

28332

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANURA AMFİBİLERDE HİPOTALAMUS,
HİPOFİZ BEZİ VE TİROİD BEZİ
ARASINDAKİ FONKSİYONEL İLİŞKİLER.

DOKTORA TEZİ

M.Sc.Kadriye AKGÜN
Biyoloji Anabilim Dalı
(Hücre Biyolojisi Programı)

Danışman: Prof.Dr. Osman MURATHANOĞLU

10. YANVAR 1993 İSTANBUL
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

HAZİRAN-1993

ÖNSÖZ

Omurgalıların alt sınıflarından birini oluşturan Amfibilerde, hipotalamik nörosekresyon sisteminin fonksiyonu ve bu sistemin hipofiz ve tiroid bezleri ile olan ilişkisi henüz tam açıklık kazanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma, sözü edilen konuya açıklık getirmek ve bu üçlünün fonksiyonlarını iki Amfibi örneğinde karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Yetişmemde emeği geçen ve doktora çalışmalarım süresince büyük yardım ve desteklerini gördüğüm hocam, Sayın Prof.Dr. Osman Murathanoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Zooloji Anabilim Dalında çalışmaya başladığım andan itibaren, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Saime Özarlan'a, Sayın Prof.Dr. Ayşe Oğuz'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof.Dr. Sabire Karaçalı'ya, bu çalışmam sırasında maddi desteklerini gördüğüm İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu'na çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Yard.Doç.Dr. Cihan Demirci'ye, Dr. Şehnaz Bolkent'e, Uzman Biyolog Fazile Oktar'a, çizimlerin gerçekleştirilmesinde ve fotoğrafların çoğaltılmasında yardımcı olan M.Celâl Dar'a, Ahmet Vatansever'e ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, bugüne kadar benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve büyük emekler veren aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Kadriye Akgün

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZ VE ABSTRACT.....	III
KISALTMALAR.....	IV
I- GİRİŞ.....	1
II- MATERYAL VE METOD.....	12
III- BULGULAR.....	17
A- KONTROL GRUBUNA AİT BULGULAR.....	17
A1- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-ME-PN).....	17
A2- Tirotrop hücelere ait bulgular.....	20
A2.1- Işık mikroskobu bulguları.....	20
A2.2- Elektron mikroskobu bulguları.....	21
A3- Tiroid bezi.....	23
B- T ₄ UYGULANAN DENEY GRUBUNA AİT BULGULAR.....	25
B1- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-ME-PN).....	25
B2- Tirotrop hücelere ait bulgular.....	27
B2.1- Işık mikroskobu bulguları.....	27
B2.2- Elektron mikroskobu bulguları.....	29
B3.- Tiroid bezi.....	31
C- TRH UYGULANAN DENEY GRUPLARINA AİT BULGULAR.....	33
C1- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-PN-ME).....	33
C2- Tirotrop hücelere ait bulgular.....	36
C2.1- Işık mikroskobu bulguları.....	36
C2.2- Elektron mikroskobu bulguları.....	38
C3- Tiroid bezi.....	40
D- PTU UYGULANAN DENEY GRUBUNA AİT BULGULAR.....	42
D1- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-ME-PN).....	42
D2- Tirotrop hücelere ait bulgular.....	44
D2.1- Işık mikroskobu bulguları.....	44
D2.2- Elektron mikroskobu bulguları.....	46
D3- Tiroid bezi.....	48
IV- TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
V- ÖZET.....	78
VI- KAYNAKLAR.....	82
VII- EKLER.....	97
VIII- ÖZGEÇMİŞ.....	151

Anura Amfibilerde Hipotalamus, Hipofiz Bezi ve Tiroid Bezi
Arasındaki Fonksiyonel İlişkiler.

Bu çalışmada, tiroksin (T₄), tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve propiltiourasil (PTU) uygulanan iki Amfibi örneği, *Rana ridibunda* ve *Bufo viridis*'te hipotalamik nörosekresyon hücreleri, TSH hücreleri ve tiroid bezinin bu maddelere gösterdikleri reaksiyonlar incelenmiş ve sözü edilen merkezlerin birbirleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Ayrıca, hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin yeri, TSH hücrelerinin hipofiz bezi distal lobundaki dağılımları da tespit edilmiş ve hariçten verilen TRH'un memelilerde olduğu gibi, Amfibilerde de hipotalamus-tirotrop hücreler-tiroid bezi üçlüsünde etkili olduğu saptanmıştır. Öte yandan veriler, tiroid bezi folikül hücrelerinde sentezlenen materyalin, apokrin yönetemle folikül lümenine atıldığı kanısını uyandırmaktadır. Ayrıca, çalışmada kullanılan Amfibi örneklerinden *Rana*'nın, uygulanan maddelerden, *Bufo*'ya kıyasla, daha fazla etkilendiği sonucuna da varılmıştır.

ABSTRACT

Functional Relationships Among Hypothalamus, Pituitary and Thyroid
Glands in Anuran Amphibians.

The present study using two samples of Amphibians, *Rana ridibunda* and *Bufo viridis* deals with reactions of hypothalamic neurosecretory cells, TSH cells and thyroid gland to thyroxine (T₄), thyrotrophin-releasing hormone (TRH) and propylthiouracil (PTU), and the relationships among the centers in question were examined. Moreover, the site of neurosecretory cells in hypothalamus and the distribution of TSH cells in the pars distalis of pituitary were determined and it was also found that exogenous TRH is effective in the triple of hypothalamus, thyrotropic cells and thyroid gland in Amphibians as well as in Mammals. On the other hand, the data reveal that the release of the material synthesized in the follicle cells of thyroid into the lumen is by apocrine way. In addition, that *Rana* is more sensible to the substances employed than *Bufo* is the result of the study.

KISALTMALAR

AB	-	Alcian blue
AF	-	Aldehid fuksin
GA	-	Glutar aldehit
GER	-	Granüllü endoplazmik retikulum
GH	-	Büyüme hormonu (Growth hormone)
IR-TRH	-	İmmunoreaktif TRH
LFB	-	Luksol fast blue
ME	-	Median eminens
α -MSH	-	Melanin stimulan hormon
MVC	-	Multivesiküler cisimler
NSH	-	Nörosekresyon hücreleri
OV	-	Otofajik vakuol
PAS	-	Peryodik asit
PIC	-	Pseudoizosiyanin
PN	-	Pars nervoza
PO	-	Preoptik
PON	-	Preoptik nukleus
PRL	-	Prolaktin
PTU	-	Propiltiyourasil
PVN	-	Paraventriküler nukleus
SG	-	Salgı granülü
SON	-	Supraoptik nukleus
TSH	-	Tiroid sitimulan hormon
T ₄	-	Tiroksin
TRH	-	Tirotropin salgılatıcı hormon

I-GİRİŞ

Hipotalamus, hem nörohipofiz hormonlarının üretildiği ve hemde adenohipofizdeki çeşitli tip hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen hipofizyotrofik hormonların sentezlenmesi ve salgılanmasından sorumlu olan önemli bir beyin merkezidir (Rodriguez, 1964; Durand, 1971; Seki ve ark., 1983).

Hipofizyotrofik hormonlar, hipotalamustaki çeşitli merkezlerde bulunan özelleşmiş nöronların perikaryonlarında sentezlenmelerini takiben, genellikle median eminens'(ME) te sonlanan aksonlarla taşınıp, akson uçlarından portal damar sistemine boşaltılırlar ve bu yolla adenohipofize dağılırlar (Durand, 1971; Goos, 1978;Giraud ve ark., 1979; Jackson, 1979). Genel olarak, salgılatıcı "releasing" ve engelleyici "inhibiting" hormonlar adı altında toplanan bu maddeler, adenohipofizdeki hedef hücrelerine eriştiklerinde, bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler (Durand, 1971; Vale ve ark., 1977; Goos, 1978; Jackson, 1979). Bu hormonlardan biri olan tirof ropin salgılatıcı hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) üreten hücreleri etkileyerek, TSH'un sentez ve salgılanmasını uyarır (Durand, 1971; Goss, 1978; Junqueira ve ark., 1992).

Gullemin'in laboratuvarında kuzu hipotalamusundan TRH'un izolasyonunu takiben, sığır ve domuz hipotalamus ekstraktlarının analizleri ile de, TRH'un kimyasal yapısı saptanmıştır (Gona ve Gona, 1974; Jackson ve Reichin, 1974; Giraud ve ark., 1979; Iversen ve Laurberg, 1985; Mimnagh ve ark., 1987). Bu araştırmacılar, yaptıkları analizler sonucunda, TRH'un üç aminoasitli (p Glu-His-PrONH₂) yapıya sahip, bir tripeptid olduğunu belirtmişlerdir. Kimyasal yapısının saptanmasıyla, TRH'un ticari amaçlarla, çeşitli laboratuvarlar tarafından sentetik olarak üretimi de yapılmıştır (Gona ve Gona, 1974). Semender, kurbağa, fare, sıçan, domuz gibi çeşitli omurgalı örneklerinde yapılan çalışmalar, bu hayvanlardaki TRH aktivitesinin, sentetik TRH ile benzer ya da eş nitelikte olduğunu göstermiştir (Grimm-Jørgensen ve Mc Kelvy,

1974; Jackson ve Reichlin, 1974; Seki ve ark. 1983; Malagon ve ark., 1989).

İmmunolojik yöntemler kullanılarak, TRH içeren nöronların hipotalamustaki dağılımları, farklı hayvan örneklerinde çeşitli araştırmacılar tarafından saptanmıştır. Özellikle memelilerde olmak üzere (D'Angelo ve Traum, 1956; Slebodzinki ve ark., 1968; Thomas ve ark., 1970; Goos ve ark., 1976), diğer omurgalı gruplarında da bu konuda birçok çalışma olmasına rağmen, Amfibi örneklerinin beyinlerinde TRH içeren nöronların yerleşimleri hakkındaki veriler, nispeten azdır (Seki ve ark., 1983). İmmunoreaktif TRH(IR-TRH) perikaryonlar, *Xenopus laevis*'in preoptik nukleus'(PON) unun dorsal konumlu magnosellüler bölümlerinde (Goos, 1978), *Rana catesbeiana*'da PON'un anterior parçasında, dorsal infundibular nukleusta (Seki ve ark., 1983;Mimnagh ve ark., 1987) bulunurlar.Öte yandan Jözsa ve ark. (1988), kuşlarda bir ördek türünde, paraventriküler nukleus'(PVN)un parvosellüler bölümünde ve daha az sayıda olmak üzere preoptik (PO) bölgede, lateral hipotalamik alanda ve posteriyor medial hipotalamik nukleusta, IR-TRH perikaryonların varlığını tespit etmişlerdir.Güvercinde ise, bu nitelikteki perikaryonlar, en fazla anterior hipotalamustaki magnosellüler PO bölgede, suprakiazmatik nukleuslarda ve PVN'da bulunurlar (Peczely ve Kiss, 1988). IR-TRH sinir fibrilleri ve bunların sonlanmalarının ME'in dış zonunda, portal damarların hemen yakınında (Seki ve ark., 1983; Mimnagh ve ark., 1987; Peczely ve Kiss, 1988) ve nörohipofizde (Seki ve ark., 1983;Mimnagh ve ark., 1987) infundibular nukleusta ve medial preoptik alanda (Tanigushi ve ark., 1990) bulunduğu çeşitli Amfibi türlerinde saptanmıştır.

Biyokimyasal ve immunolojik yöntemlerin uygulanması sonucu da, çeşitli omurgalı örneklerinin beyinlerinin hipotalamik ve ekstrapotalamik bölümlerinde TRH'un varlığı gösterilmiştir (Vale ve ark., 1977; Rosenkilde, 1979; Giraud ve ark., 1979; Iversen ve Laurberg, 1985; Mimnagh ve ark., 1987). Çeşitli memeli türlerinde TRH en yüksek yoğunlukta, beynin hipotalamus bölgesinde bulunur (Jackson ve Reichlin, 1974;Vale ve ark., 1977;Jackson, 1979; Hall ve Chadwick, 1984; Iversen ve Laurberg, 1985). Amfibilerde de TRH'un en yüksek yoğunluğu yine hipotalamusta yer almaktadır (Jackson ve Reichlin,

1974; Taurog ve ark., 1974; Giraud ve ark., 1979; Rosenkilde, 1979; Seki ve ark., 1983; Mimnagh ve ark., 1987; Malagon ve ark., 1989; Gracia-Navarro ve ark., 1990; Rosenkilde ve Ussing, 1990). TRH'un *Amphioxus*, *Lamprey*, Som balığı ve Kurbağa (Vale ve ark., 1977) ile benekli semender, *Rana pipiens* (Taurog ve ark., 1974; Seki ve ark., 1983; Rosenkilde ve Ussing, 1990; Gracia-Navarro ve ark., 1990) te, bir yılan türünde, tavuk, sıçan (Vale ve ark., 1977), domuz ve insanda (Iversen ve Laurberg, 1985) ekstrapotalamik beyin bölgelerinde bulunduğu da gösterilmiştir. Öte yandan TRH beynin hipotalamik ve ekstrapotalamik bölgelerinde bulunması yanı sıra , diğer vücut bölgelerinde de bulunur. Yapılan çalışmalar, örneğin, Amfibi derisinde ve hipofizinde (Rosenkilde, 1979; Giraud ve ark., 1979; Jackson., 1979; Seki ve ark., 1983; Iversen ve Laurberg, 1985; Rosenkilde ve Ussing, 1990), köpek ve domuzun tiroid bezinde (Iversen ve Laurberg, 1985), köpek ve *Rana esculenta*'nın retinasında (Giraud ve ark., 1979; Iversen ve Laurberg, 1985) TRH'un bulunduğunu gösterir niteliktedirler.

Sıçanda, beynin PO ve septal bölgeleri ile diğer bütün hipotalamik nukleuslarındaki TRH'un nispi değeri çok yüksek değildir. Ancak, yine de sıçan hipotalamusu total beynin TRH'unun %80'inden fazlasına sahiptir (Vale ve ark., 1977). Diğer taraftan Jackson ve Reichlin (1974), Taurog ve ark. (1974) ve Müeller ve ark. (1980) Amfibilerin hipotalamik ve ekstrapotalamik beyin bölgelerinde saptadıkları IR-TRH yoğunluklarının, memelilerdekenden daha yüksek değerde olduğu da, Giraud ve ark. (1979), Seki ve ark. (1983) tarafından tespit edilmiştir. Yapılan biyokimyasal çalışmalarla, çeşitli omurgalı örneklerinin farklı dokulardaki TRH miktarları da saptanmıştır. *Rana catesbeiana*'da hipofiz bezinin pars nervosa (PN) ve pars intermedyalı (PI) ortak olarak, yüksek yoğunlukta TRH içerir. Ancak, TRH'un pars distalisteki miktarı son derece azdır (Seki ve ark., 1983; Rosenkilde ve Ussing, 1990). Diğer taraftan Mimnagh ve ark. (1987), *Rana catesbeiana*'nın hipofiz bezinin pars distalisinde hiç IR-TRH bulunmadığını belirtirler. Jackson ve Reichlin' (1979) e göre de, *Rana pipiens*'te beyin ortalama 100-150 gr ağırlıktadır ve total olarak yaklaşık 0.1 µg TRH içermektedir. Bu çalışmalarda, ayrıca kurbağa derisinde total olarak 85 µg TRH bulunduğu ve bir dakikada vücudu dolaşan kanda bu miktarın ancak %1'inin bulunduğu da belirtilmektedir. *Rana*

esculenta'da dorsal vücut bölgesinin derisi, ventraldekinden daha yüksek oranda TRH içermektedir (Giraud ve ark., 1979). Müeller ve ark. (1980)'na göre de *Rana pipiens*'in derisindeki TRH, esas olarak zehir bezlerinde bulunmaktadır.

Hipofiz fonksiyonları ve hipotalamik nörosekresyon işlevleri arasındaki ilişkiyi belirtmek amacı ile çeşitli araştırmacılar tarafından pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bazıları hipofizyotrofik merkezlerin yerini belirlemek, diğer bir kısmı ise, bu merkezlerle hipofiz fonksiyonları arasındaki ilişkiyi saptamak, ya da nörosekresyon ürünlerinin kimyasal yapısını araştırmak amacıyla yapılmıştır (Goos, 1978). Nörosekresyon materyalini üreten hipotalamik merkezler, balık ve Amfibilerde bir çift PON, reptil kuş ve memelilerde ise, her biri bir çift supraoptik nukleus (SON) ve PVN'lar şeklindedir (Goos, 1978; Gorbman ve ark., 1983).

Amfibilerde PON'lar, üçüncü ventrikülün her iki yanında, optik kiyazmaya dorso-lateral konumlandıkları ve farklı iki tip hücre içerirler. Magnosellüler hücreler olarak isimlendirilen birinci tip hücreler büyük olup, uzantılarıyla, beyin ventriküllerinin iç yüzeyini döşeyen ependim hücreleri ile ilişkilidirler. Birincilere kıyasla, daha küçük olan ve parvosellüler hücreler adı verilen ikinci tip hücreler ise, optik kiyazmaya ventro-lateral olarak yerleşmişlerdir (Jasinski ve Gorbman, 1967; Dixit, 1976). Goos (1978), *Xenopus laevis* larvalarında PO nörosekresyon hücrelerinin, Shieber'in (1958/59) pseudoizosiyanın (PIC) metodunun uygulanması ile, çok erken premetamorfoz evresinden itibaren gözlenebileceğini belirtmektedir.

Hipotalamustaki bu merkezlerin, çeşitli omurgalı örneklerinde hipofiz bezi aracılığı ile tiroid bezinin fonksiyonunu kontrol ettiği, çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Peter (1970), *Carassius auratus*'ta PON ya da PON-hipofizyal demetteki bilateral lezyonların, tiroidal ve gonadal aktiviteyi etkilemediğini, ancak, hipotalamik merkezlerde herhangi bir zedelenme olmaksızın hipofiz sapındaki lezyonların, tiroid aktivitesini uyardığı, öte yandan gonadal aktiviteyi bastırdığını bulmuştur. Araştırmacıya göre, *Carassius auratus*'da nukleus lateralis tuberosus, TSH hipofizyotrofik bölgeye sahiptir ve bu bölgeden

tiroid bezini inhibe edici bir faktör (TIF) salgılar. Amfibilerde, tiroid bezinin fonksiyonunun düzenlenmesinde hipotalamusun önemi kesin olarak saptanmamakla birlikte (Goos, 1978), Urodel ve Anura Amfibilerin larvalarında hipotalamo-hipofizyal portal sistemin kesilmesi, metamorfoz doruğunun durmasına neden olur (Jackson, 1979). Ayrıca, tiroid bezinin fonksiyonunu düzenleyen nörosekresyon merkezinin *Rana esculenta* (Voitkewich, 1962) ve *Xenopus laevis* (Goos, 1969) larvalarında zedelenmesi, metamorfozu engeller. Voitkewich (1962) *Rana esculenta*, *Pelobates fuscus*, *Bombina bombina* ve *Bufo viridis* gibi çeşitli Amfibi örneklerinin larvalarında, PON'un beynin bir parçası ile birlikte çıkarılması sonucu, metamorfozun durduğunu tespit etmiştir. Çalışmasının yorumunda araştırmacı, hipotalamusun nöral lopl hormonlarının üretimi ile birlikte, TSH hücrelerinin fonksiyonlarının düzenleyici bir görevi olduğunu da, belirtmektedir. *Bufo bufo*'da infundibular bölge (Rosenkilde, 1969), *Rana temporaria*'da ise tuber sinereumun pars ventralisindeki bir merkez (Vandersande ve Dierickx, 1971) TSH hücrelerinin fonksiyonunu kontrol eder. Goos ve ark., (1968) ve Goos (1968, 1969) yaptıkları bir seri çalışmada, TRH taşıyan sinir fibrillerinin rostro-dorsal PON'tan kökenlendiğini belirtmişlerdir. Elekes ve ark. (1972)'na göre de, kuşlarda anterio-ventral hipotalamusta yerleşen nöronlardan ve Amfibilerde ise PON'tan kökenlenip ME'te devam eden aksonların taşıdıkları aldehit fuksin (AF) + materyal TSH salgısının düzenlenmesi ile ilgilidir. Bu konuda Goos ve ark. (1968) *Xenopus laevis* larvalarında PON'tan kökenlenen fibrillerin taşıdıkları AF + materyal ile tiroid bezinde ve hipofiz bezi distal lobunun TSH hücrelerinin gelişmesinde bir paralellik olduğunu gözlemişlerdir. Dierickx' (1967) e göre de, *Rana temporaria*'da hipotalamo-hipofizyal bölgenin bütün AF + fibrilleri hücre gövdeleri magnosellüler PON'ta yerleşmiş olan perikaryonlara aittirler.

TRH'un fizyolojik etkilerini saptamak amacı ile, memelilerin çeşitli örneklerinde (Bowers ve ark., 1965; Vale ve ark., 1977; Segerson ve ark., 1987) ve farklı amfibi türlerinde (Clemons ve ark., 1979; Müeller ve ark., 1980; Leraux ve ark., 1983) çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların sonuçlarına dayanarak da, TRH'un esas olarak, hipofiz bezinin distal lobundaki TSH hücrelerinden TSH'un üretilmesi ve salınmasını uyardığı ve bu yolla tiroid bezinden tiroid

hormonlarının salgılanmasını düzenlediği fikri yaygındır. Kuşlarla yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular da, TRH'un hipofizyotrofik etkiye sahip olabileceğini (Josza ve ark., 1988) ve hipotalamusun hipofiz bezinin distal lobundan TSH salgılanmasının kontrolü için gerekli olduğunu destekler niteliktedir. TRH, dağılımı bakımından Amfibilerde vücudun büyük bir alanına yayılmış olmasına rağmen, bu hormonun Amfibi hipofizi üzerindeki etkisi henüz tartışmalıdır (Gracia-Navarro ve ark., 1990). Etkin ve Gona (1968), Taurog ve ark. (1974), Vandesande ve Aspeslagh (1974), Sawin ve ark. (1978), Rosenkilde (1979), Clemons ve ark. (1979), Malagon ve ark. (1989), çeşitli Amfibi türlerinin beyinlerindeki TRH'un, TSH salgılatıcı bir faktör olarak herhangi bir etkisi olmadığını ileri sürerler. Bununla birlikte, ekstrapotalamik kurbağa beyni ekstraktlarının, in vivo olarak sıçanlara enjeksiyonu sonucu, hipofizin hem prolaktin (PRL) üretimi ve hem de TSH salgılama yeteneği artar (Vandesande ve Dierickx, 1971; Jackson ve Reichlin, 1974; Kühn ve Engelen, 1976). Öte yandan, yapılan diğer bazı çalışmalar da kara kurbağalarında TRH'un TSH' dan çok PRL salgılatıcı bir faktör olarak fonksiyon yapabileceğini gösterir (Jackson, 1979; Clemons ve ark., 1979; Seki ve ark., 1983). Kühn ve Engelen'(1976) e göre de, Amfibilerde TSH ve PRL salgılanması hipotalamus kökenli inhibitör bir faktörün kontrolü altındadır. Rosenkilde (1972), hem TRH'un ve hem de hipotalamustan salgılanan bazı durdurucu faktörlerin bir çok Amfibi türünde TSH salgılanmasının düzenlenmesi ile ilgili olduğunu ileri sürer.

Değişik omurgalı gruplarında TRH'un etkilerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda sentetik TRH kullanılmıştır. Memelilerde yapılan deneyler, TRH'un çok düşük dozlarının bile TSH salgılanmasında aktif olduğunu göstermiştir (Schally ve ark., 1969). Oysa, bu tripeptidin poikilotermlerde TSH salgılatma yeteneğine sahip olmadığı ileri sürülmektedir (Gorbman ve Hyder, 1972). Amfibilerin hem erginlerinde ve hem de larvalarında hariçten yapılan TRH uygulamaları sonucu, TSH salgılanmasında herhangi bir değişikliğin olmadığı, Taurog ve ark. (1974), Rosenkilde (1979), Clemons ve ark. (1979) tarafından tespit edilmiştir. Ayrıca, Etkin ve Gona (1968) Amfibi larvalarında, Taurog ve ark. (1974) neoten *Ambystoma mexicanum*'da, Vandesande ve Aspeslagh (1974) *Rana temporaria* larvalarında, Rosenkilde (1979) çeşitli Anura

türlerinin larvalarında, Gona ve Gona (1974) *Rana catesbeina* ve *Notophtalmus viridescens* larvalarında, TRH enjeksiyonunun metamorfozu etkilemediğini gözlemişlerdir. Jackson (1979) da, memeli TRH'un fizyolojik olarak TSH salgılatıcı bir faktör olmadığını ve Amfibi TRH'unun memelilerdekinden farklı bir madde olduğunu ileri sürer. Öte yandan Rosenkilde ve Ussing (1990), Amfibi TRH'unun yüksek omurgalılarkine homolog, aracı bir faktör olduğunu, Malagon ve ark. (1989) da bu maddenin tiroid bezinin fonksiyonunu etkileyip etkilemediğinin henüz bilinmediğini belirtirler. Bununla birlikte, son zamanlarda Amfibilerde TRH'un, TSH salgılatma aktivitesine sahip olduğunu gösteren bazı bulgular da vardır (Castano ve ark., 1992). Ayrıca TRH'un 1µg ve 10µg enjeksiyonlarının *Rana ridibunda*'da, dozun yüksekliğine bağımlı olarak, 1 saat sonra serum tiroksin (T₄) düzeyini, 4 saat sonra ise triiyodotironin (T₃) düzeyini arttırması, bu hormonun memelilerde olduğu gibi Amfibilerde de TSH salgılanmasını uyardığını kanıtlar (Kühn ve ark., 1985) ve bu aktivitenin uyarılmasına hipofiz bezi aracılık eder (Darras ve Kühn, 1982). *Rana temporaria*'da, TRH'un tiroid bezinde I¹²⁵ tutulmasını uyaramadığı Vandesande ve Aspeshlag (1974) tarafından, *Bufo bufo*'da ise tiroid bezinin iyotlu hormonunu salma yeteneğini arttırdığı, Rosenkilde (1972) tarafından gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar, Amfibi hipotalamusundaki TRH'un TSH hücreleri üzerinde etkili olup olmadığını kesin olarak göstermez (Malagon ve ark., 1989) ve dolayısıyla, hariçten uygulanan sentetik TRH'un tiroid bezinin fonksiyonunu etkileyip etkilemediği de, henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalar, TRH'un TSH salgılanması üzerindeki etkilerinden başka etkilerinin olduğunu da gösterir. TRH, hem invivo ve hem de invitro olarak bir çok memeli türünde, kuşlarda ve reptillerde doza bağımlı olarak prolaktin (PRL) serum düzeyini arttırır (Darras ve Kühn, 1982; Kühn ve ark., 1985). TRH'un Amfibilerde PRL (Jackson, 1979; Seki ve ark., 1983; Leroux ve ark., 1983; Hall ve Chadwick, 1984; Malagon ve ark., 1989; Gracia- Navarro ve ark., 1990; Castano ve ark., 1990,1992 büyüme hormonu (GH) (Hall ve Chadwick, 1984; Gracia- Navarro ve ark., 1990; Castano ve ark., 1990), melanin uyarıcı hormon (α -MSH)un (Jackson, 1979; Seki ve ark., 1983; Leroux ve ark., 1983) salgılanmasını uyardığı da gösterilmiştir.

Çeşitli Amfibi türlerinde, TSH üreten hücrelerin tanımları yapılmış ve bunların, hipofiz bezinin distal lobundaki dağılımları, çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. *Necturus maculosus*'da (Aplington, 1962), *Bufo arenarum*'da (Prietro-Diaz ve ark., 1963) TSH üreten hücrelerin bazofil karakterde oldukları ve distal lobun anteriyor-ventralinde yerleştikleri gösterilmiştir. Van Oordt (1966) *Bufo bufo*'da anteriyor lobun merkezinde bulunan hücrelerin tirotrop hücreler olduklarını ileri sürerken, *Triturus cristatus* (Mazzi ve ark., 1966) ve *Cthornerpeton indistinctum* (Shubert ve ark., 1977)un tirotrop hücrelerinin, distal lobun posteriyor-dorsalinde buldukları da gösterilmiştir. *Ambystoma mexicanum*'da ise, tirotrop hücreler distal lobun kaudal ve ventral bölgelerinde fazla sayıda bulunurlar (Hauser-Gunsbourg ve ark., 1978). *Xenopus laevis*'te tirotrop hücreler, anteriyor kenarı hariç, pars distalisin her tarafında yayılmışlardır. Ancak, daha çok küçük gruplar halinde aşağı posteriyor bölgede yoğunlaşırlar (Kerr, 1965). Pehleman (1974), çeşitli Amfibi türlerindeki tirotrop hücrelerin *Xenopus laevis*'inkilerle aynı dağılımı gösterdiğini ileri sürmektedir. Garcia-Navarro ve ark. (1988) na göre de, *Rana ridibunda*'da tirotrop hücrelere benzer hücreler premetamorfik evrelerde distal lobun merkezinde bulunurken, metamorfoz sonunda bütün ventral zonu kaplarlar. Genel olarak TSH üreten hücrelerin bazofil nitelikte oldukları belirtilmesine rağmen Dent (1961), *Triturus viridescens*'de tirotrop hücrelerin asidofil nitelikte olduklarını ileri sürmektedir. Son yıllarda ışık ve elektron mikroskobu çalışmalarında immunolojik yöntemlerin kullanılması, bu distal lob hücrelerinin ayırımını ve buldukları bölgelerin tesbitini kolaylaştırmıştır. Bu yöntemin kullanılması ile, *Rana ridibunda*'da bazofil I hücre tipi olarak ayırd edilen tirotrop hücrelerin, distal lobun ventro-sentral zonunda yerleşmiş oldukları Malagon ve ark., (1988) tarafından gösterilmiştir.

Yukarıda değinildiği üzere, çok sayıda araştırmacı tarafından yapılan çeşitli araştırmalarda, Amfibilerin farklı türlerinde tirotrop hücrelerin distal lobdaki dağılımlarının farklı olduğu ve hatta metamorfozlanan larvalarda, metamorfozun başında ve ileri evrelerinde bile, distal lobdaki yerleşimlerinin değişik olduğu görülmektedir.

Organizmaya tiyourasil, propiltiyourasil (PTU), potasyum perklorat gibi bazı kimyasal bileşiklerin uygulanması sonucu tiroid bezi fonksiyonları bozulur ve bez normal düzeyin altında salgılama yapar (Wheeler, 1953; Singh, 1969; Forbes 1971; Ceccatelli ve ark., 1992). Kandaki tiroid hormonlarının miktarca azalmaları "feedback" yolunun bozulup, tirotrop hücrelerin aşırı çalışmalarına neden olur ve sonuçta kandaki TSH miktarı artar (Singh, 1969; Singh ve ark., 1977). TSH miktarının artması, tiroid bezinin aşırı uyarılmasına, bunun sonucu olarak da, bezin aşırı şişmesine ve şekil bozukluğunun ortaya çıkmasına yol açar (Goos ve ark., 1968; Compher ve Dent, 1970). Tiroid bezinde şekil bozukluğuna yol açan ve guatr oluşmasını sağlayan, bu nedenle, antitiroidal ya da guatrojen maddeler olarak isimlendirilen bu bileşikler (Fujita, 1975) iki grup altında toplanırlar (Reader ve ark., 1987).

