

Hipertiroidizm Oluşturulmuş Tavşanlarda Glukoz, Total Protein, Trigliserid, Total Kolesterol, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol Seviyelerinin Araştırılması

Fatmagül Yur*, Fahri Bayıroğlu**, Burhanettin Baydaş**, Ferda Belge**

Özet: Bu çalışma, hipertiroidizm'in serum glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri üzerine etkisini incelemek amacıyla planlandı. Çalışmada 8 deney, 8 kontrol grubu olmak üzere 16 adet tavşan (*Lepus europous*) kullanıldı. Deney gurubuna otuz gün süreyle günlük 100µg/kg dozunda L-tiroksin (i.p) uygulanarak, hipertiroidizm oluşturuldu. Bu süre sonunda kontrol ve deney gurubu tavşanlarda TT4 (tiroksin) ve TT3 (triiodotironin) seviyelerine bakıldı. Deney gurubunda TT3 (288.4±17ng/dl) ve TT4 (8.42±1.4 µg/dl) seviyeleri çok yüksek bulundu. Kontrol ve deney gurubu arasında glukoz miktarları yönünden fark bulunmadı. Fakat kontrol gurubuna oranla deney gurubundaki tavşanlarda trigliserid (p<0.05), total protein, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol (p<0.001) önemli derecede yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidizm, Glukoz, Total protein, Trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)'dir. Amino asit türevleri olan ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan bu hormonlar, genel metabolik aktivitenin denetiminden sorumludurlar (1-3).

Bu hormonlar karbonhidrat dönüşümünü etkilemektedirler. Barsaklardan glukoz emilimini hızlandırmakta, glikojen depolarında katekolaminler tarafından uyarılan glukoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını etkilemektedirler. Hipotiroidde gözlenen hipoglisemi, karaciğer tarafından insülinin artmış yıkımı ile açıklanabilmektedir (1). Buna karşın hipertiroidi oluşturulan rat ve kedilerde, insülin salgılanmasının uyarıldığı ve kontrol gurubuna oranla insülin salgısının arttığı, glukoz seviyesinin azaldığı bildirilmektedir (4,5).

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkileri, proteinlerin sentez hızını, özellikle normal bir protein sentez hızı için gerekli olan oksidatif tepkimeler ile ilgili enzimlerin sentez hızını artırarak pozitif bir azot dengesi oluşturmaktadır. Bu hormonlar protein sentezi ve mRNA üzerinde önemli etkiye sahiptirler (6). DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme faktörlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme

ve gelişme için gereklidir. Hipofize doğrudan etki ederek büyüme hormonu gen ifadesini uyardıkları ve büyüme hormonu sentezini hızlandırdıkları bilinmektedir (1).

Yağ metabolizması üzerine tiroid hormonlarının etkisi, hormona duyarlı lipaz aktivitesini uyararak yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırma şeklindedir. Bu hormonlar yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserid düzeyini azaltmaktadır. Kolesterolün barsaklardan emilimini azaltarak, safra asitlerinin üretimi artırılarak, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) dönüşümü etkilenecek, serum kolesterol düzeyinin azalması sağlanmaktadır (1,2).

Hipertiroidizmde karaciğerde lipogenezin arttığı, azaldığı veya değişmediği, yine hipotiroidizmde azaldığı yada değişmediği ifade edilmektedir (7).

Tiroid bozukluklarının lipoprotein metabolizması üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Plazmadaki total kolesterol konsantrasyonundaki değişikliğin başlıca nedeni de LDL-kolesteroldeki değişikliklerdir. Hipertiroidizmde, LDL reseptörünün mRNA'sında görülen artış, LDL reseptörünün aktivitesinde ve sayısında artışa neden olmaktadır. Bu da LDL-kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonunda bir azalmaya neden olmaktadır (8).

Hipertiroidizm yoğun metabolik bozukluklara neden olduğundan, glukozun karaciğerde sentezini ve kasta kullanımını artırmakta,

*Yüzüncü Yıl Üniv. Veteriner Fak. Biyokimya ABD, Van

**Yüzüncü Yıl Üniv. Veteriner Fak. Fizyoloji ABD, Van

Yazışma adres: Yrd.Doç.Dr. Fatmagül YUR

Yüzüncü Yıl Üniv. Veteriner Fak. Biyokimya ABD, VAN

oksidatif katabolizmasını yükseltmekte ve ayrıca lipid değişim oranını da artırmaktadır (3).

