<0,001$ KONT grubuna göre).

4.2. Arteriyal Kan Basınç Değerlendirmeleri

Anestezi altındaki hayvanların arteriyal kan basınç kayıtları PE-50 tubing kullanılarak direkt abdominal aortadan ölçülmüştür. Sistolik kan basıncı (SKB) , diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) , $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{min}$ ile kalp hızları değerlendirilmiştir (KONT n=5, HT n=7). Gruplar arası yapılan istatistiksel değerlendirmede SKB, HT grupta KONT grubuna göre anlamlı ölçüde artış göstermiştir ($p<0,001$). DKB gruplar arasında yapılan istatiksel değerlendirmede HT grupta KONT grubuna göre anlamlı ölçüde artış göstermiştir (0,009). OKB, HT grupta KONT grubuna göre anlamlı ölçüde artış göstermiştir ($p<0,001$).



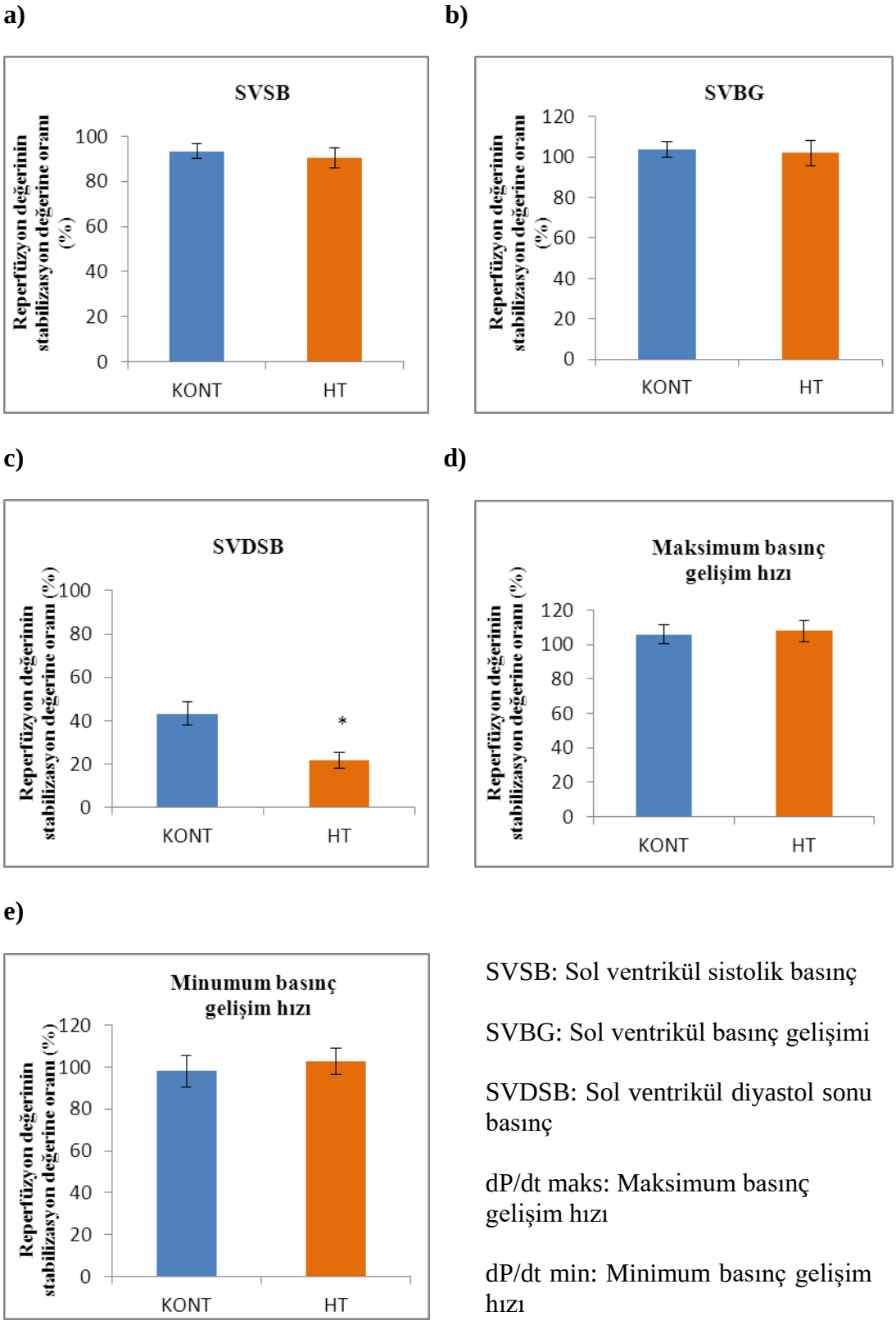
Şekil 4.2. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan arteriyal kan basıncı ile ilgili parametreler ve kalp atım hızı. **(*:** p<0,001 KONT grubuna göre). Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan arteriyal kan basıncı ile ilgili parametreler ve kalp atım hızı. SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, $+dP/dt_{max}$: Maksimum basınç gelişim hızı, -dp/dt: Minumum basınç gelişim hızı, KAH: Kalp atım hızı. Ortalama ± standart sapma değerleri.

Parametreler	KONT (n=5)	HT (n=7)
SKB	95.43±2.87	104.65±2.79
DKB	71.62±1.47	76.46±3.12
OKB	79.72±0.43	85.86±1.67
+ dp/dt	974.73±213.27	1278.75±326.51
-dp/dt	-171.03±19.55	-264.80±84.022
KAH	139.75±36.76	186.63±44.63

4.3. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

İskemi öncesi ve reperfüzyon süresince sıçanların sol ventrikül sistolik basınç (SVSB), sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB), sol ventrikül basınç gelişimi (SVBG), sol ventrikül maksimum basınç değişim hızı (dP/dt maks) ve sol ventrikül minimum basınç değişim hızı (dP/dt min) ventrikül içerisine yerleştirilen balon yardımı ile ölçülmüştür (KONT n=6, HT n=6). Kayıtlar Biopac MP30 sistemi aracılığı ile alınmış, parametrelerin analizi ise Acqknowledge 4.2. programı ile yapılmıştır. İskemi öncesi alınan 15 dk'lık kayıtlar ve reperfüzyon süresince alınan 60 dk'lık kayıtların ortalamaları alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İskemi öncesi ve reperfüzyon süresince kaydedilen SVSB, SVBG, (dP/dt maks), (dP/dt min), HT'li grupta KONT grubuna istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. İskemi öncesi ve reperfüzyon süresince kaydedilen SVDSB HT'li grupta KONT grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı azalış göstermiştir ($p<0,001$).



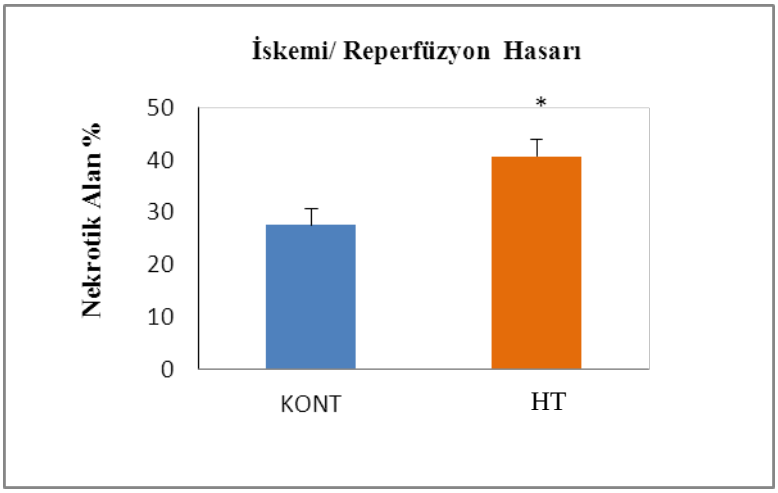
Şekil 4.3. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçan sol ventrikül basınç kaydına ait veriler. **(*:** p<0,001, SVDSB, KONT grubuna göre). Değerler ortalama ± ss olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanlarda iskemi öncesi ve reperfüzyon süresince kaydedilen sol ventrikül sistolik basınç (SVSB), sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) ve sol ventrikül basınç gelişimi (SVBG), sol ventrikül maksimum ve minimum basınç değişim hızı ölçümlerine ait veriler. Ortalama ± standart sapma değerleri.