1-Peroksidaz inhibitörleri: Metimazol (MMT), 2-tiyourasil (2-TU) ve 3-amino 1,2,4 triazol (3ATA)

2-lyonik inhibitörler: Lityum klorit (LiCl), potasyum perklorat (KClO₄), sodyum iyodid (NaI), Metimazol ve 2-tiyourasil içeren ilaçlar, hekimlikte klinik olarak hipertiroidizmin tedavisinde kullanılırlar ve bunlar, tiroid bezi folikül hücrelerindeki peroksidaz düzeyini etkilerler (Reader ve ark., 1987). Araştırmacılar peroksidazın domuz tiroid bezinde iyodun oksidasyonu ve tiroglobulin içindeki tirozine bağlanmasını katalize ettiğini de bildirmişler ve bütün bu ilaçların, doza bağımlı olarak iyot metabolizmasını inhibe ettiğini de saptamışlardır.

Guatrojenlerin uzun ya da kısa süre uygulanmaları sonucu tiroid bezinde meydana gelen histolojik ve sitolojik değişikliklere ait çok sayıda çalışma vardır. Çeşitli guatrojenlerin uygulanması ile tiroid folikül epitel hücrelerinin sayıları ve yükseklikleri artar, foliküller büyürler, lümen kolloidi kısmen ya da tamamen kaybolur ve bez, tümüyle şişkin bir hale dönüşür (Dent ve Lyn, 1958; Lyn ve ark., 1965; Goos ve ark., 1968; Goos 1968, 1969; Compher ve Dent, 1970; Matheij ve ark., 1971; Peyrot ve ark., 1971; Fujita, 1975; Nilsson ve ark., 1984).

Genelde, tiroid bezi hormonlarının hem hipotalamustaki nörosekresyon hücreleri ve hem de hipofizdeki TSH hücreleri üzerinde

negatif feedback yolu ile durdurucu etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Ancak, Segerson ve ark. (1987), sıçanda tiroid bezi hormonlarının anterior hipofizden TSH'un sentez ve salgılanmasının düzenlenmesinde önemli rolleri olduğunu, fakat bu hormonların hipotalamik TRH üzerindeki etkisinin tartışmalı olduğunu bildirmektedirler. Kaye (1961), *Rana pipiens*'te aşırı T₄'in tiroid bezinde iyot tutulmasını baskıladığını ancak pars distalite sitolojik bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. *Bufo bufo*'da da T₄ uygulanması, tiroidin iyot tutulmasını büyük ölçüde azaltır ve yüksek dozlar daha büyük inhibisyonlara sebep olur (Rosenkilde, 1966). Tiroksin, memelilerde TRH'a bağımlı TSH ve PRL salgılanması üzerinde inhibitör etkiye sahip iken (Leroux ve ark., 1983), ergin Amfibilerde tiroid hormonunun bu yolda bir etkiye sahip olduğu şüphelidir ve tiroid hormonları üzerinde yapılmış pek çok araştırma bu hormonların fonksiyonlarını açıklamakta yetersizdir (Rosenkilde, 1982).

Yukarıda değinildiği gibi, yapılan çalışmaların verilerine göre hipotalamus, hipofiz bezi fonksiyonlarını düzenleyici bir role sahip olmakla beraber, bu yoldaki etki mekanizmasının pek çok yanı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Öte yandan, yine verilere göre, memeli TRH'unun Amfibilerde TSH hücreleri ve tiroid bezi fonksiyonları üzerinde etkili olup olmadığı da henüz tartışmalıdır. Yapılan araştırmaların sonuçları, tiroid bezi hormonlarının Amfibilerdeki TSH hücreleri ve dolayısıyla tiroid bezi üzerindeki etkilerini de açıklamakta yetersizdir. Ayrıca, Amfibilerin çeşitli türlerinde, TSH hücrelerinin hipofiz bezi distal lobundaki dağılımları hakkında da tam bir görüş birliği yoktur.

Bu çalışmada, meydana getireceği etkilerin saptanması için üç kimyasal madde (PTU, TRH, ve T₄) kullanılmıştır. Her üç kimyasal maddenin son etkileri de tiroid bezi üzerindedir. Ancak, PTU etkisini doğrudan bezi etkileyerek gösterir. TRH'un tiroid bezi üzerindeki etkisi ise, hipofiz bezindeki TSH salgılayan hücreler aracılığı ile gerçekleşir. Oysa T₄, önce hipotalamustaki nöronlar üzerine etki eder. Buna bağlı olarak hipofiz bezi TSH hücreleri, daha sonra da tiroid bezi etkilenir. Sonuçta, ister doğrudan, isterse dolaylı yollarla oluşsun, tiroid bezinde meydana gelen fonksiyon bozukluğu zincirin diğer halkalarını oluşturan hipotalamus ile hipofiz bezindeki normal çalışma düzenlerini de etkiler.

Bu alışma, yukarıda değinilen noktalar gözönüne alınarak, Anura Amfibilerden su formuna ait bir rnek, *Rana ridibunda* ile kara formuna ait bir rnek, *Bufo viridis*'deki hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezinin uygulanan TRH, T₄ ve PTU'e gösterdikleri cevapları karşılaştırmak ve yukarıda sözü edilen çelişkili konuları açıklığa kavuşturmak amacı ile yapılmıştır.



II-MATERYAL VE METOD

Bu araştırmada, iki ayrı Amphibia-Anura örneği, *Rana ridibunda* Pallas, 1771 ve *Bufo viridis Laurenti*, 1768 kullanıldı. *Rana*'lar İstanbul ve Edirne dolayında, *Bufo*'lar İzmir Bostanlı çevresindeki doğal ortamlarından Temmuz ayında toplandılar ve aynı gün içinde taş, su bitkileri, dinlendirilmiş su içeren doğal ortamına alınıp, bu koşulda İstanbul'a taşındılar. Laboratuvar koşullarına uyumlarının sağlanması için, bu ortamlarında bir ay süreyle bekletildiler. Küvetin suyu dinlendirilmiş çeşme suyu ile gün aşırı değiştirilip, bu yolla genel temizliğinin yapılması sağlandı.

Çalışmada her iki eşeyden, vücut ağlıkları 12-37 gr arasında değişen 48 ergin *Rana* ile vücut ağlıkları 15-36 gr arasında olan 48 ergin *Bufo* kullanıldı. Doğadan toplandıktan bir ay sonra saklandıkları küvetten alınan hayvanlar tel kapaklı plastik kutulara yerleştirildiler. Kutuların suları, deney süresince gün aşırı dinlendirilmiş çeşme suyu ile değiştirildi ve hayvanlar haftada iki kez toprak solucanı, karaciğer, yağsız kıyma ve ek olarak da sıcak suya batırılarak yumuşatılmış ıspanak ile beslendiler.

Çalışmada kullanılan hayvanlar, her iki türün bireylerini de içerecek şekilde olmak üzere, üç grup altında toplandılar. Grupların her biri 16 deney ve 16 kontrol olmak üzere toplam 32 hayvandan, deney ve kontrol gruplarının her birisi de, 8 *Rana* ve 8 *Bufo*'dan oluşturuldu (Şekil 1, Bkz. Ek:97). Her üç gruptaki kontrol ve deney hayvanlarının enjeksiyonları, arka bacağın gövdeye birleştiği yerdeki kaslar arasından girilerek, vücut boşluğuna yapıldı. Bu yolla, enjeksiyondan sonra verilen maddenin bir kısmının tekrar vücut dışına çıkmasına engel olundu.

Birinci gruptaki deney hayvanlarına, 1 ml'de 0.5 mg L-Tiroksin (Sigma Chemical Company) içeren eriyik, iki hafta süreyle haftada üç kez ve her seferinde 1 ml olacak şekilde enjekte edildi. Solüsyonu hazırlamak için, önce T₄ hormonu, 0.1 N NaOH (Raheja ve Snedecor,

1971; Peter, 1972; Gona, 1973) içinde ve karıştırıcı üzerinde tutulmak suretiyle çözündürüldü, pH: 10.9'a ayarlandı ve eriyik, daha sonra fizyolojik su ile istenilen yoğunluğa getirildi.

İkinci gruptaki deney hayvanlarına, tirotropin salgılatıcı hormonun(Sigma Chemical Company) Anuralara özgü yoğunluktaki fizyolojik su içinde 0.5 ml'de 200 µg olacak şekilde hazırlanan eriyiği, dört hafta süre ile, haftada bir gün ve her seferinde 0.5 ml olmak üzere yukarıda bahsedildiği şekilde uygulandı.

Üçüncü grup deney hayvanlarına, propiltiyourasilin(Sigma Chemical Company) Anuralara özgü yoğunluktaki (%0.64) fizyolojik su (Humanson, 1972) içinde eritilerek hazırlanan %0.1'lik eriyiği, onbeş hafta süreyle haftada bir kez ve her seferinde 1 ml olmak üzere enjekte edildi.

Her grubun kontrol bireylerinin on tanesine ait olduğu grubun deney hayvanlarının aldığı dozda fizyolojik su enjekte edildi. Geriye kalan altı birey ise araştırmanın (Intact) dokunulmamış kontrolleri olarak kullanıldılar.

Bütün grupların deney ve kontrol hayvanlarının enjeksiyonları her gün belirli bir saatta (09.00-10.00 arası) gerçekleştirildi. Deney süresince hiç bir grubun hayvanında, ölüm olayına rastlanmadı. Tüm eriyiklerin hazırlanmasında deiyonize distile su kullanıldı.

1- Işık Mikroskobu Yöntemleri:

Deney hayvanları son enjeksiyondan dört saat sonra kontrolleriyle birlikte, gerilime engel olmak amacı ile, her hangi bir anestezi madde kullanılmadan, kafatasları kulak zarları arkasından kesildi ve daha sonra omurilik bir iğne aracılığı ile zedelendi. Alt çeneden ayrılan kafatası, dorsal kemiklerinin dikisi boyunca kesildi, bütünü ile Bouin-Hollande (Humanson, 1972) fiksatifine alınarak 24 saat süre ile tespit edildi. Daha sonra, beyin ve beyine bağlı hipofiz, binoküler mikroskop altında kafatasının diğer unsurlarından ayıklandı ve yeniden hazırlanan Bouin-Hollande fiksatifi içinde 12 saat daha bekletildi.

Tiroid bezinin tesbiti için, kafatasının kesilmesini takiben alt çene binoküler mikroskop altına alındı ve glottis bölgesi, çevresindeki tiroid bezini içeren kaslarla birlikte çıkarılarak, Bouin-Hollande fiksatifine alındı ve daha sonra, keskin bir jiletle ortasından anterior-posterior yönde ikiye ayrıldı. Elde edilen doku örnekleri, yenilenmiş fiksatif içinde 24 saat süreyle tesbit edildiler. Bu sürenin sonunda kıkırdak parçaları ince bir pens aracılığı ile dokudan mümkün olduğu kadar ayıklandılar ve tiroid bezini içeren doku örnekleri, taze hazırlanmış fiksatif içinde 12 saat daha bekletildiler.

Tüm doku örnekleri, tesbiti takiben bir gece akarsu altına alındılar ve daha sonra fiksatifteki pikrik asidin sarı rengi çıkıncaya kadar, birkaç kez değiştirilmek suretiyle, %70'lik alkolde tutuldular. Bunu ardışık, tiroid bezini içeren doku örnekleri, kalan kıkırdak dokusunun yumuşatılması için, Jenkins eriğinde (Humanson, 1972) 48 saat bekletildikten sonra beyin ve hipofiz dokuları ile beraber yükselen derecelerdeki alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemleri tamamlandı. Daha sonra ksilolde saydamlaştırılan parçalar parafine gömüldüler.

Beyin ve beyine bağlı hipofizden 4 µm kalınlığında seri boyuna kesitler hazırlandı. Bu kesitlere nörosekresyon sisteminin gösterilmesi için Bock ve Ockenfels'in(1970) pararosanilin-krotonaldehiti, zıt boya olarak %0.5'lik floksinin sudaki eriyiği ile birlikte uygulandı. Ayrıca, kesitlere Aldehit fuksin - Peryodik asit - Schiff - Orange G (Humanson, 1972), Toluidin mavisi (Humanson, 1972) ve Krom-Hematoksilin-Floksin (Gabe, 1976) boya ları uygulandı. Hipofiz bezinin incelenmesinde Herlant'ın tetrakromu (Gabe, 1976), Alcian mavisi (pH3) - Peryodik asit - Schiff - Orange G (Humanson, 1972), Luksol fast - blue - Peryodik asit - Schiff - Orange G (Humanson, 1972) boya ları uygulandı. Aldehit fuksin, Alcian mavisi, Kroton aldehit ve Luksol fast blue yöntemleri uygulanırken, aşağıda belirtilen şu değişiklikler yapıldı.

Aldehit fuksin yöntemi için uygulanan değişiklikler; $KMnO_4$ 'ın oksidasyon süresi 4 dakika, Aldehit fuksinde tutma süresi 1 saat, iki kez kullanılan %96 alkollerde sadece çalkalanıp dökülme ve yıkama aşamasında çeşme suyu kullanılması şeklinde yapılmıştır.

Alcian mavisi yöntemi için uygulanan değişiklikler; Alcian mavisi ile boyama süresi 20 dakika, A ve B eriyikleri karıştırıldıktan sonraki kaynama süresi 45 saniye olarak uygulanmıştır.

Krotonaldehit yöntemi için uygulanan değişiklikler; Pararosanilin yerine fuchsin diamont kullanıldı. Kesitler oksidasyon eriyiğinde saata bağlı kalmadan, kiremit renk alıncaya kadar, bekletildiler ve krotonaldehit boyasından sonraki %80 ve %96 alkollerde bekletilmeksizin daldırılıp çıkarıldılar.

Luksol fast blue yöntemi için uygulanan değişiklikler; Kesitler 60 °C deki etüvde tutulan Luksol fast blue içinde 3 saat bekletildiler. Lamlar, kesitlerden boyanın büyük bir kısmı çıkıncaya kadar mikroskopta kontrol edilerek, lityum karbonat içinde bekletildiler. Ayrıca, Schiff ayırıcından sonraki basamakta beyazlatma solüsyonu kullanılmadı.

Tiroid bezinden 5-6 µm kalınlığında alınan seri kesitler Hematoksilin - Eosin ve Peryodik asit - Schiff - Light green (Humanson, 1972) boya ile boyandılar. Deneme ve kontrol bireyleri arasında tam bir karşılaştırma yapabilmek için, yaklaşık aynı bölgelerden alınan kesitler aynı zamanda ve aynı boya serisinden geçirilerek boyandılar. Hem kontrol ve hem de deney gruplarındaki *Rana ridibunda* ile, *Bufo viridis*'lerin her birisi için, 120 adet nörosekresyon hücresi, 120 adet TSH hücresi ve 120 adet tiroid folikül hücrelerinin nukleuslarının uzun ve kısa çapları, ölçüldü. Kontrol ve deney gruplarında, her iki tür için ayrı ayrı 200 folikül hücresinin, yükseklik ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler için Beck Kassel CBS oküler mikrometresi ile, monoküler mikroskop kullanıldı. Hipofiz bezinin anterior, posterior, dorsal ve ventral bölgelerinin her birinde, 0.0025 mm² alana düşen TSH hücrelerinin sayımları için Ernst Leitz-Wetzlar mikrometresi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, Student-t testi ve tek yönlü varyans analizi ile test edilerek grafikleri çizildi. Ortalama nukleus büyüklüklerini gösteren şekil 14, 15, 16, 17, 18 ve 19'daki çizimler, 20 µm lcm alınarak yapılmıştır. Nörosekresyon sistemi, hipofiz ve tiroid bezlerinin fotoğrafları Carl Zeiss Ultraphot II ışık mikroskobu ile çekildi. Hipofiz ve tiroid bezlerinin fotoğraflarının çekiminde, mavi filtre, PON

hücrelerininkilerde ise, açık kırmızı, koyu kırmızı ve sarı filtre kullanıldı.

2- Elektron Mikroskobu Yöntemleri :

Elektron mikroskobu için şekil 1'de (Bkz.Ek:97) belirtilen sayılardaki kadar hayvanlardan alınan hipofiz bezi örnekleri, +4 °C de Sörensen'in fosfat tamponu (pH:7.2) ile hazırlanan %2'lik Glutaraldehit (GA) (Merc) içinde bir saat bekletildikten sonra çevre dokular temizlendi. Daha sonra doku örnekleri, taze hazırlanmış GA içeren tüplere aktarılarak bir gece bekletildiler. Bu sürenin sonunda parçalar, Sörensen'in fosfat tamponu (pH:7,2) içindeki %1'lik osmiyum tetraoksit (OSO₄) ile +4 °C'de üç saat süreyle ikinci kez tesbit edildikten sonra, 1 saat aynı tamponda yıkandılar ve %35 alkole alındılar. Doku örnekleri oda ısısında yükselen alkol serilerinden ve propilen oksitten geçirilerek suyu alındıktan sonra, oda sıcaklığında 2 saat süreyle epon:propilen oksit (1:1) karışımında bekletildiler. Bu sürenin sonunda epon:propilen oksit (3:1) karışımında 1 gece buzdolabında (+4 °C) tutulduktan sonra, Epon 812 gömme ortamına alındılar (Luft, 1961). C. Reichert OM U3 ultramikrotomunda 1 µm kalınlığında alınan kesitler, jelatinli lam üzerine alınıp sırasıyla peryodik asit (Humanson, 1972) ve toluidin mavisi (pH:11) (Bancroft ve Stevens, 1982) ile boyandılar. Yine aynı mikrotomda alınan yaklaşık 500-600 A⁰ kalınlığındaki ince kesitler, 200-300 delikli bakır gridler üzerine alınıp, Uranil asetat (Bancroft ve Stevens, 1982) ve kurşun sitrat (Reynolds, 1963) ile boyandıktan sonra, Carl Zeiss 9 S-2 EM da incelenerek, elektron mikrografları alındı.

III-BULGULAR

A- KONTROL GRUBUNA AIT BULGULAR

Çalışmada kullanılan her iki türün kontrol (dokunulmamış ve fizyolojik su enjekte edilmiş) bireylerine ait gözlemler arasında çok büyük farklılıklar tesbit edilmemiştir. Bu nedenle, kontrol grubu gözlemleri, dokunulmamış ve fizyolojik su enjekte edilmiş bireyler göz önüne alınarak verilmiştir.

A1.- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-ME-PN)

Rana ridibunda

Beyin kesitlerinde PON'ların, tabanları yukarıda ters üçgenler şeklinde ve üçüncü ventrikülün her iki yanında yerleştikleri görülür (Şekil: 20, Bkz.Ek:105). Genel olarak, PON'u oluşturan hücreler, büyük ve küçük boydakiler olmak üzere, iki farklı tiptedirler ve bu iki tip hücre ayrı ayrı gruplar oluşturmayıp, bir arada karışık bir şekilde bulunurlar. Her iki tipteki nörosekresyon hücrelerinin çoğunda sitoplazma, hücrenin bir tarafında, diğer bazılarında ise hücrenin karşılıklı iki ucunda yerleşmiştir (Şekil: 22, Bkz.Ek:105). PON hücrelerinin içerdikleri salgı materyalinin boya reaksiyonları, farklı büyüklükteki perikaryonlarda farklıdır. Uygulanan boyalarla büyük hücreler koyu, küçük hücreler açık renkte boyanmışlardır (Şekil: 21, 23, Bkz.Ek:105). Bütün hücre tiplerinin sitoplazmalarında kroton aldehit ile mor, alcian blue-PAS-OG boyası ile yeşil, krom hematoksilin ile siyaha yakın bir renkte boyanmış granüllerin yanısıra, çok köşeli ve farklı büyüklüklerde olabilen ve daha koyu renkte boyanan, yoğun granüller olarak nitelendirdiğimiz, sitoplazmik granüllerin varlığı da saptanmıştır (Şekil: 24, 25, 26, 27, Bkz.Ek: 106). Yoğun sitoplazmik granüllerin bazı hücrelerde homojen dağılım gösterdikleri (Şekil: 24), diğer bazılarında yer yer yoğunlaştıkları (Şekil: 25) ve bazı hücrelerde ise, lameller

oluşturacak şekilde konsantrik dizildikleri gözlenmiştir (Şekil: 26, 27, 28, Bkz.Ek: 106).

PON hücrelerinin nukleusları çoğunlukla oval şekillidirler. Bu şekildeki nukleusların yanısıra düzgün küre şekilli, bazı bölgelerinde girintilere sahip olanlarını da görmek mümkündür (Şekil: 21, 22, 23, Bkz.Ek:105). Bu türün bireylerinin PON'larındaki nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının uzun (69.0 μm) ve kısa (61.8 μm) çapları ölçülmüş ve ortalama değerler, şekil 8 ile şekil 14'te verilmiştir (Bkz.Ek:100,103). Kromatin materyali homojen bir dağılım gösteren nukleuslar, uygulanan boyalara göre, açık ve koyu renkte olmak üzere iki farklı tipte boya reaksiyonu verirler ve nukleuslar genellikle 1-3 adet nukleolus içerirler (Şekil: 21, 22, 23, 26). Az sayıdaki bazı hücrelerde, nukleolus, nukleus dışında da gözlenmiştir (Şekil: 26).

Nörosekresyon hücreleri arasında, farklı büyüklüklerde olan kan kapillerleri görülmektedir. Nörosekresyon hücrelerinin seçilebilen aksonları, yan kollara sahiptirler (Şekil: 30, Bkz.Ek:107) ve aksonların bir çoğu kan kapillerlerine yakın olarak konumlanırlar (Şekil: 31, Bkz.Ek:107). Aksonların bir çoğunda boncuk taneleri şeklinde yan yana dizilmiş nörosekresyon materyali taşınırken (Şekil: 31), diğer bazı aksonların bir bölgesinde boncuk şeklinde bir başka bölgesinde ise, aynı materyalin büyük kitleler oluşturacak şekilde taşındığı da gözlenmiştir (Şekil: 32, Bkz.Ek:107). Aksonlarla taşınan nörosekresyon materyalinin varlığına, hem PON hücreleri arasında (Şekil:31) ve hem de ME'de, rastlanmıştır (Şekil: 33, Bkz.Ek: 107).

PN, uygulanan boylarla periferi daha yoğun olmak üzere, genellikle koyu renkte boyanır ve oldukça çok sayıda kan kapillerleri içermektedir (Şekil: 34, Bkz.Ek:107). Bazı bireylerin PN'ların da, nörosekresyon granüllerinin yoğunluğu nedeniyle, kan kapillerleri seçilememektedir.

Bufo viridis

PON'lar, tabanları yukarıda olan ters üçgenler şeklinde, üçüncü ventrikülün her iki yanında yer alırlar (Şekil: 35, Bkz.Ek:108) ve *Rana*

ridibunda'ya göre, daha geniş bir alanı kaplarlar. Boyutlarına göre PON'ta, büyük ve küçük boyda olmak üzere iki tip nörosekresyon hücresi ayırt edilmiştir. Bu hücreler, ayrı ayrı gruplar oluşturmayıp, karışık şekilde, bir arada bulunurlar (Şekil:36, 37, Bkz.Ek: 108). Nörosekresyon hücrelerinin çoğunda granüller hücrenin bir tarafında yığılma gösterirken, diğer bazılarında bütün sitoplazmaya homojen bir şekilde dağılmışlardır. Nörosekresyon materyalini göstermek için kullanılan boyaların uygulanmasıyla, büyük hücreler koyu, küçükleri daha açık renkte boyanır (Şekil: 37). Ancak bu hücreler genel olarak, *Rana ridibunda*'nın nörosekresyon hücreleri kadar koyu boyanmazlar. Nörosekresyon hücrelerinin sitoplazmik granülleri, verdikleri boya reaksiyonlarına göre iki gruba ayrılırlar. Farklı nörosekresyon boya ile farklı renklerde boyanan birinci gruptaki granüller, hücre içinde homojen bir dağılım gösterirler. Birincilere kıyasla, daha az sayıda olup daha koyu boyanan ikinci grup granüller ise, bütün sitoplazmada gelişigüzel dağılabildikleri gibi, bazen de çevresel sitoplazmada, konsantrik düzende bir dizilim gösterirler (Şekil: 36, 37).

Nörosekresyon hücreleri, farklı büyüklüklerde olan oval, küresel biçimli, bazı bölgelerinde girintileri olan nukleuslara sahiptirler ve nukleolus sayıları 1-4 arasında değişir (Şekil: 36). Bazı hücrelerde nukleus dışında da nukleolus bulunduğu gözlenmiştir (Şekil: 39, Bkz.Ek:108). Nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının uzun (76.5 µm) ve kısa (60.0 µm) çapları ölçülmüş ve ölçüm sonuçları şekil 9 ile şekil 15'te verilmiştir (Bkz.Ek:101,103). Nörosekresyon hücreleri arasında küçük ve az sayıda kan kapillerleri bulunmaktadır.

Hem PON hücreleri arasında ve hem de ME'te, nörosekresyon materyali taşıyan, çeşitli uzunluklarda olan ve bazılarının ince yan kollar içerdiği aksonların varlığı tesbit edilmiştir (Şekil: 38, 40, Bkz.Ek:108,109).

PN'da nörosekresyon materyali, yer yer yoğunlaşmış olarak, özellikle PN'nın periferinde daha fazla miktarda bulunur ve PN, çok fazla sayıda kapillere sahiptir (Şekil: 41, Bkz.Ek:109).

A2-Tirotrop hücrelere ait bulgular

A2.1- Işık mikroskobu bulguları

Rana ridibunda

Amfibilerin hipofiz bezlerinin pars distalislerindeki hücrelerden I. tip bazofiller, boyamada kullanılan boyalara diğer bazofil hücrelerden farklı reaksiyon gösterirler ve tirotrop hücreler olarak isimlendirilirler (Van Oordt, 1974; Malagon ve arkadaşları, 1988). Bu hücreler, çoğunlukla distal lobun periferel, posteriyor-ventral bölgelerinde konumlanmışlardır (Şekil: 2, Bkz.Ek:97) ve genellikle distal lobdaki hücre adacıklarının periferinde, bazen de adacığın ortasında ikili-üçlü gruplar oluştururlar. Çoğu üçgenimsi şekilli olan bu hücrelerdeki sitoplazmik granüller, TSH hücrelerini belirgin kılan luksol fast blue-PAS-OG metodu ile kırmızı renkte boyanırlar. TSH hücrelerinin homojen, oldukça yoğun ve koyu renkte boyanan sitoplazmaları bazı hücrelerde nukleusun iki tarafında, bazen bir tarafında yoğunlaşmıştır. Bu hücrelerin nukleus şekilleri, ovalden küresele kadar değişmektedir. Nukleus büyüklüğünün belirlenmesi için, TSH hücrelerinde nukleus ölçümleri yapılmıştır. Nukleusların uzun (72.4 μm) ve kısa (56.5 μm) çaplarının ortalamaları, şekil 10 ile şekil 16'da görülmektedir (Bkz.Ek:101,103). Kromatin materyali nukleuslarda homojen olarak dağılmıştır. Pars distalisteki hücre adacıkları arasında, farklı uzunlukta ve genişlikte sinüzoidler yer alırlar (Şekil: 42, Bkz.Ek:109).

Bufo viridis

TSH hücreleri pars distalisin periferinde olmak üzere, posteriyor-ventralinde daha fazla sayıda bulunurlar (Şekil: 3, Bkz.Ek:98) ve genellikle hücre adacıklarının çevresinde konumlanırlar. Farklı büyüklükte ve şekillerde olan TSH hücrelerinin sitoplazmaları, genellikle hücrenin bir tarafında, diğer bazılarında ise nukleusun çevresinde eşit olarak dağılmıştır. *Bufo*'ların pars distalisindeki TSH hücreleri, diğer türün kontrol grubundakilerden daha büyüktürler. Tek tek seçilemeyecek kadar çok sayıda olan granüllerden dolayı, hücrelerin

sitoplazmaları, tıkHz bir görünüm kazanmıştır (Şekil:45, 46, Bkz.Ek:110).

Nukleuslar, genellikle oval şekillidirler ancak, bazılarının girintilere sahip oldukları da görülür. TSH hücrelerinin nukleuslarının büyüklüklerini tesbit etmek amacı ile, nukleusların uzun ve kısa çapları ölçülmüştür. Yapılan ölçüm sonuçlarına ait ortalama değerler, şekil 11 ile şekil 17'de gösterilmiştir (Bkz.Ek:102,104). Nukleuslarda kromatin materyali, homojen bir dağılım gösterir.

Pars distalis hücrelerinden oluşan hücre adacıkları arasında, farklı büyüklüklerde olan sinüzoidler bulunur (Şekil: 45, 46).

A2.2- Elektron mikroskobu bulguları

Elektron mikroskobu gözlemlerinde, her iki türün tirotrop hücreleri arasında çok büyük farklılıklar gözlenmemiştir. Bu nedenle, kontrol grubu gözlemlerine ait tanımlar, her iki türün bireyleri göz önüne alınarak verilmiştir.

TSH hücreleri, yarı ince kesitlerin incelenmesinde genellikle iğ şeklinde ve farklı büyüklüklerde gözlenirler, ancak, çok köşeli şekilde olanlarına da rastlanabilir. Bunlar adenohipofizdeki hücre adacıklarının periferinde ikili-üçlü gruplar oluşturacak biçimde konumlanmışlardır. Bazen de, bu adacıkların merkezi küçük sinüzoidlerinin etrafında yer alabilirler. Elektron mikroskobu gözlemleri, ışık mikroskobu bulgularının desteklenmesine ve adenohipofizdeki hücre tiplerinin ultrastrüktürel seviyede ayırt edilmesine yardımcı olmuştur.

Adenohipofizdeki TSH hücrelerinin sitoplazmalarının büyük bölümü, hücrenin bir tarafındadır ve oldukça yoğun miktarda salgı granülleri (SG) ile doludur. Sitoplazmik matriks, genel olarak diğer adenohipofiz hücrelerinininkilere kıyasla, koyu renkte görülür. Bu düzende nukleusları da az sitoplazma ile çevrili olarak hücrenin diğer tarafını, başka bir deyişle hücrenin kan damarına uzak olan kutbunu işgal eder durumdadır. Dolayısıyla hücreler, genel anlamda, kutuplu bir morfolojiye sahiptirler (Şekil: 135, 136, 137, Bkz.Ek:129,133,133).

TSH hücrelerinin nukleusları, genellikle oval şekillidirler, bazen tek de olsa, derin bir çöküntü taşıdıkları görülmüştür. Nukleuslar, seçilebilen bir karyoplazma içinde ince kromatinli bir yapıya sahiptirler ve kromatin materyali, nukleusun periferinde, yer yer de merkezinde yoğunlaşmıştır. Nukleus sınırı oldukça düzgündür ancak, girinti ve çıkıntı içerenlere de rastlanabilir. Genişleyen perinuklear alanların, ilk bakışta granüllü endoplazmik retikulum (GER) vakuolü gibi tanımlanabilecek geniş, vakuol benzeri yapıları oluşturduğu da tesbit edilmiştir. Birkaç TSH hücresinde ise, bu perinuklear alanlardaki genişleme, oldukça uzun ve büyük bir nukleus bölgesini kapsamaktadır. Ancak, birçok nukleusta iç ve dış nuklear zarlar, genellikle normal konumlarında yani, birbirlerine belli yakınlıkta ve paraleldirler (71 nm). Genişleyen dış nuklear zar, granüllü endoplazmik retikulum (GER) zarları gibi ribozomları taşımaktadır.

TSH hücrelerinin (SG)'leri, farklı büyüklüklerde (200-400 nm) ve elektronca farklı yoğunluklardadırlar. Bu farklı görünümlü SG'lerin, hücrelerdeki dağılımlarında herhangi bir özellik gözlenmemiştir ve hücrenin her alanında bir arada görülebilirler. Hücredeki SG'lerin çoğunluğunu oval şekilliler, geri kalanlarını ise yuvarlak şekilliler oluştururlar. SG'lerin hepsi birim zarla çevrilidirler ve zar ile granül arasında elektronca az yoğun, açık renkli halka şeklinde ve düzgün bir alan ayırt edilmektedir (Şekil: 135, 137, Bkz.Ek:132,133).