Tiroid fonksiyon bozuklukları plazma lipid seviyeleri ile ilişkisinden kaynaklanan, hipotiroidizmi insanlarda yüksek LDL ve VLDL seviyesinin neden olduğu hiperkolesterolemi görülmektedir (9). Son zamanlarda lipopro-teinlerin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalılarda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmekte ve hipertiroidli hastalarda plazma lipoprotein seviyesinin azalmasının arteroskleroz yönünden önemi üzerinde durulmaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda hipertiroidizmde lipoprotein seviyeleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (7). Bu çalışmada tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan hipertiroidizmin serum glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol) seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada canlı ağırlıkları 1400-1550g arasında değişen, 4 aylık 16 adet yerli ırk tavşan kullanıldı. Tavşanların bulunduğu laboratuvar ortamının ısısı 25 ± 2 °C olacak şekilde ayarlandı. Işık periyodu 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık şeklinde düzenlendi. Hayvanlar laboratuvar ortamına uyum sağlamaları için bir hafta süreyle adaptasyona tabi tutuldu. Yem ve su yeteri kadar olarak verildi.

Bir haftalık adaptasyon süresinin sonunda tavşanlar 8'i kontrol ve 8'i deney gurubu olmak üzere iki guruba ayrıldı. Otuz gün süreyle kontrol gurubuna serum fizyolojik, deney gurubuna ise 100µg/kg intraperitoneal olarak L-tiroksin(Merc) uygulandı (11). Bu süre sonunda tavşanların V.cephana lateralis'inden kan alınarak serumları ayrıldı. Serum tiroksin (T4) ve tiroiiyodotironin (T3) miktarlarının tayini

DPC-Immulate kitleri ile DPC-Immulate System hormon otoanalizörü kullanılarak nonradyoaktif olarak, keminiülimünassay yöntemle ölçüldü (12). Serum glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol miktarları Biotrol ticari markaya sahip kitler kullanılarak Tecnicon RA-XT marka otoanalizörde çalışıldı. LDL-kolesterol miktarı Friedwold formülüne göre (13) hesaplandı: LDL-kolesterol: Total Kolesterol- (Trigliserid/5 + HDL-kolesterol).

İstatistiksel analizler Minitab paket programında "t" testi ile yapıldı.

Bulgular

Deneysel hipertiroidi oluşturulmuş tavşanlardan ve kontrol grubu tavşanlardan elde edilen değerler Tablo 1' de sunuldu. Kontrol ve deney grubu tavşanların T3 değerleri sırasıyla 91.6 ± 5.7 , 288.4 ± 17 ng/dl, T4 değerleri sırasıyla 3.88 ± 0.60 , 8.42 ± 1.4 µg/dl olarak bulundu. Kontrol grubuna göre hipertiroidili grupta T3 değerinde $p < 0.001$, T4 değerinde ise $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.

Glukoz, total protein, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol değerleri kontrol grubunda sırasıyla 121 ± 2.3 mg/dl, 6.49 ± 0.08 g/dl, 70.3 ± 5.4 mg/dl, 57.75 ± 2.7 mg/dl, 10.0 ± 1.1 mg/dl, 35.50 ± 2.7 mg/dl, hipertiroidili grupta ise 115.25 ± 2.2 mg/dl, 5.59 ± 0.08 g/dl, 60.87 ± 2.8 mg/dl, 27.25 ± 0.84 mg/dl, 7.88 ± 0.67 mg/dl, 7.19 ± 1.0 mg/dl olarak belirlendi.

İki grup arasında istatistiksel fark, kontrol grubuna göre hipertiroidili grupta glukoz ($p > 0.5$) önemsiz, trigliserid $p < 0.05$ düzeyinde önemli, total protein, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL kolesterol $p < 0.001$ düzeyinde çok önemli bulundu.

Tablo 1. Deneysel Olarak Hipertiroidizm Oluşturulmuş ve Kontrol Grubu Tavşanlara Ait Değerlerin Ortalama ve Standart Hataları

Biyokimyasal Parametreler	n	Kontrol Grubu			Hipertiroidili Grup		
		Min	Max	$x \pm Sx$	Min	Max	$x \pm Sx$
Glukoz(mg/dl)	8	114	130	121 ± 2.3	108	127	115 ± 2.2
T.Protein (g/dl)	8	6.3	6.9	6.49 ± 0.1	5.3	5.9	$5.59 \pm 0.1^{**}$
Trigliserid(mg/dl)	8	40	88	70.3 ± 5.4	56	83	$60.87 \pm 2.8^*$
T.Kolesterol(mg/dl)	8	46	67	57.8 ± 2.7	23	30	$27.3 \pm 0.8^{**}$
HDL-Kolesterol(mg/dl)	8	6	16	10 ± 1.1	6	12	$7.8 \pm 0.7^{**}$
LDL-Kolesterol (mg/dl)	8	19	41	33.5 ± 2.7	1	10	$7.2 \pm 1^{**}$