Parametreler (mmHg)	**KONT (n=6)**	**HT (n=6)**
SVSB	93.25±3.26	90.46±4.47
SVDSB	43.28±5.38	21.59±3.63
SVBG	103.71±3.71	101.93±6.03
+ dp/dt	105.76±5.47	107.81±6.41
-dp/dt	97.99±7.66	102.61±6.10

4.4. Nekrotik Alan Belirleme

İskemi/reperfüzyon gerçekleştirilen kalpler işlem sonunda enine dilimlere ayrılarak (~2mm) triphenyl tetrazolium chloride (TTC) ile muamele edildi ve nekrotik alanları belirlenmiştir (KONT n=14, HT n=13). Yaşayan dokular TTC'den dolayı koyu kırmızı bir hal alırken infarkt alanlar açık renkte kalmıştır. Gruplar arası yapılan istatistiksel değerlendirmede hasarlı alan %'si HT'li kalplerde KONT grubuna göre anlamlı oranda artış göstermiştir ($p<0,001$).



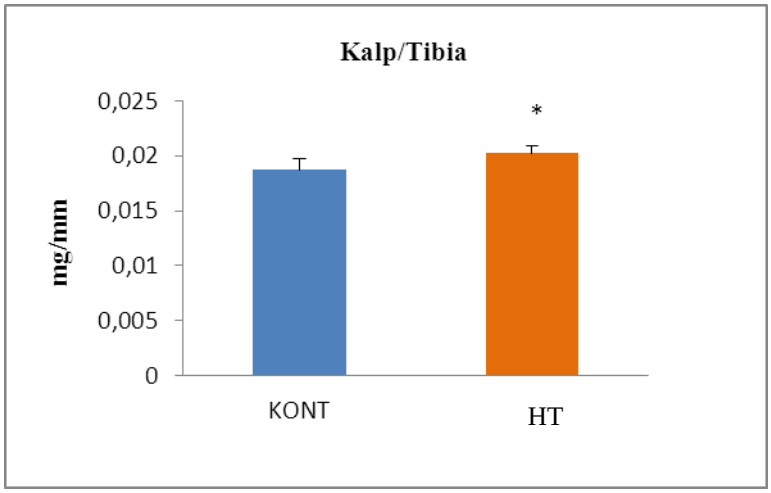
Şekil 4.4. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanların iskemi/reperfüzyon sonrası alınan kalp dokularındaki nekrotik alan %'si. (***:** p<0,001, KONT grubuna göre). Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. Maternal hipertiroidili ve kontrol erişkin sıçanların iskemi/reperfüzyon sonrası alınan kalp dokularındaki nekrotik alan %'si Ortalama ± standart sapma değerleri.

	KONT (n=14)	**HT (n=13)**
Nekrotik alan %'si	27.55±3.20	40.66±3.19

4.5. Kalp Hipertrofisinin Değerlendirilmesi

Hipertrofi değerlendirilmesinde hayvanların kalp ağırlığı tibia uzunluğu oranı kullanılmıştır (KA/TU-mg/mm). HT'li grupta KA/TU oranı KONT'e göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p<0,001). (KONT n=29, HT n=23).



Şekil 4.5. Maternal hipertiroidili erişkin sıçan kalplerinde hipertrofi değerlendirilmesi. **(*:**p<0,001, KONT grubuna göre). Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.4. Maternal hipertiroidili erişkin sıçanların kalp hipertrofisinin değerlendirilmesinde hayvanların kalp ağırlığı ve tibia uzunluğunun (KA/TU-mg/mm) Ortalama ± standart sapma değerleri.

Parametreler (KA/TU-mg/mm)	**KONT (n=29)**	**HT (n=23)**
KA/TU	0.0187±0.0009	0.0202±0.0006

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, maternal hipertiroidi geliştirilen sıçanların iskemi/reperfüzyon işlemi yapılmış kalp dokusundaki etkilenme derecesinin kontrol ile karşılaştırılıp nedenleri üzerinde tartışmaktır.

Maternal T4 plasentayı fizyolojik açıdan anlamlı miktarlarda geçebilir. T3 ve TSH'nın plasentayı geçmediği kabul edilir. Maternal T4'ün fetusa geçişi ne kadar önemliyse, fazla miktarlarda geçmemesi de o kadar önemlidir. Uteroplasental birim, gelişen embriyoyu yüksek düzey maternal tiroid hormonlarından korumak, primer olarak fetal gelişim programına uygun bir tiroid hormon geçişine izin verecek şekilde programlanmıştır. Blastosit implantasyonu ile birlikte kısa süre içinde uterin D3 ekspresyonu, maternal tiroid hormonlarının geçişine karşı etkili bir sınırlama görevi görmek için 200 kat artar (26). Buna ek olarak plasentanın da fetal dolaşıma maternal tiroid hormonlarının geçişini sınırlandırmak için D3 aktivitesine sahip olduğu bildirilmektedir (27). Bu yüksek D3 düzeylerine rağmen maternal T4'ün fetal dolaşıma gereksinimi doğrultusunda geçebilmesini sağlayan D2 ekspresyonu da olmaktadır. Fetal tiroid hormon metabolizmasında MSS dışı dokularda (böbrek, karaciğer ve plasenta) D3 aktivitesi fazladır. Maternal ve endojen fazla T4, periferik olarak rT3'e dönüştürülür.

Kordon kanında ve fetal kanda T4 düzeyleri doğuma kadar gestasyonla artar. Fetal T4 seviyeleri term yenidoğanda gestasyonun 12. haftasındaki değerinin 10 katına ulaşmış olur (5, 34). T4'ün serbest kısmı gestasyon boyunca, T4 düzeyine paralel olarak artar ama üçüncü trimester sonunda azalır (33).

Çalışmamızda, gebelik öncesi 21, gebelik süresi olan 21 gün süre ile anne sıçanlara tiroksin verilmiştir. Doğum sonrası annelere 21 gün süre ile tiroksin verilmeye devam edilmiştir. Bu şartlarda doğan ve anne sütü ile 21 gün beslenen yavruların 2 aylık (genç) olmaları beklendikten sonra çalışmalara başlanmıştır.

Maternal hipertiroidi (MH) yapılan sıçanlarda hipertiroidi bulgusu biyokimyasal olarak belirlenmiştir. MH'li sıçan plazma T4 seviyeleri kontrol değerlerden önemli derecede yüksek bulunmuştur. MH hayvanların arteriyal sistolik, diyastolik, ortalama basınçları kontrolden yüksek bulunmuştur. MH'li sıçanların kalp hızları da kontrolden yüksek bulunmuştur. İnvaziv olarak değerlendirilen bu arteriyal basınç artışı, non-invaziv değerlendirilen benzer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir (209).

Yapılan çalışmalarda hipertiroidizme bağlı olarak sekonder hipertansiyon gelişiminin olduğu ileri sürülmektedir. Primer etkisi ise vasküler düz kaslarda gevşeme yapmaktır. Vasküler endotel, TH için bir hedeftir ve aşırı endotelyal NO üretimi hipertiroidizmde vazodilatasyona (hipotansiyona) neden olur denilmektedir. Hipertiroid durumunda veya T3 ile tedavi sonrasında ratlarda artmış vasküler NO üretimi gözlenmiştir (189). Bir çalışmada, hipertiroidizmin, katekolaminlere bağlı gelişen vazokonstriksiyonu ve kan basıncı yükselmesini azalttığı gösterilmiştir (191). Tiroid hormonları, akut olarak NO üretimini arttırmak sureti ile VSMCs gevşemesini tetikler. PI3K/Akt-sinyal yolu ile iNOS ve nNOS aktivasyonu sağlanıp hızlı cevabın oluşması sağlanır (192-194).