TSH hücrelerinde genellikle geniş alanlı, vakuol görünümünde ve lamel şeklindekilere kıyasla daha fazla sayıda olan GER keseleri gözlenmektedir. Büyük keseler hücre periferinde oldukça fazla sayıdadırlar. Bununla birlikte küçükleri daha baskın olacak biçimde sitoplazma içinde, SG'lerin bulunduğu tarafta daha fazla olmak üzere, nukleustan hücre sınırına kadar olan bölgede her yerde yerleşmiş olarak da bulunabilirler. Yine bu düzenle de, nukleus, hücrenin bir tarafına itilmiştir ve hücrenin kutuplu görünüşü belirginlik kazanmıştır. Hücrelerde rastlanan paralel yüzlü GER keseleri, daha çok nukleusa yakın alanlarda yer almaktadırlar. Ribozomlar endoplazmik retikulum (ER) zarlarına bağlı olarak gözlendikleri gibi, serbest olarak birkaçı bir arada, daha çok da GER keseleri yakınında görülebilirler (Resim: 135, 137).

Hücrenin büyük alan kaplayan sitoplazmasında, nukleusa yakın, daha çok vesiküllerden ve sisternalardan meydana gelen Golgi aygıtı da gözlenmiştir (Şekil: 138, Bkz.Ek:134).

Bu hücrelerin SG'lerinin çaplarının 120-375 nm olduğu Malagon ve ark., (1988), Gracia-Navarro ve ark., (1990) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada da, SG çapı ortalama 300 nm olarak saptanmıştır. Genelde, büyüklükleri yaklaşık 400 nm olarak belirtilen lizozomlar (Ozban, 1988), büyüklükleri ve diğer özellikleri de göz önüne alınarak TSH hücrelerindeki SG'lerden kolayca ayırt edilebilmişlerdir. SG'lerden daha büyük olan bu yapılar, SG'lere göre daha az yoğunluktadırlar ve bazılarının içlerinde, elektronca yoğun yapılar içerdikleri de gözlenmiştir (Şekil: 135).

TSH hücrelerinin mitokondrileri (233 nm), yuvarlak, oval ya da uzun şekilli (496 nm) farklı büyüklüklerde ve genel olarak da az sayıdadırlar ve hücre içinde daha çok Golgi alanlarına ve nukleusa yakın olarak bulunurlar (Şekil: 138).

Hücre zarları normal görünümüne sahiptir. Hücreler arasında da, yer yer ekstrasellüler boşluklar bulunurlar.

A3- Tiroid bezi

Rana ridibunda

Bezi oluşturan foliküllerden çoğu, hemen hemen aynı büyüklükte dirler. Ancak, bunlar arasında daha az sayıda olmak üzere, daha büyük olanların varlığı da gözlenmiştir. Bezdeki foliküllerin iç ve dış çaplarının ölçümleri yapılmış, dokunulmamış ve fizyolojik su enjekte edilmiş kontrol gruplarının folikül çapları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$), (Şekil: 4, Bkz.Ek:98). Genellikle oval ve yuvarlağımsı biçimde olan foliküller, birbirleriyle temas edecek şekilde dizilmişlerdir ve aralarında kan damarları bulunmaktadır. Folikül lümenleri geniş ve folikülün biçimine uygun olarak oval veya yuvarlak şekillidirler. Asidofil olan kolloid, PAS

boyası (Şekil: 48, Bkz.Ek:110) ile kuvvetli reaksiyon verir ve folikül lümeninin hemen hemen tamamını doldurur (Şekil: 47, 48, Bkz.Ek:110). Bazı foliküller, az sayıda çevresel kolloid vakuollerine sahiptir.

Folikül epiteli, alçak kübik şekilli epitel hücrelerinden oluşmuştur (Şekil: 48, 49, Bkz.Ek:110). Bu hücrelerin boyları 1.69-8.45µm arasında (ortalama 5.07 µm) değişir. Dokunulmamış kontrol grubundaki bireylerle, fizyolojik su enjekte edilen grubun bireylerinin folikül epitel hücrelerine ait yükseklikler arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Şekil: 5, Bkz.Ek:99). Folikül hücrelerinin üzerinde oturduğu bazal membran küçük invaginasyonlar yapar (Şekil: 49). Hücrelerin sitoplazmalarında az sayıda, homojen bir dağılım gösteren ve PAS + reaksiyon veren ince granüller bulunur (Şekil: 48). Hücrelerin büyük bir kısmını kaplayan nukleuslar, hücre biçimine uygun olarak yassı ya da küresel şekillidirler (Şekil: 48, 49). Ölçümleri yapılan bu nukleusların herbirinin uzun ve kısa çaplarının ortalamaları esas alınarak çizilen grafikler, şekil 12 ve şekil 18'de gösterilmiştir (Bkz.Ek:102,104).

Bufo viridis

Bufo viridis'in tiroid bezinin folikülleri, *Rana ridibunda*'dakilere kıyasla, daha büyük boydadırlar. Dokunulmamış ve fizyolojik su enjekte edilmiş hayvanların folikül büyüklükleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$), (Şekil: 6, Bkz.Ek:99). Oval ya da küresel biçimli olan foliküller, birbirleriyle temas edecek şekilde dizilmişlerdir ve aralarında sıkışmış bir biçimde kan damarlarının varlığı gözlenir (Şekil: 50, 52, Bkz.Ek:111). Folikül lümenleri, folikülün şekline uygun olarak oval ya da küresel şekillidir. Asidofilik olan ve PAS + reaksiyon veren kolloidin, lümenin büyük bir bölümünü doldurduğu ve çevresel vakuollere sahip olduğu görülür (Şekil:50).

Çoğunluğu kübik şekilli olan folikül epitel hücreleri arasında, az sayıda ve silindirik biçimli olan hücreler de bulunurlar (Şekil: 51,52, Bkz.Ek:111). Folikül epitelini oluşturan hücrelerin boyları, 3.38-13.52µm arasında (ortalama 8.45 µm) değişir. Dokunulmamış ve fizyolojik su enjekte edilmiş kontrol hayvanlarının tiroid bezlerinin

folikül hücrelerinin yükseklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilememiştir ($p > 0.05$), (Şekil:7, Bkz.Ek:100). Folikül hücrelerinden bazılarının apikal uçlarında PAS + reaksiyon veren, ince granüller bulunur (Şekil: 52). Folikül bazal membranı yer yer invaginasyonlar içerir (Şekil: 52). Ancak, bu invaginasyonlar, diğer türe göre daha az belirgindir. Nukleuslar, hücre şekline uygun olarak genellikle küreye yakın biçimdedir. Farklı büyüklüklerde olan folikül hücrelerinin nukleuslarının uzun ve kısa çaplarının ölçülmesiyle elde edilen ortalama değerler, Şekil 13 ile şekil 19'da görülmektedir (Bkz.Ek: 104). Ayrıca, daha az sayıda olmak üzere, yassı ve silindirik biçimli nukleuslara da rastlanmıştır (Şekil: 51, 52, Bkz.Ek:111).

B- T₄ UYGULANAN DENEY GRUBUNA AİT BULGULAR

B1- Hipotalamus-Hipofiz Sistemi (PON-ME-PN)

Rana ridibunda

Nörosekresyon hücrelerinin oluşturdukları grupta, küçük boylu hücreler sayıca daha baskındırlar. Uygulanan nörosekresyon boyaları ile açık renkte boyanan hücrelerin sayıları fazladır ve bu hücreler, PON'un kaudalinde daha çok sayıdadırlar. Tiroksin uygulanan grubun bireylerindeki nörosekresyon hücreleri, kontrollere kıyasla, oldukça fazla yapısal değişiklikler gösterirler. Hücrelerden bazıları sitoplazmalarında vakuol içerirler (Şekil: 53, 54, Bkz.Ek:111,112), diğer bazıları da, hipertrofiye hale dönüşmüştür (Şekil: 55, Bkz.Ek:112). Bütün nörosekresyon hücreleri, kontrol bireylerde görüldüğü üzere, farklı iki tip salgı granülüne sahiptirler. İnce granüller, hücrelerde homojen dağılım gösterdiği halde (Şekil: 53), yoğun olanları tek tek sayılacak kadar az sayıdadırlar ve hücre içinde konsantrik bir şekilde dizilirler (Şekil: 53, 56, 57, Bkz.Ek:111,112,112). Nörosekresyon hücrelerinin (NSH) nukleusları büyümüş ve şekilleri bozulmuştur. Böyle nukleusların yanısıra, piknotik görünümlü nukleusların bulunduğu da tesbit edilmiştir (Şekil: 115, 116, 117, Bkz.Ek:127). Nukleus büyüklüğündeki artışı saptamak amacı ile, nukleus çapları ölçülmüştür. Yapılan ölçümlere göre, NSH'ndeki nukleusların uzun çapları kontrole kıyasla anlamlı bir şekilde büyürken ($p < 0.001$) nukleus kısa

çaplarındaki büyüme istatistiksel olarak normal sınırlar ($p > 0.05$) içindedir (Şekil: 8, 14, Bkz.Ek:100,103). Bazı nukleuslar üçgenimsi ya da oval şekilli oldukları halde, bazıları girinti ve çıkıntılar içerirler, diğer bazıları ise lobludur (Şekil: 58,59, Bkz.Ek:113). Nukleuslar çoğunlukla gevşek ağ şeklinde olan kromatin materyali içerirler ve tek nukleoluslu olabildikleri gibi, bir çoğu üçten fazla nukleolusa sahiptirler. Çoğu nukleoluslar, nukleus zarına yakın olarak konumlanmışlardır (Şekil: 54, 57, Bkz.Ek:112) ve nukleus dışında nukleolusa sahip olan hücre sayısı artmıştır (Şekil: 53,55, Bkz.Ek: 111,112). PON'tan ME'e doğru uzanan çok sayıdaki aksonun, nörosekresyon materyali taşıdığı görülmüştür. Bu aksonlardan bazıları kapillerlere yakın konumlanmışlardır. T₄ uygulanan grubun hemen hemen tüm bireylerinin beyinlerinde, kan damarları çok genişleşmişlerdir ve damar lümenlerinde nörosekresyon materyali ile benzer boya reaksiyonu veren, granüllerin varlığı da görülmüştür (Şekil: 56, 58, 60, Bkz.Ek:112,113,113).

PN'deki nörosekresyon materyalinin çok koyu boyandığı ve özellikle PN'nın ME'e yakın bölgesinde kitleler oluşturduğu gözlenmiştir. Nörosekresyon materyalinin miktarı ve boyanma özelliği kontrollerinkine kıyasla artmıştır (Şekil: 61, Bkz.Ek:113).

Bufo viridis

PON'taki küçük hücreler, büyük olanlara kıyasla, daha fazla sayıdadırlar. Bu hücrelerin sitoplazmaları, genellikle hücrelerin bir tarafında toplanmıştır ve her iki tip sitoplazmik granüllerde sayılabilecek kadar azalmışlardır. Az sayıda olan ve her nörosekresyon hücresinde seçilemeyen yoğun granüller, buldukları hücrelerde farklı büyüklükte dirler ve hücre içinde boncuk dizileri gibi sıralanarak konsantrik halkaları oluştururlar (Şekil: 62, 63, Bkz.Ek:114).

Nörosekresyon hücrelerinin nukleusları, kontrol bireyelerine kıyasla daha büyüktür ve belirli bir şekilleri yoktur. Nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının çapları ölçülmüş ve uzun çapların anlamlı ($p < 0.001$) bir artış gösterdiği, oysa kısa çaplardaki artışın anlamsız ($p > 0.05$) olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 9, 15, Bkz.Ek:101,103). Her iki türün nukleus

çapları karşılaştırıldığında, kontrole göre saptanan artışın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görülmektedir.

Bazı hücrelerin nukleus-sitoplazma sınırları seçilemezken (Şekil: 64, Bkz.Ek:114), bir çok hücrede bu sınırın çok keskin ve belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu belirgin sınır, çoğu hücrede girinti ve çıkıntılıdır (Şekil: 63, 65, Bkz.Ek:114). Bazı nukleuslar ise bozulmuşlardır ve zarlarında yer yer kesintilerin varlığı gözlenir (Şekil: 62, 65, Bkz.Ek:114). Kromatin materyali, özellikle nukleoluslar çevresinde ve nukleus periferinde yoğunlaşmıştır (Şekil: 63). Nukleuslardaki kromatin materyali, bazı nukleuslarda çok fazla yoğunlaşmıştır ve nukleuslar piknotik bir görünüm kazanmışlardır. Ancak, piknotik nukleusa sahip hücre sayısı, aynı grubun diğer türü olan *Rana*'larınkilerden daha az sayıdadır. Nukleoluslar bazen tek ve büyük, bazen de çok sayıda ve küçüktürler (Şekil: 63, 65). Nukleus dışında bir ya da iki nukleolusa sahip hücre sayısı artmıştır (Şekil: 68, 69, Bkz.Ek:115). Hem hücreler arasında ve hem de ME'te nörosekresyon materyali taşıyan çok sayıda ince aksonun varlığı gözlenmiştir (Şekil: 68, 69). Bütün beyin dokusunda bulunan kapillerlerin genişledikleri, yapı bozukluğu gösterdikleri görülmüş ise de, bu bozulma, *Rana ridibunda*'dakilerden daha az belirgindir. Bu kapillerler içinde nörosekresyon materyali ile aynı renkte boyanmış granüller de tesbit edilmiştir (Şekil: 70, Bkz.Ek:115).

Açık renkte boyanan PN, yapısal olarak kontrol bireylerdekenden fazla bir farklılık göstermemektedir.

B2- Tirotrop hücrelere ait bulgular

B2.1 Işık mikroskobu bulguları

Rana ridibunda

TSH hücrelerinin adenohipofizdeki dağılımları kontrol grubundakilerde olduğu gibidir. Fakat, farklı olarak distal lobun dorsalinde istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bir artış gösterirler, sayıları kontroldekilerden daha azdır ve genel olarak, daha açık renkte

boyanmış olan az miktardaki sitoplazmik granüllere sahiptirler (Şekil: 71, 72, Bkz.Ek:116). Yapılan sayımlarda TSH hücrelerinin sayıca azalmalarının, posteriyor pars distaliste anlamsız ($p>0.05$), ventral ve anteriyor pars distaliste ise, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 2, Bkz.Ek:97). Bu hücrelerin nukleus ve nukleolusları oldukça büyüktürler. Kontrollerdekilere kıyasla nukleusların büyüme oranlarını tesbit etmek için, TSH hücrelerinin nukleus çapları ölçülmüştür. Yapılan ölçümlere göre, nukleusların her iki çapında (64.2 μm kısa, 93.5 μm uzun) da kontroldekilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir artış olduğu saptanmıştır (Şekil: 10, 16, Bkz.Ek:101,103). Pars distalisteki hücre adacıklarının sınırları, çok belirgindir (Şekil: 71, Bkz.Ek:116). TSH hücreleri arasında da, sitoplazmik granüllerle aynı renkte boyanan granüllerin varlığı gözlenir.

Bufo viridis

TSH hücrelerinin adenohipofizdeki genel dağılımları, kontrol grubundakilerde olduğu gibidir. Oval ve mekik şeklinde olan bu hücrelerin sayıları, aynı deney grubundaki *Rana ridibunda*'ninkilerden farklı olarak, adenohipofizin bazı bölgelerindeki adacıkların büyük bir bölümünü oluşturacak kadar artmıştır (Şekil: 73, Bkz.Ek:116). Hücre sayımlarına göre, pars distalisin posteriyor bölgesinde TSH hücrelerinin sayısında istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bir azalma varken, ventraldeki azalmanın anlamlı ($p<0.01$) olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, pars distalisin dorsal ($p<0.01$) ve anteriyor bölgelerindeki TSH hücrelerinin sayıları ($p<0.05$) önemli ölçüde artmıştır (Şekil 3, Bkz.Ek:98) bu hücreler, farklı büyüklüklerde ve sayıları kontroldekilere kıyasla daha az olan granüller içermektedirler. TSH hücrelerinin içerdikleri bu granüller, adacıklardaki diğer hücrelerin granülleri kadar iri değildirler. Sitoplazma, genellikle hücrenin bir tarafında yığılmıştır ve farklı büyüklüklerde çok sayıdaki vakuollerini içermektedir (Şekil: 73, 74, Bkz.Ek:116). Nukleusların büyük bir bölümü oval şekillidir ve sınırları düzgün olmayıp, girinti ve çıkıntılar içerirler (Şekil: 74). Kromatin materyali seçilemeyen nukleuslar, 2-3 nukleolusa sahiptirler. TSH hücrelerinin nukleuslarının yapılan çap ölçümlerinde, hem uzun (85.6 μm) ve hem de kısa (62.2 μm) çapların kontrollerdekilere kıyasla,

anlamli ($p < 0.001$) bir artiş gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak *Rana*'larda uzun çap *Bufo*'lardakine kıyasla anlamli bir şekilde ($p < 0.001$) artarken, her iki türün kısa çapları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) olduğu saptanmıştır (Şekil: 11, 17, Bkz.Ek:102,104).

B2.2- Elektron mikroskobu bulguları

Tüm deney gruplarında kullanılan her iki türün TSH hücrelerine ait bulgular, farklı olanları vurgulanarak, bir arada verilmiştir.

Çoğu TSH hücrelerinin sitoplazmik matriksi, kontroldekilere göre daha yoğundur ve bazı hücrelerde matriks yer yer boşalmış bir görünüme sahiptir (Şekil: 142, 145, Bkz.Ek:136,138). SG'ler yine hücrenin daha çok bir tarafında yığılmışlardır. Çoğunluğu orta ve küçük boyutludur, oval bir şekle sahiptir. Bunlardan başka, daha az sayıda yuvarlak ve büyük boy SG'ler de gözlenmiştir. Bu gruptaki TSH hücrelerinde SG'lerin, *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, yer yer kümeleştikleri tesbit edilmiştir (Şekil: 139, 140, 142, Bkz.Ek:134,135,136). SG'lerin çoğu elektronca yoğundurlar ve kontrollerine kıyasla sayıları azalmıştır. Ancak az sayıdaki bazı hücreler, kontrole yakın, hatta, hücrenin 2/3'ni dolduracak miktarda SG içermektedirler. SG'lerin dağılımlarında, kontrollerine göre bir farklılık tesbit edilememiştir.

Nukleuslar, her iki türde de genel olarak oval şekillidirler ancak, birkaç hücrede yuvarlak oldukları da gözlenmiştir. *Bufo*'larda birkaç hücrede derin invaginasyonlara sahip, loblu görünümlü nukleuslar tesbit edilmiştir. Kromatin materyali, daha açık renkte boyanmıştır ve genellikle de homojen dağılmıştır. Ancak, kromatin bazı hücrelerin nukleuslarında bazen yalnız nukleus periferinde, bazen de buna ilaveten merkezde yer yer kümeleşmeler gösterir. Karyoplazma, kontrol ve diğer deney gruplarındaki kadar iyi seçilememektedir. Bazı nukleusların girintili-çıkıntılı oldukları ve nukleus dış zarının çok belirgin bir sınır çizdiği gözlenmektedir. Yine dış nuklear zarın, kontrollerde görüldüğünden daha büyük (199 nm) ve çok sayıda, sitoplazmaya doğru, zarlar arası genişlemiş alanlar oluşturduğu da tesbit edilmiştir (Şekil: 143, 144, Bkz.Ek:137,138). Bu bölgelerin dışında nuklear zarlar paralel konumludurlar.

TSH hücrelerinde hemen hemen tümü vesikül şeklinde olan ve PTU deney grubuna kıyasla daha az fakat, kontrolden fazla sayıda rastlanan ancak, *Bufo*'larda sayıları daha da az olan GER keselerinin yer aldığı gözlenmiştir. GER keseleri genellikle hücrelerin periferinde bulunmakla beraber, hücre içindeki her alanda görülebilirler ve bazılarının içlerinde sabun köpüğü görünüşlü materyal varlığı gözlenmiştir (Şekil: 139, Bkz.Ek:134).

Kontrole göre sayıca artan serbest ribozomların dağılımları, kontrol ve diğer deney gruplarında olduğu gibi, genellikle GER keseleri ile mitokondriler çevresinde yoğunluk kazanmıştır. Ancak, bu deney grubundaki *Rana*'larda, *Bufo*'lardan daha az miktardadırlar (Şekil: 140, 142, 143, Bkz.Ek:135,136,137).

Golgi aygıtına ait keseler farklı büyüklüklerdedirler ve nukleusa yakın bir bölgede gözlenirler. Sayıları kontrole göre fazladır (şekil: 139, 142).

T4 uygulanan grupta, daha fazla sayıdaki hücrede lizozom olduğu gözlenmiştir ve lizozomlar nukleusa yakın olan sitoplazma bölgesinde yer almaktadırlar (Şekil: 139, 140, 142).

Kontrole kıyasla sayıları artan mitokondriler ince-uzun (597 nm) ya da vesikül (477 nm) şeklindedirler. Bunların, boğumlu olanları bulunduğu gibi büyük hacimli olanlarının da varlığı görülmüştür. Hücre içinde mitokondriler, hem nukleus ve hem de Golgi keselerine yakın olarak konumlanmışlardır (Şekil: 140, 143, 145, Bkz.Ek:135,137,138). Her iki türde de, mitokondriler, GER keseleri arasında sıkışmış bir durumdadırlar (Şekil: 143).

Her iki türün TSH hücrelerinde ancak, *Bufo*'larda daha çok miktarda olmak üzere, kristalize yapılar görülmüştür (Şekil: 143, 144, 145, 146, 147, Bkz.Ek:137,138,138,139,139). Bu deney grubunda bazı sinüzoidlerin ve hücrelerarası alanların genişledikleri görülmüştür.

B3- Tiroid bezi

Rana ridibunda

Tiroid bezi foliküllerinin şekilleri ve bez içindeki düzenleri büyük ölçüde bozulmuştur. Foliküllerin çoğu parçalanmıştır ve bazıları kontroldekilere kıyasla boyca çok daha büyüktürler. Farklı büyüklüklerde olan bir çok folikülün iç ve dış çaplarının ölçümleri yapılmış ve kontroldakilere kıyasla, daha büyüdüleri saptanmıştır. Ancak, çaplarda görülen bu artış, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$), (Şekil: 4, Bkz.Ek:98). Komşu foliküller birbirlerinden biraz uzaklaşmışlardır, aralarında oldukça büyük ve fazla sayıda kan damarı bulunmaktadır (Şekil: 75, Bkz.Ek:117). Kolloid, bazı foliküllerin lümenini tamamen doldurur ancak, çoğu foliküllerde tüm lümeni doldurmaz, diğer bazı foliküllerde ise, sadece lümenin ortasında küçük bir kitle halinde yer alır (Şekil: 76, Bkz.Ek:117). Bunlardan başka, az sayıdaki diğer bazı foliküller ise kolloidden tamamen yoksundurlar. Kolloidin bulunduğu hallerde, çevresinde bir dizi vakuol bulunur. Ancak, bazı foliküllerde bu vakuollerin kontroldekilere kıyasla sayısı artmıştır. Bunların yanı sıra, az sayıdaki bazı foliküller, çevresel vakuol içermeyen kolloide sahiptirler (Şekil: 77, Bkz.Ek:117).

Folikül epiteli, bazı bölgelerinde lümeneye doğru invaginasyonlar yapar (Şekil: 75, Bkz.Ek:117) ve folikül hücreleri, genellikle alçak kübik şekillidirler (Şekil: 78), hücre yüksekliklerinde kontrollerine kıyasla bir artış tesbit edilmiş ve yüksekliklerinin 1.69-10.14 μm arasında (ortalama 5.91 μm) değiştiği gözlenmiştir (Şekil: 5, Bkz.Ek:99). Bu yükseklik artışının, kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) olduğu saptanmıştır. Hücrelerin apikal sitoplazmalarında az miktarda PAS + materyale rastlanır (Şekil: 78). Folikül hücrelerinin nukleusları, hücrenin şekline uygun ancak, yassı, ya da küre şeklindedirler (Şekil: 77, 78, Bkz.Ek:117). Nukleus ölçümleri yapılan folikül hücrelerinde, nukleusların uzun çap ortalaması 58.9 μm , kısa çap ortalaması 53.5 μm olarak bulunmuştur. Kontrollerdekilere göre, nukleus uzun çaplarının anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde azaldığı, halbuki nukleus kısa çaplarının anlamlı ($p<0.001$) bir artış gösterdiği saptanmıştır (Şekil: 12, 18, Bkz.Ek:102,104).

Bufo viridis

T4 uygulanan grubun bireylerinin tiroid bezi folikülleri, kontrol bireylerindekiyle kıyasla, çok fazla şekil değişikliği göstermektedirler. Bezde oldukça büyük ve düzensiz şekilli foliküllerin yanısıra, çok sayıda küçük olanlar ve ayrıca tamamen parçalanmış foliküller de bulunmaktadır (Şekil: 79, Bkz.Ek:118). Ölçümleri yapılan farklı büyüklükteki foliküllerin iç ve dış çapları arasında kontrollerdekiyle kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p < 0.05$), (Şekil:6,Bkz.Ek:99).Foliküller birbirlerinden uzaklaşmışlardır, aralarındaki kan damarları genişlemiş ve daha yaygın bir görünüş almıştır (Şekil: 80, Bkz.Ek:118). Az sayıdaki bazı folikülün lümenleri kolloid ile tamamen doludur (Şekil: 81, Bkz.Ek:118), diğer bazılarında lümen kısmen doludur ve çok sayıdaki folikül ise lümeninde hiç kolloid içermez (Şekil: 79, 80). Kolloidin bulunduğu foliküllerde, çevresel vakuollerin sayılarında artış gözlenir (Şekil: 81, Bkz. Ek:118).

Folikül epiteli, lümene doğru invaginasyonlar yapar (Şekil: 82, Bkz. Ek:119) Folikül hücrelerinin biçimleri, yassıdan silindir şekle kadar değişir. Bu hücrelerin yüksekliklerinin, arttığı ve 1.69-15.2 μm arasında (ortalama 8.44 μm) değiştiği tesbit edilmiştir. Kontrole kıyasla, hücre yüksekliğinde görülen bu artışın, istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) olduğu da saptanmıştır (Şekil: 7, Bkz. Ek:100). Folikül epitel hücrelerinin sitoplazmalarında farklı büyüklüklerde olan vakuoller bulunur. Bu vakuoller, bazı hücrelerde bütün sitoplazmayı dolduracak büyüklükte dirler. Bu nedenle, böyle hücrelerin nukleusları, bir boşluk içinde gibi görülürler(Şekil: 83,84, Bkz. Ek:119). Epitel hücrelerinin apikal uçlarında yer yer parçalanmalar olduğu gözlenmiştir (Şekil: 83,84). Hemen hemen tüm folikül hücrelerinin apikal sitoplazmaları, PAS + granüllerin oluşturduğu kitleleri içermektedir ve granüller kontrol grubundakilerden boyca daha büyüktürler (Şekil: 84). Folikül hücrelerinin nukleusları birden fazla nukleolus içerip, tanecikli görünüme sahiptir ve şekilleri, hücre biçimine uygun olarak yassıdan silindire kadar değişir (Şekil: 83,84). *Bufo*'larda yapılan nukleus ölçümlerinin sonuçları, kontrole kıyasla, nukleus uzun çapının (ortalama 50.8 μm) anlamlı olarak $p < 0.001$) azaldığını, nukleus kısa çapında (ortalama 58.4 μm) ise anlamlı ($p < 0.001$) bir artış olduğunu

göstermektedir (Şekil: 13, 19, Bkz.Ek:102*,104). Çalışmada kullanılan her iki türdeki folikül hücrelerinin nukleus çapları karşılaştırıldığında, nukleus kısa çapının *Bufo*'da ($p<0.01$) daha fazla artış gösterdiği, nukleus uzun çapının ise *Rana*'da daha çok ($p<0.001$) azaldığı tesbit edilmiştir.

C- TRH UYGULANAN DENEY GRUBUNA AİT BULGULAR

C1- Hipotalamus-Hipofiz Sistemi (PON-ME-PN)

Rana ridibunda

TRH uygulanan deney hayvanlarının PON hücrelerinin plazma sınırları çok belirgindir ve sitoplazmaları hücrenin bir tarafında toplanmıştır(Şekil: 85,86;Bkz.Ek:120). PON'ta, kontrol grubunda olduğu gibi, farklı büyüklükte olan iki tip nörosekresyon hücresi bulunur. Bütün nörosekresyon hücrelerinin sitoplazmalarındaki granüller, kontrol grubundakilere kıyasla, miktarca azalmışlardır ve daha açık renkte boyanmışlardır. Hücrelerin içerdiği yoğun granüller, çoğunlukla sitoplazma içinde homojen bir dağılım gösterirler. Ancak bunların, bazı hücrelerde yer yer kümeleştikleri de görülmüştür. Bu nedenle de, kümeleştikleri hallerde, nörosekresyon hücreleri kaba tanecikli bir görünüm kazanırlar (Şekil: 85). Bu yoğun granüllerin bazı hücrelerde konsantrik bir dizilim gösterdikleri (Şekil: 87; Bkz. Ek:120), bazılarında yer yer birbirleriyle birleşmiş olarak nukleus çevresinde (Şekil: 8; Bkz. Ek:100) ya da diğer bazı hücrelerde olduğu gibi, hücre periferinde tek tek sıralandıkları da gözlenmiştir (Şekil: 88; Bkz. Ek:120).

Farklı hücrelerin nukleusları, farklı büyüklüklerde, farklı koyuluklarda boyanırlar ve bazılarının girintili çıkıntılı bir görünüşleri vardır (Şekil: 86). Yapılan nörosekresyon hücrelerinin nukleus çaplarının ölçümlerinde, hem uzun (85.8 μ m) ve hem de kısa (68.7 μ m) çaplarda kontroldekilere kıyasla, anlamlı ($P<0.001$) bir artış olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 8, 14; Bkz. Ek:100,103). Bir çok hücrede nukleus-sitoplazma sınırı çok belirgindir. Bununla birlikte bu belirgin sınır bazı nukleuslarda kesintiler gösterir (Şekil: 88, Bkz.Ek:120). Kromatin materyali, yer yer kümeler oluşturur. TRH uygulanan

bireylerde de, T₄ uygulananlarda olduğu gibi, piknotik görünüme sahip nukleuslar tesbit edilmiş ise de, T₄ uygulanan grubun, bireylerindeki daha az sayıda oldukları gözlenmiştir. Tek ve büyük nukleolus içeren nukleusların yanısıra, küçük ve çok sayıda nukleolus içerenlerine de rastlanmıştır (Şekil: 88, Bkz.Ek:120). Nukleus dışında nukleolus içeren hücre sayısında kontroldekilere kıyasla belirgin bir artış vardır (Şekil; 85, Bkz.Ek:120).

Aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali, sık ve yan yana dizilmiş yoğun granüller şeklindedir (Şekil: 85, 86, Bkz.Ek:120). Nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar, PON hücreleri arasında çok sayıda bulunurlar. Bunların ayrıca, ME'in büyük bir bölümünde de varlıkları gözlenir. Ventral beyin bölgesindeki aksonlarda taşınan nörosekresyon materyali, yer yer kümeler halindedir ve kontrole kıyasla daha koyu boyanmıştır (Şekil: 90; Bkz. Ek:121). Nörosekresyon hücreleri arasındaki kan kapillerlerinin sayıları artmıştır. Bu kapillerler çok sayıda kan hücresi içermektedirler ve çoğu kapillerlerin lümeninde, nörosekresyon materyaliyle aynı renkte boyanan granüller bulunurlar. Kapillerlerin çok yakınında, nörosekresyon materyali taşıyan aksonların varlığı da gözlenir (Şekil: 91; Bkz. Ek:121).

