



T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**FORMALDEHİTİN GLANDULA THYROIDEA'DA
OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLER VE MELATONİN
İLE C VİTAMİNİNİN KORUYUCU ETKİLERİ**

Dr. Murat DIRAMALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU- 2010

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**FORMALDEHİTİN GLANDULA THYROIDEA'DA
OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLER VE MELATONİN
İLE C VİTAMİNİNİN KORUYUCU ETKİLERİ**

Dr. Murat DIRAMALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Yasin ARİFOĞLU

BOLU- 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim ve desteğini daima yanımda hissettiğim tez danışman hocam ve Anatomi Anabilim Dalı Başkanımız;

Prof. Dr. Yasin ARİFOĞLU'na

Anabilim Dalımız öğretim üyesi *Yrd. Doç. Dr. Rengin KOSİF'e*, Bölüm arkadaşlarım *Arş. Gör. Seda SERTEL ve Meryem ŞİRİN'e*, Anatomi teknisyenimiz *İbrahim KURT'a*,

Tez çalışmam sırasında bana Anabilim Dallarını açan, benden bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen;

Histoloji AD'dan *Prof. Dr. Aysel KÜKNER, Uzm. Dr. Tülin FIRAT ve Arş. Gör. Nilüfer ULAŞ'a*,

Patoloji AD'dan *Prof. Dr. Fahri YILMAZ, Doç. Dr. Çetin BORAN, Dr. Serdar YANIK, Dr. Hilal AHSEN, Pınar AYDOĞDU* ve tüm patoloji personeline,

Farmakoloji AD'dan *Prof. Dr. Akçahan GEPDİREMEN, Doç. Dr. Özge UZUN'a, Dr. Recep BAYRAM, Arş. Gör. Ayşenur AYDOĞAR ve Ali UCBEK'e*

Biyokimya AD'dan *Doç. Dr. Erdinç SERİN, Doç. Dr. Güler BUĞDAYCI, Dr. Fatih ÖZCAN, Dr. Esra ZOR'a*

Fizyoloji AD'dan *Doç. Dr. Fatma TÖRE ve Uzm. Dr. Yalçın GÜNAL'a*

Tezimin hazırlık aşamasında bilimsel katkılarını esirgemeyen Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD'dan *Prof. Dr. Oğuz Aslan ÖZEN* ve istatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen GATA Tıp Fak. Biyoistatistik BD'dan *Öğr. Gör. Uzm. Mesut AKYOL'a*,

Büyük fedakârlıkla yetişmemde emeği olan, hakkını ödeyemeyeceğim *Anneme, Babama, Kardeşime* bir ferdi olmaktan gurur duyduğum *Aileme ve tüm Dostlarıma*,

TEŞEKKÜRLERİMLE.

Dr. Murat DIRAMALI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	viii
GRAFİKLER	ix
ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Histoloji	5
2.3. Anatomi	7
2.3.1. İnsanlarda glandula thyroidea anatomisi	7
2.3.2. Sıçanlarda genel anatomi ve glandula thyroidea	12
2.4. Fizyoloji	15
2.5. Patoloji	19
2.6. Formaldehit	21
2.7. Melatonin ve C vitamini	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANOVA	: Analysis of variance
DMDM	: 1,3-dimethylol-5,5-dimethyl
FA	: Formaldehit
fT₃	: Serbest Triiyodotironin
fT₄	: Serbest Tiroksin
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
H&E	: Hematoksilen-Eozin
IP	: Intraperitoneal
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehid
MDH	: Malat dehidrogenaz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
PAS	: Periodik asit schiff
SCID	: Severe combined immunodeficiency
SOD	: Süperoksit dismutaz
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
TSH	: Tiroit stimulan hormon
TUNEL	: Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling
WST-1	: Water Solubilized Tetrazolium

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Leonardo Da Vinci'nin tiroit bezini gösteren bir çizimi	2
2.2 Tiroit bezinin histolojik görünümü	6
2.3 Tiroit bezinin lobları	7
2.4 Tiroit bezinin komşulukları	8
2.5 N. laryngeus recurrens'in seyri	9
2.6 Tiroit bezinin damarlarının A) önden B) arkadan görünüşü	10
2.7 Sıçanlardaki tiroit bezinin anatomisi	14
4.1 Grup I, histopatolojik değerlendirme (H&E x100)	34
4.2 Grup II, histopatolojik değerlendirme (H&E x100)	35
4.3 Grup III, histopatolojik değerlendirme (H&E x200)	35
4.4 Grup III, histopatolojik değerlendirme (PAS x200)	36
4.5 Grup III, histopatolojik değerlendirme (Masson trikromx100)	36
4.6 Grup IV, histopatolojik değerlendirme (Masson trikromx100)	37
4.7 Grup IV, histopatolojik değerlendirme (Masson trikromx200)	37
4.8 Grup V; histopatolojik değerlendirme (H&E x100)	38
4.9 Grup VI, histopatolojik değerlendirme (PASx200)	38
4.10 Grup VII, histopatolojik değerlendirme (H&E x200)	39
4.11 Grup VII histopatolojik değerlendirme (Masson trikromx100)	39
4.12 Grup IV, immunohistokimyasal inceleme (TUNEL x400)	40
4.13 Grup I, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	42
4.14 Grup II, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	42
4.15 Grup III, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	43

4.16	Grup IV, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	43
4.17	Grup V, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	44
4.18	Grup VI, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	44
4.19	Grup VII, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	45
4.20	Grup VIII, interfoliküler alanda mast hücreleri (Alcian Blue x400)	45

TABLÖLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Tirotoksikozis sebepleri	19
3.1 Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkihi	25
3.2 Parafin Blok Hazırlama Prosedürü	27
3.3 Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü	27
3.4 PAS Boyama Prosedürü	28
3.5 Masson Trikrom Boyama Prosedürü	28
3.6 Alcian Blue Boyama Prosedürü	29
3.7 TUNEL Boyama Prosedürü	29
4.1 Planlanan ve incelenen sıçanların deney gruplarına dağılımı	32
4.2 Gruplarda çalışma başlangıcı ve bitiş sıçan ağırlıklarının dağılımı	33
4.3 Folikül çaplarının sonuçları	33
4.4 Mast hücre sayıları	40
4.5 Mast hücre sayılarının Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları	41
4.6 TSH sonuçları	46
4.7 TSH'un Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları	47
4.8 fT ₃ hormonunun sonuçları	47
4.9 fT ₄ hormonunun sonuçları	48
4.10 WST-1 parametresinin sonuçları	49

GRAFİKLER

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Deney gruplarına göre folikül çapları ölçüm ortalamaları	34
4.2 Mast hücre sayıları	41
4.3 Deney gruplarına göre fT_3 median değerleri	48
4.4 Deney gruplarına göre fT_4 median değerleri	49

ÖZET

Çalışmamızda rastgele olarak sekiz gruba ayrılan 75 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı. İlk grupta (kontrol grubu) 5 sıçan, diğer gruplarda ise 10'ar sıçan bulunmaktaydı. Grup II'deki sıçanlar sham grubu olarak kullanıldı. Grup III'e 10mg/kg, Grup IV'e 15 mg/kg formaldehit verildi. Grup V ve Grup VI'ya formaldehit ve 100mg/kg C vitamini, Grup VII ve VIII'e formaldehit ve 25 mg/kg melatonin verildi. Enjeksiyonlar, hafta içi her gün intraperitoneal olarak yapıldı.

Dört haftalık deneyin sonunda sıçanlar anestezi altında intrakardiyak kan alınarak kurban edildi ve TSH, fT_3 ve fT_4 değerleri incelendi. TSH değerleri melatonin verilen VII. ve VIII. gruplarda diğerlerinden daha yüksekti. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup VIII ile Grup IV ve V arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü. fT_4 değerleri C vitamini ve melatonin verilen gruplarda kontrol grubuna göre yüksek ölçülse de fT_3 ve fT_4 açısından istatistiksel fark yoktu. Yapılan WST-1 analizinde de gruplar arasında fark görülmedi.

Tiroit dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde; formaldehit verilen gruplardan grup IV'te daha fazla olmak üzere tiroit dokusunda dejeneratif değişiklikler ve mast hücre sayısında artış gözlemlendi.

Antioksidan kullanılan gruplarda; bu dejeneratif değişikliklerin melatonin verilen gruplarda, C vitamini verilen gruplara göre daha fazla azaldığı görüldü. Melatonin verilen grupta mast hücre sayısında azalma gözlenirken C vitamini verilen grupta daha da yükselme görüldü. Folikül çapları, özellikle melatonin verilen grupta yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, formaldehit maruziyetine bağlı olarak tiroit dokusunda oluşan hasarın C vitamini ve melatonin uygulamasıyla baskılandığı belirlendi.

Anahtar kelimeler: *Formaldehit, melatonin, C vitamini, tiroit bezi, sıçan*

ABSTRACT

Diramalı, M. “The changes of the thyroid gland caused by formaldehyde and protective effects of melatonin and Vitamin C”. Abant İzzet Baysal University, Medical Faculty, Speciality Thesis in Anatomy, Bolu, 2010.

In this study, 75 albino rats of Wistar Albino strain were employed randomly in 8 groups. As control group 5 rats were used as the rest divided into 7 groups. Rats in group II were used as sham. Rats in group III and IV were injected formaldehyde intraperitoneally at doses of 10 and 15 mg/kg everyday excluding weekends. Rats in group V and VI daily received 100 mg/kg vitamin C in addition to formaldehyde injection. Rats in group VII and VIII daily received 25 mg/kg melatonin in addition to formaldehyde.

After four weeks of experiment, rats were sacrificed by taking intracardiac blood. Plasma levels of TSH, fT₃ and fT₄ were determined. TSH levels were higher in melatonin given groups. There was a significant difference between Group VIII and the Groups IV and V. Also fT₄ levels were higher in melatonin and vitamin C given groups compared to control, but they weren't statistically significant. There was no difference in WST-1 analysis.

In the light microscopic examination, degenerative changes and mast cell infiltration were observed mostly in group IV.

These changes decreased in rats which received antioxidants mostly in the melatonin group. While mast cell infiltration was decreased in melatonin given groups, it was increased in vitamin C given groups. Although follicular size was bigger in melatonin given groups but there was no statistical difference.

In conclusion, it was seen that changes caused by exposure to formaldehyde were decreased in rats which received melatonin and vitamin C.

Keywords: *Formaldehyde, melatonin, vitamin C, thyroid gland, rat*

1. GİRİŞ

Çalışma ortamlarında bulunan eter, ksilol, alkol, formaldehit ve aseton gibi çeşitli kimyasal maddelerden çıkan gazların ve temas edilen sıvıların, çalışanlar üzerine etkileri iş sağlığı açısından çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.

Bu maddelerden formaldehit; mobilya, tekstil, deri ürünleri sanayileri gibi iş kollarında, antibakteriyel özelliğinden dolayı şampuan ve kozmetik ürünlerinde, histoloji, patoloji ve anatomi laboratuvarlarında dokuların fikse edilmesinde ve yine bazı gıdalarda katkı maddesi ve ambalajların sterilizasyonunda kullanılmaktadır.

Bu kadar geniş kullanımı olan formaldehit ile ilgili çalışmalarda, havaya verdiği buhar ile üst solunum yolu mukozası, cilt ve konjonktivayı tahriş ettiği, lokomotor aktiviteyi kısıtladığı, lösemi ve nazofarinks kanserine neden olduğu görülmüştür. Akut etkileri, ilk temas yeri olan göz, burun ve üst solunum yollarının muköz membranlarında görülmektedir. Formaldehidin toksisitesi, organlara, doku tiplerine hatta aynı dokunun farklı bölgelerine göre değişmektedir.

Literatürde formaldehitin sinir sistemine olan etkileri ile ilgili çalışmalar olduğu halde endokrin sistem ve bilhassa tiroit bezi üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalara yeterli sayıda rastlanmamıştır.

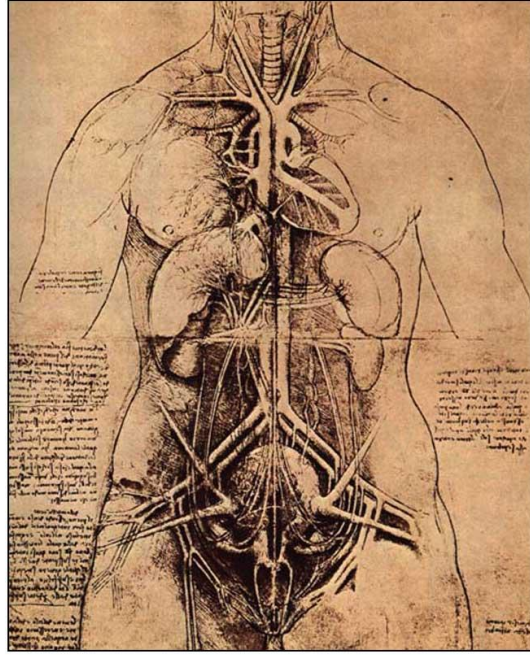
Bu çalışma; intraperitoneal (IP) enjeksiyonla formaldehite bağlı tiroit hasarı oluşturulan sıçanlarda melatonin ile C vitamininin önleyici ve tedavi edici etkilerini histopatolojik, biyokimyasal ve spektrofotometrik olarak değerlendirerek elde edilen bulguları karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroit bezinin genişlemesi olan guatr insanların ilgisini MÖ 2700'den beri çekmiş olsa da tiroit bezi Rönesansa kadar tanımlanmamıştır. Hippocrates'e göre guatr kar sularının içilmesine bağlı servikal bezlerin şişmesiyle oluşurken Romalı bilim adamlarına (Discorides gibi) göre ise guatr bronşların öne doğru herniasyonu ile meydana geliyordu. Guatr kelimesi Latince “boğaz” anlamına gelen “guttur” kelimesinden türetilmiştir^[1,2].

Tiroit bezini ilk defa 16. yüzyılda, Leonardo Da Vinci yaptığı anatomik çizimlerde; ayrı bir bez olduğunu, boyunda kasların olmadığı kısımlarda boşlukları doldurduğunu belirtmiştir^[3] (Şekil 2.1).

“Glandula thyroidea” ismi ilk defa 1656 yılında Grekçe “kalkan” anlamına gelen “thyreos” ve şekil anlamına gelen “eidos” kelimelerinden türetilerek Adenographia adlı kitabında Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır.



Şekil 2.1: Leonardo Da Vinci'nin tiroit bezini gösteren bir çizimi ^[3].

2.1 Embriyoloji

Embriyoda ilk gelişen endokrin bez tiroit bezidir^[4,5]. Embriyonel hayatın dördüncü haftasında pharynx'in tabanında (ventral duvar) 1. faringeal arkta iki lateral (lingual) ve bir medial şişlik (tuberculum impar) ile 2-4. arklardan kaynaklanan bir median şişlik (copula) ortaya çıkar ve tuberculum impar ile copula arasından tiroit bezi epiteliyal bir kalınlaşma şeklinde gelişmeye başlar^[4,5,6,7,8].

Bu kalınlaşma tiroit divertikülü adı verilen keseyi oluşturur. Daha sonra iki loblu bir divertikül halinde aşağıya doğru iner. Bez bu göçü sırasında dil köküne dar bir kanalla (ductus thyroglossalis) ile bağlıdır. Bu kanal bir süre sonra kaybolur.

Gelişmekte olan tiroit bezi 2-3. trachea halkalarının önünde bir isthmus ile bağlanan iki loba ayrılır. 7. haftada trachea'nın önündeki son konumu ve şeklini kazanır. Ductus thyroglossalis normalde kaybolur ancak proximal açıklığı foramen caecum lingua olarak kalır. Eğer kaybolmazsa dilde ya da sıklıkla hyoid kemiğin altında olmak üzere boyun ön bölgesinde tiroit dokusu içerebilen kistler ortaya çıkar. Kistler çocukluktan genç erişkinliğe kadar her dönemde gözlenebilse de 5 yaş civarında daha sık gözükür. Lezyonlar enfekte olmadığı sürece çoğu asemptomatiktir. Kist tarafından oluşturulan şişlik ağrısız, hareketli ve genişleyen tarzdadır. Enfeksiyonu takiben bazı olgularda kistin perfore olmasıyla genellikle boynun orta hattında larynx kıkırdaklarının önünde deriye açılan sinüsler oluşabilir^[4,6,9].

Ductus thyroglossalis kalıntılarından kaynaklanan aksesuar tiroit bezi dokuları timusun üstünde tiroit bezine yakın tiroit kıkırdağın lateral'inde m. thyrohyoideus'un içinde görülebilmektedir. Bu dokular fonksiyonel olsa bile tiroit bezi çıkartıldığında normal fonksiyonu sürdürecektir kapasiteye sahip değildir^[4].

Ektopik tiroit bezi ise sık olmayan bir konjenital anomalidir ve genellikle normal iniş yolunda görülür. Bez inişini tamamlayamadığı durumlarda dil ile trachea arasında sıkışabilir. Lingual tiroit bunun en sık görülen şeklidir ve foramen caecum'un hemen altında çocuklarda yutma güçlüklerine neden olabilir. Intralingual tiroit dokuları klinikte 4000 hastada 1 kişide görülürken otopsilerde %10 oranında görülebilmektedir. Ektopik tiroit bezlerinin var olan tek tiroit dokusu olduğu bir kural olarak unutulmamalıdır. Klinik olarak ductus thyroglossalis kistleri ya da

aksesuar tiroit dokularından ayrımı cerrahi olarak ektopik tiroit bezinin yanlışlıkla çıkarılmaması açısından önemlidir^[4,10].

Tiroit hormonu merkezi sinir sisteminin gelişme hızında kritik bir öneme sahiptir. Eğer tiroit hormonları fetal dönemde eksikse, beyin ve beyin korteksinin büyümesi, aksonların proliferasyonu, dendritlerin dallanması, sinaps oluşumu, miyelinizasyon ile hücre göçü azalmaktadır ve doğum sonrası tedavi edilmezse geri döndürülemeyecek beyin hasarı ile sonuçlanabilmektedir^[11].

Bez, kolloit içeren ilk foliküllerin görünür hale geldiği 11-12. haftalarda fetustaki TSH (Tiroit Stimulan Hormon)'un etkisiyle fonksiyon görmeye başlar. Tiroit bezinin foliküler hücreleri Tiroksin (*Thyroxine*= T_4) ve Triiyodotironin (*Triiodothyronine*= T_3) kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretirken ultimobrakial cisimden türeyen parafoliküler hücreler de kalsitonini üretir. TSH ve T_4 seviyeleri gestasyonun 12. haftasından itibaren doğuma kadar artarken T_3 seviyesi nispeten düşük kalır. Doğum esnasında soğuk uyarı ile kısa süreli TSH dalgalanması ve onu takiben 3-4 günlük T_4 yükselmesine bağlı TSH düşüşü gözlenir^[5,6,7,11].

Konjenital hipotiroidizm hipotalamohipofizer aksa göre daha çok olarak bezin embriyolojik gelişimindeki düzensizliklere bağlı olmaktadır. Tiroit bezinde bir ya da her iki lobun yokluğu nadir bir anomalidir. Hemiagenesis olgularında sol lobun yokluğu daha sıktır. Total agenesis ise kretenizmin en sık nedenidir^[4,10]. Isthmus glandulae thyroideae'nın boyu ve yerleşimiyle ilgili varyasyonlar sıktır. Nadir olmakla birlikte yokluğu da bildirilmiştir^[12].

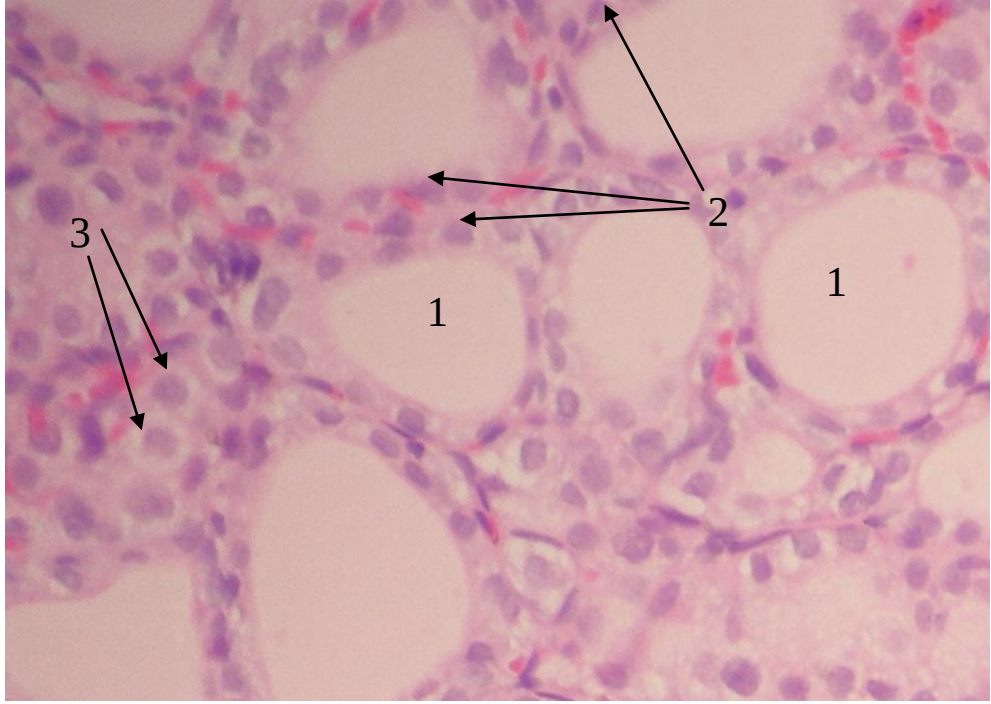
2.2 Histoloji

Tiroit dokusu; folikül (*folliculus*) ismi verilen çapı insanlarda 50µ-500µ arasında değişen 20–30 milyon mikroskopik kürecikten oluşmuştur. Folikül lümeni jel kıvamında bir madde olan kolloit ile doludur. Kolloidin en büyük komponenti tiroglobulin adı verilen yüksek moleküler kütleli (660 kDa) tiroglobulindir. Kolloit içinde çeşitli enzim ve diğer glikoproteinler de bulunur. Kolloidin boyanması değişkendir, bazen asidofilik bazen bazofilik boyanır. Tiroglobulin yüksek şeker içeriğinden dolayı periodic acid–Schiff ile (+) boyanır^[7,13,14].

Histolojik kesitlerde folikül hücreleri kolumnar epitelden skuamoz epitele kadar geniş bir yelpazede görülür. Folikül hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve tiroit hormon sentezi için gerekli olan genlerin ekspresyonu 3 nükleer transkripsiyon faktörü tarafından (tiroit transkripsiyon faktörü 1 ve 2 ile paired box 8 (PAX8)) uyarılıp düzenlenmektedir^[11,13].

