

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPERTİROİDLİ RATLARIN KARACİĞER, İSKELET VE KALP KASI  
ÜZERİNE MELATONİN ETKİSİNİN IŞIK VE ELEKTRON  
MİKROSKOPİK OLARAK İNCELENMESİ

118 259

DOKTORA TEZİ  
JALE ÖNER

F.Ü. TIP FAKÜLTESİ  
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

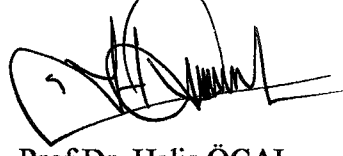
118259

DANIŞMAN  
PROF.DR.İENVER OZAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ELAZIĞ-2002

## ONAY SAYFASI



Prof.Dr. Halis ÖCAL  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER  
Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

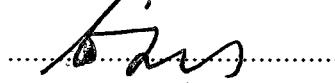
Prof. Dr. Enver OZAN  
Danışman

### Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Enver OZAN



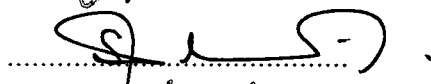
Prof. Dr. Ali OTLU



Prof. Dr. Aysel KÜKNER



Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ



Doç. Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU



*Sevgili Eşime...*



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında yetişmemi sağlayan ve yönlendiren Danışman hocam Prof. Dr. İ. Enver OZAN'a tez çalışmama olan yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Yine yetişmem ve çalışmalarına katkıları olan, her konuda bilgi ve tecrübelerine başvurduğum sayın hocam Prof. Dr. Aysel KÜKNER'e, biyokimyasal verilerin elde edilmesinde yardımcı olan hocam Prof. Dr. Sema OZAN'a, elektron mikroskopik fotoğrafların çekilmesinde yardımcı olan hocam Doç. Dr. Candan ÖZOĞUL'a, teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan, sevgilerini her zaman hissettiğim ve çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm eşim ve mesai arkadaşım Öğr.Gör.Dr. Hakan ÖNER'e, Araş.Gör.Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU'na, Dr. Gülru ESEN'e, Yrd. Doç. Dr. İlder KUŞ'a ve Yrd.Doç. Murat ÖĞETÜRK'e teşekkür ederim.

Tezime sağladığı maddi destekten dolayı Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu' na teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZET</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>1.GİRİŞ</b> .....	3
1.1. İskelet Kası.....	3
1.1.1. Gelişimi.....	3
1.1.2. Histolojisi.....	5
1.2. Kalp Kası.....	12
1.2.1. Gelişimi.....	12
1.2.2. Anatomisi.....	12
1.2.3. Histolojisi.....	14
1.3. Karaciğer.....	16
1.3.1. Gelişimi.....	16
1.3.2. Anatomisi.....	17
1.3.3. Histolojisi.....	18
1.4. Hipertiroidizm.....	23
1.5. Melatonin.....	24
1.5.1. Biyosentezi.....	24
1.5.2. Metabolizması.....	26
1.5.3. Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	27
1.5.4. Etkileri.....	28
1.6. Serbest Oksijen Radikalleri.....	28
1.6.1. Üretimi.....	28
1.6.2. Etkileri.....	29
1.7. Antioksidanlar.....	30
1.7.1. Antioksidan Olarak Melatonin.....	30
1.8. Pineal ve Tiroid Hormonları.....	31
<b>2. MATERYAL ve METOT</b> .....	32
<b>3. BULGULAR</b> .....	35
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	61

<b>5. KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>80</b>



## TABLO LİSTESİ

	Sayfa
<b>Tablo I:</b> Hazırlanan Rat Yeminin Terkibi.....	32
<b>Tablo II:</b> Grup I,II ve III'ün Vücut Ağırlıkları.....	35
<b>Tablo III:</b> Grup I,II ve III'ün T <sub>3</sub> Hormon Seviyeleri.....	36
<b>Tablo IV:</b> Grup I,II ve III'ün Plazma CAT seviyeleri.....	37
<b>Tablo V:</b> Grup I,II ve III'ün Plazma MDA seviyeleri.....	37
<b>Tablo VI:</b> Grup I,II ve III'ün Kalp CAT seviyeleri.....	38
<b>Tablo VII:</b> Grup I,II ve III'ün Kalp MDA seviyeleri.....	38
<b>Tablo VIII:</b> Grup I,II ve III'ün Karaciğer CAT seviyeleri.....	38
<b>Tablo IX:</b> Grup I,II ve III'ün İskelet Kası Çapları.....	39
<b>Tablo X:</b> Grup I,II ve III'ün Kupffer Hücre Miktarları.....	42

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Melatonin'in Kimyasal Yapısı.....	25
Şekil 2: Melatonin'in Biyosentezi.....	26
Şekil 3: Melatonin Biyosentezinin Kontrol Mekanizması.....	27
Şekil 4: Grup I, II, III'ün Canlı Ağırlıkları.....	35
Şekil 5: Grup I, II, III'ün T <sub>3</sub> Hormon Seviyeleri.....	36
Şekil 6: Kontrol grubuna ait iskelet kası dokusundan alınan bir kesit.....	44
Şekil 7: Grup I, II, III'ün İskelet Kası Çapları.....	40
Şekil 8: T <sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kası dokusunun bir görünümü.....	44
Şekil 9: T <sub>3</sub> hormonu verilen grubun iskelet kası görünümü.....	45
Şekil 10: T <sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kası dokusunun bir görünümü.....	45
Şekil 11: Yarı ince kesitlerde T <sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kası dokusundan alınan bir kesit.....	46
Şekil 12: T <sub>3</sub> hormonu verilen grubun iskelet kası.....	46
Şekil 13: T <sub>3</sub> + M hormonu verilen grubun iskelet kası lif yapısı.....	47
Şekil 14: Kontrol grubu iskelet kası dokusunun elektron mikroskopik görünümü.....	47
Şekil 15: Kontrol grubu iskelet kası dokusunun elektron mikroskopik görünümü.....	48
Şekil 16: T <sub>3</sub> verilen grubun iskelet kası ince yapısı.....	48
Şekil 17: T <sub>3</sub> verilen grubun iskelet kasına ait ince kesit görünümü.....	49
Şekil 18: T <sub>3</sub> verilen grubun iskelet kası ince kesit görünümü.....	49
Şekil 19: Melatonin verilen grupta iskelet kası ince kesiti fotoğrafı.....	50
Şekil 20: Kontrol grubu kalp kası dokusunun histolojik görünümü.....	50
Şekil 21: Kontrol grubu kalp kasının ince yapı görüntüsü.....	51
Şekil 22: T <sub>3</sub> verilen grubun kalp kasında genişlemiş membransel yapılar görülmekte.....	51
Şekil 23: Melatonin verilen grubun kalp kası ince yapısı.....	52
Şekil 24: Melatonin verilen grupta kalp kasında pinositik veziküllerin arttığı gözlenmekte.....	52

<b>Şekil 25:</b> Kontrol grubuna ait karaciğer dokusundan alınan bir kesit.....	53
<b>Şekil 26:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grupta karaciğer yarı ince kesit görünümü.....	53
<b>Şekil 27:</b> Grup I, II, III'ün Kupffer Hücre Miktarları.....	42
<b>Şekil 28:</b> Periodik asit Schiff boyamasında kontrol grubunun glikojen içeriği gözlenmekte.....	54
<b>Şekil 29:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grupta hepatositlerin glikojen içeriği.....	54
<b>Şekil 30:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grupta santral ven içinde kan hücresi artışı görülmekte.....	55
<b>Şekil 31:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grupta hepatosit sitoplazmasının boyanmadığı gözlenmekte.....	55
<b>Şekil 32:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grupta karaciğer dokusunda kan damarları etrafında mast hücresi.....	56
<b>Şekil 33:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait karaciğer dokusu görünümü.....	56
<b>Şekil 34:</b> Yarı ince kesitlerde T <sub>3</sub> + M hormonu verilen grubun karaciğer dokusunun görünümü.....	57
<b>Şekil 35:</b> Kontrol grubu karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.....	57
<b>Şekil 36:</b> Kontrol grubu karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.....	58
<b>Şekil 37:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grubun karaciğer ince yapı görünümü.....	58
<b>Şekil 38:</b> T <sub>3</sub> hormonu verilen grubun karaciğer ince yapısında safra kanalikülü, kupffer hücresi, ito hücresi ve yağ damlacığı görülmekte.....	59
<b>Şekil 39:</b> T <sub>3</sub> + M hormonu verilen grubun karaciğer ince yapı görünümü.....	59
<b>Şekil 40:</b> Melatonin verilen grubun karaciğer dokusuna ait ince yapı görünümü.....	60
<b>Şekil 41:</b> Melatonin verilen grupta bazı hepatositlerde miyelin figürleri gözlenmekte.....	60

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı deneysel olarak hipertiroidizm oluşturulan sıçanlarda karaciğer, iskelet ve kalp kası dokusunda ortaya çıkan değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerine Melatonin'in etkilerini ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelemektir.

Çalışmada kullanılan sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Grup I, kontrol olarak kullanıldı, Grup II' ye 3,3',5-Triiodo-L-Thyronine ( $T_3$ ) , Grup III'e ise  $T_3$ + Melatonin enjekte edildi. Deney sonunda sıçanlardan alınan karaciğer, iskelet ve kalp kası doku örnekleri ışık ve elektron mikroskopik olarak incelendi.

$T_3$  hormonu verilen grubun iskelet kasında, kontrole göre lif çapında azalma, lif yarılmaması, perimisyumda yağlanma, merkezde çekirdek kümelenmeleri ve mast hücre artışı gözlemlendi. Elektron mikroskopik olarak ise mitokondrilerin irileştiği ve I bandlarının daha az belirgin olduğu gözlemlendi.  $T_3$  + Melatonin verilen grupta ise lif yapısı kontrole benziyordu. Grup II ve III'ün kalp kası yapısı ise genişlemiş membransel yapılar dışında kontrole benzerlik göstermekteydi. Karaciğer dokusunda ise  $T_3$  hormonu verilen grupta sintüzoidlerde genişleme, Kupffer hücre sayısı ve glikojen miktarında artış gözlemlendi. Ayrıca bazı hepatosit sitoplazmaları boya almamıştı. III. grupta ise glikojen miktarı ve Kupffer hücre sayısı  $T_3$  verilen gruba, diğer yapılar kontrole benziyordu. Elektron mikroskopik incelemede grup II'nin hepatosit yapısının kontrole benzediği gözlemlendi.  $T_3$  + Melatonin verilen grubun hepatosit yapısında mikrovillusların yoğun olduğu, Disse aralığının genişlediği, İto hücrelerinde lipit vakuollerinin sayıca arttığı, Kupffer hücresinin daha aktif olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışma  $T_3$  enjeksiyonunun karaciğer ve iskelet kası dokularında yapısal düzeyde değişikliğe neden olduğunu, Melatonin hormonunun bu değişiklikler üzerine olumlu bir etki gösterdiğini bununla beraber karaciğer dokusunda bazı değişiklikler meydana getirdiğini göstermiştir. Ancak kalp kası ışık ve elektron mikroskopik düzeyde önemli değişiklikler göstermemiştir.

## ABSTRACT

The aim of this study was to investigate light and electron microscopically structural changes that occurred in liver, skeletal muscle and myocard of rats with hyperthyroidism and effect of Melatonin on these changes.

In this study, rats were divided into 3 groups; Group I was designated as control, group II was injected with 3,3',5-Triiodo-L-Thyronine ( $T_3$ ), group III was injected with  $T_3$ + Melatonin. In the end of study, the tissue specimens of liver, skeletal muscle and myocard of removed from rats were examined with light and electron microscopy.

In skeletal muscle of  $T_3$  injected rats were observed decrease in muscle fiber diameter, splitting of fiber, collections of adipose tissue in perimysium, gathering of nuclei in central and increase of mast cells when compared to the control. In the electron microscopic study was observed that mitochondria were dilate and I band was the less clear. In  $T_3$  + Melatonin injected group, the structure of fiber was similar to control. The structure of myocard in group II and III was similar to control except from large membranous structure. In the liver of  $T_3$  injected group, dilatation in sinusoids, increase in the amount of Kupffer cell and glycogen were observed. In addition to, some hepatocyte cytoplasm was stainless. In group III, glycogen and amount of Kupffer cell were similar to group II, the other structures were similar to control. In electron microscopic examination, the hepatocyte structure of group II was similar to control. In the hepatocyte structure of  $T_3$  + Melatonin injected group, the amount of microvillus increased, Disse space enlarged, the amount of lipid droplets of its cells increased, Kupffer cell was more active.

In conclusion, this study showed that  $T_3$  injection caused structural changes in liver and skeletal muscle, Melatonin hormone showed positive effect on these changes however some changes were observed in liver. But myocard didn't showed significant changes in the light and electron microscopical level.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. İskelet Kası

### 1.1.1. Gelişimi

Kas sistemi nöroektodermden gelişen iris kasları dışında intraembriyonik mezodermden gelişir. Kas dokusu mezenşim kökenli olan miyoblastlardan gelişir. Baş mezenşiminin çoğu özellikle brankial yada faringeal kompleksle bağıntılı nöral kristadan meydana gelir ancak arkuslardaki orijinal mezenşim yüz ve boyun kaslarını oluşturur. İskelet kasını yapan miyoblastlar somitlerin miyotom yörelerindeki mezoderm kökenlidir. Ekstremitte kasları ekstremitte tomurcuklarındaki miyojenik öncü hücrelerden gelişir. Memelilerde ekstremitte tomurcuklarında en azından 2 öncü kas hücresi tanımlanmıştır. Son deneysel çalışmalar bu hücrelerin komşu dokulardan gelen sinyaller sonucunda somitlerden orijin aldığını göstermiştir. Kas gelişmesinin ilk göstergesi mezenşim hücrelerinin çekirdek ve hücre bedenlerinin uzayıp miyoblastlara farklılaşmasıdır. Kısa zamanda bu taslak kas hücreleri birbirleriyle birleşip uzamaya, çok çekirdekli olmaya ve miyotüpler denilen silindirik yapıları oluşturmaya başlarlar. Kas büyümesi miyoblast ve miyotüplerin birleşmesi ile olaylanır. Miyoflamentler, miyoblastların birleşmesinden kısa süre sonra yada birleşmesi sırasında miyotüp sitoplazmasında gelişirler. Kısa zamanda çizgili kas hücrelerinin karakteristik organelleri ve miyofibrilleri oluşur. Kas hücreleri uzun ve dar olmaları nedeniyle kural olarak kas fibrilleri (telleri) diye adlandırılırlar. Miyotüpler kas fibrillerine farklılaşırken onları çevre bağ dokusundan ayıran tek tek ya da gruplar halinde dış lamina ile sarılırlar. Fibroblastlar fibröz kılıfın perimisyum ve epimisyum tabakalarını üretirler. Endomisyum eksternal lamina tarafından oluşturulur. İskelet kaslarının çoğu doğumdan önce gelişirken bir kısmı birinci yıl sonunda gelişir. Bir kasın hacmindeki artış daha fazla miyofibrillerin oluşması yoluyla fibrillerin çapındaki artıştan kaynaklanır. Doğumdan sonra kasların iskelet ile büyümesi için uzunluğu ve genişliğinde artış olur. Son hacimleri uygulanan ekzersiz miktarına bağlıdır. Embriyonik kas tellerinin tümü kalıcı değildir bir çoğu gerekli kas birimleri olarak kendilerini yapılandıramazlar ve kısa sürede dejenerer olurlar (20, 46, 71).

**Miyotomlar:** Her bir tipik miyotom küçük dorsal epaksial bölüm ve daha

büyük ventral hipoksial bölüme ayrılır. Gelişen her bir spinal sinir de ayrılır ve her bölüme bir dal gönderir dorsal primer ramus epaksial bölümü ve ventral primer ramus hipoksial bölümü besler. Bazı kaslar somitler gibi segmentli düzenlenmiş olarak kalırlar (örneğin, interkostal kaslar). Ancak çoğu miyoblastlar miyotomlardan göç ederler ve segmentsiz kasları yaparlar (20, 46, 71).

#### ***Miyotomların Epaksial Bölümlerinin Deriveleri***

Miyotomların bu parçalarından köken alan miyoblastlar boyunun ekstensör kaslarını, omurgaların ekstensör kaslarını ve lumbal ekstensör kası meydana getirirler. Sakral ve koksigeal miyotomlardan köken alan ekstensör kaslar dejenere olurlar ergindeki deriveleri dorsal sakrokoksigeal ligamentlerdir (20, 46, 71).

#### ***Miyotomların Hipoksial Bölümlerinin Deriveleri***

Servikal miyotom kökenli miyoblastlar skalen, prevertebral, geniohyoid ve infrahyoid kasları yaparlar. Torasik miyotomlar omurgaların lateral ve ventral fleksör kaslarını ve lumbal miyotomlar, kuadratuslumborum kasını meydana getirirler. Sakrokoksigeal miyotomlar pelvik diyafram kaslarını ve olasılıkla anüs ve cinsiyet organların çizgili kaslarını oluştururlar (20, 46, 71).

#### ***Brankial yada Faringeal Arcus Kasları***

Bu arkuslardan miyoblastların göçü çiğneme, yüz ifade, farinks ve larinks kaslarını yapar. Bu kaslar brankial sinirler tarafından inerve edilirler (20, 46, 71).

#### ***Ekstremiteler Kasları***

Ekstremitelerin kası gelişen kemikler çevresindeki miyogenik hücrelerden gelişir. Yapılan çalışmalar ekstremiteler tomurcuklarındaki prekürsör miyogenik hücrelerin bazılarının somitlerden orijin aldığını göstermiştir. Bu hücreler ilk olarak dermomiyotomun ventral kısmında lokalize olurlar ve epitelyal tabiattadırlar. Mezenşimal-epitelyal dönüşümü takiben bu hücreler ekstremitelerin primordiumu içine göç ederler. Miyogenik prekürsör hücrelerin somitlerden ekstremiteler tomurcuklarına göçünün başlatılması, kontrolü ve sonuçta kas oluşumunun moleküler mekanizması bilinmemektedir (20, 46, 71).

### 1.1.2. Histolojisi

Kas dokusu kasılabilir proteinler içeren farklılaşmış hücrelerden oluşur. Bu proteinlerin biyolojik yapısı bir bütün olarak vücutta ve belli başlı organlarda hareketi sağlayacak hücresel kasılma için gerekli olan güçleri oluşturur (36).

Kaslar uzayıp kısalma zorunda oldukları için bunları oluşturan kas hücreleri farklılaşmaları sırasında bu fonksiyona uyabilmek için iplik şeklini alırlar, şekillerinden ötürüde bu hücrelere kas hücresi (myocyte) yerine daha çok kas teli (fibra muscularis) adı verilir. Bunun gibi kas tellerinin sitoplazması "sarkoplasma", plasma membranları da "sarkolem" diye isimlendirilir (62).

Morfolojik ve fonksiyonel özellikler esas alınarak memelilerde 3 tip kas dokusu tanımlanabilir. Kas dokusunun her bir tipi onun fizyolojik rolüne uygun bir yapıya sahiptir (36).

İskelet kaslarını oluşturan kas telleri enine çizgilenme gösterdiklerinden çizgili kas telleri diye isimlendirilirler. İskelet kası diye isimlendirilmelerinin nedeni çoğunlukla iskelet sistemine bağlı olmalarıdır. Ayrıca kalp kası da bir çizgili kas olduğundan bu iki tür kası birbirinden ayırmak üzere birincisi iskelet kası diye isimlendirilir (36).

İskelet kası çok uzun (30 cm'nin üzerinde) silindirik, çok çekirdekli, 10-100 mm çapındaki demetler olan kas liflerinden oluşur. Çok çekirdeklilik embriyonik tek çekirdekli myoblastların (kas ana hücresi) birleşmesi sonucunda meydana gelir (36). Oval çekirdekler genellikle periferde sarkolemin hemen altında bulunur (25, 36, 62). Bir kas teline üstten bakıldığında alt yüzde bulunan çekirdekler hücrenin içinde derininde imiş gibi görünürler. Bu nedenle çekirdek lokalizasyonunu enine kesitlerde incelemek gerekir (62). Bu karakteristik çekirdek yerleşimi iskelet kasını kalp ve düz kastan ayırmaya yarar. Çünkü bunların çekirdekleri merkezdedir (36).

İskelet kas lifi kütleleri düzenli demetler halinde dizilirler ve "epimisyum" adı verilen sıkı bağ dokudan bir dış kılıf ile sarılırlar. İnce bağ doku septalar epimisyumdan içeriye doğru uzanır ve bir kasın içindeki lif demetlerini sarar. Her kas lifi demetlerinin etrafındaki bağ dokusu "perimisyum" diye isimlendirilir. Her kas lifi ise bazal lamina ve retiküler liflerden oluşmuş ince bir bağ dokusu

tabakası olan “endomisyum” ile sarıdır. Bağ dokusunun en önemli rollerinden biri ise kas lifini kasarak kuvvetin mekanik iletimini sağlamaktır. Çünkü bir çok durumda kas hücreleri tek başına kasın bir ucundan diğer ucuna uzanamaz (25, 36, 61).

Kan damarları kasa bağ doku septaları içinde girer ve kas lifleri arasında onlara paralel olarak zengin bir kapiller ağı oluştururlar. Bu kapiller devamlı tiptedir ve lenfatikler bağ dokusu içinde bulunur (36).

Her kas lifinin sarkoplazması miyofibril denen uzun, silindirik, filamöntöz demetler ile doludur. 1-2  $\mu\text{m}$  çapında olan ve kas lifinin uzun eksenine koşut olarak uzanan myofibriller birbiri ardına kafes biçiminde düzenlenmiş sarkomerlerden oluşur. Komşu miyofibrillerdeki sarkomerlerin lateral düzeni tüm kas lifinin enine çizgilenmeler gösteren karakteristik bir yapı göstermesine neden olur (25, 36).

Işık mikroskopta gözlendiği gibi Hematoksilen ve Eozin ile boyandıktan sonra uzamına kesiti alınan kas lifleri açık ve koyu bantlar halinde değişen enine çizgilenmeler gösterir. Koyu olarak gözlenen bantlar A bandı (Anizotropik) olarak, daha açık gözlenen bandlarsa I bandları (İzotropik; polarize ışık altında değişmez) olarak adlandırılır (36). İstirahat halinde iken her iki bandın kalınlığı birbirine yakındır, kasılma sırasında ise A bandlarının kalınlığı değişmez iken, I bandlarının kalınlığı kasılma ilerledikçe azalır, tam kontraksiyon halinde ise I bandları ortadan kalkar. Bu durumda komşu A bandları birbirlerine değerkler. Kas gevşemeye başlayınca I bandları tekrar belirmeye başlar. Sözü edilen bandlar miyofibrillerin ana bandlarıdır bunların içinde ayrıca ikinci derecede bandlarda vardır (62). Elektron mikroskopta her I bandının Z çizgisi denilen koyu transvers bir çizgi ile ikiye ayrıldığı gözlenebilir. Kasılabilir yapının kendini yenileyebilen en küçük parçası olan “sarkomer” bir Z çizgisinden diğerine uzanan kısımdır ve yaklaşık dinlenme halindeki kasta 2,5  $\mu\text{m}$  uzunluğundadır (25, 36).

Elektronmikroskopik çalışmalar esasen sarkomerin bu düzeninin kalın (myozin) ve ince (aktin) iki tip filamanın miyofibrillerin uzun eksenine paralel olarak simetrik şekilde dizilmesiyle meydana geldiğini göstermiştir (25, 36, 61).

İnce ve kalın filamanlar A bandında üst üste binerler. Her kalın filamanı 6 ince filaman çevreler, bir altıgen oluştururlar. Çizgili kas filamanları birkaç

protein içerir bunlar; aktin, tropomyozin, troponin, ve miyozindir. İlk üçü ince filamanları oluştururken, miyozin kalın filamanı yapar. Aktin ve miyozin çizgili kasın toplam proteininin %55'ini oluşturur (62).

Bir kas çekilip uzatılmaya kalkılırsa buna direnç gösterir ve çekilme sona erince tekrar eski boyuna döner. Bu direncin miyozin yada aktin filamanlar ile ilişkisi yoktur. Bunu sağlayan "titin" adı verilen ince protein filamanlarıdır. Bu ince filamanlar M bandı hizasından başlayıp miyozin moleküllerinin yüzeylerini izleyerek I bandlarına geçer ve Z membranlarına kancalanırlar. Her bir miyozin filamanının etrafında 4 adet titin filamanı bulunduğu bildirilmektedir. Kaslara esneklik kazandıran işte bu elastik titin filamanlarıdır (62).

Miyofibriller birbirlerine desmin ve vimentin ara flamanları ile tutunurlar. Bunlar komşu miyofibrillerin Z disklerinin periferinde bulunurlar (25).

Morfolojik özelliklerindeki farklılıklara göre iskelet kası telleri 3 gruba ayrılırlar.

- 1) Beyaz kas telleri
- 2) Kırmızı kas telleri
- 3) Orta (intermedyer) kas telleri (62).

Kas tellerini birbirlerinden ayıran özelliklerden biri içerdikleri miyogloblin miktarıdır. Bu madde beyaz kas tellerinde az, kırmızılarda ise çoktur (61, 62). İntermedyer olanlarda ise ikisi ortası bir miktarda bulunur. Diğer bir ayrımı da damar zenginliği meydana getirir. Beyaz kas tellerinin etrafında az sayıda kapiller bulunmasına karşın kırmızı kas telleri kapillerden çok zengindir. Enine kesitlerde her bir beyaz kas telinin etrafında sadece bir iki adet, kırmızı kas tellerinin etrafında ise üçer beşer adet kapilar bulunduğu görülür. Kapıllarlar kas telleri boyunca kıvrımlı olarak seyrederek ve yan kollarla birbirlerine bağlanırlar (62).

İskelet kası telleri çap bakımından da farklılıklar gösterirler. Beyaz kas telleri kalın, kırmızılar ise ince çaplıdır. Miyofibrillerin kas teli içindeki lokalizasyonu bakımından da kas telleri arasında fark vardır. Beyaz kas tellerinde miyofibriller tek tek ve eşit aralıklarla yerleşmişlerdir. Kırmızı kas tellerinde ise bir miktar miyofibril bir araya gelerek canlı türlerine göre şekilleri az çok değişen topluluklar yaparlar (62).

İskelet kası telleri enerji maddesi türü ve enerji üreten organel (mitokondriyon) miktarı bakımından da birbirlerinden ayrılırlar. Kırmızı teller bol mitokondriyon içerirler (61, 62) yakıt maddesi olarak da daha çok lipidleri kullanırlar. Enerji üretimi aerobik yolla olur. Lipidler sarkoplazmadan mitokondriyonlara yağ asidi düzeyinde girerek buralarda bol olarak bulunan enzimler tarafından aerobik yolla parçalanırlar. Böyle kaslar yorulmaksızın uzun süre uzayıp kısalabilirler (62).

Beyaz kas telleri mitokondriyonca kırmızı kas tellerinden çok daha fakirdirler (61, 62). Bunlar enerjiyi daha çok sitosolde glikojeni aerobik yolla piruvata, piruvatı da anaerobik yolla laktata parçalayarak elde ederler (62).

Fizyolojik olarak iskelet kası telleri;

a) Twitch teller

b) Tonik teller olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Twitch özellikteki bir kas teline tek bir uyarım geldiğinde kas telinde aksiyon potansiyeli şekillenir ve tel kontraksiyon yapar. Tonik tellerin kontraksiyon yapabilmeleri için peş peşe seri halde uyarım gelmesi gerekir yine de kontraksiyonları twitch tellerinkine göre uzun zaman alır (62).

Twitch teller de kontraksiyon hızına göre;

1) Slow –twitch teller

2) Fast – twitch teller olmak üzere iki gruba ayrılır.