PN, genel olarak, kontrole hemen hemen aynı görünüştedir. Ancak, nörosekresyon materyali daha koyu boyanmıştır(Şekil: 92; Bkz. Ek:121).

Bufo viridis

TRH uygulanan deney hayvanlarının PON hücreleri, kontrol hayvanlarınıninkine oranla oldukça fazla yapısal değişikliğe uğramışlardır. PON'u oluşturan küçük boyutlu hücrelerin sayıları artmıştır. Nörosekresyon hücrelerinin sitoplazmaları, kontrol grubundakilere kıyasla, daha açık renkte boyanırlar ve sitoplazmik granüllerde genelde belirgin bir azalma vardır (Şekil: 93, 94; Bkz. Ek:122). Bazı hücrelerin sitoplazmalarında ise, yer yer iri granüllerin bulunduğu da gözlenmiştir (Şekil: 93). Kontrol grubu bireylerinde tariflenen yoğun granüller, bu grubun bireylerinde belirgin olarak azalmıştır ve buldukları hücrelerde, konsantrik bir dizilim gösterirler. Hatta, bazı hücrelerde bu konsantrik halkalar iki, üç sıra halindedirler (Şekil: 95; Bkz. Ek:122).

Nukleuslar, kontrollerdekine benzer bir şekildedirler. Ancak, oldukça belirgin yapısal değişikliklere uğramışlardır. Nukleus sınırı kesintili olanların yanısıra (Şekil: 93, 94, Bkz.Ek:122), çoğu nukleusun bozulduğu da (Şekil: 94) gözlenmiştir. Kromatin materyali, genellikle nukleus merkezinde yoğunlaşmıştır. Bazı nukleuslar koyu granül şeklindeki yapılara sahiptirler ve bu nedenle de, bu nukleuslar tanecikli bir görünüş kazanmışlardır (Şekil: 93, 94). Böyle nukleuslar arasında, piknotik olanlarına da rastlanmıştır, ancak bunların sayıları aynı deney grubunun diğer örneklerinkilerden daha azdır. *Bufo*'larda yapılan ölçümlerde, NSH'lerinin nukleus çaplarında (ortalama olarak 61.8µm kısa, 77.2µm uzun) bir artış olduğu gözlenmiş ise de, bu artışın, istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) olduğu da tesbit edilmiştir (Şekil: 9, 15, Bkz. Ek:101,103). Bu deney grubunun her iki örneğinde NSH'lerindeki nukleus çapları karşılaştırılmıştır. Buna göre, *Rana*'da her iki nukleus çapı, *Bufo*'dakilere kıyasla daha anlamlı bir artış göstermektedir.

Nukleuslar, sayıları yaklaşık 4-5 kadar olabilen ve farklı büyüklüklerdeki nukleoluslara sahiptirler. Nukleus dışında nukleolusa sahip olan hücrelerin sayısı, kontrollerdekinden daha fazladır (Şekil: 94)

PON hücreleri arasında ve ME'te nörosekresyon materyali içeren aksonlar, aynı deney grubunun diğer örneğindeki kadar fazla sayıda değildir ve daha incedirler (Şekil: 93, 95, Bkz. Ek:122). Ancak, ME'e doğru taşınmaları sırasında kitle halinde nörosekresyon materyaline sahip olanlarına da rastlanmıştır (Şekil: 96, Bkz.Ek:122). Nörosekresyon hücreleri arasında, bu hücrelere yakın olmak üzere, oldukça fazla sayıda kan kapillerleri bulunur (Şekil: 93).

PN, yer yer atrofiye olmuş bölgelere sahiptir ve içerdiği nörosekresyon materyalinin yoğunluğu bakımından, TRH uygulanan *Rana ridibunda*'ları ile benzerdir. İntermediyer loba yakın bölgelerde nörosekresyon materyalinin miktarca fazla olduğu, iri ve yoğun granüllerin kontrol grubundaki hayvanların PN'larına göre, daha az olduğu da tesbit edilmiştir (Şekil: 97, Bkz. Ek:122).

C2-Tirotrop hücelere ait bulgular

C2.1- Işık mikroskobu bulguları

Rana ridibunda

TSH hücelerinin adenohipofizdeki dağılımları, kontrol grubu bireylerindeki dağılıma benzemekle beraber, bu hüceler sayıca artmışlardır ve hatta bazı adacıkların hemen hemen tamamı TSH hücelerinden oluşur. Pars distalisteki TSH hücelerinin sayılarındaki artışı tesbit etmek amacıyla, bezin farklı alanlarındaki TSH hüceleri sayılmıştır. Yapılan sayımlarda, pars distalisin posteriyor ($p < 0.01$) ve dorsal ($p < 0.001$) bölgelerindeki TSH hücelerinin sayılarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı, ventral ve anteriyor bölgelerdeki hücre artışının ise, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) bulunmuştur (Şekil: 2, Bkz. Ek:97). TSH hüceleri, uygulanan boyalarla genel olarak kontrol grubundakilere kıyasla, daha açık renkte boyanırlar ve farklı büyüklüklerde olan çok sayıdaki vakuollere sahiptirler. Bu hücelerdeki sitoplazmik granüller, büyük ölçüde azalmış ise de (Şekil: 98, 99, Bkz. Ek:123), az sayıdaki bazı hücelerde nukleusu örtecek kadar çok miktardadırlar. TSH hücelerinde görülen bu granüllerden başka genellikle hücelerin çevresel sitoplazmasında yer alan ve birinci tiptekilere kıyasla daha koyu boyanmış ikinci bir granül tipinin varlığı da ayırt edilmiştir (Şekil: 98, 99). Bu ikinci tip granüllere, hüceler arasında da rastlanmıştır.

Nukleusların şekilleri, ovalden küresele kadar değişir ve nukleus sınırları muntazam olmayıp, girintili-çıkıntılıdır (Şekil: 100, Bkz. Ek:123). Yapılan ölçümlerde, tirotrop hücelerin nukleuslarının uzun ($100.1\mu\text{m}$) ve kısa ($65.1\mu\text{m}$) çaplarında kontrollerdekilere göre anlamlı ($P < 0.001$) bir artış olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 10, 16, Bkz. Ek:101, 103). Her nukleus ortalama olarak 4-5 adet nukleolus içerir. Kromatin materyali yer yer yoğunlaşarak, nukleusların tanecikli bir görünüm kazanmalarına yol açar (Şekil: 98).

Adenohipofizi oluşturan hücre adacıklarının şekillerinin bozulduğu, adacıklar arasındaki sinüzoidlerin genişlediği (Şekil: 98) ve

bu sinüzoidlerin farklı büyüklüklerdeki salgı granüllerini içerdikleri de, tesbit edilmiştir (Şekil: 99, Bkz.Ek:123).

Bufo viridis

TSH hücrelerinin dağılımı, kontrol grubundaki dağılıma benzer olmakla birlikte, bu hücrelerin, distal lobun posteriyöründe daha fazla sayıda oldukları görülmüştür. TSH hücrelerinin distal lobdaki sayıları ve dağılımları istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde değişikliğe uğramıştır. Yapılan sayım sonuçlarına göre, posteriyör ve ventral bölgelerdeki artış ($p<0.001$) çok daha anlamlı iken, anterior ve dorsaldekiler ($p<0.05$) daha az anlamlıdır (Şekil: 3, Bkz. Ek:98). Bu grubun bireylerinde, TSH hücrelerinin çoğunun boyca büyüdüğü ve yapılarının bozulduğu gözlenmiştir. Bu yüzden, sayım kamarası içine düşen hücre sayısı azalmıştır ve bu sonuçlar esas alınarak çizilen grafikler, TSH hücrelerinin sayılarının azaldığı izlenimini vermektedir. Bu hücrelerin sitoplazmik granülleri azalmıştır ve sitoplazmalarında farklı büyüklükte olan çok sayıda vakuoller bulunmaktadır. TSH hücreleri, farklı şekillerde olan ve kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında, oldukça büyük ve az kromatin materyali içeren nukleuslara sahiptirler (Şekil: 101, 102; Bkz.Ek:123). Yapılan ölçümlere göre, nukleus çapları (uzun çap $100.2\mu\text{m}$, kısa çap $64.8\mu\text{m}$ anlamlı ($p<0.001$) bir artış göstermektedir (Şekil: 11, 17; Bkz. Ek:102,104). Nukleus çaplarındaki bu artış, her iki türün sonuçları için kıyaslandığında, anlamlı değildir ($P>0.05$).

Nukleus sitoplazma ayrımı çok belirgin olup, bu sınır girintili ve çıkıntılı olduğu gibi, lobluda olabilir (Şekil: 102; Bkz. Ek:123).

Hücre adacıklarının şekilleri, genel olarak düzgündür ancak, bazıları bozulmuştur. Adacıklar arasındaki sinüzoidlerde, aynı deney grubundaki diğer türün bireyelerine kıyasla, daha az genişleme tesbit edilmiştir (Şekil: 102, Bkz.Ek:123).

C2.2- Elektron mikroskobu bulguları

TRH uygulanmış hayvanlardan alınan kesitlerde, TSH hücrelerinin kontrollerine oranla, sayıca çok fazla arttıkları ve ultrastrüktürel olarak da, bazı değişikliklere uğradıkları tesbit edilmiştir.

Sitoplazmik matriks, elektronca kontroldekine kıyasla daha yoğundur ve miktarı, *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, her iki türde de azalmıştır (Şekil: 148, 151, Bkz. Ek:140,142). Sitoplazmik matriks içinde her iki türde de küçük ve orta boydaki SG'ler daha fazla sayıdadırlar. Bu granüllerin birçoğu, oval şekillidir ve elektronca yoğun olup, farklı büyüklüklerdeki vakuoller arasına sıkışmışlardır (Şekil: 151, 157, Bkz. Ek:142,145). Genel olarak SG miktarı, kontrol ve diğer deney gruplarına kıyasla, daha azdır ve *Bufo*'larda birkaç hücrede, sadece, periferde toplandıkları da görülmüştür. Her iki türde de, bazı TSH hücrelerinin hiç SG içermedikleri gözlenmiştir. Granülü çevreleyen zarın kontrollerdeki gibi düzgün görülmediği ve granül içeriğinin, her SG'de, aynı homojenlikte olmadığı tesbit edilmiştir (Şekil: 153,155, Bkz. Ek:143,144).

Nukleus, düzensiz şekilli olmasına rağmen, genellikle ovaldir ve hücrenin bir tarafında konumlanmıştır (Şekil: 148, 149, 158 Bkz. Ek:140,141,145). Bazı hücreler ise, oldukça büyük ve yuvarlak şekilli nukleuslar içermektedirler (Şekil: 150, 154, Bkz. Ek:141,143).

Nukleuslardaki, koyu boyanmış ve ince granüllü olan kromatin materyali, azalmış gibidir. Bu materyal, iyi seçilebilen bir karyoplazma içinde, daha çok nukleus periferinde kümelenmiştir (Şekil: 150, 156, Bkz. Ek:141,144). Nukleus sınırı belirgin olup, oldukça fazla girinti ve çıkıntılara sahiptir (Şekil: 152 Bkz.Ek:142). Nukleusların büyük bölümünde, nuklear zarların *Bufo*'larda daha fazla sayıda olmak üzere, birbirlerinden çok büyük boşluklarla (75nm) ayrıldıkları gözlenmiştir (Şekil: 151, 157, 158, Bkz. Ek:142,145,145) ancak, bazı nukleuslarda bu ayrılma tüm çevrede devam eder ve zarlar, tamamen birbirlerinden uzaklaşmışlardır (Şekil: 148, 156, Bkz. Ek:140,144). Bu yapıdaki nukleuslar dışında, nukleus zarları genelde birbirlerine paraleldirler.

TSH hücrelerinde, GER keselerinin sayıları oldukça fazladır. Vesiküler şekilli ve fazlaca büyük olan çok sayıdaki GER keselerinin yer yer parçalandıkları, paralel yüzlü GER keselerinin ise hem sayıca arttıkları ve hem de çok fazla genişlemiş oldukları tesbit edilmiştir (Şekil: 150, 157, Bkz.Ek:141,145). Hücrelerde, her alanda GER keselerini görmek mümkündür. Hatta *Bufo*'larda, birçok hücrenin büyük bölümünü vesikül ve lameller şeklinde olan GER keselerinin doldurdukları da gözlenmiştir.

Ribozom miktarı, her iki türde de, GER vesiküllerinden arta kalan sitoplazmik alanlarda artmış gibidir ve ribozomların daha çok GER keseleri etrafında yoğunlaştıkları tesbit edilmiştir (Şekil: 153, 155, 158, Bkz. Ek:143,144,145).

Golgi aygıtları her iki türde de yine nukleusa yakın olarak konumlanmışlar ve büyük bir alanı işgal etmişlerdir. Golgi keselerinin sayıları, kontrol ve diğer deney gruplarındakilerden daha fazladır, hatta bazı hücrelerde çok sayıda oldukları da gözlenmiştir (Şekil: 154, 155, 157, Bkz. Ek:143,144,145).

Lizozomlar, multivesiküler cisimler (MVC), otofajik vakuoller (OV) şeklinde izlenmiş ve bazılarının elektronca yoğun materyale sahip oldukları da tesbit edilmiştir. Ancak, lizozomların görülme sıklığı, T4 uygulanan gruba göre daha azdır (Şekil: 153, 154).

Mitokondri sayısı, her iki türde de artmıştır. Daha çok vesiküler (368 nm) şekilli mitokondrilerin yanında, ince uzun (710 nm) şekilli olan mitokondrilerle hacimce çok fazla büyük olan mitokondrilere de rastlanmıştır. Mitokondriler, birçok hücrede hem nukleus ve hem de Golgi aygıtı çevresinde gruplar oluştururlar. Ancak, *Bufo*'larda nukleusa yakın olan mitokondrilerin sayısı daha fazladır. Mitokondrilerin bazıları da, GER keseleri tarafından adeta sıkıştırılmışlardır (Şekil: 155, Bkz. Ek:144). *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, her iki grubun bireylerinde, stres fibrilleri olarak tanımlaması yapılan (Ghadially, 1988) yapılara benzer fibriller görülmüştür (Şekil: 153,155,157, Bkz.Ek:143, 144, 145)

Pars distalisteki hücre adacıklarının düzeni bozulmuş bir çok adacık parçalanmış ve hücrelerarası alanlar genişlemiştir.

C3- Tiroid bezi

Rana ridibunda

Bezdeki foliküllerin şekilleri ve bez içindeki düzenleri, oldukça bozulmuştur. Foliküller arasındaki kan damarları genişleyip, yaygınlaşmışlar (Şekil: 103; Bkz. Ek:124) ve foliküller birbirlerinden uzaklaşmışlardır. Çok sayıdaki folikülün lümeninin büyük bir kısmını kolloidin doldurduğu, az sayıdaki folikülün kolloidden tamamen yoksun olduğu gözlenmiştir (Şekil: 103). Bu foliküllerin yanı sıra, diğer bazıları ise, sadece lümenin ortasında bulunan az miktardaki kolloide sahiptirler ve kolloiddeki çevresel vakuollerin sayısı artmıştır (Şekil: 103). Bazı foliküller tamamen parçalanmışlardır (Şekil: 103). Ölçümleri yapılan bir çok folikülün iç ve dış çaplarının küçüldüğü tesbit edilmiştir. Ancak, kontrol grubuna kıyasla, iç ve dış çaplarda görülen bu küçülme, istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) bulunmamıştır (Şekil: 4; Bkz. Ek:98). Folikül epitelinin bazı bölgelerinin birçok folikülde lümene doğru çok sayıda invaginasyonlar yaptığı görülmektedir (Şekil: 103).

Folikül epitel hücreleri, yüksek kübik ve silindir şeklindedirler (Şekil: 104, 105; Bkz. Ek:124). Yapılan ölçümlerde bu hücrelerin yüksekliklerinin arttığı ve yüksekliklerin 1.69-15.21 μ m arasında (ortalama olarak 8.45 μ m) değiştiği tesbit edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla hücre yüksekliğinde görülen bu artış, istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil: 5, Bkz. Ek:99). Folikül epitel hücrelerinin hemen hemen hepsinin apikal sitoplazmalarında varlığı gözlenen PAS + granüllerin miktarı, kontrol grubuna kıyasla artmıştır (Şekil: 105). Bu granüller, birçok hücrede apikal sitoplazmanın nukleusa kadar olan bölümünü yarım ay şeklinde doldururken, diğer bazılarında ise apikal sitoplazmanın orta bölgesinde kümelenirler ve bu granüller boyca, T4 uygulanan gruptakilerden daha küçüktürler. Folikül hücreleri, farklı büyüklüklerde olan vakuollere sahiptirler. Bazı hücrelerde bu vakuoller, çok büyüktürler ve hücreyi tamamen doldurdukları için, nukleuslar bir boşluk içinde görülürler (Şekil: 104). Folikülün bazal membranı yer yer

girinti ve çıkıntılar yapar (Şekil: 104, Bkz.Ek:124). Nukleuslar, hücre şekline uygun olarak yassı, küre ve silindir biçimlidirler (Şekil 104). Nukleus biçiminde, kontrollerine kıyasla görülen değişikliği saptayabilmek için, folikül hücrelerinin nukleus çaplarının ölçümleri yapılmış, hem nukleus kısa çapındaki (ortalama 66.3µm) artışın ($p<0.001$) ve hem de nukleus uzun çapındaki (57.9µm) azalmanın ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 12, 16, Bkz. Ek:102,103). Kromatin materyalleri yer yer kümelenmiş olup, nukleuslara tanecikli bir görünüm kazandırmıştır (Şekil: 104). Kontrol grubundakilere kıyasla, hacimce büyüyen nukleuslar, birden fazla sayıdaki nukleolusa sahiptirler.

Bufo viridis

Tiroid bezindeki foliküller, düzensiz bir şekil almışlardır. Bezde, küçük ve daha fazla sayıda olmak üzere büyük foliküller bir arada görülürler ve bu foliküller, birbirlerinden oldukça uzakta konumlanırlar. Parçalanmış folikül sayısı çok fazladır. Çok sayıdaki folikülün lümenleri kontrol grubundakilere yakın miktarda kolloid içermektedir ve çevresel vakuol sayısı kontrollerdekilere kıyasla artmıştır (Şekil: 106, 107, Bkz. Ek:124,125). Ölçümleri yapılan foliküllerin iç ve dış çaplarında, kontrole kıyasla bir azalma tesbit edilmiştir. Ancak bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) değildir (Şekil: 6, Bkz. Ek:99). Foliküller arasındaki kan damarları genişlemiş ve yaygınlaşmışlardır (Şekil: 106, 107). Birçok folikülde, aynı deney grubundaki *Rana ridibunda*'larinkine kıyasla, daha fazla olmak üzere, epitel invaginasyonlarına rastlanır.

Folikül epitel hücreleri, yüksek kübik ve silindir biçimli olup (Şekil: 107, 108; Bkz. Ek:125) yükseklikleri, 3.38 ile 20.28µm (ortalama 11.83µm) arasında değişir. Kontrole kıyasla hücre yüksekliğinde görülen bu artış, istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$), (Şekil: 7; Bkz. Ek:100). Folikül hücrelerinin apikal uçlarında çok sayıda ve farklı büyüklüklerde olan vakuoller görülmüştür. Bazı hücrelerde bu vakuoller çok büyüktür ve bazen hücrelerin büyük bir kısmını kaplarlar. Folikül hücrelerinin hemem hemen hepsi, apikal sitoplazmalarında T4 uygulanan gruptakilerden küçük boyda olan, PAS + materyal içermektedirler.

Folikül hücrelerinin çoğunun apikal uçları parçalanmıştır. Foliküllerin bazal membranları muntazam olmayıp yer yer invaginasyonlar yapmaktadır. Nukleuslar yüksek kübik, daha çok silindir şeklinde olup tanecikli bir görünüme sahiptirler ve her nukleus 1-3 nukleolus içermektedir (Şekil: 108, 109, Bkz. Ek:125). Boyca oldukça büyümüş olan nukleuslarda yapılan ölçümlerde, folikül hücrelerinin nukleus kısa çapının ($66.8\mu\text{m}$) kontrole kıyasla anlamlı ($p<0.001$) olarak arttığı, nukleus uzun çapında ($46.6\mu\text{m}$) ise, anlamlı ($p<0.001$) bir azalmanın olduğu tesbit edilmiştir (Şekil: 13, 19, Bkz. Ek:102*,104). Her iki türün folikül hücrelerindeki nukleus çap ortalamaları kıyaslandığı zaman, nukleus kısa çapındaki artışın anlamlı olmadığı ($p>0.05$), nukleus uzun çapında ise *Bufo*'daki azalmanın daha anlamlı ($p<0.001$) olduğu saptanmıştır.

D- PTU UYGULANAN DENEY GRUBUNA AİT GÖZLEMLER

D1- Hipotalamus-Hipofiz sistemi (PON-ME-PN)

Rana ridibunda

PTU uygulanan deney hayvanlarındaki nörosekresyon hücreleri, kontrol grubundakilerden oldukça farklıdır. Salgı materyali, bazı hücrelerde nukleus çevresinde eşit dağılım gösterirken, diğer bazılarında hücrenin bir tarafında toplanmıştır. Açık renkte boyanan ve boyca küçük olan hücrelerin sayısı, kontrollerdekilere kıyasla, daha fazladır. Genel olarak, nörosekresyon hücrelerindeki salgı granüllerinin sayısı artmıştır (Şekil: 110, Bkz. Ek:126). Yoğun granüllerin sayısı, kontrol grubundakilere oranla, artmıştır (Şekil: 110, 111, 112, Bkz. Ek:126). PON hücreleri, farklı büyüklüklerde olan vakuollere sahiptirler (Şekil: 110, 112). Nukleuslar oval, küresel biçimlidirler (Şekil: 112) ve hemen hemen tüm nukleuslar belirgin bir sınıra sahiptirler. Yapılan ölçümlerde nörosekresyon hücrelerinin nukleus uzun çaplarının ortalaması $96.3\mu\text{m}$, kısa çaplarının ortalaması ise $68.7\mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, kontrollerinkilerle karşılaştırıldığında, hem uzun ve hem de kısa çapların anlamlı ($p<0.001$) bir artış gösterdiği saptanmıştır (Şekil: 8 ve 14, Bkz. Ek:100,103). Bazı nukleuslarda kromatin materyali yer yer yoğunlaşmıştır ve bu nukleuslar, tanecikli bir

görünüm kazanmışlardır (Şekil: 110, 112, Bkz.Ek:126). Diğer bazılarının ise, kromatin materyali yok denecek kadar azdır. Bu şekildeki nukleuslara ilaveten, piknotik nukleusa sahip olan hücre sayısının, diğer gruplardaki aynı türün bireylerindekiyle kıyasla, çok fazla olduğu tesbit edilmiş ve bunlardan bazılarının tamamen bozuldukları da gözlenmiştir(Şekil: 115, 116, 117, Bkz. Ek:127). Nukleolusların sayı ve büyüklükleri, kontrol grubuna kıyasla, artmış olup, bazı nukleuslar tek ve büyük, diğer bazıları ise, farklı büyüklüklerde ve çok sayıda olan nukleoluslar içerirler. Nukleus dışındaki nukleolusa sahip olan hücre sayısı, kontrollerdekiyle kıyasla artmıştır.

Nörosekresyon hücreleri arasındaki aksonlar ile (Şekil: 110, 112) ventral bireyin dokusunda ve ME'teki aksonların taşıdıkları nörosekresyon materyalinin miktarı ve verdiği boya reaksiyonu kontrol grubundakilere kıyasla artmıştır (Şekil: 113, 114, Bkz. Ek:126). PON hücreleri arasında çok sayıda olan ve nörosekresyon materyali içeren kapillerler de görülmüştür.

PN, kontrole kıyasla pek fazla değişiklik göstermez.

Bufo viridis

PON'taki küçük boy hücrelerin sayıları, büyüklerine kıyasla, daha fazladır. Büyük boydaki bazı hücreler gruplar oluştururlar ve bir kısmı, küçük hücrelerden daha açık renkte boyanırlar. Genel olarak, sitoplazma, hücrenin bir tarafında yığılmıştır ve miktarı aynı deney grubunun diğer örneklerindekiyle daha azdır (Şekil: 118, Bkz.Ek:127). Yoğun granüller, kontrollerde olduğu gibi, birinci tiptekilere kıyasla, daha koyu renkte boyanırlar ve genellikle hücrede nukleus etrafında yan yana konsantrik olarak sıralanırlar (Şekil: 118, 119, Bkz. Ek:127,128).

Nukleuslar, çoğunlukla küre şeklinde olup, bazıları, oval biçimlidir ve girinti-çıkıntılara sahiptir. Nukleus-sitoplazma sınırı çok belirgindir. Yapılan nukleus çap ölçümleri sonuçlarına göre, nukleusların uzun (88.0µm) ve kısa (63.9µm) çap ortalamalarında, kontrol grubuna kıyasla, anlamlı ($p < 0.001$) bir artış olduğu görülmüştür (Şekil: 9, 15; Bkz. Ek:101,103). Çalışmada kullanılan her iki türün

nukleus çap ortalamaları karşılaştırıldığı zaman, *Rana*'da nukleus uzun çapı ($p<0.001$) ile kısa çapında ($p<0.01$) *Bufo*'ya kıyasla daha fazla artış olduğu tesbit edilmiştir. Kromatin materyali, bazı nukleuslarda homojen olarak dağılırken, bir çok nukleusta yer yer yoğunlaşmıştır. Öte yandan, birçok nörosekresyon hücresinin piknotik nukleusa sahip oldukları tesbit edilmiş ise de, bunların aynı deney grubundaki *Rana*'lardan daha az sayıda oldukları görülmüştür. Nukleoluslar farklı sayı ve büyüklükte dirler. Nukleus dışındaki nukleolusa sahip olan hücre sayısı kontrole kıyasla artmıştır (şekil: 118, Bkz.Ek:127).

Nörosekresyon materyali, PON hücreleri arasında (Şekil: 120, Bkz. Ek:128) ve ME'te bulunan çok sayıdaki aksonlarda, granüller şeklinde taşınır. Bu aksonların bir kısmı, ependim hücreleri (Şekil: 121; Bkz. Ek:128), bazıları da kan damarları yakınında görülmüşlerdir. Bunlardan başka, beyinde çok sayıda ince kollar halinde olan kan kapillerlerinin varlığı da tesbit edilmiştir.

PN, yapı ve içerdiği bakımından kontroldekilere benzer bir görünümde dir (Şekil: 122, Bkz. Ek:128).

D2- Tirotrop hücelere ait bulgular

D2.1- Işık mikroskobu bulguları

Rana ridibunda

TSH hücelerinin pars distalisteki dağılımları, kontrol bireylerindeki benzerdir. Ancak, bu grubun bireylerinde TSH hüceleri şişmiş ve sayıları artmıştır. Bu artış, pars distalisin posteriyoru ile ventralinde ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı iken, dorsal ve anterior bölgelerde anlamlı ($p>0.05$) değildir (Şekil: 2; Bkz. Ek:97). TSH hüceleri kontrol grubunda birbirlerine çok yakın konumda buldukları halde, bu grupta birbirlerinden uzakta konumlanmışlardır. Bu hücelerden çoğunun sınırı belirgin değildir ve içerdikleri sitoplazmik granüllerin miktarı azalmıştır. Bu granüller, bazı hücelerde sadece nukleus çevresinde bulunurlar. TSH hüceleri farklı büyüklüklerde olan vakuollere sahip olup, oval veya küreye yakın

şekillerde olan ve girintili-çıkıntılı, oldukça büyük nukleuslar içerirler (Şekil: 123, 124; Bkz. Ek:129). Bu nukleusların büyüklüklerini tesbit etmek amacı ile, yapılan ölçümlerin sonuçlarına göre, hem uzun (92.8µm) ve hem de kısa nukleus çapının (67.9µm) kontrollerdekilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir şekilde arttığı görülmüştür (Şekil: 10, 16; Bkz. Ek:101,103). Kromatin materyali çok ince ağ şeklindedir.

Genel olarak, distal lobtaki hücre adacıklarının yapıları bozulmuş, bazı sinüzoidler genişlemiş ve sinüzoidler içinde TSH hücrelerinin granülleri ile aynı renkte boyanmış olan granüllerin varlığı da, tesbit edilmiştir(Şekil: 123).

Bufo viridis

TSH hücreleri, adenohipofizin her tarafında bulunmakla birlikte özellikle pars intermedyaya yakın bölgede fazla sayıdadırlar. Hücre sayımlarına göre, pars distalisin anterior bölgesindeki TSH hücrelerinin sayısında kontrole kıyasla görülen artış anlamsızdır ($P>0.05$). Ancak, ventraldeki azalma ile ($p<0.01$), dorsaldeki artışın ($p<0.01$) ve posteriyor ($p<0.001$) deki azalmanın anlamlı olduğu saptanmıştır (Şekil: 3, Bkz. Ek:98). Farklı büyüklüklerde ve çeşitli boyutlardaki sitoplazmik vakuollere sahip olan bu hücrelerin çoğu parçalanmıştır ve diğer iki deney grubundaki bireylerin TSH hücrelerindeki kadar daha az sayıda sitoplazmik granül içerirler (Şekil: 125, 126, Bkz. Ek:129). Nukleuslar büyük ve oval şekilli olup, girinti-çıkıntılara sahiptirler(Şekil: 126) ve kromatin materyalleri az miktardadır. Nukleus büyümesi, yapılan nukleus çap ölçümleriyle de saptanmıştır. Nukleusların uzun (88.0µm) ve kısa (64.4µm) çaplarının kontrollerdekilere kıyasla anlamlı ($p<0.001$) bir artış gösterdiği tesbit edilmiştir (Şekil: 11, 17, Bkz. Ek:102, 104). Bu sonuçlar diğer türün sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve uzun çapta *Rana*'da istatistiksel olarak da anlamlı ($p<0.01$) bir artış olduğu saptanmıştır. Nukleus kısa çapında ise iki tür arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.005$).

Hücre adacıklarının bir çoğunun şekilleri bozulmuş ve bu adacıklar arasındaki sinüzoidler yer yer genişlemişlerdir (Şekil: 125, 126; Bkz.

Ek:129). TSH hücreleri arasında, diğer türde olduğu gibi sinüzoidlerin bir kısmında TSH hücrelerinin granülleriyle aynı renkte boyanmış olan farklı büyüklüklerdeki granüller gözlenmiştir.

D2.2-Elektron mikroskobu bulguları

Bu grubun örneklerinde, TSH hücrelerinin büyüklük ve sayılarının arttığı, sitoplazmalarının daha bol vakuollü bir görünüme sahip oldukları tesbit edilmiştir. Bu hücrelerin sitoplazmik matriksleri, bu deney grubunda daha da koyu renklidir. Genel olarak SG'lerin miktarı, kontrollerdekilere kıyasla, bazı hücrelerde oldukça azalmışken, diğer bazı hücrelerde ise kontrollerindeki miktarlarda oldukları gözlenmiştir. Kontrollerdeki gibi genellikle hücrenin bir tarafına yerleşmiş olan SG'ler, yine farklı şekil ve büyüklüklerde dirler, ilaveten, özellikle *Rana*'larda bunların kümeler halinde oldukları da gözlenmiştir (Şekil: 159, 164, 167, Bkz. Ek:146, 148, 150). *Rana*'larda, daha çok sayıdaki büyük ve orta boy SG'lere ilaveten, kontrollerde pek rastlanmayan ve az sayıda olan oldukça küçük boyda SG'ler görülmüş, *Bufo*'larda ise orta ve küçük boydakilerin miktarca daha fazla oldukları dikkat çekmiştir. *Rana*'larda yuvarlak şekilli SG sayısı baskınken, *Bufo*'lardaki SG'lerin çoğunluğu oval şekillidirler. Her iki türde de salgı granülleri kendi aralarında elektronca farklı yoğunluktadırlar (Şekil: 160, 168, Bkz. Ek:146, 150). *Rana*'larda, elektronca az yoğun SG'lerin sayısı baskınken, *Bufo*'larda, elektronca yoğun ve az yoğun granül sayısı hemen hemen benzerdir ve her iki türde de hücredeki dağılımlarında herhangi bir özellik görülmemiştir.