Çalışmacılar, kardiyovasküler etkilerde tiroid hormonlarının aracı olarak renin-anjiyotensin sistemini kullandıklarını bildirmektedir (210). Anjiotensin II aracılı gelişen hipertansiyon nedeni, NADPH ile ROS gelişimi ve redox bağımlı sinyal kaskadı çalışması ile ilgili olabilir (195). Anjiotensin II, kardiyomyosit, damar ve endotel hücreler üzerine olan etkileri ile hipertansiyon oluşumuna neden olur. Anj-II, nötrofilin miyokardiyal dokuya geçişini artırır ve artmış inflamatuvar sitokinler ekspirasyonu, ROS'u artırır. Anj II etkisini iki reseptör aracılığı ile gösterir; Anjiyotensin I reseptör (AT1R), anjiyotensin II reseptör (AT2R), NO ve ROS arasındaki dengenin sağlanmasında etkili rol oynarlar (195, 196). Anjiyotensin II etkisini AT1 reseptör aracılığıyla gösterir. Patofizyolojik durumlarda inflamatuvar yanıt oluşumu için nonfagositik NADPH oksidaz uyarıp, süperoksit, hidrojenperoksit ve peroksinitrit birikimine neden olur (Şekil 2.3.). AT1R blokajı yapıldığında AT2R uyarır ve AT2R ise AT1R aktivasyonun tersi etki oluşturur. Sonuçta bu bulgular anjiyotensin-konverting

enzimin (ACE2) kronik kaybı ile AT1R aracılı NADPH oksidaz aktivasyonu, artmış oksidatif stres, nötrofil yerleşmesi, G-protein kenetli reseptör (GCPR-sinyal) yoluyla mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz (MAPK) aktivasyonun ortadan kalkabileceğini göstermektedir (197). Tiroid hormon, AT1R mRNA ekspresyonun hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel düzeylerinde downregülasyona neden olur. Kanıtlar tiroid hormonunun hedefinin endotel olduğunu göstermektedir ve endotelden aşırı NO üretimi hipertiroidizmde vazodilatasyona neden olur (198). NO'in kendisi VSMC hücrelerinde AT1R ekspresyonunu inhibe eder (199). Böylece, T3 (NO salınımını artırarak AT1R ekspirasyon inhibisyonu) indirekt olarak vasküler AT1R ekspresyonunu inhibe eder.

Yukarıdaki açıklamalar hipertiroidizme bağlı hipotansiyon gelişimi ile ilgili çalışma sonuçlarıdır. Hipertiroidizm ile etkilenen hormonlar, indirekt olarak kan basıncını artırabilmektedir. Tiroid hormonu hemen hemen vücuttaki her doku ve organda bazal metabolik hızı arttırır ve artmış metabolik ihtiyaçlar; kardiyak output, sistemik vasküler rezistans (SVR) ve kan basıncı artışını tetikler. Hipertiroidizm, sekonder sistolik hipertansiyonun ikincil sebebidir. Hipertansiyonun en sık sebebidir ve hipertiroidizm β blokerlerle tedavi edilebilir. Hipertiroidizm, endotel disfonksiyon yaparak, VSMC relaksasyonunu azaltması ile diyastolik kan basıncını da artırır.

Tiroid hormonları doğrudan VSMC etkileyerek periferik vasküler rezistansı azaltır ve ortalama arter basıncını düşürür. Bu değişiklik de volüm ve basınca duyarlı böbreklerdeki jukstaglomerular aparatı etkiler. Böylelikle renin anjiyotensin sistemi aktiflenir ve renin sekresyonu artar. Anjiotensin I, anjiotensin II, anjiotensin konverting enzim (ACE) ve aldosteron miktarını arttıran kaskadı başlatır. Kan volüm ve preloadı (ön yükü) arttırarak kardiyak output ve kan basıncı artışını sağlar (200). Hipertiroidizmde azalmış SVR, artmış kalp hızı ve kan volümü sonucunda kardiyak outputta normale göre %50-300 artış gösterir. Diğer yandan hipotiroidizmde durum tam tersidir ve yaklaşık kardiyak output %30-50 azalır (201).

Bizim çalışmamızda maternal hipertiroidi, istatistiksel olarak da anlamlı derecede arteriyal sistolik, diyastolik basınçları ve kalp hızını artırmıştır. Hayvanlarda EKO testi yapılmadığı için kalp debisi değerlendirilmemiştir. Bu artışların, önceki çalışmaların sonuçları ve değerlendirmeleri göz önüne alındığında, sekonder gelişmiş olduğunu düşünmekteyiz.

Tiroid hormonları kardiyak büyüme ve protein sentezinden bağımsız spesifik kardiyomiyosit genlerin ekspresyonunu düzenler. Tiroid hormonları kardiyak performansı önemli derecede etkiler. Miyokarddaki önemli yapısal ve düzenleyici proteinlerin kodlamasını sağlar. Miyozin izoform ekspresyonu, kalsiyum-siklik proteinler ve proteinkinaz (PKCα ve PKCε gibi enzimler kardiyak kontraktil proteinleri olarak bilinirler) tiroid hormonlarına duyarlıdır. T3 duyarlı kardiyak genler, miyozin ağır zincir (MHC), fosfolamban (PLB) ve kalsiyum aktive olan sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA2) kardiyak kasılmanın önemli belirleyicileridir (123). SERCA performansı fosfolamban ekspresyon düzeyi ile ilişkilidir. Fosfolamban daha az ekspresyonu ve SERCA daha fazla ekspresyonu sonrası kalsiyum sarkoplazmik retikulum lümenine alımı artar ve bu defa diyastol sırasında miyokardiyal gevşemeyi sağlar. TH, SERCA düzeyini arttırdığı ve fosfolamban sentezlenmesini azalttığı gösterilmiştir; bu da miyokardiyal gevşemeyi hızlandırır (124). Tiroid hormonları yalnızca fosfolamban fosforilasyonunu tetiklemez aynı zamanda Na/K ATPaz, Na/Ca^{+2} değiştirici pompa ve bazı voltaj bağımlı K kanallarını da etkiler, böylelikle miyokardiyumdaki elektrokimyasal ve mekanik yanıtları koordine eder (125, 126). Akut MI sonrası düşük T3 düzeyi kardiyak spesifik gen ekspresyonunun değişikliğini tetikler, ve böylece iskemik hasara karşı kardiyak miyositleri değiştirir. Hipotiroidizmde fosfolamban (PLB) içeriği artar ve SERCA düzeyi azalır ve böylece kalpteki sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} alımı azalır (127, 128). T3 ile tedavi edilmesi PLB fosforilasyonuna neden olur. Böylece sarkoplazmik retikulum kalsiyum alımının inhibisyonu azalarak LV fonksiyonları düzelir. Akut MI sonrası düşük serum T3 ile kardiyak PLB benzer şekilde değişir ve T3 replasmanı bu yolla miyosit kontraktilitesini arttırır. Diğer taraftan, hipertiroidizm SERCA düzeyini arttırır ve PLB düzeyini azaltır. Böylelikle SR-Ca^{+2} pompası artarak SR Ca^{+2} alımı artar, ötiroid hastalara göre gevşeme daha fazla gözlenir (129). Hipotiroidi ve hipertiroidi kalp birbirine zıt etkiler gösterir ve SERCA düzeyi ile PLB düzeyini ters etkileyerek kontraktil parametreleri değiştirir.

Kontrol sıçanlara kıyasla MH'li sıçan kalplerinde hipertrofi belirlenmiştir. Dadson.K.'nın çalışmaları referans alınarak kalp ağırlığı/tibia uzunluk oranı değerlendirmesi hipertrofi gelişimini göstermiştir (208).

F.M Tavares ve arkadaşları, 14 gün T3 verdikleri Wistar albino sıçanlarda kardiyak hipertrofi geliştiğini, postiskemik iyileşmenin T3 verilen sıçanlarda verilmeyenlere göre daha fazla olduğunu bildirtmiştir. AT2 R blokörü verilenlerde postiskemik iyileşmenin olmadığı kontrolden daha kötü bir ventriküler fonksiyon gösterdiğini ifade etmişlerdir (211).

Bizim çalışmamızda, MH'li sıçan kalpleri, Langendorff sistemine asılarak iskemi öncesi, reperfüzyon süresince ventrikül fonksiyon değerlendirme deneylerine tabi tutulmuştur. Reperfüzyon sonrası ventrikül sistol sonu verileri, kontrol grubuna göre önemli değişim göstermemiştir. Bu, hipertiroidizme bağlı olarak reperfüzyon sırasında kalp kasılma gücünde kontrolden daha fazla bir etkilenme olmadığını gösteren veridir. Diyastol sonu basınç ise MH'li grupda kontrole göre önemli derecede azalmıştır. Bu veri ise hipertiroidizme bağlı olarak iskemi/reperfüzyon olumsuzluğuna rağmen, kalbin kontrol grubundan daha fazla bir performans göstergesi olabilir. Hipertiroidizme bağlı yada hipertrofi gelişimine bağlı olarak iskemi/reperfüzyon sonrası, kontrol grubuna göre kasılma ve gevşeme hızları arasında önemli farklılık bulunmamıştır.

Sirlak M. ve arkadaşları, sol ventriküler bozukluğuna sahip ve bu nedenle kardiyopulmoner bypass yapılan hastalara, operasyon sonrası T3 verilmesinin hemodinamik ve prognostik parametreler üzerinde iyileştirici etki oluşturduğunu bildirmiştir (212). Yalnız bu kronik bir uygulama değil post-contioning uygulamadır.