Kırmızı kas telleri slow-twitch grubuna girerler. Bunlar fast-twitch tellere kıyasla daha yavaş kasılırlar fakat yorulmadan uzun zaman çalışabilirler. Bu teller oksidatif olarak çalışırlar yani enerji sağlamak üzere daha çok lipidleri kullanırlar ve bunları aerobik yolla parçalarlar. Fast-twitch kas tellerinin 2 alt grubu vardır. Birinci gruba beyaz kas telleri girer. Bunlar yakıt maddesi olarak büyük bir çoğunlukla glikojeni kullanırlar. Bu tür kas telleri hızlı ve güçlü kontraksiyon yaparlar fakat kısa sürede yorulurlar. Fast-twitch kas tellerinin 2. alt grubunu ise intermedyer teller oluştururlar. Bunlar enerji kaynağı olarak hem lipidlerden hem de glikojenden yararlanırlar. Yani intermedyer kas telleri oksidatif-glikolitik özelliktedir. Kas telleri arasında ayırım yapmaya birde Z membranlarının yapısı neden olur. Bu membran kırmızı kas tellerinde daha kalın ve daha düzensizdir (62).

Morfolojik, histokimyasal ve fonksiyonel durumlarına göre iskelet kas lifleri Tip I yavaş ve Tip II hızlı şeklinde sınıflandırılabilir. Tip I lifler miyoglobinin içeren sarkoplazma açısından zengindir. Sürekli kasılma ile ilişkilidir ve enerjilerini yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonundan alırlar. Tip II lifler hızlı, sürekli olmayan kasılma ile ilişkilidir. Bunlar daha az miyoglobinin içerirler. Tip II lifler de aktivitelerine ve kimyasal özelliklerine göre Tip IIA, Tip IIB ve Tip IIC şeklinde gruplara ayrılabilirler. Bu lifler arasında en hızlı etki gösteren grup Tip IIB dir ve bu lifler enerji kaynağı olarak glikolize diğer liflerden daha fazla bağımlıdır (62).

İskelet kasları motor sinirlerle inerve olurlar. Bu sinirler kas teli yüzeyinde dallanan uçlarla sonlanırlar ki bu kısma motor son plak adı verilir. Kas tellerinin kontraksiyonunu sağlayan uyarımlar kas tellerine bu motor son plaklardan geçerler. Uyarımların kas tellerinin içlerine yayılması ise şöyle olur: Kas teli membranlarından (sarkolemden) kas telinin içine yer yer enine tubuluslar girer. Sarkolemde meydana gelen uyarımlar bu kanalcıklarla miyofibrillerin yakınına kadar giderler. İskelet kası telleri sarkoplazma retikulumundan zengindir. Bu organel kas telinin içine giren kanalcıkların yakınında kesecikler yapar. Bu kesecikler bol miktarda kalsiyum iyonları içerirler. Enine kanalcıklarla gelen uyarımlar kesecikleri oluşturan membranların duvarlarındaki kalsiyum kanallarını açar bunun sonucu olarak kalsiyum iyonları pasif transport ile keseciklerden dışarı çıkıp miyozin ve aktin filamanlarının aralarına kayarlar ve böylece kontraksiyon gerçekleşir. Kontraksiyonun bittiği daha doğrusu uyarımın kesildiği anda kalsiyum iyonları tekrar keseciklere çekilir (aktif transport) ve kas gevşer. İskelet kası telleri mitokondriyadan çok zengindir. Bu organeller hem sarkolemin altındaki hem de miyofibrillerin aralarındaki sarkoplazmada bulunurlar. Kontraksiyonlarda kullanılan ATP bu organellerde, kreatin fosfat ise sarkoplazmada yapılır. Kas teli sarkoplazması ayrıca enerji maddesi olan glikojen tanecikleri ve yağ damlacıkları –lipidler- ile oksijeni bağlayıcı bir pigment olan miyoglobinin de içerir. Glikojen ince tanecikler halinde ve sarkoplazma keseciklerine yakın olarak bulunur. Motor son plak bölgesinde sarkoplazma oldukça boldur. Buralarda yine bol miktarda mitokondriyon, çekirdek, ribozom ve glikojen de bulunur (62).

Sarkoplazma retikulumu sistemi her bir miyofibrili çevreleyen düz endoplazmik retikulum ağının sisternalarından oluşur (36).

İskelet kası tellerini örten sarkolem kas teli boyunca bir çok noktadan telin içine doğru invagine olarak enine tubuluslar oluşturur. Bu tubuluslar dallanarak bir düzlem üzerinde olmak üzere miyofibrillerin etrafına az ya da çok dolanırlar. Enine tubuluslar kas teli yüzeyinde şekillenen uyarımları kas tellerinin derinlerine kadar iletirler. Sarkoplazma retikulumunun bir bölümü miyofibrillerin aralarında boyuna seyreden tüpçükler halindedir. Bu tüpçükler özellikle H bandı hizasında yan kollarla birbirlerine bağlanarak miyofibrilleri çepeçevre sararlar. Sarkoplazma retikulumunun ikinci bölümü enine tubuluslarla paralel seyreden oldukça geniş sisternler halindedir. Bunlar terminal sisternler diye isimlendirilir. Boyuna seyreden tüpçükler bu sisternlerde sonlanır. Enine tubuluslar iki yanlarındaki terminal sisternlerle birlikte birer sistem oluştururlar ki bu sisternlere triyad adı verilmiştir. Bazı kaslarda, özellikle yavaş çalışanlarda, enine tubulusun sadece bir yanında terminal sistern bulunabilir ki böyle sisternler diyad diye adlandırılırlar. Bir kasta bulunan triyad miktarı ile kasın kontraksiyon gücü arasında doğru orantı olduğu bilinmektedir. Gerçekten de hızlı kontraksiyon yapan kasların çoğunluğunda her sarkomerde 2 adet triyad bulunur. Terminal sisternler kalsiyum depolarıdır. İstirahat halinde kas telinde bulunan kalsiyumun büyük miktarı bu sisternlerde tutulur. Elektron mikroskopik preparatlarda sisternlerin orta yoğunlukta bir madde taşıdıkları görülür. Bu madde protein tabiatındadır ve kalsiyumu istirahat süresince sistern içinde tutmaya yarar. Genellikle enine tubuluslarla terminal sisternler arasında direkt bir bağlantı yoktur orada dar da olsa bir aralık bulunur. Bu durumda enine tubuluslarla triyadlara –ya da diyadlara- gelen uyarımların terminal sistern membranlarına nasıl geçtikleri henüz bilinmemektedir. Bazı hızlı çalışan kaslarda enine tubuluslarla terminal sisternler arasında ince köprüler bulunur. Bu tür kaslarda uyarımların bu köprüler üzerinden terminal sisternlere geçtiği sanılmaktadır. Diğer bir kısım kaslarda da enine tubuluslarla terminal sisternlerin uyarımları geçiren bir tür zona okludens (tight junction) oluşturdukları bildirilmektedir. Bilindiği gibi başta sinir ve kas hücreleri olmak üzere bütün hücrelerde uyarımlar membranlarla iletilir. Aksonlarla -bunların membranları

ile- sinir sonlarına gelen uyarıların kas teline geçmeleri şu şekilde olur: İster motor son plak türünde isterse başka türlerde olsun sinir sonları bol miktarda ufak veziküller içerirler ki bunlar sinaptik vezikül diye isimlendirilir. Bu veziküller asetilkolin taşır. Aksonlarla sinir sonlarına uyarım geldiğinde sinir sonunu örten membranın (presinaptik membran) geçirgenliği artar. Bunun sonucunda dışarıdan sinir sonuna bol kalsiyum iyonu girer. Uyarım etkisi ile sinir sonuna kalsiyum akımı olur. Bu iyonların etkisi ile sinir sonlarındaki sinaptik veziküllerde bulunan asetilkolin sinir teli ile kas telini ayıran aralığa dökülür. Kas teli membranının (postsinaptik membran) uyarılmasını sağlayan işte bu asetilkolin maddesidir yoksa aksonlarla sinir sonlarına gelen uyarımlar direkt olarak kas teline geçmezler. Pre ve postsinaptik membranları ayıran aralığa 'sinaps aralığı' denir. Bu aralık supnöral aparat bulunan sonlanmalarda invaginasyonlardan ötürü yer yer genişmeler gösterir diğer tür sonlanmalarda ise 20nm'lik bir aralık halindedir. Pre ve postsinaptik membranlar arasında belirgin bir bazal lamina bulunur. Kontraksiyon süresince sinir sonlarından sinaptik aralıklara ekzositoz ile asetilkolin verilir. Sinir sonları sinaptik veziküller yanında bol miktarda mitokondriya da içerir. Kontraksiyonun sona ermesi sinaptik aralığa geçen asetilkolinin aralığı dolduran bazal laminaya tutunan asetilkolinesteraz tarafından hidrolize edilmesi ile olur. Asetilkolinin postsinaptik membranı uyarması ise şöyle olur: Bu madde membran geçirgenliğini artırıcı özelliğe sahiptir sinaps aralığına dökülünce postsinaptik membrandaki sodyum kanallarının açılmalarına neden olur ve membrandan kas teline sinaps aralığında bulunan sodyum iyonları geçer. Bu iyonlar postsinaptik membranı depolarize eder ve böylece şekillenen uyarımlar dalgalar halinde enine tubuluslara giderler. Enine tubuluslar ayrıca kas teli yüzeyine gelen besin maddelerinin kas tellerinin derinliklerine kadar ulaşmalarına da aracılık eder. Kontraksiyon A bandlarında ve bu bandların hem miyozin hem de aktin filamanlarını içeren uç kısımlarında başlar. Miyozin moleküllerinin aktin filamanları ile köprüleşen baş kısımlarının bir bölümü adenozintrifosfataz özelliği gösterir. İstirahat halinde bu bölüm ATP'yi kendine bağlar. Ancak enzim inaktif olduğundan ATP'yi parçalayamaz. Adenozintrifosfataz'ı aktive eden madde aktin maddesidir. Miyozin moleküllerinin baş kısımları G-Aktin

moleküllerine bağlandıkları anda adenozintrifosfataz aktifleşir ve ATP'yi parçalayarak kontraksiyon için gerekli olan enerjiyi açığa çıkarır. Ölen hücrelerde diğer fonksiyonlar yanında ATP yapımı da durur. ATP yokluğunda aktin-miyozin kompleksi stabil hale gelir (yani miyozin aktinden ayrılmaz). Bu da ölümden sonra ortaya çıkan ölüm sertliğine (rigor mortis) neden olur (62).

## 1.2. Kalp Kası

### 1.2.1. Gelişimi

Kalp kası gelişen kalbin çevre splanknik mezoderminden gelişir. Kalp miyoblastları ilkel miyokarttan farklıdır. Kalp kası 4. haftada tanımlanabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalar dokuya spesifik antijenin uzaysal dağılımını gelişmenin 4-8. haftalarında embriyonel kalpte göstermiştir. Kalp kası lifleri hücrelerin birleşmesiyle gelişen çizgili iskelet kasından farklı olarak tek tek hücrelerin farklılaşma ve büyümeleriyle meydana gelirler. Kalp kası liflerinin büyümesi yeni miyoflamanların oluşmasından kaynaklanır. Gelişen iskelet kasındaki gibi miyoblastlar, birbirlerine yapışır ancak orada bulunan hücre zarları integrasyonu bozulmaz bu yapıya yerleri interkalat diskleri meydana getirirler. Geç embriyonel dönemde tipik kalp kası tellerinden nispeten daha geniş çapta ve az miyofibrilli özel kas hücre demetleri gelişir. Bu atipik kalp kası hücreleri Purkinje lifleri olarak adlandırılırlar ve kalbin iletim sistemini yaparlar (20, 46, 71).

### 1.2.2. Anatomisi

Kalp kastan yapılmış içi boş koni şeklinde bir organdır. Perikardium denilen bir zar içinde olan kalp göğüs boşluğunda mediastinum medius'da iki akciğerin ön alt kısımları arasında ve diafragmanın üzerinde bulunur.

**Kalbin Dış Yüzü**: Kalp atrium dextrum, atrium sinistrum, ventrikulus dexter ve ventrikulus sinister olmak üzere 4 boşluktan oluşur. Bu boşlukları birbirinden ayıran bölmelerin dış duvara tutunduğu yerlerde oluklar bulunur. Bu oluklardan atrium ve ventrikulusları birbirinden ayırana sulcus coronarius denir. Bunun içinde kalbi besleyen damarların ana bölümleri ile sinus coronarius bulunur. Ventrikülleri ayıran oluklara ise sulcus interventricularis posterior ve

anterior denir. Koni şeklinde olan kalbin taban kısmına basis cordis denir. Kalbin ön sol tarafa yönelmiş olan tepe kısmına apex cordis denir (6).

**Kalbin İç Yüzü** : Kalbi septum interatriale, septum interventrikulare ve septum atrioventrikulare dört boşluğa ayırır. Bu boşluklara atrium dextrum, atrium sinistrum, ventrikulus dexter ve ventrikulus sinister denilir. Atriumlarda bulunan kas lifi kabartılarına mm. pectinati, ventriküllerdekine ise trabekula cornea denir.

**Kalbin İskeleti** : Kalp deliklerinin etrafındaki 4 adet anulus fibrosus ile bunlar arasında bulunan trigonum fibrosum dextrum ve sinistrum kalbin iskeletini oluşturur (6).

**Kalp Duvarının Yapısı** : Kalp içten dışa doğru endocardium, myocardium ve epicardium olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Ayrıca pericardium denilen torba şeklindeki bir zarla da dıştan sarılmıştır (6).

1)***Endocardium*** : Kalp boşluklarının iç yüzlerini, kalp kapakçıkları m. Papillaris, chordo tendinia, m. pectinal ve trabekula corneaları örten ince bir zardır. Histolojik olarak iki tabakalı olan bu zarın iç tabakasını tek katlı endotel hücreleri oluşturur. Kalp kasına yapışık olan dış tabakasını ise kollajen lifler, elastik lifler ve bir miktar düz kas lifleri oluşturur (6).

2)***Myocardium*** : Yapı itibari ile kısmen çizgili kısmen de çizgisiz kasa benzer. Kalp kası birbiri içine girmiş oldukça karışık bir dizilim gösteren kas lifi bantlarından oluşur. Atrium ve ventrikulusları saran kaslar birbirinin devamı olmayıp aralarında kalp iskeleti bulunur. Bu nedenle atrium ve ventrikuluslar ayrı ayrı çalışabilirler. Atriumları saran kas tabakası ventrikül duvarından daha ince olup seyir yönleri farklı olan iki tabakadan oluşur. Ventriküllerin kas tabakası atriumlarınkinden daha kalın ve daha karışık bir dizilim gösterir. Kanı gövdeye pompalayan sol ventrikül duvarı sağ ventrikülün yaklaşık 3 katı kalınlığındadır. Burada myocardium 3 tabakalıdır ve her bir tabakadaki liflerin seyri farklıdır (6).

3)***Pericardium*** : Kalp ve büyük damarların kök kısımlarını saran koni şeklinde iki tabakalı seröfibröz bir torbadır. Dışta fibröz ve içte seröz olmak üzere iki tabakadan oluşur (6).

### 1.2.3. Histolojisi

Kalp kasını oluşturan kas telleri bazı yönleri ile iskelet kası tellerine,

diğer bazı yönleri ile de düz kas tellerine benzerler. Miyofibrillerinin enine çizgili olmasından –bandlaşma göstermesinden- ötürü kalp kası telleri iskelet kası tellerine benzerler. Kas tellerinin tek çekirdek içermeleri ve bu çekirdeklerin tellerin merkezlerine yerleşmeleri bakımlarından da kalp kası düz kaslara benzer. Kalp kasının diğer kas tellerinde bulunmayan özellikleri de vardır. Bu özelliklerden biri kas tellerinin yan kollarla (kollateraller) birbirlerine bağlanmaları diğeri ise özel bir biçimde peşpeşe bağlanmalarıdır. Böylece kalp kası 3 boyutlu bir ağ sistemi meydana getirir. Kollateraller ile birbirine bağlanan bir miktar kas teli bir demet oluşturur. Kalp kasını meydana getirmek üzere bu demetler değişik yönlerde seyrederek. Bu durumdan ötürü preperatlarda enine, boyuna ve vev seyreden demetlerle karşılaşılır. Demetlerdeki kas tellerinin aralarında iskelet kaslarında olduğundan daha bol miktarda kan damarı bulunur. Kalp kası telleri sarkoplasma retikulumu yönünden pek zengin değildir buna karşılık iskelet kaslarından çok daha fazla mitokondriyon içerirler. Bunların bir bölümü çekirdeğin iki ucuna yakın olarak diğer bölümü ise miyofibrillerin aralarına yerleşmişlerdir (62). Bunlar sitoplazmanın %40'ından fazlasını oluşturur çünkü kalp kası devamlı oksidatif metabolizmaya ihtiyaç duyar (36).

Kalp kası tellerinin birbirlerine bağlandıkları yerler ışık mikroskopunda Z bandlarından daha kalın diskler halinde görünürler. Bu diskler interkalat diskler diye isimlendirilir. Uç uca gelen kas telleri pek ender olarak düz bir interkalat disk ile birbirine bağlanır. Bağlantı yerlerinden her biri çoğunlukla merdiven basamakları görünümünde olan birkaç disk içerir. Bu bağlantı yerleri aynı zamanda uyarıların da hücreden hücreye geçmelerini sağlar. Bağlantı yerlerine en belirgin olarak m. Papillaris'lerde rastlanır (62).

Basamaksı bağlantılarda iki bölge ayırt edilebilir; enine bölüm, lifleri dik açı ile çaprazlayanlar, lateral bölüm, miyofilamanlara paralel uzanan kısımlardır. Disklerde başlıca 3 bağlantı kompleksi vardır. Fasiya adherens: Diskin transvers bölümlerinde özelleşmiş membran çıkıntılarıdır terminal sarkomerlerde aktin filamanları için kanca işlevi görürler. Aslında yarı Z bandları olarak tanınırlar. Makula adherensler (desmosomlar): Sabit kasılma durumunda birbirlerinden tamamen uzaklaşmamaları için kalp kası hücrelerini bağlarlar. Diskin lateral bölümünde gap junctionlar (neksus) komşu hücreler arasında iyonik süreklilik

sağlar. İyon bağlanmasının önemi belli hücre zincirindeki kasılma sinyalinin hücreden hücreye bir dalga halinde yayılmasını sağlayan sinsişyum olarak davranmasıdır (36).

İnterkalat diskler komşu hücrelere ait Z disklerinin hizalarında bulunurlar. Kalp kası tellerinde bulunanlardan biraz daha kalındır fakat onlarla aynı yapıya sahiptirler. Miyofibrillerin aralarında sarkoplasma oldukça boldur. Buralarda bol miktarda mitokondriyada bulunur. Sarkoplasma bolluğundan ötürü cohnheim durumu belirgindir. Kalp kası tellerinde sarkoplasma retikulumun pek bol olmamasına rağmen enine tubuluslar iyi gelişmiştir. Bunlar Z membranları hizasında yerleşmişlerdir. İskelet kaslarında olduğu gibi kalp kasında da enine tubuluslar, hem uyarımları hem de besin maddelerini kas tellerinin derinlerine iletirler. İskelet kasından farklı olarak kalp kasında enine tubuluslar bazal lamina benzeri bir madde içerirler (62). Sarkoplasma retikulumu bol değildir ve tipik terminal sisternler yapmaz. Bundan ötürü de kalp kasında tipik triyadlar bulunmaz. Onun yerini basit diyadlar almıştır. Bu diyadlar Z bandlar hizasındadır. Terminal sisternler iyi gelişmemiş olduklarından sarkolem, invaginasyonlar yaparak kalsiyum depo eden kesecikler şekillendirir (25, 62).

Ritmik ve otomatik olarak çalışan kalp kası özel bir biçimde innerve olur. Bunun uyarım üreten ve ileten özel bir sistemi vardır. Bu sistem de kalp kası tellerinden yapılmıştır fakat bu teller miyofibrillerden fakir sarkoplazmadan zengin olan tellerdir. Miyofibriller tellerin periferinde bulunurlar. Bu tellerden bir kısmı kalbin uyarım üreten merkezlerini (SA ve AV düğümler) oluştururlar. Bu merkezlerde bulunan kas telleri kalp kası tellerinden daha ufaktır. Merkezlerden çıkan ve gittikçe irileşen kas telleri His demetlerini meydana getirir. Bu demetlerdeki kas telleri kalp kası tellerine yaklaştıkça daha da irileşir ki bunlara Purkinje telleri adı verilir. Daha çok endokardın altında rastlanan purkinje telleri kalp kası tellerinden çok daha kalındır. Merkezlerde üretilen uyarımlar bu teller üzerinden kalp kası tellerine geçer. Kalp kasının kontraksiyonları her ne kadar kendine ait merkezler tarafından başlatılırsa da bu merkezler otonom sinir sisteminin kontrolü altında çalışırlar. (Kalbe gelen parasempatik teller kalp atımlarını yavaşlatıcı, sempatik teller ise hızlandırıcı etki yaparlar) Kalp kası telleri büyük çoğunlukla tek çekirdek iseler de iki

çekirdekli olan teller de vardır. Kalp kası tellerinde çekirdek telin iki ucuna – interkalat disklere- eşit uzaklıkta olacak şekilde ve orta bölgede lokalize olmuştur (62).

### 1.3. Karaciğer

#### 1.3.1. Gelişimi

Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalı sistemi erken 4. haftada ön bağırsağın kaudal kısmından ventral dışa doğru bir çıkıntı olarak gelişir. Karaciğer tomurcuğu yada karaciğer divertikulumu gelişen kalp ile orta bağırsak arasındaki splanknik mezoderm kitlesine septum transversuma doğru uzanır. Septum transversum diyaframın bir kısmını ve bu yörede ventral mezenteri yapar. Karaciğer divertikulumu ventral mezenter yaprakları arasında büyüyen iki kısma ayrılır. Divertikulumun kranial daha büyük parçası karaciğer taslağıdır. Çoğalan endoderm hücreleri karaciğer hücre kordonları ağını ve safra sistemi intrahepatik kısmının epitel örtüsünü meydana getirir. Karaciğer kordonları karaciğer sinuzoidlerin taslağı olan epitelle dōşeli boşluklar etrafında anastomoz yaparlar. Karaciğer fibröz ve hemopoietik dokusu ve kupffer hücreleri septum transversumdaki mezenşimden köken alırlar. Karaciğer hızla büyür ve 5. haftadan 10. haftaya kadar karın boşluğunun büyük bir kısmını doldurur. Oksijenden zengin kan miktarının göbek veninden karaciğere akması karaciğerin geliştiğini ve işlevsel bölünmesini gösterir. Başlangıçta sağ ve sol loblar aynı büyüklükte dirler ancak sağ lob kısa zamanda daha büyük olur. Hemopoiesis karaciğere parlak kırmızı bir renk vererek 6. haftada başlar ve 9. haftada karaciğer fōtus toplam ağırlığının yaklaşık %10'unu meydana getirir. Organın ağırlığındaki bu fazlalık biraz sinusoid sayısının fazlalığına atfedilirse de esas önemli etken karaciğerin hemopoietik işlevidir. Hemopoietik işlem gebeliğin son iki ayna kadar giderek azalır ve geride ancak birkaç hemopoietik hücre adası kalır. Doğumda karaciğer ağırlığı toplam vücut ağırlığının %5'i kadardır. Karaciğer hücreleri tarafından safra oluşması 12. haftada başlar (20, 46, 71).

Karaciğer divertikulumunun küçük kaudal parçası safra kesesini ve bunun sapı ise sistik kanalı oluşturur. Başlangıçta ekstrahepatik safra sistemi epitel hücreleri ile tikalıdır ancak daha sonra bu hücrelerin dejenerasyonu sonucu

vakuol oluşması nedeniyle yeniden kanalize olur. Karaciğer ve sistik kanalları duodenuma bağlayan sapı müşterek safra kanalı olur. Başlangıçta bu kanal duodenum halkasının ventral tarafına yapışır ancak duodenum büyüyüp rotasyon yaparken safra kanalı girişi duodenumun dorsal yüzüne taşınır. 13. haftadan sonra safra kanalı yoluyla duodenuma giren safra bağırsak içeriklerine koyu yeşil bir renk verir (20, 46, 71).

### 1.3.2. Anatomisi

Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer karın boşluğunun üst tarafında regiohypochondriaca dextra'nın tümünü, regio epigastrica'nın büyük kısmını doldurur. Kırmızımtırak kahverenginde olan karaciğer sağlam ve elastiki olmasına rağmen gevrek ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir (6).

**Karaciğerin Yüzleri:** Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü vardır (6).

***Facies Diaphragmatica:*** Büyük olan bu yüz diafragma ile komşudur ve baktığı yönler göre bölümlere ayrılır: Pars superior, Pars anterior , Pars posterior ve Pars dextra (6).

***Facies Visceralis:*** Karaciğerin karın organları ile komşu olan konkav alt yüzüne facies visceralis denilir. Bu yüz arkaya, aşağıya ve biraz da sol tarafa bakar. Bu yüzün ortalarında porta hepatis denilen büyük bir geçit bulunur. Porta hepatis'ten v.portae hepatis ve a.hepatikalar girer, safra kanalları ile lenf damarları çıkar. Porta hepatisin her iki tarafında iki oluk bulunur. Sağ taraftakine sulcus sagittalis dexter, sol taraftakine ise fissura sagittalis sinister denilir (6).

***Karaciğerin Lobları:*** Karaciğer biri büyük (lobus hepatis dexter), diğeri küçük (lobus hepatis sinister) 2 lobtan oluşur. Ön ve üst yüzde bu iki lobu birbirinden lig.falciforme hepatis ayırır. Visseral yüzde lobları birbirinden ayıran yapılar daha belirgindir. Visseral yüzde bulunan H harfi şeklindeki oluklar karaciğerin visseral yüzünü dört loba ayırır. Sulcus sagittalis dexter'in sağ tarafında kalan bölüme lobus hepatis dexter, fissura sagittalis sinister'in solunda kalan bölüme ise lobus hepatis sinister denilir. Bu iki oluk arasında ve porta hepatisin önünde kalan kısma lobus quadrotus, arkasında kalan kısma ise lobus caudatus adı verilir (6).

***Karaciğerin Bağları:*** Karaciğer diafragmanın alt yüzüne ve karın ön

duvarına 6 bağ aracılığı ile tutunur. Bunlardan beşi (lig. falciforme hepatis, Lig. coronarium, lig. hepatorenale, lig. triangulare dextrum ve lig. triangulare sinistrum) peritoneumun oluşturduğu bağlardır. Birisi de (lig. teres hepatis) embriyolojik v. umblikalisin kapanması ile oluşan bir bağıdır. Karaciğer ayrıca peritoneal bir yapı olan omentum minus (lig. hepatogastricum ve Lig. hepatoduodenale) aracılığı ile mide ve duodenuma bağlanır (6).

### 1.3.3. Histolojisi

Karaciğer sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılması için depolandığı bir organdır. Karaciğer, deri hariç, vücudun en büyük organı ve en büyük bezidir. Diyaframın altında abdominal boşlukta yerleşmiştir. Organa kanın %70-80'i portal venden gelir geri kalan az bir bölümü hepatik arterle sağlanır. İnce barsaklardan emilen maddelerin çoğu portal ven yoluyla karaciğere ulaşır sadece kompleks lipidler (chylomikronlar) lenf damarlarıyla taşınır. Karaciğerin dolaşım sistemindeki yeri metabolitlerin biriktirilip taşınması ve toksik maddelerin nötralize ve elimine edilmesi için çok uygundur. Bu eliminasyon karaciğerin eksokrin sekresyonu olan safrada yapılır (36).

#### 1)Yapı

##### Stroma

Karaciğer hilumda kalınlaşan ince bir bağ dokusu kapsülü (Glisson kapsülü) ile örtülüdür (36, 72). Hilumda organa portal ven ve hepatik arter girer sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar. Bu damarlar ve kanallar klasik karaciğer lobülleri arasındaki portal alanlarda bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu alandan başlayarak ince bir retiküler lif ağı hepatositlere ve karaciğer lobüllerinin sinuzoidal endotelial hücrelerine destek sağlar (36).