Nukleus, her iki türün TSH hücrelerinde de oval şekillidir. Ancak, *Rana*'larda daha çok piknotik görünümlüdür. Bu nukleuslarda karyoplazma, nukleusun orta alanında dar bir bölgeye sıkışmıştır. İyi seçilebilen karyoplazma içinde kromatin materyali daha çok nukleusun periferinde olmak üzere, yer yer merkezi bölgede de yoğunlaşmıştır (Şekil: 165, 167, Bkz. Ek:149, 150). Ancak, kontrollerine göre, koyu boyanmış olan kromatin miktarı azalmıştır. Genellikle hücrenin bir tarafında konumlanan nukleuslar, her iki türde de kontrole kıyasla hem daha fazla girinti ve çıkıntılar (Şekil: 163, Bkz. Ek:148) içermektedirler ve hem de piknotik olanlar hariç, oldukça büyüktürler (Şekil: 165, 167, Bkz. Ek:149,150). Bazı hücrelerde şekilleri oldukça düzensiz, invaginasyonları bariz olan nukleuslara da rastlanmıştır. Perinuklear alanlardaki genişleme (225 nm), kontroller ve diğer deney gruplarındakilere kıyasla, daha fazladır.

Her iki türün TSH hücreleri, yine farklı büyüklüklerde ancak, yuvarlak ve büyük olanlarının sayısı daha fazla olmak üzere, fazla sayıda GER keselerine sahiptirler (Şekil: 161, 162, 166, Bkz. Ek:147, 147, 149). Bunların yanısıra paralel yüzlü GER keseleri, her iki türde de ancak, *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, oldukça uzun boyda ve çok sayıda tesbit edilmişlerdir. Bu gruptaki GER keselerinin birçoğunun kontrollere kıyasla çok daha fazla sayıda ribozom içerdikleri dikkat çekmiştir. Hücre periferinde yerleşmiş olan GER keselerine ilaveten, nukleusa yakın konumlu olanlarına da rastlanmıştır. Hem endoplazmik retikulum (ER) zarları üzerinde ve hem de serbest olarak sitoplazma içinde çok sayıda ribozomun varlığı görülmüştür (Şekil: 162, 168, Bkz. Ek:147, 150).

Hücrelerin nukleuslarına yakın alanlarında, büyük ve küçük keselerden ibaret Golgi aygıtları, her iki türde de, kontrol ve T₄ uygulanan gruptakilerden daha fazla sayıdadırlar (Şekil: 159, 167; Bkz. Ek:146, 150).

Her TSH hücresinde rastlanmayan lizozomlar, SG'lerden büyük, elektronca daha az yoğunurlar ve T₄ uygulanan gruptaki TSH hücrelerindekiyle daha az sayıdadırlar ve de gözlenenlerin bazıları, içlerinde elektronca yoğun materyal içerirler(Şekil: 160, 164, Bkz. Ek:146, 148).

PTU uygulanan deney hayvanlarının TSH hücrelerinde, mitokondri sayılarının arttığı ve birçok hücrede mitokondrilerin grup halinde bir arada buldukları tesbit edilmiştir. Mitokondriler (447 nm ve 718 nm) boyunda, ince-uzun bazıları şişmiş ve bozulmuş, diğer bazıları ise vesikül veya dallı şekillerde olup, hücrede daha çok nukleusa ve Golgi keselerine yakın konumludurlar (Şekil: 159, 161, 167, Bkz. Ek:146, 147, 150) ve de bir çok mitokondri, GER keseleri arasına sıkışmış bir durumdadır (Şekil: 161).

Her iki türde de gözlenmesine rağmen, *Rana*'ların bir çoğunda TSH hücrelerinin hücre zarları, yer yer parçalanmıştır ve yer yer de devamlılıkları izlenememiştir. Bu grubun hipofiz bezlerinde, ekstrasellüler alanların genişledikleri de gözlenmiştir.

D3- Tiroid bezi

Rana ridibunda

PTU uygulanan deney grubu bireylerinin tiroid bezleri, foliküllerin çoğunun şekil ve düzenlerinin bozulması ile bilinen yapısal özelliklerini kaybetmişlerdir. Bezde gerçek yapıya sahip birkaç folikül bulunmamasına rağmen, çoğu folikül parçalanmıştır. Foliküller, birbirlerinden çok uzakta konumlanmışlar ve atalarında bulunan kan damarları genişlemişlerdir (Şekil: 127, Bkz. Ek:130). Şekilleri bozulan ve lümenleri oldukça genişleyen foliküllerin yanı sıra, küçük lümenli olanları da görülmüştür. Farklı büyüklükleri foliküllerin iç ve dış çapları ölçülmüş ve foliküllerin küçüldükleri tesbit edilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında iç ve dış çaplar arasındaki farkın, istatistiksel olarak da anlamlı olduğu ($p<0.01$) bulunmuştur (Şekil: 4; Bkz: Ek:98). Birçok folikülün lümenlerinin ortasında az miktarda kolloid bulunur (Şekil: 127, 128, Bkz. Ek:130). Ancak, bunlar arasında az da olsa fazla miktarda kolloid içerenlerle (Şekil: 129, Bkz. Ek:130), kolloidden tamamen yoksun olan (Şekil: 127) foliküllere de rastlanmıştır. Çevresel koloid vakuelleri, yok denecek kadar azalmıştır (Şekil: 128). Folikül epitelinin lümenine doğru yaptığı invaginasyonların sayısı artmıştır (Şekil: 129). Ancak, bunlar yine de diğer deney gruplarındakiler kadar fazla sayıda değildirler.

Folikül epitel hücrelerinin şekilleri, yassıdan silindirik şekle kadar farklılık gösterirler (Şekil: 129, 130; Bkz. Ek:130). Ancak, silindirik biçiminde olanların sayısı, diğerlerine kıyasla, daha baskındır. Ayrıca, folikül epitel hücrelerinin sayıca fazlalaştıkları ve bazı foliküllerde hücre artışının yanı sıra, parçalanmalar olduğu da (Şekil: 128; Bkz. Ek:130) gözlenmiştir. Folikül hücreleri, çeşitli büyüklüklerdeki vakuelleri içerirler. Diğer gruplarda folikül epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında görülen PAS + materyal, bu grupta yok denecek kadar azdır (Şekil: 130). Folikül epitel hücrelerinin boyları 1.69-11.83 μ m arasında (ortalama olarak 6.76 μ m) değişmektedir. Kontrol grubuna kıyasla, PTU uygulanan deney hayvanlarının tiroid folikül epitelinde görülen bu yükseklik artışının istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) olduğu da tesbit edilmiştir (Şekil: 5, Bkz. Ek:99). Hücre şekline uygun olarak folikül epitel hücrelerinin yassı, küre ve çoğunluğu silindirik şekilli olan nukleuslar içerdikleri gözlenmiştir. Folikül hücrelerinin uzun (61.2 μ m) ve kısa (60.1 μ m) her iki nukleus çapının arttığı, bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı ($p<0.001$) olduğu tesbit edilmiştir

(Şekil: 12, 18, Bkz. Ek:102, 104). Nukleuslar, tanecikli görünümde dirler ve bir ya da iki nukleolus içerirler.

Bufo viridis

Tiroid bezi foliküllerinin şekil ve yapı düzenleri bozulmuştur. Folikül lümenleri genişlemiş ve foliküller birbirlerinden uzaklaşmışlardır. Foliküllerden bazıları, tamamen parçalanmışlardır. Tiroid bezi foliküllerinin iç ve dış çapları ölçülerek bunların kontrol bireylerine kıyasla küçüldükleri tesbit edilmiştir (Şekil: 6; Bkz. Ek:99). Ancak, bu küçülme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Foliküller arasındaki kan damarlarının hem sayıları artmış ve hem de genişlemişlerdir. Folikül epiteli, lümene doğru çok sayıda invaginasyonlar yapar. Foliküller, kısmen ya da tamamen kolloidden yoksundurlar. Kolloidin bulunduğu foliküllerde çevresel vakuoller yok denecek kadar azdır (Şekil: 131, Bkz. Ek:131).

Folikül epitel hücreleri, yüksek kübik veya silindirik biçimlidirler (Şekil: 132, 133, Bkz. Ek:131) ve bu hücrelerin yükseklikleri 1.69-16.9 μm arasında değişmektedir (ortalama 9.3 μm). Kontrol grubuna kıyasla, hücre yüksekliğinde görülen yükseklik artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0.001$), (Şekil: 7 Bkz. Ek:100). Folikül epitel hücrelerinin sayıları artmıştır ve bazı foliküllerde, folikül duvarındaki hücrelerin yer yer normal diziliş düzenlerini kaybettikleri (Şekil: 133, Bkz. Ek:131) ve bazı hücrelerin parçalandıkları (Şekil: 132; Bkz. Ek:131) tesbit edilmiştir. Bazı hücreler farklı büyüklüklerdeki sitoplazmik vakuolleri içerirler (Şekil : 132, 134, Bkz. Ek:131). Sitoplazmada kontrol ve diğer deney gruplarındakinden daha az miktarda PAS + materyal gözlenmiştir (Şekil: 133, 134). Hücrelerin şekline uygun olarak, nukleusların birçoğu silindir biçimli olup, tanecikli görünüme sahiptirler ve birden fazla nukleolus içermektedirler (Şekil: 133, 134). Yapılan ölçümlere göre hem uzun çaptaki azalmanın (49.7 μm) ve hem de kısa nukleus çapındaki artışın (59.9 μm) anlamlı bir şekilde değiştiği tesbit edilmiştir ($P<0.001$), (Şekil: 13,19, Bkz.Ek:102*, 104). Bu sonuçlar *Rana ridibunda*' larinkilerle karşılaştırılmış ve nukleus kısa çapları arasında anlamlı ($p>0.05$) bir fark bulunamamıştır. Halbuki nukleus uzun çapındaki azalma, *Rana*'da daha fazladır ve bu azalma istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0.001$).

IV.TARTIŞMA VE SONUÇ

Amfibilerde nörosekresyon sistemi; üçüncü beyin ventrikülünün her iki yanındaki preoptik nukleuslar, hücre gövdeleri preoptik nukleuslardaki nöronlara ait ve nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar ile nörohemal organın kısımları olan, median eminens ve pars nervozadan oluşur (Uemura ve Kobayashi, 1962; Jázinski ve Gorbman, 1967).

Preoptik nukleusu oluşturan nörosekresyon hücreleri, bu çalışmada incelenen her iki Anura örneğinde de, büyük ve küçükleri olmak üzere, iki farklı büyüklükte dirler. Murathanoğlu' (1980) da, bir Urodel Amfibi örneği olan *Triturus cristatus*'un preoptik nukleusunda da, nörosekresyon hücrelerinin iki farklı büyüklükte olduğunu gözlemiştir. Gözlediğimiz bu farklı büyüklükteki nörosekresyon hücreleri, ayrı ayrı gruplar oluşturmayıp, bütün preoptik nukleusta mozaik bir dağılım gösterirler.

Preoptik nukleusun nörosekresyon materyalini üreten hücreleri, RCA ile pozitif reaksiyon verirler. Çalışmamızda her iki örneğe ait, kontrol olarak kullanılan bireylerin preoptik nukleuslarının bütün nörosekresyon hücrelerinde, açık renkte boyanan ve küçük olan granüller ile, koyu renkte boyanan ve yoğun granüller olarak nitelendirdiğimiz, büyük granüllerin varlığını gözledik (Şekil: 25,36, Bkz.Ek:106, 108). Bu bulgular, Imai' (1955) nin *Bufo vulgaris*'in preoptik nukleus hücrelerindeki ve Zubkova-Mikhailova'(1964) nin tavşanın supraoptik ve paraventriküler nukleuslarındaki bulguları ile uyum göstermektedir. Araştırmacılara göre, nörosekresyon hücrelerinin içerdikleri materyal, ışık mikroskobu ile hem kurbağa ve hem de tavşanda küçük ve büyük granüller halinde gözlenirler. Farklı renklerde boyanıp farklı büyüklüklerde olan nörosekresyon granülleri, muhtemelen salgı materyalinin ön ve ileri evrelerini temsil etmektedirler. Peute ve Van de Kamer (1967) *Rana temporaria*'da, nörosekresyon hücrelerinin içerdikleri koyu renkli taneciklerin, olgun granüller olduklarını belirtmektedirler.

Kalimo'(1971) da elektron mikroskobu ile, sıçanın aynı nörosekresyon hücresinde bulunan salgı granüllerinin elektron yoğunluklarının farklı olduğunu belirtmiştir. Araştırmacıya göre, elektronca az yoğun olanlar yeni sentezlenmekte olanlar, yoğun olanları ise olgun granüllerdir. Uygulanan boyalarla farklı tonlarda boyanan salgı granüllerinin, hücre içindeki dağılımları da farklıdır. Zubkova-Mikhailova (1964), tavşanın supraoptik ve paraventriküler nukleus hücrelerinde büyük kitleler halinde gözledikleri nörosekresyon materyalinin, hücre içinde iki yada üç sıra oluşturarak dizildiklerini tespit etmişlerdir. Biz de, preoptik nukleus hücrelerinin bazılarında yoğun granüllerin nukleus çevresinde ya da hücre periferinde konsantrik bir biçimde dizildiklerini gözledik (Şekil: 27,37, Bkz.Ek:106, 108). Bu şekilde dizilen granüller, muhtemelen hücreden salgılanacak olanlardır. Rosenkilde ve Ussing (1990) de *Xenopus* larvalarında metamorfoz sırasında, tiroid bezi folikül hücrelerinde sitoplazmanın periferinde bulunan granüllerin, ekzositozdan hemen önceki fazda olan granüller olduklarını belirtmektedirler ki, bu da, bizim yorumumuzu destekler niteliktedir.

Kontrol grubundaki her iki türün bireylerinde de, preoptik nukleusun farklı büyüklükteki nörosekresyon hücrelerinin içerdikleri materyal, uygulanan boyalarla farklı tonlarda boyanmıştır. Gözlemlerde de belirtildiği gibi, nörosekresyon materyalini boyayan boyalarla büyük hücrelerin koyu, küçük hücrelerin ise açık renkte boyanmaları, bu hücrelerin fonksiyonel açıdan aynı evrede olmadıkları fikrini uyandırır. Zambrano ve Robertis (1966, 1968), preoptik nukleusta az miktarda nörosekresyon granüllerine ve genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum keselerine sahip olan perikaryonların aktif evredeki, aksine, bol granül ile birlikte yassı endoplazmik retikulum keselerine sahip olanların ise, inaktif veya depolama evresindekiler olduklarını belirtmektedirler. Her üç deney grubunda da preoptik nukleusta koyu renkte boyanan büyük hücrelerin sayılarında kontrole kıyasla herhangi bir artış tespit edilmemiş, aksine, açık renkte boyanan küçük hücrelerin sayılarının fazlaştığı gözlenmiştir. T₄,TRH ve PTU uygulanan deney hayvanlarında, açık renkte boyanan küçük hücrelerin sayılarının arttığı ve bu nörosekresyon hücrelerinde salgı granüllerinin miktarının azaldığı, ayrıca, çok sayıda aksonun nörosekresyon materyalini taşıdığı göz önüne alınırsa, açık renkte boyanan materyale sahip küçük hücrelerin aktif

evredekiler oldukları söylenebilir. Sonuçlar, kullanılan her üç maddenin de, farklı yollarla da olsa, bu grup nörosekresyon hücrelerinin çoğunu aktive ettiğini göstermektedir.

Kontrol grubunun örneklerinde hem preoptik nukleus hücreleri arasında ve hem de ventral beyin dokusunda gözlenen aksonlarda, nörosekresyon materyali yer yer boncuk dizileri şeklinde, yer yer de kitleler halinde taşınmaktadır (Şekil: 32,90, Bkz.Ek:107, 121). Uemura ve Kobayashi (1962), neoten semender *Necturus maculosus*'ta aksonlarda taşınan materyalin boncuk dizileri şeklinde sıralandıklarını belirtmektedirler. Aksonlarda gözlediğimiz kitle şeklindeki materyal, muhtemelen, aksonun yer yer genişlemiş bölgelerinde fazla miktarda bulunan olgun granüllerin biriktiği yerlerdir. Nörosekresyon materyalinin gösterilmesinde kullanılan çeşitli histolojik yöntemlerden birisi de Gomori'nin krom alum tekniğidir (Gabe, 1966). Imai' (1955) ye göre aksonlarda taşınan nörosekresyon materyali de, Gomori'nin krom alum hematoksilin boyası ile belirlenebilir. Çalışmamızda da bu boyayı kullanarak, hem nörosekresyon hücreleri içinde, hem de aksonlarda taşınan nörosekresyon materyalini gözledik ve nörosekresyon hücrelerinde yoğun granüller olarak tanımladığımız materyal ile aksonlar da taşınan materyalin uygulanan boya ile aynı tonda boyandığını tespit ettik. Mademki bu granüller olgun granüllerdir ve aksonlarla olgun granüller taşınmaktadırlar (Peute ve Van de Kamer,1967), o halde çalışmamızda gözlediğimiz yoğun granüller de, hücreden taşınmaya hazır, olgun granüllerdir. Öte yandan, sözü edilen bu koyu renkte boyanmış granüllerin miktarı, T4 ve TRH uygulanan grupların nörosekresyon hücrelerinde azalmış, PTU uygulananlarda ise hem granül miktarı hem de bu granüllere sahip hücrelerin sayıları artmıştır. PTU uygulanması, tiroid bezinde hormon sentezini inhibe ederek, tiroid hormonlarının plazma düzeylerinin azalmasına yol açar (Nilsson ve ark., 1984). Bunun sonucu olarak, pozitif feedback yolu ile, hipotalamustaki nörosekresyon hücreleri uyarılır ve hücrelerdeki salgı granüllerinin miktarı artar. Kawai ve ark. (1985) da, sıçanlarda hipotiroidizmin etkisi ile PVN'taki nörosekresyon hücrelerinde TRH'un hem transkripsiyonunun ve hem de translasyonunun uyarıldığını göstermişlerdir. Nörosekresyon hücrelerinde sentezlenen nörosekresyon materyali bir yandan aksonlara verilirken, diğer taraftan yeniden sentezlenir. Çalışmamızda, PTU uyguladığımız grubun

nörosekresyon hücrelerinde granül sayısının fazla oluşu, sentez işlevinin salgılama işlevinden daha hızlı yapıldığını düşündürmektedir. Buna bağlı olarak da, hücrelerin depolama evresinde oldukları izlenimi olmakla beraber, hücre aktivasyonunun belirtileri olan diğer bazı gözlemler, gerçekte depolama evresinde olmadıklarını göstermektedir.

Genelde, hipotalamo-hipofizyal sisteme ait aksonların taşıdığı materyalin aksonlardan atılmalarını takiben, bu aksonların yakınında sonlanmış olan kapillerlere geçtiği bilinir (Norman ve Litwack, 1987), Amfibilerde de median eminens ve pars nervozadaki aksonların kan kapillerlerine yakın olarak sonlandıkları ve salgı içeriğinin buralardan kan damarlarına boşaldığı Jàsinski ve Gorbman (1967) tarafından belirtilmektedir. *Bufo arenarum*'da da, nörosekresyon materyalini taşıyan aksonların üç bölüm halinde seyrettikleri Rodriguez (1964) tarafından saptanmıştır. Araştırmacıya göre, bunlardan biri nöral lobdaki kapillerlerde, diğeri median eminensdeki portal kapillerlerin duvarında, az sayıdaki diğeri bazıları ise, ependim hücrelerine yakın olarak sonlanırlar. Bizim çalışmamızda da, hem kontrol ve hem de deney gruplarının bireylerinde, portal kapillerler (Şekil: 31, Bkz.Ek:107) ve ependim (Şekil: 121, Bkz.Ek:128) hücreleri yakınında nörosekresyon materyali taşıyan aksonların gözlenmesi, Rodriguez'in bir başka Amfibi örneğinde tariflediği nörosekresyon sisteminin, bizim kullandığımız Amfibi örnekleri *Rana ridibunda* ve *Bufo viridis*'te de, benzerlik gösterdiği fikrini uyandırmaktadır. Öte yandan, deney gruplarına ait örneklerde, preoptik nukleustaki bazı kan damarları içinde nörosekresyon materyali ile aynı boya reaksiyonu veren materyalin varlığı gözlenmiştir (Şekil: 60, 70, Bkz.Ek:113, 115). Bu da, taşınan materyalin kan damarlarına verildiğini bir kez daha doğrulayan bir bulgudur.

Kikuyama ve ark. (1979), tiroidi çıkarılmış *Bufo bufo japonicus* larvalarına T₄ uygulanmasının, hem floresan veren nöronların sayılarının artışı uyardığını ve hem de median eminensdeki kan damarlarını daha yaygın hale dönüştürdüğünü gözlemişlerdir. Biz de, T₄ uyguladığımız her iki tür deney hayvanında kan kapillerlerinin yaygın bir durum aldığını ve kapillerlerin büyük oranda bozulduklarını tespit ettik. Ayrıca, kullanılan iki Amfibi örneğinden *Rana*'ların kan damarlarında *Bufo*'larinkilere kıyasla, çok daha fazla şekil değişikliklerinin meydana

geldiğini de gözledik (Şekil: 56,58, Bkz.Ek: 112, 113). Buna dayanarak, sucul form *Rana*'nın T₄ e karşı daha duyarlı olduğu da söylenebilir.

Nörosekresyon hücreleri, deneysel olarak çeşitli etkenlerle aktif hale dönüştürüldüklerinde, aktif oluşun çeşitli belirtilerini gösterirler. Örneğin, tuzun endokrin sistemi uyarıcı etkisi olduğu Van de Kamer (1965) tarafından belirtilir. Tuz, farelerin içme sularına katıldığı zaman hipotalamik nörosekresyon hücreleri büyürler ve endoplazmik retikulum keseleri, belirgin bir şekilde genişler (Morris ve Dynball, 1974). Sıcaklık da, nörosekresyon hücreleri üzerinde etkili olan diğer bir uyarandır. Uemura ve Kobayashi (1962) çalışmalarında, yüksek ısıda tutulan *Necturus maculosus*'ta preoptik nukleus hücrelerin içerdikleri materyalin miktarının düşük ısıda tutulanlara oranla daha fazla olduğunu ve nörosekresyon materyali taşıyan aksonların sayılarının arttığını tespit etmişlerdir. Bu etkenler yanısıra, tiroid hormonlarının da merkezi sinir sistemindeki esas nöronlar ve hipotalamik nörosekresyon hücreleri üzerinde etkili oldukları bilinir. T₃ ve T₄, beyin ve omurilik nöronlarının duyarlılıklarını artırır (Davidoff ve Ruskin, 1972), T₄ uygulanan kurbağaların preoptik nukleuslarında DNA içeriği fazlalaşır (Murathanoğlu, 1973). Zubkova-Mikhailova (1964) da, T₄'in tavşanın hipotalamo-hipofizyal sisteminde uyarıcı bir rol oynadığını göstermişlerdir. Talanti (1965), yüksek dozda T₄'in dört hafta süre ile sıçanlara verilmesinin nörosekresyon hücrelerinin hacimlerinde belirgin bir artışa neden olduğunu saptamıştır. T₄'in uyarıcı etkilerinin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmesine rağmen, De Grot(1957), T₄'in bir hafta süre ile sıçanlara uygulanmasının nörosekresyon dağılımında herhangi bir değişikliğe yol açmadığını bildirmektedir. Öte yandan, nörosekresyon hücreleri üzerine, T₄ izomerlerinin etkileri de birbirinden farklıdır. Talanti ve ark. (1963), tiroidi çıkarılmış sıçanlara L-T₄ ve D-T₄ uygulamışlar ve bu iki izomerin supraoptik nukleusun nörosekresyon hücrelerindeki etkileri arasındaki farkı karşılaştırmışlar, sonuç olarak da, L-T₄ ile olan uyarılmanın D-T₄ ile olana, kıyasla daha etkili olduğunu vurgulamışlardır. Her iki T₄ izomerinden L-T₄'in nörosekresyon hücreleri üzerinde daha fazla etkili olduğu gözönüne alındığında, çalışmamız sırasında, daha etkili olan L-T₄'in her iki Amfibi örneğine verilmesi sonucu, bulgularımıza dayanarak, her iki türünde etkilendikleri ancak, kan damarlarındaki bozulmalar ile piknotik nukleusa

sahip hücrelerin *Rana*'larda daha fazla olması, bu türün T₄'e karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Hipotalamik nörosekresyon hücrelerinin çeşitli uyarılarla aktif hale dönüşmeleri sonucu, bu hücrelerde gözlenen çeşitli değişikliklere ait kriterler farklı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Sıçanlara MTU uygulanması yada tiroid bezinin çıkarılması (Shibusawa ve ark., 1956), *Clarias batrachus* ile *Bufo andersonii*'ye antitiroidal bileşiklerden MTU ve metopiron uygulanması sonucu (Dixit, 1976), nörosekresyon hücrelerinde sitoplazmik vakuoller oluştuğunu ve hücrelerdeki granül sayısının azaldığını gözlemişlerdir. Öte yandan, MTU uygulanan sıçanların nörosekresyon hücrelerinde nukleusun merkezi olmayan pozisyonu, hücrelerin aktive olduklarını gösteren diğer bir veridir (Shibusawa ve ark., 1956). Bütün bunlar, nörosekresyon sisteminin çok fazla uyarıldığını gösteren çeşitli kriterlerdir. Öte yandan, nukleus büyüklüğü de, hücrelerin fonksiyonel aktivitelerindeki değişikliklerin bir işareti olarak kabul edilir. Sıçanlarda T₄ uygulanmasını takiben, nörosekresyon hücrelerinde nukleus hacimlerindeki artışla birlikte hücre aktivitesinin de arttığı Talanti (1967) tarafından belirtilmiştir. Aynı araştırmacı, bir başka çalışmasında da (1965), T₄'in yüksek dozlarının dört hafta süre ile uygulanması sonucunda, sıçanın hipotalamik nörosekresyon hücrelerinde nukleus hacminde belirgin bir artış meydana geldiğini tespit etmiştir. Shibusawa ve ark. (1956) da, MTU uygulanan sıçanlarda, paraventrikuler ve supraoptik nukleuslardaki nörosekresyon hücrelerinin aktivitelerinde bir artış meydana geldiğini saptamışlardır. Biz de, her iki örneğe ait her üç deney grubunun bireylerindeki nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının büyüdüklarini tespit ettik (Şekil:14,15, Bkz.Ek:103). Nukleus hacminin artması, hücrenin salgı aktivitesinin de arttığını gösteren bir kriter olduğuna göre, preoptik nukleus hücrelerinin nukleuslarındaki büyüme ile birlikte, hücrelerde gözlediğimiz diğer aktivasyon belirtileri de, farklı yollarla bile olsa, bu hücrelerin aktive edildiklerini doğrular niteliktedir. Bu uyarılmanın derecesini saptamak amacıyla, kontrol ve deney gruplarındaki bireylerin nörosekresyon hücrelerinin nukleus çaplarının ölçümlerinde, T₄ uygulanan grupta her iki Amfibi örneğinde de, nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının kısa çaplarının anlamsız bile olsa ($p>0.05$) artması, buna karşılık uzun çaplardaki artışın anlamlı ($p<0.001$) olması, nukleusların büyüdüklarini göstermektedir. PTU, her iki türün nörosekresyon hücrelerinin nukleus

çaplarının her ikisinde de, kontrollerdekilere kıyasla, anlamlı ($p < 0.001$) bir artışa sebep olmuştur. TRH ise, yine her iki nukleus çapında da artış meydana getirmiştir. Ancak bu artış, *Rana*'da daha anlamlı iken ($p < 0.001$), *Bufo*'da anlamsızdır ($p > 0.05$). Bu da, hariçten uygulanan sentetik TRH'a karşı *Rana*'nın nörosekresyon hücrelerinin daha duyarlı olduklarını göstermektedir.

Hücre aktivitesindeki değişikliklerin diğer bir göstergesi de, nukleolusların sayısı ve hacimlerindeki değişikliklerdir. Çalışmamızda, nukleus büyümesinin yanı sıra, her üç deney grubundaki bireylerin nörosekresyon hücrelerinde tesbit ettiğimiz nukleolus sayısı ve büyüklüğünün artması, nukleolusların nukleus zarına yakın olarak bulunmaları ve nukleus dışındaki nukleolus sayısında görülen artış, nörosekresyon hücrelerinin uyarıldıklarını göstermektedir. Elektron mikroskobu çalışmalarında, nukleustan sitoplazmaya ribonukleoproteinlerin geçtikleri Dipter ve Amfibi oositlerinde sıkça görülen bir olaydır (De Robertis ve ark., 1987). *Porcellio laevis* oogenezi sırasında da, ribonukleoproteinlerin, nukleustan sitoplazmaya geçtikleri ileri sürülmektedir (Şan, 1990). Bu veriler, nukleus dışında gördüğümüz ve nukleolusla aynı renkte boyanmış yapıların ribonukleoproteinler olabileceklerini düşündürür.

Nukleuslarda gözlediğimiz diğer bir yapı bozukluğu, nörosekresyon hücrelerindeki piknotik nukleuslardır (Şekil: 115,116,117, Bkz.Ek:127). Bu görünüme sahip nukleuslar, PTU uygulanan grupta ve özellikle de *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, her üç deney grubunda da tespit edilmişlerdir. Bu görünüşteki nukleuslar hücrelerin aşırı çalışmaları sonucunda ortaya çıkmış olabilir. Haider ve Sathyanesan (1973), bir balık türü *Esomus danrica*'da, radyoaktif ışınlamanın preoptik nukleus hücrelerinde bozulmaya neden olduğunu ve bu tip hücrelerin bazılarında, nukleusların piknotik hale dönüştüğünü gözlemişlerdir. Bu görünümdeki nukleuslar, nukleus bozulması sırasında sıkça görülen bir olaydır (Brachet, 1985). Buna göre, piknotik nukleusa sahip nörosekresyon hücrelerinin, aşırı uyarılmaları sonucu bozulan hücreler oldukları da söylenebilir. Çalışmamızda, piknotik nukleusa sahip olanların yanısıra, (Şekil: 117) tamamen bozulmuş nukleusa sahip nörosekresyon hücrelerini (Şekil: 115,116) de gözledik. Bunlar,

muhtemelen bozulan hücrelerdeki nukleusların daha ileri bir evresini temsil etmektedirler.