Bez; parankimin içine gevşek bağ dokusundan bir kapsül ile sarılmıştır. Parankimaya gelen bağ dokusu kaynaklı septumlar, kan ve lenf damarları ve sinir lifleri için de yol oluşturur ve folikülleri birbirinden ayırır. Tiroit foliküllerinin morfolojik görüntüsü bezdeki yerleşimi ve fonksiyonel aktivitesine göre değişir. Aynı bezin içinde kolloit ile dolu büyük foliküller küboidal ya da skuamoz epitelliyken içi az dolu olan foliküller kolumnar epitele sahiptir. Foliküler hücrelerin apikal yüzleri kolloitle temastadır, bazal yüzeyleri ise tipik bazal lamina üzerine oturur. Hücrelerin bazal kısımları düz endoplazmik retikulumdan zengindir. Çekirdek genellikle yuvarlak olup hücrenin merkezinde bulunur. Apikalde gelişmiş Golgi kompleksi ve içeriği kolloide benzeyen küçük salgı granülleri bulunur. Aynı bölgede 0,5-0,6 µm çaplı çok sayıda lizozomlar ve büyük fagozomlar da yer alır. Hücre apikalinde orta derecede gelişmiş mikrovilluslar görülür. Mitokondri ve düz endoplazmik retikulumun sisternası sitoplazma içine dağılmıştır^[13].

Tiroit bezinde bulunan diğer bir hücre tipi de parafoliküler ya da C hücreleridir ve foliküler epitelin içinde ya da tiroit foliküllerinin arasında izole kümeler şeklinde bulunurlar. Parafoliküler hücreler foliküler hücrelerden daha büyüktür ve ışık mikroskopunda daha az boyalı olarak gözükürler (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Tiroit bezinin histolojik görünümü; 1: Kolloit. 2: Foliküler hücre 3: Parafoliküler hücre (H&Ex20)

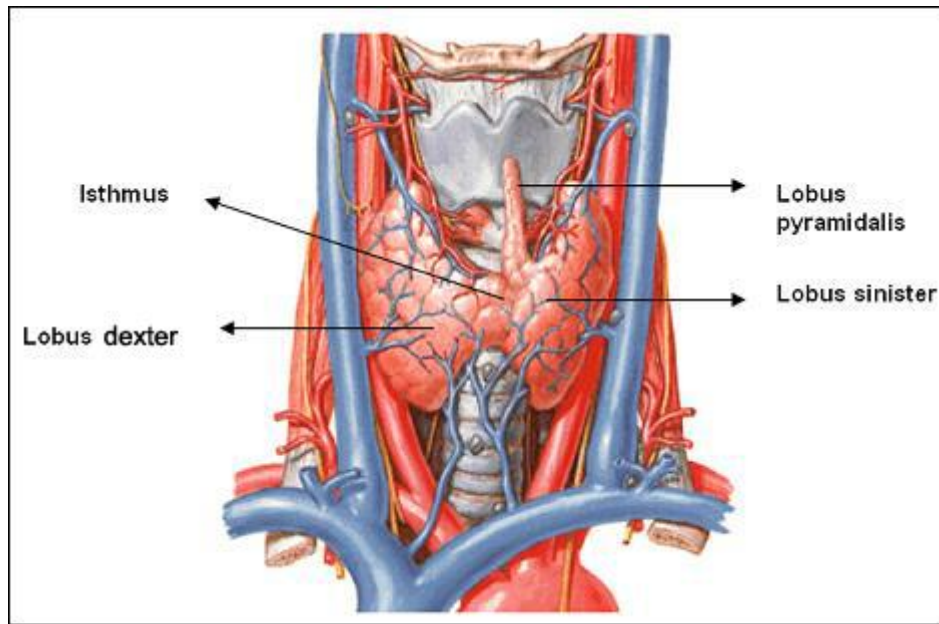
Parafoliküler hücrelerde az miktarda düz endoplazmik retikulum, uzun mitokondriyonlar ve büyük bir Golgi kompleksi bulunur. Bu hücrelerin en önemli özelliği 100-180 nm çaplı hormon içeren çok sayıda granüllerin varlığıdır. Bu hücreler kalsitoninin sentez ve salgılanmasından sorumludur.

2.3 Anatomi

2.3.1 İnsanlarda Glandula Thyroidea Anatomisi

Glandula thyroidea; boyun ön bölgesinde 5. cervical vertebra ile 1. thoracal vertebra seviyesinde, m. sternothyroideus ile m. sternohyoideus'un derininde, trachea ve larynx'in anterolateralinde yerleşmiş bol kanlanan kahverengi-kırmızı renkli bir bezdir. Bezi iki kapsül sarar. Dış kapsül fascia cervicalis'in lamina pretrachealis'idir. İç kapsül ise ince bağ dokusundan oluşur ve capsula fibrosa glandulae thyroideae adı verilir. Dış kapsül içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. İki kapsül arasında glandula parathyroidea, a. thyroidea inf. ve n. laryngeus recurrens bulunur. Glandula thyroidea; lobus dexter, lobus sinister ve isthmus gl. thyroideae olmak üzere üç kısımdan oluşur. Ortalama 20-25 gr ağırlığında olmakla beraber kadınlarda daha ağırdır ve ağırlığı hamilelik ve menstruasyon döneminde artar. [2,8, 9,12, 15,16, 17].

Lobları şekil olarak koniye benzer üst kısımları cartilago thyroidea'nın linea obliqua'sı seviyesinde laterale doğru yönelir. Alt kısımları ise 4. ya da 5. trachea kırırdağı seviyesindedir. Her bir lobun yüksekliği 4-5 cm, genişliği 2-3 cm ve kalınlığı (ön-arka) 2-3 cm'dir (Şekil 2.3).

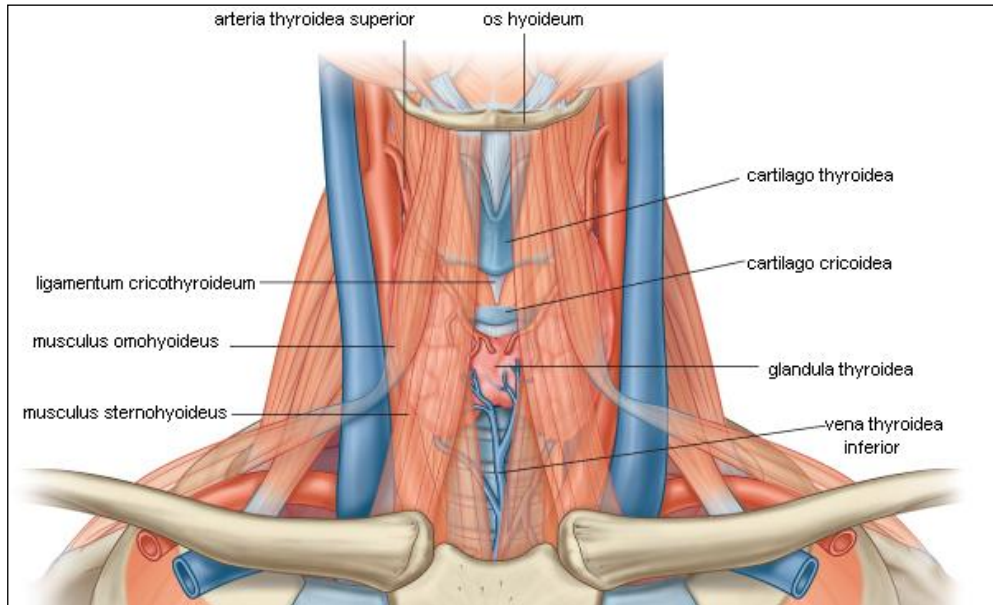


Şekil 2.3: Tiroit bezinin lobları (Netter Anatomi'den modifiye edilmiştir)^[17]

Posteromedial yüzleri lig. thyroidea lateralis ile cartilago cricoidea'ya tutunur. Isthmus gl. thyroideae iki lobun alt kısımlarını birleştirir. Dikey ve yatay olarak 1.25–1.5 cm ebadında 2–3. trachea kıkırdakları seviyesindedir^[12].

Tiroit bezlerinin yaklaşık %50'sinde koni şeklinde bir lobus pyramidalis daha bulunabilir. Lobus pyramidalis, isthmus gl. thyroideae'dan orta hattın soluna ve yukarıya doğru uzanır. Bu durumda tam bir isthmus yapısı oluşmayabilir. Bazen corpus ossis hyoidei'den isthmus ya da lobus pyramidalis'e uzanan fibröz ya da fibromuskuler bir bant bulunur ki buna m. levator glandulae thyroideae adı verilir. Glandula thyroidea'nın konveks olan lateral yüzü m. sternothyroideus ile örtülüdür. M. sternothyroideus, linea obliqua'da sonlanır ve tiroit bezinin üst kutuplarının m.thyrohyoideus'un üzerine çıkmasına engel olur. Daha önde m. sternohyoideus ile venter superior m. omohyoideus ve altta m. sternocleidomastoideus'un ön kenarı ile örtülü olarak bulunur^[12].

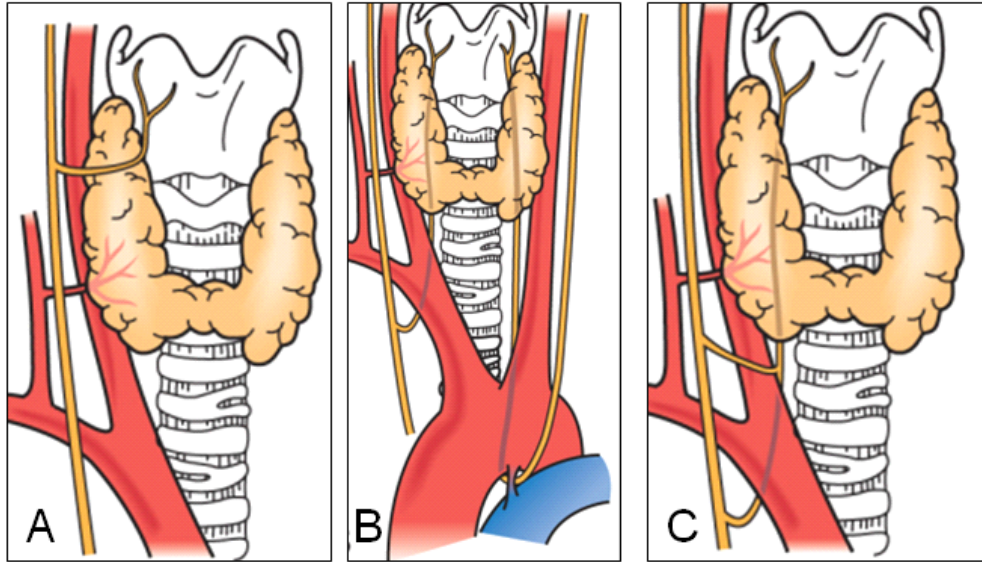
Glandula thyroidea'nın medial yüzü larynx ve trachea'ya uyum sağlamıştır, üst kutbu m. constrictor pharyngeus inferior ve m. cricothyroideus'un arka kısmına temas eder. Posterolateral yüzü vagina carotica'ya yakındır ve arteria carotis communis ile komşudur. Isthmus gl. thyroideae m.sternothyroideus ile örtülüdür ve lamina pretrachealis aracılığı ile bu kastan ayrılmıştır. Altta trachea, oesophagus ve arkada n. laryngeus recurrens ile komşudur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Tiroit bezinin komşulukları (Gray's Anatomy'den modifiye edilmiştir)^[12]

Sol n. laryngeus recurrens (inferior) n. vagus'tan arcus aortae'yi çaprazladığı seviyede ayrılarak trakea ile özefagus arasından yükselir. Sağ n. laryngeus recurrens ise n. vagus'tan a. subclavia'yı çaprazladığı seviyede çıkararak arterin arkasında yukarıya doğru yükselir ve sol n. laryngeus recurrens'e göre daha çapraz bir seyir izler. Boyundaki seyri sırasında sinir a. thyroidea inferior'u nden ya da arkadan aprazlayabileceği gibi dallarının arasından da geçebilir. Sağ n. laryngeus recurrens % 0.5-1 olguda boyunda n. vagus'tan çıkararak gl. thyroidea'nın alt kutbuna yakın larinkse girebilir (non-recurrent). Bu varyasyon genelde a. subclavia dextra'nın arcus aorta'nın solundan kaynaklanmasıyla birliktedir. Non-recurrent n. laryngeus inferior'un çift taraflı olması ise çok nadirdir ve situs inversus ile beraber görülür^[2,12,18].

Her iki tarafta n. laryngeus recurrens, lig. suspensorium gl. thyroideae'ya yakın olarak seyreder ve m. cricothyroideus'un arkasından larinkse girerek sonlanır. N. laryngeus recurrens larinksin m. cricothyroideus hariç tüm intrensek kaslarını innerve eder. Sinirin yaralanması ipsilateral ses tellerinin felcine ve sesin güçsüz kısık çıkmasına neden olur. Ses tellerinin çift taraflı felcinde acil trakeostomi gerektirecek şekilde havayolu tıkanabilir ya da ses kaybı olur (Şekil 2.5).

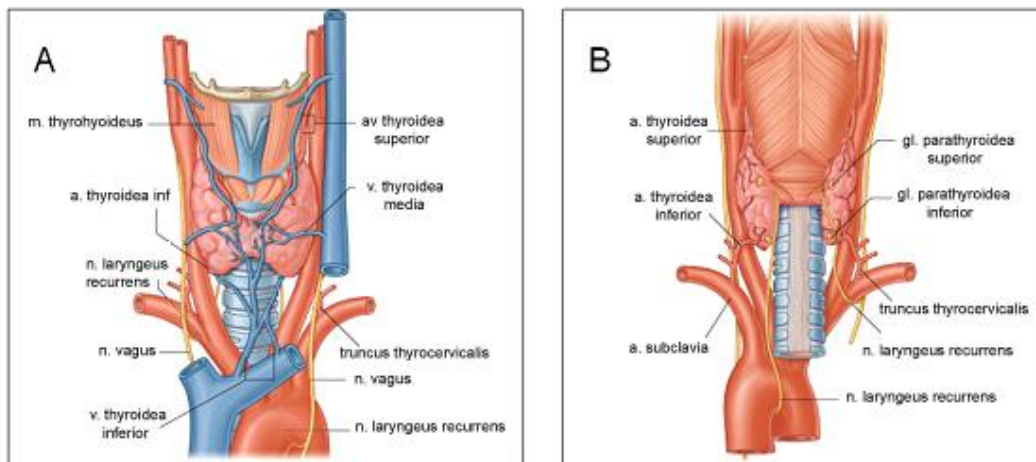


Şekil 2.5: N. laryngeus recurrens'in seyri. **A,** Non-recurrent. **B,** Normal seyri. **C,** Non-recurrent n. laryngeus inf. ve n. laryngeus recurrens ortak bir sinir oluşturmaları (Sabiston Textbook of Surgery'den modifiye edilmiştir.)^[18].

Tiroit Bezinin Damarları

Glandula thyroidea a. carotis externa'nın ilk dalı olan a. thyroidea superior ve truncus thyrocervicalis'in en kalın dalı olan a. thyroidea inferior ile beslenir. A. thyroidea sup. n. laryngeus sup.'a yakın seyrederek ve bezin fascia'sını deldikten sonra r. anterior ve r. posterior'a ayrılır. R. anterior bezin ön yüzünü beslerken r. posterior, lateral ve medial yüzleri besler. Arteria thyroidea inf. bezin tabanında r. superior (ascendens) ve r. inferior dallarına ayrılarak alt ve arka yüzleri besler. Bazen (%4-10) trachea'nın ön yüzünde a. thyroidea ima adı verilen truncus brachiocephalicus ya da arcus aortae kaynaklı bir arter isthmus gl. thyroideae'ya uzanır ve onu besler. A. thyroidea ima'nın varlığında a. thyroidea inferior'lardan birisi bulunmayabilir. Trakeostomi gibi boynun orta hattında yapılacak girişimlerde kanama ihtimalinden dolayı bu arterin olası varlığı göz önünde bulundurulmalıdır^[2,8,9,12,15,16].

Tiroit bezinin venöz drenajı genellikle v. thyroidea sup., v. thyroidea media ve v. thyroidea inf. aracılığı ile olur. V. thyroidea sup. a. thyroidea sup. ile seyrederek v. jugularis int.'ya dökülür. V. thyroidea media bezin alt kısmından kanı toplar, lateral yüzünden bezi terkeder ve a. thyroidea inferior'a paralel seyrederek v. jugularis interna'ya dökülür. V. thyroidea inf. dexter ve v. thyroidea inf. sinister glandula thyroidea'nın altında birleşerek tek bir truncus halinde v. thyroidea inf. adıyla v. brachiocephalica sinistra'ya dökülür. Bazen v. thyroidea inf. sinister'in v. brachiocephalica sinistra'ya, v. thyroidea inf. dexter'in v. brachiocephalica dextra'ya döküldüğü de bildirilmiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Tiroit bezinin damarlarının A) önden B) arkadan görünüşü (Gray's Anatomy'den modifiye edilmiştir)^[12]

Tiroit Bezinin Lenfatik Drenajı

Glandula thyroidea'nın lenf drenajı klinik ve tiroit kanserlerinin cerrahi tedavisi açısından önem taşımaktadır. Geniş bir lenfatik ağ ile donatılmış olan tiroit bezindeki tiroit folikülleri lenfatik kapiller bir ağ ile sarılmıştır. İntraglandular lenf damarları birleşerek yüzeysel subcapsular, buradan paracapsular bölgeye, sonra da bölgesel lenf nodlarına (pretracheal, jugular ve n.recurrents ya da a.thyroidea sup. boyunca bulunan lenf düğümlerine) drene olur. Buradan da sağ tarafta ductus lymphaticus dexter solda ise ductus thoracicus aracılığı ile dolaşım sistemine katılır^[12]. Isthmus'un hemen üstünde trachea'nın önünde bulunan ve malign hastalıklar ile tiroditlerde büyüyen prelaryngeal lenf noduna "Delphian lenf nodu" da denir^[2,18].

Tiroit Bezinin Sinirleri

Tiroit bezinin sempatik innervasyonu; (T₁ kaynaklı) ganglion cervicale superior, medius ve inferior'dan kaynaklanan sempatik lifler damarlar etrafında beze gelir. Sempatik sistem damarları daraltarak beze gelen kan miktarını azaltır. Beze ait duyular sempatik sistem içinde taşınır^[8,9,12].

2.3.2 Sıçanlarda Genel Anatomi ve Glandula Thyroidea

Sıçan kelimesi kemirgenler familyasına ait siyah ya da kahverengi tüylü, tüysüz kuyruklu ve güçlü kesici dişleri olan geniş bir grubu kapsar. Laboratuvar sıçanı, Norveç sıçanı veya kahverengi sıçan (*Rattus norvegicus*) olarak bilinen bir kemirgenden köken almıştır. Biyomedikal araştırmalarda kullanılan ilk sıçan soyu Philadelphia'da Wistar Enstitüsü'nde geliştirilmiştir ve günümüzde araştırmalarda kullanılan inbred soyların pek çoğu da, bu Wistar albino sıçan soyundan köken almıştır^[19,20].

Sıçanların vücut yapısı omurgalı canlıların genel özelliklerini taşır. Uzun bir kafa kalın bir boyunla gövdeye bağlanmakta ve omurga gövdenin yaklaşık %85'i kadar uzunlukta pullu ve kıllı bir kuyrukla devam etmektedir. Kuyruk aynı zamanda bir denge organı olarak aktif bir görev üstlenir^[21]. Sıçanlar ortalama 2.5-3.5 yıl yaşarlar. Dişiler 250-300 g, erkekler 400-500 g ağırlığa ulaşabilirler^[19].

Baş bölgesi kemirgenlere has özelliklere sahiptir. Göz kapağının önünde, ağız ve burun kenarında, çene altında ve boyuna doğru bıyıklar bulunur ve dokunma duyusuna katkıda bulundukları kabul edilir. Albino özellikteki gözleri kırmızı, fırlak ve hareketlidir. Kemirgenlerin en önemli özelliği köpek dişlerinin olmaması ve prominent (ileriye doğru çıkıntılı) kesici dişlerin varlığıdır. Kesici dişler sınırsız uzar sıçanlar monophyodontic hayvanlardır yani ömürleri boyunca tek bir diş çıkartırlar. Diş formülleri; üst ve alt çenede ikişer kesici ve üçer büyük azı dişi (1/1 0/0 0/0 3/3) vertebrae sayıları ise 7 cervical, 13 thoracal, 6 lumbal, 4 sacral, 27-30 caudal (coccygeal) olmak üzere 57-60 tanedir^[19,21].

Sıçanlar memeli hayvanlardır ve diğer memeliler ile birçok ortak anatomik benzerlikleri vardır. Sıçanlarda göbek deliği bulunmaz. Dişi sıçanlarda üç çift göğüste, üç çift de karın bölgesinde olmak üzere altı çift meme varken erkek sıçanlarda meme yoktur. Özefagusları tamamen keratinize epitelyum ile örtülüdür. Karaciğerleri sol, orta, sağ ve kaudal loblara ayrılır ve safra keseleri yoktur, pankreasları yaygın halde bulunur. Canalis inguinalis'leri ömür boyu açık kalır. Akciğerleri doğumda immatürdür, alveoli, ductus alveolaris ve ductus respiratorius gelişmemiştir. Gelişmesi doğumdan 7-10 gün sonra başlar ve ductus respiratorius'lar 10. günden itibaren görülür. Sağ akciğeri kraniyal, orta, aksesuar ve kaudal olarak

adlandırılan 4 lobtan oluşurken sol akciğer tek bir lobdan oluşur. Kalbin yapısı diğer memelilerde olduğu gibidir. Sağ ve sol olmak üzere iki adet vena cava sup bulunur.