Karaciğer lobülü Karaciğerin asıl yapısını karaciğer hücreleri ya da hepatositler oluşturur. Bu epitelyal hücreler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde gruplaşmışlardır. Işık mikroskopunda klasik karaciğer lobulusu olarak isimlendirilen yapısal birimler görülebilir. Karaciğer lobülü 0,7×2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitesidir. Merkezinde santral ven bulunur. Hepatositler kordonlar halinde ve santral venden periferine doğru dağılır ve sinüzoidleri yapar (61). Bazı hayvanlarda (örn. Domuz) lobüller birbirlerinden

ince bir bağ dokusu tabakası ile ayrılır. İnsanlarda lobüller birbirleriyle yakın temasta oldukları için kesin sınırları ayırt etmek oldukça güçtür. Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusu ile sınırlanmıştır. Portal alanlar adı verilen bu bölgeler lobüllerin köşelerinde bulunur ve portal triyadlarla çevrilmiştir. İnsan karaciğeri her lobülde 3-6 portal triyad içerir. Her birinde bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriyol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanal sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Venül genellikle bu yapıların en büyüğüdür superior ve inferior mezenterik ve splenik venlerden gelen kanı içerir. Kübik epitelle örtülü olan kanal parenkimal hücrelerden (hepatositler) gelen safrayı taşır ve hepatik kanal içine boşaltır. Lenf bir ya da daha fazla lenfatikle taşınır ve kan dolaşımına girer. Bu yapıların hepsi bir bağ dokusu kılıfı içindedir (36).

Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışınal olarak dizilmişlerdir. Hücreler bir duvarın tuğlalarına benzer biçimde 1 ya da 2 hücre kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Bu hücre plakları lobülün periferinden merkezine doğru yönelmişlerdir bir labirent ve süngersi bir yapı oluşturacak şekilde anastomozlaşırlar. Bu plaklar arasındaki boşluk kapiller içerir ve buna karaciğer sinusoidleri denir. Sinusoidler sadece kesintili pencereleri endotelial hücre tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır (36).

Endotelial hücreler hepatositlerden Disse aralığı adı verilen subendotelial bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta retiküler lifler ve hepatositlerin mikrovillusları bulunur (25, 36). Kan sıvısı endotelial duvardan kolayca geçer ve hepatosit yüzeyi ile temas eder. Böylece makromoleküllerin sinuzoidal lumenle karaciğer hücreleri arasındaki değiş tokuşuna izin verir. Sinuzoid ince bir retiküler lif ağıyla desteklenmiştir. Endotelial hücrelere ek olarak sinuzoidler mononükleer fagosit serilerinin fagositotik hücrelerini de içerirler. Kupffer hücreleri adı verilen bu hücreler endotelial hücrelerin lümene bakan yüzünde bulunur (36). Kupffer hücreleri tipik makrofajlardır ve monositlerden köken alırlar (61). Asıl fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır. Yağ depolayan hücreler (Ito hücreleri) Disse aralığında bulunan yıldız hücrelerdir. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitaminini lipid damlaları

içinde retinil esterler halinde biriktirme kapasitesine sahiptir ancak bu hücrelerin A vitamini metabolizmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir (36).

Sinüzoidler lobülün periferinde ortaya çıkar. Küçük inlet venüller portal venlerin terminal dalları ve hepatik arteriyollerle beslenir ve merkez yönüne doğru seyrederek sentral vene açılırlar (36).

#### Kan Dolaşımı

Karaciğer kanı 2 kaynaktan alır; biri abdominal visceradan gelen oksijenden fakir besinden zengin kanı taşıyan portal ven, diğeri oksijeni bol kanı taşıyan hepatik arter (36). Kan klasik hepatik lobülün periferinden merkezine doğru akar. Sonuç olarak oksijen ve metabolitler ve ince barsaktan emilen diğerk bütün toksik ve nontoksik maddeler önce lobülün periferik hücrelerine sonra merkez hücrelerine ulaşır. Bu da perilobüler hücrelerin sentrolobüler hücrelerden farklı davranmasının nedenini açıklayabilir. Karaciğer lobülünün ve lobülün kan dolaşımının tanımlanması sentrolobüler venin lobülün eksenini oluşturduğu konusundaki klasik görüşe uygundur (36).

Başka bir ünit de portal lobüldür. Bunun merkezinde portal triyad, periferinde komşu hepatik lobüller bulunur. Bu lobüllerin tümü safrayı sentral portal triyadın safra kanalı içine boşaltır. Klasik karaciğer lobülünün poligonal olmasına karşılık portal lobül üç köşelidir. Her köşesinde bir sentral vene sahiptir ve birbirine birleşmiş üç karaciğer lobül parçası içerir (36).

Karaciğerin fonksiyonel lobüllerinden biri de karaciğer parenkimasının bir üniti olarak kabul edilen hepatik asinustur. Bu ünit dağıtıcı venlerin terminal dallarıyla beslenir. Kesitlerde baklava biçimindedir. Portal venin terminal dallarına ek olarak bu parenkima parçasının merkezinde bir arteriyal dal ve bir safra kanalı vardır. Hepatik asinusta 2 farklı klasik hepatik lobülün bitişik alanları bulunur. Hepatik asinusta dağıtıcı venlere olan yakınlığına göre hücreler zonlara ayrılır. 1. zondaki hücreler damarlara en yakın ve bu nedenle de gelen kandan ilk değişen ya da etkilenen hücrelerdir. Mitokondri miktarı fazladır ve büyüktür 2. zondaki hücreler kana ikinci derecede cevap veren hücrelerdir. 3. zondaki hücreler ise önceden 1. ve 2. zondaki hücreler tarafından değiştirilmiş olan portal ven kanıyla karşılaşacaktır. İskemik nekrozun ve yağlanmanın ilk görüldüğü bölgedir. Beslenme sonrası ilk olarak 1. zondaki hücreler gelen

Karaciğerin fonksiyonel lobüllerinden biri de karaciğer parenkimasının bir üniti olarak kabul edilen hepatik asinusdur. Bu ünit dağıtıcı venlerin terminal dallarıyla beslenir. Kesitlerde baklava biçimindedir. Portal venin terminal dallarına ek olarak bu parenkima parçasının merkezinde bir arteriyal dal ve bir safra kanalı vardır. Hepatik asinusta 2 farklı klasik hepatik lobülün bitişik alanları bulunur. Hepatik asinusta dağıtıcı venlere olan yakınlığına göre hücreler zonlara ayrılır. 1. zondaki hücreler damarlara en yakın ve bu nedenle de gelen kandan ilk değişen ya da etkilenen hücrelerdir. Mitokondri miktarı fazladır ve büyüktür 2. zondaki hücreler kana ikinci derecede cevap veren hücrelerdir. 3. zondaki hücreler ise önceden 1. ve 2. zondaki hücreler tarafından değiştirilmiş olan portal ven kanıyla karşılaşacaktır. İskemik nekrozun ve yağlanmanın ilk görüldüğü bölgedir. Beslenme sonrası ilk olarak 1. zondaki hücreler gelen glikozu alıp glikojen olarak depolayacaktır. 1. zondaki hücrelerden geçen bir miktar glikoz 2. zondaki hücreler tarafından toplanacaktır. Açlık durumunda 1. zondaki hücreler ilk olarak glikojenin parçalanması ve glikoz olarak açığa çıkmasıyla glikozdan fakir kanla karşılaşacaktır. Bu durumda 2. ve 3. zondaki hücreler 1. zon hücrelerinde glikojen tükeninceye kadar açlık durumuna cevap vermeyecektir (36, 61, 72).

### *Hepatosit*

Karaciğer hücreleri polihedral, 6 ya da daha fazla yüzeyli ve 20-30 µm çapındadır. Hemotoksilen ve eosinle boyanmış kesitlerde çok sayıda mitokondriyon ve biraz düzgün yüzeyli endoplazmik retikulumun bulunması nedeniyle hepatositin sitoplazması eozinofiliktir. Portal triyadlardan farklı uzaklıklarda bulunan hepatositler yapısal, histokimyasal ve biyokimyasal özelliklerinde de farklılıklar gösterirler. Karaciğer hücrelerinin her birinin yüzeyi Disse aralığı yoluyla sinuzoidlerin duvarıyla ve diğer hepatositlerin yüzeyiyle temas halindedir. 2 hepatositin bitişik olduğu yerde hücrelerin arasında tubuler bir aralık bulunur ve safra kanalikülü olarak isimlendirilir. Safra kanal sisteminin ilk kısımları olan kanalikuli, 1-2µm çapında tubuler boşluklardır. Bu alanlar sadece iki hepatositin plazma membranlarıyla sınırlıdır ve az sayıda mikrovilluslara sahiptir. Bu kanaliküllerin çevresindeki hücre membranları tight junctionlarla sıkıca birleşmişlerdir. Gap junctionlar hepatositler arasında çok sık

rastlanan intersellüler birleşme yerleridir ve bu hücrelerin fizyolojik aktivitelerinin koordinasyonunda önemlidir. Safra kanallıkları karaciğer lobülünün plakları boyunca anastomoz yapan kompleks bir ağ oluştururlar ve portal aralık bölgesinde sonlanırlar. Bu nedenle safra kanın ters yönünde yani klasik lobülün merkezinden periferine doğru ilerler. Periferde safra safra kanalcıklarına ya da Herring kanallarına girer. Bunlar soluk sitoplazmalı ve az sayıda organel içeren kübik hücrelerden oluşmuşlardır. Kanalcıklar kısa bir mesafe katettikten sonra lobülün hepatositlerini geçerek portal triyadlardaki safra kanallarında sonlanır. Safra kanalları kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür ve belirgin bir bağ dokusu kılıfına sahiptir. Bu kanallar giderek genişler ve kaynaşır. Böylece sağ ve sol hepatic kanalları oluştururlar ve sonunda karaciğeri terkederler (36).

Disse aralığına bakan hepatosit yüzeyi aralığa doğru uzanan çok sayıda mikrovillus oluşturur ancak bu hücreler ile sinuzoidal duvar hücreleri arasında her zaman bir boşluk vardır. Karaciğer hücresi 1-2 belirgin nükleolusu olan 1 ya da 2 yuvarlak nükleusa sahiptir. Nükleusların bazıları poliploiddir. Poliploid nükleuslar daha büyüktür. Hepatosit bol endoplazmik retikulum (hem granüllü hem de granülsüz) sahiptir. Hepatositte granüllü endoplazmik retikulum sitoplazma içine saçılmış kümeler oluşturur bunlar bazofilik cisimler olarak isimlendirilir. Bu yapılardaki poliribozomlarda birkaç tip protein (örn. Kan albumini, fibrinojen) sentezi yapılır. Sitoplazma içinde diffüz olarak yayılmış düz endoplazmik retikulumda önemli olaylar meydana gelir. Bu organel çeşitli maddelerin vücuttan atılmasından önce inaktivasyonu ya da detoksifikasyonu için gerekli olan oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon olaylarından sorumludur. Hepatositin düz yüzeyli endoplazmik retikulumu çevredeki değişimlere hemen reaksiyon veren labil bir sistemdir (36).

Karaciğer hücresi glikojen içerir. Bu polisakkarit elektron mikroskopunda granülsüz endoplazmik retikulum kümeleri içinde toplanmış kaba ve elektron-yoğun granüller halinde görülür. Karaciğerde bulunan glikojenin miktarı günlük ritme uyar aynı zamanda beslenme durumuna da bağlıdır. Karaciğer glikojeni glikoz için bir depodur ve kandaki glikoz düzeyi normalin altına düşerse mobilize olur. Böylece hepatositler vücut tarafından kullanılan enerjinin ana

kaynaklarından biri olan kan glikozunun seviyesini sabit tutar. Karaciğer hücresi yaklaşık 2000 mitokondriyon içerir. Başka yaygın bir sellüler yapı da sayıları büyük farklılıklar gösteren lipid damlacıklarıdır. Hepatosit lizozomları intrasellüler organellerin degradasyonu ve dönüşümü (turnover) için önemlidir. Lizozomların aynı zamanda birçok makromoleküler bağlantı reseptörler tarafından düzenlenen endositozlarında önemli bir rolü vardır. Bu makromoleküller başlangıçta endozomlara taşınır daha sonra lizozomlarla kaynaşır. Makromoleküllerin katabolizması bu sekonder lizozomlarda gerçekleşir. Hepatositlerde peroksizomlar ve golgi kompleksleri (her hücrede yaklaşık 50) çok sayıdadır. Her golgi kompleks yassılaştırmış sisternalar, küçük vesiküller ve safra kanalikülü yakınında yer alan büyük vakuollerden oluşmuştur. Bu organelin fonksiyonları lizozomların oluşması, plazma proteinlerinin (örn. albümin), glikoproteinlerin (örn. transferrin) ve lipoproteinlerin (örn. çok düşük yoğunlukta lipoproteinler-VLDL-) salgılanmasını kapsar (36).

#### 1.4. Hipertiroidizm

Tirotoksikozis serbest  $T_3$  ve  $T_4$  seviyelerinin yükselmesine neden olan hipermetabolik bir durumdur. Yaygın şekilde tiroid bezinin hiperfonksiyonuna neden olduğu için hipertiroidizm denir. Bu seviyedeki artış tiroidin hiperfonksiyonundan kaynaklandığı zaman (Graves hastalığında olduğu gibi) tirotoksikozise tam anlamıyla hipertiroidizm denilebilir. Tirotoksikozis çeşitli hastalıklarla da oluşabilir:

- Graves hastalığı ile birlikte tiroidin diffuz hiperplazisi
- Dışarıdan tiroid hormonlarının verilmesi
- Hiperfonksiyonel multinodüler guatr
- Hiperfonksiyonel tiroid adenomu
- Tiroiditis

#### *Klinik Seyri*

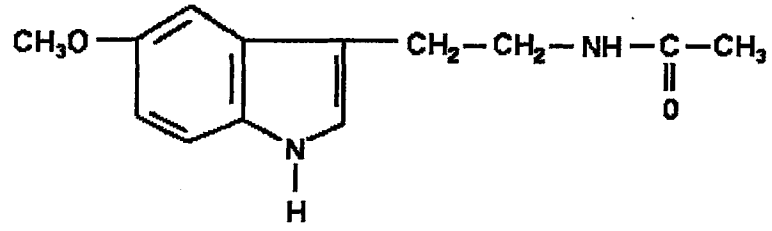
Hipertiroidizmin klinik görünümü, aşırı tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durum değişikliklerini içerir. Tiroid hormonunun aşırı seviyeleri bazal metabolik hızda artışla sonuçlanır. Kardiyak belirtiler hipertiroidizmin en erken ortaya çıkan belirtisidir. Hipertiroidizmli hastalarda hem kardiyak

kontraktilitede hem de periferel oksijen ihtiyacında artış olmasından dolayı kardiyak verimde artış olur. Taşikardi, çarpıntı ve kardiomegali yaygındır. Aritmiler özellikle atrial fibrilasyon yaşlı hastalarda daha yaygındır. Lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon odakları, intertisyumda orta dereceli fibrozis, miyofibrillerde yağlanma ve mitokondri miktar ve boyutunda artış gibi miyokardial değişiklikler tespit edilmiştir. Vücuttaki diğer bulgular; iskelet kasında atrofi ve yağ infiltrasyonu, arasıra fokal intertisyal lenfositik infiltrasyonlar, karaciğerde bazı zamanlar orta dereceli periportal fibrozis ve orta dereceli lenfosit infiltrasyonu ile beraber minimal yağ değişiklikleri, osteoporozis ve lenfadenopatili yaygın lenfoid hiperplazi. Nöromusculer sistemde tremorlara neden olan sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, duyuşal değişimler, anksiyete, konsantrasyonda yetersizlik ve uykusuzluk gözlenir. Proksimal kas zayıflığı azalmış kas kitlesi ile yaygındır. Gastrointestinal sistemde sempatik aktivitenin artmasından kaynaklanan barsak motilitesi artışı olur. İştahta artış olmasına rağmen artmış enerji sarfiyatı ve artmış barsak motilitesi nedeniyle kilo kaybı oluşur. Hipertiroidizmin teşhisi hem klinikal hem de labaratuvar bulgularıyla yapılır. Serbest T<sub>4</sub> ölçümüyle beraber serum TSH konsantrasyonunun tespit edilmesi gerekir. Serbest T<sub>4</sub> genellikle artmıştır. TSH seviyeleri primer hipertiroidizmde azalmıştır. Hipertiroidizmin seyrek bir şekilde T<sub>3</sub>-hipertiroidizmi veya T<sub>3</sub>-tirotoksikozisi'dir ki bunda da serum TSH düşük, dolaşımdaki serbest T<sub>3</sub> yüksek fakat serbest T<sub>4</sub> normaldir. Tiroidal T<sub>3</sub> sekresyonunda artış ve T<sub>4</sub> den T<sub>3</sub> e dönüşün artışı Graves hastalığında veya diğer primer hipertiroidizm formunda görülebilir (41).

## **1.5. Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamine)**

### **1.5.1. Biyosentezi**

Pineal bezden salgılanan başlıca hormon olan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) bir indol türevidir. İndolamin sentezi pineositlerde olmaktadır (42).

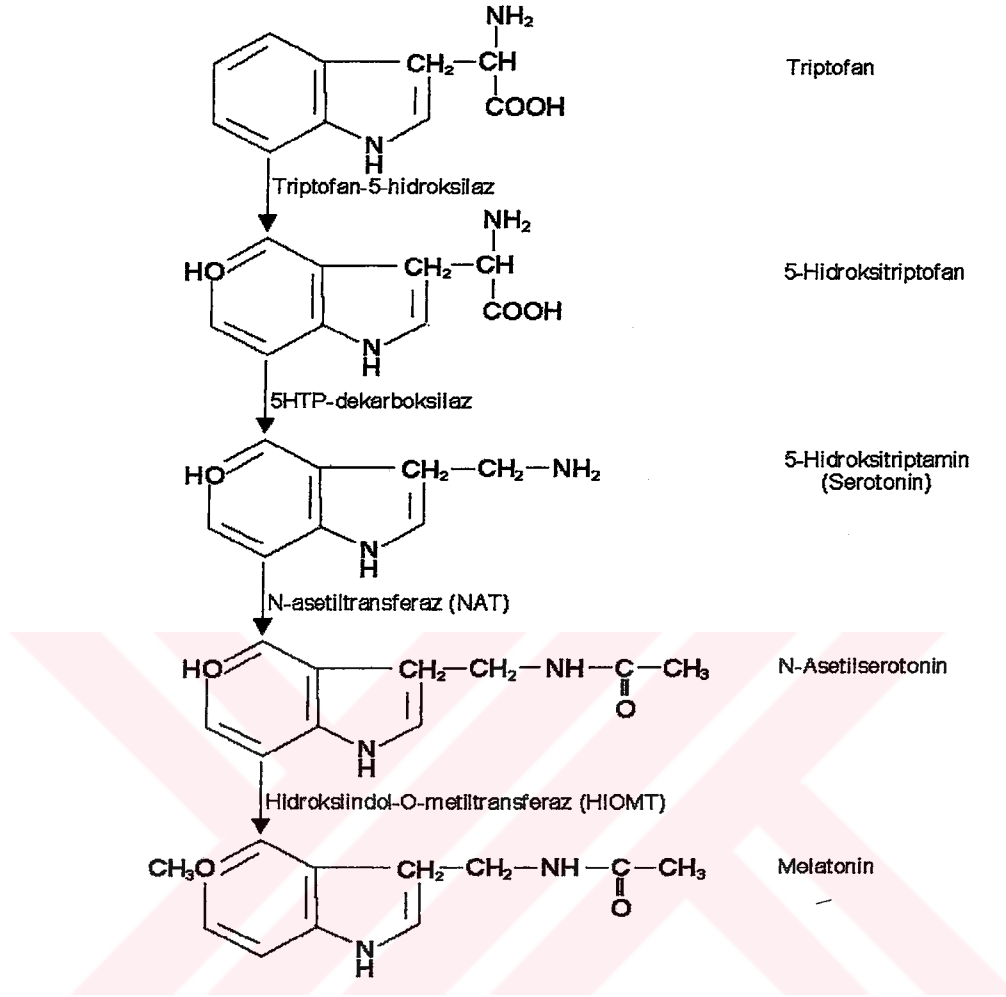


**Şekil 1: Melatonin'in Kimyasal Yapısı**

Melatonin sentezi için triptofan aminoasidinin dolaşımından hücre içine alınması gerekir. Triptofan triptofan 5 hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana (5 HTP), 5HTP ise L- aromatik aminoasid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) aracılığı ile serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT)' e dönüştürülür. Serotonin serotonin N-asetiltransferaz (NAT) ile N asetilserotonin'e ve son olarak N asetilserotonin hirosüindol-o-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonin'e dönüştürülür (4, 10, 17, 21, 42, 50, 51).

Pineal melatonin yapımından sorumlu başlıca organdır. Bunun dışında retinada, Harderian bezinde (4, 17, 21, 31, 67), bağırsakta (21, 31, 67), eritrositlerde, lökositlerde de melatonin'e rastlanmıştır. Bu organların yanısıra oksijen radikallerinin oluşumuna maruz kalan organlar-karaciğer, akciğerler,deri ve beyin- düşük düzeyde intraselüler melatonin oluşturur (31).

Melatonin sentezlendikten sonra depolanmaz. Molekül ağırlığının (232) düşük olması ayrıca lipofilik ve hidrofilik özelliklerinden dolayı pinealositlerden pasif diffüzyonla hızlı bir biçimde atılır. Pineal bez kan beyin bariyerinin dışındadır. Bu durum sekresyonun direkt olarak BOS'a ya da kana ulaşmasını sağlar. Fakat pineal bezde üretilen melatoninin öncelikle kana mı ya da BOS'a mı verildiği konusu açık değildir (42).



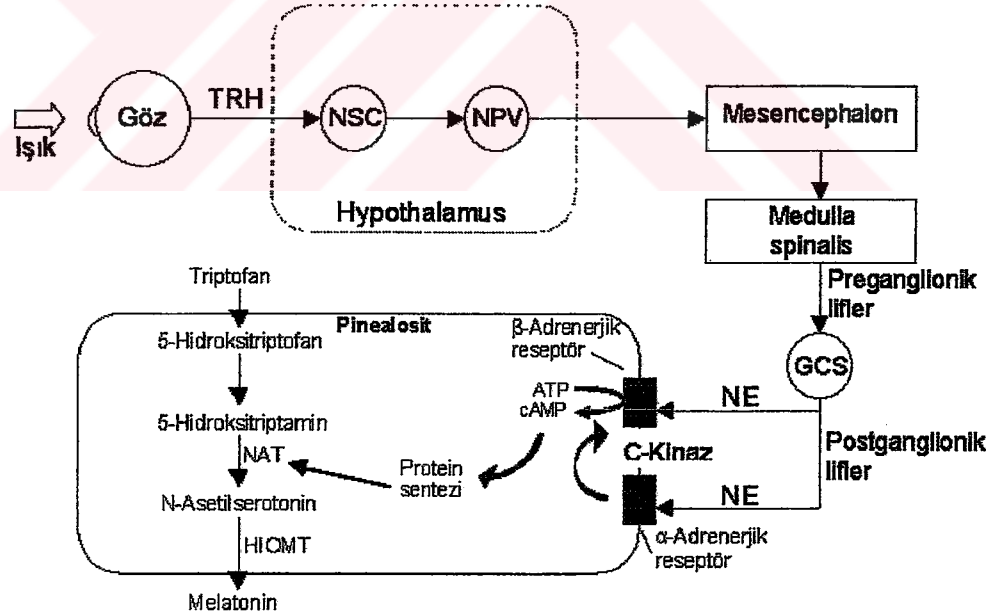
**Şekil 2: Melatonin'in Biyosentezi**

### 1.5.2. Metabolizması

Kanda yarılanma süresi 10-40 dakika arasında olan (5) melatonin başlıca karaciğerde ikinci derecede de böbreklerde metabolize olur. Melatonin prekürsörü olan N-asetilserotonin aynı zamanda melatonin'in bir metabolitidir. Karaciğerden ilk geçişte melatonin'in %90'ı metabolize olur ve mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatonin'e dönüşür. Bu madde sülfat ve ya daha az olarak da glukoronik aside bağlanır ve idrarla atılır. Metabolize olmayan melatonin ve metabolitleri böbrekler vasıtasıyla atılır. Melatonin'in idrardaki başlıca metaboliti 6-sulfatoxymelatonin'dir (4, 21,50).

### 1.5.3. Sekresyonunun Düzenlenmesi

Melatonin pineal bezde belirgin gün içi ritimle sentez edilir. Melatonin üretimi ve salınımı geceleyin daha yüksektir (4, 10, 17, 50, 51, 67). İnsanda normal şartlarda geceleyin serum melatonin düzeyleri gündüz değerlerine göre 5-10 misli daha fazladır. Melatonin üretiminde çok önemli enzimler olan NAT ve HIOMT'ın pineal bezde geceleyin daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (4, 10, 17, 21, 50, 51). Melatoninin sekresyonunun sirkadiyan ritmi nucleus suprachiasmaticus (SCN) tarafından düzenlenir. SCN organizmanın endojen gün içi saati işlevine sahiptir ve biyolojik saat olarak adlandırılır (4, 10, 17, 42). Karanlıkta melatonin sentezinin artmasının nedeni bezdeki postgangliyonik sinir uçlarından norepinefrin (NE) salgılanmasıdır. NE pinealosit membranındaki  $\beta$  adrenerjik reseptörler üzerine etki ederek cAMP yapımını hızlandırır ve bu suretle de melatonin yapımı artar (4, 10, 17, 51).



**Şekil 3: Melatonin Biosentezinin Kontrol Mekanizması. TRH: Tractus retinohypothalamicus, NSC: Nucleus suprachiasmaticus, NPV: Nucleus paraventricularis, GCS: Ganglion cervicale superior.**

Mevsim değişikliklerine bağlı olarak da melatonin salgılanmasında farklılık oluşur. Kış ve yaz aylarında plazma melatonin düzeyleri ilkbahar ve sonbahar aylarına göre daha yüksektir (4). Bazı araştırmalarda da yaza göre kışın daha yüksek oranda melatonin salgılandığı bulunmuştur (17).

Melatoninin kandaki konsantrasyonu yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yeni doğanlarda kan melatonin konsantrasyonu düşük olup 3. aya kadar artmakta ve bu aydan sonra günlük melatonin ritmi belirginleşmektedir (42). Sekiz yaş civarında kanda maksimum düzeylere ulaşır ve puberta döneminde belirgin bir şekilde azalma gösterir (5).

#### **1.5.4. Etkileri**

Melatonin'in etkileri genel olarak endokrinolojik ve nonendokrinolojik olarak iki bölümde incelenir (22).

Endokrinolojik etkileri reproduktif sistem üzerine ve tiroid, adrenal bezler gibi organlar üzerinedir. Melatoninin hipotalamus-hipofiz-gonadlar sistemi üzerine genel olarak inhibitör bir etkisi vardır (5, 10, 51, 22). Testis üzerine etki ederek leydig hücrelerinden testesteron sentezini inhibe eder (42, 67). Melatonin ayrıca tiroid, böbreküstü bezi gibi diğer endokrin organlar üzerine de etkilidir. Tiroid bezi fonksiyonları üzerine genel bir inhibitör etki gösterir. Böbreküstü bezi fonksiyonları üzerinde de inhibitör etki göstererek glukokortikoid ve mineralokortikoid sekresyonunu azaltır (42, 22).

### **1.6. Serbest Oksijen Radikalleri**

#### **1.6.1. Üretimi**

Serbest (free) radikal dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür (15, 27).

Hücrenel dengenin çeşitli fizyolojik düzensizlikleri hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ), süperoksit ( $\text{O}_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) gibi serbest radikallerin üretiminde artışa yol açar. Bütün bu moleküller sitotoksiktir ve sıklıkla proteinler, fosfolipidler, nükleikasitler ve şekerler gibi biyomoleküllerde irreversible hasara yol açarlar (53). Reaktif oksijen türlerinin meydana getirdiğı hücrenel hasara "oksidatif stres" denir, hücrenel fonksiyonu bozar ve sonunda hücreyi öldürebilir (52, 58).

Serbest radikal üretimini artıran bir çok faktör vardır. Sigara içme, ekzersiz yapma, iyonize radyasyon, UV radyasyon, duman gibi faktörler serbest radikal üretimini indüklemek suretiyle biyomolekülleri tahrib ederler (56).

### **1.6.2. Etkileri**

#### **1-Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid Peroksidasyonu):**

Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Biomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikallerden etkilenir ama en hassas olanı lipidlerdir (79). Membran kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyon oluştururlar (15, 27). Lipid peroksidasyonu oldukça zararlıdır çünkü kendi kendini devam ettiren otokatalitik bir reaksiyondur ve oluşan hasar geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu lipid hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri malondialdehide (MDA)'dır ve lipid peroksit düzeylerinin saptanması için ölçülür. Hücreler ve organellerin membranlarında oluşan lipid peroksidasyonu hücre membranlarında geçirgenliği artırır (33), endoplazmik retikulum, mitokondri ve diğer mikrozomal komponentlere zarar verir, DNA hasarına neden olabilir ve direk olarak  $Na^+/K^+$  ATPaz gibi proteinleri inhibe eder (45).