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$

Tartışma ve Sonuç

Hipertiroidizm görülen ve tiroksin uygulanmış hayvanlarda glikolitik yolla glukoz oksidasyonu, glukoz kullanılması ve glukozun değişim oranında bir artış gözlenmektedir (4). Tavşanlarda hipertiroidizm de insülin salgısının uyarılmasıyla glukozun azaldığı ve insülin ilavesinden sonra glukoz klirens oran sabitinde bir artışa neden olduğu ve yine kedilerde en sık görülen endokrin hastalık olan hipertiroidizmde serum glukoz konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (5).

Çalışmada glukoz miktarında kontrol grubu ve hipertroid oluşturulmuş grup arasında ($p>0.5$) fark önemli bulunmadı.

Casla ve arkadaşları (14) çalışmalarında 10 ve 30 gün tiroksin uyguladıkları ratların her iki grubunda da uygulamanın başlangıcında glukozun yükseldiğini, 30 günden sonra hipertroidili gruplarda bu tepkinin tamamen kaybolduğu ve glukozun düşme eğiliminde olduğunu ifade etmektedirler. Çalışmamızda glukoz değerlerinin tiroksin uygulamasının 30'uncu gününde tespit edildiğinden, kontrol grubu ile hipertroidili grup arasında fark görülmemesi Casla ve arkadaşlarının belirttiği görüşle uyum içerisindedir.

Tiroid hormon bozukluklarının lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (8). Plasma ve eritrositler arasında aktif kolesterolün transfer edilmesinde, plazmadaki kolesterol seviyesinin düzenlenmesinde tiroid hormonlarının rolü vardır (15).

Tiroid hormonları birkaç genin transkripsiyonunu düzenleyerek, proteinlerin sentezini etkiler. Lipoprotein metabolizması da tiroid hormonlarının bu şekilde etkisi altındadır (9). Hipertiroidizm LDL reseptörlerinin aktivitesini ve sayısının artmasını etkileyen mRNA'yı uyarır, bunun sonucu LDL-kolesterol ve total kolesterol konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur (8).

L-tiroksin uygulanarak hipertroid oluşturulan insanlarda plazma HDL kolesterol seviyesinde azalma gözlemlendiği, bunun da plazma hepatik trigliserid lipaz seviyesindeki artıştan kaynaklandığı açıklanmaktadır (9). İnsanlarda HDL-kolesteroldeki değişimler, konsantrasyonunda bir azalma ile karakterizedir. Tiroid hormonlarının hepatik lipazı etkilemesiyle HDL₂/HDL₃ oranında bir azalma meydana geldiği ifade edilmektedir. Total HDL-kolesterol'ün en önemli değişikliği HDL₂ alt fraksiyonunun değişikliğinden dolayıdır (16).

Yine Ponsin ve arkadaşları (16) çalışmalarında insanlarda hipertiroidizmde trigliserid, fosfolipid,

esterleşmiş ve serbest kolesterol miktarlarında %40 ila %50 oranında bir azalış meydana geldiğini bildirmektedirler.

Çalışmamızda kontrol grubu ile hipertroid oluşturulmuş grup arasında trigliserid $p<0.05$ düzeyinde önemli, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol $p<0.001$ düzeyinde çok önemli bulundu. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar ile (13,16) uyum içerisindedir.

İnsanlarda, tiroid hastalıkları plazma lipoproteinlerdeki değişim ile seyredir. Hipertiroidizm hiperkolesterolemi oluşturduğundan, bu da arteroskleroz için artan bir risktir (16). Matsubara ve arkadaşları (10) arterosklerozu önlemede plazma lipoprotein seviyesini düşürmenin önemini araştırmışlardır. Hipertiroidili 6 erkek ve 17 kadında plazma LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyesinin düştüğünü ve tedaviden sonra plazma LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyesinin yükseldiğini belirtmektedirler.