Genel olarak, endokrin bir bezin hormon salgılama düzeyi yüksek olduğu zaman, bununla ilgili salgılatıcı hormon üreten hücrelerin negatif yönde etkilenip, fonksiyonlarının engellendiği fikri geçerlidir (Chambers ve Sobel, 1971; Bostancı, 1979). Bununla birlikte, her üç deney grubundaki nörosekresyon hücrelerinde gördüğümüz farklı büyüklüklerdeki sitoplazmik vakuoller, bu hücrelerin aşırı faaliyetlerinin bir işareti olarak kabul edilebilir. Uemura ve Kobayashi (1962) çalışmalarında, *Necturus maculosus*'un preoptik nukleus hücrelerinin sentezleme açısından aktif oldukları evrede, bir yada iki tane sitoplazmik vakuol içerdiklerini belirtirler. Haider ve Sathyanesan (1973) da, çeşitli omurgalı örneklerinin nörosekresyon hücrelerinin aktif oldukları evrelerde sitoplazmik vakuoller içerdiklerini gözlemişlerdir. Aktif hücrelerin içerdikleri sitoplazmik vakuollerin yanısıra, nörosekresyon hücrelerindeki nörosekresyon materyalinin miktarındaki değişiklikler de, bu hücrelerin fonksiyonlarının diğer bir işareti olarak kabul edilir. Bunlardan bazıları, T₄ etkisiyle nörosekresyon hücrelerindeki nörosekresyon materyalinin artması (Norris ve Gern, 1976), nukleus büyümesi ile birlikte materyalin hücreden aksone verilmesine bağlı olarak ortaya çıkan nörosekresyon materyalinin azalması (Talanti, 1967), nörosekresyon hücrelerinde daha yukarıda bahsettiğimiz iri granüllerin sayısındaki azalma (Zubkova-Mikhailova, 1964) dır. Çalışmamızda, T₄ uyguladığımız bireylerin nörosekresyon hücrelerinde nukleus büyümesinin yanısıra, olgun granüller olarak bilinen yoğun granüllerin sayısının azalması, üretilen materyalin hücreden boşaltıldığını göstermektedir. Öte yandan, aynı grubun bireylerinde nörosekresyon materyali taşıyan akson sayısının fazla olduğunu da gözledik. Benzer bir sonuç, T₃ uygulanan semenderlerde Iturriza (1971) tarafından da tesbit edilmiştir. Bütün bu bulgular göz önüne alınırsa, T₄'in preoptik nukleustaki açık renkte boyanan küçük boydaki bütün nörosekresyon hücrelerinde, hem sentez hızını ve hem de nörosekresyon materyalinin hücreden boşalmasını uyardığı, dolayısıyla bu grup nörosekresyon hücrelerinin aktive oldukları söylenebilir.

TRH ile ilgili çalışmaların çoğu, bu hormonun adenohipofiz hücreleri ve tiroid bezi üzerindeki etkilerinin araştırılması amacı ile yapılmıştır. TRH'un preoptik nukleus hücreleri üzerindeki etkileri ile ilgili olarak hemen hemen hiç literatür kaydına rastlanmamıştır. Moguilevsky ve ark. (1973), TRH'un sıçana uygulanmasını takiben, protein sentez hızının, hipotalamik nöronlarda azaldığını, anterior hipofiz hücrelerinde ise, arttığını saptamışlardır. Biz de, TRH uyguladığımız her iki Amfibi örneğinde preoptik nukleustaki nörosekresyon hücrelerinde gözlediğimiz nukleus büyümesinin yanısıra (Şekil: 14,15, Bkz.Ek:103), hücrelerindeki her iki tip salgı granülünün miktarında azalma ve çok sayıdaki aksonun nörosekresyon materyali taşıdığını tespit ettik. O halde TRH da, nörosekresyon hücrelerinde hem materyal sentezini ve hem de materyalin hücreden boşalmasını uyarmıştır. T₄ ve TRH uygulanan bireylerin nörosekresyon hücrelerinde gözlenen bu fonksiyon artışına, şöyle bir yorum getirilebilir: Hariçten T₄ ve TRH uygulanması, bu hormonların kandaki normal düzeylerinin artmasına sebep olacaktır. Bu durumda, hem hipotalamustaki nörosekresyon hücreleri ve hem de hipofizdeki TSH hücrelerinin fonksiyonlarının negatif feedback yolu ile inhibe edildiği bilinmektedir. Öte yandan, tiroid hormonlarının nörosekresyon hücreleri üzerinde pozitif yönde etkili olduklarını gösteren araştırmalarda vardır (Zubkova-Mikhailova, 1964; Talanti, 1965,1967; Iturriza, 1971; Davidoff ve Ruskin, 1972; Murathanoğlu, 1973; Norris ve Gern, 1976). Çalışmamızda, T₄ ve TRH uygulanan bireylerin nörosekresyon hücrelerinde gözlediğimiz aktivasyon belirtileri negatif feedback yolunun bozulduğunu göstermektedir.

Preoptik nukleus hücrelerinin aktive olduklarını gösteren verileri, PTU uyguladığımız her iki türün bireylerinden de elde ettik. Deneme bireylerinden *Rana*'da daha fazla olmak üzere, nörosekresyon hücrelerinde gözlediğimiz materyal artışı (Şekil: 110,Bkz.Ek:126), hücrelerin depolama evresinde oldukları fikrini uyandırırsa da, nukleusların büyümesi, hücrelerde bulunan farklı büyüklüklerdeki sitoplazmik vakuoller, nörosekresyon materyali taşıyan akson sayısının çok fazla olması, bu hücrelerin aktif olduklarını gösteren diğer verilerdir. Bu gözlemlere dayanarak, aşırı faaliyet gösteren preoptik nukleus hücrelerinin ürettikleri materyalin bir yandan hızla aksonlara geçtiği, diğer yandan da hücrenin yeniden sentezleme işini sürdürdüğü

düşünülebilir. Ancak , nörosekresyon hücrelerinin salgı materyali ile dolu olması, hücrelerdeki sentez işlevinin salgılama işlevinden daha hızlı olduğunu göstermektedir. Shibusawa ve ark. (1956), sıçan ve köpeklere MTU verilmesi, yada tiroid bezinin çıkarılması sonucu, hipotalamik sistemin uyarıldığını, supraoptik ve paraventrikuler nukleus hücrelerinde hücresel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. *Xenopus* larvalarının PTU ile muamele edilmesinin, preoptik nukleusun dorsal magnosellular bölümündeki hücrelerde hipertrofiye yol açtığı tespit edilmiştir (Goos, 1978). Haider ve Sathyanesan (1973), bir tatlı su balığında tiyoüre uygulanmasını takiben, preoptik nukleus hücrelerinde nörosekresyon materyalinin arttığını göstermişlerdir. Bu bulgular da, PTU'in nörosekresyon hücrelerini aktif hale dönüştürdüğü şeklinde yorumladığımız sonuçları destekler niteliktedir.

Her üç deney grubundaki bireylerin nörosekresyon hücrelerinde aktivasyonun belirtilerini gözlememize rağmen, pars nervozadaki nörosekresyon materyali miktarının , T₄, TRH ve PTU uygulanan bireylerde, farklı olduğunu gördük. Şöyle ki: T₄ ve TRH uygulanan bireylerin nörosekresyon hücrelerinde fazla miktarda ve devamlı sentezi yapılan, aksonlarla pars nervozaya getirilen nörosekresyon materyalinin, burada depolandığını tesbit ettik. Bu sonuç, Zubkova-Mikhailova'(1964) nın bulguları ile paralellik göstermektedir. Araştırmacılara göre, T₄'in on gün süre ile tavşana uygulanması, hipotalamik nukleuslarda salgının çok yoğun bir şekilde üretilmesine ve pars nervozada depolanmasına neden olur. Bizim, hem T₄ ve hem de TRH uyguladığımız bireylerde benzer sonuçlar elde etmemiz, TRH'un da aynı yolla etkili olduğu fikrini uyandırmaktadır.

Çeşitli omurgalı gruplarında yapılan çalışmalarda, TRH'un birden fazla fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Memelilerde TRH'un nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak iş gördüğü kabul edilmektedir (Vale ve ark., 1977; Jackson ve Reichlin, 1979). Tavşanlara 250nm/kg TRH'un enjeksiyonu sonucu, hem arginin vasopressin ve hem de oksitosin salınmasının etkilenmediği, ancak uygulanan TRH dozunun beş kat arttırılması halinde, sözü edilen maddelerin plazma düzeylerinin arttığı Weitzman ve ark. (1979) tarafında gösterilmiştir. Çeşitli Amfibi örneklerinin PN'larında da IR-TRH'un varlığı tespit edilmiş ise de (Budz,

1970; Seki ve ark., 1983; Mimmagh ve ark., 1987), PN'daki fonksiyonu ile ilgili veriler henüz tamamlanmamıştır (Seki ve ark., 1983). Öte yandan, *Rana catesbeiana*'nın larval ve ergin bireylerinin PN'larında IR-TRH fibrillerinin varlığı Mimmagh ve ark. (1987) tarafından gözlenmiştir. Araştırmacılar, TRH'un, memelilerde olduğu gibi Amfibilerde de nörohormon yada nörotransmitter olarak fonksiyon gördüğünü ve TRH'un TSH yanısıra su dengesinde etkili olan PN hormonlarının da salınmasını etkilediği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda, T₄ ve TRH uygulanan bireylerin PN'larındaki nörosekresyon materyalinin artışı iki şekilde yorumlanabilir: Uyguladığımız her üç madde de, farklı yollarla, kandaki TRH düzeyinin artmasına neden olmuştur. Öte yandan, T₄ ve TRH uygulanan bireylerde kandaki tiroid hormonlarının düzeyi yüksek iken, PTU uygulananlarda ise, hormon sentezi durdurulduğu için, düşüktür. Kandaki tiroid hormonlarının miktarı gözönüne alınırsa, TRH'un T₄ ve TRH uygulanan bireylerin PN'larında depolandığı söylenebilir. Eğer, TRH'un, TSH yanısıra PN hormonlarının salınmalarını uyardığı fikri doğru ise, kandaki TRH miktarına bağlı olarak miktarca artan oksitosin ve vasopressinin PN'da depolandığı düşünülebilir.

T₄ ve TRH uygulanan grupların aksine, PTU uygulanan her iki türün bireylerinde de nörosekresyon hücrelerinin fazla miktarda salgı materyali içermeleri, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyali miktarının ve uygulanan boyalara karşı gösterdiği boya reaksiyonun artması yanısıra, pars nervoza, kontrollerdekilerden farklı bir görünüm kazanmamıştır. Zubkova-Mikhailova (1964), tiroidin çıkarılması yada 6-MTU uygulanması sonucu, pars nervozadaki nörosekresyon materyalinin miktarca azaldığını gözlemişler ve bu durumu, materyalin boşaldığı şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda, pars nervozanın kontrole benzer bir görünüme sahip olması, nörosekresyon materyalinin boşaldığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durumda, nörosekresyon materyalinin bekletilmeden kullanıldığı düşünülmektedir. PTU uygulanması, tiroid bezindeki tiroid hormonlarının sentezlenmesini durdurmaktadır. Buna bağlı olarak da, kandaki tiroid hormonlarının düzeyinin azaldığı, aksine, distal lobdaki tiotrop hücrelerin salgısı olan TSH'un miktarının arttığı bilinmektedir. Kandaki tiroid hormon düzeyinin azalması, pozitif feedback yolu ile hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinde nörosekresyon materyalinin sentez ve salınma hızını artırır. Tiroid

hormonlarının kandaki düzeyleri normale ulaşınca kadar, nörosekresyon hücrelerinde üretilen salgı materyali, bekletilmeden kullanılır.

Hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin fonksiyonları ile ilgili olarak yapılan araştırmaların sonuçları, çeşitli omurgalı örneklerinde hipotalamik nörosekresyon hücrelerinin TRH üretiminden sorumlu olabilecekleri fikrini uyandırır. Sıçan ve köpeklerde (Shibusawa ve ark., 1956), farelerde (Nilsson ve ark., 1984), *Clarias batrachus* ve *Bufo andersonii*' (Dixit, 1976)de tiroid fonksiyonunun durdurulması, hipotalamik nörosekresyon hücrelerininin uyarılmaları sonucu, kandaki TSH'un miktarca artışına yol açar. Bu bulgulara ek olarak, çeşitli Anura türlerinde (Voitkevich, 1962) *Xenopus laevis* larvalarının (Goos ve ark., 1968; Van Oordt ve ark., 1972) preoptik nukleus hücrelerinin TRH üretiminden sorumlu oldukları ileri sürülmektedir. Biz de, T₄, TRH ve PTU uyguladığımız her iki tür Amfibi örneğinde de, tiroid bezi ile TSH hücreleri arasındaki normal çalışma düzeninin, farklı yollarla bile olsa, bozulması sonucu, preoptik nukleus hücrelerinde aşırı aktivite belirtilerini gözledik. Mademki tiroid bezi ile hipofiz bezi arasındaki normal çalışma düzeninin bozulması, zincirin ilk halkasını oluşturan hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerine de yansır (Dixit, 1976), o halde her üç deney grubunda da tiroid bezi ile tirotrop hücreler arasındaki çalışma düzeninin deneysel olarak bozulması sonucu preoptik nukleustaki küçük boyutlu hücrelerde gözlediğimiz aşırı aktivite belirtileri, bu hücrelerin TRH üretiminden sorumlu oldukları fikrini doğrulamaktadır. Öte yandan, uygulanan maddelere karşı, her iki Amfibi örneğinden *Rana*'ların preoptik nukleus hücrelerinin daha fazla tepki göstermesi, bu türün bireylerinin daha duyarlı olduklarını düşündürmektedir.

Amfibilerin hipofiz bezleri, bütün omurgalılarda olduğu gibi pars distalis, pars intermedya ve pars nervosa olmak üzere üç esas bölgeden oluşur (Van Oordt, 1974).

Hipofiz bezinin distal lobunda, genelde iki asidofil üç bazofil tipte olmak üzere, beş tip hormon sentezleyip salan hücre olduğu bilinmektedir. Amfibilerin Urodela ve Anura alt gruplarındaki birçok

türde yapılan çalışmalarda, hipofiz bezi distal loblarında üç bazofil iki asidofil hücre tipi olduğunu ortaya çıkarılmıştır (Kerr, 1965; Van Oordt, 1974; Shubert ve ark., 1977). TSH, bazofil karakterdeki hücrelerin ürünüdür. Ancak, farklı Amfibi örneklerinde hangi tip bazofilin TSH ürettiğine ait literatür bilgileri çelişkilidir (Van Oordt, 1974). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar, bazofil I olarak nitelendirilen hücrelerin TSH ürettiğini göstermektedir (Van Oordt, 1974; Malagon ve ark., 1988). *Triturus cristatus*'un hipofiz bezinin distal lobundaki küçük tip bazofiller TSH üretirler (Shubert ve ark., 1977) ve balıklarda da, sadece insan β -TSH'una karşı reaksiyon gösteren küçük bazofillerin, TSH hücreleri oldukları tespit edilmiştir (Peute ve ark., 1984). Biz de, kullandığımız her iki Amfibi örneğinin hipofiz bezi distal lobunda uyguladığımız maddelere karşı en fazla değişikliği, bazofil hücrelerin yalnızca bir grubunda gözledik. Uygulanan her üç maddeye de yalnızca bir grup bazofilin reaksiyon göstermesi, bunların TSH üreten hücreler oldukları fikrini kuvvetlendirmektedir.

Çeşitli omurgalı örneklerinin hipofiz bezlerinde TSH hücrelerinin distal lobdaki dağılımları çeşitli araştırmacılar tarafından tariflenmiştir. Mazzi ve ark. (1966), Shubert ve ark. (1977) araştırmalarında, *Triturus cristatus*'un hipofiz bezinin distal lobunda bazofil I (BI) hücrelerinin posteriyor-dorsal konumlu olduklarını, Mutrathanoğlu (1980) ise, aynı Amfibi örneğinde BI'lerin bezin merkez ve dorsalinde yerleştiklerini belirtirler. Malagon ve ark. (1988), *Rana ridibunda*'da immunofloresan teknikler kullanarak, TSH hücrelerinin, distal lobun ventro-lateral zonunda dağılmış olduklarını tesbit etmişlerdir. Araştırmacılara göre, yuvarlak çok köşeli yada düzensiz şekilli olan bu hücrelerin bazıları, kapillerlere doğru uzanmış görünürler. Bizim bulgularımıza göre, her iki Amfibi örneğinde de uygulanan maddelere cevap veren ve tirotrop hücreler olarak tanımladığımız hücreler, distal lobda geniş bir yayılım alanı göstermektedir (Şekil: 2,3, Bkz. Ek:97, 98). Şöyle ki; bu hücreler baskın olarak pars distalisin periferinde ancak, daha çok posteriyor-ventralinde bulunmaktadır. Tirotrop hücrelerin dağılımlarının, çeşitli araştırmacılar tarafından saptanan dağılımdan farklı olması, deneylerin yapıldığı periyodun farklı olmasından ya da tür farkından kaynaklanabilir. Eagleson ve Mc Keown (1978) da, *Ambystoma gracile*'de distal lobdaki TSH hücrelerinin farklı bir dağılım göstermesini,

hayvanların yaşadıkları ortamın farklı olmasından kaynaklandığını belirtmiştir. Bu da, bizim görüşümüzü destekleyen diğer bir varsayımdır.

Amfibilerin hipofiz bezindeki farklı hücre tiplerinin, hipotalamik kontrolü hakkında fazla bilgi yoktur (Gracia-Navarro ve ark., 1990). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar TRH'un, hipofiz bezi distal lobundaki hücreler üzerinde etkili olduğunu kesinlikle göstermiştir. *Triturus cristatus*'ta beyindeki nörosekresyon hücrelerinin ürettikleri uyarıcı ya da durdurucu hormonlar, hipofiz bezindeki hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler (Fasolo ve ark., 1984). Castano ve ark. (1992) da, *Rana ridibunda*'da TRH'un hem prolaktin ve hem de tirotrop hücrelerde hormon sentezi ve salınmasını uyardığını saptamışlardır. Hipofizyal portal kan damarlarının yakınında TRH içeren sinir uçlarının bulunması da, kesin olarak TRH'un adenohipofizyal hormon salınmasının kontrolünde rol oynadığını gösteren diğer bir veridir (Seki ve ark., 1983). Öte yandan, tiroid hormonlarının da hipofiz bezinden TSH salınmasının düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinir. T₄ uygulanması sonucunda TSH hücreleri boyca küçülürler (Kerr, 1965; Eyeson, 1970). Bir balık türü olan *Carassius auratus*'da T₄'in direkt olarak negatif feedback üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Peter 1972). Biz de, T₄ uyguladığımız her iki Amfibi örneğinde de, TSH hücrelerinin sayılarının azaldığını gözlememize rağmen, *Bufo*'larda bazı hücre adacıklarında TSH hücrelerinin sayıca arttıklarını da tesbit ettik. Bu azalma nedeni, T₄ uygulanan *Rana*'larda nörosekresyon hücrelerinin daha duyarlı oldukları ve negatif feedback yolunun bozulduğu göz önüne alınırsa, aşırı uyarılma sonucu çok çalışan TSH hücrelerinin bozulmalarına bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Diğer Amfibi örneği olan *Bufo*'da, TSH hücrelerinin sayılarındaki azalma ile birlikte, bazı adacıklarda görülen kısmi TSH hücresi artışı, TSH'a sahip hücrelerin belirginlik kazanmasından kaynaklanabilir. T₄ uygulanan grubun aksine, TRH ve PTU uygulanan deney hayvanlarında TSH hücrelerinin sayılarının arttığını tesbit ettik (Şekil:2,3, Bkz.Ek:97, 98). Bu artışın nedeni, muhtemelen aşağıda belirtilen şekilde olabilir. Normal durumlarda hipofiz bezinin distal lobundaki TSH hücrelerinin büyük bir bölümü, tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde aktif değildir. Bu yüzden, bu hücrelerin çoğunun tirotropik özellikleri muhtemelen düşük düzeydedir, ya da inaktiftir ve buna bağlı olarak da uygulanan boyalarla reaksiyon

vermezler. Uygulanan TRH doğrudan, PTU hipotalamus yoluyla dolaylı olarak TSH hücrelerinin aktivasyonunu uyarabilir. Bunun sonucunda da sözü edilen hücreler, daha görünür bir duruma geçmiş olurlar. Benzer bir sonuç, bir som balığı örneği, *Salmo salar*'a GnRH uygulanması sonucunda Ekengren ve ark. (1978) tarafından GTH hücrelerinde de gözlenmiştir.

Hücre aktivitesini gösteren çeşitli kriterlerden birisi, nukleus hacmindeki değişikliklerdir. Sharrer (1964), bir böcek türü olan *Luecophaea maderae*'de aktif korpus allatum hücrelerinin nukleuslarının daha büyük olduğunu bildirirken, Thomsen ve Thomsen (1970) ise, bir başka böcek türü *Calliphora erythrocephala*'da aktif ve inaktif korpus allatum bezleri arasında, nukleus büyüklükleri bakımından bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Cardell (1964), ergin semenderlerde tiroid bezinin çıkarılmasından 60 gün sonra, hipofiz bezinin distal lobunda Tx hücreleri olarak tanımladığı TSH hücrelerinin hacimleri ile birlikte nukleuslarının da büyüdüğünü saptamıştır. Borg ve ark. (1988), bir balık türü *Gasterosteus aculatus*'da GTH hücrelerinin mevsimsel değişimlerini gözlerken, hücrelerin aktif oldukları evrelerde nukleus hacimlerinde de artış olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda, her üç deney grubundaki Amfibi örneklerinin hipofiz bezi distal loblarındaki TSH hücrelerinin nukleuslarının büyüüklerini tesbit ettik (Şekil: 16, 17, Bkz.Ek:103, 104). Yapılan nukleus ölçümleri sonuçlarına göre, TRH uygulanan gruptaki her iki türün bireylerinde daha fazla olmak üzere, her üç deney grubundaki bireylerin TSH hücrelerinin nukleuslarındaki büyümenin, istatistiksel olarak da anlamlı ($P<0.001$) olduğunu saptadık.

Diğer taraftan, genel olarak, bol ökromatin içeren ve bu yüzden açık renkte boyanan nukleuslara sahip hücrelerin, koyu boyanan heterokromatinin geniş kümelerini içeren nukleuslara sahip olan hücrelere kıyasla, metabolik olarak daha aktif hücreler oldukları bilinir. Her üç deney grubunda da TSH hücrelerinde ökromatin miktarının fazla olduğu görülmüş ise de, bu fazlalık TRH uygulanan gruptakilerde çok daha belirgindir. TRH'un TSH hücrelerindeki hormon sentezini uyardığı (Castano ve ark., 1990, 1992) gözönüne alınırsa, TRH uygulanmasıyla TSH hücrelerinde nukleus büyümesi ile birlikte diğer aktivasyon belirtilerini de gözlememiz, bu hücrelerin TRH ile çok fazla uyarıldıklarını gösterir.

PTU uygulanan çeşitli Amfibi örneklerinde, büyük nukleusu olan TSH hücreleri yanısıra, *Rana*'larda, bazı TSH hücrelerinin piknotik görünümlü nukleuslara sahip oldukları da gözlenmiştir. Böyle nukleuslarda, heterokromatin büyük kitleler halindedir ve karyoplazma, dar bir alana sıkıştırılmıştır. Patolojik hallerde gözlenen nekrotik hücrelerdeki nuklear değişikliklerden biri de, piknosistir (Brachet 1985; Ghadially, 1988). Araştırmacılara göre, bu tip nukleus, ölüme giden hücrelerdeki bozulmanın bir sonucudur. O halde, PTU uygulanan *Rana*'larda piknotik nukleusa sahip TSH hücrelerinin, hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin pozitif feedback yolu ile aşırı uyarılmaları sonucu, çok fazla çalışan ve bozulmaya giden hücrelere ait oldukları söylenebilir.

Elektron mikroskobu incelemelerinde, her üç grubun TSH hücrelerinin nukleusları ile ilgili olarak gözlediğimiz diğer bir bulgu, perinuklear alanların genişlemesidir. Perinuklear alanlardaki genişleme, kontrollerdekilere (71 nm) kıyasla, en fazla PTU grubunda olmak üzere (225 nm), T₄ (199 nm) ve TRH (75nm) gruplarında da tesbit edilmiştir. Bu sonucun, hücrelerin metabolik aktiviteleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çeşitli hayvan gruplarında yapılan ışık mikroskobu düzeyindeki çalışmalar, tirotrop hücrelerin PAS, AF, AB boyalarına karşı kuvvetli affinite gösterdiklerini ortaya koymuştur. TSH hücreleri, PAS reaksiyonu ile granüllerinin sayısına bağlı olarak, kırmızının çeşitli tonlarında boyanırlar (Eyeson, 1970). Öte yandan, bu hücreler Herlant'ın tetrakromu ve AB-PAS-OG boyaları ile de, leylak renginde boyanmaktadırlar (Malagon ve ark., 1988). Çalışmamızda, yukarıda belirtilen boyaları kullanarak, TSH hücrelerini ayırt ettik ve deney gruplarındaki TSH hücrelerinin, kontrollerdekilere kıyasla, daha açık tonlarda boyandıklarını da gözledik. Genel olarak, hücrelerdeki salgı granülü miktarı, hücrelerin uygulanan boyalara karşı farklı reaksiyon göstermelerine neden olur. Örneğin, bir reptil türü olan, *Agama agama*'nın tiroid bezinin çıkarılması yada antitiroidal bileşiklerin uygulanması sonucu, TSH hücrelerindeki salgı granüllerinin PAS ve AF boyasına karşı olan affinitelerinde azalma olduğu görülmüştür (Eyeson, 1970). Araştırmacıya göre, hücrelerde PAS + granüllerin kaybolması ve

hücrenin granülle dolu olduğu zamanki özelliğini kaybetmesine bağlı olarak granüller, luksol boyasını tutma eğilimindedirler. Bilindiği gibi, PAS reaksiyonu, doku karbonhidratlarının varlığını gösteren bir ayıraçtır (Bancroft ve Stevens, 1982). PAS + reaksiyon veren karbonhidratların yapı ve miktarlarındaki değişiklikler, reaksiyonun şiddetini değiştirebilir. PAS reaksiyonuna bağlı olarak görülen reaksiyonun şiddeti, karbonhidratın içerdiği glukoz miktarına bağlıdır. Çalışmamızda kullandığımız her iki Amfibi örneğinde de, hipofiz bezi distal lobundaki TSH hücrelerinin deney gruplarında daha açık renkte boyanmaları, salgı granülü miktarının azalması ya da granüllerin kimyasal yapılarının bozulması sonucu ortaya çıkmış bir durum olabilir.

Elektron mikroskobu incelemelerinde, yukarıda söz ettiğimiz ışık mikroskobu bulgularını destekler nitelikte olan salgı granülü miktarının azalması her üç deney grubunda da gözlenmiştir. Hücrelerdeki salgı granülü miktarı ile ilgili olarak, hem memelilerde ve hem de çeşitli Amfibi örneklerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tiroidi çıkarılmış sıçanlara TRH uygulanması ile TSH hücrelerinde hormon sentez ve salgılanmasının uyarıldığı Kunert ve ark. (1975) tarafından bildirilmiştir. *Rana ridibunda*'da, TRH'un memelilerde olduğu gibi, TSH salgılanmasını uyardığı Kühn ve ark. (1985) tarafından gösterilmiştir. Bu sonuçlar da, çalışmamızdan elde ettiğimiz TSH hücrelerindeki salgı granüllerinin azalmasını, destekler niteliktedirler.

Öte yandan, elektron mikroskobu incelemelerinde T₄ ve TRH uyguladığımız bireylerin distal loblarındaki TSH hücrelerinin sitoplazmik matrikslerinde, yer yer boşalmaların varlığını gözledik. Ayrıca T₄ ve PTU uygulanan, Amfibi örneklerinde, *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, salgı granüllerinin hücre içinde yer yer kümelenmelerini de tesbit ettik. (Şekil: 139, 140, 142, Bkn.Ek:134, 135, 136). Bu durum, muhtemelen, hücrelerin aşırı çalışmaları sonucu bozulduklarının bir neticesi olarak ortaya çıkmış olabilir.

Elektron mikroskobu incelemeleri, TSH hücrelerinin içerdiği salgı granüllerinin farklı büyüklüklerde olduklarını gösterir. Malagon ve ark. (1991), *Rana ridibunda*'da CRF ile aktive edilen TSH hücrelerinde, farklı büyüklüklerde salgı granüllerinin bulunduğunu ve bu hücrelerde

aktivasyon belirtilerinin uygulamadan 24 saat sonra başladığını, 4 gün sonra ise doruğa eriştiğini göstermişlerdir. *Rana ridibunda*'ya 7.5 µg TRH uygulanmasından 8 saat sonra, bazı TSH hücrelerinde orta ve büyük boyutlu salgı granülü miktarının, diğer bazılarında ise orta ve küçük boylu olanların baskın oldukları Malagon ve ark. (1989) tarafından tesbit edilmiştir. Araştırmacılara göre, orta ve büyük boyutlu salgı granülü miktarının fazla olduğu hücreler, depolama evresindeki hücrelerdir. Gracia-Navarro ve ark. (1990) da, *Rana pipiens*'e GnRH uygulanması sonucu GTH hücrelerinde orta ve küçük büyüklükteki salgı granüllerinin arttığını, salgılanabilir gonadotropinlerin bu tip granüller içinde lokalize olduklarını ileri sürmektedirler. Mademki, salgılama aktivitesi yüksek olan hücrelerde orta ve küçük boy salgı granülleri baskın olarak bulunmaktadır o halde, çalışmamızda da her üç deney grubundaki bireylerin TSH hücrelerinde gözlediğimiz bu tip granüllerin fazla sayıda olmaları, TSH hücrelerinin aktif hale dönüştüklerini düşündürmektedir.

Hem parafin, ve hem de yarı ince elektron mikroskobu kesitlerinin ışık mikroskobu incelemelerinde, her üç deney grubundaki Amfibi örneklerinin hipofiz bezi TSH hücrelerinin farklı büyüklüklerde olan çok sayıda vakuol içerdikleri gözlenmiştir (Şekil: 71, 98, 124, Bkz. Ek116, 123, 129). Ancak, sözü edilen bu vakuoller, TRH ve T₄ uygulanan gruplarda, özellikle de *Bufo*'larınkinde baskın olmak üzere, çok fazladır. Işık mikroskobunda gözlediğimiz vakuollerin, elektron mikrograflarında farklı büyüklüklerdeki genişlemiş GER keseleri olduklarını da saptadık. Moguilevsky (1973), Shiino ve ark. (1973) ve Leroux ve ark. (1983), sentetik TRH uygulanmasından sonra TSH hücrelerinde GER keselerinde hipertrofi görülmesini, aktivasyonun bir belirtisi olarak yorumlamışlardır. *Rana ridibunda*'da çeşitli etkenlerle aktive edilen TSH hücrelerinde de GER keseleri hipertrofiye hale dönüşürler (Gracia-Navarro ve ark., 1984; Malagon ve ark., 1989; Gracia-Navarro ve ark., 1990; Malagon ve ark., 1991). Bizim de, en fazla TRH grubunda olmak üzere, GER keselerinde gördüğümüz hipertrofi, yukarıda araştırmacıların bulgularına uygunluk göstermektedir ve bunun sonucu olarak da TSH hücrelerinin aktive oldukları bir kez daha söylenebilir. Öte yandan TRH ve PTU uygulanan deneme bireylerinin TSH hücrelerindeki GER keselerinin duvarlarında ribozom miktarının arttığı da tesbit edilmiştir. Bu durum, endoplazmik retikulum

vesiküllerinin genişlemelerine bağlı olarak, sitoplazmadaki serbest ribozomların zarlara bağlandığı şeklinde yorumlanabilir. Bu da, protein sentezinin arttığını gösteren, diğer bir bulgudur.

Bilindiği gibi GER'un önemli bir fonksiyonu, plazma proteinlerinin sentezidir. Ribozomlar seyrekleşip GER keselerinden ayrılıp sitoplazmada serbest olarak buldukları zaman, protein sentezi bloke olur ve böylece yeni zarlar ile plazma proteinlerinin sentezi gerçekleşemez (De Robertis, 1987). Smucker ve Benditt (1963) çalışmalarında, sıçanlara karbon tetraklorürün uygulanması sonucu, karaciğer hücre fraksiyonunda polizom kümelerinde azalma ve bunlarla ilgili amino asit bağlanma kapasitesinde ise, düşme meydana geldiğini belirtirler. Çalışmamızda, T₄ uygulanan grubun bireylerindeki TSH hücrelerinde çok fazla olmak üzere, her üç deney grubundaki bireylerin TSH hücrelerinde ribozom sayısının, kontrollerdekilere kıyasla, arttığını saptadık. Bu artış, yukarıda sözü edilen nedenlerle meydana gelmiş olabilir.