Sıçanlara has bazı bez yapıları vardır. *Steno* bezi (glandula nasalis lateralis) sinus maxillaris'in içinde bulunur, havayı nemlendirir ve mukus viskozitesini kontrol eder. Yağ bezi niteliğinde olan *Zymbal* bezleri kulak tabanlarında bulunur ve dış kulak yoluna açılırlar. Orbitalar'ında, porfirin içeren kahverengi-kırmızı renkli bir salgı üreten *Harder* bezleri vardır. *Harder* bezinin salgısı kana benzese de porfirinden dolayı ultraviyole ışık altında floresans verir. Bu salgı sıçanın kendisini temizleyip çekidüzen verebilmesi sayesinde vücuttan temizlenir. Göz ve burun çevresinde kırmızımsı rengin bulunması, sıçanın sağlık durumunun iyi olmadığını, sıçanın kendisini temizleyemeyecek kadar yorgun veya hasta olduğunu düşündürür. [19,20]

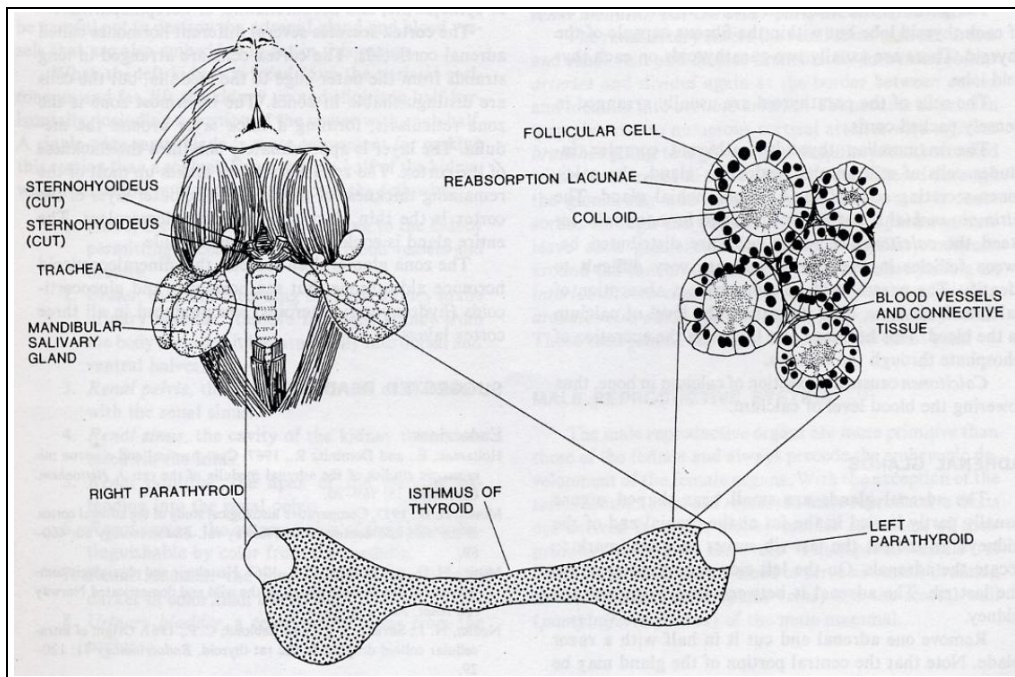
Diğer kemirgenlerde olduğu gibi sıçanların da ısıyla baş edecek fizyolojik mekanizmaları yoktur, terleyemez ve hızlı soluk alıp veremezler. Isının bir kısmı kuyruktan vazodilatasyon yoluyla yayılır. Artmış tükürük salgısı yüksek vücut ısısına karşı bir yanıt olarak gözüксе de sıçan daha fazla su içmez tükürük salgısını vücuduna yayarak kendini serinletmeye çalışır. Sıçanlarda termoregulasyonu sağlamak için tünel kazma ve gölge arama gibi davranışlar da görülür^[19].

Erkek sıçanlar os penis'e sahiptirler. Erkeklerde meme ucu yoktur, belirgin bir scrotum'u vardır ve anogenital mesafeleri dişi sıçanlara göre daha uzundur^[19,21].

Dişi sıçanlar puberteden önce spontan yırtılan orificium vaginae'yı kapatan bir zar ile doğarlar. Dişilerde iki tane corpus uteri vardır ve cornu uteri ortada aşağıda birleşmesine karşın vajinaya iki ayrı cervix ile açılırlar. Erişkinliğe erkek sıçanlar gibi 40-60 günlükken ulaşırlar. 4-5 günde bir tekrarlayan polyestrus düzenleri vardır ve gestasyon süreleri 21-23 gündür ve ortalama 10-12 yavru doğurur. Yavrular 5-6 gr ağırlıkta tüysüz, sağır ve kör olarak doğarlar. Göz ve kulakları yaklaşık 10-12 günlükken açılır ve 14 günlüğe kadar beslenme ihtiyaçlarından dolayı anneye bağılıdır^[19].

Sıçanlarda Glandula Thyroidea:

Sıçanlarda tiroit, 4-5. tracheal halkaların ventrolateralinde yer alan pembe renkli bir bezdir. Ventralinde m. sternothyroideus, lateralinde ise m. longus colli tarafından örtülmüştür. Bezin lateralinde carotid arterler, anterolateral yüzlerinde paratiroid bezler, posteriorunda larynx kıkırdakları ile arasında n. laryngeus recurrens yer alır. Üçgen ya da baklavaya benzer şekilli lobları yaklaşık 3.9-5.5mm uzunluğunda, 2-3 mm genişliğindedir^[21,22,23]. Bezin ortalama ağırlığı erkeklerde 15.4 dişilerde ise 17.9 mg'dır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Sıçanlardaki tiroit bezinin anatomisi^[23]

Makroskopik bir isthmus yapısı %50 oranında görülür. Geniş lümenli sinüzoidal damarları ve yağ dokusunu içeren kapsül çoğunlukla kollajen liflerden oluşmuştur ve stromanın damar ağıyla beraber devam eder. Dairesel, oval ya da poligonal foliküller inkomplet olarak bağ dokusu ile ayrılmıştır. 270µ'a kadar çapta görülebilen büyük foliküller periferde, 120µ çaplı küçük foliküller ise merkezde yer alır. Foliküler epitelin şekli dinlenme-aktiflik durumuna göre değişir. Dinlenme halindeki foliküller kübik iken ($\leq 4\mu$) aktif foliküller kolumnar epitele (10µ) sahiptir ve dinlenme halindeki foliküller aktif foliküllere göre daha asidofilik boyanır^[22].

2.4 Fizyoloji

Tiroit Hormonunun Sentez ve Salınımı

Tiroit, tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) salgılayan bir bezdir. Salgıları oksijen tüketimi ve bazal metabolizma hızını kontrol eder, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynar^[7,13,24,25].

Bezin salgısal ürünleri iyodotironinlerdir ve iki iodinlenmiş tirozin molekülünün bağlanması ile oluşan bileşiklerin bir serisidir. Bu bileşiklerin yaklaşık %90'ı tetraiyodotironin (tiroksin veya T_4); %10'u triiyodotironin (T_3); ve %1'inden azı ters T_3 (rT_3)'tür. T_3 , tiroit hormonlarının dokudaki etkilerinin çoğundan sorumlu olan moleküldür^[11].

Tiroit hormonunun sentezi iyodürün bez içine alınması ile başlar. Günlük minimum 150µg iyodürün diyetle alınması gerekmektedir. İyodür, bazal plazma membranındaki sodyum iyodür kotransport (simport) taşıma sistemi tarafından bez içine aktif transport ile alınır. Bu olay iyodür tutulması olarak isimlendirilir. Tiroit hücrelerinin endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksleri tiroglobulin denilen glikoproteinleri folikül içine salgırlar. Her bir tiroglobulin molekülü iyotla birleşecek ana maddeler olan tirozin moleküllerini içerir. Hormonların oluşumu için gerekli ilk adım, tirozin amino asidiyle birleşebilecek iyodür iyonlarının iyoda (I^0) dönüşümüdür. Bu oksidasyon, hidrojen peroksitle birlikte peroksidaz enzimiyle sağlanır. Okside iyot iyodinaz enzimi ile tirozin aminoasidine bağlanır. Tirozin, önce monoiyodotirozine sonra diiyodotirozine iyotlanır. Ardından diiyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. Kenetlenme reaksiyonlarının ana hormonal ürünü tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalan tiroksindir. Ayrıca bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birbirine kenetlenir ve depolanmış hormonun on beşte biri olan triiyodotironin oluşur^[11,24].

Tiroit hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra, her bir tiroglobulin molekülü 1 ile 3 tiroksin molekülü ve her 14 tiroksin molekülü için ortalama 1 triiyodotironin molekülü kapsar. Bu şekilde folikülde, vücudun ihtiyacını 2-3 ay için karşılayacak kadar tiroit hormonu depo edilir^[13,24].

Tiroglobulinin kendisi ölçülebilecek kadar kana serbestleşmez, onun yerine tiroksin ve triiyodotironin, önce tiroglobulin molekülünden ayrılır; sonra bu iki serbest hormon salgılanır. Bu olay şu şekilde gerçekleşir:

Tiroit hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar gönderir. Bunlar hücrenin apeksinden içeri giren pinositik vezikülleri oluşturur. Hemen sonra lizozomlar, bu veziküllerle birleşir ve kolloidle karışmış şekilde lizozom sindirim enzimlerini kapsayan, sindirim veziküllerini oluşturur. Bu enzimlerden proteinazlar, tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksinle triiyodotironini serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroit hücresinin tabanından onu çevreleyen kapiller damarlara geçer^[24].

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü tiroit hormonu haline gelmez, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünden tiroksin ve triiyodotironin serbestleşmesi sırasında bu iyotlanmış tirozinler serbestleşir ancak kana salınmaz, onun yerine bunların iyodu deiyodinaz enzimi ile koparılır. Bu enzim hemen hemen bütün iyodun ilave tiroit hormonu oluşturmak üzere, bezin içinde yeniden kullanıma girebilmesini sağlar. Bu enzimin yokluğunda birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.

Tiroit bezinden serbestleşen tiroit hormonlarının yaklaşık %93'ü tiroksin, %7'si triiyodotironindir. Tiroksinin çoğu yavaşça triiyodotironin oluşturmak üzere deiyodine olur. Sonuçta dokuya ulaşan ve dokular tarafından kullanılan esas hormon günde yaklaşık 35µg triiyodotironindir (T₃).

Kana girince tiroksin ve triiyodotironinin %99'u başta tiroksin bağlayıcı globulin olmak üzere tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin gibi çeşitli plazma proteinleri ile birleşir^[24].

Tiroit Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri

Tiroit hormonunun en belirgin invivo etkisi, oksijen tüketimini, bazal metabolizma hızını ve ısı üretimini arttırmasıdır. Bu etki beyin, gonatlar ve dalak hariç tüm dokularda gösterilmiştir. Termojenez de O₂ kullanımı ile birlikte artmalıdır. Böylece vücut sıcaklığındaki değişiklikler, tiroit hormon mevcudiyeti ile paralel dalgalanmalıdır. Vücut sıcaklığındaki potansiyel artış, uygun tiroit hormonu

aracılığıyla oluşan kan akımı, terleme ve solunumdaki telafi edici artış ile düzenlenmelidir. Tiroit hormonları, O_2 tüketimini bir yandan arttırırken diğer yandan da depoların boşalmasını önlemek amacıyla; solunum hızını, dakika ventilasyonunu, hiperkapni ve hipoksiye solunum cevabını arttırırlar. Bu etkiler, O_2 kullanımı arttığı zaman normal arteriyel pO_2 'yi ve CO_2 üretimi arttırıldığı zaman kandaki pCO_2 'nin normal sınırlarda devam ettirilmesine katkı sağlar. Ek olarak kırmızı kan hücre miktarı ve bunun sonucunda da oksijen taşıma kapasitesi artar^[11,26].

Tiroit hormonunun en önemli etkisi, dokuların yeterli oksijenlenmesini sağlamak amacıyla kalp debisini arttırmasıdır. Ayrıca dinlenimdeki kalp hızını ve atım hacmini arttırır, periferik damar direncini azaltır. Total kan hacmini, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek ve renal tubuler sodyum geri Emilimini arttırarak yükseltir. Renal tubuler sodyum geri Emilimini engellemek için tiroit hormonu ile atriyal natriüretik hormon arasında negatif ilişki bulunmaktadır. Tiroit hormonunun kardiyak etkileri, özellikle yaşlı bireylerde hipertiroidizm geliştiği zaman önemlidir. Hipertiroidizm'de sadece fibrilasyon gibi hızlı atrial aritmiler gelişebilirken bunun haricinde, beklenmedik kalp yetmezliği veya koroner yetmezliğin belirtileri de oluşabilir. Artmış oksijen kullanımı oksidasyon için gerekli substratların artmış depolarına bağlıdır. Tiroit hormonu bu substratların sağlanmasını uyarır. Gastrointestinal sistemden glukoz Emilimini, glukoneogenezisi, yağ dokusunda lipolizi ve proteolizi arttırır^[11].

İnsanlarda tiroit hormonu ve endokondral kemikleşmeyi, kemiğin doğrusal büyümesini ve epifizyel kemik merkezinin olgunlaşmasını uyarır. Doğum sonrasına kadar doğrusal büyüme için gerekli olmamasına rağmen, gelişen fetusun kemiklerindeki büyüme merkezlerinin normal olgunlaşması için gereklidir. Aynı zamanda yetişkin kemiğinin yeniden düzenlenmesini uyarır. Yetişkinlerde tiroit hormonlarının eksikliğinde, pozitron emisyon tomografide beyin kan akımı ve glukoz metabolizmasında genel bir azalma görülür. Bu anormallik ile hipotiroidili hastaların depresif hali ve psikomotor gerilemeleri açıklanabilir. Tiroit hormonları aynı zamanda uyanıklığı, tetikte olmayı, çeşitli uyarılara verilecek cevabı, işitme duyusunu, açlık hissini, hafıza ve öğrenme kapasitesini de arttırır^[11].

Normal ovaryum döngüsünde foliküler gelişimde, spermatogeneziste ve sağlıklı gebeliğin devamında tiroit hormonlarının normal sınırlar içinde olması gerekmektedir^[11].

Tiroit bezinin diğer bir salgısı olan kalsitonin parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. Kalsitonin hiperkalsemiye salgılanır. Kemiklerde osteoklastlara etki ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder, böbreklerde fosfat ve kalsiyum geri emilimini inhibe eder^[11,26].

Tiroit Bezi Aktivitesinin Düzenlenmesi

Tiroit bezi fonksiyonunun ve büyümesinin en önemli düzenleyicisi hipotalamik-hipofizer TRH (*thyrotropin releasing hormone*) - TSH aksıdır. TSH salınımının günlük değişimi az olduğundan tiroit hormonunun salınımı ve plazma konsantrasyonları nispeten sabittir. Sadece TSH'da gece küçük bir artış olur ve T₃ salınımı meydana gelir^[11].

2.5 Patoloji

Tiroit hastalıkları; hormonun aşırı salınımı (hipertiroidizm) ve hormonun eksikliği (hipotiroidizm) ile ilgili durumları ve kitle lezyonlarını içerir^[26].

Hipertiroidizm

Tirotoksikozis, dolaşımda bulunan serbest T₃ (fT₃) ve serbest T₄ (fT₄) düzeylerinin artışına bağlı hipermetabolik durumdur. En sık bezin aşırı çalışmasına bağlı olarak geliştiği için bu duruma hipertiroidizm de denilir. Ancak tirotoksikozis, bazı tiroitit tiplerinde olduğu gibi hormon fazlalığı önceden yapılmış hormonun dolaşıma aşırı salınımına ya da tiroit dışı bir kaynaktan salgılanmasına da bağlı olabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Tirotoksikozis sebepleri

Hipertiroidizm ile birlikte olanlar	Hipertiroidizm ile birlikte olmayanlar
Graves Hastalığı	Subakut granümatöz tiroitit
Toksik multinodüler guatr	Subakut lenfositik tiroitit
Toksik adenom	Struma ovarii
TSH salgılayan pitüiter adenom	Dışarıdan tiroksin alımı

Tirotoksikozisin klinik belirtileri aşırı hormon salınımının neden olduğu hipermetabolik değişiklikler ve sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ile ilişkilidir. Bunlar:

1. Yapısal Semptomlar: Isıya tahammülsüzlük, aşırı terleme, artan sempatik aktiviteye bağlı iştah artsa da kilo kaybı
2. Gastrointestinal: Hipermotilite, malabsorbsiyon ve ishal
3. Kardiyak: Çarpıntı ve taşikardi; yaşlılarda var olan kalp hastalıklarının kötüleşmesine bağlı konjestif kalp yetmezliği
4. Nöromusküler: Sinirlilik, titreme ve proksimal kas zayıflığı
5. Oküler belirtiler: M. levator palpebrae sup.'un aşırı uyarılmasına bağlı geniş ve dik bakış; göz kapaklarının aralık kalması
6. Tiroit fırtınası: Katekolaminlerin aşırı salgılanmasına bağlı ani hipertiroidizm bulguları, en sık Graves hastalığında görülür
7. Apetetik hipertiroidizm: Yaşlı hastalarda diğer hastalıkların tirotoksikoz bulgularını gölgelemesidir

Hipotiroidizm

Hipotiroidizme yeterli düzeyde tiroit hormon yapımını engelleyen herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel bozukluk neden olur. Klinik belirtileri kretenizm ve miksödemdir. Kretenizm, infantil ya da çocukluk döneminde gelişen hipotiroidizm tablosudur. Günümüzde yiyeceklere iyot eklenmesi sonucu oldukça azalmıştır. Ender olarak doğuştan metabolizma bozukluklarında görülebilir. Klinik özellikleri zeka geriliği, kısa yapı, kaba yüz hatları, dışa çıkan dil ve umbilikal herni gibi iskelet ve santral sinir sistemi, gelişimsel bozukluklarını içerir^[26].

Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gözüken hipotiroidizm miksödem ile sonuçlanır. Miksödemin belirtileri erken dönemde depresyonu taklit eden genel bir halsizlik ve mental ilgisizlik halidir. Hastalar husursuzdur, soğuğa toleransları yoktur ve genelde şişmandırlar. Biriken ödeme bağlı yüz hatlarında genişleme ve kabalaşma, dilin büyümesi ve sesin kabalaşması görülür. Barsak hareketlerinin azalması kabızlığa neden olur. Perikardiyal efüzyon sıktır ve ileri dönemde kalp yetmezliği gelişebilir^[26].

Kitle lezyonları

Tiroit bezinde iyi sınırlı benign adenomlardan hızlı seyreden anaplastik neoplazmlara kadar değişen çeşitli kitle lezyonları gelişebilir. Tiroit bezinin kitlesel lezyonlarının büyük kısmını foliküler adenom ya da lokalize neoplastik olmayan nodüler hiperplazi, basit kist ve tiroidit odağı gibi benign lezyonlar oluşturur. Karsinomları sık olmayıp soliter kitlelerin %1'inden azını oluşturur ve en sık (%75-85) papiller karsinom gözüktür^[26].

2.6 Formaldehit

1859 yılında Butlerov tarafından bulunan formaldehit (*formaldehyde*); aldehitler grubundan oldukça reaktif organik bir bileşiktir. Kimyasal formülü karbonil grubunun boş olan iki bağına birer hidrojen bağlanmasıyla oluşur (CH_2O). Formaldehit, renksiz, keskin kokulu ve suda çok iyi çözünen bir gazdır^[27,28,29,30].

Ticari olarak, metanol buharının hava oksijeni ile oksitlenmesinden veya tabii gazların uygun oksidasyonu ile elde edilir. Formaldehit kimya endüstrisinde en yaygın olarak kullanılan ve üretilen maddelerden birisidir. %37-40'lık olarak sulu çözelti (formalin) halinde kullanılır. Formalinin kaynama noktası 93-96°C, erime noktası <-15°C, 20°C'de pH 2.8-4.0 ve yoğunluğu 20°C'de 1.09 g/cm³'dür^[30].

Formaldehit, formata okside edilir ve tetrahidrofolat bağımlı bir karbonlu biyosentez yoluyla makro moleküler ile birleşerek metabolize edilir. Oksidasyonun en önemli basamağı sıçanlarda kofaktör olarak glutatyon ve Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanan formaldehit dehidrogenaz enzimi ile katalizlenmektedir. Formaldehit dehidrogenaz enzimi, klasik tayin metotları ve histokimyasal boyama yöntemleri ile sıçan nazal mukozasında belirlenebilmektedir^[31]

Formaldehidin Toksik Etkileri

Günlük hayatımızda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Tutkallarda, tekstil sanayisinde, kozmetik endüstrisinde, tıpta dezenfektan olarak, dokuların fikse edilmesinde, mumyalamada ve anatomi laboratuvarlarında kadavra tespitinde kullanılmaktadır. Günlük hayatımızda arabaların egzoz gazı, kömür ya da odun fırınlarıyla da formaldehite maruz kalmaktayız^[29,31].

İnsanlarda oral alımın ihtimali düşük olsa da bazı gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılmakta, bazı ambalaj materyallerinin bileşiminde yer almakta ve gıda kaplarının sterilizasyonunda kullanılmaktadır^[27].

Formaldehitin toksik etkilerinin değerlendirilmesinde maruz kalma biçimi (soluma, dermal, oral vb.) önem taşımaktadır. Formaldehit solüsyonları ile göz ve cildin teması ciddi irritasyona yol açmakta ve ciltte tekrarlayan temaslarda dermatite neden olabilmektedir. Mesleki astım nedenleri ve kanser yapıcı maddeler arasında kabul edilmektedir. Suda çözünebilir olmasından dolayı akut etkileri, ilk temas yeri

olan göz, burun ve üst solunum yollarının muköz membranlarında görülmektedir. Suda iyi çözünbilme özelliği yüksek konsantrasyonlara maruz kalınmadığı sürece zararlı etkilerin alt solunum yollarına inmesini engellemektedir. Ayrıca formaldehit toksisitesinin doku tiplerine göre de değiştiği bildirilmiştir. Aynı anatomik bölgede yer alan epiteli fibroblasttan daha çok etkilemektedir^[27].

Konsantrasyonu genelde “ppm” olarak ifade edilir ve 1 ppm 1.248 mg/m³’e eşittir. Amerika’da kabul edilebilir formaldehit konsantrasyonu 8 saatlik bir mesai için 3 ppm, 1 günlük vardiyada 30 dk’yı geçmemek şartıyla 10 ppm olarak kısıtlanmıştır. Almanya’da bu miktar 8 saatlik mesaide 1 ppm’dir^[29].

Koku eşiği insanda formaldehit için 0.15 ppm’dir. Rahatsızlık verici sınırlar ise 0.8-1.6 ppm arasındadır. Duyu irritasyonuna yanıt kişiden kişiye değişmektedir. 2-3 ppm’de çoğu insanın göz, burun ve üst solunum yollarının irrite olduğu, 4-5 ppm’de göz yaşarmasının görüldüğü bildirmiştir. 10–20 ppm seviyesinde ancak 1–2 dakika tahammül edilebildiği ve aşırı göz yaşarması, burunda ciddi yanma ve öksürük meydana geldiği rapor edilmektedir^[27].

Konsantrasyonun artmasına bağlı olarak solunum yollarında 0.10-25ppm burun ve farinkste irritasyon, 5-20 ppm aşırı gözyaşı ve öksürme dispne gibi alt solunum yolu şikâyetleri ve 20 ppm’in üzerinde akciğer ödemi ile pnömoni olarak bildirilmiştir. Formaldehit kokusunu fark etmede insan burnu oldukça hassastır^[29].

Sıçan ve fareler formaldehite maruz bırakıldığında; 4 ppm’de minimal skuamoz metaplazi, 10 ppm’de nazal rinit, 20 ppm’de büyüme geriliği ve 40 ppm’de birincil olarak ölüm, ağırlık kaybı ve daha sonra uterus ve ovaryum hiperplazisi gibi etkiler ortaya çıkmıştır. Formaldehit ile inkübe edilmiş hücrelerde gözlenen direkt DNA hasarına ek olarak, insan bronş mukoza hücrelerinde DNA sentezini inhibe etmekte ve tek-iplik kırılmalarının onarımını engellemektedir^[27,31].

2.7 Melatonin ve C Vitamini

Canlılarda başta oksidasyon olmak üzere kimyasal süreçler, serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller farklı moleküller ile reaksiyona girer ve böylece hücrelere zarar verebilir. Bir dokuda serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki ilişkinin serbest radikaller lehine kayması sonucunda dokuda oksidatif hasar gelişmektedir. Oksidatif hasar Süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerinin azalması, Malondialdehid (MDA) seviyelerinin de artması ile gösterilebilir. Antioksidanlar; serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelerde oluşan bu zararlı etkileri azaltır. Antioksidanlara iki örnek Melatonin ve C vitaminidir.