Bununla beraber nekrotik alan değerlendirmesi yapıldığında iskemi/reperfüzyon sonrasında MH'li grubun kalp dokusunda kontrole göre önemli derecede artmış (yaklaşık iki kat) nekrotik alan gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ROS'un artması ile miyosit apoptozunun artmasının ventriküler disfonksiyonu kötüleştirdiğini bildirmektedir (143). Kalp yetmezliğinde oksidatif stres ve apoptoz upregülasyonun olduğu yeni sinyal molekülün, p66shc olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif stres ile indüklenen p66shc, proapoptotik protoonkogen olarak bilinir. H_2O_2, UV radyasyon veya epidermal büyüme faktörü gibi etkilere cevap olarak fosforileze olur. 'p66shc'in transjenik olarak bozulması ile fosforilazasyon yeteneğin kaldırıldığı farelerde, oksidatif hasara karşı direnç ve yaşam süresinde uzama gözlenmiştir (144). Ask1, 160 kDa serin/threonin protein kinaz, ROS ve MAP kinaza duyarlıdır, p38 ve Jnk yolağının aktiflenmesinden sorumludur (145). Ask1, bir çok memeli canlıda bulunur. ROS ve TNF-α, G-protein-bağlı reseptör agonistleri (örn; nor-epinefrin, anjiyotensin II, ve

endotelin) proinflamatuar sitokinler ‘Ask1’ aktifler. Ask1 aynı zamanda NF-κB aktivasyonu ve G protein-bağlı reseptörler ile kardiyomiyosit hipertrofisinde etkilidir (62). ‘Ask1’in aşırı yapımı, kardiyomiyositlerde apoptozisi tetikler. Miyokardiyal apoptozis ile hücrenin oksidatif stresle baş etme yolunun Ask1 olduğu bildirilmiştir.

T4 ile tedavi edilen ratların kalbinde apoptotik hızlarda artış ve DNA bozulması gözlenmiştir. Anjiyotensin de aynı zamanda hipertiroidi ile hipertrofi olmuş kalpte apoptozisi hızlandırır. Kardiyomiyositlerdeki apoptozisin hızı, kardiyomiyosit hipertrofinin yaygınlığı ile ilgilidir ve anjiotensin II ile indüklendiği düşünülmektedir. Azalmış kardiyak kontraktilite ve artmış apoptoz, kalp hipertirofisine neden olur, hipertiroidik kalp gelişimide kalp yetmezliğine öncülük yapar (146).

Sonuç olarak MH ile arteryal kan basıncı ve kalp hızı artmıştır. Kan basıncındaki artış nedeni, önceden yapılan çalışma sonuçları değerlendirmesine göre artmış hipertrofi, ona bağlı artmış kardiyak debi olabilir. Yine artmış afterload yani artmış arteryal basınçda hipertirofi gelişiminde etkili olmuş olabilir.

Maternal hipertiroidli sıçan kalplerinde iskemi/reperfüzyon işleminin nekrotik alanını kontrol grubuna göre daha da fazla artırmasında önemli 2 neden;

- Maternal Hipertiroidili sıçanlarda, miyokard enfarktı sonrası makrofaj, monosit, nötrofillerin infarkt zona doğru migrasyonun artması, intraselüler uyarı ve nörohormonal sinyal ile inflamatuar cevap gelişiminin şiddetlenmesi, buna bağlı ROS artışı,

- Maternal Hipertiroidili sıçanlarda, tiroid hormonunun Anj II yapımını artırmasına bağlı kalp hipertrofisi, hipertansiyon ve artmış apoptozis olabilir.

Maternal hipertiroidli genç sıçan kalplerinde kontrole göre en önemli farklılık iskemi/reperfüzyon işlemi sonrasında nekrotik alanın önemli derecede artmasıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Van der Geyten S, Verhoelst C, Kühn ER, Darras VM, et al. Ontogenetic development of the Iodothyronine Deiodinases. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 95-98.
2. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larse PR, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of iodothyronine selenodeiodinase. Endocrin Rev 2002; 23: 38-89.
3. Greenberg AH, Czernichow P, Reba RC, et al. Observation on the maturation of thyroid function in early life. J Clin Invest 1970; 49: 1790-1803.
4. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1768-1777.
5. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 1991; 324: 532-536.
6. Fisher AD, Nelson JC, Carlton EI, et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid 2000; 10: 229-234.
7. Maziukiewicz UR, Burrow GN. Hyperthyroidism in pregnancy, diagnosis and treatment. Thyroid 1999; 9: 647–652.
8. L´opez-Torres M, Romero M, Barja G, et al. “Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart,” Molecular and Cellular Endocrinology, vol. 168, no. 1-2, 2000, pp. 127–134.
9. Venditti P, Puca A, S. Di Meo, et al. “Effects of thyroid state on H_2O_2 production by rat heart mitochondria: sites of production with Complex I- and

Complex II-linked substrates," Hormone and Metabolic Research, vol. 35, no. 1, 2003, pp. 55–61.

10. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Megata Y, Kato K, et al. "Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism," Endocrinology, vol. 121, no. 6, 1987, pp. 2112–2118.
11. Rueckschloss U, Quinn M.T, Holtz J, Morawietz H, et al. "Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease," Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 22, no. 11, 2002, pp. 1845–1851.
12. Swaroop A, Ramasarma T, "Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria," Biochemical Journal, vol. 226, no. 2, 1985, pp. 403–408.
13. Pereira B, Costa Rosa L. F. B. P, Safi D. A, Bechara E. J. H, Curi R, et al. "Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones," Journal of Endocrinology, vol. 140, no. 1, 1994, pp. 73–77.
14. Paller M. S, Sikora J. J, "Hypothyroidism protects against free radical damage in ischemic acute renal failure," Kidney International, vol. 29, no. 6, 1986, pp. 1162–1166.
15. Venditti P, Masullo P, Agnisola C, Di Meo S, et al. "Effect of vitamin E on the response to ischemia-reperfusion of Langendorff heart preparations from hyperthyroid rats," Life Sciences, vol. 66, no. 8, 2000, pp. 697–708.
16. Tsoumalis D, Tsatsoulis A. Ontogenesis and anatomy of hypothalamic – pituitary –thyroid axis. In: Krassas GE, Rivkees SA and Kiess W, eds. Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Pediatric and Adolescent Medicine, vol 11. Basel: Karger, 2007: 1-24.
17. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, eds. Pediatrik Endokrinoloji. 1.baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: 261-360.

18. Dohan O, de la Vieja A, Paroder V et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 2003; 24: 48-77.
19. Cheetman T. Metabolic disease: endocrine disorders. In: Rennie JM, ed. Roberton's Textbook of Neonatology. 4th ed. Churcill: Elsevier, 2005: 869.
20. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, et al. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the "Wolff-Chaikoff effect" is caused by inhibition of H_2O_2 generation. Biochem Biophys Res Commun 1988; 154: 1287-1292.
21. Günöz H. Tiroid bezi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediyatri. 4.baskı. Ġstanbul: Nobel Kitabevi, 2010: 1527-1547.
22. Iskaros J, Pickard M, Evans I et al. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2620-2623.
23. Rapaport R. Functional interaction of the maternal and fetal thyroid systems. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 99-101.
24. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549-555.
25. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder J et al. Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med 1989; 321: 13-16.
26. Wasco EC, Martinez E, Grant KS et al. Determinants of iodothyronine deiodinase activities in rodent uterus. Endocrinology 2003; 144: 4253-4261.
27. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR, et al. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and fetal epithelium. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1384-1388.
28. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. J Endocrinol Invest 2002; 25: 268–288.
29. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B, et al. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. Thyroid 2003; 13; 1005-1012.
30. Bates JM, StGermain DL, Galton VA, et al. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2 and D3 in the developing rat. Endocrinology 1999; 140: 844-851.

31. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3117-3128. 99.
32. Ng L, Goodyear RJ, Woods CA, et al. Hearing loss and retarded cochlear development in mice lacking type 2 iodothyronine deiodinase. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 3474-3479.
33. Hume R, Simpson J, Delahunty C, et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: development trends and interrelationships. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4097-4103.
34. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM, et al. Fetal thyroid function. Thyroid 1992; 2: 207-217.
35. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of the thyroid function in the newborn. N Engl J Med 1981; 304: 702-712.
36. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1704-1712.
37. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5314-5320.
38. Smyth PPA, Hetherton AMT, Smith DF, Radcliffe M, et al. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2840–2843.
39. d'Herbomez M, Forzy G, Gasser F, et al. Clinical evaluation of nine free thyroxine assays: persistent problems in particular populations. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 942–947.
40. Lazarus HL. Thyroid disease during pregnancy. In: Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W, eds. Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Pediatric and Adolescent Medicine, vol 11. Basel: Karger, 2007: 25-43.
41. Glinoer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. Thyroid 1998; 8: 859–864.
42. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 267–288.

43. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 2004; 351: 241–249.
44. Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. Minerva Endocrinol 2005; 30: 71–87.
45. Lee YL, Ng HP, Lau KS, et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. Fertil Steril 2009; 91: 2104–2109.
46. Pop VJ, de Vries E, Van Baar Al, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3561–3566.
47. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME, et al. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1319–1338.
48. Gönç NE, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Pediatrik Endokrinoloji. Birinci baskı. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds).Pediatrik endokrinoloji ve oksoloji derneği yayınları, Ankara 2003; 261-360.
49. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. Best Pract Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 57-75.
50. Klein I and Ojamaa K, “Editorial: thyroid hormone targeting the heart,” Endocrinology, vol. 142, no. 1, 2001, pp. 11–12.
51. Fernandez V, Barrientos X, Kipreos K, et al. “Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation,” Endocrinology, vol. 117, no. 2, 1985, pp. 496–501.
52. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Megata Y, Kato K, et al. “Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism,” Endocrinology, vol. 121, no. 6, 1987, pp. 2112–2118.
53. Swaroop A, Ramasarma T. “Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria,” Biochemical Journal, vol. 226, no. 2, 1985, pp. 403–408.

54. Halliwell B, Gutteridge J. M. C, Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press, New York, NY, USA, 3rd edition, 2001.
55. Nordberg J, Arn´er E. S. J, “Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system,” Free Radical Biology and Medicine, vol. 31, no. 11, 2001, pp. 1287–1312.
56. Conrad M, Jakupoglu C, Moreno S. G, et al. “Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function,” Molecular and Cellular Biology, vol. 24, no. 21, 2004, pp. 9414–9423.
57. Sawyer D. B, Siwik D. A, Xiao L, Pimentel D. R, Singh K, Colucci W. S, et al. “Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure,” Journal of Molecular and Cellular Cardiology, vol. 34, no. 4, 2002, pp. 379–388.
58. Thannickal V. J, Fanburg B. L. “Reactive oxygen species in cell signaling,” American Journal of Physiology, vol. 279, no. 6, 2000, pp. L1005–L1028.
59. Griendling K. K, FitzGerald G. A. “Oxidative stress and cardiovascular injury part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS,” Circulation, vol. 108, no. 16, 2003, pp. 1912– 1916.
60. Machida Y, Kubota T, Kawamura N, et al. “Overexpression of tumor necrosis factor-α increases production of hydroxyl radical in murine myocardium,” American Journal of Physiology, vol. 284, no. 2, 2003, pp. H449–H455.
61. Sabri A, Hughie H.H, Lucchesi P. A, et al. “Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes,” Antioxidants and Redox Signaling, vol. 5, no. 6, 2003, pp. 731–740.
62. Hirotani S, Otsu K, Nishida K, et al. “Involvement of nuclear factor-κB and apoptosis signal-regulating kinase 1 in G-protein-coupled receptor agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy,” Circulation, vol. 105, no. 4, 2002, pp. 509–515.
63. Hsu T.C, Young M.R, Cmarik J, Colburn N.H, et al. “Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor κB (NF- κB)-dependent transcriptional events in carcinogenesis,” Free Radical Biology and Medicine, vol. 28, no. 9, 2000, pp. 1338–1348.
64. Turpaev K.T, “Reactive oxygen species and regulation of gene expression,” Biochemistry (Moscow), vol. 67, no. 3, 2002, pp. 281–292.

65. Rao G.N, Alexander R.W, Runge M. S, et al. “Linoleic acid and its metabolites, hydroperoxyoctadecadienoic acids, stimulate c-fos, c-jun, and c-myc mRNA expression, mitogenactivated protein kinase activation, and growth in rat aortic smoothmuscle cells,” Journal of Clinical Investigation, vol. 96, no. 2, 1995, pp. 842–847.
66. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D, et al. “Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues,” Pharmacological Research, vol. 38, no. 4, 1998, pp. 297–303.
67. Thollon C, Iliou J. P, Cambarrat C, Robin F, Vilaine J. P, et al. “Nature of the cardiomyocyte injury induced by lipid hydroperoxides,” Cardiovascular Research, vol. 30, no. 5, pp. 648–655.
68. Lockwood T. D. “Redox control of protein degradation,” Antioxidants and Redox Signaling, vol. 2, no. 4, 2000, 1995, pp. 851–878.
69. Stadtman E. R, Levine R. L, “Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins,” Amino Acids, vol. 25, no. 3-4, 2003, pp. 207–218.
70. Rahman I. “Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases,” Journal of Biochemistry and Molecular Biology, vol. 36, no. 1, 2003, pp. 95–109.
71. Konat G.W. “H_2O_2-induced higher order chromatin degradation: a novelmechanism of oxidative genotoxicity,” Journal of Biosciences, vol. 28, no. 1, 2003, pp. 57–60.
72. Sinclair D. A. “Paradigms and pitfalls of yeast longevity research,” Mechanisms of Ageing and Development, vol. 123, no. 8, 2002, pp. 857–867.
73. Lakatta E. G. “Arterial and cardiac aging:major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging,” Circulation, vol. 107, no. 3, 2003, pp. 490–497.
74. Tsai M. J, O’Malley B. W. “Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members,” Annual Review of Biochemistry, vol. 63, 1994, pp. 451–486.
75. Davis P. J, Davis F. B. “Nongenomic actions of thyroid hormone,” Thyroid, vol. 6, no. 5, 1996, pp. 497–504.

76. Everts M. E, Verhoeven F. A, Bezstarosti K, et al. “Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes,” Endocrinology, vol. 137, no. 10, 1996, pp. 4235–4242.
77. Ribeiro R. C. J, Apriletti J. W, West B. L, et al. “The molecular biology of thyroid hormone action,” Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 758, 1995, pp. 366–389.
78. Leng X, Blanco J, Tsai S. Y, Ozato K, O’Malley B. W, Tsai M. J, et al. “Mechanisms for synergistic activation of thyroid hormone receptor and retinoid X receptor on different response elements,” The Journal of Biological Chemistry, vol. 269, no. 50, 1994, pp. 31436–31442.
79. Tsika R. W, Bahl J. J, Leinwand L. A, Morkin E, et al. “Thyroid hormone regulates expression of a transfected human α-myosin heavy-chain fusion gene in fetal rat heart cells,” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 87, no. 1, 1990, pp. 379–383.
80. Zarain-Herzberg A, Marques J, Sukovich D, et al. “Thyroid hormone receptor modulates the expression of the rabbit cardiac sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+-ATPase gene,” The Journal of Biological Chemistry, vol. 269, no. 2, 1994, pp. 1460– 1467.
81. Orlowski J, Lingrel J. B. “Thyroid and glucocorticoid hormones regulate the expression of multiple Na,K-ATPase genes in cultured neonatal rat cardiac myocytes,” The Journal of Biological Chemistry, vol. 265, no. 6, 1990, pp. 3462–3470.
82. Bahouth S.W. “Thyroid hormones transcriptionally regulate the β1-adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes,” The Journal of Biological Chemistry, vol. 266, no. 24, 1991, pp. 15863–15869.
83. Fullerton M. J, Stuchbury S, Krozowski Z. S, Funder J. W, et al. “Altered thyroidal status and the in vivo synthesis of atrial natriuretic peptide in the rat heart,” Molecular and Cellular Endocrinology, vol. 69, no. 2-3, 1990, pp. 227–233.
84. Averyhart-Fullard V, Fraker L. D, Murphy A. M, Solaro R. J, et al. “Differential regulation of slow-skeletal and cardiac troponin I mRNA during development and by thyroid hormone in rat heart,” Journal of Molecular and Cellular Cardiology, vol. 26, no. 5, 1994, pp. 609–616.