#### **2-Proteinlere Etkisi :**

Proteinler serbest radikal etkisine karşı lipitlerden daha az hassastırlar. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (27, 79).

#### **3-Nükleikasitler ve DNA'ya Etkileri:**

Nükleikasitler ve DNA üzerine serbest radikal etkisiyle; DNA zincirinde kopmalar, bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar ve hasar oluşur (15, 27, 79).

#### **4-Karbonhidratlara Etkileri :**

Karbonhidratların proteinlere bağlanması proteinleri serbest radikal hasarına daha duyarlı kılar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojenperoksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir (79).

## 1.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar reaktif O<sub>2</sub> türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önleyebilen moleküllerdir (54, 79). Genel olarak serbest radikaller, direkt radikal gidericiler ve indirekt antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar (54, 55, 58).

Direkt radikal gidericiler (Nonenzimatik antioksidanlar); Alfa tokoferol (vitE), Beta karoten (vitA), Ascorbic asid (vitC), Ürik asid, Biluribin, Albümin, Transferrin vb.dir. Bu antioksidanlar radikallerin başlatmış oldukları zincir şeklindeki reaksiyonları erken basamaklarda zincir kırıcı olarak durdururlar ve radikallerin etkisinin artmasını önlerler (16, 54).

Enzimatik antioksidanlar ise; Mitokondriyal sitokrom oksidaz, SOD, Katalaz (CAT), Glutathione redüktaz (GRd) gibi enzimlerdir. Bu enzimler toplayıcı etki ile serbest radikalleri etkileyerek onlarla reaksiyona girmeden daha zararsız moleküllere dönüştürürler veya diğer moleküllerden serbest radikallerin oluşmasını engellerler (16, 29, 40,55).

### 1.7.1. Antioksidan Olarak Melatonin

Son yıllarda Melatonin hem direk serbest radikal kovucu hem de indirek antioksidan olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonunda Melatonin'in yüksek şekilde reaktif olan OH radikalini detoksifiye etmede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (54, 55, 56, 58, 59). Melatonin'in bu etkisi için reseptöre ihtiyaç duymadığı membran ve ya hücre içine direk girdiği bunun sonucunda da organizmadaki her hücrede direk etkili olduğu bildirilmiştir (58).

Başka bir çalışmada Melatoninin hücre içinde çeşitli fonksiyonları olduğu bunlardan birinde makromolekülleri serbest radikal hasarından korumak olduğu bildirilmiştir. NO, vascüler tonu düzenleyen bir nörotransmitterdir. O<sub>2</sub> radikali ile NO' nun etkileşimi vazokontriksüyona yol açabilir. Yapılan çalışmalarda pinealektominin ratlarda kan basıncının artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum Melatonin verilmesiyle geri döndürülebilmektedir. Bu da Melatonin'in NO ile direk ya da indirek bir etkileşiminin olduğunu düşündürmüştür (55).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin yüksek seviyeleri hücre içinde enerji üreten sistemlerle etkileşebilir. Hücreler H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi nontoksik ürünlere dönüştüren Katalaz (CAT) ve

Glutationperoksidaz (GPx) gibi enzimlere sahiptir. GPx aktivitesi beyin gibi birkaç organda Melatonin verilmesiyle artırılabilmiştir. Böylece Melatonin hem intraselüler  $H_2O_2$  seviyesi hem de OH radikali oluşumunu azaltabilir (55).

Yapılan bir diğer çalışmada ise Melatonin, iyi bir OH radikali kovucusu olduğu bilinen Glutathione ve Mannitol ile karşılaştırılmışdır ve bu ajanlardan çok daha iyi olduğu söylenmiştir. Pinealektomi'nin serbest radikal ajanlarına maruz kalan ratlarda oksidatif hasarın ağırlaşmasına neden olduğu gözlemlenmiştir (55).

Melatonin'in LOO kovuculuğundaki yeterliliğinin Vit E' ninki kadar çok olduğu bildirilmiştir (54).

Melatonin lipofilitesine bağlı olarak kan beyin bariyeri dahil bütün fizyolojik bariyerleri geçer ve hücrelere girer (53, 58, 59). Böylece hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan kolayca korur (49, 57, 58). Melatonin yaşlanmayla birlikte artan serbest radikalleri dejenere eder böylelikle yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Melatoninin iyi birer radikal kovucu olarak bilinen Glutathion'dan 5 (53, 57), Mannitol'den 14 kat daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir (53).

### **1.8. Pineal Ve Tiroid Hormonları**

Tiroid fizyolojisinde pinealin inhibitör bir rol oynadığı muhtemeldir. Melatonin enjeksiyonunun hipofiz-tiroid sistemi üzerine inhibitör etki yaptığı bir çok çalışmada bildirilmiştir (76). Tiroid hormonlarındaki artış iyot bağlayan hormonların (Tiroksin- $T_4$ - ve Triiodotironin- $T_3$ -) metabolizmasında ve metabolik hızda artışa neden olmaktadır. Pineal bezin çıkarılması  $T_4$  sekresyonunu artırmaktadır. Melatonin ise  $T_4$  sekresyonunu azaltmakta ve plazma  $T_4$ 'ü baskılamaktadır. Tiroid hipertrofisi pinealektominin bir sonucudur. Melatonin aynı zamanda TSH'ı da artırmaktadır (9).

## 2. MATERYAL-METOT

Araştırma, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Araştırmalar Ünitesinden temin edilen 250-300 gr ağırlığında toplam 30 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. 21<sup>o</sup>C oda ısısında 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutulan sıçanlar, özel olarak yaptırılan kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayii T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikasında hazırlandı. Yemlerin terkibi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir

**Tablo I: Hazırlanan Rat Yeminin Terkibi**

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

Çalışmada kullanılan sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Bütün gruplardaki hayvanlar deneye başlamadan önce tartıldı.

**Grup 1: Kontrol (Sham) Grubu** n=10: Bu gruba ait deney hayvanlarına 20 gün süresince, günlük olarak periton içi yolla 2 ml Fizyolojik tuzlu su (SF) enjekte edildi. Sonraki 20 gün süresince de SF ile beraber deri altı yolla 0,1 ml Etanol enjekte edildi.

**Grup 2: T<sub>3</sub> Enjekte Edilen Grup** n=10: Bu gruptaki hayvanlara Hipertiroidizm oluşturmak amacıyla 20 gün süresince günlük olarak dozu 10 µg/100gr CA olan Tri-iodotironin (T<sub>3</sub>), 2 ml SF içinde periton içi yolla enjekte

$\mu\text{g}/100\text{gr}$  CA olan 3,3',5-Triiodo-L-Thyronine ( $T_3$ ), 2 ml SF içinde periton içi yolla enjekte edildi. 21. günden itibaren bu enjeksiyona ilaveten 0,1 ml etanol deri altı yolla enjekte edildi.

**Grup 3:  $T_3$  + Melatonin Enjekte Edilen Grup** n=10: Bu gruptaki hayvanlara 20 gün süresince Hipertiroidizm oluşturmak amacıyla  $10\mu\text{g}/100\text{gr}$  CA günlük dozunda  $T_3$  periton içi yolla 2 ml SF içinde enjekte edildi. 21. günden itibaren bu enjeksiyona ilaveten günlük dozu 6 mg/kg olan Melatonin SF ile sulandırılarak 0,1 ml Etanol içerisinde 20 gün süresince aralıksız her gün deri altı yolla enjekte edildi.

Deney süresi sonunda üç gruba ait tüm hayvanlar tartıldıktan sonra eter anestezisi altında biyokimyasal tetkikler için kan, mikroskopik incelemeler için de doku örnekleri alındı.

Işık mikroskopik incelemeler için karaciğer, iskelet kası (gluteus maximus) ve kalp kasından alınan doku örnekleri tespit solusyonları olan; %10'luk Nötral Formalin, Boin ve Carnoy solusyonlarına alındı. Doku örnekleri daha sonra dereceli alkol serileriyle başlayan normal ışık mikroskopik prosedürler uygulanarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 $\mu$  kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler, tüm yapıyı gözden geçirmek amacıyla, Demirli Hematoxilen-Eosin, Dominici Mast Hücresi boyası ve Crossman'ın üçlü boyası ve Periodik asit Schiff (PAS) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelenerek fotoğrafları çekildi.

Elektron mikroskopik incelemeler için alınan karaciğer, iskelet kası ve kalp kası doku örnekleri, 0.2 M fosfat tamponunda hazırlanmış gluteraldehid+paraformaldehid (pH 7.4) fiksasyonunda 2-4 saat tesbit edildi. Tesbitten sonra dokular, fosfat tamponuyla yıkandı. Daha sonra, %1'lik Osmik asitte +4  $^{\circ}\text{C}$ 'de 2 saat süreyle ikinci defa tespit edilen dokular tekrar fosfat tamponu ile yıkandı. Tedricen artan dereceli etil alkol serilerinde 10'ar dakika bekletilerek dehidrate edildi. Propilen oksitte şeffaflaştırılan dokular DDSA (2-Dodecenylsuccinic acid anhydride) + Araldit Cy 212 + BDMA (N,N-Dimethyl-Benzylamine) + DBP (Dibutyl Phthalate)'tan oluşan karışıma, jelatin kapsül içinde gömüldü.

Hazırlanan elektron mikroskopik bloklardan yarı ince (1 $\mu$ ) ve ince (500-

600 A<sup>0</sup>) kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin blue ile boyanarak ışık mikroskopik incelemeler için kullanıldı. İnce kesitler ise kurşun sitrat-uranil asetat'la boyanarak Carlzeiss-900 elektron mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

Karaciğer doku kesitlerinde Kupffer hücreleri Eyepieces Graticule (1x1mm ebatında 100 eşit kareli oküler mikrometre) ile sayıldı. Her gruba ait 5 kesitten 10'ar alan X40 objektif büyütme ile sayılarak aritmetik ortalamaları alındı ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

İskelet kası lif çapları enine kesitlerde oküler mikrometre ile ölçüldü. Her gruba ait 5 kesitte 50 adet lif çapı X20 objektif büyütme ile ölçüldü ve aritmetik ortalamaları alınarak gruplar arası istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

İstatistiksel analizler One-Way ANOVA ile yapıldı.

### 3. BULGULAR

Deney sonunda tartılan sıçanların vücut ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T<sub>3</sub> verilen grupta yiyecek alımının artmasına rağmen kilo artışının azaldığı, Melatonin verilen grupta ise az miktarda kilo artışı olduğu gözlemlendi (Tablo II, Şekil 4).

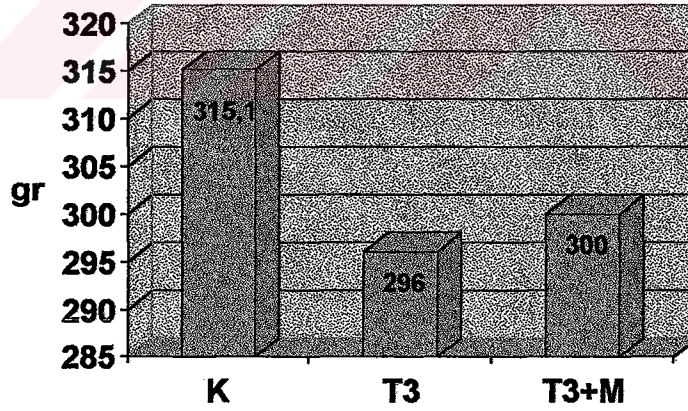
**Tablo II. Grup I,II ve III'ün Vücut Ağırlıkları**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	315,10 ± 9,49
Grup II	10	296,00 ± 7,75**
Grup III	10	300,00 ± 5,77*

\* p=0.001 Grup I ile karşılaştırıldığında

\*\* p<0.001 Grup I ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA.

**Şekil 4: Grup I, II ve III'ün Canlı Ağırlıkları**



Sıçanlardan alınan kan örneklerinin hormon değerleri karşılaştırıldığında, Grup II'deki sıçanların serum T<sub>3</sub> değerlerinin kontrole göre oldukça yükselmiş olduğu, buna karşılık Melatonin verilen grupta T<sub>3</sub> değerinin kontrole yaklaştığı gözlemlendi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo III, Şekil 5).

**Tablo III. Grup I,II ve III'ün T<sub>3</sub> Hormon Seviyeleri**

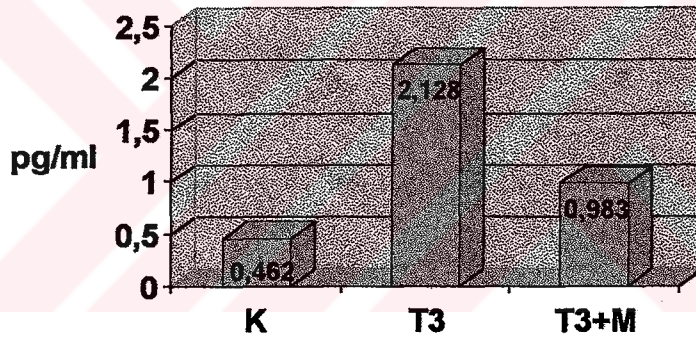
Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	0,4620 ± 0,0312
Grup II	10	2,1280 ± 0,6008**
Grup III	10	0,9830 ± 0,2299*

\* p<0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında

\*\* p<0.001 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında One-Way

ANOVA.

**Şekil 5: Grup I, II ve III'ün T<sub>3</sub> Hormon Seviyeleri**



Biyokimyasal olarak serbest radikal (Malondialdehit-MDA) ve antioksidan (Katalaz-CAT) seviyeleri karşılaştırıldığında plazma CAT seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (Tablo IV), MDA seviyesinde ise T<sub>3</sub> verilen grupta artış, melatonin verilen grupta azalış olduğu (Tablo V) gözlemlendi. Doku düzeyinde incelendiğinde ise, Kalpte CAT seviyesinde T<sub>3</sub> verilen grupta kontrole göre önemli bir değişim olmadığı halde melatonin verilen grupta T<sub>3</sub> verilen gruba göre artış (Tablo VI), MDA seviyesinde ise kontrol ile hipertiroidli grup arasında fark gözlenmezken melatonin verilen grupta düşüş gözlemlendi (Tablo VII). Karaciğer CAT seviyesinde ise yine kontrol ile

hipertiroidli grup arasında önemli bir değişme olmadığı, melatonin verilen grupta ise diğer gruplara göre önemli bir artış olduğu (Tablo VIII) gözlenmiştir.

**Tablo IV. Grup I,II ve III'ün Plazma CAT seviyeleri**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	0,832 ± 0,22
Grup II	10	0,772 ± 9,70
Grup III	10	0,884 ± 0,20

p>0,05 One-Way ANOVA.

**Tablo V. Grup I,II ve III'ün Plazma MDA seviyeleri**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	4,225± 0,29**
Grup II	10	4,970 ± 0,33*
Grup III	10	3,620 ± 0,41

\*p<0.001 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p<0.005 Grup III ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA.

**Tablo VI. Grup I,II ve III'ün Kalp CAT seviyeleri**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	19,70± 3,23*
Grup II	10	17,80 ± 2,30**
Grup III	10	23,10 ± 3,57

\* p>0,05 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p<0.005 Grup III ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA

**Tablo VII. Grup I,II ve III'ün Kalp MDA seviyeleri**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	1,58± 0,29**
Grup II	10	1,48 ± 0,75
Grup III	10	0,91 ± 0,3*

\* p<0,05 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p>0.05 Grup II ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA

**Tablo VIII. Grup I,II ve III'ün Karaciğer CAT seviyeleri**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	360± 19,19
Grup II	10	398,50 ± 75,04**
Grup III	10	474,30 ± 56,09*

\* p<0,05 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p>0.05 Grup I ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA

### ***İskelet Kası:***

Hematoksilen-Eosin, Crossman'ın üçlü boyası, Dominici mast hücre boyası ve toluidin mavisi ile boyanan ışık mikroskopik preperatlar incelendiğinde kontrol grubu iskelet kası dokularının normal yapıda olduğu gözlemlendi. İskelet kası dokusu silindirik, çok çekirdekli kas liflerinden oluşuyordu. Oval çekirdekler genellikle periferde hücre zarının hemen altında bulunuyordu. Kas lifleri ince bir bağ dokusu olan endomisyum ile sarılıydı. Açık ve koyu bantlar halinde değişen enine çizgilenmeler gösteriyordu (Şekil 6).

Hipertiroidli grupta ise iskelet kası dokuları kontrol ile morfometrik olarak karşılaştırıldığında, lif çaplarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (Tablo IX, Şekil 7).

**Tablo IX. Grup I,II ve III'ün İskelet Kası Çapları**

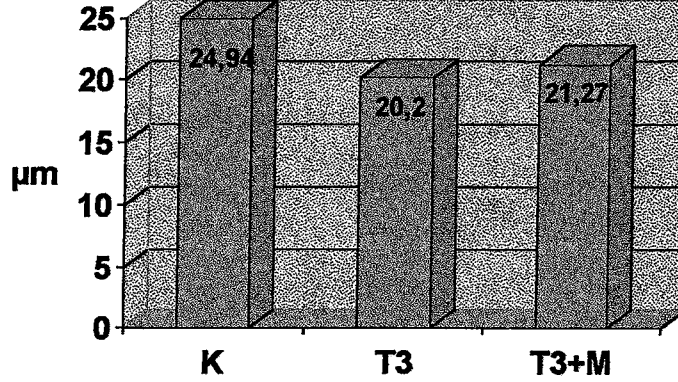
Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	24,94±2,95 *
Grup II	10	20,20 ± 1,82 **
Grup III	10	21,27 ± 2,13

\*p<0.001 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p<0.01 Grup III ile karşılaştırıldığında One-Way ANOVA

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Şekil 7: Grup I, II ve III'ün İskelet Kası Çapları**



Histolojik olarak ise T<sub>3</sub> hormonu verilen grupta yer yer lif yarılması, perimisyumda yağlanma (Şekil 8), yine bazı gruplarda perimisyumda yağlanma ile beraber çok miktarda pembe granüllü hücre (Şekil 9), liflerin merkezine doğru çekirdek göçü ile beraber çekirdek sayısı artışı ve merkezde çekirdek kümelenmeleri (Şekil 10), perimisyumda kan damarlarının çevresinde mast hücresi artışı (Şekil 11) ve ayrıca yer yer perimisyumda bağ doku hücre artışı alanları gözlemlendi (Şekil 12).

T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta ise az miktarda çekirdek göçü görülmekle birlikte lif yapısı kontrolle benzerlik göstermekteydi (Şekil 13). Lif çapları ölçüldüğünde T3 grubuna göre çok az bir artış olduğu gözlemlendi (Tablo IX, Şekil 7).

Elektron mikroskopik incelemelerde kontrol grubu iskelet kası ince yapısında kas liflerinin koyu (A) ve açık (I) bantlar halinde değişen çizgilenmeler gösterdiği, her I bandının Z çizgisi ile A bandının H bandı ile H bandının ise M çizgisi ile ikiye ayrıldığı, miyofibriller arasında yassı mitokondriler ve mitokondriler etrafında tübül sisteminin yer aldığı gözlemlendi (Şekil 14, 15).

T<sub>3</sub> verilen grubun miyofibrilleri arasında kontrol grubuna göre glikojen miktarının arttığı, mitokondrilerin irileştiği ve kristalların belirginleştiği bazı iri mitokondrilerde ise kristalların silikleştiği, I bandlarının daha az belirgin olduğu gözlemlendi (Şekil 16, 17). Çekirdekte ise çekirdekçik yapısı belirgin ve kromatin çekirdek etrafına dağılmış durumda idi (Şekil 18).

T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta ise, mitokondriler kontrol grubuna benzer şekilde miyofibriller arasında yassı idi. Glikojen miktarı T<sub>3</sub> verilen gruba göre azalmış, kontrole benzemektedir, çizgilenme ve I bandı belirgindi, A-I bandlarında tubül sistemi daha belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 19).

#### ***Kalp Kası:***

Çalışmamızda kontrol grubu kalp kası dokularının histolojik yapısının normal olduğu gözlemlendi. Kalp kası hücrelerinde, iskelet kasında olduğu gibi enine çizgilenen bantlaşma gösteriyorlardı. Çok çekirdekli iskelet kasının tersine 1 ya da 2 adet merkezde yerleşmiş soluk boyanan çekirdeği vardı. Kalp kası hücreleri birbirlerine kollateral bağlarla bağlanmıştı, diskus interkalarisler vardı (Şekil 20).

Hipertiroidli ve T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta ise kalp kası hücreleri kontrole benzerlik göstermekteydi.

Kontrol grubu kalp kasının ince yapısında kas hücresinin normal yapıda olduğu, Z çizgilerinin belirgin olduğu, mitokondrilerin miyofibriller arasında olduğu ve Z çizgisi hizasında diyağların yer aldığı gözlemlendi (Şekil 21).

T<sub>3</sub> verilen grupta Z çizgisi hizasında genişlemiş membransel yapılar görüldü. Bunun dışındaki görünüm kontrole benzemektedir (Şekil 22).

T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grubun enine kesitlerinde miyofibriller belirgindi ve T<sub>3</sub> verilen gruba benzemektedir, miyofibrillerde koyu ve açık boyama ve miyofibriller arasında genişlemiş membransel yapılar dikkati çekmekteydi (Şekil 23). Ayrıca kalp kası hücresinin yanındaki kan damarlarında pinositik veziküllerin yoğunlaşmış olduğu gözlemlendi (Şekil 24).

#### ***Karaciğer:***

Kontrol grubu karaciğer dokuları ışık mikroskopik olarak incelendiğinde normal yapıda olduğu gözlemlendi. Hepatositler karaciğer lobülü içinde ışınal olarak dizilmişlerdi, aralarında sinüzoidler yer alıyordu. Lobüller portal triyadlar ile çevrilmişti. Her bir portal alanda, portal venin bir dalı, hepatik arterin bir dalı ve safra kanal sisteminin bir parçası bulunuyordu. Sinüzoidlerde endotel hücrelerine ek olarak kupffer hücreleri bulunuyordu (Şekil 25).

T<sub>3</sub> hormonu ilave edilen grubun karaciğer dokularında santral ven etrafındaki sinüzoidlerde genişleme görülüyordu ve buradaki hepatositler daha açık boyanmıştı (26). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu grubun kupffer

hücre miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (Tablo X, Şekil 27). Kontrol ile karşılaştırıldığında PAS boyaması ile hepatositlerin glikojen miktarının arttığı (Şekil 28, 29) gözlemlendi. Ayrıca gözlenen diğer değişiklikler portal alanda ven içinde çeşitli kan hücrelerinin artışı (Şekil 30), yine portal alan çevresinde bazı gruplarda hepatosit sitoplazmalarının boya almaması (Şekil 31), kan damarları etrafında mast hücrelerinin yoğunlaşması (Şekil 32) ve bazı bölgelerde bağ doku hücre artışı (Şekil 33) şeklinde idi.

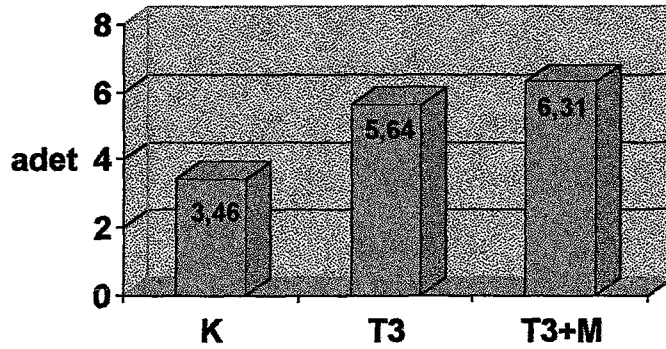
**Tablo X. Grup I,II ve III'ün Kupffer Hücre Miktarları**

Gruplar	n	Ortalama±SS
Grup I	10	3,46±1,00*
Grup II	10	5,64± 1,25**
Grup III	10	6,31 ± 1,52

\*p<0.001 Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

\*\* p=0.01 Grup III ile karşılaştırıldığında

**Şekil 27: Grup I, II ve III'ün Kupffer Hücre Miktarları**



T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta ise glikojen miktarının T<sub>3</sub> verilen gruba benzediği, kupffer hücre miktarının artmış olduğu, bazı bölgelerde hücre

infiltrasyonu olmakla beraber görülme sıklığının hipertiroidli gruba göre daha az olduğu, sinüzoid genişliğinin ve hepatosit yapısının kontrole benzediği gözlemlendi (Şekil 34).

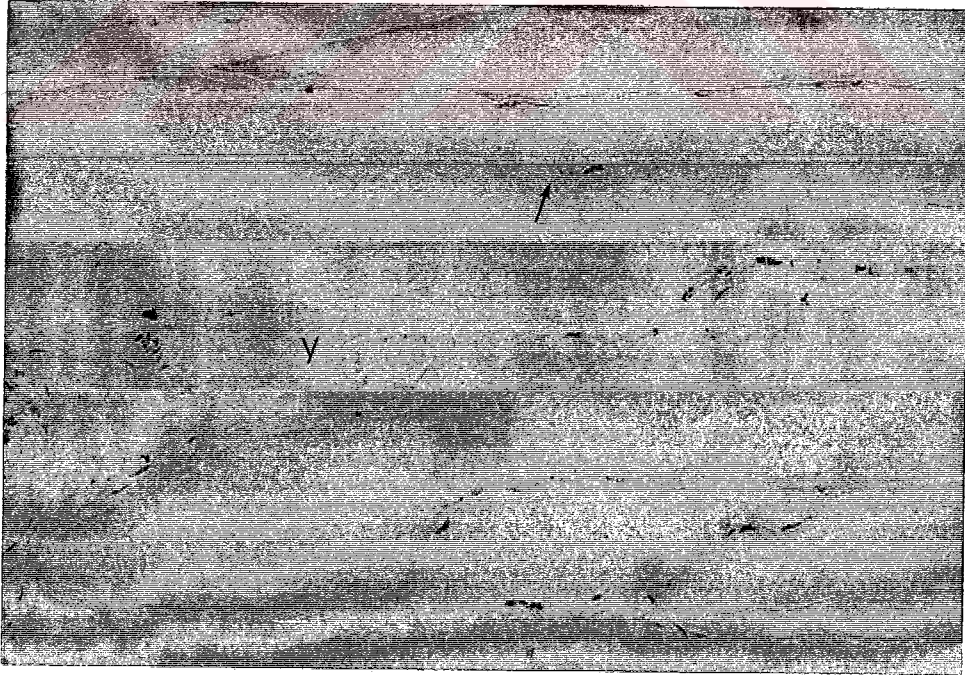
Elektronmikroskopik incelemelerde ise kontrol grubuna ait karaciğer dokusunun normal yapıda olduğu gözlemlendi. Hepatositlerin çekirdeğinin merkezde ve belirgin bir çekirdekçiğe sahip olduğu, kromatinin çekirdek içinde dağıldığı, sitoplazmanın çok miktarda mitokondri, glikojen partikülleri ve düz ve granüllü endoplazmik retikulumu sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca mikrovilluslara sahip olan hepatositlerin arasındaki sinüzoidlerde kesintili endotel yapısı, endotel ile hepatositler arasında disse aralığı (Şekil 35) ve bu aralıkta sitoplazmasında lipit damlacıkları olan İto hücreleri gözlemlendi. Yine iki hepatosit arasında mikrovillusları belirgin olan safra kanalikülü ve sinüzoid içinde kupffer hücresi gözlemlendi (Şekil 36).

T<sub>3</sub> verilen grubun hepatosit yapısı ise kontrole benziyordu. Çekirdek sınırları düzgündü, mitokondriler arasında granüllü endoplazmik yapısı seçiliyordu (Şekil 37). Hepatositler arasında safra kanalikülü, sinüzoidlerde sitoplazmik uzantıları ile kupffer hücresi ve büyük vakuelleri ile İto hücresi seçilmekte idi (Şekil 38).