Melatonin

Aaron Bunsen Lerner (1920–2007) 1958 yılında pineal ekstrelerden elde ettiği derinin rengini koyulaştıran hormona, Yunanca’da siyah anlamına gelen “melas” ve iş anlamına gelen “tosos” ya da kasılma anlamına gelen “tonos” kelimelerini birleşmesiyle “melatonin” adını vermiştir^[32,33,34].

Melatonin, gl. pinealis’te triptofan amino asidinden sentezlenir, plazmada proteinlere bağlı olarak taşınır ve karaciğerde 6-hidroksimelatonin sülfata olarak metabolize edilerek idrarla atılır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60-70 pg/ml arasındadır. İnsanlarda ekzojen melatoninin metabolik yarı ömrü 20-60 dk.’dır ve büyük bir hepatik geçiş etkisi vardır.

Karanlıkta nuc. suprachiasmaticus’tan kaynaklanan tr. hypothalamospinalis aracılığıyla ganglion cervicale sup uyarılır ve melatonin salgılanır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21:00-22:00 arası başlar, saat 07:00-09:00 arası sona erer. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02:00 ile 04:00 arasında pik değerlerine ulaşır.

Meme kanserinin 1978’de melatonin eksikliğinde gelişen bir hastalık olduğunun ileri sürülmesinden sonra melatoninin kanser hücrelerine etkisi ve antioksidan özelliği, kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli büyüme faktörlerinin hücreye alınmasını baskılaması ve kanser dokusunda apoptozisi uyardığı ortaya konmuştur^[32,35].

C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini insanlar, yarasalar, kobaylar, primatlar, ötücü kuşlar, birçok balık türü ve omurgasızlar için bir vitamindir; diğer hayvanlar üronik asit yolunda sentezleyebilirler. Vitamin olduğu türlerde üronik asit yolunda gulonolakton oksidazın eksikliğine bağlı bir blok vardır. Askorbik asit ve dehidroaskorbik asit vitamin aktivitesine sahip bileşiklerdir^[36].

C vitamini bakır içeren hidroksilazlar ve α -ketoglutarat bağlı demir içeren hidroksilazlar için spesifik rol oynar. Aynı zamanda in vitro enzim aktivitelerini arttırır. Ek olarak redükten bir ajan ve oksijen radikali toplayıcısı olarak nonenzimatik fonksiyonları da vardır. Dopamin hidroksilaz, katekolaminlerin adrenal medulla ve merkezi sinir sisteminde tirozinden sentezinde görev yapan bakır içeren bir enzimdir. Hidroksilasyon sırasında Cu^+ Cu^{+2} 'ye okside olur, tekrar Cu^+ 'ye redüksiyonu sırasında askorbik aside ihtiyaç duyar ve askorbik asit monodehidroaskorbata okside olur. Askorbik asidin benzer fonksiyonları tirozinin degradasyonunda p-hidroksifenilpirüvat hidroksilaz ve homogentisat dioksijenaz basamaklarında da görülür ve Fe^{+2} 'e ihtiyaç vardır. Benzer olarak glisinden derive karboksil terminal amide sahip olan peptit hormonların sentezinde glisinin hidroksilasyonunda Cu^{+2} 'nin redüksiyonunda askorbik aside ihtiyaç vardır^[36].

C vitamininin eksikliğinde görülen skorbütte kollajen sentezindeki yetmezliğe bağlı deri değişiklikleri, kapiller damarlarda frajilite, dişetlerinde zayıflık, diş kayıpları ve kemik kırıkları görülebilir^[36].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 335,31(±59,13) gr olan 75 adet Wistar Albino cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Hormonal değişikliklerin fazla olması nedeniyle sonuçların etkilenmemesi için dişi sıçan kullanımı tercih edilmedi. Araştırma boyunca tüm etik kurallara uygun olarak hareket edilmiştir ve AİBÜ etik kurul onayı(*) alınmıştır. Ayrıca bu çalışma BAP projesi(**) olarak desteklenmiştir.

Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar

Çalışmada kullanılan sıçanlar rastgele olarak sekiz gruba ayrıldı ve 20 °C oda sıcaklığında gün ışığında barındırıldı.

Deneyisel uygulamalar süresince sıçanlara kısıtlama olmadan ticari sıçan yemi (pellet yem) ve musluk suyu verildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi.

Rutubet (en çok)	% 12
Ham protein (en az)	% 23
Ham selüloz (en çok)	% 7
Ham kül (en çok)	% 8
NaCl (en çok)	% 1
Ca (en az-en çok)	% 1-1.6
P (en az)	% 0.90
Na (en az-en çok)	% 0.5-1
Lizin (en az)	% 1
Metiyonin (en az)	% 0.3
Mn (en az)	10 mg/kg
Zn (en az)	4 mg/kg
Vitamin A (en az)	400 IU/kg
Vitamin D3 (en az)	300 mg/kg
Vitamin B2 (en az)	5 mg/kg
Vitamin B12 (en az)	0.02 mg/kg
Vitamin E (en az)	30 mg/kg
Vitamin K3 (en az)	1 mg/kg

Deney dört hafta olarak planlandı ve bu süre içinde planlanan gruplara enjeksiyonlar intraperitoneal (IP) olarak hafta içi 5 gün yapıldı.

* Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulunun 26.09.2008 tarih ve 2008/300-58 sayılı yazısı ile onaylanmış ve çalışma boyunca etik kurallara uygun çalışılmıştır.

** Bu çalışma AİBÜ BAP tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2009.08.01.309)

İntraperitoneal enjeksiyon için batın alt kadranı kullanıldı ve mesaneyi yaralamamak için enjeksiyon orta hattın yapılmadı. Enjeksiyonu yaparken karın kaslarını geçmek için subkutan ilerlendi ve ilacı vermeden enjektör pistonunu biraz geri çekip girilen yer kontrol edildi.

Tüm uygulamalar IP olarak hafta içi hergün yapıldı ve formaldehit'in % 37'lik formu kullanıldı. Gruplar aşağıdaki şekilde planlandı:

- Grup I Kontrol grubu (n=5) :** Hiçbir işlem yapılmadı.
- Grup II Sham grubu (n=10) :** % 0,9 NaCl verildi.
- Grup III FA-10 (n=10) :** 10 mg/kg formaldehit verildi.
- Grup IV FA-15 (n=10) :** 15 mg/kg dozunda formaldehit verildi.
- Grup V FA-10+C (n=10) :** 10 mg/kg dozunda formaldehit yanında 100mg/kg dozunda C vitamini (Redoxan®) verildi.
- Grup VI FA-15+C (n=10) :** 15 mg/kg dozunda formaldehit verilen deneklere 100mg/kg dozunda C vitamini verildi.
- Grup VII FA-10+M (n=10) :** 10 mg/kg dozunda formaldehit verilen deneklere 25 mg/kg dozunda melatonin (Sigma®) verildi. Melatonin verilirken önce saf alkolde çözüldü ardından 1/20 oranında dilüe edildi.
- Grup VIII FA-15+M (n=10) :** 15 mg/kg dozunda formaldehit verilen deneklere 25 mg/kg dozunda melatonin verildi.

Deney süresi başında ve sonunda tüm deneklerin vücut ağırlıkları tartıldı. Deney süresinin sonunda deneklere ketamin 50mg/kg/ip ve xylazine 10mg/kg/ip ile anestezi sağlanarak karın orta hattın açıldı. Biyokimyasal inceleme ve sakrifikasyon için intrakardiyak kan alındı. Sonra mikroskopik inceleme için tiroit dokusu trachea ile birlikte alındı ve hızlı bir şekilde tiroidin bir lobu "*Water Solubilized Tetrazolium-I*" (WST-1) analizinde kullanılmak üzere eksize edildi. Kalan tiroit dokusu histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemede kullanılmak üzere %10'luk formaldehit içinde fikse edildi. Histopatolojik inceleme için histokimyasal olarak Hematoksilen-Eozin (H&E), Periodik Asit Schiff (PAS) ve Masson Trikrom boyaları; immunohistokimyasal inceleme için ise "*Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling*" (TUNEL) boyası kullanıldı.

Histopatolojik Uygulamalar

Sakrifiye edilen sıçanlardan mikroskopik inceleme için alınan tiroit dokusundan bir lob spektrofotometrik analizde kullanılmak üzere eksize edilerek WST-1 prosedürü için ayrıldı. Kalan fikse tiroit dokusu rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Parafin Blok Hazırlama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	KİMYASAL MADDE BEKLETİLME SÜRESİ
1	% 70'lık alkol	2 saat
2	% 80'lık alkol	2 saat
3	% 96'lık alkol	1 saat
4	% 96'lık alkol	1 saat
5	% 100'lık alkol	1 saat
6	% 100'lık alkol	1 saat
7	Ksilol I	1 saat
8	Ksilol II	1 saat
9	Ksilol - parafin karışımı	30 dakika
10	Parafin I	2-3 saat
11	Parafin II	2-3 saat

Parafine gömülü doku bloklarından hazırlanan 4-5 µm kalınlığındaki kesitler H&E ile boyandı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	BEKLETİLME SÜRESİ
1	Ksilol I	2 dakika
2	Ksilol II	2 dakika
3	%100'lık alkol	1 dakika (2 kere)
4	%96'lık alkol	1 dakika (2 kere)
5	Akan suda yıkandı	-
6	Hematoksilen	3 dakika
7	Akan suda yıkandı	-
8	Asit alkol	iki kez daldırıldı.
9	Akan suda yıkandı	-
10	Amonyaklı su	10-15 saniye
11	Akan suda yıkandı	-
12	%80'lık alkol	1 dakika
13	Eozin	1 dakika
14	%96'lık alkol	1 dakika (2 kere)
15	%100'lık alkol	1 dakika (2 kere)
16	Ksilol	10 dakika

Sonra yine parafin bloklardan alınan 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere; PAS boyası uygulandı (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: PAS Boyama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	BEKLETİLME SÜRESİ
1	Ksilol I	15 dakika
2	Ksilol II	15 dakika
3	%100'lık alkol	2 dakika
4	%96'lık alkol	2 dakika
5	%70'lık alkol	2 dakika
6	Distile suda yıkandı	
7	%0.5 lik periyodik asid solüsyonu	7 dakika
8	Distile su ile yıkandı	
9	Coleman'ın Schiff solüsyonu	20 dakika
10	Akan suda yıkandı	15 dakika
11	Mayer' in hematoksileni	1 dakika
12	Akan suda yıkandı	15 dakika
13	%95'lık alkol	2 dakika

Daha sonra bağ dokusu ve tiroit dokusunu incelemek için 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere bağ dokusu bileşenleri için Masson Trikrom boyası uygulandı (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Masson Trikrom Boyama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	BEKLETİLME SÜRESİ
1	Distile su ile yıkandı	-
2	6 damla Weigart's iron hematoxylin A ve 6 damla Weigart's iron hematoxylin B solüsyonu	10 dakika
3	10 damla Picric acid alcoholic solüsyonu	4 dakika
4	Distile su ile yıkandı	-
5	10 damla Ponceau acid fuchsin	4 dakika
6	Distile su ile yıkandı	-
7	10 damla Phosphomolybdic acid solüsyonu	10 dakika
8	Masson aniline blue	5 dakika

Hasarlanmış tiroit dokusundaki mast hücrelerini değerlendirmek için 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere bağ dokusu bileşenleri için *Alcian Blue* boyası uygulandı ve 5 büyütme alanında amast hücreleri sayılarak ortalaması alındı (Tablo 3.6).

Tablo 3.6: Alcian Blue Boyama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	BEKLETİLME SÜRESİ
1	Distile su ile yıkandı	-
2	% 3 asetik asit	3 dakika
3	Alcian Blue solüsyonu	30 dakika
4	Musluk suyunda yıkandı	10 dakika
5	Distile su ile yıkandı	2 dakika
6	Nuclear fast red	5 dakika
7	Musluk suyunda yıkandı	1 dakika

İmmunohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığındaki kesitler poly-l-lizin’li lamlara alındı. Doku örneklerinde, hücrelerdeki apoptozisi göstermek için TUNEL tekniğinden yararlanılarak “*GenScript TUNEL Kiti*” ile boyandı (Tablo 3.7).

Tablo 3.7: TUNEL Boyama Prosedürü

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	BEKLETİLME SÜRESİ
1	Ksilol I	15 dakika
2	Ksilol II	15 dakika
3	%100’lük alkol	2 dakika
4	%96’lık alkol	2 dakika
5	%70’lık alkol	2 dakika
6	PBS	2 dakika (3 kez)
7	Protein K	15-30 dakika
8	PBS	2 dakika (3 kez)
9	Blocking solution	10 dakika
10	PBS	2 dakika (3 kez)
11	50 µl TUNEL reaksiyon karışımı	1 saat
12	PBS	2 dakika (3 kez)
13	50 µl Streptamidin-HRP solüsyonu	30 dakika
14	PBS	2 dakika (3 kez)
15	100 µl DAP solüsyonu	10 dakika
16	PBS	2 dakika (3 kez)

Tüm mikroskopik değerlendirmeler “*Optik Mikrometreli Leica DMLB*” marka mikroskop ile yapıldı.

Biyokimyasal Ölçümler

Deney sonunda intrakardiyak olarak alınan kan örneklerinden fT_3 , fT_4 ve TSH değerleri ölçülerek karşılaştırıldı. Serum TSH düzeyi sıçanlar için ölçüm aralığı 0-20 mIU/L ve duyarlılığı 0.16 mIU/L'nin altında olan TSH ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (*Katalog Numarası; E0463Ra, Usn Life Science Inc, Wuhan, Çin*). Test sonuçları 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.312 mIU/L standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı. Serum fT_3 düzeyi sıçanlar için ölçüm aralığı 0-20 pmol/L ve duyarlılığı 0.15 pmol/L'nin altında olan fT_4 ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (*Katalog Numarası; E0450Ra, Usn Life Science Inc, Wuhan, Çin*). Test sonuçları 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.312 pmol/L standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı. Serum fT_4 düzeyi sıçanlar için ölçüm aralığı 0-50 pmol/L ve duyarlılığı 0.2 pmol/L'nin altında olan fT_4 ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (*Katalog Numarası; E0451Ra, Usn Life Science Inc, Wuhan, Çin*). Test sonuçları 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.312 pmol/L standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı.

Spektrofotometrik İnceleme

Spektrofotometrik analiz için ayrılan tiroit lobunda mitokondriyal hasarın gösterilmesi için mitokondrial solunum zincirindeki enzimlerden süksinat dehidrogenaz-tetrazolium redüktaz enzim kompleksinin aktivitesini ölçen WST-1 prosedürü (testi) (*Katalog Numarası; 05015944001, Roche*) kullanılarak uygulandı.

WST-1 prosedürü:

1. Bütün örneklerle 10µL WST-1 çözeltisi ilave edildi.
2. 4 saat 37°C sıcaklıkta %5 CO₂'li ortamda arada vorteksenerek bekletildi.
3. 4.000 rpm devirde 6 dakika santrifüj edildi.
4. Mikroplate kuyucuklara 20µL çözeltiilerden koyuldu.
5. Bio-Rad Benchmark Plus microplate spektrofotometre ile 480 nm'de 690 nm referans alarak absorbans ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamındaki tüm sıçanlardan elde edilen ölçümler bilgisayar ortamına aktarılıp gerekli hata kontrolleri yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için bilinen tüm normallik dönüşümleri ($\ln(X)$, $\log(X)$, $1/X$, Box-Cox vb.) uygulanmasına rağmen WST-1 dışındaki parametrelerin (T_{SH} , T_3 , T_4) normal dağılıma uyması sağlanamadı. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılıma uygunluğuna göre; ölçümle belirlenen değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ya da median (ortanca) (çeyreklikler arası sapma–Interquartile Range- IQR) ile niteliksel değişkenler için ise sayı ve yüzde ile gösterildi (WST-1 parametresi için de tanımlayıcı istatistiklerde median (IQR) kullanıldı). Deney grupları arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (Analysis of variance=ANOVA), normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Farklılık bulunduğu, farkın kaynağını araştırmak üzere Bonferroni Post-hoc testi veya Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapıldı.

Bonferroni düzeltmesinde $p \leq 0.05$ yerine $p \leq \frac{0.05}{\text{ikili karşılaştırma sayısı}}$ olarak alınır.

Çalışma öncesi ve sonrası sıçan ağırlıkları arasındaki farklar hesaplandı ve gruplara göre sıçan ağırlık farklılıkları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelendi. İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 adet sıçandan deney süresince toplam 13'ü öldü ve çalışma 62 sıçanla tamamlandı. Ölümünden ilki 3. gün VII. gruptan oldu. Sonra 4. gün III, IV, VII. gruplardan birer, VIII. gruptan 2 sıçan, 5. gün IV. gruptan bir sıçan, 6. gün IV. ve VII. gruplardan birer sıçan, 11. gün VI. ve VII. gruplardan birer sıçan, 12. gün IV. gruptan bir sıçan ve 13. gün VIII. gruptan bir sıçan öldü. Diğer günlerde ölüm olmadı. Deney gruplarına göre sıçan sayıları ve kayıp oranları Tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Planlanan ve incelenen sıçanların deney gruplarına dağılımı

	Planlanan	Kayıp	Kaçınıcı gün	İncelenen	İncelenen %
Kontrol	5	0	-	5	100.0
Sham	10	0	-	10	100.0
FA-10	10	1	4	9	90.0
FA-15	10	4	4, 5, 6, 12	6	60.0
FA-10+C	10	0	-	10	100.0
FA-15+C	10	1	11	9	90.0
FA-10+M	10	4	3, 4, 6, 11	6	60.0
FA-15+M	10	3	4, 4, 13	7	70.0
TOPLAM	75	13		62	82.7

Çalışmaya alınan sıçanlar çalışmanın başında ve bitişinde tartılarak ağırlıkları gram olarak kaydedildi. Sıçan ağırlıklarının gruplara göre dağılımı ve oluşan farklar ile farkların gruplara göre karşılaştırma sonuçları Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2'deki sıçan ağırlıkları incelendiğinde; tüm deney gruplarında çalışma başlangıcına göre çalışma sonunda sıçan ağırlıklarında bir artış olduğu, fakat bu artışın gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı (tüm gruplardaki artışın istatistiksel olarak benzer olduğu) görüldü ($F=0.467$; $p=0.829$).

Tablo 4.2: Gruplarda çalışma başlangıcı ve bitişi sıçan ağırlıklarının dağılımı (gr)

GRUPLAR	Çalışma Öncesi		Çalışma Sonrası		Fark		Test İstatistiği	
	$\bar{X}$	Std.Sapma	$\bar{X}$	Std.Sapma	$\bar{X}$	Std.Sapma	F	P
Kontrol	331.52	38.42	352.48	23.18	20.96	13.84	0.467	0.829
Sham	301.85	75.67	358.67	72.50	56.82	80.31		
FA-10	357.77	56.52	382.71	60.53	22.61	95.24		
FA-15	315.73	35.96	380.01	35.12	70.84	61.15		
FA-10+C	372.19	28.44	413.56	30.87	41.37	40.13		
FA-15+C	316.68	43.11	344.82	35.06	30.07	38.50		
FA-10+M	346.59	61.46	405.61	78.09	58.38	62.28		
FA-15+M	336.53	76.67	391.32	88.65	71.21	139.15		

$\bar{X}$ = Mean=Ortalama

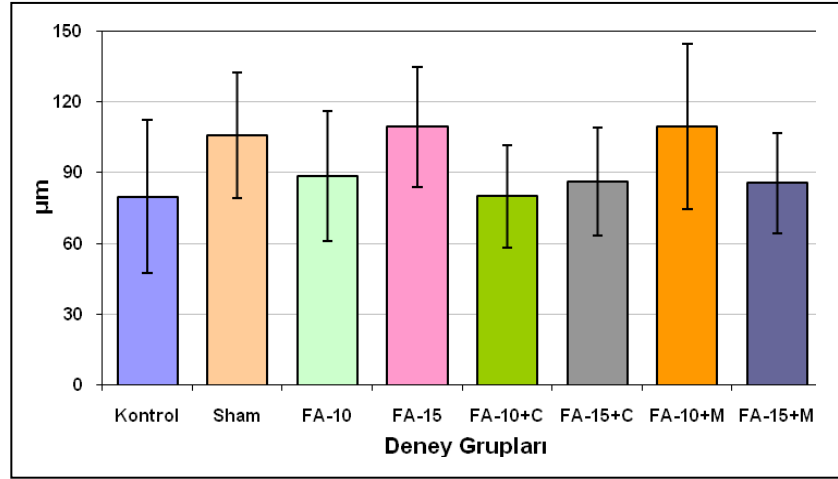
4.1 Histopatolojik Bulgular

Bütün gruplarda foliküllerin çapları ölçüldü ve ortalaması alındı. Folikül çapı ortalamalarının ortalaması Kontrol grubunda $\bar{X}=79.74\pm32.37$ iken Sham grubunda $\bar{X}=105.64\pm26.61$ ve FA-10+M grubunda ise $\bar{X}=109.60\pm34.86$ olarak belirlendi. Deney gruplarına göre folikül çapı ortalamalarının ortalaması ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3 ve Grafik 4.1’de verildi. Tablo 4.3’deki folikül çapları incelendiğinde; Folikül çapı ortalamalarının ortalaması FA-10 grubunda $\bar{X}=88.35\pm27.60$ iken FA-15+M grubunda ise $\bar{X}=85.59\pm21.18$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında Folikül çapı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($F=1.753$; $p=0.118$). Deney grupları Folikül çapı ortalamaları bakımından birbirine benzerdi.