Tiroid hormonları lipid metabolizmasını olduğu kadar protein sentezini de etkilemekte ve karaciğer, kalp, akciğer gibi organlarda protein metabolizmasını artırmakta veya azaltmaktadır. Hipertiroidizmde fotal karaciğerde protein konsantrasyonunun azaldığı, diğer fotal organların tümünde arttığı bildirilmektedir (6).

Çalışmamızda kontrol grubuna oranla hipertroidizm oluşturulmuş grupta serum total protein seviyesinin azaldığı ve $p<0.001$ düzeyinde çok önemli olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, tiroid hormonlarının lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasını çok yönlü etkilediği yapılan çalışmalarla (4,5,6,10,14,16) bildirilmektedir. Yine tiroid hormonlarının lipoprotein seviyesini azaltarak (10) arteroskleroz riskini ortadan kaldırmada önemli olduğu ifade edilmektedir. Çalışmamızın da bu yönde faydalı olacağı ve ileride daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koyduğu kanısındayız.

An Investigation of The Levels of Glucose Total Protein, Triglyceride, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol Following Hyperthyroidism In Rabbits

Abstract: This study was planned to investigate the effect of hyperthyroidism on the levels of glucose, total protein, triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in rabbits. Sixteen rabbits (Lepus europous)(eight for treatment group, eight for control group) were used in this study. Hyperthyroidism was produced by injecting of L-

thyroxine at a dose of 100 µg/kg per day for a month in treatment group. The levels of TT4 (thyroxine) and TT3 (triiodothyronine) were measured in both of the groups after a month. The levels of TT3 (288±17ng/dl) and TT4 (8.42±1.4 µg/dl) were significantly higher in treatment group. No differences in glucose levels were found between the groups. The levels of triglyceride (p<0.05), total protein, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol (p<0.001) were significantly higher than those measured in control group

Key words: Hyperthyroidism, Glucose, Total Protein, Triglyceride, Total Cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol

Kaynaklar

1. Onat T, Emerk K: Temel Biyokimya. 2. Baskı. İzmir 1997.
2. Guyton AC, Hall JE : Textbook of Medical Physiology. 9.Edition(Çeviri).Çeviren: Çavuşoğlu H.Philadelphia, 1996.
3. Tauveron I, Grizard J, Thieblot P., Bonin D.: Metabolic adaptation in hyperthyroidism. Implication of insulin. Diabet Metab 18: 131-136, 1992.
4. Chandra AK, Mukherjee AK: Glucose metabolism in insulin administered euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats. Endocrinol Japon 32. 4: 447-453, 1985.
5. Hoenig M, Peterson ME, Ferguson DC: Glucose tolerance and insulin secretion in spontaneously hyperthyroid cats. Res Ve Science 53: 338-341, 1992.
6. Rosato RR, Graciela AJ, Eimenez MS: Amelioration of some metabolic effects produced by hyperthyroidism in late pregnant rats and their fetuses. Horm Metab Res 24:15-20,1992.
7. Castellani LW, Wilcox HC, Heimberg M: Relationships between fatty acid synthesis and lipid secretion in the isolated perfused rat liver: Effects of hyperthyroidism glucose and oleate. Bioc Bioph Acta 1086: 197-208, 1991.
8. Engler H, Riesen WF: Effect of thyroid function on concentration of lipoprotein (a). Clin Chem 39,12: 2466-2469, 1993.
9. Staels B, Tol AV, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J: Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats Endocrinol 127,3:1144-1152, 1990.
10. Matsubara M, Atsumi T, Namioka K: Plasma lipoprotein (a) levels in patients with hiperthyroidism. J Nippon Naibunp Gak.Zaz (Abstract) 69. 5: 556-561, 1993.
11. Adams WH, Daniel GB, Lependre AM: Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. Can J Vet Res 61: 53-56, 1997.
12. Babson AL: The immulite automated immunoassay system J Clin Immunoassay 14: 83-88, 1991.
13. Friedwold WT, Levy RI, Fredrickson DJ: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18.6: 499-502, 1972.
14. Casla A, Rovira A, Wels JA, Dohm GL: Increased glucose transporter (glut 4) protein expression in hyperthyroidism. Bioc Biorp Res Com 171.1:182-188, 1990.
15. Ruggiero FM, Cafagno F, Quagliariello E: Exchange of free cholesterol between plasma and erythrocytes from hyperthyroid and hypothyroid rats in vivo. Lipids 25.9: 529-533, 1990.
16. Ponsin G, Vialle C, Berthezene F: Alterations of high density lipoproteins induced by thyroid hormones in man and rat. Adv Exp Med Biol 285: 147-154, 1991.