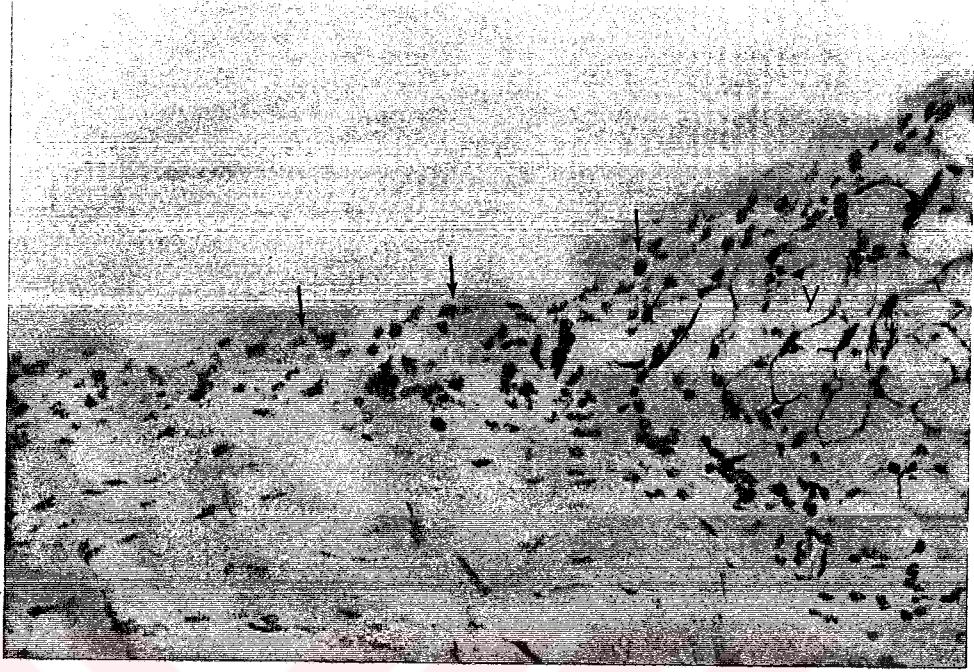
T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grubun hepatosit yapısında çekirdek, mitokondriler arasında granüllü endoplazmik retikulum, safra kanalikülü ve disse aralığı gözlemlendi (Şekil 39). Bazı hepatositlerde mikrovillusların yoğun olduğu, disse aralığının genişlediği, İto hücrelerinde lipit vakuollerinin sayıca arttığı, kupffer hücresinin daha aktif olduğu sitoplazmasında vakuol benzeri yapıların ve lizozomların çok sayıda olduğu gözlemlendi (Şekil 40). Ayrıca bazı hepatositlerde çapları oldukça büyük membransel yapıları içeren miyelin figürleri gözlemlendi (Şekil 41).



**Şekil 6.** Kontrol grubuna ait iskelet kası dokusundan alınan bir kesit.  
→: Çekirdek. H.E. X 40.



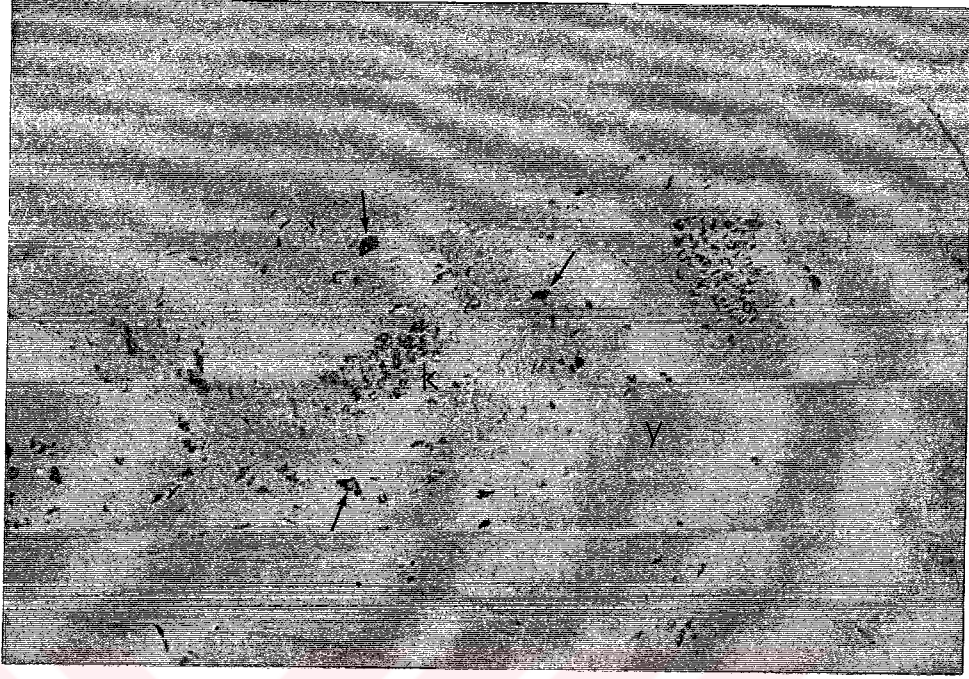
**Şekil 8.** T<sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kası dokusunun bir görünümü. Lif yarılması (→) ve perimisyumda yağ damlacıkları (y) dikkat çekmekte. Toluidin blue X 20.



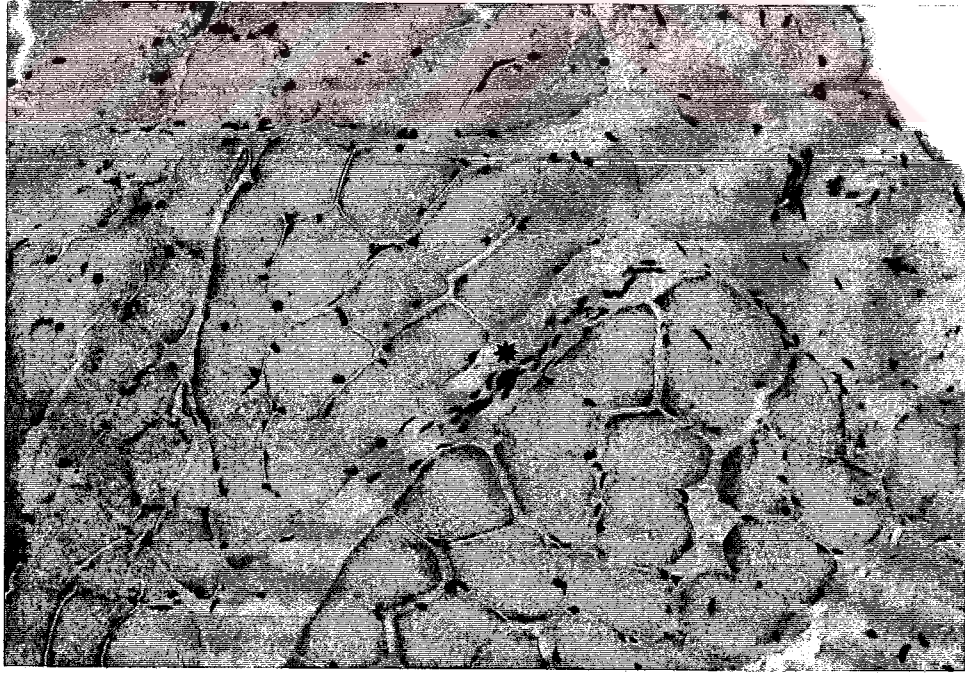
**Şekil 9.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grubun iskelet kası. Çok sayıda yağ hücresi (y) ve bağ dokuda pembe granüllü hücreler (oklar) dikkati çekmekte. H.E. X 20.



**Şekil 10.** T<sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kasında merkezde çekirdek kümelenmesi (→) görülmekte. H.E. X 40.



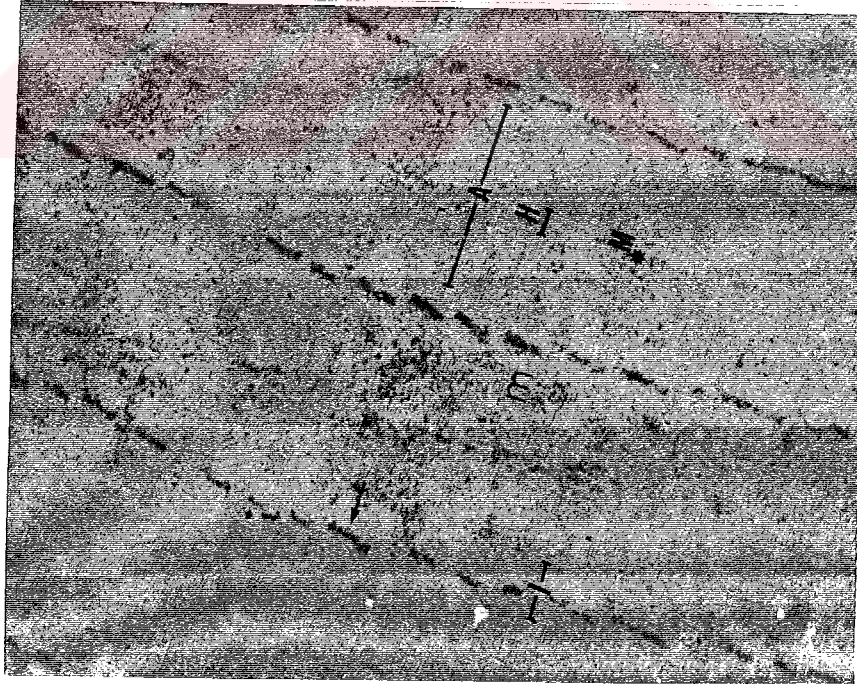
**Şekil 11.** Yarı ince kesitlerde T<sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait iskelet kasının görünümü. Perimisyumda, kan damarlarının (k) çevresinde belirgin mast hücresi (oklar) ve iri damlalar şeklinde çok sayıda yağ hücresi (y) gözlenmekte.. Toluidin blue X 20.



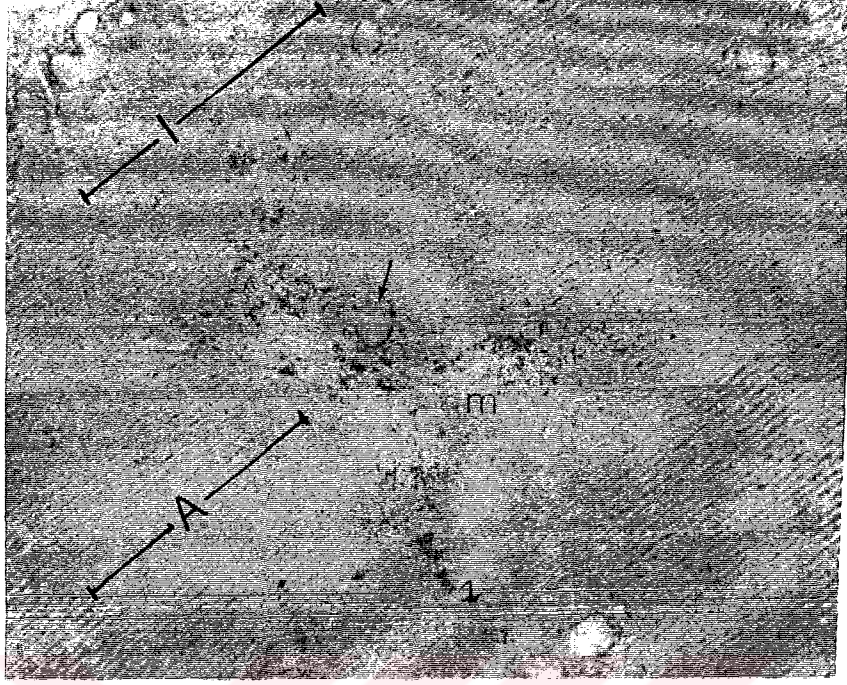
**Şekil 12.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grubun iskelet kasının enine kesiti görülmekte. Perimisyumda bağ doku hücre yoğunlaşması (\*) dikkat çekmekte. H.E. X 20.



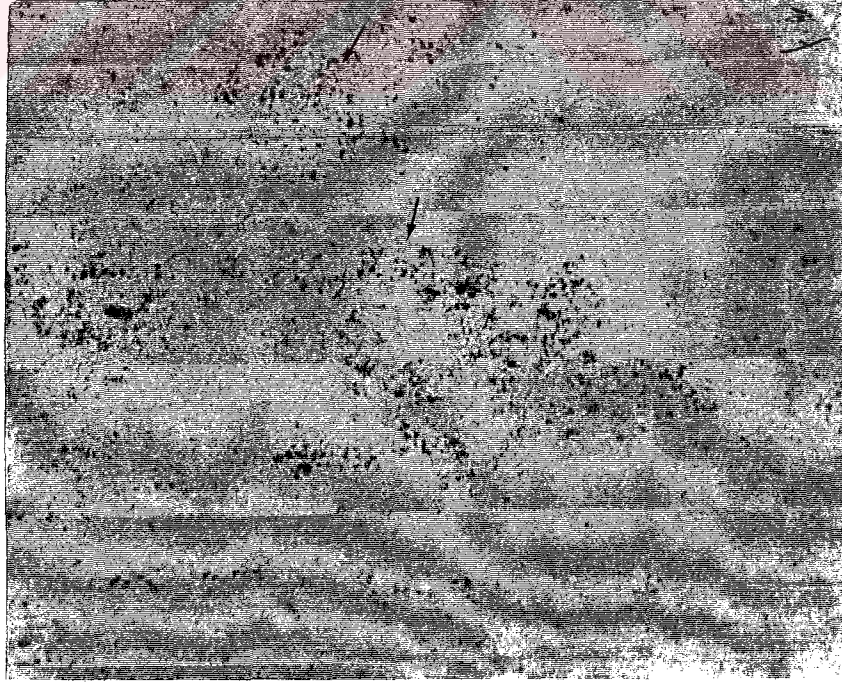
**Şekil 13.** T<sub>3</sub> + Melatonin hormonu verilen grubun iskelet kası lif yapısı kontrol grubuna benzemekte. Merkezi çekirdek göçü (→) T<sub>3</sub> grubuna göre daha az görülmekte . H.E. X 40.



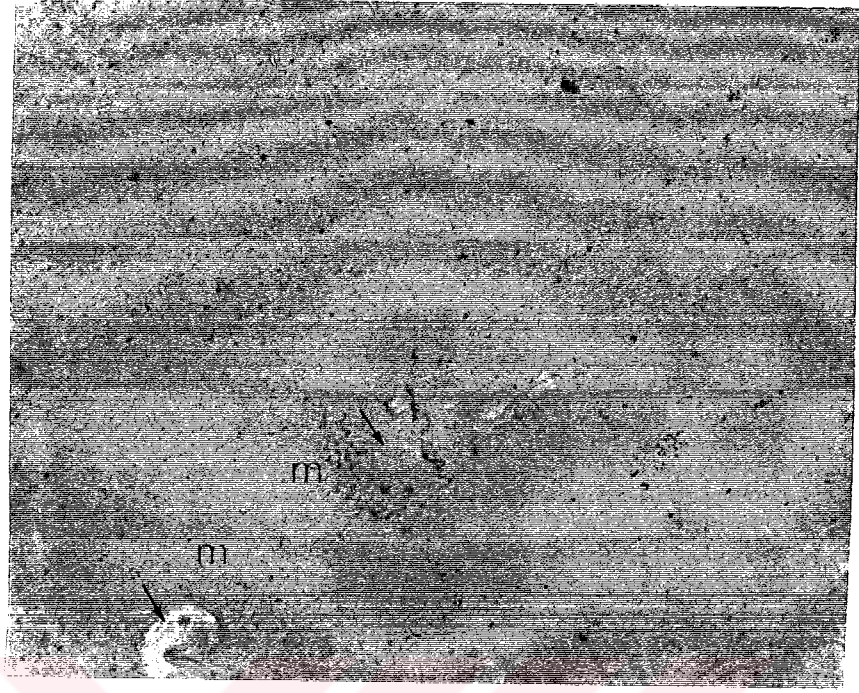
**Şekil 14.** Kontrol grubu iskelet kası dokusunun elektron mikroskopik görünümü. A bandı (-A-), A bandı ortasında H bandı (H), H bandı ortasında M çizgisi (\*), I Bandı (-I-), I bandı ortasında Z çizgisi (→) ve mitokondri (m) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12000.



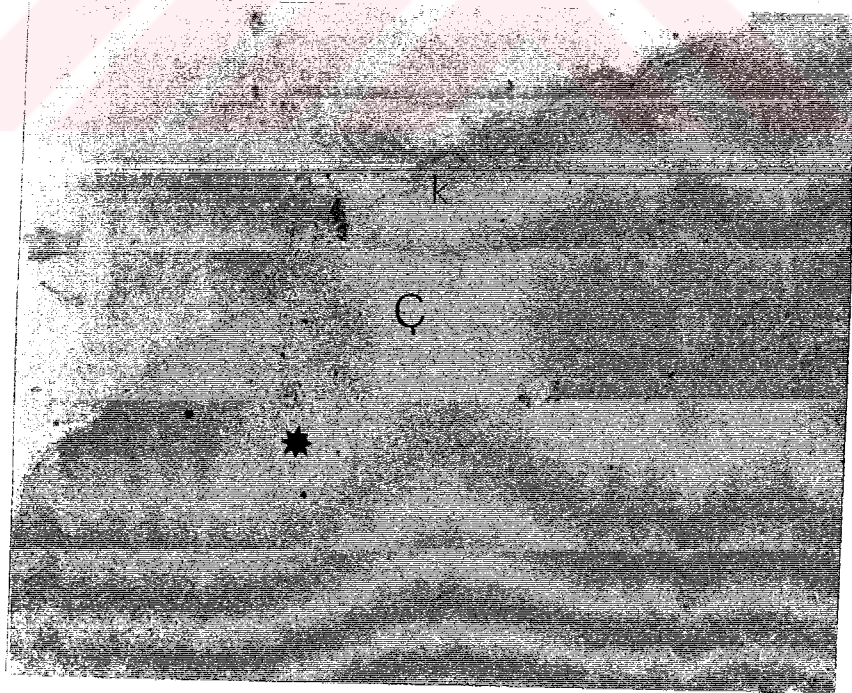
**Şekil 15.** Kontrol grubu iskelet kası dokusunun elektron mikroskobik görünümü. A bandı (-A-), I bandı (-I-), Z çizgisi (Z), mitokondri (m) ve tübül sistemi (→) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 30.000.



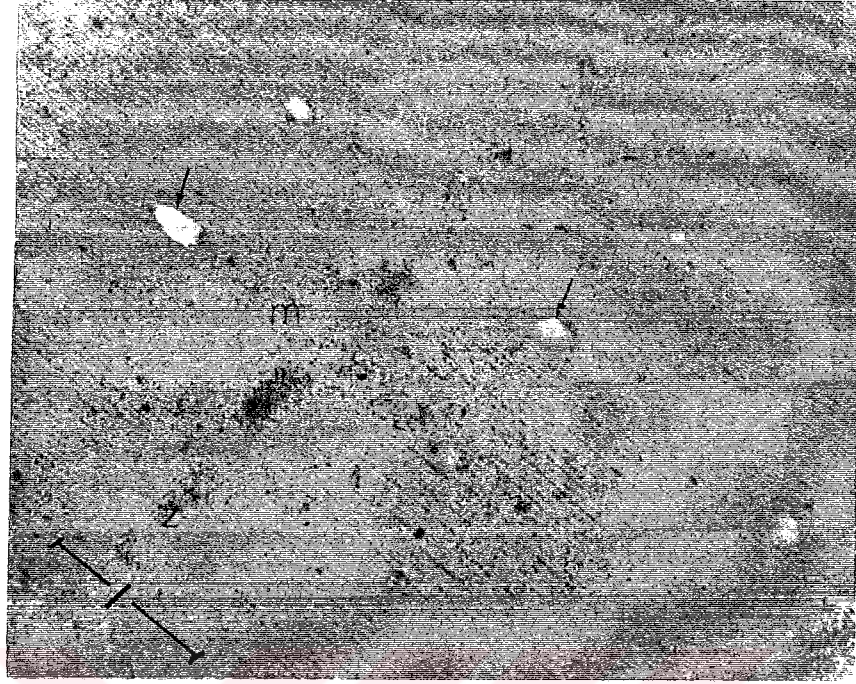
**Şekil 16.** T<sub>3</sub> verilen grupta iskelet kasında yoğun glikojen birikimi (→) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 30.000.



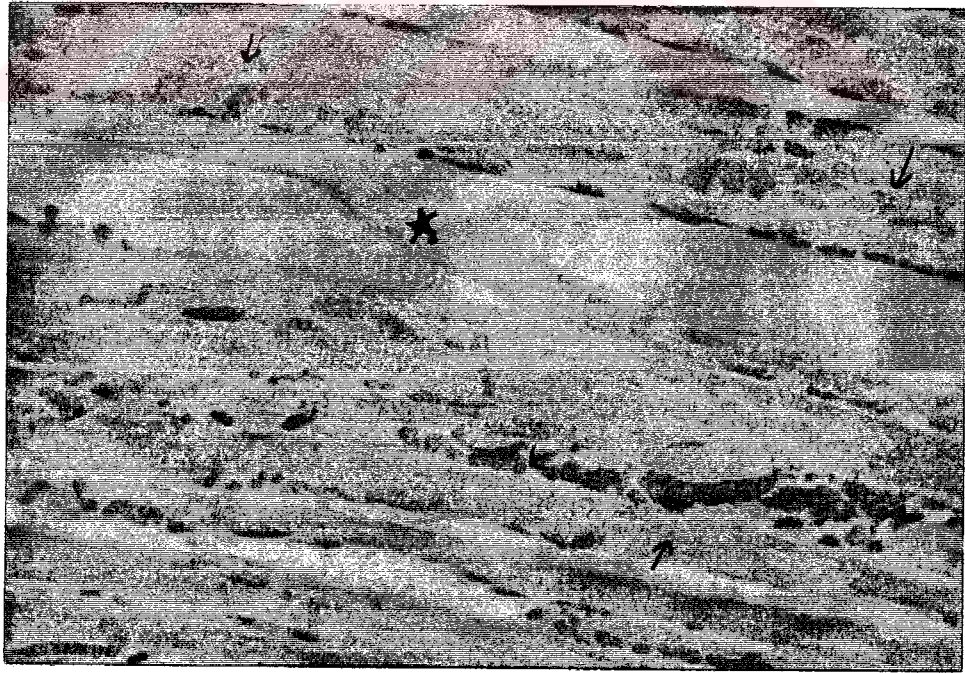
**Şekil 17.** T<sub>3</sub> verilen grubun iskelet kasına ait ince kesit görünümü. Mitokondrilerin irileştiği, kristalarının belirginleştiği (m) bazı mitokondrilerde ise krista yapısının bozulduğu (oklar) gözlenmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12.000.



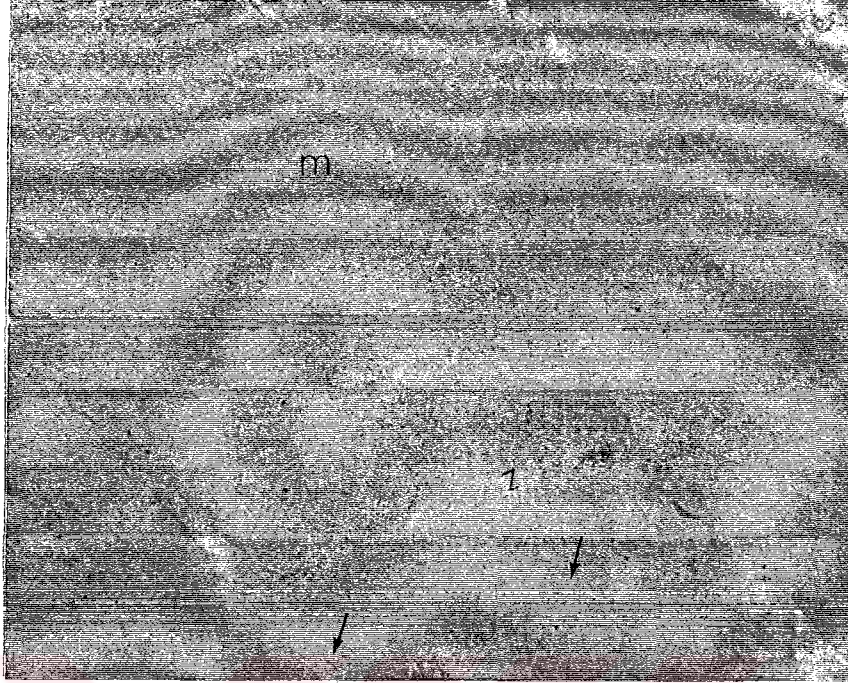
**Şekil 18.** T<sub>3</sub> verilen grubun iskelet kası ince kesit görünümü. Çekirdek (ç), çekirdekçik (\*) ve çekirdek etrafına dağılmış durumda bulunan kromatin (k) gözlenmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12.000.



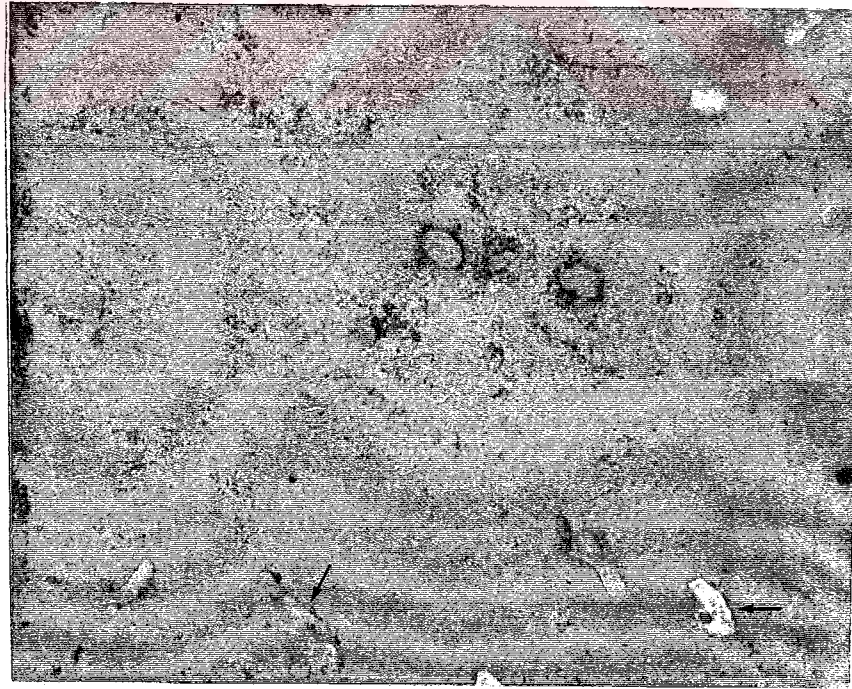
**Şekil 19.** T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta iskelet kası ince kesiti fotoğrafı. Tübül sistemi (→), mitokondri (m), I bandı (-I-), Z çizgisi (z) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 30.000.



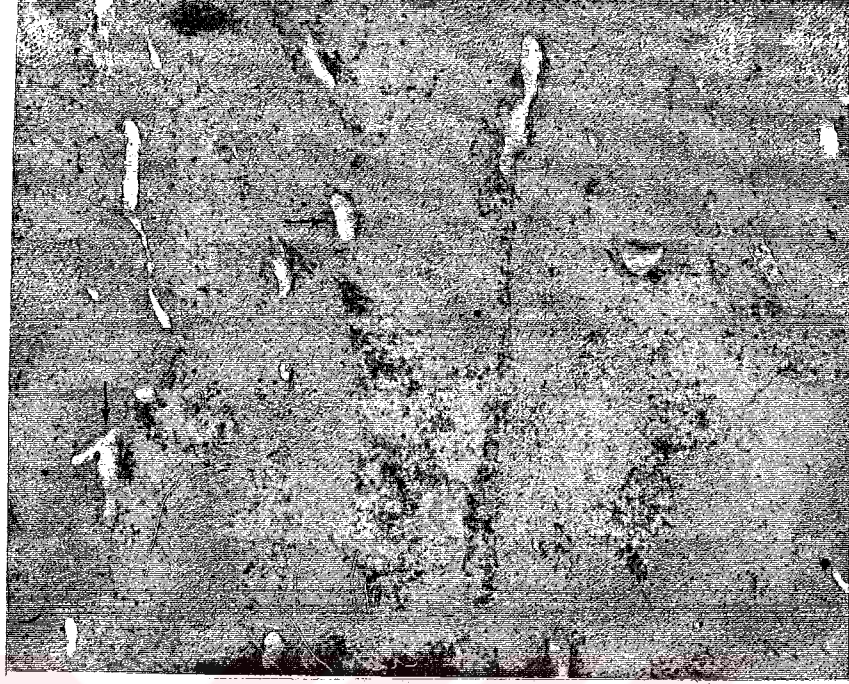
**Şekil 20.** Kontrol grubu kalp kası dokusunun histolojik görünümü. Çekirdek (→), kollateral bağ (\*) ve kan damarı (k) görülmekte. Crossman'ın üçlü boyası X 20.