Tablo 4.3: Folikül çaplarının sonuçları

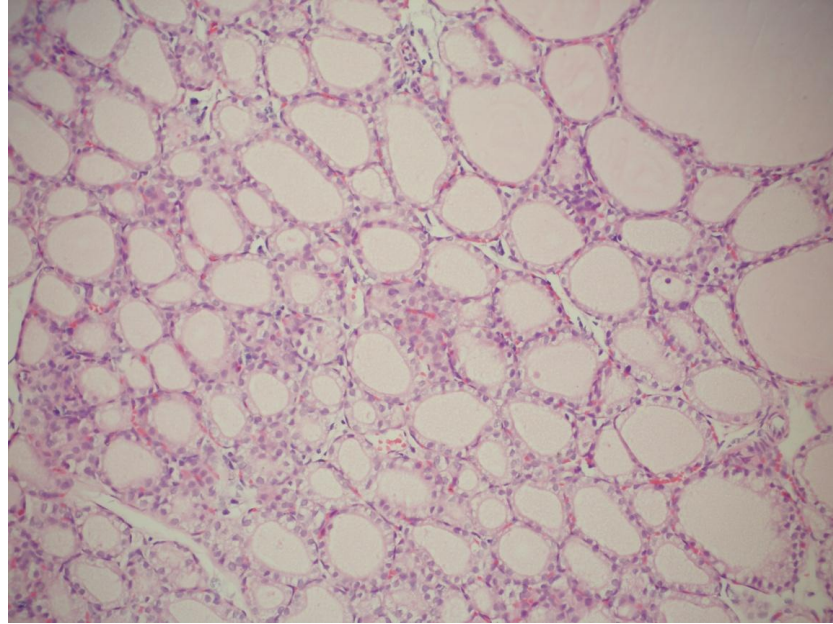
Grup	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	Std. Sapma	F*	p
Kontrol	51.90	129.80	79.74	32.37	1.753	0.118
Sham	72.34	152.30	105.64	26.61		
FA-10	52.20	136.50	88.35	27.60		
FA-15	91.50	160.10	109.47	25.39		
FA-10+C	43.10	108.10	79.97	21.69		
FA-15+C	60.30	131.10	86.21	23.03		
FA-10+M	64.80	144.80	109.60	34.86		
FA-15+M	56.10	115.36	85.59	21.18		

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucu

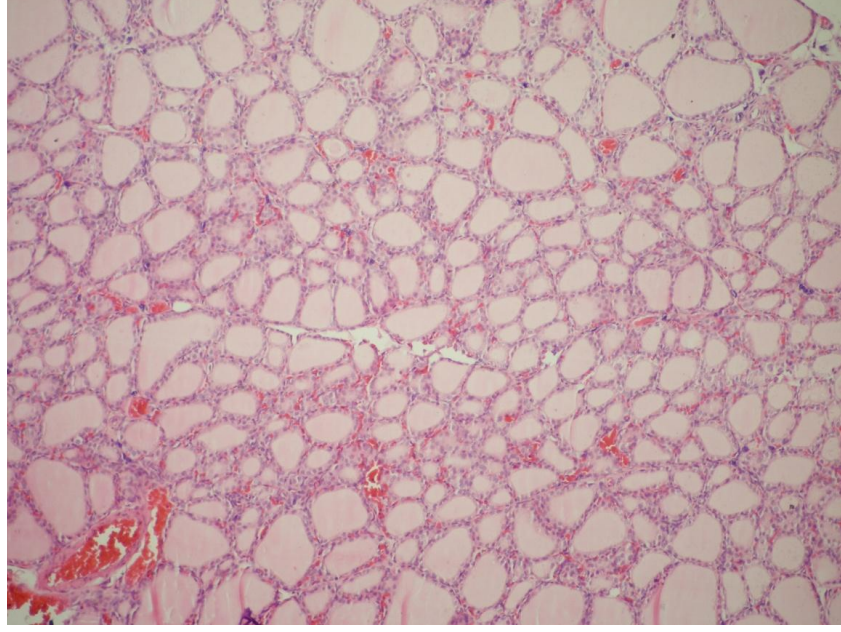


Grafik 4.1: Deney gruplarına göre folikül ölçüm ortalamaları (siyah çizgiler standart sapmalar)

Kontrol grubu ve sham grubuna ait sıçanların tiroit bezinin histopatolojik olarak incelenmesinde patolojik bulgu saptanmadı. Farklı çaplarda folikül yapılarında epitel hücrelerinin düzenlenmesi ve kolloit miktarları normal görünmekteydi. Folikül epitel hücreleri tek sıralı kübik olarak izlendi (Şekil 4.1, Şekil 4.2).

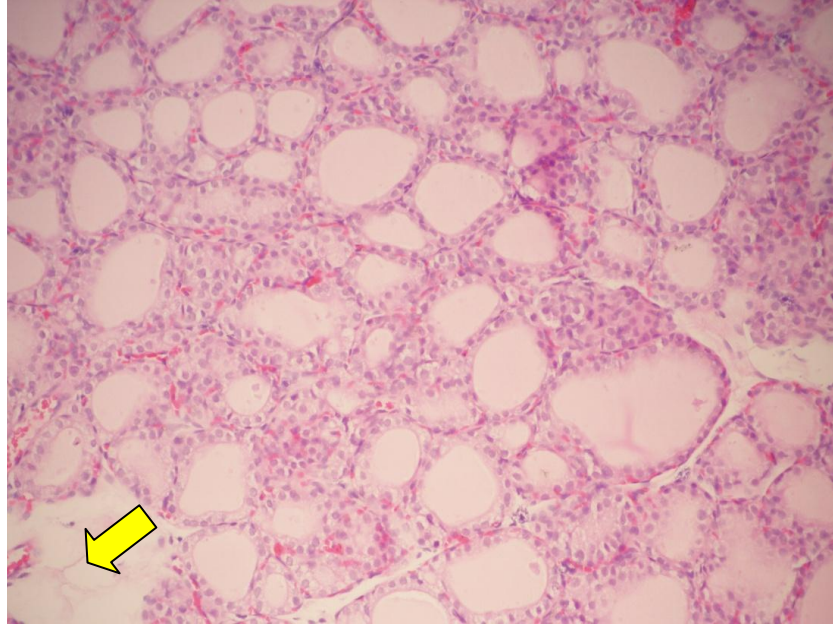


Şekil 4.1: Grup I, histopatolojik değerlendirme; içinde kolloit bulunan normal görünümdeki foliküller (H&E x100)

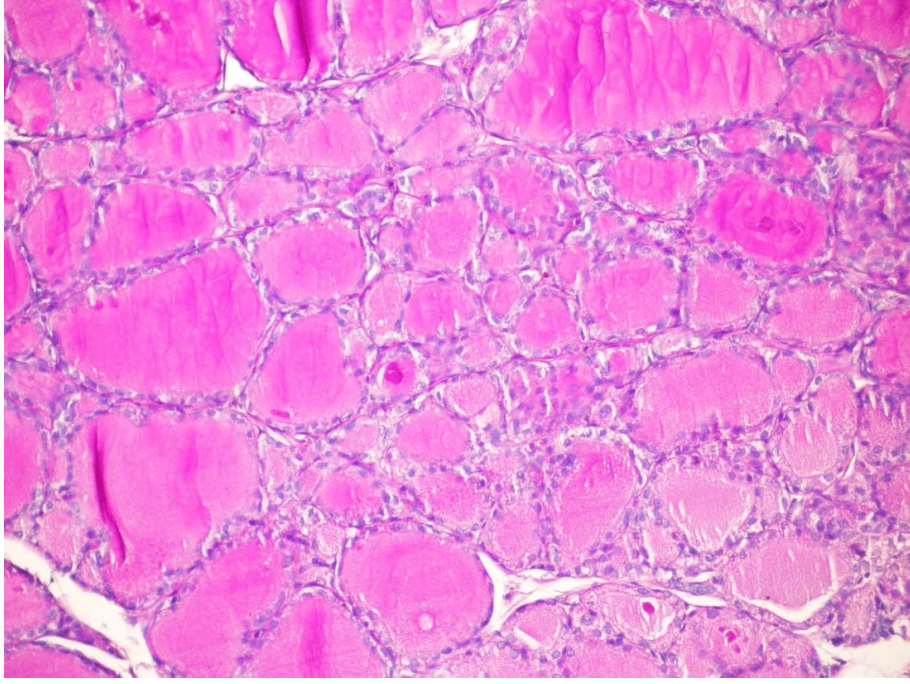


Şekil 4.2: Grup II, histopatolojik değerlendirme; olağan görünümde tiroit dokusu (H&E x100)

Sadece formaldehit uygulanan III. ve IV. grupların tiroit dokularına ait H&E ve PAS boyanmış kesitleri incelendiğinde, IV. gruptaki bazı deneklerin tiroit dokusunda interfoliküler mesafelerde artma, folikül sayılarında azalma ve foliküllerde regresyon daha belirgin olarak gözlenirken (Şekil 4.3) bazılarında ise herhangi bir patoloji gözlenmedi (Şekil 4.4).

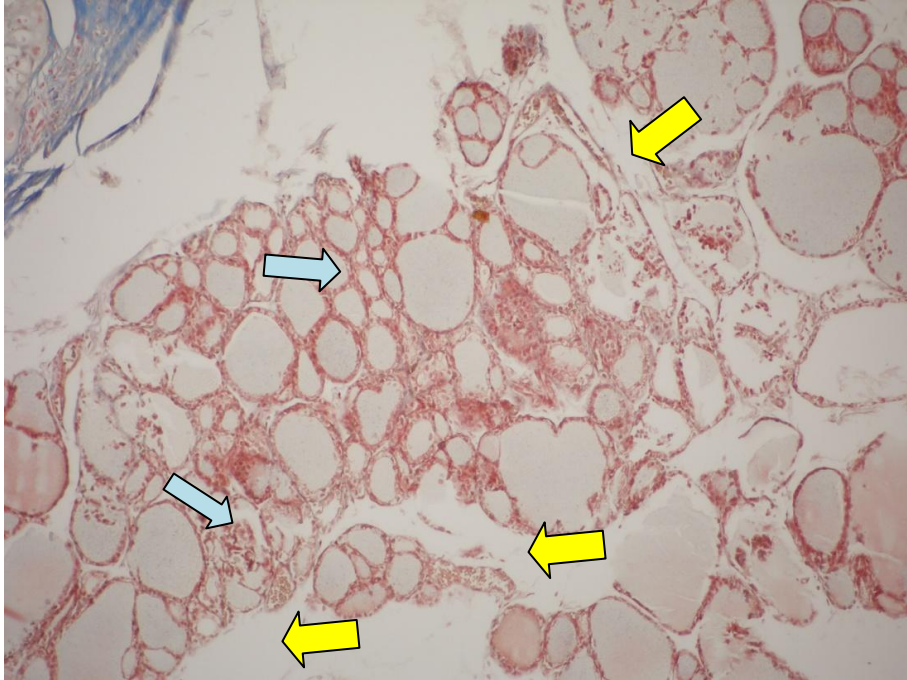


Şekil 4.3: Grup III, histopatolojik değerlendirme; interfoliküler mesafede artma (sarı ok), foliküllerde regresyon (H&E x200)



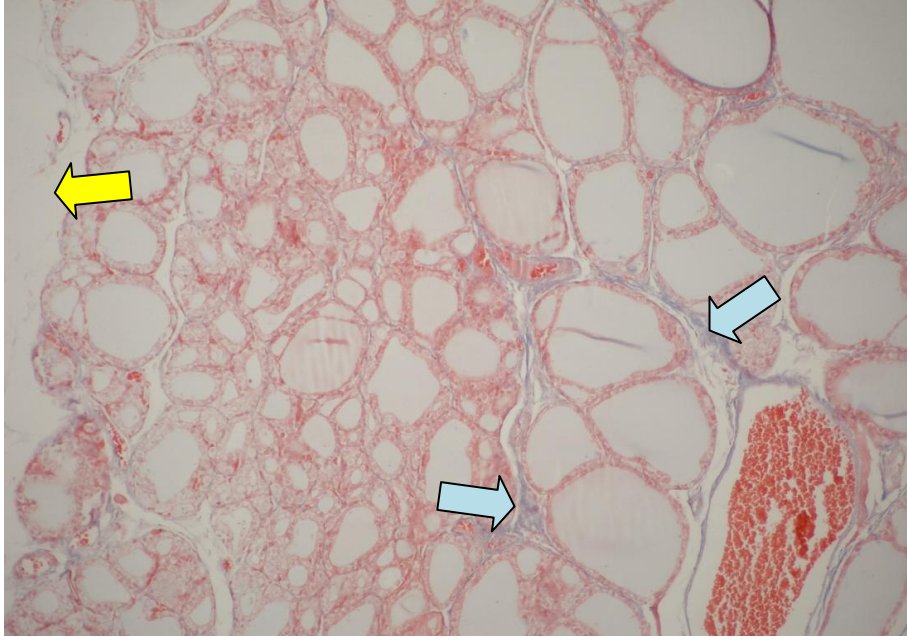
Şekil 4.4: Grup III, histopatolojik değerlendirme; kolloit içeren normal görünümde foliküller (PAS x200)

III. gruptaki sıçan tiroit doku kesitleri Masson trikrom boyasıyla incelendiğinde foliküllerdeki çap değişiklikleri, folikül düzensizlikleri, foliküller arası açılmalar çok daha belirgin olarak ayırt edildi (Şekil 4.5).

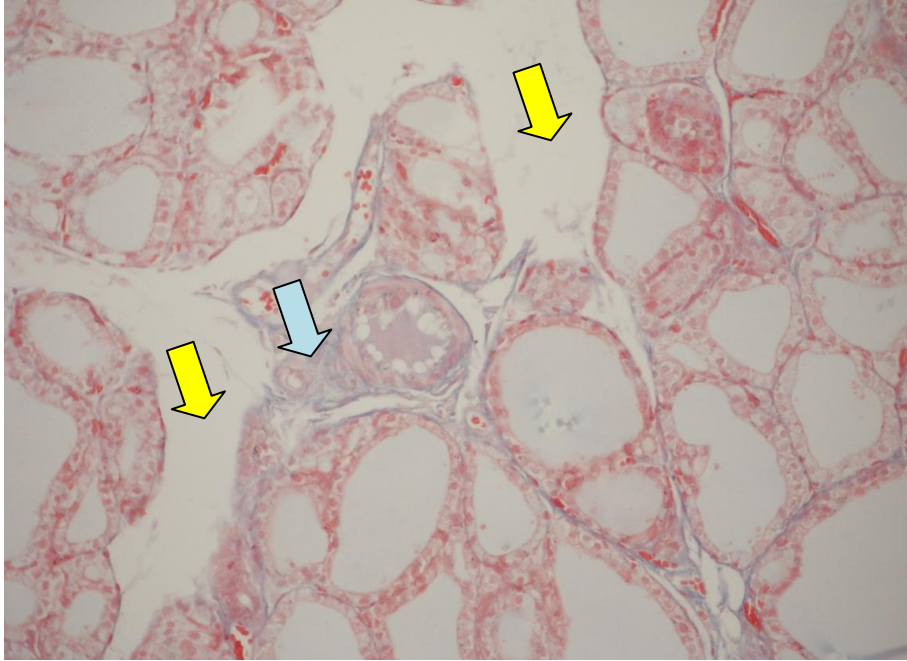


Şekil 4.5: Grup III, histopatolojik değerlendirme; interfoliküler mesafede artma (sarı ok), folikül düzensizlikleri (mavi ok) (Masson trikromx100)

IV. gruptaki doku kesitleri Masson trikrom boyasıyla incelendiğinde ise foliküllerdeki çap değişiklikleri, folikül düzensizlikleri, foliküller arası açılmalar yanında foliküller arasında fibrotik alanlar da görüldü (Şekil 4.6, Şekil 4.7).

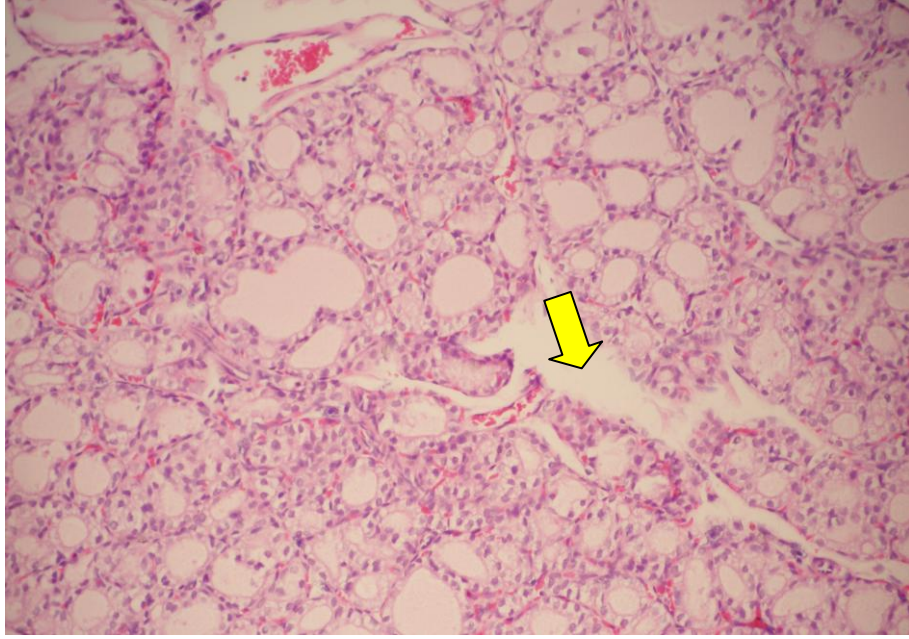


Şekil 4.6: Grup IV, histopatolojik değerlendirme; interfoliküler mesafede artma (sarı ok), folikül sayısında azalma ve fibrotik alanlar (mavi ok) (Masson trikromx100)

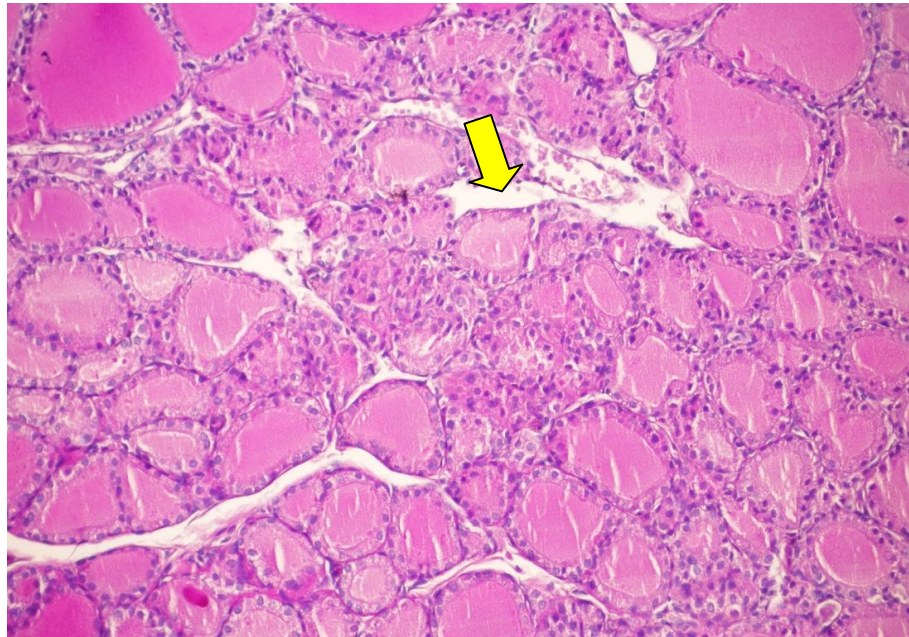


Şekil 4.7: Grup IV, histopatolojik değerlendirme; interfoliküler mesafede artma (sarı ok), folikül sayısında azalma ve fibrotik alanlar (mavi ok) (Masson trikromx200)

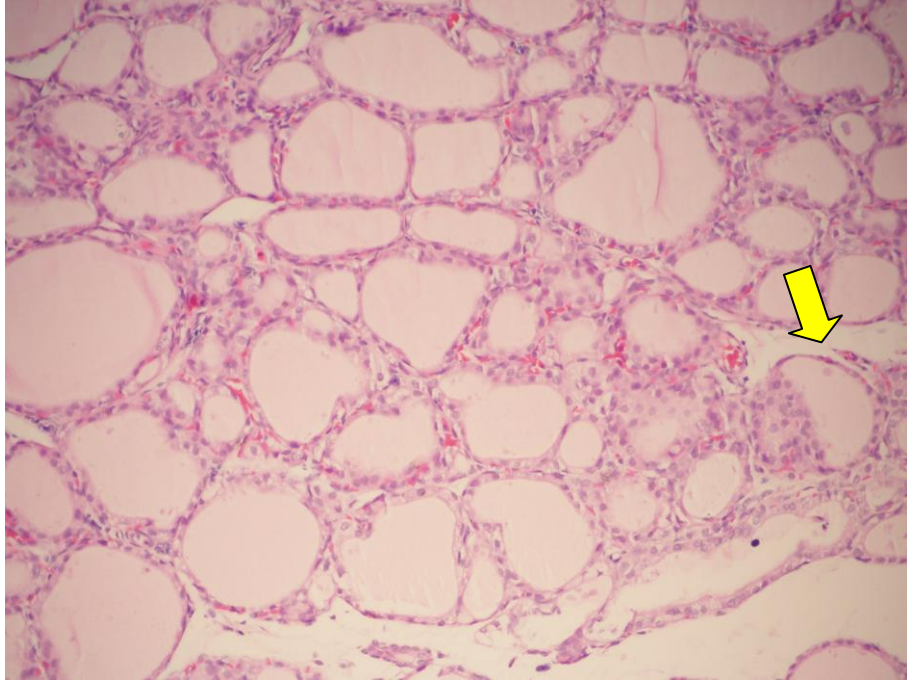
Antioksidan olarak C vitamini kullanılan V. ve VI. gruplar ile melatonin kullanılan VII. ve VIII. gruplarda, Grup III ve IV'te gözlenen interfoliküler mesafede artma, folikül sayısında azalma ve foliküllerde regresyon gibi dejeneratif değişikliklerin azaldığı görüldü. C vitamini ile melatonin verilen gruplar arasında yapısal bir fark gözlenmedi, gruplar birbirine benzemektedir (Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10).