85. Morkin E. “Regulation of myosin heavy chain genes in the heart,” Circulation, vol. 87, no. 5, 1993, pp. 1451–1460.
86. Berliner J. A, Heinecke J. W. “The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis,” Free Radical Biology and Medicine, vol. 20, no. 5, 1996, pp. 707–727.
87. Heinecke J. W. “Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis,” Atherosclerosis, vol. 141, no. 1, 1998, pp. 1–15.
88. Li D, Saldeen T, Mehta J.L, et al. “Effects of α-tocopherol on ox-LDL-mediated degradation of IκB and apoptosis in cultured human coronary artery endothelial cells,” Journal of Cardiovascular Pharmacology, vol. 36, no. 3, 2000, pp. 297–301.
89. Rosenson R.S, Brown A.S. “Statin use in acute coronary syndromes: cellular mechanisms and clinical evidence,” Current Opinion in Lipidology, vol. 13, no. 6, 2002, pp. 625–630.
90. Ananyeva N. M, Tjuimin A.V, Berliner J. A, et al. “Oxidized LDL mediates the release of fibroblast growth factor-1,” Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 17, no. 3, 1997, pp. 445–453.
91. Cai H, Harrison D.G. “Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress,” Circulation Research, vol. 87, no. 10, 2000, pp. 840–844.
92. Takemoto M, Liao J. K. “Pleiotropic effects of 3-hydroxy- 3-methyl- glutaryl coenzyme a reductase inhibitors.,” Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 21, 2001, pp. 1712–1719.
93. Herbert J. M, Bono F, Savi P, et al. “The mitogenic effect of H_2O_2 for vascular smooth muscle cells is mediated by an increase of the affinity of basic fibroblast growth factor for its receptor,” FEBS Letters, vol. 395, no. 1, 1996, pp. 43–47.
94. Ushio-Fukai M, Griendling K.K, Becker P.L, Hilenski L, Halleran S, Alexander R.W, et al. “Epidermal growth factor receptor transactivation by angiotensin II requires reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells,” Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 21, no. 4, 2001, pp. 489–495.
95. Du J, Brink M, Peng T, Mottironi B, Delafontaine P, et al. “Thrombin regulates insulin-like growth factor-1 receptor transcription in vascular smooth muscle

characterization of the signaling pathway," Circulation Research, vol. 88, no. 10, 2001, pp. 1044–1052.

96. Delafontaine P, Ku L. "Reactive oxygen species stimulate insulin-like growth factor I synthesis in vascular smooth muscle cells," Cardiovascular Research, vol. 33, no. 1, 1997, pp. 216– 222.
97. Rocic P, Seshiah P, Griendling K. K, et al. "Reactive oxygen species sensitivity of angiotensin II-dependent translation initiation in vascular smooth muscle cells," The Journal of Biological Chemistry, vol. 278, no. 38, 2003, pp. 36973–36979.
98. Peir ´ o C, Lafuente N, Matesanz N, et al. "High glucose induces cell death of cultured human aortic smooth muscle cells through the formation of hydrogen peroxide," British Journal of Pharmacology, vol. 133, no. 7, 2001, pp. 967–974.
99. Cheng J. J, Wung B. S, Chao Y. J, Wang D. L, et al. "Cyclic strain-induced reactive oxygen species involved in ICAM-1 gene induction in endothelial cells," Hypertension, vol. 31, no. 1, 1998, pp. 125–130.
100. Zeng X, Dai J, Remick D. G, Wang X, et al. "Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes," Circulation Research, vol. 93, no. 4, 2003, pp. 311–320.
101. Cominacini L, Garbin U, Pasini A. F, et al. "Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule- 1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells," Free Radical Biology and Medicine, vol. 22, no. 1-2, 1996, pp. 117–127.
102. Hennig B, Toborek M, McClain C. J, et al. "High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis," Journal of the American College of Nutrition, vol. 20, no. 2, 2001, pp. 97–105.
103. Mertens A, Verhamme P, Bielicki J. K, et al. "Increased low-density lipoprotein oxidation and impaired high-density lipoprotein antioxidant defense are associated with increased macrophage homing and atherosclerosis in dyslipidemic obese mice: LCAT gene transfer decreases atherosclerosis," Circulation, vol. 107, no. 12, 2003, pp. 1640–1646.
104. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M, et al. "Fluvastatin reduces modification of low-density lipoprotein in hyperlipidemic

rabbit loaded with oxidative stress," European Journal of Pharmacology, vol. 436, no. 1-2, 2002, pp. 97–105.

105. Schreier L. E, Sanguinetti S, Mosso H, Lopez G. I, Siri L, Wikinski R. L. W, et al. "Low-density lipoprotein composition and oxidability in atherosclerotic cardiovascular disease," Clinical Biochemistry, vol. 29, no. 5, 1996, pp. 479–487.
106. Rueckschloss U, Quinn M. T, Holtz J, Morawietz H, et al. "Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease," Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 22, no. 11, 2002, pp. 1845–1851.
107. Aktuna D, Buchinger W, Langsteger W, et al. "Betacarotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases," Acta Medica Austriaca, vol. 20, no. 1-2, 1993, pp. 17–20.
108. Reaven P. D, Ferguson E, Navab M, Powell F. L, et al. "Susceptibility of human LDL to oxidative modification: effects of variations in β-carotene concentration and oxygen tension," Arteriosclerosis and Thrombosis, vol. 14, no. 7, 1994, pp. 1162–1169.
109. Hoogerbrugge N, Jansen H, Staels B, Kloet L. T, Birkenh¨ager J. C, et al. "Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats," Metabolism, vol. 45, no. 6, 1996, pp. 680–685.
110. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, et al. "Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification," Arteriosclerosis and Thrombosis, vol. 12, no. 4, 1992, pp. 529–533.
111. Jennings R. B, Reimer K. A. "The cell biology of acute myocardial ischemia," Annual Review ofMedicine, vol. 42, 1991, pp. 225–246.
112. Hearse D. J, Bolli R. "Cutting edge of cardiovascular research. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance," Cardiovascular Research, vol. 26, no. 2, 1992, pp. 101–108.
113. Dhalla N. S, Elmoselhi A. B, Hata T, Makino N, et al. "Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury," Cardiovascular Research, vol. 47, no. 3, 2000, pp. 446–456.

114. Piper H. M, Meuter K, Sch¨afer C, et al. “Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury,” Annals of Thoracic Surgery, vol. 75, no. 2, 2003, pp. S644–S648.
115. Buja L. M. “Myocardial ischemia and reperfusion injury,” Cardiovascular Pathology, vol. 14, no. 4, 2005, pp. 170–175.
116. Dhalla N.S, Elmoselhi A. B, Hata T, Makino N, et al. “Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury,” Cardiovascular Research, vol. 47, no. 3, 2000, pp. 446–456.
117. Ferrari R. “Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion,” *American Journal of Cardiology*, vol. 76, no. 6, 1995, pp. 17–24.
118. Zweier J. L, Flaherty J. T, Weisfeldt M. L, et al. “Directmeasurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 84, no. 5, 1987, pp. 1404–1407.
119. Irwin M. W, Mak S, Mann D. L, et al. “Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-α in postinfarction dysfunctional myocardium,” *Circulation*, vol. 99, no. 11, 1999, pp. 1492–1498.
120. Rothstein E. C, Byron K. L, Reed R. E, Fliege L, Lucchesi P. A, et al. “H2O2-induced Ca2+ overload in NRVM involves ERK1/2 MAP kinases: role for an NHE-1-dependent pathway,” *American Journal of Physiology*, vol. 283, no. 2, 2002, pp. H598–H605.
121. Mukherjee S. B, Das M, Sudhandiran G, Shaha C, et al. “Increase in cytosolic Ca2+ levels through the activation of non-selective cation channels induced by oxidative stres causes mitochondrial depolarization leading to apoptosislike death in Leishmania donovani promastigotes,” *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 27, 2002, pp. 24717– 24727.
122. Bersohn M. M, Morey A. K, Weiss R. S, et al. “Sarcolemmal calcium transporters in myocardial ischemia,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 29, no. 9, 1997, pp. 2525–2532.
123. Dillmann W. H. “Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart,” *American Journal of Medicine*, vol. 88, no. 6, 1990, pp. 626–630.
124. Kiss E, Jakab G, Kranias E. G, Edes I, et al. “Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on

sarcoplasmic reticulumCa2+ transport and myocardial relaxation," *Circulation Research*, vol. 75, no. 2, 1994, pp. 245–251.