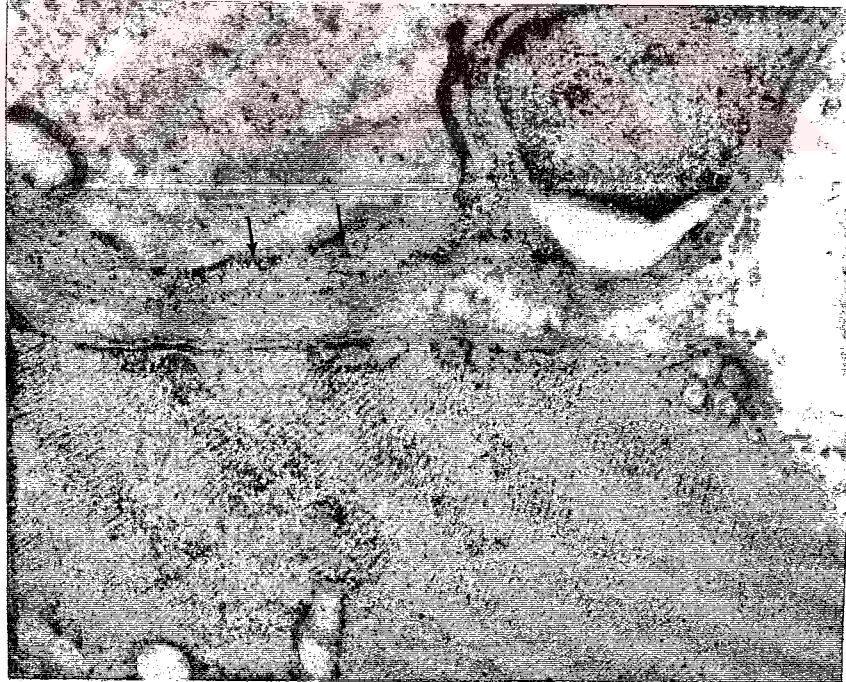
**Şekil 21.** Kontrol grubu kalp kasının ince yapı görüntüsü. Z çizgisi (z), diad (→), ve mitokondri (m) gözlenmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12.000.



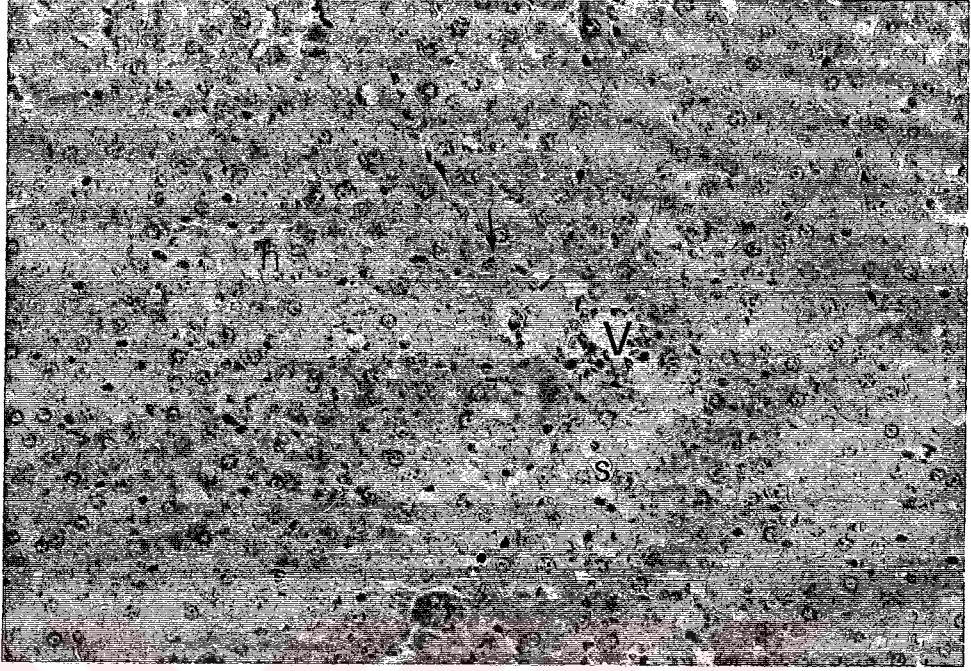
**Şekil 22.** T<sub>3</sub> verilen grubun kalp kası lifleri arasında genişlemiş membransel yapılar (oklar) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12.000.



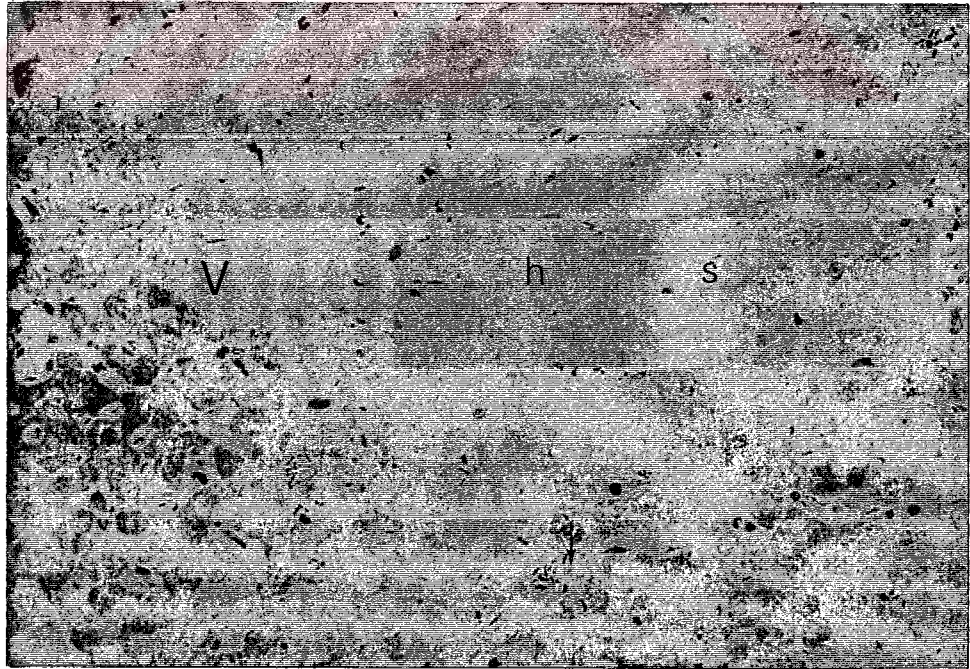
**Şekil 23.** T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grubun kalp kası ince yapısı. Miyofibrillerde koyu ve açık boyama ve miyofibriller arasında genişlemiş membransel yapılar (oklar) dikkati çekmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 12.000.



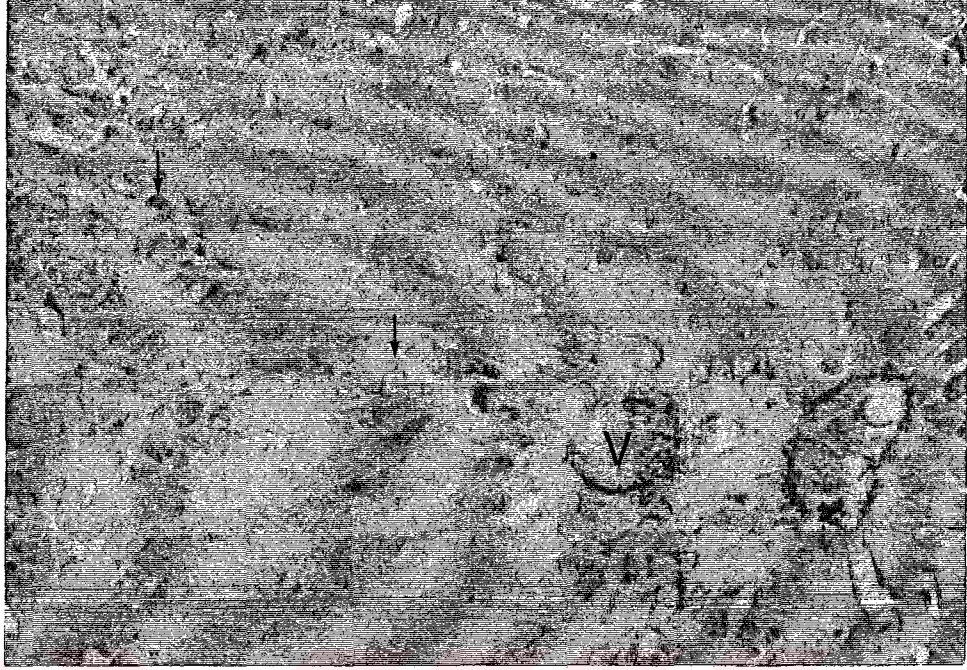
**Şekil 24.** T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta kalp kası lifleri arasındaki kapillerlerde pinositik veziküllerin (oklar) yoğunluğu gözlenmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 20.000.



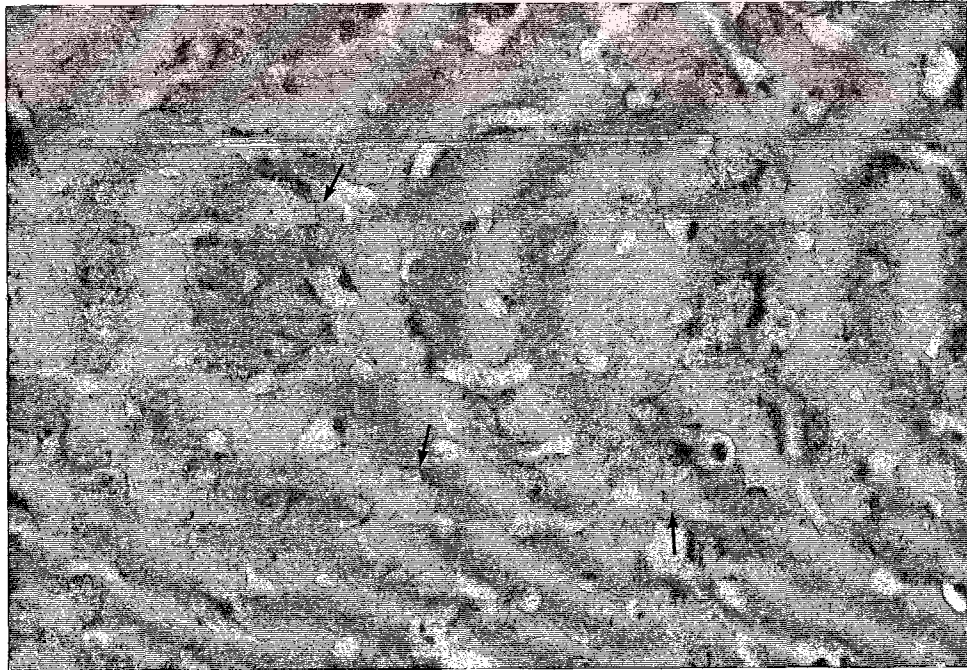
**Şekil 25.** Kontrol grubuna ait karaciğer dokusundan alınan bir kesit. Hepatosit (h), Vena sentralis (V), Kupffer hücresi (oklar), Sinüzoid (s). H.E. X 20.



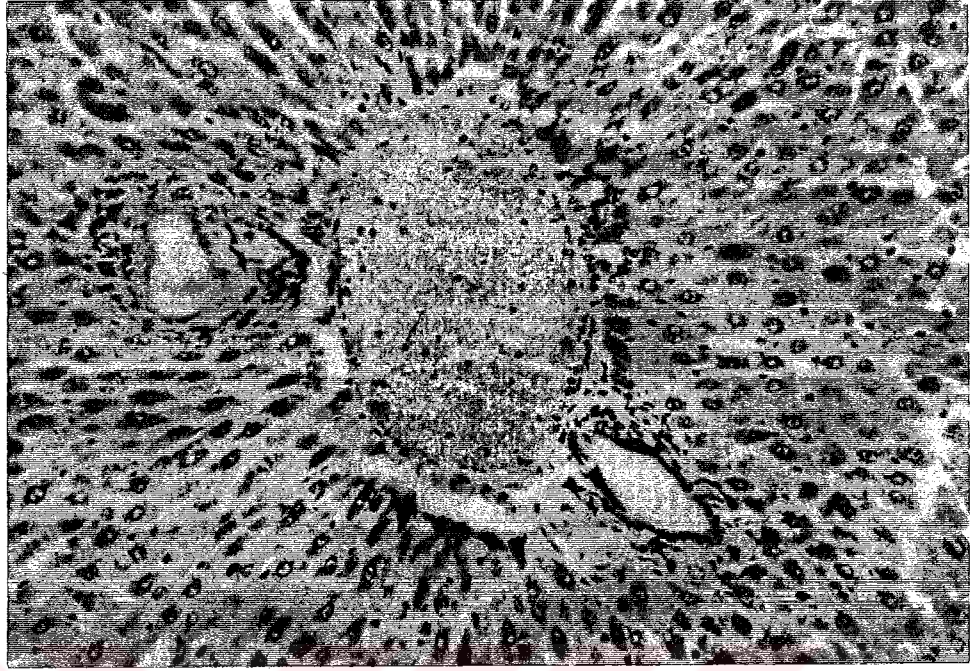
**Şekil 26.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grupta karaciğer yarı ince kesit görünümü. V: Vena sentralis s: sinüzoid h: açık boyanmış hepatosit →: kupffer hücresi. Toluidin blue X 20.



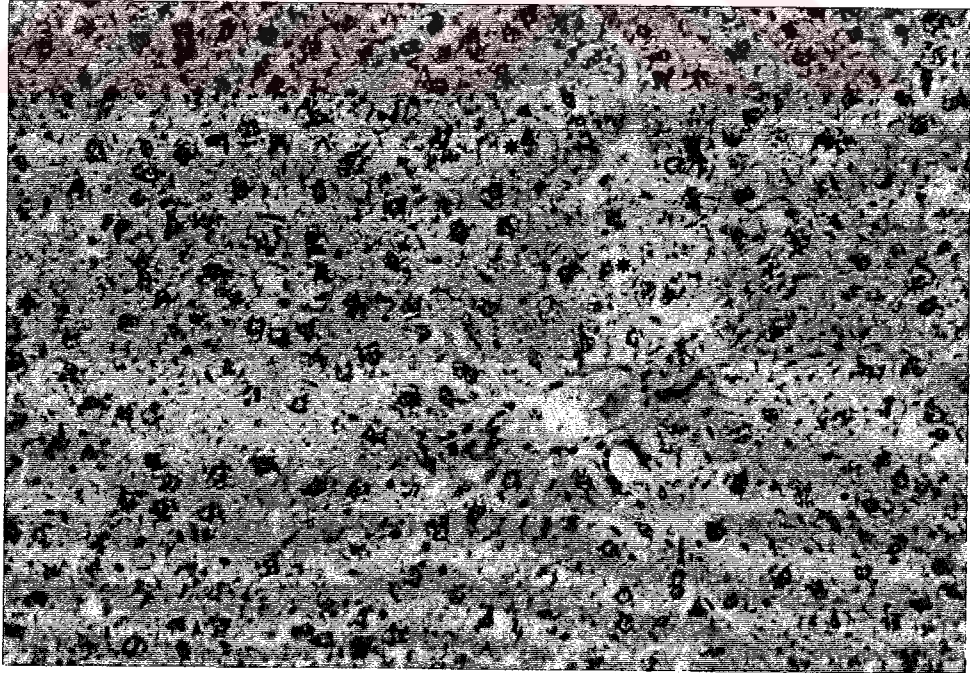
**Şekil 28.** Periodik asit Schiff boyamasında kontrol karaciğer dokusunda hepatositlerde glikojen dağılımı (oklar) gözlenmekte. V: Vena sentralis. PAS X 20.



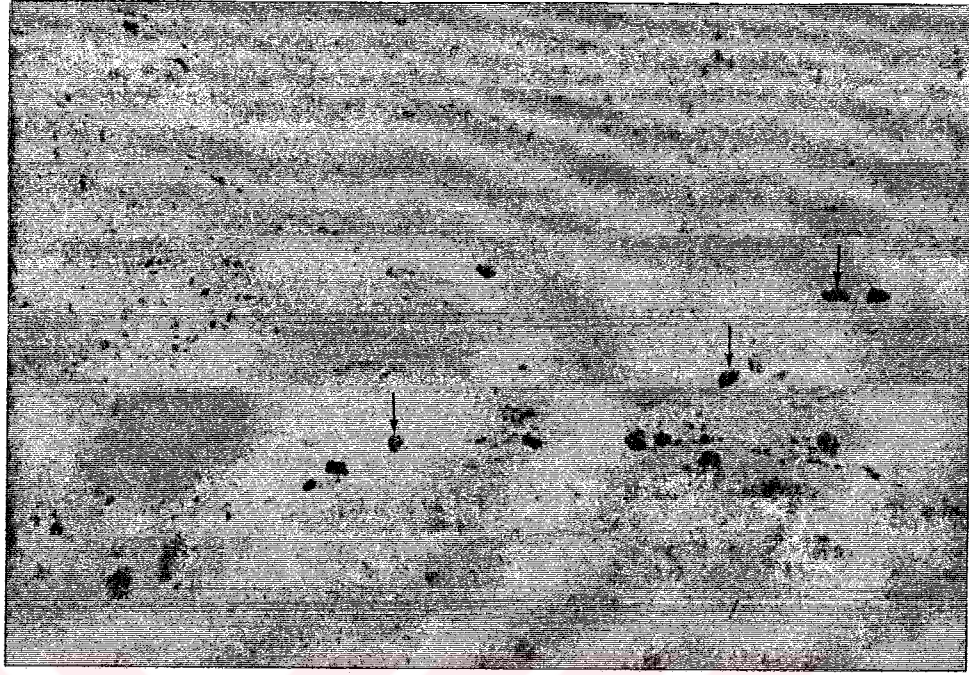
**Şekil 29.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grupta hepatositlerin glikojen içeriği (oklar). PAS X 40.



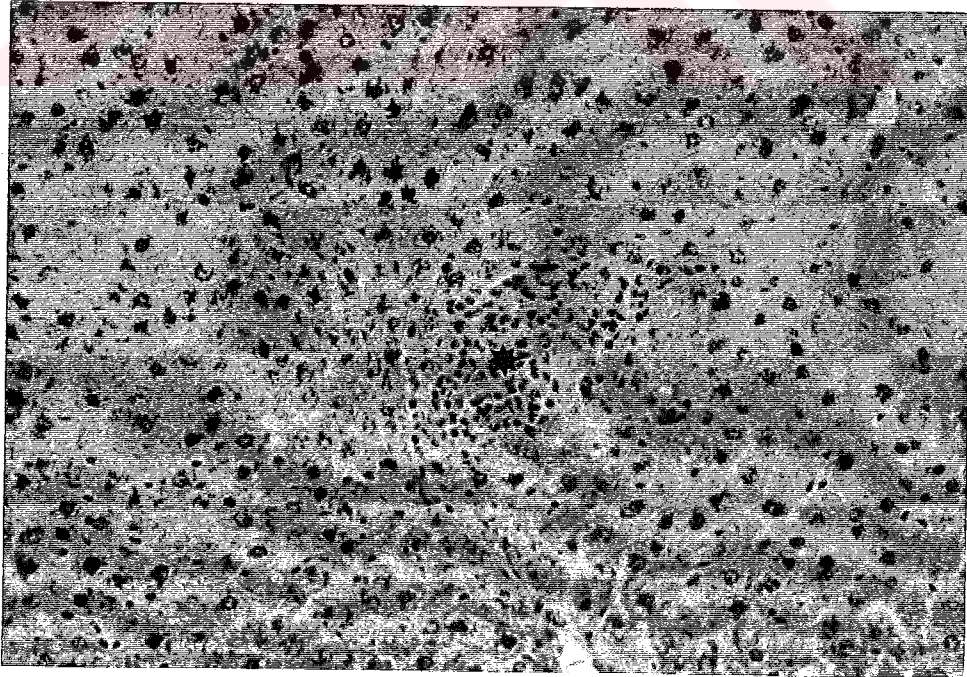
**Şekil 30.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grupta portal alanda ven içinde çeşitli kan hücrelerinin artışı (→) görülmekte. H.E. X 20.



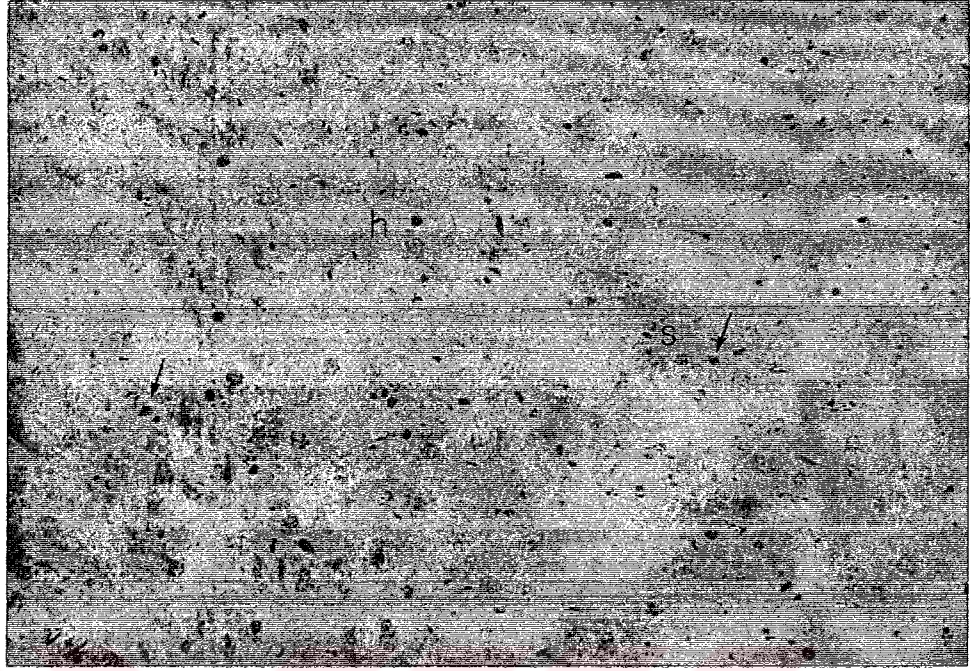
**Şekil 31.** T<sub>3</sub> hormonu verilen bazı gruplarda portal alan çevresinde hepatosit sitoplazmalarının boyanmadığı (\*) gözlenmekte. H.E. X 20.



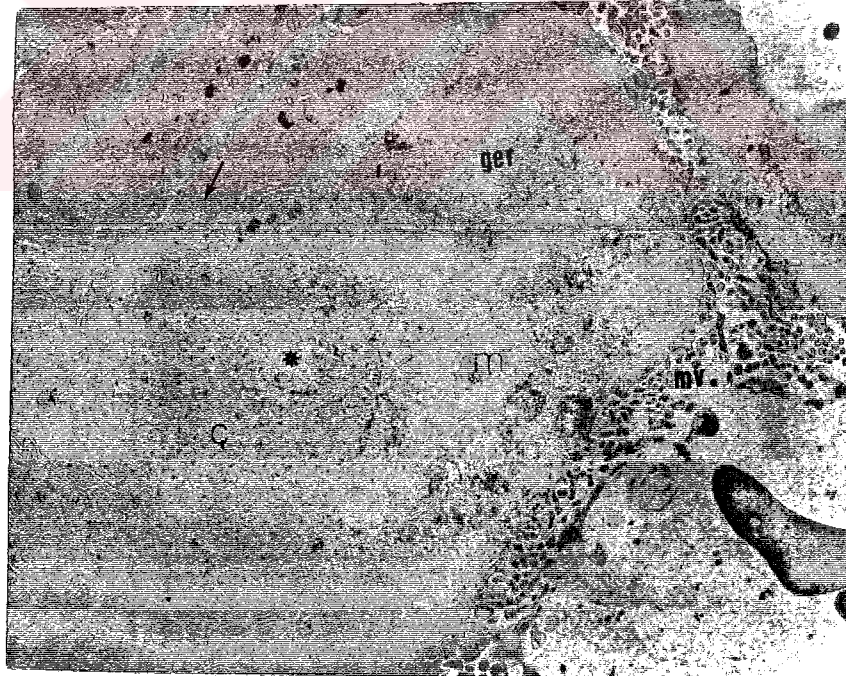
**Şekil 32.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grupta karaciğer dokusunda kan damarları etrafında mast hücrelerinin oldukça yoğun olduğu (oklar) görülmekte. Dominici mast hücresi boyası X 20.



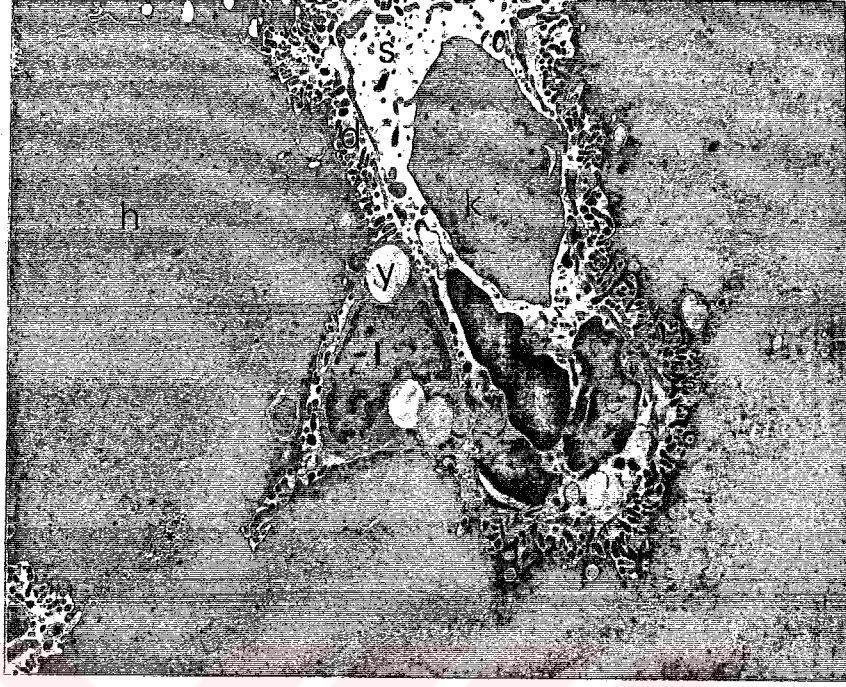
**Şekil 33.** T<sub>3</sub> hormonu verilen gruba ait karaciğer dokusu görünümü. Bazı alanlarda bağ doku hücre artışı (\*) görülmekte. H.E. X 20.