Şekil 4.8: Grup V, histopatolojik değerlendirme interfoliküler mesafedeki artışın azalması (sarı ok) folikül sayısında kısmen azalma, regresyon (H&E x100)

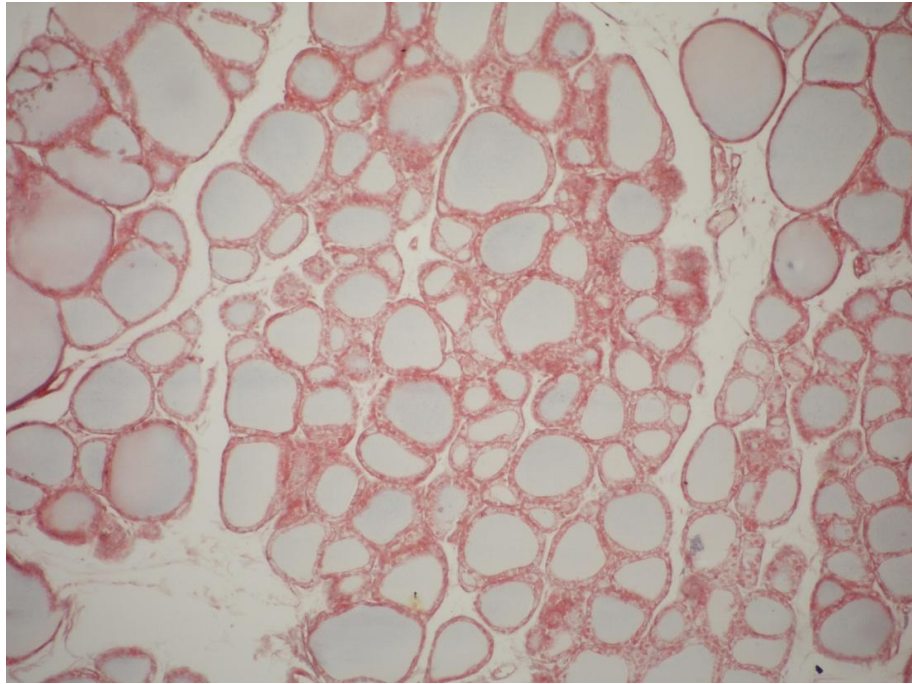


Şekil 4.9: Grup VI, histopatolojik değerlendirme interfoliküler mesafedeki artışın azalması (sarı ok) (PASx200)



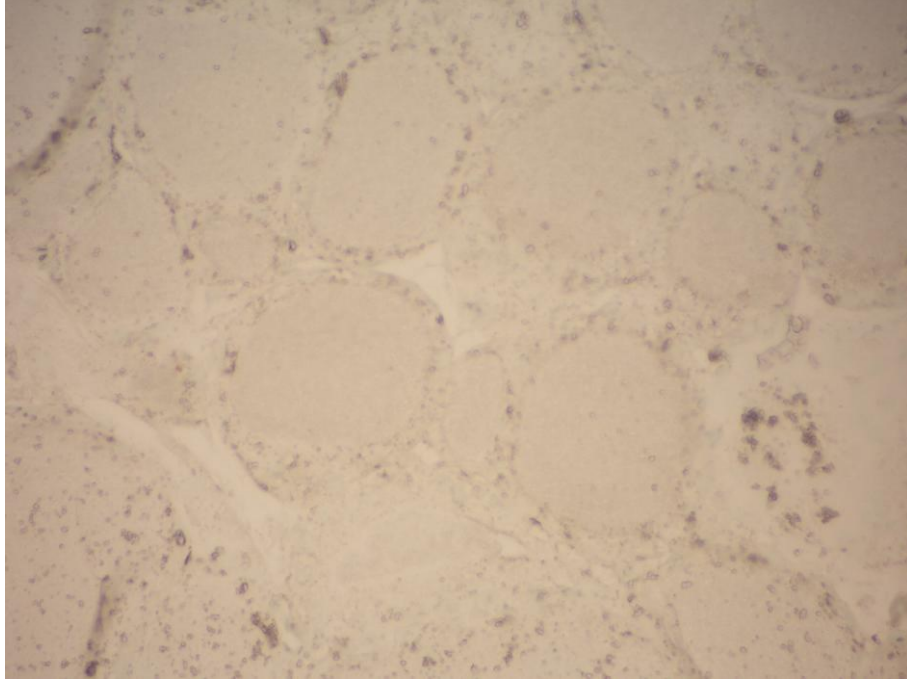
Şekil 4.10: Grup VII, histopatolojik değerlendirme; interfoliküler mesafedeki artışın azalması (sarı ok), folikül sayısında kısmen azalma (H&Ex200)

Ayrıca IV. grupta gözlenen fibrotik alanlar, C vitamini kullanılan V. ve VI. gruplar ile melatonin kullanılan VII. ve VIII. gruplarda görülmedi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Grup VII, histopatolojik değerlendirme; fibrotik alanların görülmemesi (Masson trikrom x100)

Bütün gruplardan alınan histolojik kesitler, immunohistokimyasal (TUNEL) boyama ile incelendiğinde apoptotik hücrelere rastlanmadı (Şekil 4.12)



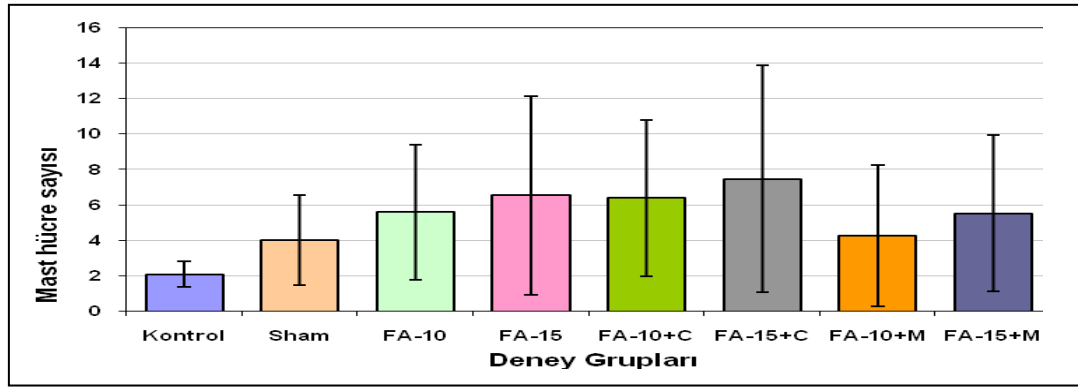
Şekil 4.12: Grup IV, İmmunohistokimyasal inceleme; apoptotik hücreler görülmedi (TUNEL x400)

Bütün deney gruplarından alınan histolojik kesitler Alcian Blue boyası ile boyandı ve 5 büyütme alanında mast hücreleri sayılarak ortalaması alındı. Mast hücre sayısı ortalaması (mean) FA-15+C grubunda $\bar{X}=7.47\pm6.40$ iken Sham grubunda $\bar{X}=4.00\pm2.53$ ve kontrol grubunda ise $\bar{X}=2.10\pm0.74$ olarak hesaplandı. Deney gruplarına göre mast hücre sayısı ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.4'te ve Grafik 4.2'de verildi.

Tablo 4.4: Mast hücre sayıları

Grup	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	Std. Sapma	F*	p
Kontrol	1.2	3.0	2.10	0.74	11.631	<0.001
Sham	1.2	4.00	2.53	1.15		
FA-10	3.8	8.4	5.60	2.01		
FA-15	5.6	7.8	6.53	0.93		
FA-10+C	4.4	7.6	6.40	1.42		
FA-15+C	6.4	8.2	7.47	0.77		
FA-10+M	4.0	4.6	4.27	0.25		
FA-15+M	4.4	6.6	5.53	0.89		

* Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonucu



Grafik 4.2: Mast hücre sayıları (siyah çizgiler standart sapma)

Tablo 4.4'teki mast hücre sayıları incelendiğinde; deney gruplarından en az birinin ortalamasının diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($F=11.631$; $p<0.001$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek için Post-hoc Bonferroni testi yapıldı. İkili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5'de gösterildi.

Tablo 4.5: Mast hücre sayılarının Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları

	Sham	FA-10	FA-15	FA-10+C	FA-15+C	FA-10+M	FA-15+M
Grup	p	p	p	p	p	p	p
Kontrol	1.000	0.006*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.343	0.007*
Sham		0.022*	0.001*	0.002*	<0.001*	1.000	0.028*
FA-10			1.000	1.000	0.793	1.000	1.000
FA-15				1.000	1.000	0.257	1.000
FA-10+C					1.000	0.378	1.000
FA-15+C						0.015*	0.661
FA-10+M							1.000

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

Tablo 4.5'deki mast hücre sayılarının Post-hoc karşılaştırma sonuçları incelendiğinde tüm karşılaştırmalar içinde;

Kontrol grubu ile karşılaştırılan FA-10, FA-15, FA-10+C, FA-15+C ve FA-15+M gruplarında, Sham grubu ile FA-10, FA-15, FA-10+C, FA-15+C ve FA-15+M gruplarında ve FA-15+C grubu ile karşılaştırılan FA-10+M grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varken diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Kontrol ve Sham grubundaki mast hücrelerinin görüntüsü (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14). Kontrol ve Sham grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

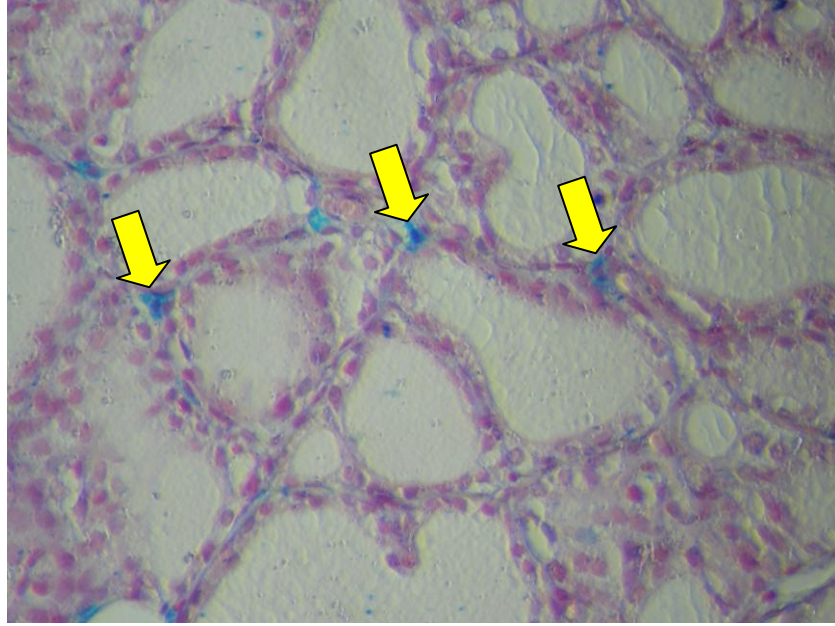


Şekil 4.13: Grup I, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)



Şekil 4.14: Grup II, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

Formaldehit verilen gruplarda mast hücre sayısı (Şekil 14.15, Şekil 14.16) kontrol grubu ve sham grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

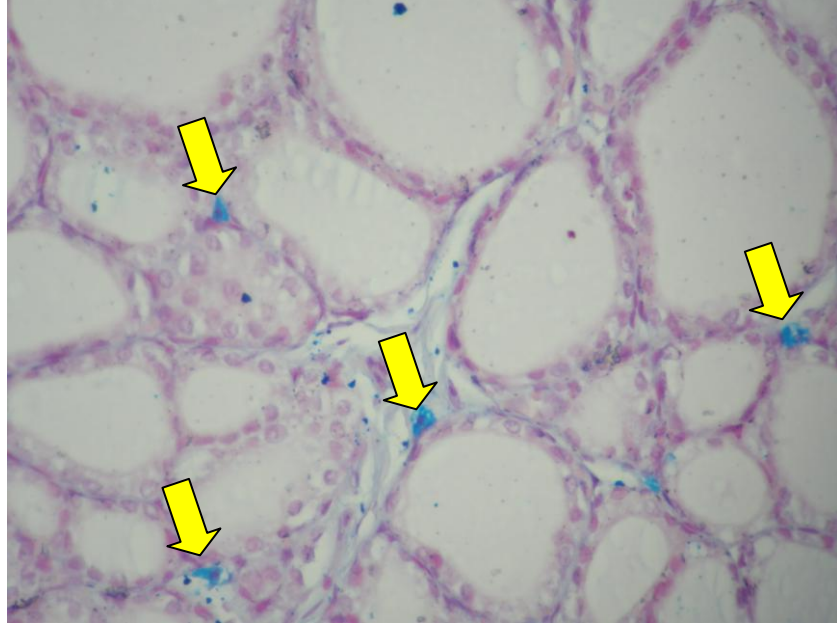


Şekil 4.15: Grup III, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

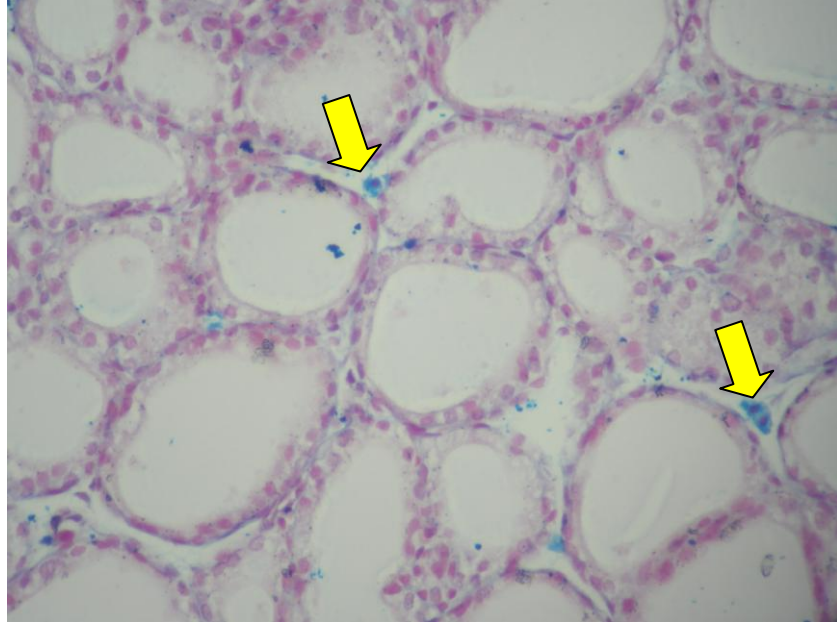


Şekil 4.16: Grup IV, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

Formaldehit ve C vitamini verilen gruplarda mast hücre sayısı (Şekil 14.17, Şekil 14.18) kontrol grubu ve sham grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

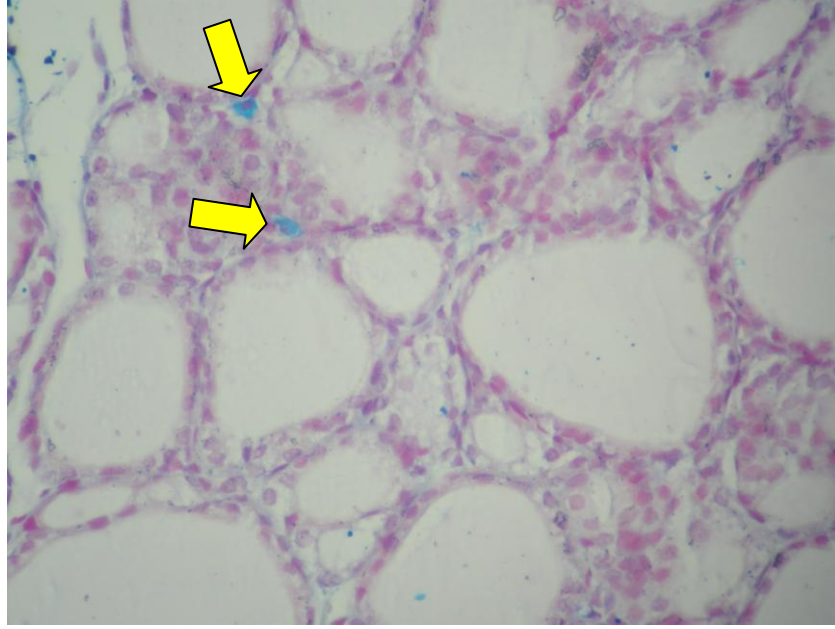


Şekil 4.17: Grup V, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

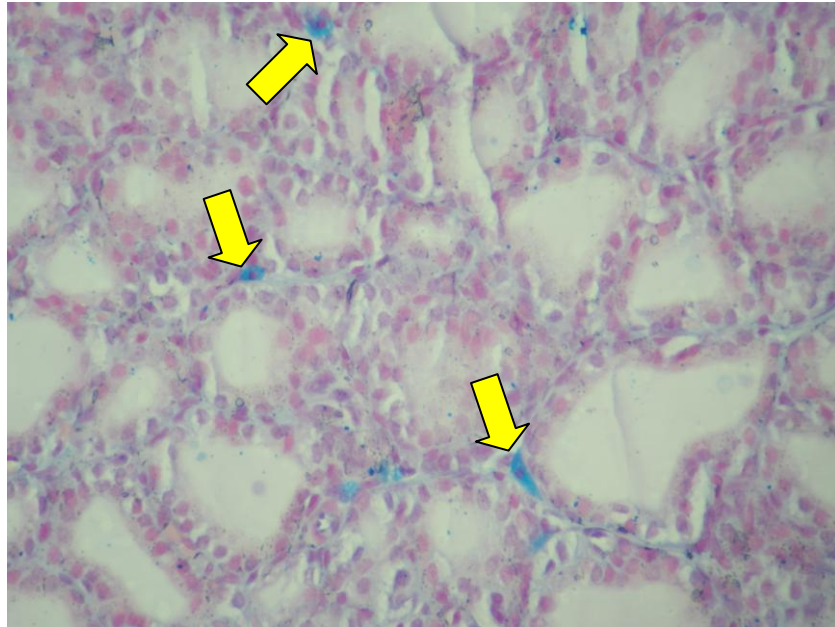


Şekil 4.18: Grup VI, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

Formaldehit ve melatonin verilen gruplarda mast hücre sayısı, kontrol grubu ve sham grubuna göre daha fazla, formaldehit ve formaldehit + C vitamini verilen gruplara göre daha azdı (Şekil 14.19, Şekil 14.20)



Şekil 4.19: Grup VII, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)



Şekil 4.20: Grup VIII, interfoliküler alanda mast hücreleri (sarı ok) (Alcian Blue x400)

Yapılmış olan histopatolojik incelemelerin sonunda formaldehidin tiroit bezinde dejeneratif değişikliklere neden olduğu ve mast hücrelerinin sayısını arttırdığı,

melatonin ve C vitamini kullanımının bu dejeneratif değişiklikleri azalttığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber melatonin verilen gruplarda folikül çapı diğer gruplara göre daha yüksekti. Mast hücre sayılarına bakıldığında anlamlı olarak C vitamininin melatoninin aksine mast hücre sayısını arttırdığı görüldü.

4.2 Biyokimyasal Bulgular

Sıçanlardan alınan kanlarda TSH, ft_3 ve ft_4 değerleri gereç ve yöntemde belirtilen TSH- ft_3 - ft_4 ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü.

TSH median (ortanca) değeri kontrol grubunda 0.43 (IQR=3.53) iken Sham grubunda 0.88 (IQR=3.63) ve FA-15+M grubunda ise 8.19 (IQR=8.92) olarak belirlendi. Deney gruplarına göre TSH median değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6’da verildi.

Tablo 4.6: TSH sonuçları

Grup	Minimum	Maximum	Median	IQR	χ^2*	p
Kontrol	0.18	6.40	0.43	3.53	22.402	0.002
Sham	0.14	23.83	0.88	3.63		
FA-10	0.32	13.58	0.78	0.47		
FA-15	0.22	1.25	0.51	0.43		
FA-10+C	0.07	3.40	1.19	2.69		
FA-15+C	0.48	14.61	2.57	3.93		
FA-10+M	0.32	43.04	28.56	38.43		
FA-15+M	3.40	13.58	8.19	8.92		

* Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi sonucu

Yukarıdaki Tablo 4.6’daki TSH sonuçları incelendiğinde; deney gruplarından en az birinin median değerinin diğerlerinden istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü ($X^2=22.402$; $p=0.002$). Ancak farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi ile Post-hoc olarak ikili karşılaştırmalar yapıldı ve yeni kritik p değeri $p \leq 0.0018$ olarak alındı. Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.7’te gösterildi.

Tablo 4.7’deki TSH’un Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları incelendiğinde ise; FA-15 ile FA-15+M ve FA-10+C ile FA-15+M grupları birbiri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık varken (sırasıyla

p=0.001, p<0.001), diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu

Tablo 4.7: TSH'un Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları

Grup	Sham		FA-10		FA-15		FA-10+C		FA-15+C		FA-10+M		FA-15+M	
	Z	p	Z	p	Z	P	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
Kontrol	0.857	0.440	0.657	0.518	0.091	0.931	0.367	0.768	1.533	0.147	1.921	0.052	2.355	0.018
Sham			0.572	0.604	1.735	0.093	0.113	0.912	1.184	0.243	2.061	0.042	2.342	0.019
FA-10					1.477	0.145	0.449	0.661	1.944	0.050	2.064	0.036	2.648	0.005
FA-15							1.302	0.220	2.418	0.012	2.166	0.026	3.000	0.001*
FA-10+C									1.184	0.243	2.225	0.022	3.369	<0.001*
FA-15+C											1.768	0.088	2.170	0.031
FA-10+M													1.000	0.366

fT₃ median değeri FA-10 grubunda 5.57 (IQR=12.13) iken FA-10+C grubunda 7.58 (IQR=10.44) ve FA-10+M grubunda ise 3.19 (IQR=6.69) olarak belirlendi. Deney gruplarına göre fT₃ hormonu median değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.8'de verildi.

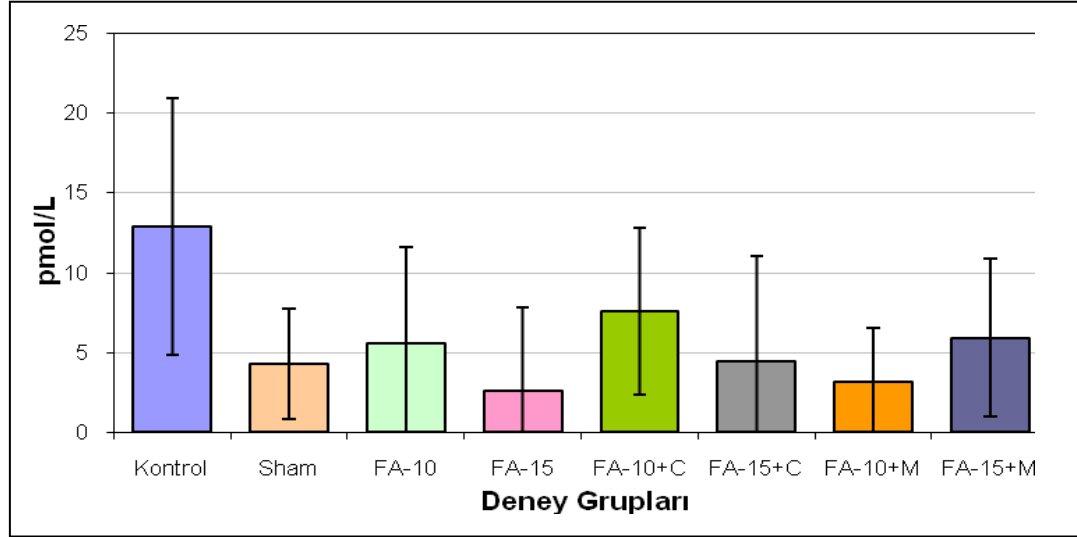
Tablo 4.8: fT₃ hormonunun sonuçları

Grup	Minimum	Maximum	Median	IQR	x ² *	p
Kontrol	1.18	19.10	12.88	16.10	2.716	0.910
Sham	0.08	16.91	4.28	6.97		
FA-10	0.44	39.95	5.57	12.13		
FA-15	0.44	23.13	2.61	10.47		
FA-10+C	0.81	20.20	7.58	10.44		
FA-15+C	2.51	24.59	4.47	13.17		
FA-10+M	1.91	15.44	3.19	6.69		
FA-15+M	2.63	19.10	5.93	9.88		

* Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi sonucu

Tablo 4.8'deki fT₃ hormonunun sonuçları incelendiğinde; Kontrol grubunda 12.88 olan median değer tüm deney gruplarında azaldığı görüldü. Örneğin; Sham grubunda 4.28'e, FA-15 grubunda ise 2.61'e düştüğü gözlemlendi. Deney grupları arasında fT₃ median değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulunamadı ($X^2=2.716$; $p=0.910$). Deney grupları fT_3 median değerleri bakımından birbirine benzerdi (Grafik 4.3).