Elektron mikroskobu çalışmalarında aktif hücrelerde görülen bir başka aktivasyon belirtisi de, Golgi aygıtının bütünü ile hipertrofiye hale dönüşmesidir (Ekengren ve ark., 1978; Gracia-Navarro ve ark., 1984; Borg ve ark., 1987; 1988; 1989; Malagon ve ark., 1989; Gracia-Navarro ve ark., 1990; 1990; Malagon ve ark., 1991). Biz de, TRH uygulanan bireylerde çok fazla olmak üzere, PTU ve T₄ enjekte edilen bireylerin TSH hücrelerinde de Golgi aygıtının hipertrofiye bir görünüm kazandığını gözledik.(Şekil: 139, 142, Bkz.Ek:134,136). Bu veriler de, TSH hücrelerinin aktive olduklarını bir kez daha kanıtlamaktadır.

Hücrelerin metabolik fonksiyonlarının arttığını gösteren diğer bir kanıt, mitokondrilerin sayı ve yapılarındaki değişikliklerdir. Çalışmamızda, deney gruplarında TSH hücrelerinde mitokondrilerin sayı ve büyüklüklerinin kontrollere kıyasla, arttığını gözledik. Cardell (1964), ergin semenderlerde tiroidin çıkarılmasından 60 gün sonra, hipofiz bezi TSH hücrelerinde normal hipofiz hücrelerindekilerden daha büyük, daha fazla sayıda ve dallanmış şekilli olan mitokondrilerin varlığını gözlemiştir. Çalışmamızda, mitokondrilerdeki morfolojik değişikliklere en fazla PTU ve TRH, en az olarak T₄ uygulanan grupların TSH hücrelerinde rastladık ve öte yandan, PTU uygulanan bireylerdeki bazı mitokondrilerin

boylarının çok uzun olduklarını da, tesbit ettik.(Şekil 161, Bkz.Ek:147). Bilindiği gibi, hücrelerde protein sentezi için fazla enerjiye ihtiyaç vardır ve mitokondriler, bu enerjinin yapımından sorumludurlar. Deney gruplarında TSH hücrelerindeki mitokondrilerin sayı ve büyüklüklerinin artması, şüphesiz hücrelerin artan fonksiyonlarını karşılamak üzere gereken enerji üretiminin artması ile ilgilidir.

Lizozomlar, sindirim enzimlerine sahip hücre organelleridirler. Elektron mikroskobu incelemelerinde, her üç deney grubundaki Amfibi örneklerinde de, TSH hücrelerinin içerdikleri lizozomların sayıca fazlaştıklarını gözledik. Bu artış T₄ uygulanan bireylerin TSH hücrelerinde daha fazladır. Bilindiği gibi T₄, TSH hücreleri üzerindeki etkisini durdurucu yönde meydana getirmektedir (Rosenkilde, 1964; Leraux ve ark., 1983; Segerson ve ark., 1987; Ishikawa ve ark., 1987). Oysa, çalışmamızda T₄ uygulanan bireylerin nörosekresyon hücrelerinin aktive olduklarını, buna bağlı olarak da, TSH hücrelerinin aktivasyon belirtileri gösterdiklerini saptadık. Lizozom sayısının bu grupta artmış olması, aşırı uyarılan TSH hücrelerinin bozulmaya doğru gittiklerini düşündürmektedir.

Genelde GER keselerinin içlerini, orta ya da düşük elektron yoğunluktaki bir madde doldurur ve hücre aktivitesi arttığı zaman ya da patolojik şartlarda, bazı GER keselerinin içlerinde bu maddeye ek olarak kristal şeklinde yapıların da varlığı gözlenir (Ghadially, 1988). Bu kristal şeklindeki yapıların varlığı, ergin *Melanogryllus desertus*'un nörosekresyon hücrelerindeki Golgi keseleri içinde, Geldiay ve Karaçalı (1982) tarafından da tesbit edilmiştir. Araştırmacılara göre, sentez aktivitesinin arttığı ancak salgılamanın yavaş olduğu durumlarda, salgı materyali GER veya Golgi keseleri içinde kristaller şeklinde paketlenmektedirler. Biz de T₄ uygulanan grupta özellikle *Bufo*'larda daha çok olmak üzere, GER keseleri içinde kristalize yapıların varlığını gözledik(Şekil: 144, 146, 147, Bkz.Ek:138, 139, 139).

Bu kristalize yapıları içeren TSH hücreleri, hariçten uygulanan T₄ ile uyarılan (Zubkova-Mikhailova, 1964; Talanti, 1965; Norris ve ark., 1976; Bostancı, 1979) nörosekresyon hücrelerinin aşırı çalışmalarına bağlı olarak, fazla çalışan hücrelerdir. Aşırı çalışan bu hücrelerin, ürettikleri

glikoprotein yapıdaki hormonun sentezi uyarılır. Ancak, kandaki T₄ miktarı fazla olduğu için, salgılama ya çok yavaştır ya da tamamen durmuştur ve bundan dolayı da salgı materyali, kristal yapılar şeklinde GER keseleri içinde depolanmış olabilir.

Hücrelerin yükselen metabolik aktivitelerinin ya da neoplastik hücrelerin bir diğer göstergesi de, sitoplazmalarında stres fibrilleri olarak adlandırılan fibrillerin bulunuşudur (Ghadially, 1988). Daha çok kültür ortamına alınmış fibroblastlarda görülen bu fibrillerin hemen hücre zarı altında sonlanmaları, fibroblastların buldukları in vitro ortama bağlanmalarında fonksiyonel olduklarını düşündürür (Prescott, 1988; Alperts ve ark., 1989). Çalışmamızda, TRH uyguladığımız bireylerden *Rana*'larda daha fazla olmak üzere, stres fibrillerine benzer yapıların varlığını gözledik (Şekil: 151, 153, 155, Bkz.Ek:142, 143, 144). Bu fibrillerin, aktin ve miyosin filamentlerinin demetlerinden oluştuğu (Alperts ve ark., 1989) da göz önüne alındığında, hücre içinde hareketi sağlamakla da görevli oldukları söylenebilir. Sözü edilen bu fibrillerin hücre aktivitesinin artmasının yanı sıra, yaşlanmada, patolojik ve deneysel şartlarda da ortaya çıktıkları bilinmektedir (Ghadially, 1988). Bizim gözlediğimiz ve stres fibrilleri olabileceğini düşündüğümüz fibrillerin, TRH enjeksiyonu ile aşırı bir şekilde uyarılan TSH hücrelerinde gözlenmesi muhtemelen, salgı granüllerinin boşaltılmalarında granüllerin hızlı bir şekilde hareketlerini sağlamakla görevli olabilecekleri fikrini uyandırmaktadır.

Hipotalamus-TSH hücreleri-tiroid bezi üçlü zincirinin son halkasını oluşturan tiroid, foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler olmak üzere, iki ayrı endokrin sistemi içerir. Foliküler hücreler, triiyodotironin (T₃) ve T₄ hormonlarının sentez ve salgılanmasından sorumludurlar. Foliküller arasında bulunan ve parafoliküler ya da C hücreleri olarak isimlendirilen hücreler ise, somatostatin, kalsitonin genel peptidi ile katakalsin gibi maddeleri üretirler (Ahren, 1986).

Genelde, tiroid hormonları denilince T₃ ve T₄ akla gelir. Bu hormonların ön şekli olan tiroglobulin, foliküler hücreler tarafından sentezlenerek folikül lümenine salgılanır (Chambard ve ark., 1987). Folikül hücrelerinde sentezlenen materyalin lümene atılması ile ilgili

olarak çeşitli fikirler öne sürülmektedir. Thereagold (1976) çalışmasında salgı materyalinin merokrin yöntemle atıldığını bildirirken, Kurosumi (1961), salgı materyalinin apokrin yöntemle folikül lümenine verildiğini bildirmektedir. Akgün (1992) de, *Triturus cristatus*'ta TRH enjeksiyonu sonucu, hipofiz bezi TSH hücreleri aracılığı ile, aktif hale dönüşen tiroid folikül hücrelerinden salgının, apokrin yöntemle atıldığını tesbit etmiştir. Çalışmamızda, en fazla TRH uyguladığımız grupta olmak üzere, T₄ uygulanan gruptaki her iki Amfibi örneğinin tiroid bezi folikül hücrelerinin apikal sitoplazmalarında, kontrollerdekilere kıyasla, parçalanmaların arttığını ve oldukça fazla miktarda PAS + materyalin varlığını gözledik (Şekil: 84, 109, Bkz.Ek:119, 125). Bu verilere dayanarak, her iki Amfibi örneğinde de, tiroid bezi folikül hücrelerinin sentezledikleri materyali, apokrin yöntemle folikül lümenine verdikleri söylenebilir.

Tiroid bezinin fonksiyonları, deneysel olarak, çeşitli yollarla değiştirilebilir. Bu deneysel etkenlerden birisi de hariçten tiroid hormonlarının uygulanmasıdır. Nilsson ve ark. (1984) 1-2 gün süre ile 20 µg T₄'in uygulanması sonucu, tiroid bezinde kolloid damlaları ve apikal zar psödopodlarının kaybolduğunu saptamışlardır. Tiroid hormonları, Amfibiler üzerinde de memelilerdekilere benzer etkilere sahiptirler. Rosenkilde (1964). *Bufo bufo*'da hipofiz bezinin çıkarılmasından sonra, 100 µg dl-T₄ enjeksiyonu sonucu, tiroid folikül hücrelerinin iyot tutma yeteneklerinin kontroldekinden %10 kadar azaldığını bildirirken, Leraux ve ark. (1983) tiroid hormonlarının, *Rana ridibunda*'da TRH'un TSH hücreleri, dolayısı ile, tiroid bezi üzerindeki etkisini inhibe ettiğini ileri sürmektedirler. T₄ uyguladığımız grubun bir örneği olan *Rana*'ların tiroid bezi epitel hücrelerindeki PAS + materyalin miktarında, kontrollerdekilere kıyasla, bir artış görülmesine rağmen, aynı grubun diğer örneği olan *Bufo*'larda ise, bu artış daha fazladır ve tiroid bezi folikül hücreleri kitle halindeki PAS + materyali içermektedirler (Şekil: 84, Bkz.Ek:119). Tiroid bezi hormonlarının TSH hücreleri, dolayısı ile de tiroid bezi üzerinde negatif yönde etkili olduğu gözönüne alındığında, her iki türün folikül hücrelerindeki salgı granüllerinin miktarında azalma olması beklenirdi. Oysa, PAS + materyal miktarı, her iki Amfibi örneğinde de artmıştır. Sözü edilen materyalin miktarının artması, tiroid hormonlarının ilgili hipotalamik nöronlar üzerindeki uyarıcı etkisine

bağlı olabilir. Bu görüş, T₄'in hipotalamustaki gangliyon hücrelerinde aktivite artışına (Talanti, 1965; Bostancı, 1979) yol açması nedeniyle, hipotalamus-hipofiz-tiroid sistemini uyardığını (Zubkova-Mikhailova, 1964; Norris ve ark., 1976) gösteren çalışmalarla da uygunluk sağlar.

Tiroid bezinin fonksiyonun düzenlenmesinde hipofiz bezi TSH hücreleri aracılığı ile etkili olan diğer bir etken, TRH'dur. Bu hormonun hariçten uygulanması ile ilgili olarak çoğu memelilerde olmak üzere, çeşitli omurgalıların tiroid bezinde meydana gelen değişiklikler çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Iversen ve Laurberg(1985), TRH'un, perfüze edilmiş köpek tiroid bezinin folikül hücrelerinden T₃, T₄, cAMP ve C hücrelerinden de kalsitonin ile somatostatin salgılanmasını etkilediğini saptamışlardır. Aynı araştırmacılar, TRH'un verilmesiyle, tiroid bezinin salgılama işlevinde T₃ ve T₄'in nisbi oranının değişmediğini, TRH'un, folikül hücrelerinden hormon salgılanması üzerinde doğrudan inhibitör etkiye sahip olduğunu ve tiroid bezinde bulunan TRH'un muhtemelen hormon salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadığını açıklayıp, TRH'un, TSH vasıtasıyla hipofiz-tiroid sisteminin düzenleyicisi olarak da önem taşıdığını bildirmişlerdir. Hariçten verilen TRH'un tiroid bezi üzerindeki etkilerini açıklayan bir diğer çalışmada, gebe sıçanlara uygulanan TRH'un yavruların hipofiz-tiroid sistemi üzerinde etkili olduğu da gösterilmiştir (Kawai ve ark., 1985). Ayrıca, kuzulara 5 ve 10 µg/kg TRH enjeksiyonu sonucunda da, tiroid hormonlarının kandaki düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Wrutniak ve ark., 1987). TRH'un memelilerde olduğu gibi, Amfibilerde de tiroid bezi üzerinde etkili olup olmadığını saptamak amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Anderson ve Dent (1982), TRH'un bir Amfibi türü olan kırmızı benekli semenderin kültüre edilmiş tiroid bezinden T₄ salınması üzerinde direkt olarak etkili olmadığını saptamışlardır. Öte yandan, Vandesande ve Aspeslag (1974) da, *Rana temporaria*'da TRH'un yüksek dozlarının bile, TSH hücreleri dolayısıyla de tiroid bezi üzerinde etkisiz olduğunu bildirirken, Darras ve Kühn (1982), *Rana ridibunda*'da TRH'un intravenöz enjeksiyonlarının, tiroid bezinin aktivitesini uyardığını ve bu etkiye, hipofiz bezinin aracılık ettiğini göstermişlerdir. Bu sonucu destekleyen bir başka bulgu da, Akgün (1992) tarafından *Triturus cristatus*'ta saptanmıştır. Sözü edilen çalışmada, 25 µg/1 ml TRH'un, 3 gün süre ile hayvanların derileri altına enjeksiyonu sonucu, tiroid bezinin

aktivitesinin önemli derecede etkilendiği tesbit edilmiştir. Bu çalışmada da, TRH uyguladığımız her iki Amfibi örneğinin tiroid bezi epitel hücrelerinde PAS + materyal miktarının çok fazla olması ve apikal sitoplazmanın büyük bir bölümünü doldurması(Şekil:84, Bkz.Ek:119) her iki türde de sentezleme işlevinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun yanısıra, apikal sitoplazması parçalanmış hücre sayısının her iki türde de, ancak *Bufo*'larda daha fazla olmak üzere, artması, sentezlemenin yanısıra, salgılanmasında hızla sürdürüldüğünü düşündürmektedir.

Bilindiği gibi, antitiroidal bileşikler, tiroid hormonlarının üretimini durdurarak (Rosenkilde 1964; Nilsson ve ark., 1984; Reader ve ark., 1987; Sherer ve Bull 1992), TSH'un kandaki düzeyinin artmasına, bunun sonucu olarak da, tiroid bezinin aşırı uyarılmasına yol açarlar. Antitiroidal bileşiklerin tiroid bezinde oluşturdukları histolojik değişiklikler, bu bileşiklerin uygulanma süreleri ile yakından ilgilidir. Farelere %0.5 PTU'in 2-3 hafta süreyle ağız yoluyla besinleri ile birlikte verilmesi, tiroid hormonlarının plazma düzeylerini azaltırken, TSH salgılanmasında artış meydana getirir. Bu bireylerin folikül hücrelerinde hiperplazi meydana gelir ve dolayısı ile de folikül lümeni küçülür (Nilsson ve ark., 1984). Benzer sonuçlar, köpek ve sıçanlara 50 mg/kg MTU uygulanmasını takiben, Shibusawa ve ark. (1956) tarafından da elde edilmiştir. Öte yandan, antitiroidal bileşiklerin uzun süre uygulanmalarını takiben, TSH hücrelerinin aşırı bir şekilde uyarılmalarına bağlı olarak aktivitelerinin azaldığı ve dolayısı ile, tiroid bezindeki histolojik değişikliklerin zayıfladığı da Wheeler (1952) ve Yamada (1957) tarafından bildirilmiştir. Biz de, PTU uygulanan her iki tür bireylerin tiroid bezlerindeki folikül epitel hücrelerinde, çok az da olsa, PAS + materyalin varlığını gözledik(Şekil: 130, 134, Bkz.Ek:130, 131). Bu sonuç, hücrelerde sentezlemenin düşük düzeyde bile olsa, devam ettiğini göstermektedir. Öte yandan, PTU uygulanan deney hayvanlarının tiroid bezlerinde, apikal sitoplazması parçalanmış folikül epiteli hücrelerinin sayısının, kontrollerdekilere kıyasla artması, nukleuslarda görülen şekil bozuklukları, piknotik nukleuslar, hücrelerin aşırı uyarılmaları sonucu, zorlandıklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki tüm deney gruplarında, tiroid bezi folikülleri düzgün biçimlerini kaybetmişlerdir ve yapısal düzenleri bozulmuştur.

Foliküllerde gözlenen şekil değişiklikleri, bunların hücre sayılarının artması ve büyümeleri sonucu ortaya çıkmıştır. Hücre çoğalması her üç grupta da gözlenmekle birlikte, hücre yığılması şeklindeki hücre sayısının artmasına en fazla TRH uyguladığımız grubun bireylerinde rastlanmıştır. Bu durum, kandaki TRH düzeyinin yükselmesine bağlı olarak, TSH hücrelerinin aktif hale dönüştükleri, dolayısı ile TSH'un miktarının arttığı, bunun sonucu olarak da tiroid bezinin aşırı uyarıldığı şeklinde yorumlanabilir.

Çeşitli yollarla aktive edilmiş tiroid bezlerindeki aktivasyon kriterleri; folikül epitelinin yükselmesi, GER keselerinin genişlemesi, Golgi aygıtının hipertrofisi, mikrovilusların uzun ve şekillerinin düzensiz oluşu, folikül lümeninin küçülmesi, az yoğun ve çok sayıda çevresel vakuol içeren fakat miktarca azalan kolloiddir(Goos ve ark., 1968; Compher ve Dent, 1970; Matheij ve ark., 1971; Fujita, 1975; Robinson ve ark., 1977). Biz de, çalışmamızda kullandığımız her iki Amfibi örneğinin tiroid bezlerinde T₄, TRH ve PTU uyguladıktan sonra bazı aktivasyon belirtilerini gözledik. Şöyleki; folikül epitel hücrelerinin yükseklikleri, T₄ uygulanan grupta anlamsız (P>0.05) bir artış gösterirken, PTU ve TRH uygulananlarda ise anlamlı bir (P<0.001) şekilde artmıştır. Değişik deney gruplarında hücre yükseklikleri anlamlı yada anlamsız bir artış gösteriyor ise de, folikül lümenleri her üç deney grubunda da farklı görünüştedir. Şöyleki; T₄ uygulanan *Rana*'larda folikül lümeninin büyüdüğü, *Bufo*'larda ise küçüldüğü tesbit edilmiş ise de her iki sonuç ta, istatistiksel olarak anlamsız (p>0.05) dir. TRH uygulanan her iki Amfibi örneğinin tiroid bezi foliküllerindeki lümenler, anlamsız (p>0.05) olarak küçülmüşlerdir. Diğer taraftan, PTU uygulanan her iki türün bireylerinde, folikül lümenlerinin küçüldüğü tesbit edilmiş ise de, *Rana*'daki bu küçülme, istatistiksel olarak da (p<0.001) anlamlıdır. Öte yandan, çalışmamızda en fazla TRH uyguladığımız grupta, özellikle de *Bufo*'da daha çok olmak üzere, her üç deney grubunun folikül epitelindeki invaginasyonların kontrollerine kıyasla artmış olduğunu da tesbit ettik. Yukarıda sözü edilen hücre yüksekliğindeki bu artış, bezdeki folikül düzeninin bozulması, PAS + materyal miktarındaki değişiklikler, lümen büyüklüğündeki farklılıklar gibi verilere dayanarak, en fazla TRH uygulanan grupta olmak üzere, PTU ve T₄ uygulanan her iki Amfibi

örneğinin tiroid bezlerinin de, bu maddelerle aktive oldukları söylenebilir.

Çeşitli yollarla metabolik fonksiyonları artan hücrelerde, nukleusların büyüdüğü (Talanti, 1967; Borg ve ark, 1987) sitoplazmik vakuollerin oluştuğu (Dixit, 1976) bilinmektedir. Çalışmamızda, nukleuslardaki büyümenin derecesini saptamak amacıyla yaptığımız nukleus çap ölçümleri sonuçları, tüm deney gruplarındaki her iki Amfibi türünde de, folikül epitel hücrelerinin nukleuslarının uzun çaplarının anlamlı ($p<0.001$) olarak azaldığını, kısa çapların ise, istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ($p<0.001$) arttığını göstermiştir. Bunun sonucunda da, nukleusların yassıdan-silindirik biçime dönüştükleri tesbit edilmiştir. Mademki, nukleus büyümesi ve sitoplazmik vakuollerin bulunuşu hücrelerin metabolik aktivitelerinin arttığının bir göstergesidir, o halde, her üç deney grubundaki her iki Amfibi örneğinde de tiroid bezlerinin, diğer bulgular da gözönüne alındığında, bütünü ile aktif hale dönüştükleri söylenebilir.

Tiroid bezinin aktivasyonunu tesbit etmek amacı ile yapılan çalışmaların yanında, bezin aktif olmadığı hallerde ortaya çıkan histolojik değişiklikleri açıklayıcı nitelikte olan çalışmalar da vardır. Tiroid bezinin inaktif oluşu hücre yüksekliğinde azalma, foliküler lümenin büyümesi, intrasellüler geri emilen kolloid taneciklerinin sayısındaki azalma, GER sisteminin ve Golgi aygıtının gerilemesi, çevresel kolloid vakuollerinin azalması şeklinde karakterize edilir(Gorbman, 1957; Fujita, 1975; Bromage, 1975; Schubert ve Welsch, 1977). Çalışmamızda, T₄ uygulanan deney grubundaki *Bufo*'ların tiroid bezlerindeki foliküllerin lümenlerinin büyüklüğünde, kontrole kıyasla bir azalma tesbit edilmiş ise de, bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Öte yandan, folikül lümeninde bulunan kolloidin de, tüm lümeni doldurmadığı ve fazla sayıda çevresel vakuole sahip olduğu tesbit edilmiştir. Diğer taraftan, folikül epitel hücrelerinin yüksekliklerinde de, kontrollerdekilere kıyasla bir artış görülmesine rağmen, bu artışın istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) olduğu da saptanmıştır. Bu bulgular gözönüne alındığında, her ne kadar folikül lümeninin istatistiksel olarak anlamsız bir şekilde küçülmesi ve hücre yüksekliğindeki artışın anlamsız olması, bezin inaktivasyonunu

düşündürüyor ise de, *Bufo*'larda daha fazla olmak üzere, folikül epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında kitle halinde PAS + materyalin gözlenmesi, hücrelerin hormon üretimi açısından aktif bir evrede olduklarını göstermektedir. Öte yandan, folikül lümenlerindeki kolloidin çevresel vakuol sayısının artması, bezin aynı zamanda hormonunu tüketmesi açısından da aktif olduğunu düşündürmektedir. Ancak, bu aktivite artışının belirtileri, TRH uyguladığımız bireylerdeki kadar belirgin değildir. Bu sonuçlar, T₄'in hipotalamustaki uyarıcı etkisini kanıtlar niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kullandığımız her üç madde (T₄, TRH, PTU) de, farklı yollarla olsa bile, her iki Amfibi türünde de hipofiz ve tiroid bezleri arasındaki normal çalışma düzenini bozmuştur. Bu fonksiyon bozukluğu, zincirin ilk halkasını oluşturan hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinde de bir fonksiyon bozukluğuna yol açmıştır. Her üç deney grubunda da, PON'taki küçük ve açık renkte boyanan hücrelerin sayılarının artması, bu hücrelerin TRH üretiminden sorumlu olan hücreler olduklarını düşündürmektedir. Amfibilerde yapılan birçok çalışmada, hipotalamusun fonksiyonu ile ilgili olarak, farklı görüşler ileri sürülmektedir ve hipotalamusun hipofiz bezi, dolayısı ile de tiroid bezi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Sonuçlarımız, Anura Amfibilerde, hipotalamusun hipofiz ve tiroid bezleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, TRH üretiminden sorumlu olduğunu düşündüğümüz bu küçük hücrelerin uygulanan histolojik yöntemler sonucu, PON'ta mozaik bir dağılım gösterdikleri tesbit edilmiş ise de, ileride yapılacak immunolojik çalışmaların, bu hücrelerin yerlerinin daha kesin olarak saptanmalarına yardımcı olabileceği kanısındayız. Öte yandan, şimdiye kadar memeli TRH'unun, Amfibilerde etkili olup olmadığı hakkındaki görüşler çelişkili olmakla beraber, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, sentetik memeli TRH'un, her iki Amfibi örneğinde de hem hipofiz bezi TSH hücreleri ve hem de tiroid bezi folikül hücreleri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi üçlü zincirinde, yeterince açık olmamasına rağmen, tiroid hormonlarının negatif feedback yolu ile etkili oldukları bilinmektedir. Çalışmamızda, T₄ uygulanması ile, negatif feedback yolunun bozulduğu, pozitif feedbacke dönüştüğünü gözledik,

Bunun sonucu olarak da hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin aktivite kazandıklarını tesbit ettik. Hipotalamusta uyarılma meydana gelmiş olmasına rağmen, hipofiz ve tiroid bezlerinde tesbit ettiğimiz aktivite belirtileri, diğer deney gruplarından daha az belirgindir. Bu durum, muhtemelen T₄'in metabolik etkisine bağlı olarak, hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin duyarlılıklarının artması sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu bulgularımız, T₄'in aynı yönde etkili olduğunu gösteren Davidoff ve Ruskin'(1972) in bulguları ile uygunluk göstermektedir. Sonuçlarımıza dayanarak, T₄'in hipofiz bezi TSH hücreleri ve dolayısı ile tiroid bezi üzerinde, hipotalamus yolu ile, etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın diğer bir amacı, her iki Amfibi örneğinde hipofiz bezi TSH hücrelerinin dağılımını saptamaktır. Gözlemlerimiz, her iki türde de TSH hücrelerinin, geniş bir alana yayıldıkları ve benzer bir dağılıma sahip olduklarını göstermiştir. Ancak, her iki Amfibi örneğinde de TSH hücrelerinin hipofiz bezindeki dağılımlarının kesin olarak saptanması için, immunolojik yöntemlerin kullanılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

Tiroid bezi folikül hücrelerinde sentezlenen materyal, apikal sitoplazmada birikmesini takiben, folikül lümenine atılır. Materyal'in folikül hücrelerinden lümene atılması hakkında çeşitli fikirler vardır. Gözlemlerimizde, PAS + materyalin biriktiği folikül hücrelerinin apikal uçlarında parçalanmalar olduğu ve deney gruplarında parçalanmış hücre sayısının, kontrollerdekilere kıyasla, fazla olduğunu gözledik. Mademki, uygulanan maddeler tiroid bezine aktivite kazandırmıştır, aktivite kazanan bezde apikal hücre parçalanmasının da fazlalaşması, sentezlenen materyalin apokrin yöntemle atıldığı fikrini kuvvetlendirmektedir. Folikül hücrelerinin apikal sitoplazmalarında gözlediğimiz, lümene atılacak maddeleri temsil eden PAS + materyal, en fazla TRH uygulanan grupta olmak üzere, sırası ile T₄ ve PTU uygulananlarda bulunur.

Elde edilen sonuçlar, her iki Amfibi örneğinin de uygulanan maddelerden etkilendiklerini göstermektedir. Ancak, çalışmamız süresince, üçlü zincirin halkalarını temsil eden unsurlara ait sitolojik, histolojik ve istatistiksel olarak elde edilen bütün verilerin *Rana*'larda daha anlamlı ve belirgin olması, bir su formunun kara formuna kıyasla uygulanan maddelere karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

V.ÖZET

Bu çalışma, Anura-Amfibilerin iki farklı örneği, *Rana ridibunda* ile *Bufo viridis*'in kontrol ve tiroksin (T₄), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), propiltiyourasil (PTU) uygulanmasıyla, hipofiz bezi tirotrop (TSH) hücreleri ile tiroid bezi arasındaki normal çalışma düzeni deneysel olarak bozulan bireylerinde, hipotalamus-hipofiz bezi tirotrop hücreleri-tiroid bezi arasındaki fonksiyonel ilişkileri tespit etmek amacı ile yapılmıştır.

Deney hayvanlarının hipotalamik preoptik nukleus hücrelerinde görölen nukleus büyümesi, nukleolus sayısının artması, salgı granüllerinin sayıca azalmaları, sitoplazmik vakuollerin bulunuşu, bu hücrelerin deneysel koşullarda aktif evrede olduklarını gösteren belirtilerdir. Öte yandan, her üç deney grubundaki bireylerde, aksonlarla taşınan nörosekresyon materyalinin miktarındaki artış, nörosekresyon hücrelerinde nörosekresyon materyalinin hem sentezinin ve hem de hücrelerden boşaltılmasının uyarıldığını göstermektedir. Bununla beraber, PTU uygulanan her iki türün bireylerinde de, preoptik nukleus hücrelerinin sentezleme hızı, salgılama hızından daha kuvvetlidir.

Hipofiz bezi distal lobunda bulunan üç tip bazofil hücreden, uygulanan maddelere karşı, sadece bir bazofil tipinin reaksiyon göstermesi, bu hücrelerin TSH hücreleri oldukları fikrini kuvvetlendirmiştir. Işık ve elektron mikroskobu incelemelerinde, her iki türde de, benzer dağılım gösteren ve distal lobun bütün periferi ile daha çok posteriyorunda buldukları tesbit edilen TSH hücrelerinin sayılarının, deney gruplarında arttığı, nukleusların büyüdüğü, salgı granüllerinin azaldıkları, GER keseleri ile Golgi aygıtının hipertrofiye oldukları tesbit edilmiştir. Uygulanan maddelerden TRH'un doğrudan, T₄ ve PTU'in ise, hipotalamus yolu ile bu hücrelerin fonksiyonları üzerinde etkili oldukları kanısına varılmıştır. Öte yandan, TRH uygulanan bireylerin hipofiz bezi distal lobundaki TSH hücrelerinde gözlenen aşırı

aktivite belirtileri, sentetik TRH'un memelilerde olduğu gibi, Amfibilerde de etkili olduğu fikrini kuvvetlendirmiştir.

Deney hayvanlarının tiroid bezi foliküllerinde, şekil bozukluğu meydana geldiği ve buna bağlı olarak, bezin bilinen yapısal düzeninin bozulduğu da gözlenmiştir. Bunların yanısıra, folikül hücrelerinin yüksekliklerinin artması, bu hücrelerin nukleuslarının kısa çaplarının genişlemesi ve sitoplazmada vakuollerin görülmesi, tiroid bezinin aktif hale dönüştüğünü göstermektedir. Aktif hale dönüşen tiroid bezi folikül hücrelerinde sentezlenen salgı materyalinde, hücrelerin apikal sitoplazmalarında yoğunlaşır. Öte yandan, aktivite kazanan tiroid bezinde, apikal sitoplazmaları parçalanmış hücre sayısının da artması, hücrelerde sentezlenen materyalin folikül lümenine apokrin yöntemle atıldığını düşündürmektedir.