125. Gick G. G, Melikian J, Ismail-Beigi F, et al. "Thyroidal enhancement of rat myocardial Na,K-ATPase: preferential expression of $\alpha 2$ activity and mRNA abundance," *Journal of Membrane Biology*, vol. 115, no. 3, 1990, pp. 273–282.
126. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I, et al. "Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific," *Endocrinology*, vol. 140, no. 7, 1999, pp. 3170–3176.
127. Reed T. D, Babu G. J, Ji Y, et al. "The expression of SR calcium transport atpase and the Na+/Ca2+ exchanger are antithetically regulated during mouse cardiac development and in hypo/hyperthyroidism," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 32, no. 3, 2000, pp. 453–464.
128. Arai M, Otsu K, MacLennan D. H, Alpert N. R, Periasamy M, et al. "Effect of thyroid hormone on the expression of mRNA encoding sarcoplasmic reticulum proteins," *Circulation Research*, vol. 69, no. 2, 1991, pp. 266–276.
129. Mintz G, Pizzarello R, Klein I, et al. "Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 73, no. 1, 1991, pp. 146–150.
130. Pfeffer M. A, Braunwald E. "Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications," *Circulation*, vol. 81, no. 4, 1990, pp. 1161– 1172.
131. White H. D, R. Norris M, Brown M. A, et al. "Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction," *Circulation*, vol. 76, no. 1, 1987, pp. 44–51.
132. Sternlicht M. D, Werb Z. "How matrix metalloproteinases regulate cell behavior," *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 17, 2001, pp. 463–516.
133. Siwik D. A, Pagano P. J, Colucci W. S, et al. "Oxidative stres regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts," *American Journal of Physiology*, vol. 280, no. 1, 2001, pp. C53–C60.

134. Mann D. L, Spinale F. G. “Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds,” *Circulation*, vol. 98, no. 17, 1998, pp. 1699 1702.
135. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, et al. “Time-dependent changes in the expression of thyroid hormone receptor α1 in the myocardium after acute myocardial infarction: possible implications in cardiac remodelling,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 156, no. 4, 2007, pp. 415–424.
136. Rybin V, Steinberg S. F. “Thyroid hormone represses protein kinase C isoform expression and activity in rat cardiac myocytes,” *Circulation Research*, vol. 79, no. 3, 1996, pp. 388–398.
137. Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro R. C. J, et al. “Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy,” *Circulation Research*, vol. 89, no. 7, 2001, pp. 591–598.
138. Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, et al. “Thyroid hormone receptors α1 and β1 are downregulated in the post-infarcted rat heart: consequences on the response to ischaemia-reperfusion,” *Basic Research in Cardiology*, vol. 100, no. 5, 2005, pp. 422–432.
139. Danzi S, Ojamaa K, Klein I, et al. “Triiodothyroninemediated myosin heavy chain gene transcription in the heart,” *American Journal of Physiology*, vol. 284, no. 6, 2003, pp. H2255–H2262.
140. Kiss E, Brittsan A. G, Edes I, Grupp I. L, Grupp G, Kranias E. G, et al. “Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban-deficient mouse hearts,” *Circulation Research*, vol. 83, no. 6, 1998, pp. 608–613.
141. Hambleton M, Hahn H, Pleger S. T, et al. “Pharmacological-and gene therapy-based inhibition of protein kinase Cα/β enhances cardiac contractility and attenuates heart failure,” *Circulation*, vol. 114, no. 6, 2006, pp. 574–582.
142. Scruggs S. B, Walker L. A, Lyu T, et al. “Partial replacement of cardiac troponin I with a non-phosphorylatable mutant at serines 43/45 attenuates the contractile dysfunction associated with PKCε phosphorylation,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 40, no. 4, 2006, pp. 465–473.
143. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. “Apoptosis inmyocytes in end-stage heart failure,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 16, 1996, pp. 1182–1189.

144. Migliaccio E, Giogio M, Mele S, et al. “The p66(shc) adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals,” *Nature*, vol. 402, no. 6759, 1999, pp. 309–313.
145. Izumiya Y, Kim S, Izumi Y, et al. “Apoptosis signalregulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin IIinduced cardiac hypertrophy and remodeling,” *Circulation Research*, vol. 93, no. 9, 2003, pp. 874–883.
146. Wang Y. Y, Jiao B, Guo W. G, Che H. L, Yu Z. B, et al. “Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes,” *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 320, no. 1-2, 2010, pp. 67–75.
147. Scherer N. M, Deamer D. W. “Oxidative stress impairs the function of sarcoplasmic reticulum by oxidation of sulfhydryl groups in the Ca2+-ATPase,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 246, no. 2, 1986, pp. 589–601.
148. Kato K, Kato M, Matsuoka T, Mustapha A, et al. “Depression of membrane-bound Na+-K+-ATPase activity induced by free radicals and by ischemia of kidney,” *American Journal of Physiology*, vol. 254, no. 2, 1988, pp. C330–C337.
149. Zimmerman B. J, Granger D. N. “Mechanisms of reperfusion injury,” *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 307, no. 4, 1994, pp. 284–292.
150. Hardy C. J, Weiss R. G, Bottomley P. A, Gerstenblith G, et al. “Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy,” *American Heart Journal*, vol. 122, no. 3, 1991, pp. 795–801.
151. Hamman B. L, Bittl J. A, Jacobus W. E, et al. “Inhibition of the creatine kinase reaction decreases the contractile reserve of isolated rat hearts,” *American Journal of Physiology*, vol. 269, no. 3, 1995, pp. H1030–H1036.
152. Singal P. K, Kirshenbaum L. A. “A relative deficit in antioxidant reserve may contribute in cardiac failure,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 6, no. 2, 1990, pp. 47–49.
153. Packer D. L, Bardy G. H, Worley S. J, “Tachycardiainduced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction,” *American Journal of Cardiology*, vol. 57, no. 8, 1986, pp. 563–570.

154. Gebhard J. R, Perry C. M, Harkins S, et al. “Coxsackievirus B3-induced myocarditis: perforin exacerbates disease, but plays no detectable role in virus clearance,” *American Journal of Pathology*, vol. 153, no. 2, 1998, pp. 417–428.
155. Huber S. A. “Coxsackievirus-induced myocarditis is dependent on distinct immunopathogenic responses in different strains of mice,” *Laboratory Investigation*, vol. 76, no. 5, 1997, pp. 691–701.
156. Kyt¨o V, Saraste A, Fohlman J, et al. “Cardiomyocyte apoptosis after antiviral WIN 54954 treatment in murine coxsackievirus B3 myocarditis,” *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 36, no. 3, 2002, pp. 187–192.
157. Henke A, Launhardt H, Klement K, Stelzner A, Zell R, Munder T, “Apoptosis in coxsackievirus B3-caused diseases: interaction between the capsid protein VP2 and the proapoptotic protein siva,” *Journal of Virology*, vol. 74, no. 9, 2000, pp. 4284–4290.
158. Huber S. A. “T cells expressing the $\gamma\delta$ T cell receptor induce apoptosis in cardiac myocytes,” *Cardiovascular Research*, vol. 45, no. 3, 2000, pp. 579–587.
159. Saraste A, Arola A, Vuorinen T, et al. “Cardiomyocyte apoptosis in experimental coxsackievirus B3 myocarditis,” *Cardiovascular Pathology*, vol. 12, no. 5, 2003, pp. 255–262.
160. Beck M. A, Esworthy R. S, Ho Y. S, Chu F. F, et al. “Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis,” *FASEB Journal*, vol. 12, no. 12, 1998, pp. 1143–1149.
161. Zhou J. F, Yan X. F, x Guo X. F, Sun N. Y, Qian Z. J, Ding D. Y, et al. “Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress,” *Biomedical and Environmental Sciences*, vol. 13, no. 1, 2000, pp. 44–55.
162. Zhou J. F, Cai D, Zhu Y. G, Yang J. L, Peng C. H, Yu Y. H, et al. “A study on relationship of nitric oxide, oxidation, peroxidation, lipoperoxidation with chronic cholecystitis,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 6, no. 4, 2000, pp. 501–507.
163. Murray R. K. “Muscle and the cytoskeleton,” in *Harper’s Biochemistry*, R. K. Murray,D. K.Grarmer, P. A.Mayes et al., Eds., pp. 715–736, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 25th edition, 2000.