Grafik 4.3: Deney gruplarına göre fT_3 median değerleri (IQR ile birlikte)

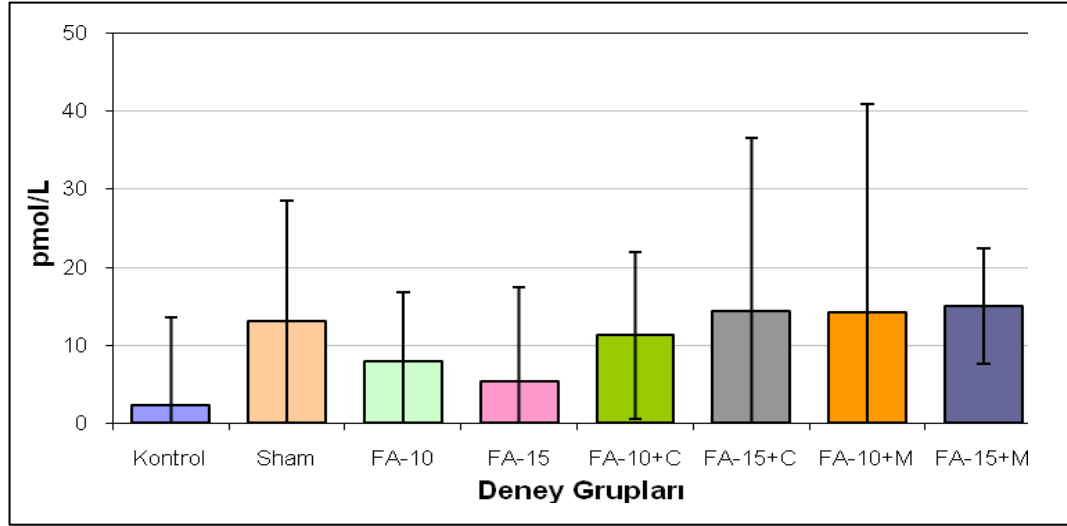
fT_4 hormonu median değeri FA-10+C grubunda 11.25 (IQR=21.30) iken Kontrol grubunda 2.34 (IQR=22.46) ve Sham grubunda ise 13.05 (IQR=31.10) olarak belirlendi. Deney gruplarına göre fT_4 hormonu median değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.9’da verildi.

Tablo 4.9: fT_4 hormonunun sonuçları

Grup	Minimum	Maximum	Median	IQR	X^2*	P
Kontrol	0.92	23.38	2.34	22.46	5.437	0.607
Sham	1.52	32.62	13.05	31.10		
FA-10	0.79	18.37	7.98	17.58		
FA-15	0.79	24.92	5.31	24.13		
FA-10+C	4.13	25.43	11.25	21.30		
FA-15+C	1.05	45.32	14.39	44.28		
FA-10+M	0.24	53.54	14.20	53.30		
FA-15+M	4.25	19.14	15.04	14.89		

* Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi sonucu

Tablo 4.9'daki fT_4 hormonunun sonuçları incelendiğinde; Kontrol grubunda 2.34 olan median değerinin tüm deney gruplarında artışı görüldü. Örneğin; Sham grubunda 13.05'e, FA-15 grubunda ise 5.31'e yükseldiği gözlemlendi. Deney grupları arasında T_4 median değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($X^2=5.437$; $p=0.607$). Deney grupları fT_4 median değerleri bakımından birbirine benzemektedir (Grafik 4.4).



Grafik 4.4: Deney gruplarına göre fT_4 median değerleri (IQR ile birlikte)

Spektrofotometrik çalışmada; kontrol grubu olarak kullanılan sıçanlarda WST-1 oranı 0.09 ile 0.18 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda WST-1 oranı median değeri 0.16 (IQR=0.07) olarak belirlendi. Diğer gruplardaki WST-1 oranları ve logaritmik dönüşüm sonrasında uygulanan gruplara göre karşılaştırma sonuçları Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10: WST-1 parametresinin sonuçları

Grup	Minimum	Maximum	Median	IQR	F*	p
Kontrol	0.09	0.18	0.16	0.07	0.775	0.611
Sham	0.05	0.23	0.12	0.09		
FA-10	0.08	0.23	0.12	0.04		
FA-15	0.09	0.36	0.15	0.12		
FA-10+C	0.09	0.28	0.13	0.07		
FA-15+C	0.05	0.27	0.14	0.16		
FA-10+M	0.10	0.26	0.21	0.14		
FA-15+M	0.08	0.26	0.18	0.12		

*ANOVA analizi sonucu (WST-1 parametresi logaritmik dönüşüm sonrasında analiz edilmiştir)

Tablo 4.10'daki WST-1 parametresinin sonuçları incelendiğinde; Kontrol grubunda 0.16 olan median değerinin Sham grubunda azalarak 0.12'ye düştüğü ve deney gruplarından sadece FA-10+M ve FA-15+M'de kontrol grubuna göre daha yüksek median değerine sahip olduğu görüldü. Deney grupları arasında WST-1 oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($F=0.775$; $p=0.611$). Deney grupları WST-1 oranı bakımından birbirine benzerdi.

Biyokimyasal çalışmada yukarıda elde edilen bulgulara; formaldehitin fT_3 ve fT_4 seviyelerini etkilemediği ve formaldehit ile beraber melatonin kullanımının C vitamini kullanımına göre TSH'un salınımını daha fazla yükselttiği görüldü. Formaldehit ile beraber melatonin ve C vitamini kullanımının fT_4 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yükselttiği görüldü. WST-1 analizinde ise melatonin ve C vitamininin formaldehit varlığında tiroit bezinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mitokondriyal aktivitede fark görülmedi.

5.TARTIŞMA

Formaldehit; aldehitler grubundan oldukça reaktif renksiz, keskin kokulu ve suda çok iyi çözünen bir gazdır. Birçok araştırmacı mobilya, tekstil, deri ürünleri sanayileri, gıda ambalajlarında ve gıda kaplarının sterilizasyonunda, antibakteriyel özelliğinden dolayı şampuan ve kozmetik ürünlerinde, diş hekimliğinde kullanılan akrilik ve endodontik materyallerde, histoloji, patoloji ve anatomi laboratuvarlarında sıklıkla kullanıldığını, arabaların egzoz gazı, kömür ya da odun fırınlarında ve sigara dumanında da bulunduğunu bildirmiştir. Bu kadar geniş kullanımı olan formaldehitin insan vücuduna etkileri üzerine formaldehit ile temas şekline göre birçok araştırmacı tarafından; şampuan ve kozmetik sanayilerinde kullanıldığı için deriyle temasına, kaynama noktası -19.1°C olduğu için inhalasyon yoluyla etkileri ve gıda sanayinde kullanıldığı için intraperitoneal yolla formaldehidin etkileri üzerine insanda, köpeklerde, Rhesus cinsi maymunlarda ve kadavrada yapılan çalışmalar olsa da araştırmacılar tarafından daha çok sıçanlar kullanılmış ve hormonal çalışmaların menstruasyon döngüsünden etkilenmemesi için erkek sıçanlar tercih edilmiştir [27,28,29,31,37,38,39,43-52].

De Groot ve ark.^[37] yaptıkları derlemede formaldehidin kontakt dermatitin sık görülen nedenlerinden birisi olduğunu, Avrupa’da kontakt dermatit hastalarının % 2-3’ünde, Amerika’da ise % 8-9’unda sebebin formaldehide duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda esas nedenin formaldehidin kendisinden çok formaldehit donörleri olarak bilinen yapısında formaldehit rezidülerini içeren ve salgılayan kimyasal bileşikler olduğunu belirtmişlerdir. Bunların; quaternium-15, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, benzylhemiformal, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxane, 1,3-dimethylol-5,5-dimethyl (DMDM) hydantoin ve sodium hydroxymethylglycinate ile eskiden tekstil endüstrisinde üre formaldehit ve melamin formaldehit reçineleri olduğunu bildirmişlerdir.

Doi ve ark.^[38] North American Contact Dermatitis Group’un bu formaldehit içeren koruyuculardan biri olan quaternium-15’in kadın ve erkeklerde en sık kozmetik allerjen olduğunu göstermesinden ve quaternium-15’e ek olarak yine formaldehit içeren diazolidinyl urea, DMDM hydantoin, imidazolidinyl urea ve

bronopol'ün de kuvvetli allerjen olduğunu bildirmesinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada losyon, jel, şampuan gibi 89 farklı kozmetik ürünlerdeki formaldehit miktarlarını ölçmüşler. En yüksek formaldehit miktarını DMDM hydantoin içeren losyonlarda bulmuşlardır.

Sarsılmaz ve ark.^[40] disseksiyon salonunda bulunan dört havuz ve içindeki on yedi kadavradan mikrobiyolojik kültür almış ve % 10'luk CO₂'li ortamda, mikolojik besiyerlerinde ve aerob ortamda değerlendirmişlerdir. Üreyen mikroorganizmaların normal florada bulunabilen ancak fırsatçı patojen bakteriler olduğunu ortaya çıkan mantarların da normal koşullarda hava ve toprakta bulunabilen saprofit küfler olduğunu gözlemişler ve kadavra havuzlarının uygun dezenfeksiyonu için formalin'in %5; fenol'ün ise % 4'den daha az konsantrasyonlarda kullanılmasının, kadvraların uzun süre saklanması ve pratik çalışmalarda insan sağlığının korunması açısından yararlı olacağı sonucuna varmışlardır.

Woodruff^[41] Amerika'da 2005 Food and Drug Administration (FDA) kaydında olan kozmetiklerde en sık kullanılan 10 koruyucu arasında formaldehit içeren imidazolidinyl urea altıncı, DMDM hydantoin yedinci ve diazolidinyl urea'nin dokuzuncu sırada bu listede olduğunu bildirmiştir.

Flyvholm^[42] Danimarka'da 2005 yılında 1170 kozmetik ve tuvalet malzemesinde bulunan formaldehit donörlerini içeren koruyucuları incelemiştir. Formaldehit içeren koruyucuların 184'ünde imidazolidinyl urea (%15.7), 36'sında 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (%3.1), 13'ünde quaternium-15 (%1.1), 6'sında diazolidinyl urea (%0.5) ve 17'sinde formaldehidin kendisi (%1.5) olarak saptamıştır.

Şendimir ve ark.^[43] disseksiyon sırasında ve sonrasında öğrencilerde formaldehite bağlı değişikliklerin öğrenilmesi için kadavra eğitimi sonrasında toplam 458 öğrenciye uyguladıkları anket sonunda öğrenciler en çok kötü koku, alışılmadık yorgunluk, göz kaşınması ya da yanması, baş ağrısı, boğaz kuruması ya da yanması şikayetlerinde bulunduklarını, şikayetlerin kız öğrencilerde daha sık gözlemlendiğini ve eldiven kullanma konusunda kız öğrenciler daha titiz davrandıkları halde teması ile oluşabilecek cilt problemlerinin her iki cinsten de az olarak görüldüğünü ve arada anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bayramiçli^[21] intraperitoneal enjeksiyon için batın alt kadrının daha güvenli olduğunu, mesaneyi yaralamamak için orta hattan yapılmaması gerektiğini, sağ alt kadranda caecum önemli bir alanı işgal ettiği için sol alt kadrının tercih edilmesi gerektiği düşünülse de uygulamada iki alt kadrın arasında önemli bir fark olmadığını, intraperitoneal enjeksiyonla verilen ilaçlar diğer organlara yayılmadan önce peritondan emilerek hepatik dolaşıma geçtiğini ve en büyük avantajlarından birisinin 5-10ml gibi nispeten büyük hacimler verilebilmesi olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda bu kadar yaygın olarak kullanılan formaldehidin etkileri Wistar Albino erkek sıçanlar üzerinde, intraperitoneal (IP) formaldehit enjeksiyonu yapılarak incelendi. Formaldehit enjeksiyonları, Bayramiçli'nin metoduna benzer şekilde orta hatta denk gelmeyecek şekilde alt kadrnlardan yapıldı.

Birçok araştırmacı formaldehidin etkilerini farklı doz, hayvan sayısı ve süre kullanarak yapmışlardır. Genelde; 5 gün-13 hafta arasında değişen zamanlar kullanılmıştır. Çalışma IP ise ise doz olarak 2-20 mg/kg aralığı kullanılmış ve Formaldehitin dokularda hasara neden olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. ^[27,45,46,47,48,49,50,53]

Canbilen^[27] yaptığı review'da Monticello'nun; Rhesus maymunları 1-6 hafta süreyle haftada 5 gün günde 6 saat 6 ppm subkronik formaldehit buharına maruz bıraktığını cavitas nasi'de transisyonel epitelinde, trachea'nın yalancı çok katlı silyalı epitelinde ve büyük bronşları döşeyen solunum yolu epitelinde orta dereceli dejenerasyon ve metaplazi gördüğünü, sinus maxillaris'te ise lezyon görmediğini, histolojik lezyonların sürenin uzaması ile arttığını gözlemlediğini söylemiştir.

Yılmaz ve ark.^[45] 24 erkek Wistar-Albino sıçanlara 13 hafta boyunca intraperitoneal formaldehit vererek yaptıkları çalışmada; 10 ppm ve 20 ppm formaldehite subkronik olarak maruz kalan sıçanların böbrek glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz (LDH) ve malat dehidrogenaz (MDH) enzim aktivitelerinde, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemişlerdir.

Kuş ve ark.^[48] gün aşırı intraperitoneal formaldehidin testislere verdiği oksidatif hasarı inceledikleri çalışmada 14. günün sonunda doku örneklerinde SOD ve GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

azaldığını, MDA düzeyinin ise FA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptamışlardır.

Patel ve ark.^[49] 147-171g ağırlığında 40 erkek albino Charles Foster sıçanlara 30 gün boyunca intraperitoneal formaldehit vererek yaptıkları çalışmada; 10 mg/kg, 15 mg/kg formaldehit alan sıçanlarda tiroit dokusunda belirgin azalma ve foliküler regresyon saptamışlardır. Foliküler lümende genişleme olmakla beraber hücre materyali azaldığını ve Serum T₄ seviyeleri de bu durumu desteklediğini bildirmişlerdir.

Zararsız ve ark.^[50]; gün aşırı intraperitoneal formaldehidin prefrontal kortekse verdiği oksidatif hasarı inceledikleri çalışmalarında 14. günün sonunda doku örneklerinde SOD ve GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını, MDA düzeyinin ise FA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını saptamışlar ve ayrıca FA maruziyeti ile birlikte n-3 yağ asitleri verilen sıçanlarda ise, SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinin arttığı, MDA seviyelerinin de azaldığı bildirmişlerdir

Bizim çalışmada; intraperitoneal formadehit dozu 10 ve 15 mg/kg, denek sayısı 75 ve süre 4 hafta olarak belirlendi. Doz ve süre Patel'in, Doz ise Kuş ve Zararsız'ın çalışmalarına benzemektedir. Formaldehidin tiroit bezinde yaptığı etkiyi incelemek için aldığımız doku kesitlerinde H&E ve PAS boyalarıyla yapılan ışık mikroskopik incelemelerde interfoliküler mesafede artma, folikül sayısında azalma ve regresyon; Masson Trikrom boyasıyla yapılan incelemelerde özellikle 15 mg/kg formaldehit verilen sıçanların bazılarında fibrozis olduğu görüldü. Bu bulgularımız Patel'in Charles Foster sıçanlarda yaptığı çalışmaya benzerdi ancak Patel'den farklı olarak TSH, fT₃ ve fT₄ seviyeleri ile folikül çaplarının formaldehit verilen sıçanlarda değişmediği görüldü.

Meme kanserinin 1978'de melatonin eksikliğinde gelişen bir hastalık olduğunun ileri sürülmesinden sonra hormonal etkileri, kanser hücrelerine etkisi ve antioksidan özelliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır^[32,35].

Kuş ve ark.^[46,47] 2004 ve 2007 yıllarında yaptıkları çalışmalarda 21 erkek Wistar-Albino sıçanlara gün aşırı intraperitoneal 10 mg/kg formaldehit ve 25 mg/kg melatonin vererek 14. günün sonunda prefrontal korteks ve hippocampus doku

örneklerindeki SOD, GSH-Px ve MDA enzim düzeylerini ölçmüşlerdir. FA uygulanan sıçanlarda, SOD ve GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını, MDA düzeyinin ise FA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptamışlardır. FA maruziyeti ile birlikte melatonin verilen sıçanlarda ise, SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinin arttığı, MDA seviyelerinde azaldığı görmüşlerdir.

Baltacı ve ark.^[51] çinko ile melatoninin tiroit hormonlarına etkilerini 40 Sprague–Dawley erkek sıçanda yaptıkları çalışmada 4 hafta boyunca intraperitoneal 3 mg/kg çinko, 3 mg/kg melatonin ve her ikisini de enjekte ederek karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda melatonin verilen grupta fT_3 , fT_4 ve TSH seviyelerinin diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğunu ve fT_3 ve T_3 seviyelerinin çinko verilen grupta diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hem çinko hem melatonin alan gruptaki fT_3 ve fT_4 seviyeleri sadece melatonin alan gruptan daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Wright ve ark.^[54] *Rana pipiens* cinsi kurbağa yavrularında yaptıkları çalışmada 12 gün boyunca 15µg/gün melatonin vermişlerdir. Çalışmanın sonunda tiroit folikül hücrelerinde ve lümen çaplarında azalma olduğunu, melatoninin tiroit bezini baskıladığını bildirmişlerdir.

Esquifino ve ark.^[55] Wistar Albino erkek sıçanlarda 4 günlük 25 – 100 µg dozlarında melatonin enjeksiyonunun etkilerini hipofiz adenomlu sıçanlarda incelemişlerdir. Melatonin enjeksiyonunun kontrol grubunda serbest kolesterol ve T_4 seviyesinin düşürdüğünü, fosfolipit seviyesini yükselttiğini, pituiter adenomlu sıçanlarda ise melatonin enjeksiyonunun yükselmiş fosfolipit seviyesini normalize ettiğini, T_3 ve prolaktin seviyesini düşürdüğünü, TSH seviyesinde ise hiçbir grupta etkilenme olmadığını bildirmişlerdir.

Ashley ve ark.^[56] oral melatonin kullanımının seks hormonları, prolaktin ve tiroksin üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada 5 erkek ve 5 dişi köpeğe oral yolla 28 gün boyunca 1-1.3 mg/kg melatonin vermiş başlangıçta, 14. ve 28. günlerde alınan kan örneklerinde; estradiol-17 beta, progesteron, testesteron, androstenedion, 17-hidroksiprogesteron, dihidroepiandrostenedion sülfat, prolaktin ve tiroksin serum seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonunda dişi köpeklerde melatoninin estradiol, testesteron ve dihidroepiandrostenedion sülfat, erkek köpeklerde estradiol ve

17-hidroksiprogesteron seviyelerini düşürdüğünü, prolaktin ve tiroksin seviyelerinin ise etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Gordon ve ark.^[57] süttten yeni kesilmiş erkek sıçanlarda 21 gün boyunca 100 µg/gün melatonin vererek tiroit hormonlarına etkilerini incelemişler ve melatonin enjeksiyonunun bazal TSH seviyelerini yükselttiğini, radyoaktif iyot alımında artış olmadığını, tiroit bezinin vücuda oranla büyüttüğünü, T₄ seviyesini ve T₄:T₃ oranını arttırdığını bildirmişlerdir. N. opticus kesisi yaptıklarında serum TSH ve T₃ seviyelerini arttırdığını ve pinealektomi yaptıklarında ise TSH seviyesi artmadan T₃ seviyesinin arttığını eklemişlerdir.

Öztürk ve ark.^[58] melatoninin; T₃, T₄, TSH, nitrat ve karaciğerde SOD seviyelerine etkisini inceledikleri çalışmada sıçanlara 7 gün boyunca 10 mg/kg melatonin subkutan olarak enjekte etmişlerdir. Çalışma sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında melatonin verilen sıçanlarda T₃, T₄, TSH ve nitrat seviyelerini düşük olduğunu, SOD seviyesinin ise artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Moğulkoç ve Baltacı^[59] yaptıkları çalışmada hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubu, 2 hafta boyunca intraperitoneal olarak 0.5 ml/gün serum fizyolojik verilen 2. grup, 2 hafta boyunca intraperitoneal 0.3 mg/kg/gün tiroksin uygulanan 3. grup ve 2 hafta boyunca intraperitoneal 0.3 mg/kg/gün tiroksin + 3 mg/kg/gün melatonin uygulanan 4. grup olmak üzere toplam 24 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanmışlar. On beş gün süren çalışmanın bitiminde serum total T₃ ve T₄ düzeyleri Grup 4’de Grup 1, 2 ve 3’den düşük, Grup 3’de ise en yüksek, serum total testosteron düzeyleri Grup 4’de diğer grupların tamamından düşük, Grup 3’de ise en yüksek olarak saptamışlardır.

Kuş ve ark.^[60] yaptıkları çalışmada pinealektominin ve pinealektomi sonrası uygulanan melatoninin tiroit bezi üzerine etkisini araştırmışlardır. 18 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullandıkları çalışmada Grup I ve Grup II sırasıyla kontrol ve pinealektomili sıçanlar olarak düzenlemişlerdir. Grup III’deki sıçanlara da pinealektomi sonrası bir ay süresince hergün melatonin enjeksiyonu yapmışlardır. Pinealektomi sonrası tiroit epitel hücre proliferasyonunda ve hücre aktivasyonunda artış meydana geldiği, melatonin enjeksiyonu ile de bu artışın gerilediği bildirmişlerdir.

Kaur ve ark.^[61] melatoninin periventricular substantia alba'daki hipoksi hasarında iyileştirici etkilerini 1 günlük 93 sıçan üzerinde incelemiş ve 1.grubu %5 oksijen ve %95 nitrojenden oluşan hipoksik ortamda 2 saat tuttuktan sonra normoksik ortamda 3 saat, 24 saat, 3 gün ve 7 gün tuttuktan sonra sakrifiye etmişlerdir. İkinci bir gruba hipoksik ortama konmadan önce 10 mg/kg melatonin enjekte edilmiştir. 3. grubu ise kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Deney grubunda artan MDA'nın melatonin verilince azaldığını, azalan glutatyonun yükseldiğini ve periventricular substantia alba'dan ölçülen vascular endothelial growth factor ve nitrik oksitin arttığını, melatonin verilen grupta ise baskılandığını görmüşlerdir. Ayrıca melatonin verilen grupta hipoksik grupta görülen dejenere aksonlar, apoptotik ve nekrotik hücreler ile endotel hücreleri, ependimal hücreler ve plexus choroideus'a ait hücrelerde görülen vakuolizasyonun azaldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda formaldehide maruz kalmış tiroit bezinde melatoninin koruyucu ve tedavi edici etkileri incelendi. Yapılan histopatolojik incelemede formaldehit verilen gruplarda tiroit bezinde görülen interfoliküler mesafede artma, folikül sayısında azalma ve regresyon ile fibrozis gibi dejeneratif hasarları gerilettiği görüldü. Bulduğumuz sonuçlar Moğulkoç, Zararsız, Kuş ve ark.'larının sonuçları ile uyumluydu. Ayrıca melatoninin TSH seviyesini Gordon ve ark.'nın sonuçlarına benzer şekilde anlamlı olarak yükselttiği saptandı.

Redükten bir ajan ve oksijen radikali toplayıcısı olan C vitamininin (askorbik asit) adjuvan terapide kanser hücrelerine etkisi ve antioksidan özelliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır^[52,62, 63, 64].