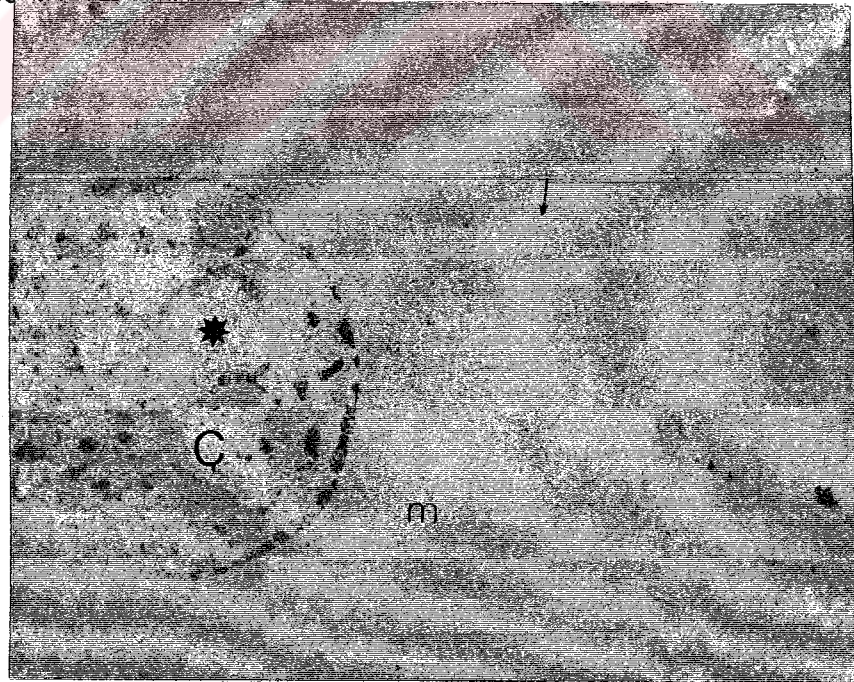
**Şekil 34.** Yarı ince kesitlerde  $T_3$  + Melatonin hormonu verilen grubun karaciğer dokusunun yarı ince kesit görünümü. h: hepatosit s: sinüzoid →: kupffer hücresi. Toluidin blue X 20.



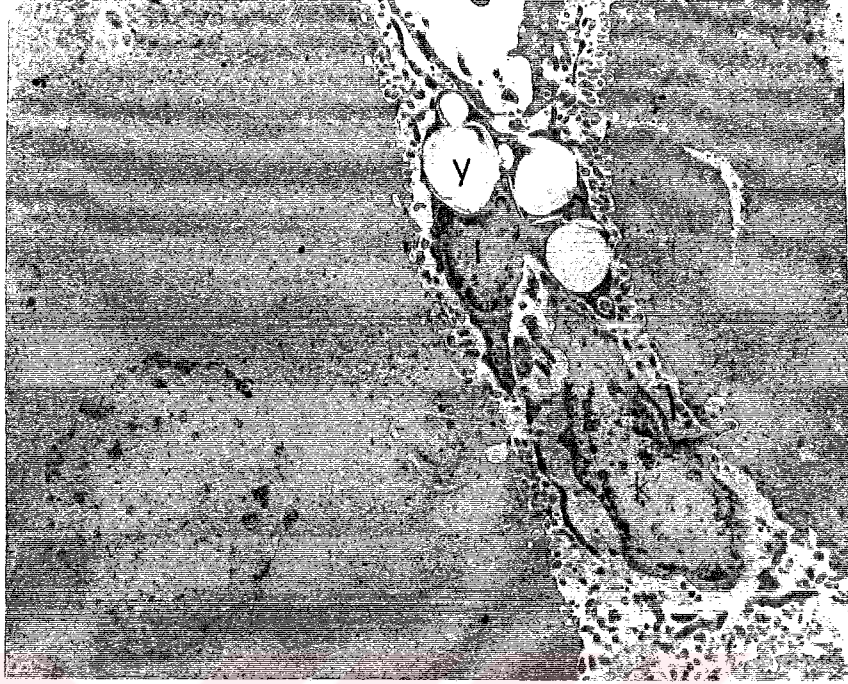
**Şekil 35.** Kontrol grubu karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Hepatosit çekirdeği (ç), çekirdekçisi (\*), sitoplazmasında bol mitokondriyon (m), düz endoplazmik retikulum (→) ve granüllü endoplazmik retikulum (ger) belirgin olarak görülmekte. mv: mikrovillus. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 4400.



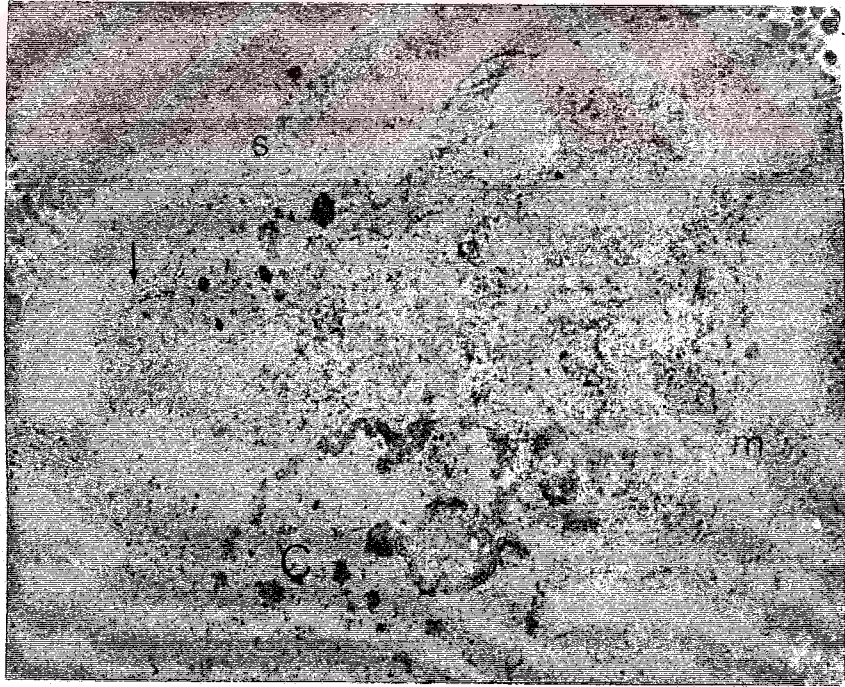
**Şekil 36.** Kontrol karaciğer dokusu. Hepatositler (h) ile sinüzoidler (s) arasında Disse aralığı (d) ve burada yer alan sitoplazmasında yağ damlacıkları (y) belirgin olarak seçilen Ito hücreleri (I) görülmekte. Sinüzoid içerisinde kupffer hücresi (k), endotel hücresi (e) ve safra kanalikülü (\*). Kurşun sitrat - Uranil asetat X 3000



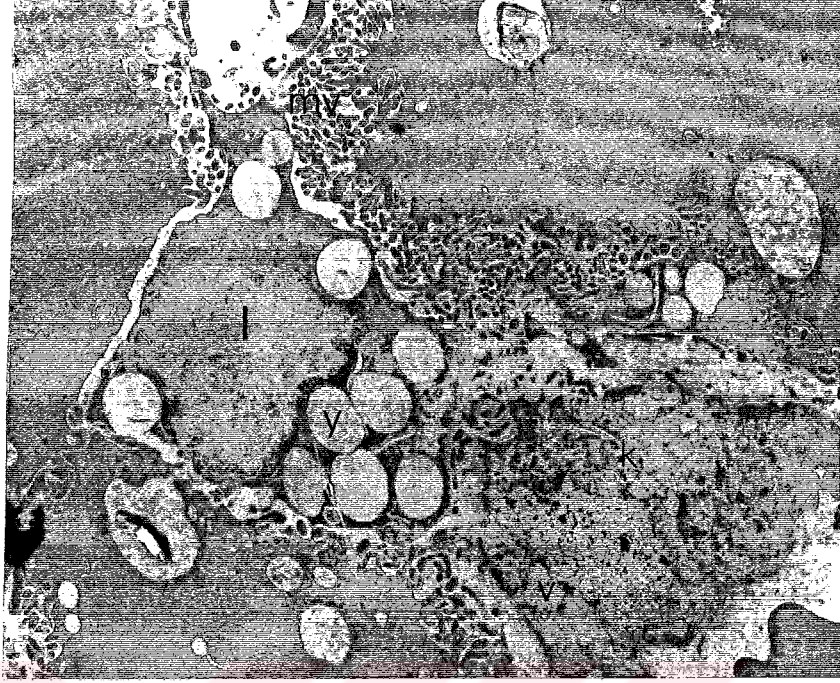
**Şekil 37.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grubun karaciğer ince yapı görünümü. ç: çekirdek \*: çekirdekçik m: mitokondri →: granüllü endoplazmik retikulum. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 4400.



**Şekil 38.** T<sub>3</sub> hormonu verilen grubun karaciğer ince yapısında kupffer hücresi (k), ito hücresi (I) ve yağ damlacığı (y) görülmekte. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 4400.



**Şekil 39.** T<sub>3</sub> + Melatonin hormonu verilen grubun karaciğer ince yapı görünümü. Ç: çekirdek m: mitokondri s: safra kanalikülü →: granüllü endoplazmik retikulum. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 7000.



**Şekil 40.** T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grubun karaciğer dokusuna ait ince yapı görünümü. mv: mikrovillus, y: ito hücresindeki (I) atmış lipid damlacığı, v: sitoplazmik uzantıları belirgin olan kupffer hücresi (k) sitoplazmasında vakuol benzeri yapılar. Kurşun sitrat - Uranil asetat X 4400.



**Şekil 41.** Melatonin verilen grupta bazı hepatositlerde miyelin figürleri (m) gözlenmekte. Kurşun sitrat-Uranil asetat X 12000.

## 4.TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid hormonları ile indüklenen reaktif oksijen türlerindeki artış karaciğer, kalp ve iskelet kasında oksidatif strese yol açar. Tiroid hormonları hedef dokulardaki mitokondriyal enzimleri indükleyerek bazal metabolik hızı daha özel olarak da oksidatif metabolizmayı hızlandırır. Ayrıca aşırı tiroid hormonunun doku yaralanmasını indüklediği bildirilmiştir (8, 74). Tirotoksik miyopati ve miyokardal yetmezlik hedef dokular üzerine tiroid dokusunun direk etkisine bağlı doku hasarlarıdır. Tiroid hormonları tarafından mitokondriyal solunumun aktive edilmesi oksidatif doku yaralanmasına ve bunun neticesinde de aktif O<sub>2</sub> türlerinin üretiminde artışa neden olmaktadır (8).

### *İskelet Kası*

Hipertiroidizmde iskelet kası zayıflığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (37, 38, 80).

Korenyi-Both ve arkadaşları (39) kronik myopati 21 vakada ve deneysel olarak triiodothyronine verilen ratlarda iskelet kasını çalışmışlardır. İnsanda; kas liflerinde çap azalması, endo ve perimisyumda yağlanma, liflerin merkezlerine doğru çekirdek kümelenmesi, liflerde yer yer enine çizgilenme kaybı gözlemlenmişlerdir. Histokimyasal olarak Tip II liflerde atrofi tanımlanmışlardır. Elektron mikroskopik olarak da; oldukça dalgalı sarkolemma, plazma membranından endomisyuma yayılan çok katlı şerit benzeri bazal membran, çekirdekte genişleme ve sayıca artış gözlemlenmişlerdir. En belirgin değişiklik ise mitokondrielerde oluşmuştur. Mitokondri sarkolemmasının altında yuvarlak veya polimorf şekilli görülmüştür. Dev mitokondri gözlenmiştir. Transversal tubullerde ve terminal sisternalarda genişleme, lizozom benzeri cisimler, lipofuskin birikimi ve membrana bağlı otofajik vakuoller de gözlenen diğer değişiklikler olarak belirtilmiştir. Ratlarda; çekirdek şişkin, açık boyalı, sarkolemmasının altında veya kümeler şeklinde daha merkezde yerleşik şekilde gözlenmiştir. Kas liflerinin çaplarında farklılık, endomisyumda bol kollajen, endomisyum ve perimisyumda tabaka halinde lenfosit ve plazma hücresi, kan damarlarının duvarında kalınlaşma, yağ damlacıklarında artış bildirmişlerdir. Elektron mikroskopta yarı ince kesitlerde düzensiz enine çizgilenme, hem subsarkolemmal hem de intermiyofibriler yerleşimli genişlemiş mitokondri

subsarkolemmal hem de intermiyofibriler yerleşimli genişlemiş mitokondri gözlemlemiştir.

Kazakov ve arkadaşları (37) yapmış oldukları deneysel tirotoksik miyopati çalışmasında tiroidin verilen deney gruplarında kas lifi çapında kontrole nazaran önemli derecede azalma, transversal çizgilenmede azalma, hyalin, granüler ve yağ dejenerasyonu, nekroz ve yarılmış lifler tanımlamışlardır. Ayrıca çekirdek miktarında artış, endo ve perimisyumda yağ birikmesi, preterminallerde ve özellikle terminal aksonlarda aşırı dallanma, motor ve son plaklarında AchE seviyelerinde azalma ve motor plak çaplarında kontrole nazaran azalma bildirmişlerdir. Araştırmacılar aksonal şişme gibi son plakta meydana gelen değişikliklerin kas liflerinin fokal nekrozu tarafından oluşturulmuş olabileceğini, tirotoksikozisin sinir ve kas arasındaki normal ilişkinin bozulmasına neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre tiroid hormonlarının fazlalığı sarkoplazmik retikulum yapısındaki lipid-protein ilişkilerini bozuyor ve sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum birikimini azaltıyor. Kalsiyuma bağlı ATP'az aktivitesi ve kalsiyum pompasının etkisi tirotoksikoziste azalıyor ve sonuçta iskelet kasının yapısında değişmelere ve nihayetinde kas zayıflığına neden oluyor.

Engel ve arkadaşları (19) tirotoksikozisin indüklediği miyopatilerde gözlenen değişiklikleri elektron mikroskopik olarak çalışmışlar ve perimisyumda orta dereceli bir yağlanma ve 0,25-1,5µ uzunluğunda düzensiz çıkıntılar tanımlamışlardır. Bu çıkıntılarda; pinositik veziküller, glikojen granülleri ve ara sıra mitokondri gözlemlemiştir. Normal mitokondrilerin yanı sıra membran parçaları ve granüler materyal içeren dejenere mitokondrilere de rastlamışlardır. Ayrıca mitokondrilerde genişleme gözlemiştir. Bazı kas liflerinde transver tubuler sistem genişlemesi ve sarkolem altında glikojen depoları bildirmişlerdir.

Tirotoksikozisli hastaların iskelet kaslarında yapılan başka bir çalışmada Hematoksilen-Eozin boyamasında kas dejenerasyonu veya bağ doku proliferasyonuna ait bulgular bildirilmemiştir. Kas liflerinin boyanma özellikleri uniform olarak gözlenmiştir. Metilen mavisi boyamasında ise terminal aksonda şişkinlik ve son plakta değişiklikler gözlenmiştir (32).

Hamida ve arkadaşları (30) Tunuslu çocuklarda gözlenen Duchenne kas distrofisini klinik ve histolojik olarak çalışmışlardır. Klinikte bilateral ve simetrik kas zayıflığı bildirmişlerdir. Histopatolojik olarak da lif çaplarında değişiklik, kısmi veya yaygın lif yarılmaları ve internal çekirdek oranında artış gözlemişlerdir. Kesitlerin çoğunda nekrotik lifler, ayrıca endomisyal bağ dokuda proliferasyon ve ileri evrelerde Tip I ve Tip II' de atrofi tanımlamışlardır.

Başka bir çalışmada da Duchenne kas distrofisi (DMD)'nde mast hücrelerinin rolü araştırılmıştır. DMD'nde mast hücreleri miktarı, yerleşim yeri ve granül yapısı bakımından kontrolden farklı gözlenmiştir. DMD'nde mast hücreleri heterojen boyama göstermiş, daha çok kan damarları çevresinde yerleşmiş ve miktarca fazlalık göstermiştir. Hastalığın erken dönemlerinde mast hücreleri normal kastaki gibi perimisyumda gözlenmiştir, daha ileri evrelerde ise endomisyumda çoğunluk sağlamıştır. Kas liflerinin yanında nekroz alanlarında da mast hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Yazara göre mast hücreleri doku anormalliklerinde yara onarıcı mekanizma ve doku harabiyeti ile ilgilidir. Yaralanmış miyofibril sitoplazması endomisyal aralıkta mast hücre birikimini uyarır. Mast hücre proliferasyonu ve degranülasyonu fibrozisle sonuçlanan basic fibroblast growth faktör'ün aktivasyonunu gösterebilir (28).

Yapılan bu çalışmada ise hipertroidli grupta ışık mikroskopik olarak kontrole göre lif çaplarında azalma, lif yarılmaları, enine çizgilenmede azalma, çekirdek sayısında artış ve lif merkezine doğru kümelenme, endomisyum ve perimisyumda yağlanma ve mast hücre artışı gözlemlendi. T<sub>3</sub> + Melatonin verildiğinde ise lif yapısında düzelme görüldü. Elektron mikroskopik olarak da T<sub>3</sub> verilen grubun miyofibrilleri arasında kontrol grubuna göre glikojen miktarının arttığı, I bandlarının daha az belirgin olduğu gözlemlendi. Çekirdekte ise çekirdekçik yapısı belirgin ve kromatin çekirdek etrafına dağılmış durumda idi. Melatonin verilen grupta ise glikojen miktarı T<sub>3</sub> verilen gruba göre azalmış kontrole benzemektedir, çizgilenme ve I bandı belirgindi, A-I bandlarında tübül sistemi daha belirgin olarak gözlemlendi.

Enerji metabolizmasında mitokondriyumun önemli rolü göz önünde bulundurularak mitokondri tiroid hormonu etkilerinin muhtemel odak noktası olarak düşünülür. Yiyeceklerin oksidasyon enerjisinin dönüşümü mitokondriyal

oksidatif fosforilasyon işlemiyle oluşur ve ATP depolanır. Yapılan çalışmalarda izole mitokondriyuma  $T_3$  ilavesi  $O_2$  tüketiminde ve ATP oluşumunda artış meydana getirmiştir. Hormonun mitokondriyum üzerine direk etkisi mitokondriyal iç membranı şekillendiren lipoproteinlere bağlanmasına bağlı olarak şekil değişikliği oluşturmaktadır. Bu spesifik reseptör iç membrandır ve iç membran oksidatif fosforilasyonun olduğu yerdir (70).

Higuchi ve arkadaşları (33) yaptıkları çalışmada ratlarda ekzersiz ve hipertroidizm durumunda SOD ve CAT aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda her iki durumda da SOD aktivitesinin arttığı buna karşılık CAT aktivitesinin değişmediği bildirilmiştir. Mitokondriyal enzimlerdeki artış mitokondri miktar ve boyutunda artışa neden olmuştur.

Bu çalışmada ise hipertiroidli grubun mitokondrilerinin irileştiği ve kristallerin belirginleştiği bazı iri mitokondrilerde ise kristallerin silikleştiği gözlemlendi.  $T_3$  + Melatonin verilen grupta ise mitokondrilerin kontrol grubuna benzer şekilde miyofibriller arasında yassı şekilde yer aldığı gözlemlendi. Bu değişiklikler daha önceki çalışmalarda gözlenen değişiklikler ile benzerlik gösteriyordu.

Deneysel hipertiroidizm esnasında iskelet kası proteininde meydana gelen değişimler de çalışılmıştır.  $T_3$  ile muamele gören ratların kaslarında protein yıkımının kontrole göre artış gösterdiği, yiyecek alımının artmasına rağmen vücut ve kas ağırlığının azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar hipertiroidizmde meydana gelen kas kitlesi azalmasının protein sentezindeki azalma ile değil protein yıkımındaki artışla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (2).

İskelet kası proteolizisi üzerine yapılan başka bir çalışmada da hipertiroidi oluşturulan ratlarda alanine, thyrosine ve 3-methylhistidine seviyelerinin kontrole göre artmış olduğu tersine hypothyroidizmde bu ürünlerin azaldığı bulunmuştur. Mevcut sonuçlar hipertiroidli ratlarda iskelet kası proteolizisinin arttığını göstermiştir. Araştırmacılar bu durumun iskelet kası zayıflığına neden olabileceğini söylemektedirler (14).

Carter ve arkadaşları (13) yaptıkları başka bir çalışmada hipertiroidizmin protein değişimi üzerine olan etkilerini kalp ve iskelet kasında karşılaştırmışlardır. Tiroksin verilen gruplarda kontrole göre iskelet kası

ağırlığının %20 oranında azaldığını, kalp kasının ise %47 oranında artmış olduğunu belirtmişlerdir. Protein değişiminde meydana gelen değişimleri saptamak için in vitro amino asit sayımı yapmışlar ve iskelet protein içeriğinin azaldığını buna karşılık kalp kasının protein içeriğinin arttığını tespit etmişlerdir. Protein yıkımının ise hipertiroidli iskelet kasında arttığını, kalp kasında ise azaldığını bildirmişlerdir. Benzer çalışmalar (38) başka araştırmacılar tarafından da yapılmıştır. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar iskelet kas zayıflığının nedeni olarak protein yıkımındaki artışı düşünmüşlerdir.

Angeras ve arkadaşları (3) deneysel olarak hipertiroidi oluşturulmuş ratlarda miyopatik değişiklikler üzerine  $\beta$ -adrenerjik blokajların etkisini araştırmışlardır. Deney sonunda  $T_3$  enjekte edilen ratlarda yiyecek alımının artmasına rağmen vücut ağırlığının kontrole nazaran daha az olduğunu görmüşlerdir. Canlı ağırlıktaki bu azalma  $\beta$  bloke edici ajanlarla önlenememiştir.  $T_3$  enjekte edilen ratlarda kas liflerini daha küçük gözlemlemişlerdir. Propranolol alınması ise bu azalmayı önleyememiştir. Yaptıkları histokimyasal çalışmalarda  $T_3$  enjekte edilen ratlarda lipid içeriğinin belirgin şekilde yükseldiğini elektron mikroskopik çalışmada ise mitokondrilerin subsarkolemmal olarak biriktiğini ve genişlediğini gözlemlemişlerdir.  $T_3$  ile muamele gören ratlarda gözlenen bu değişiklikler propranolol ve metoprolol ile önlenememiştir.

Sillau (66) ise yaptığı çalışmada aşırı tiroid hormonu ile muamelenin rat kaslarının kapilleritesini artırdığını, oksidatif kapasitesini ve lif kompozisyonunu değiştirdiğini göstermiştir.

Johnson ve arkadaşları (34) hipo ve hipertiroidizmde rat solunum kaslarının histokimyasal profilinde meydana gelen değişiklikleri çalışmışlardır. Hipotiroidi durumunda rat diaframındaki Tip I liflerin oranında artış meydana gelmiştir. Lif çapları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında orta dereceli atrofi göstermiştir. Bunun da kas zayıflığı gelişmesinde yardımcı bir faktör olduğunu düşünmüşlerdir. Hipertiroidli rat diaframında ise Tip I liflerin oranında önemsiz bir azalma meydana gelmiştir. Lif çaplarında da çok az değişiklik bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar (35) yaptıkları başka bir çalışmada hipo ve hipertiroidizm durumunda rat iskelet kası lif tiplerindeki mitokondriyal oksidatif enzim aktivitelerinde meydana gelen değişiklikleri çalışmışlardır. Hipotiroidli kas

liflerinde bu enzim seviyelerinin düştüğünü aksine hipertiroidli liflerde ise arttığını gözlemişlerdir.

Carnwath ve arkadaşları (12) X'e bağlı doğuştan muscüler distrofilik ratların soleus ve Extensor Digitorum Longus kaslarında histopatolojik ve morfolojik çalışmalar yapmışlardır. Toluidin mavisi ile boyamada kaslarda sırasıyla lif dejenerasyonu ve rejenerasyonuna ilişkin hücre değişimleri gözlemişlerdir. 2 haftalık yavrularda invaziv hücre odaklı lif nekrozu ve soleus kasında Tip I oranında gittikçe artan bir artış bildirmişlerdir. Daha sonra 26 haftalık ratlarda bu etkilenmiş liflerin yerini internal çekirdekli yeni lifler almıştır.

Mevcut çalışmada ise hipertiroidli grupta canlı ağırlıkta ve kas lifi çaplarında azalma T<sub>3</sub> + Melatonin verilmesi ile ise az miktarda artış gözlenmiştir.

Aerobik hücrelerde serbest radikaller mitokondrideki oksidatif metabolizmanın yan ürünü olarak oluşurlar. Serbest radikal oluşumu ve antioksidant savunma arasında kritik bir denge mevcuttur. Reaktif O<sub>2</sub> türleriyle meydana gelen oksidatif hasara "oksidatif stres" denir. Hipertiroidizmde meydana gelen doku yaralanmalarının temelinde lipid peroksidasyonu önemli bir yer tutar. Lipid peroksidasyonu yapısal ve fonksiyonel hücresel bozukluklara ve membran dağılımlarına yol açar. Seven ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipertiroidizmde lipid peroksidasyonu üzerine Vit. E'nin muhtemel önleyici etkisini araştırmışlardır. Hipertiroidli ratlarda lipid peroksidasyonu belirgin şekilde artmıştır. Vit. E ilavesi MDA içeriğini azaltmıştır ayrıca T<sub>3</sub> seviyesini düşürmüştür. Bu da normal hormon düzeyli ratlara Vit. E ilavesinin T<sub>3</sub> seviyesini ve ya T<sub>4</sub> ün T<sub>3</sub>'e dönüşümünü azalttığını düşündürmüştür. Bu bulgular tiroid hormonlarının aktif O<sub>2</sub> türlerinin üretimini artırabileceğini ve böylece oksidatif strese yol açabileceği hipotezini desteklemektedir (64). Benzer sonuçları Asayama ve arkadaşları (7) da bildirmişlerdir.

Hipertiroidizmin antioksidant enzimlerin aktivitesinde artış mı yoksa azalma mı meydana getirdiği konusunda büyük bir tartışma vardır. Bu konu ile ilgili olarak Seven ve arkadaşları deneysel hipertiroidizmde eritrositlerdeki antioksidant durumu üzerine Vit. E ilavesinin etkilerini araştırmışlardır. Deney sonunda Vit. E ilavesinin hipertiroidli grubun T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> seviyelerini azalttığı

gözlenmiştir. SOD ve GSH-Px değerleri hipertiroidli grupta önemli derecede yükselmiş, Vitamin E ilavesi ise bu değerleri kontrole yaklaştırmıştır (63).

Fernandez ve arkadaşları (23) deneysel hipertiroidizmde karaciğerde lipid peroksidasyon ve süperoksit radikal oluşumunu araştırmışlardır. Hipertroidizmde total O<sub>2</sub> tüketiminde artış buna bağlı olarak da bazal metabolik hızda artış meydana gelmektedir. Bu etki karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası gibi organların hücresel solunumunda artış meydana getiren tiroid kalorigenezisi olarak isimlendirilmekte ve bunun da sodyum-potasyum pompa aktivitesindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmada T<sub>3</sub> muamelesi karaciğer mikrozomal süperoksit radikal oluşumunu indüklemiştir ayrıca karaciğerde malondialdehit içeriğini yükseltmiştir.

Zaiton ve arkadaşları (80) deneysel hipertiroidizmde lipid peroksidasyon üretimi (MDA seviyelerine bakılarak) ve antioksidan aktivite (GPx Seviyelerine bakılarak) üzerine propranololün etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda hipertroidizmde MDA seviyesi artış göstermiştir. Propranolol muamelesi ise MDA seviyesini kontrole yakın olarak indirmiştir. GPx aktivitesi EDL kasında her üç grupta benzer seviyelerde iken soleus kasında hipertroidli grupta azalmıştır. Propranolol muamelesi ise hipertroidli gruba nazaran çok az miktarda artırmıştır. Kas kontraktilesi ise sadece soleusda değil aynı zamanda EDL kasında da hipertroidli grupta ve propranolol ile muamele gören grupta düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar lipid peroksidasyonunda meydana gelen artışın kas zayıflığından direk sorumlu olamayacağını ve propranololün hipertroidizmde meydana gelen kas fonksiyonu bozukluğunu düzeltmeyeceğini göstermiştir. Benzer bir çalışmada da (1) Prophylthiouracil, Propranolol ve Vitamin E' nin etkileri araştırılmışdır. Yapılan çalışma sonunda 3 farklı tedavi protokolünün plazma lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan sistemler üzerine etkilerinin farklı olmadığı bildirilmiştir.

Mano ve arkadaşları çeşitli tiroid hastalıklarında serbest radikal kovucu sistemlerin rollerini açıklamak için tiroid dokusunda  $\alpha$ ,  $\beta$ , ve  $\gamma$  tocopheroller ve Coenzyme Q (CoQ) konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Yapılan çalışma sonunda  $\alpha$ , ve  $\gamma$  tocopherol seviyelerinin papiller karsinomlu hastalarda ve malignant lezyonlarda normale göre arttığını CoQ'nun ise Graves hastalığı, foliküler ve

papiller tiroid karsinomlarında azaldığını bildirmişlerdir. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak Vitamin E ve CoQ'nun tiroid hastalıklarında radikal kovucu olarak rol oynayabileceğini, CoQ'nun azalmasının ise fazla hormon salınımı sonucu tiroid foliküler hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonun aktive olmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (44).