164. Ginsberg M. D, Fietrich W. D. *Cerebrovascular Diseases*, Raven Press, New York, NY, USA, 1st edition, 1989.
165. Simson L. R. “Thyrotoxicosis: postmortem diagnosis in an unexpected death,” *Journal of Forensic Sciences*, vol. 21, no. 4, 1976, pp. 831–832.
166. Polikar R, Burger A. G, Scherrer U, Nicod P, et al. “The thyroid and the heart,” *Circulation*, vol. 87, no. 5, 1993, pp. 1435– 1441.
167. Fatourechi V, Edwards W. D. “Graves’ disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients,” *Thyroid*, vol. 10, no. 7, 2000, pp. 601–605.
168. Nora E. D, Flaxman N. “The heart in experimental thyrotoxicosis,” *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol. 28, no. 7, 1943, pp. 797–808.
169. Wright E. A. “A case of malignant exophthalmos associated with a fatal myocarditis,” *Guy’s Hospital Reports*, vol. 106, no. 1, 1957, pp. 36–46.
170. Fan H, Liu W, Yan P, et al. “Pathological observation and immunohistochemistry study of Type I, III, IV collagen in mitral valve and cardiac interstitium of rheumatic disease,” *Zhonghua yi Xue Za Zhi*, vol. 76, no. 3, 1996, pp. 183–186.
171. O’ Brien T, Young W. E, Palumbo P. J, et al. “Is the hyperinsulinaemia of insulinoma associated with hypertension and hypertriglyceridemia?” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 68, 1993, pp. 141–146.
172. Bahler R. C, Desser D. R, Finkelhor R. S, Brener S. J, Youssefi M, et al. “Factors leading to progression of valvular aortic stenosis,” *American Journal of Cardiology*, vol. 84, no. 9, 1999, pp. 1044–1048.
173. Gölbasi Z, Uçar O¨, Keles T, et al. “Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation,” *European Journal of Heart Failure*, vol. 4, no. 5, 2002, pp. 593–595.
174. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J, et al. “Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 19, no. 5, 1999, pp. 1218–1222.
175. Helske S, Lindstedt KM, Laine M, et al. “Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no. 9, 2004, pp. 1859–1866.

176. Lin SL, Liu CP, Ger LP, Chiang HT, et al.“The relation between thickened aortic valve and coronary artery disease,” *Zhonghua yi Xue Za Zhi*, vol. 60, no. 2, 1997, pp. 92–97.
177. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak Y, et al. “Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion,” *Hypertension*, vol. 34, no. 4, 1999, pp. 539–545.
178. Cracowski J, Baguet JP, Ormezzano O, et al. “Lipid peroxidation is not increased in patients with untreated mildto- moderate hypertension,” *Hypertension*, vol. 41, no. 2, 2003, pp. 286–288.
179. Vaziri ND, Ni Z, Oveisi Trnavsky-Hobbs TR, et al.“Effect of antioxidant therapy on blood pressure andNOsynthase expression in hypertensive rats,” *Hypertension*, vol. 36, no. 6, 2000, pp. 957–964.
180. Zalba G,Jos´e, M, Moreno U, et al. “Oxidative stress in arterial hypertension role of NAD(P)H oxidase,” *Hypertension*, vol. 38, no. 6, 2001, pp. 1395–1399.
181. Fleming I, Michaelis UR, Bredenk¨otter D, et al. “Endothelium- derived hyperpolarizing factor synthase (cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries,” *Circulation Research*, vol. 88, no. 1, 2001, pp. 44–51.
182. Kumar KV, Das UN. “Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension?” *Free Radical Research Communications*, vol. 19, no. 1, 1993, pp. 59–66.
183. Pedro-Botet J, Covas M. “Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension,” *Journal of Human Hypertension*, vol. 14, no. 6, 2000, pp. 343–345.
184. Lacy F,Kailasam T, Connor DT, Schmid- Sch¨onbein W, Parmer O, et al. “Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity,” *Hypertension*, vol. 36, no. 5, 2000, pp. 878–884.
185. Vallance P, Collier J, Moncada S, et al.“Effects of endothelium- derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man,” *The Lancet*, vol. 2, no. 8670, 1989, pp. 997–1000.

186. Ferroni P, Basili S, Falco A, Dav G, et al. “Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia,” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 6, no. 4, 2004, pp. 747–756.

187. V´asquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Mart´asek P, et al. “Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, no. 16, 1998, pp. 9220–9225.

188. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. “Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 111, no. 8, 2003, pp. 1201–1209.

189. McAllister RM, Albarracin I, Price EM, Smith TH, Turk JR, Wyatt KD, et al. “Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels,” *Journal of Endocrinology*, vol. 185, no. 1, 2005, pp. 111–119.

190. Lee JH, Xia S, Ragolia L, et al. “Upregulation of AT2 receptor and iNOS impairs angiotensin II-induced contraction without endothelium influence in young normotensive diabetic rats,” *American Journal of Physiology* , vol. 295, no. 1, 2008, pp. R144–R154.

191. Scivoletto R, Fortes ZB, Garcia-Leme JA, et al. “Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 129, no. 3, 1986, pp. 271–278.

192. Davis J, Leonard JL, Davis FB, et al. “Mechanims of nongenomic actions of thyroid hormone,” *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 29, 2008, pp. 211–218.

193. Kuzman JA, Vogelsang KA, Thomas AA, Gerdes AM, et al. “L-Thyroxine activates Akt signaling in the heart,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 39, no. 2, 2005, pp. 251–258.

194. Diniz GP, Barreto-Chaves MM, Carneiro- Ramos MS, et al. “Angiotensin type 1 receptor mediates thyroid hormone- induced cardiomyocyte hypertrophy through the Akt/ GSK-3*β*/mTOR signaling pathway,” *Basic Research in Cardiology*, vol. 104, no. 6, 2009, pp. 653–667.

195. Touyz RM. “Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells—implications in cardiovascular disease,” *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 37, no. 8, 2004, pp. 1263–1273.

196. Schiffrin EL. “Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression,” *American Journal of Hypertension*, vol. 15, no. 10, 2002, pp. S115–S122.
197. Touyz MR, Chen X, Tabet F, et al. “Expression of a gp91phox-containing leukocyte- type NADPH oxidase in human vascular smooth muscle cells: modulation by Ang II,” *Circulation Research*, vol. 90, 2002, pp. 1205–1213.
198. Napoli R, Biondi B, Guardasole V et al. “Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans,” *Circulation*, vol. 104, no. 25, 2001, pp. 3076–3080.
199. Ichiki T, Usui M, Kato M et al. “Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide,” *Hypertension*, vol. 31, no. 1, 1998, pp. 342–348.
200. Laragh HJ, Sealey J. “Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT,” *American Journal of Hypertension*, vol. 16, no. 5, 2003, pp. 407–415.
201. Danzi S, Klein I. “Thyroid hormone and the cardiovascular system,” *Minerva Endocrinologica*, vol. 29, no. 3, 2004, pp. 139–150.
202. Lewicki JA, Protter AA. “Physiological studies of the natriuretic peptide family,” in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, J. H. Laragh and B.M. Brenner, Eds., 1995, pp. 1029–1053.
203. Rokicki W, Strzałkowski A, Kłapcin A, Danch, Sobczak P. “Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects,” *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, vol. 56, no. 7-8, 2003, pp. 337–340.
204. Ferreiro CR, Chagas A. C. P, Carvalho M. H. C, et al. “Influence of hypoxia on nitric oxide synthase activity and gene expression in children with congenital heart disease: a novel pathophysiological adaptive mechanism,” *Circulation*, vol. 103, no. 18, 2001, pp. 2272–2276.
205. Linder N, Sela B, German B, et al. “Evaluation of the oxidative state in children with congenital heart disease,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 77, 1997, pp. F239–F240.

206. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. “Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease,” *Circulation*, vol. 100, no. 2, 1999, pp. 149–154.
207. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. Am Heart J. 1981;101:593-600.
208. Dadson K1, Turdi S1, Hashemi S1, Zhao J1, Polidovitch N2, Beca S2, Backx PH3, McDermott JC1, Sweeney G4. 2006;26:710–7.
209. Lino C.A, Shibata, C.E.R, Barreto-Chaves, M.L. Maternal hyperthyroidism alters the pattern of expression of cardiac renin-angiotensin system components in rat offspring. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014;15: (1), 52e60.
210. Barreto-Chaves ML, Carrillo-Sepúlveda MA, Carneiro-Ramos MS, Gomes DA, Diniz GP. The crosstalk between thyroid hormones and the renin-angiotensin system. Vascul Pharmacol. 2010;52:166–70.
211. Cardiovasc Drugs There. (2013) 27:393–402.
212. Sirlak M, Yazicoglu L, Inan MB, et al. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26:720–5.

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Halime ÖZDEMİR

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 4 Temmuz 1984, Ürgüp/NEVŞEHİR

Medeni Durumu: Evli

Adres: Balibey mahallesi bahçeiçi sokak No:12 Şile/İSTANBUL

Telefon: (90)–544–669 5738

Email: halimeataol@gmail.com

EĞİTİM

Yüksek Lisans EÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı (2016)

Lisans Ankara Gazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2007)

Lise Ürgüp Lisesi (2001)