Eşrefoğlu ve ark.^[52] 38 dişi sıçanda Wistar albino sıçanda yaptıkları çalışmada birinci grupta sadece caerulein ile pankreatit indüklenirken ikinci gruba 20mg/kg melatonin, üçüncü gruba ise 14.3 mg/kg L(+)-askorbik asit ve 181 mg/kg N-asetilsistein karışımını caerulein enjeksiyonundan önce vermişlerdir. 12 saat sonra dekapite ettikleri sıçanlarda histopatolojik çalışmanın yanında pankreas ve karaciğer dokularında malondialdehit, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerine bakmışlar, çalışmanın sonucunda melatoninin ile askorbik asit ve N-asetilsistein karışımı gibi antioksidan ajanların akut pankreatit sırasında gelişen pankreas ve karaciğer hasarını kısıtladığı ve antioksidan enzim aktivitelerini düzenleyebildiğini bildirmişlerdir.

Saraç ve ark.^[62] sağ arka ekstremitesinde anestezi altında iskemik hasar oluşturdıkları Yeni Zelanda Tavşanları'nda karnitin ve C vitaminin antioksidan etkilerini karşılaştırmışlardır. C vitamini verilen grupta istatistiksel olarak anlamsız, karnitin verilen grupta ise istatistiksel olarak da anlamlı olmak üzere serum fizyolojik verilen kontrol grubuna göre reperfüzyon hasarında azalma görmüşlerdir. Karnitin ve C vitamini verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırdıklarında ise fibrozis ve çap farkı açısından istatistiksel olarak da anlamlı olmak üzere, tüm parametrelerde karnitinin iskemik hasarın azaltılmasında daha etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Takemura ve ark.^[64] askorbik asidin alternatif tedavide kullanılmasından ve mezotelyomanın efektif bir tedavisi olmadığından yola çıkarak yaptıkları çalışmada, mezotelyoma üzerine yüksek doz askorbik asidin etkilerini in vitro ve in vivo olarak incelemişlerdir. Mezotelyoma hücre serilerini 24s boyunca 50 µm'dan 1000 µm'a artan sozlarda askorbik aside maruz bırakmışlar ve doza bağlı olarak tümör hücrelerinin azaldığını görmüşlerdir. Yaptıkları TUNEL boyama da bunu desteklemiştir. Askorbik asidin tümör hücrelerinde apopitozisi tetikleme mekanizmasını öğrenmek için yaptıkları Western Blot analizinde ise Bcl-2 ekspresyonu ve Bcl-2/Bax oranının azaldığını ölçmüşlerdir. SCID fareler üzerinde yaptıkları in vivo kısımda ise 20. günde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tümör büyümesinde anlamlı azalma olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda; C vitamininin formaldehide maruz kalmış sıçanların tiroit bezinde etkileri incelendi ve melatonin gibi C vitamininin de formaldehide bağlı interfoliküler mesafede artma, folikül sayısında azalma ve regresyon ile fibrozis gibi dejeneratif hasarları geriletteği görüldü. Bulduğumuz sonuçlar Saraç, Karabulut, Eşrefoğlu ve ark. sonuçları ile uyumluydu. Ayrıca melatonin ile C vitaminin antioksidan etkilerini histopatolojik olarak karşılaştırdığımızda melatoninin daha kuvvetli bir antioksidan olduğu görüldü. C vitaminini kullanılan gruplar da fT₃, fT₄ ve TSH'un seviyelerine bakıldığında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi.

Mast hücreleri, allerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol alan bağ dokusu hücreleridir. Mast hücrelerinin oksidatif streste etkileri, formaldehidin üst solunum

yolundaki reaktif etkileri ile mast hücrelerinin ilişkisi ve melatoninin mast hücrelerine etkileri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır^[63, 65, 66].

Karabulut-Bulan ve ark.^[63] kadmiyumun tiroit bezine etkilerini 24 adet erkek erişkin sıçanda incelemişlerdir. Kadmiyum verilen grupta; folikül epitelinde piknotik nukleus ve vakuolizasyon, periferdeki foliküllerin bazı hücrelerinde şişme, yassılaşma, folikül epitelinde parçalanma, folikül lümenlerinde atılmış hücre artıkları ve nukleuslar gibi dejeneratif değişiklikler ile kolloit miktarında azalma gözlendiğini ve mast hücrelerinin arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık kadmiyum ve antioksidan olarak C ve E vitaminleri ile sodyum selenat verilen grupta ise bu dejeneratif değişikliklerin azaldığını belirtmişlerdir.

Lino dos Santos Franco ve ark.^[65] formaldehitin üst solunum yollarına etkilerini incelemek için izole sıçan trakea kültürlerini 0.1 ppm formaldehite maruz bırakmışlar ve metakoline karşı cevabı incelemişlerdir. Formaldehide 48 saat maruz kalan grupta metakoline karşı aşırı bir kasılma cevabı olduğunu görmüşler ve mast hücrelerinden salınan lökotrein B4'ün artmış olduğunu ölçmüşlerdir. Ayrıca metakoline bağlı kasılma cevabının S-nitrosoglutatyona bağlı olup olmadığını görmek içinse yapısında bulunan NO'nin prekürsörü l-arjinin ile formaldehidi beraber inkübe etmişler ve kasılma cevabında azalma saptamışlar ve bu durumu NO'ten S-nitrosoglutasyon sentezinde kullanılan glutasyon redüktaz enziminin aynı zamanda formaldehit detoksifikasyonunda kullanılmasına bağlamışlardır. Araştırmacılar çalışmanın sonunda formaldehitin trakeada oluşturduğu hiperreaktiviteyi, alerjik inflamasyona bağlı mast hücrelerindeki artış sonucu lökotrien B4 ve NO gibi dilator mediator'ler arasındaki dengenin bozulmasına bağlamışlardır.

Çikler ve ark.^[66] 48 Wistar albino sıçanda deride sudan kaçınma stresinin yol açtığı mast hücre infiltrasyonuna 10 mg/kg melatonin enjeksiyonunun etkilerini inceledikleri çalışmada sıçanları kontrol, melatonin, 2 saatlik sudan kaçınma stresi uyguladıkları akut stres grubu, akut stres grubu ve melatonin, 5 gün boyunca uygulanan 2 saatlik sudan kaçınma stresi uyguladıkları kronik stres grubu ile kronik stres grubu ve melatonin olmak üzere 6 gruba ayırmışlardır. Çalışmanın sonunda dermal mast hücrelerinin akut ve kronik stres gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığını, kronik stres grubu ile karşılaştırıldığında kronik stres ve

melatonin grubunda mast hücrelerinin azaldığını bundan dolayı melatoninin stresin indüklediği dermal hastalıklarda tedavide kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; formaldehide maruz kalmış tiroit bezine ait Alcian Blue ile boyanmış kesitlerde mast hücreleri sayıldı ve formaldehit dozuna bağlı olarak artmış olduğu görüldü. Bu sonuçlar; Karabulut ve Lino dos Santos Franco ve ark.'nın sonuçları ile uyumluydu. Melatonin verilmiş olan grupta mast hücrelerinin Çikler ve ark. gibi azaldığı gözlenirken C vitamini verilmiş olan grupta ise Karabulut ve ark.'dan farklı olarak mast hücre sayısında daha fazla artış gözlemlendi. Bu da bize formaldehit hasarına karşı melatoninin antiallerjik etkisinin olabileceğini gösterdi.

Hücrelerin yaşama oranını göstermek için mitokondrial solunum zincirindeki enzimlerden süksinat dehidrogenaz-tetrazolium redüktaz enzim kompleksinin aktivitesini ölçen WST-1 prosedürü (testi) çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmıştır^[67, 68].

Yoshimoto ve ark.^[67] protein tirozin kinaz kaskatları ile keloit fibroblastlarının anormal çoğalması ve göçü arasında bir ilişki olduğunu düşünerek 46 hücre kültüründe 8 protein tirozin kinaz enzimini çalışmışlar ve insulin-like growth factor-I reseptörlerinin sadece keloitten alınan fibroblastlarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ardından hücre kültüründe insulin-like growth factor-I'in fibroblastlara olan etkisini incelemek için WST-1 analiziyle mitojenitesini incelemişlerdir. Sonuçta insulin-like growth factor-I'in fibroblastların mitojen aktivitesini arttırmadığını ama invazif aktivitesini arttırdığını bildirmişlerdir.

Nagayama ve ark.^[68] anaplastik tiroit karsinomunda gen terapisinin tedavi edici etkisini incelemek için p53 mutasyonuna sahip 4 karsinom hücre kültürü ile wild-type p53'e sahip normal insan tiroit fliküler hücre kültürünü WST-1 analiziyle karşılaştırmışlar çalışmanın sonunda adenovirus aracılı gen terapisinin kemoterapi ile birleştirildiğinde poransiyel bir tedavi ajanı olabileceğini söylemişlerdir.

Bizim çalışmamızda formaldehidin ve formaldehit varlığında C vitamini ile melatoninin tiroit hücrelerinde antioksidan etkilerini WST-1 analiziyle karşılaştırdık. Gruplar arasında kontrol grubuna göre mitokondrial aktivite açısından anlamlı bir fark bulamadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Histopatolojik, immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak yapmış olduğumuz çalışmada;

1. Formaldehitin tiroit bezinde interfoliküler mesafede artma, folikül sayısında azalma ve regresyon ile bağ dokusunda artışa neden olduğunu ve melatonin ve C vitamini kullanımının bu dejeneratif değişiklikleri azalttığı,
2. Mast hücrelerinin sayısını arttırdığı, C vitamininin melatoninin aksine mast hücre sayısını formaldehitten daha fazla yükselttiği,
3. Formaldehidin TSH, fT_3 ve fT_4 seviyelerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı, melatoninin anlamlı olarak TSH seviyesini arttırdığı,
4. Sonuçta formaldehidin tiroit bezinde dejeneratif hasara neden olduğu, melatonin ve C vitamininin bu hasarı geriletmediği görüldü.

Bu sonuçlar bize, formaldehidin tiroit bezinde oluşturduğu hasarın azaltılması için melatonin ve C vitamininin kullanılabileceğini göstermiştir. Bu sonuçların desteklenmesi ve mast hücrelerine olan farklı etkilerinin sebebinin bulunması için farklı doz ve sürelerde yapılacak yeni çalışmalar melatonin ve C vitamininin antioksidan ya da antiallerjik etkileri üzerine daha detaylı bilgilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **DuBose J, Barnett R, Ragsdale MT:** Honest and sensible surgeons; the history of thyroid surgery. *Current Surgery* 2004; 2:213-219
2. **Clark OH, Lal G:** Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. Brunicaudi FC. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed., The McGraw-Hill Companies, 2010:Chapter 38
3. **İstanbul Sanat Evi:** Ünlü Ressamlar Ansiklopedisi, 2009. <http://www.istanbulsanatevi.com/sanat/ressam/resim.php?lang=tur&id=2046> Erişim: 5 Nisan 2010
4. **Moore KL, Persaud TVN:** The Developing Human-Clinically Oriented Embryology. 8th ed., Philadelphia:W.B. Saunders Company, 2008:173-175
5. **Kratzsch J, Pulzer F:** Thyroid gland development and defects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22(1):57-75
6. **Sadler TW:** Langman's Medical Embryology. 10th ed., Lippincott Williams&Wilkins, 2006:270-271
7. **Ross MH, Pawlina W:** Histology Text And Atlas With Correlated Cell And Molecular Biology. 5th ed., Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2006:700-706
8. **Arıncı K, Elhan A:** Anatomi. 3.baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2001:349-351
9. **Moore KL, Dalley AF:** Clinically Oriented Anatomy, 5th ed., Lippincott Williams&Wilkins, 2006:1083-1084
10. **Snell RS:** Clinical Anatomy by Systems. Lippincott Williams&Wilkins, 2006:415-418
11. **Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA:** Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (çeviren). 5. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2008:813-882
12. **Standring S:** Gray's Anatomy-The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed., Elsevier, 2008:462, 589
13. **Abrahamsohn PA:** Chapter 20: Endocrine Glands. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas*. 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 2005:Chapter 20
14. **Khan A, Nosé V:** Pathology Of The Thyroid Gland. Lloyd RV (editor). *Endocrine Pathology: Differential Diagnosis And Molecular Advances* 1st ed., New Jersey: Humana Pres, 2003:153
15. **Arifoğlu Y:** Endokrin- Genital Sistem Ders Notları, AİBÜ Tıp. Fak. Bolu 2009:5-6

16. **Drake RL, Vogl W, Mitchell AW:** Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Elsevier, 2005:916-918
17. **Netter FH, Hansen JT:** İnsan Anatomi Atlası. Cumhur M (çeviren). Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel, 2005:70
18. **Hanks JB, Salomone LJ:** Thyroid. Townsend CM Jr, Beauchamp DR, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed., Elsevier, 2008:Chapter 36
19. **Pritchett KR, Corning BF:** Biology and Medicine of Rats. International Veterinary Information Service, 2004:1-6
20. **van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC:** Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri. İde T (çeviren). Ankara: Medipres, 2003:28,29,290
21. **Bayramiçli M:** Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret AŞ, 2005:119-151, 201-202
22. **Hebel R, Stromberg MW:** Anatomy of the Laboratory Rat. Baltimore: Williams & Wilkins, 1976:85
23. **Chiasson RB:** Laboratory Anatomy of the White Rat. 5th ed., Wm C. Brown, 1987:83
24. **Guyton AC, Hall JE:** Textbook of Medical Physiology. 11th ed., Saunders, 2005:931-942
25. **Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL:** Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd ed., McGraw-Hill Medical, 2009:Chapter 20
26. **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL:** Temel Patoloji. Çevikbaş U (çeviren). 7. baskı, İstanbul: Nobel, 2003:726-728
27. **Canbilen A, Sezen Ş, Avunduk MC, Çon NE:** Formaldehit ve toksik etkileri. Genel Tıp Derg 1999; 9(1):33-9
28. **Çelik HH, Sargon MF, Çelik MH, Uslu SS, Çelik TH:** A review of the health effects of formaldehyde toxicity. <http://www.anatomidernegi.org/belge/formaldehit.pdf> Erişim: 5 Nisan 2010
29. **Pabst R:** Exposure to formaldehyde in anatomy; an occupational health hazard? The Anatomical Record 1987; 219:109-112
30. **Merck:** Güvenlik Bilgi Formu, 2004.<http://sciart.karaelmas.edu.tr/bolumler/Kimya/MSDS/formaldehit.pdf> Erişim: 5 Nisan 2010

31. **Heck A, Casanova M, Star TB:** Formaldehyde toxicity-new understanding critical reviews in toxicology 1990; 20(6):397-426
32. **Çam A, Erdoğan MF:** Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 56(2):103-112
33. **Tilley LP, Smith FWK, Allen DG:** Stedman's Medical Dictionary. 27th ed., Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2003
34. **Encyclopædia Britannica Online:** Aaron Bunsen Lerner, 2010. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/337020/Aaron-Bunsen-Lerner> Erişim: 02 Nisan 2010
35. **Gültekin F:** Pineal bez hormonu Melatonin, 2010. http://tip.sdu.edu.tr/akademikyapi/dersnotlar/Biyokimya/Fatih_Gultekin/DonemII/FG_Pineal_bez_hormonu_Melatonin.pdf Erişim: 4 Nisan 2010
36. **Murray R, Rodwell V, Bender D, et al:** Harper's Illustrated Biochemistry. 28th ed., McGraw-Hill Medical, 2009:495-496
37. **De Groot AC, White IR, Flyvholm M, Lensen G, Coenraads P:** Formaldehyde-releasers in cosmetics; relationship to formaldehyde contact allergy (review article). Contact Dermatitis 2010; 62:2-17
38. **Doi T, Kajimura K, Taguchi S:** Survey of formaldehyde (FA) concentration in cosmetics containing FA-donor preservatives. Journal of Health Science 2010; 56(1):116-122
39. **Lovschall H, Eiskjaer M, Arenholt-Bindslev D:** Formaldehyde cytotoxicity in three human cell types assessed in three different assays. Toxicology in Vitro 2002; 16:63-69
40. **Sarsılmaz M, Arifoğlu Y, Tuncer S, Akşit D:** Kadavra havuzlarında kullanılan antimikrobiyal ajanların uygun konsantrasyonlarının araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1992; 26 (4):349-354
41. **Woodruff J:** Preservatives 2006. <http://www.creativedevelopments.co.uk/papers/Preservatives%202006.pdf> Erişim: 4 Nisan 2010
42. **Flyvholm MA:** Preservatives in registered chemical products. Contact Dermatitis 2005; 53:27-32
43. **Şendemir E, Çimen A, Arı İ:** Kadavra uygulamaları sırasında maruz kalınan formaldehitin öğrenciler üzerindeki etkisi. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 1994; 2(3):107-110

44. **Flyvholm MA, Hall BM, Agner T, et al:** Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1997; 36:26-33
45. **Yılmaz HR, Özen OA, Songur A, ve ark:** Subkronik formaldehit inhalasyonunun sıçanlarda bazı böbrek enzim aktivitelerine etkisi. *Van Tıp Dergisi* 2002; 9(1):1-5
46. **Kuş İ, Zararsız İ, Yılmaz HR, ve ark:** Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004; 13(2):1-7
47. **Kuş İ, Zararsız İ, Ögetürk M, Yılmaz HR:** Formaldehit nörotoksitesine bağlı hipokampusta gelişen oksidatif hasar ve melatonin hormonunun koruyucu etkisi; deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12(4):256-2
48. **Kuş İ, Zararsız İ, Ögetürk M, Yılmaz HR, Sarsılmaz M:** Deneysel formaldehit toksitesinde testis SOD, GSH-Px, MDA düzeyleri ve ω -3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2008; 13(1):01-04
49. **Patel KG, Bhatt HV, Choudhury AR:** Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. *Industrial Health* 2003; 41:295–297
50. **Zararsız İ, Kuş İ, Yılmaz HR, ve ark:** Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9(2):35-39
51. **Baltacı AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CŞ, Ugur A:** Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology* 2004; 195:69–75
52. **Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Batçoğlu K, Selimoğlu MA:** Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2):259-264
53. **Zararsız İ, Sarsılmaz M, Sönmez MF:** Kadavra tespitinde kullanılan formaldehitin sıçan karaciğerinde oluşturduğu hasar ve buna omega-3 yağ asitlerinin etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10(3):103-107
54. **Wright ML, Pikula A, Cykowski LJ, Kuliga K:** Effect of melatonin on the anuran thyroid gland; follicle cell proliferation, morphometry, and subsequent thyroid hormone secretion in vitro after melatonin treatment in vivo. *Gen Comp Endocrinol* 1996; 103:182–191

55. **Esquifino A, Agrasal C, Velázquez E, Villanúa MA, Cardinali DP:** Effect of melatonin on serum cholesterol and phospholipid levels, and on prolactin, thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels, in hyperprolactinemic rats. *Life Sciences* 1997; 61(11):1051-1058
56. **Ashley PF, Frank LA, Schmeitzel LP, Bailey EM, Oliver JW:** Effect of oral melatonin administration on sex hormone, prolactin, and thyroid hormone concentrations in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215:1111–1115
57. **Gordon J, Morley JE, Hershman JM:** Melatonin and the Thyroid. *Horm Metab Res* 1980; 12:71–73
58. **Öztürk G, Coşkun Ş, Erbaş D, Hasanoğlu E:** The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Japanese Journal of Physiology* 2000; 50:149-153
59. **Moğulkoç R, Baltacı AK:** Hipertiroidi oluşturulan ratlarda intraperitoneal melatonin uygulamasının tiroid hormonları ve testesteron salınmasına etkisi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12(4):129-132
60. **Kuş İ, Öner J, Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M:** Sıçanlarda melatonin hormonunun tiroit foliküler hücreleri üzerine etkisi; AgNOR boyama ve elektron mikroskopik çalışma. *Selçuk Üniv Tıp Fak Derg* 2003; 19(1):1-8
61. **Kaur C, Sivakumar V, Ling EA:** Melatonin protects periventricular white matter from damage due to hypoxia. *J. Pineal Res* 2010; 48(3):185 – 193
62. **Saraç D, Akar H, Yıldız L, Kolbakır F, Keçeligil HT:** Karnitin ve C vitamininin reperfüzyon hasarına olan etkilerinin araştırılması. *TGKD CD* 2000; 8(1):520-523
63. **Karabulut-Bulan Ö, Koyutürk M, Bolkent Ş, ve ark:** Sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyumun kombine kullanımının etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 35(4):174-180
64. **Takemura Y, Satoh M, Satoh K, et al:** High dose of ascorbic acid induces cell death in mesothelioma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010; article in press
65. **Lino-dos-Santos-Franco A, Shia MK, Domingos HV, et al:** Connective tissue mast cells are the target of formaldehyde to induce tracheal hyperresponsiveness in rats; putative role of leukotriene B4 and nitric oxide. *Toxicology Letters* 2010; 192:85–90

66. **Çikler E, Ercan F, Çetinel Ş, Contuk G, Şener G:** The protective effects of melatonin against water avoidance stress-induced mast cell degranulation in dermis. *Acta histochemica* 2005; 106:467- 475
67. **Yoshimoto H, Ishihara H, Ohtsuru A:** Overexpression of insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) receptor and the invasiveness of cultured keloid fibroblasts. *American Journal of Pathology* 1999; 154(3):883- 889
68. **Nagayama Y, Yokoi H, Takeda K:** Adenovirus-mediated tumor suppressor p53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(11):4081- 4086

8. ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi : 17 Aralık 1978
Doğum Yeri : İzmit
Cinsiyeti : Bay
Medeni Durumu : Bekâr
Uyruğu : T.C.

EĞİTİM

1984-1989 : 50.yıl Cumhuriyet İlköğretim İlkokulu
1989-1996 : Kocaeli Anadolu Lisesi
1996-2004 : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
2005-2010 : AİBÜ Tıp Fakültesi

İŞ TECRÜBESİ

2005-2010 : AİBÜ Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Araştırma Görevlisi

AKADEMİK AKTİVİTE ve KURSLAR

Kurs

1. Kardiyak Anatomi Kursu 24 Kasım 2006, Ankara Üniversitesi Tıp Fak, Ankara
2. Klinik Çalışmalarda Stereoloji Kursu 6-9 Mayıs 2008, 19 Mayıs Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi, Samsun
3. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 3-11 Kasım 2008, GATA, Ankara
4. Deney Hayvanlarında Yeni Teknolojiler Sempozyumu 6 Kasım 2008, GATA, Ankara

Kongre

1. 10. Ulusal Anatomi Kongresi 6-10 Eylül 2006, Bodrum
2. 9. Avrupa Klinik Anatomi Derneği Kongresi 5-8 Eylül 2007, Prag
3. 11. Ulusal Anatomi Kongresi 26-29 Ekim 2007, Denizli
4. 12. Ulusal Anatomi Kongresi 29 Ekim-1 Kasım 2008, Mersin
5. 8. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi 18-22 Nisan 2009, Bolu
6. 10. Avrupa Klinik Anatomi Derneği Kongresi 2-5 Ekim 2009, İstanbul