Yapılan bu çalışmada MDA ve CAT seviyeleri karşılaştırıldığında plazma CAT seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, MDA seviyesinde ise T<sub>3</sub> verilen grupta artış, T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta azalış olduğu, doku düzeyinde ise, kalp ve karaciğerde CAT seviyesinde T<sub>3</sub> verilen grupta kontrole göre önemli bir değişme olmadığı halde T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta T<sub>3</sub> verilen gruba göre artış, kalp MDA seviyesinde ise kontrol ile hipertiroidli grup arasında fark gözlenmezken T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta düşüş gözlenmiştir. Ayrıca melatonin ilavesi, yüksek olan T<sub>3</sub> seviyesini önemli ölçüde düşürmüştür. Bu bulgular daha önce yapılan araştırma sonuçlarına paralellik göstermektedir.

#### ***Kalp Kası***

Hipertiroidizm kalpte taşikardi ve kontraktıl performans artışı meydana getiren hiperdinamik bir durum oluşturmaktadır. Tiroid hormonu ile indüklenen metabolizma artışı sonucunda periferel dokularda O<sub>2</sub> ihtiyacı artmakta bu da kalp çalışmasında artışa neden olmaktadır. Hipertiroidizm ayrıca kardiomegali, konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarında primer neden olarak gösterilebilmektedir. Hipertiroidi sonucu oluşan hipermetabolik durum kalp ve iskelet kasında serbest radikal üretimini artırmakta ve antioksidant defans sistemini azaltmaktadır. Ayrıca kalpte lipid peroksidasyonu artırmaktadır (75).

Venditti ve arkadaşları (74) rat dokularında hipertiroidi ile oluşturulan oksidatif stres durumunda lipid peroksidasyonu ve antioksidasyon durumunu araştırmışlardır. Tiroid hormonlarının en önemli fonksiyonlarından biri dokuların enerji metabolizması ve bazal metabolik oranını hızlandırmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalar hipertiroidizmdeki hipermetabolik durumun serbest radikal üretimi ve lipid peroksit seviyelerindeki artışla birlikte olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmada hipertiroidli ratların karaciğer ve kalplerinde malondialdehide (MDA) seviyeleri önemli derecede artış göstermiştir.

Glutathione peroxidase (GPx) ve hidroperoksit (HPs) seviyeleri kaslarda artış göstermiştir. Karaciğer ve kalpte VitE seviyesi artış gösterirken iskelet kasında VitE seviyesi tiroid durumu değişikliğinden etkilenmemiştir.

Shinohara ve arkadaşları (65) yaptıkları çalışma ile tiroid hormon değişikliklerine ve yaşa bağlı olarak kalp kasında meydana gelen oksidatif değişiklikleri incelemiştir. Çalışma sonunda hipertroidizmde hücre içi lipid peroksidasyon yerinin değiştiğini, yaşla beraber serbest radikal kovucu sistemin azaldığını, LPO ve XOD aktivitelerinin arttığını bu durumun da myokardal bozukluğa yol açtığını bildirmişlerdir.

Decker ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada hipertroidli tavşanların kalbinde hipertrofi, karaciğer ve iskelet kasında ise atrofi tanımlamışlardır. Revis ve arkadaşları da (60) yaptıkları çalışmada yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde tiroksin enjeksiyonunun kalp ağırlığında artış oluşması ve lizozomal enzimlerde değişimler kaydedilmesine dayanarak kalpte hipertrofiye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Parmacek ve arkadaşları (48) tavşanlarda al-tiroksine indükledikleri hipertiroidizmde sol ventrikülde meydana gelen ince yapı değişikliklerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışma sonunda sol ventrikülde hipertrofi gözlemiştir. Elektron mikroskopta bütün miyositlerde belirgin bir mitokondrial genişleme, golgi aygıtında hipertrofi ve çok miktarda lizozomal dense body gözlemiştir. Aynı zamanda T tubullerin miyositlerin organelden zengin bölgeleri içine derin şekilde invagine olduğunu ve lizozomal aktivitede artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Tavşanlarda benzer bulgular Rewis ve arkadaşları da (60) bildirmiştir.

Wiegand ve arkadaşları (77) mini piglerde atrial ve ventriküler miyosin yapısı ve  $Ca^{+2}$  ile aktive olan ATPaz aktivitesi üzerine hipo ve hipertiroidizmin etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda sol ventrikülün miyosin ATPaz aktivitesi hipo ve ötiroid durumunda aynı kalırken hipertiroidi durumunda daha yüksek bulunmuştur. Atrial miyosin ATPaz aktivitesi ve yapısı ise tiroid durum değişikliklerinden etkilenmemiştir.

Yapılan bu çalışmada ise histolojik incelemede kalp kasında hipertrofiye ait bir bulguya rastlanılmamıştır. Hipertiroidi oluşturulan ve T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grubun doku örnekleri kontrol ile benzerlik göstermiştir.

#### *Karaciğer*

Sola ve arkadaşları (68) hipertiroidizmlı hastaların karaciğerlerinde gözlenen histolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Gözledikleri başlıca değişiklikler; intrahepatosik cholestasis, polimorf nüklear lökosit, eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu, genişlemiş hiperkromatik hepatosit çekirdeği, sinuzoidlerde genişleme, kupffer hücre hiperplazisi, centrilobuler veziküler yağ değişiklikleri ve vakuolize çekirdektir.

Callas ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada hipertiroidizmin karaciğer ince yapısında glikojen azalmasına, dağınık RER gözlenmesine, düz endoplazmik retikulumda artış ve genişlemeye, mitokondrilerde genişlemeye, disse aralığına açılan vakuoller gözlenmesine, lizozom ve mikrocisim miktarında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hipertiroidli ratlarda respirasyon, ürinsiyon ve defekasyon artmıştır, yiyecek alımının 2-3 kat artmasına rağmen 100 gr kilo kaybı olmuştur.

Nieri ve arkadaşları (47) Graves hastalığı ile birlikte olan primer safra sirozunu araştırmışlardır. Graves hastalığı teşhisi konulmuş kişilerden aldıkları karaciğer biopsilerinde intrahepatik safra kanalları epitellerinde nekroz, yırtılma ve hiperplazi tanımlamışlardır. Ayrıca kanalların sıklıkla folikül şeklinde bir araya gelmiş lenfositlerle çevrili olduğunu gözlemişlerdir.

Gay ve arkadaşları (26) ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan amidarone hidroklorid'in yan etki olarak hipertiroidizmi indüklemesi sonucu karaciğerde meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Bu ilaçla muamele sonunda parankimatöz hasar ve fokal nekroz odakları bildirilmiştir. Ayrıca orta dereceli mikroveziküler steatozis gözlenmiştir. Elektron mikroskopta ise yayılmış kromatin ile beraber hepatosellüler yaralanma, lizozomlarda lameller inklüzyon cisimcikleri tanımlanmıştır.

Yao ve arkadaşları (78) hipertiroidli hastalarda dalak ve karaciğerde büyüme, karaciğer iğne biopsisinde ise lob merkezinde choleastasis bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada ise T<sub>3</sub> hormonu ilave edilen grubun karaciğer dokularında sinüzoidlerde genişleme, bazı alanlarda hücre artışı, kupffer hücrelerinde hiperplazi, hepatosit içeriğinde boşalma ve mast hücresi artışı gözlemlendi. Hepatositlerin glikojen miktarının ise Callas ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın tersine arttığı gözlemlendi. Melatonin verilen grupta ise glikojen miktarının T<sub>3</sub> verilen gruba, sinüzoid genişliğinin ve hepatosit yapısının ise kontrole benzediği gözlemlendi. Karaciğer ince yapısında ise T<sub>3</sub> verilen grubun hepatosit yapısı kontrole benziyordu. T<sub>3</sub> + Melatonin verilen grupta ise farklı olarak disse aralığının genişlediği, ito hücrelerinde lipid vakuollerinin arttığı, kupffer hücresinin daha aktif olduğu, ayrıca bazı hepatositlerde miyelin figürlerinin olduğu gözlemlendi.

Fernandez ve arkadaşları (24) hipertiroidizm durumunda rat karaciğerindeki oksidatif durumu araştırmışlardır. T<sub>3</sub> muamelesi sonucunda metabolik hızın arttığını bu artışın karaciğerdeki oksijen tüketimi artışı ve lipid peroksidasyondaki artışla paralel olduğunu, hepatik TBAR seviyesinde artış ve GSH seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yazara göre bu durum hormonal bozuklukta oksidatif stresin geliştiğini göstermektedir.

Steenbergen ve arkadaşları (69) hipo ve hipertiroidizm durumlarında karaciğerde bilirubin taşınmasını araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda hipotiroidizmde hepatik bilirubin UDA-GTA aktivitesi artmış, p-nitrophenol UDP-GTA azalmıştır. Bu da safra akımında azalmaya ve sonunda serumda total bilirubin konsantrasyonunda artışa neden olarak choleastasisine neden olmuştur. Hipertiroidizmde ise bilirubin UDP-GTA azalmış, p-nitrophenol UDP-GTA artmış bu da safrada bilirubin output unu artırmıştır. Bu da insanda konjuge olmayan hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir.

Tsai ve arkadaşları (73) ise obsructive sarılıklı hastaların kanlarında ve karaciğer dokularında lipid peroksid seviyelerini ölçmüşlerdir. Obsructive sarılıklı hastalarda plazma lipid peroksidlerinin seviyesi kontrol ile karşılaştırıldığında yüksek çıkmıştır. Bu artışın sarılık vakalarında tıkanmaya bağlı olarak artan total bilirubin ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Liaw ve arkadaşları (43) hipertiroidizmli hastalarda tedavi amacıyla kullanılan Propylthiouracil'in karaciğer dokusu üzerinde meydana getirdiği

histolojik değişiklikleri çalışmışlardır. Yapılan alışmada Propylthiouracil muamelesinden 2 gün sonra serum ALT seviyesinde yükselme meydana gelmiştir. Histolojik olarak da düzensiz hemorajik nekroz odakları ve çevresinde iyi tanımlanabilen granulo mlar bildirilmiştir. Bu nekrotik odakların köpüklü, pigmentli histiyositler, epitel hücreleri ve diğer birkaç inflamatuvar hücre infiltrasyonundan ibaret olduğu grlmştir. Pigmentli, köpüklü histositlerin içinde bol miktarda lipofuscin pigmentinin mevcut olduğu ayrıca 2 hastada orta dereceli yağ değişikliği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve mevcut olan bilgiler ışığında hipertiroidizmin ratlarda metabolik hızı artırarak kilo kaybına neden olduğunu, histolojik olarak iskelet kasında zayıflığa, karaciğerde ise yapısal değişikliklere yol açtığını, melatonin ilavesinin ise bu değişiklikler üzerine az da olsa olumlu bir etki gösterdiğini dşnmekteyiz. Çalışmamızda hipertiroidizmin ve melatonin ilavesinin kalp kasını yapısal düzeyde fazla etkilemediği gözlenmiştir.

## 5. KAYNAKLAR

1-Adalı, M., İnal-Erden, M., Akalın, A., Efe, B. (1999). Effects of Prophylthiouracil, Propranolol, and Vitamin E on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Hyperthyroid Patients. *Clin. Biochem.*, 32(5), 363-367.

2-Angeras, U., Hasselgren, P.O. (1985). Protein Turnover in Different Types of Skeletal Muscle During Experimental Hyperthyroidism in Rats. *Acta Endocrinol.*, 109, 90-95.

3-Angeras, U., Oldfors, A., Hasselgren, P.O. The Effect of  $\beta$ -Adrenergic Blockade on the Myopathic Changes in Experimental Hyperthyroidism in Rats. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A.*, 94, 91-99.

4-Arendt, J. (1988). Melatonin. *Clin. Endocrinol.*, 29, 205-229.

5-Arendt, J. (1995). Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Chapman&Hall, London.

6-Arıncı, K., Elhan, A. (1995). *Anatomi. 2. Cilt*, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara.

7-Asayama, K., Dobashi, K., Hayashibe H., Kato, K. (1989). Vitamin E Protects against Thyroxine-Induced Acceleration of Lipid Peroxidation in Cardiac and Skeletal Muscles in Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 407-418.

8-Asayama, K., Dobashi, K., Hayashibe, H., Megata, Y., Kato, K. (1987). Lipid Peroxidation and Free Radical Scavengers in Thyroid Dysfunction in the Rat: A Possible Mechanism of Injury to Heart and Skeletal Muscle in Hyperthyroidism. *Endocrinology.*, 121(6), 2112-2118

9-Binkley, S. (1988). *The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function*. Prentice Hall Endocrinology Series, New Jersey.

10-Cagnacci, A. (1996). Melatonin in Relation to Physiology in Adult Humans. *J. Pineal Res.*, 21, 200-213.

11-Callas, G., Cannon, S. (1974). Alterations in the Fine Structure of Hepatocytes in Hyperthyroid Rats. *Anat. Rec.*, 181, 71-82,

12-Carnwath, J.W., Shotton, D.M. (1987). Muscular Dystrophy in the Mdx Mouse: Histopathology of the Soleus and Extensor Digitorum Longus Muscles. *J. Neurol. Sci.*, 80(1), 39-54.

- 13-Carter, W.J., Benjamin, W.S.V.D.W., Faas, F.H. (1980). Effect of Experimental Hyperthyroidism on Protein Turnover in Skeletal and Cardiac Muscle. *Metabolism*, 29(10), 910-915.
- 14-Carter, W.J., Benjamin, W.S.V.D.W., Faas, F.H. (1981). Effect of Experimental Hyperthyroidism on Skeletal-Muscle Proteolysis. *Biochem. J.*, 194, 685-690.
- 15-Ceyhan, A., Günal, S., Çıkan, T., Bababalım, M., Ünal, N. (1996). Serbest Radikaller ve Anestezi. *Sendrom, Aralık*, 65-69.
- 16-Cheeseman, K.H., Slater, T.F. (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull.*, 49(3), 481-493.
- 17-Claustrat, B., Brun, J., Chazot, G. (1990). Melatonin in Humans, Neuroendocrinological and Pharmacological Aspects. *Nucl. Med. Biol.*, 17(7), 625-632.
- 18-Decker, R.S., Wildenthal, K. (1981). Lysosomal Alteration in Heart, Skeletal Muscle, and Liver of Hyperthyroid Rabbits. *Lab. Invest.*, 44(5), 455-465.
- 19-Engel, A.G. (1966). Electron Microscopic Observation in Thyrotoxic and Corticosteroid Induced Myopathies. *Mayo. Clin. Proc*, 41, 785-796.
- 20-Englano, M.A. (1996). *Life Before Birth*. 2 th ed., Mosby-Wolfe, England.
- 21-Erlich, S.S., Apuzzo, M.L.J. (1985). The Pineal Gland: Anatomy, Physiology, and Clinical Significance. *J. Neurosurg.*, 63, 321-341.
- 22-Fail, P.A. and Whitsett, J.M. (1988). Influence of Photoperiod, Ambient Temperature and Melatonin on Testosterone Synthesis and Release During Reproductive Maturation on Testosterone Synthesis and Release During Reproductive Maturation in Male Deer Mice. *J. Androl.*, 9 (1), 21-30.
- 23-Fernandez, V., Barrientoz, X., Kipreos, K., Valenzuela, A., Videla, L. (1985). Süperoxide Radical Generation, NADPH Oxidase Activity, and Cytochrome P-450 Content of Rat Liver Microsomal Fractions in an Experimental Hyperthyroid State: Relation to Lipid Peroxidation. *Endocrinol.*, 117(2), 496-501.

24-Fernandez, V., Simizu, K., Barros, S.B.M., Azzalis, L.A., Pimentel, R., Junquera, V.B.C., Videla, L.A. (1991). Effects of Hyperthyroidism on Rat Liver Glutathione Metabolism: Related Enzymes' Activities, Efflux, and Turnover. *Endocrinol.*, 129, 85-91.

25-Gartner, L.P. and Hiatt, J.L. (1997). *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

26-Gay, G., Netter, P., Trechot, P., Roche, J.P., Zannad, F. (1986). A Case of Amiodarone-Induced Hyperthyroidism and Hepatitis: Results of Clinical Laboratory and Histological Tests. *Biomed. Pharmacother.*, 40(2), 54-57.

27-Giordano, M., Palermo, M.S. (1991). Melatonin-Induced Enhancement of Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *J. Pineal Res.*, 10, 117-121.

28-Gorospe, J.R.M.G., Tharp, M.D., Hinckley, J., Kornegay, J.N., Hoffman, E.P. (1994). A Role for Mast Cells in the Progression of Duchenne Muscular Dystrophy? *J. Neurol. Sci.*, 122(1), 44-56.

29-Halliwel, B. (1994). Free Radicals, Antioxidant and Human Disease: Curiosity, Cause, or Consequence? *The Lancet*, 344, 721-724.

30-Hamida, M.B., Miladi, N., Turki, I., Zaiem, H. (1992). Duchenne Muscular Dystrophy in Tunisia: A Clinical and Morphological Study of 77 Cases. *J. Neurol. Sci.*, 107(1), 60-64.

31-Hardeland, R., Reiter, R.J., Poeggeler, B., Tan, D.X. (1993). The Significance of the Metabolism of the Neurohormone Melatonin: Antioxidative Protection and Formation of Bioactive Substances. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 17, 347-357.

32-Havard, C.W.H., Campbell, E.D.R., Ross, H.B., Spence, A.W. (1963). Electromyographic and ahistological Findings in the Muscles of Patients with Thyrotoxicosis. *Q. J. Med.*, 126, 145-163.

33-Higuchi, M., Cartier, L.J., Chen, M., Holloszy, J.O. (1985). Superoxide Dismutase and Catalase in Skeletal Muscle: Adaptive Response to Exercise. *J. Gerontol.*, 40(3), 281-286

34-Johnson, M.A., Olmo, J.L., Mastaglia, F.L. (1983). Changes in Histochemical Profile of Rat Respiratory Muscles in Hypo-and Hyperthyroidism. *Q. J. Exp. Psychol.*, 68, 1-13.

- 35-Johnson, M.A., Turnbull, D.M. (1984). Mitochondrial Oxidative Enzyme Activity in Individual Fibre Types in Hypo-and Hyperthyroid Rat Skeletal Muscles. *Q. J. Exp. Psychol.*, 69, 257-270.
- 36-Jungueira, L.C., Carneiro, J. and Kelley, R.O. (1992). *Temel Histoloji* (Çeviri Editörü; Prof. Dr. Yener Aytekin). Barış Kitabevi, İstanbul.
- 37-Kazakov, V.M., Katinas, G.S., Skorometz, A.A. (1986). Pathogenesis of Experimental Thyrotoxic Myopathy. *Eur. Neurol.*, 25, 212-224.
- 38-Klein, I., Ojamaa, K. (2000). Thyroid (neuro) Myopathy. *Lancet*, 356(9230), 614.
- 39-Korenyi-Both, A., Korenyi-Both, I., Kayes, B.C. (1981). Thyrotoxic Myopathy. *Acta Neuropathol.*, 53, 237-248.
- 40-Krinsky, N.I. (1992). Mechanism of Action of Biological Antioxidants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 200, 248-254.
- 41-Kumar, Cotran, Robbins. (1992). *Temel Patoloji*, 5nd edn. WB Saunders Company,
- 42-Kuş, İ. (1999). Sıçanlarda Pineal Bez ile Testisler Arasındaki Fonksiyonel İlişkinin Morfolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Elazığ.
- 43-Liaw, Y.F., Huang, M.J., Fan, K.D., Li, K.L., Wu, S.S., Chen, T.J. (1993). Hepatic Injury during Prophythiouracil Therapy in Patients with Hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 118(6), 424-428.
- 44-Mano, T., Iwase, K., Hayashi, R., Hayakawa, N., Uchimura, K., Makino, M., Nagata, M., Sawai, Y., Oda, N., Hamada, T., Aono, T., Nakai, A., Nagasaka, A., Itoh, M. (1998). Vitamin E and Coenzyme Q Concentrations in the Thyroid Tissues of Patients with Various Thyroid Disorders. *Am. J. Med. Sci.*, 315(4), 230-232.
- 45-Mates, J. M., Perez-Gomez, C., Castro, I. N. (1999). Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin. Biochem.*, 32(8), 595-603.
- 46-Moore, K.L. and Persaud, T.V.N. (1993). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*. 6 th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 47-Nieri, S., Riccardo, G.G., Salvadori, G., Surrenti, C. (1985). Primary Biliary Cirrhosis and Graves' Disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 7(5), 434-437.

- 48-Parmacek, M.S., Decker, M.L., Lesch, M., Samarel, A.M., Decker, R.S. (1986). Lysosomal Changes During Thyroxine-Induced Left Ventricular Hypertrophy in Rabbits. *Am. J. Physiol.*, 251(5P+1), 737-747.
- 49-Pierrefiche, G., Topall, G., Courboin, G., Henriet, I., Laborit, H. (1993). Antioxidant Activity of Melatonin in Mice. *Chem. Pathol. Pharmacol.*, 80(2), 211-223.
- 50-Reiter, R.J. (1981). The Mammalian Pineal Gland: Structure and Function. *Am. J. Anat.*, 162, 287-313.
- 51-Reiter, R.J. (1991). Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions. *Endocrine*, 12(2), 151-180.
- 52-Reiter, R.J. (1993). Interactions of the Pineal Hormone Melatonin with Oxygen-Centered Free Radicals: A Brief Review. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 26, 1141-1155.
- 53-Reiter, R.J. (1994). Pineal Function During Aging: Attenuation of the Melatonin Rhythm and its Neurobiological Consequences. *Acta. Neurobiol. Exp.*, 54, 31-39.
- 54-Reiter, R.J. (1996). Novel Intracellular Actions of Melatonin: Its Relation to Reactive Oxygen Species. *Front. Horm. Res.*, 21, 160-166.
- 55-Reiter, R.J. (1998). Oxidative Damage in the Central Nervous System Protection by Melatonin. *Prog. Neurobiol.*, 56, 359-384.
- 56-Reiter, R.J., Menendez-Pelaez, A., Poeggeler, B., Tan, D.X., Pablos, M.I., Acuna-Castroviejo, D. (1994). The Role of Melatonin in the Pathophysiology of Oxygen Radical Damage. *8 (42)* 403-412.
- 57-Reiter, R.J., Pablos, M.I., Agapito, T.T., Guerrero, J.M. (1996). Melatonin in the Context of the Free Radical Theory of Aging. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 786, 362-378.
- 58-Reiter, R.J., Poeggeler, B., Tan, D.X., Chen, L., Manchester, L.C., Guerrero, J.M. (1993). Antioxidant Capacity of Melatonin: A Novel Action Not Requiring A Receptor. *Neuroendocrinol.*, 15(1+2), 103-116.
- 59-Reiter, R.J., Tan, D.X., Poeggeler, B., Menendez-Pelaez, A., Chen, L., Saarela, S. (1994). Melatonin As a Free Radical Scavenger: Implications for Aging and Age-Related Diseases. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 119, 1-12.

- 60-Revis, N.W., Cameron, A.J. (1979). Association of Myocardial Cell Necrosis with Experimental Cardiac Hypertrophy. *J. Pathol.*, 128(4), 193-202.
- 61-Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I. (1995). *Histology; A Text and Atlas*. 3 th ed., Williams&Wilkins, USA.
- 62-Sağlam, M., Aştı, R.N., Özer, A. (1997). *Genel Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara*.
- 63-Seven, A., Seymen, O., Hatemi, S., Hatemi, H., Yiğit, G., Candan, G. (1996). Antioxidant Status in Experimental Hyperthyroidism: Effect of Vitamin E Supplementation. *Clinica. Chemica. Acta.*, 256, 65-74.
- 64-Seven, A., Seymen, O., Hatemi, S., Hatemi, H., Yiğit, G., Candan, G. (1996). Lipid Peroxidation and Vitamin E Supplementation in Experimental Hyperthyroidism. *Clin. Chem.*, 42(7), 118-119.
- 65-Shinohara, R., Mano, T., Nagasaka, A., Hayashi, R., Uchimura, K., Nakano, I., Watanabe, F., Tsugawa, T., Kakizawa, H., Nagata, M., Iwase, K., Ishizuki, Y., Itoh, M. (2000). Lipid Peroxidation Levels in Rat Cardiac Muscle are Effected by Age and Thyroid Status. *J. Endocrinol.*, 164(1), 97-102.
- 66-Sillau, A.H. (1985). Changes in Soleus Muscle Capillarity, Oxidative Capacity and Fiber Composition in Rats Recovering from Hyperthyroidism. *Pflugers Arch.*, 404(1),67-72.
- 67-Sirotkin, A.V., Schaeffer, H-J. (1997). Direct Regulation of Mammalian Reproductive Organs by Serotonin and Melatonin, *J. Endocrinol*, 154,1-5.
- 68-Sola, J., Pardo-Mindan, F.J., Zozaya, J., Quiroga, J., Sangro, B., Prieto, J. (1991). Liver changes in Patients with Hyperthyroidism. *Liver*, 11, 193-197.
- 69-Steenbergen, W.V., Fevery, J., Vos, R.D., Leyten, R., Heirweg, K.P.M., Groote, J.D. (1989). Thyroid Hormones and the Hepatic Handling of Biluribin. I. Effects of Hypothyroidism and Hyperthyroidism on the Hepatic Transport of Biluribin Mono-and Diconjugates in the Wistar Rat. *Hepatology*, 9(2), 314-321.
- 70-Sterling, K. (1979). Thyroid Hormone Action at the Cell Level. *N. Engl. J. Med.*, 300(4), 173-177.

- 71-Şeftalioğlu, A. (1998). Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Tıp ve Teknik yayıncılık Ltd. Şti., Ankara.
- 72-Tanyolaç, A. (1993). Özel Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara.
- 73-Tsai, L.Y., Lee, K.T., Tsai, S.M., Lee, S.C., YU, H.S. (1993). Changes of Lipid Peroxide Levels in Blood and Liver Tissue of Patients with Obstructive Jaundice. *Clinica. Chimica. Acta.*, 215, 41-50.
- 74-Venditti, P., Balestrieri, M., Meo, S.D., Leo, T.D. (1997). Effect of Thyroid State on Lipid Peroxidation, Antioxidant Defences, and Susceptibility to Oxidative Stress in Rat Tissues. *J. Endocrinol*, 155, 151-157.
- 75-Venditti, P., Masullo, P., Agnisola, C., Di Meo, S. (2000). Effect of Vitamin E on the Response to Ischemia-Reperfusion of Langendorff Heart Preparations From Hyperthyroid Rats. *Life Sci.*, 66(8), 697-708.
- 76-Viriend, J., Wasserman, R.A. (1986). Effects of Afternoon Injections of Melatonin in Hypothyroid Male Syrian Hamsters. *Neuroendocrinol.*, 42, 498-503.
- 77-Wiegand, V., Henniges, H., Oberschmidt, R., Kreuzer, H. (1985). Influence of the Thyroid State on Myocardial Myosin in the Adult Pig Heart. *Basic Res. Cardiol.*, 80, 12-17.
- 78-Yao, J.D.C., Gross, J.B., Ludwig, J., Purnell, D.C. (1989). Cholestatic Jaundice in Hyperthyroidism. *Am. J. Med.*, 86(5), 619-620.
- 79-Yılmaz, Ş.Y. (1999) Serbest Radikaller ve Reaktif O<sub>2</sub> Türleri. Uzmanlık Tezi, Elazığ.
- 80-Zaiton, Z., Merican, Z., Khalid, B.A.K., Mohamed, J.B., Baharom, S. (1993). The Effects of Propranolol on Skeletal Muscle Contraction, Lipid Peroxidation Products and Antioxidant Activity in Experimental Hyperthyroidism. *Gen. Pharmacol.*, 24, 195-199.

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

## 6. ÖZGEÇMİŞ

26. 01. 1973 yılında Yalvaç-İSPARTA'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bucak-BURDUR'da tamamladım. 1989 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım. 1994 yılında bu fakülteden mezun oldum. 1997 Güz döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda doktora'ya başladım. 1999 yılı Ekim ayında Akdeniz Üniversitesi Burdur Veteriner Fakültesi'ne Araştırma Görevlisi olarak atandım. Evliyim.