Her üç deney grubunun bireylerinde de preoptik nukleustaki hücrelerde gözlenen aktivite artışı ve buna paralel olarak, hipofiz bezi TSH hücreleri ile tiroid bezi folikül hücrelerinde de değişiklikler görülmesi, her iki Amfibi örneğinde de, preoptik nukleus hücrelerinin TRH sentezinden sorumlu olabileceklerini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları, uygulanan maddelerden her iki Amfibi örneğinin de etkilendiklerini göstermektedir. Bununla beraber, hipotalamik nörosekresyon hücreleri, TSH hücreleri ve tiroid bezi folikül hücrelerinin gösterdikleri reaksiyonlar *Rana*'larda daha belirgindir. Bu sonuç, çalışmada kullanılan her iki Amfibi örneğinden *Rana*'ların, uygulanan maddelere karşı, *Bufo*'lardan daha duyarlı olduklarını gösterir.

SUMMARY

The aim of this study is to determine the functional relationship among the hypothalamus, the thyrotropic cells of pituitary and the thyroid in both control animals and the animals whose normal function between pituitary thyrotropic cells and thyroid is experimentally interfered with the treatment of thyroxine (T₄), thyrotrophin-releasing hormone (TRH) and propylthiouracil (PTU), exemplified by two different genera of Anura, *Rana ridibunda* and *Bufo viridis*.

Among the observations that suggest these cells are, under experimental conditions, in active state are the enlargement of the nuclei of the preoptic nucleus cells in hypothalamus, the existence of the cytoplasmic vacuoles, and an increase and a decrease in the numbers of nucleoli and secretory granules, respectively. In addition, the fact that in the individuals involved in three experimental groups, an increase in the amount of the neurosecretory material which is passed through axones exhibits the stimulation of both synthesis and release of the material in the neurosecretory cells. On the other hand, in PTU-treated animals of each species the rate of synthesis is bigger than the rate of secreting in preoptic nucleus cells.

Only one basophilic cell type from three in the pars distalis of the pituitary reacted to the substances employed, thus suggesting they are TSH cells. Light and electron microscopy show similar distribution of TSH cells in both genera and that they are at the periphery of the pars distalis, being mostly at the posterior part of it. Moreover, the numbers of TSH cells were increased in the experimental groups, as well as the volume of their nuclei, secretory granules were decreased in number and a marked hypertrophy was resulted in the rough ER cisternae and the sacs of the Golgi apparatus. It is thought that TRH is directly effective on the function of these cells, while T₄ and PTU through hypothalamus. Furthermore, the increased activity observed in TSH cells in the pars distalis of the pituitary gland in the animals administered TRH

supports the idea that synthetical TRH is also effective in Amphibians as well as in Mammals.

Ruptures in thyroid follicles and subsequent in the whole gland were observed. In addition, the findings such as an increase in height of the follicle cells and in length of the short axes of their nuclei, and the presence of vacuoles in cytoplasm indicate the thyroid gland became activated. The secretory material is occupied in the apical cytoplasm of the follicle cells. In this activated gland, the numerous cells with destroyed apical cytoplasm are attributed to an apocrine nature of the releasing of the material into the follicle lumen.

In accordance with the increased activity seen in the preoptic nucleus cells of the animals in three experimental groups, changes in pituitary TSH cells and thyroid follicle cells denote that preoptic nucleus cells are responsible for the synthesis of TRH in both Amphibians.

The results of the study imply that both frogs are influenced by the substances used. However, the responses of the hypothalamus neurosecretory cells TSH cells and thyroid follicle cells to these matters employed in the study are stronger in the genus *Rana*. As a result, the genus *Rana* is more sensible to the matters in question than the genus *Bufo*.

VI-KAYNAKLAR

AHREN, B. (1986): Thyroid Neuroendocrinology: Neural Regulation of Thyroid Hormone Secretion. *Endocrine Reviews*, 7(2), 149-155.

AKGÜN, K. (1992): A Study on the Secretory Function of Thyroid Gland in TRH Stimulated (*Triturus cristatus* (Urodela-Amphibia)). *J. Turkish Physiological Sciences*, 1(1), 20-24.

ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WATSON, J.D. (1989): *Molecular Biology of the Cell*. Second edition. 0-8248-3696-4 Garland Publishing Inc. New York, London.

ANDERSON, S.L., and DENT, J.N. (1982): Effects of TRH, TSH and Prolactin on The Release In Vitro of Thyroxine From Thyroid Glands of The *Red-Spotted Newt*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 47, 280-287.

APLINGTON JR. H.W. (1962): Cellular Changes In The Pituitary of *Necturus* Following Thyroidectomy. *Anat. Rec.*, 143, 133-139.

BANCROFT, J.D., and STEVENS, A. (1982): *Theory and Practice of Histological Techniques*. Churchill Livingstone Edinburgh. London Melbourne and New York, pp 504.

BOCK and OCKENFELS, H. (1970): Fluoreszenzmikroskopische Darstellung Aldehydfuchsin-Positiver Substanzen mit Crotonaldehyd-Diaminobenzophenon. *Histochemie*, 21, 181-188.

BORG, B., PEUTE, J., RESCHKE, M., and VAN DEN HURK, R. (1987): Effects of Photoperiod and Temperature on Testes, Renal Epithelium, and Pituitary Gonadotropic Cells of the Threespine Stickleback, *Gasterosteus aculeatus L.* *Can. J. Zool.*, 65, 14-19.

BORG, B., PEUTE, J., and PAULSON, G. (1988): Seasonal Changes in the Gonadotropic Cells of the Male Threespine Stickleback, *Gasterosteus aculeatus L.* *Can. J. Zool.*, 66, 1961-1967.

BORG, B., ANDERSON, E., MAYER, I., ZANDBERGEN, M.A., and PEUTE, J. (1989): Effects of Castration on Pituitary Gonadotropic Cells of the Male Three-Spined Stickleback, *Gasterosteus aculeatus L.*, Under Long Photoperiod in Winter: Indications for a Positive Feedback. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 76, 12-18.

BOSTANCI, N. (1979): Tiroid ve paratiroid hastalıkları. Endokrinoloji-II. Bozak Matbaası, Istanbul.

BOWERS, C.R., REDDING, T.W., SCHELLY, A.V. (1965): Effect of Thyrotropin Releasing Factor (TRF) of Ovine, Bovine, Porcine and Human Origin on Thyrotropin Releasing in Vitro and in Vivo. *Endocrinology*, 77, 609-616.

BRACHET, J. (1985): *Molecular Cytology*, 0-12-123372-3, Academic Press Inc. Orlando, Florida.

BROMAGE, N. R. (1975): The Effects of Mammalian Thyrotropin-Releasing Hormone on the Pituitary-Thyroid Axis of Teleost Fish. *Gen.Comp.Endocrinol.*, 25, 292-297.

BUDTZ, P.E. (1970): Effect of Transection at Different Levels of Hypothalamus on The Hypothalamo-Hypophysial System of the Toad, *Bufo bufo*, with Particular Reference to the Ultrastructure of The Zona Externa of The Median Eminence. *Z.Zellforsch.*, 107, 210-233.

CARDEL, R.R. (1964): Ultrastructure of the Salamander Thyroidectomy Cell. *J.Ultrastructure research*, 10, 515-527.

CASTANO, J.P., MALAGON, M.M., GONZALES DE AGUILAR, J.L., and GRACIA-NAVARRO, F. (1990): Effects of TSH-Releasing Hormone on Amphibian Growth Hormone Cells In Vivo and in Vitro. *Recent Advances in Growth and Reproduction* Ed.L.F. de la Cruz, Co Ed.M.T. Garcia Lara, Universidade de Santiago de Compostela.

CASTANO, J.P., RAMIREZ, J.L., MALAGON, M.M., GRACIA-NAVARRO, F. (1992): Differential Response of Amphibian PRL and TSH Pituitary Cells to in Vitro TRH Treatment. *Gen.Comp.Endocrinol.*, 88(2), 178-187.

CECCATELLI, S., GIARDINO, L., CALZA, L. (1992): Response of Hypothalamic Peptide mRNAs to Thyroidectomy. *Neuroendocrinology*, 56(5), 694-703.

CHAMBARD, M., MAUCHAMP, J., and CHABAUD, O. (1987): Synthesis and Apical and Basolateral Secretion of Thyroglobulin by Thyroid Cell Monolayers on Permeable Substrate: Modulation by Thyrotropin. *Journal of Cellular Physiology*, 133, 37-45.

CHAMBERS, W.F., and SOBEL, R.J. (1971): Effect of Thyroxineagar Tube Application to the Rat Hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 7(1), 37-45.

- CLEMONS, G.K., RUSSEL, S.M., and NICOLL, C.S. (1979): Effect of Mamamlian Thyrotropin Releasing Hormone on Prolactin Secretion by Bullfrog Adenohypophyses. in Vitro. Gen. Comp.Endocrinol., 38, 62-67.
- COMPER, M.K., and DENT, J.N. (1970): Responses to Thiourea and to Surgical Thyroidectomy by the Autotransplanted Pituitary Gland in the *Red Spotted Newt*. Gen.Comp.Endocrinol., 14, 141-147.
- D'ANGELO, S.A., and TRAUM, R.E. (1956): Pituitary-Thyroid Function in Rats With Hypothalamic Lesions.Reprinted from Endocrinology., 59(5), 593-596.
- DARRAS, V.M., and KÜHN, E.R. (1982): Increased Plasma Levels of Thyroid Hormones in a Frog *Rana ridibunda* Following Intravenous Administration of TRH. Gen.Comp.Endocrinol., 48, 469-475.
- DAVIDOFF, R.A., and RUSKIN, H.M. (1972): The Effects of Microelectrophoretically Applied Thyroid Hormone on Single Cat Central Nervous System Neurons.Neurology, 22(3), 467-472.
- De GROOT, J. (1957): Neurosecretion in Experimental Conditions. Anat.Rec., 127, 201-217.
- DENT, J.N., and LYNN, W.G. (1958): A Comparison of the Effects of Goitrogens on the Thyroid Activiy in *Triturus viridescens* and *Desmognathus Fuscus*. Biol.Bulltein, 115, 411-420.
- DENT, J.N. (1961): Cytological Response of the Newt Pituitary Gland to Thyroidal Depression.Gen and Comp.Endocrinol., 1, 218-231.
- De ROBERTIS, E.D.P., De ROBERTIS Jr, E.M.F. (1987): Cell and Molecular Biology Eight Edition Lea and Febiger Philadelphia.
- DIERICKX, K. (1967): The Function of the Hypophysis Without Preoptic Neurosecretory Control.Z.Zellforsch., 78, 114-130.
- DIXIT, V.P. (1976): Karyometric Studies of The Nucleus Preopticus in Fish (*Clarias batrachus*) and Toad (*Bufo andersonii*). Acta.Anat., 95, 182-189.
- DURAND, J.F. (1971): Ultrastructural Aspects of the Paraventricular Nuclei in the Rat.Z.Zellforsh., 116, 61-69.
- EAGLESON, G.W., and Mc KEOWN, B.A., (1978): Localization of the Pituitary Lactotropes and Thyrotropes Within *Ambystoma gracile* by Histochemical and Immunochemical Methods A Developmental Study of Two Populations. Cell Tiss.Res., 189, 53-66.

EKENGREN, B., PEUTE, J., and FRIDBERG, G. (1978) : Gonadotropic Cells in the Atlantic Salmon, *Salmo salar*. Cell Tiss. Res., 191, 187-203.

ELEKES, K., and PECZELY, P. (1972): Light - and Electron Microscopic Investigations on the Median Eminence of the Pigeon After TSH and PTU Treatment. Z. Zellforsch., 134,(3), 337-349.

ETKIN, W., AND GONA, A.G. (1968): Failure of Mammalian Thyrotropin-Releasing Factor Preparation to Elicit Metamorphic Responses in Tadpoles. Endocrinology., 82, 1067-1068.

EYESON, K.N. (1970): Cell Types in the Distal Lobe of the Pituitary of the West African Rainbow, Lizard, *Agama agama* (L). Gen. Comp. Endocrinol., 14, 357-367.

FASOLO, A., ANDREONE, C., and VANDESANDE, F. (1984): Immunohistochemical Localization of Corticotropin Releasing Factor (CRF)-like immunoreactivity in the Hypothalamus of the Newt, *Triturus cristatus*. Neuroscience Letters, 49, 135-142.

FORBES, M.S. (1971): Ultrastructure of the Thyrotropic Cell in the Pars Distalis of the Lizard. Gen. Comp. Endocrinol., 16, 452-464.

FUJITA, H. (1975): Fine Structure of the Thyroid Gland. Int. Rev. Cytol., 40, 197-280.

GABE, M. (1966): Neurosecretion. Pergamon Press, Oxford.

GABE, M. (1976): Techniques Histologiques. Masson, Paris.

GARCIA-NAVARRO, S., MALAGON, M.M., and GRACIA-NAVARRO, F. (1988): Immunohistochemical Localization of Thyrotropic Cells During Amphibian Morphogenesis: A Stereological Study. Gen. Comp. Endocrinol., 71, 116-123.

GELDÍAY, S., and KARAÇALI, S. (1982): The Neurosecretory System of the Adult *Melanogryllus desertus* Pall. (Orthoptera, Gryllidae). Gen. Comp. Endocrinol., 47, 409-413.

GIRAUD, P., GILLIOZ, P., CONTE-DEVOLX, B., OLIVER, C. (1979): Distribution de Thyroliberine (TRH), α -Melanocyte-stimulating Hormone (α -MSH) et Somatostatine Dans Les Tissus de La Grenouille verte (*Rana esculenta*). C.R. Acad. Sc., Paris, t.288, 127-129.

GONA, A.G., (1973): Effect of Thyroxine, Thyrotropin, Prolactin, and Growth Hormone on the Maturation of the Frog Cerebellum. Experimental Neurology., 38, 494-501.

GONA, A.G., GONA, O. (1974): Failure of Synthetic TRF to Elicit Metamorphosis in Frog Tadpoles or *Red-Spotted Newts*. Gen. Comp. Endocrinol., 24, 223-225.

GOOS, H.J.Th. (1968): Hypothalamic Neurosecretion and Metamorphosis in *Xenopus Laevis*. III. The Effect of An Interruption of Thyroid Hormone Synthesis. Z.Zellforsch., 92, 583-587.

GOOS, H.J. Th. (1969): Hypothalamic Neurosecretion and Metamorphosis in *Xenopus Laevis*. IV. The Effect of Extirpation of the Presumed TRF Cells and of A Subsequent PTU Treatment. Z.Zellforsch., 97, 449-458.

GOOS, H.J.Th. (1978): Hypophysiotropic Centers in the Brain of Amphibians and Fish. Amer.Zool., 18, 401-410.

GOOS, H.J. Th., De KNECHT, A.M. and De VRIES, J. (1968): Hypothalamic Neurosecretion and Metamorphosis in *Xenopus Laevis*. I. The Effect of Prophylthiouracil. Z.Zellforsch., 86, 384-392.

GOOS, H.J.Th., LIGTENBERG, P.J.M., and VAN OORDT, P.G.W.J. (1976): Immunofluorescence Studies on Gonadotropin Releasing Hormone (GRH) in the Fore-brain and the Neurohypophysis of the Green Frog. *Rana esculanta L.* Cell Tiss.Res., (168), 325-333.

GORBMAN, A. (1957): The Thyroid Gland of *Typhlomolge rathbuni*. Copeia, 41-43.

GORBMAN, A., HYDER, M.(1972): Failure of Mammalian TRH to Stimulate Thyroid Function in the Lungfish. Gen.Comp.Endocrinol., 20, 588-589.

GORBMAN, A., DICKHOFF, W.W., VIGNA, S.R., CLARK, N.B., RALPH, C.L. (1983): Comparative Endocrinology. Tokn Wiley and Sons.

GRACIA-NAVARRO, F., GONZALES-REYES, J.A., GARCIA-NAVARRO, S., and GARCIA-HERDUGO, G. (1984): Subcellular Responses in Frog Pituitary Gonadotrophic Cells to Constant Environmental Conditions: A Morphometric Study. Biol.Cell., 51, 87-96.

GRACIA-NAVARRO, F., PORTER, D., MALAGON, M.M., and LICHT, P. (1990): Stereological Study of Gonadotropes in the Frog, *Rana Pipiens*, After GnRH Stimulation in vitro. Cell Tiss.Res., 262, 171-176.

GRACIA-NAVARRO, F., MALAGON, M.M., GARCIA-NAVARRO, S., RUIZ-NAVARRO, A., CASTANO, J. (1990): Response of Amphibian pituitary cells to thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation.

Fortschritte der Zoologie 38, Hanke, W.(Hrsg), Biology and Physiology of Amphibians Gustav Fischer Verlag-Stuttgart-New York, 209-218.

GRIM-JORGENSEN, Y., and McKELVY, J.F. (1974): Biosynthesis of Thyrotropin Releasing Factor by Newt (*Triturus viridescens*) Brain in Vitro. Isolation and Characterization of Thyrotropin Releasing Factor. Journal of Neurochemistry, 23, 471-478.

HALL, T.R., and CHADWICK, A. (1984): Effects of Synthetic Mammalian Thyrotrophin Releasing Hormone, Somatostatin and Dopamine on the Secretion of Prolactin and Growth Hormone From Amphibian and Reptilian Pituitary Glands Incubated in Vitro. J. Endocrinol., 102, 175-180.

HAUSER-GUNSBURG, N., DOERR-SCHOT, J. and DUBOIS, M.P. (1978): Identification by Immunofluorescence of Prolactin and Somatotropin - Producing Cells in the Pituitary Gland of the Mexican Axolotl (*Ambystoma Mexicanum*, Shaw). Cell Tiss.Res., 194, 497-501.

HAIDER, S., SATHYANESAN, A.G. (1973): Changes in the Neurosecretory System of The Freshwater Teleost *Esomus danrica* (Ham.) in Response to Irradiation and Thiourea Treatment. Strahlentherapie , 145(4), 436-442.

HUMANSON, G.L. (1972): Animal Tissue Techniques. W.H. Freeman and Company, San Francisco.

IMAI, K., (1955): Studies in Neurosecretion IV. Occurrence of Two Kinds of Neurosecretory Material in the Cells of the Preoptic Nucleus in the Toad (*Bufo vulgaris formosus*). Endocrinol. Japan., 2, (1), 41-46.

ISHIKAWA, K., INOUE, K., KAKEGAWA, T., SUZUKI, M. (1987): Thyrotropin Response to Thyrotropin- Releasing Hormone in Rats with Hypothalamic Knife Cuts. Neuroendocrinology, 46, 312-317.

ITURRIZA, F.C. (1971): Neurosecretion in the Median eminence of the Axolotl After Induction of Metamorphosis. Neuroendocrinology., 7 (3), 156-163.

IVERSEN, E., LAURBERG, P. (1985): Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) and Hormone Secretion from the Follicular and C-cells of Perfused Dog Thyroid Lobes. Acta Endocrinol., 109, 499-504.

JACSON, I.M.D. (1979): The Releasing Factors of the Hypothalamus Hormones and Evolution. Ed. By. E.J.W. Barrington V.Z. Academic Press, London.

JACKSON, I.M.D., REICHLIN, S. (1974): Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH): Distribution in Hypothalamic and Extrahypothalamic Brain Tissues of Mammalian and Submammalian Chordates. *Endocrinology*, 95, 854-862.

JACKSON, I.M.D., and REICHLIN, S. (1979): Thyrotropin-Releasing Hormone in the Blood of the Frog, *Rana Pipiens*: Its Nature and Possible Derivation from Regional Locations in the Skin. *Endocrinology*, 104(6), 1814-1820.

JASINSKI, A., and GORBMAN, A. (1967): Hypothalamic Neurosecretion in the Spadefoot Toad, *Scaphiopus hammondi*, Under Different Environmental Conditions. Made in United States of America, Reprinted from *Copeia*, 2, 271-279.

JOZSA, R., KORF, H.W., CSERNUS, V., and MESS, B. (1988): Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)-immunoreactive Structures in the Brain of the Domestic Mallard. *Cell.Tiss.Res.*, 251, 441-449.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J., KELLEY, R.O. (1992): *Basic Histology*. Prentice-Hall International Inc.

KALIMO, H. (1971): Ultrastructural Studies on the Hypothalamic Neurosecretory Neurons of the Rat. I. The Paraventricular Neurons of Non-treated Rat. *Z.Zellforsch.*, 122, 283-300.

KAWAI, Y., AZUKIZAWA, M., ASHIDA, N., KUMAHARA, Y., and MIYAI, K. (1985): Effects of Exposure of Pregnant Rats to TRH on Development of Pituitary-Thyroid Axis in Their Progeny. *Endocrinol. Japan.*, 32(1), 45-52.

KAYE, N.W. (1961): Interrelationships of the Thyroid and Pituitary in Embryonic and Premetamorphic Stages of the Frog, *Rana pipiens*. *Gen.Comp.Endocrinol.*, 1, 1-19.

KERR, T. (1965): Histology of the Distal lobe of the Pituitary of *Xenopus laevis Daudin*. *Gen.Comp.Endocrinol.*, 5, 232-240.

KIKUYAMA, S., MIYAKAWA, M., ARAI, Y. (1979): Influence of Thyroid Hormone on the Development of Preoptic-Hypothalamic Monoaminergic Neurons in Tadpoles of *Bufo bufo japonicus*. *Cell.Tiss.Res.*, 198(1), 27-33.

KUNERT-RADEK, J., and PAWLIKOWSKI, M. (1975): The effect of Thyrotropin Releasing Hormone on Cell Proliferation in The Anterior Pituitary Gland of Thyroidectomized Rats. *Neuroendocrinol.*, 17, 92-95.

KUROSUMI, K. (1961): Electron Microscopic Analysis of the Secretion Mechanism. International Review of Cytology, XI, G.H. Bourne and J.F. Danielli, Academic Press, New York.

KÜHN, E. R., ENGELEN, H. (1976): Seasonal Variation in Prolactin and TSH Releasing Activity in the Hypothalamus of *Rana Temporaria*. Gen. Comp. Endocrinol., 28, 277-282.

KÜHN, E. R., DARRAS, V. M., and VERLINDEN, T. M. (1985): Annual Variations of Thyroid Reactivity Following Thyrotropin Stimulation and Circulating Levels of Thyroid Hormones in the Frog *Rana Ridibunda*. Gen. Comp. Endocrinol., 57, 266-273.

LEROUX, P., TONON, M. C., SAULOT, P., JEGOU, S., and VAUDRY, H. (1983): In Vitro Study of Frog (*Rana ridibunda Pallas*). Neurointermediate Lobe Secretion by Use of a Simplified Perfusion System. II. Lack of Action of Thyroxine on TRH-Induced α -MSH Secretion. Gen. Comp. Endocrinol., 51, 323-328.

LUFT, J. H. (1961): Improvements in Epoxy Resin Embedding Methods. J. Biophys. Biochem. Cytol., 9, 409-414.

LYNN, W. G., Mc CORMICK, J. J. and GREGOREK, J.C. (1965): Environmental Temperature and Thyroid Function in the Lizard, *Anolis Carolinensis*. Gen. Comp. Endocrinol., 5, 587-595.

MALAGON, M.M., GARCIA - NAVARRO, S., GARCIA - HERDUGO G., and GRACIA - NAVARRO, F. (1988): Immunohistochemical and Morphometrical Study of Thyrotropic Cells of *Rana ridibunda*. Histochemistry, 89, 461-466.

MALAGON, M.M., GARCIA - NAVARRO, S., RUIZ - NAVARRO, A., and GRACIA - NAVARRO, F. (1989): Morphometric Evaluation of Subcellular Changes Induced by in vivo TRH Treatment in the Pituitary Gland of *Rana perezi*. Effects on Prolactin and Thyrotropic Cells. Cell. Tiss. Res., 256, 391-398.

MALAGON, M.M., RUIZ - NAVARRO, A., TORRONTERAS, R., and GRACIA - NAVARRO, F. (1991): Effects of Ovine CRF on Amphibian Pituitary ACTH and TSH Cells in Vivo: A Quantitative Ultrastructural Study. Gen. Comp. Endocrinol., 83, 487-497.

MATHEIJ, J. A.M., KINGMA, F. J., and STROBAND, H. W. J. (1971): The Identification of the Thyrotropic Cells in the Adenohypophysis of the Cichlid Fish *Cichlasoma biocellatum* and the

Role of these Cells and of the Thyroid in Osmoregulation. Z.Zellforsch., 121, 82-92.

MAZZI, V., PEYROT, A., ANZALONE, M. R., and TOSCANO, C. (1966): L'histophysiologie de l'adénohypophyse du Triton Crêté (*Triturus cristatus carnifex laur.*). Z.Zellforsch., 72, 597-617.

MIMNAGH, K. M., BOLAFFI, J.L., MONTGOMERY, N.M., and KALTENBACH, J. C. (1987): Thyrotropin-releasing Hormone (TRH): Immunohistochemical Distribution in Tadpole and Frog Brain. Gen. Comp. Endocrinol., 66, 394-404.

MOGUILEVSKY, J. A., CUERDO-ROCHA., S., CRISTOT, J., ZAMBRANO, D. (1973): The Effect of Thyrotropic Releasing Factor on Different Hypothalamic Areas and The Anterior Pitutary gland: A Biochemical and Ultrastructural Study. J. Endocrinol., 56, 99-109.

MORRIS, J. F., and DYNBALL, R. E. J. (1974): A Quantitative Study of the Ultrastructural Changes in the Hypothalamo-Neurohypophysial System During and After Experimentally Induced Hypersecretion. Cell. Tiss. Res., 149, 525-535.

MURATHANOĞLU, O. (1973): Changes in the DNA Content of the Hypothalamic Neurons of Frogs (*Rana ridibunda*) Treated With Thyroxine. Istanbul Üniv. Fen Fak. Mec. sayı 1-4, Seri B, 105-109.

MURATHANOĞLU, O. (1980): *Triturus cristatus* (Urodela-amphibia) da Preoptic Nukleus, Hipofiz Tirotrop Hücreleri ve Tiroid Bezi Arasındaki İlişkiler.(Doçentlik Tezi).

MÜELLER, C. P., ALPERT, L., REICHLIN, S., and JACKSON, I. M. D. (1980): Thyrotropin-Releasing Hormone and Serotonin Secretion From Frog Skin are Stimulated by Norepinephrine. Endocrinology, 106(1), 1-4.

NILSSON, M., ÖFVERHOLM, T., and ERICSON, L.E. (1984): In Vivo Shedding of Apical Plasma Membrane in the Thyroid Follicle Cells of the Mouse. Cell Tiss Res., 236, 87-97.

NORRIS, D. O., GERN, W. A. (1976): Thyroxine-Induced Activation of Hypothalamo-Hypophysial Axis in Neotenic Salamander Larvae. Science, 194, 525-527.

OKABE, S., HIROKAWA, N. (1989): Incorporation and turnover of Biotin-Labeled Actin Microinjected into Fibroblastic Cells: An Immunoelectron Microscopic Study. J. Cell Biology, 109(1), 1581-95.

OZBAN, N. (1988): Hücre. 2. Baskı. Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul.

PÉCZELY, P., and KISS, J. Z. (1988): Immunoreactivity to Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) and Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Hypothalamic Neurons of the Domesticated Pigeon (*Columba livia*). Alterations Following Lactation and Exposure to Cold. *Cell Tiss Res.*, 251, 485-494.

PEHLEMAN, F. W. (1974): Functionmorphologie Der Adenohypophyse Von Anuren. Sonderdruck aus "Fortschritte der Zoologie" Band 22: Heft 2/3, Gustav Fisher Verlag Stuttgart, 204-227.

PETER, R. E. (1970): Hypothalamic Control of Thyroid Gland Activity and Gonadal Activity in The Goldfish, *Carassius Auratus*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 14, 334-356.

PETER, R. E. (1972): Feedback Effects of Thyroxine in Goldfish *Carassius Auratus* With an Autotransplanted Pituitary. *Neuroendocrinology*, 17, 273-281.

PEUTE, J., and VAN DE KAMER, J. C. (1967): On the Histochemical Differences of Aldehyd-Fuchsin Positive Material in the Fibres of the Hypothalamo-Hypophyseal Tract of *Rana temporaria*. *Z. Zellforsch.*, 83, 441-448.

PEUTE, J., DE LEEUW, R., GOOS, H. J. Th., and VAN OORDT, P. G. W. J. (1984): Ultrastructure and Immunolabeling of Gonadotrops and Thyrotrops in the Pituitary of the African Catfish, *Clarias Lazera*. *Cell Tiss. Res.*, 238, 95-103.

PEYROT, A., VELLANO, C., ANDREOLETTI, G. E., PONS, G., and BICIOTTI, M. (1971): On the Activating Effect of Prolactin on the Thyroid Metabolism in the Crested Newt. Comparison Between the Effect of Prolactin and Methylthiouracil. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 16, 524-534.

PRESCOTT, D. M. (1988): *Cells. Principles of Molecular Structure and Function.* 0-86720-092-8 Jones and Bartlett Publishers, Boston, Portola Valley.

PRIETRO-DIAZ, H. E., ITURRIZA, F. C., and THEA, J. P. (1963): Azocarminophil Cells of the Toad Adenohypophysis After Mercaptoimidazol or Radioiodothyroidectomy. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 3, 569-578.

RAHEJA, K. L., and SNEDECOR, J. G. (1971): Some effects of Single Doses of Triiodothyronine and Thyroxine in Hypothyroid Chicks. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 16, 97-104.

READER, S. C. J., CARROLL, B., ROBERTSON, W. R., and LAMBERT, A. (1987): Assesment of the Biopotency of Anti-thyroid Drugs Using Porcine Thyroid Cells. *Biochemical Pharmacology*, 36(11), 1825-1828.

REYNOLDS, E. S., (1963): The Use of Lead Citrate at High pH as an Electronopaque Stain in Electron Microscopy *J. Cell. Biol.* 17, 208-212.

ROBINZON, B., SNAPIR, N., and PEREK, M. (1977): Histological Changes in the Adenohypophysis and Thyroid Gland of Propylthiouracil-Treated Chickens Following Placement of Basomedial Hypothalamic Lesions. *Gen Comp. Endocrinol.*, 33, 365-370.

RODRIGUEZ, E. M. (1964): Neurosecretory System of the Toad *Bufo Arenarum Hensel* and Its Changes During Inanition. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 4, 684-695.

ROSENKILDE, P. (1964): Regulation of Thyroid Function in the Toad *Bufo bufo*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 4, 74-81.

ROSENKILDE, P. (1966): Thyroxine Inhibition of Iodine Uptake in the Thyroids of Normal and Hypophysectomized Toads, *Bufo bufo* (L.). *Acta Physiol. Scand.*, Suppl., 68, 277.

ROSENKILDE, P. (1969): Effects of Normal and High TSH Stimulation on Thyroid Function in Various Amphibia. *La spesificité Zoologique des hormones. Hypophysoires et de Leurs Activites*, Coll. Int. CNRS., 177, 287-290.

ROSENKILDE, P. (1972): Hypothalamic Control of Thyroid Function in Amphibia. *Gen. Comp. Endocrinol. Suppl.*, 3, 32-40.

ROSENKILDE, P. (1979): The Thyroid Hormones in Amphibia. *Hormones and Evolution*. Ed. E. J. W. Barrington, 1, 437-491. Academic Press, London, New York.

ROSENKILDE, P. (1982): The Role of Thyroid Hormone in Adult Amphibians In: *Phylogenic Aspects of Thyroid Hormones*. S. Suzuki, Ed., Tokyo. 91-106.

ROSENKILDE, P., and Ussing, A. P. (1990): Regulation of Metamorphosis. *Fortschritte der Zoologie, Band/vol 38*: 125-139. Hanke,

W.(Hrsg), *Biology and Physiology of Amphibians* Gustav Fischer Verlag, New York.

SAWIN, C. T., BOLAFFI, J. L., CALLARD, I. P., BACHARACH, P., and JACKSON, I. M. D. (1978): Induced Metamorphosis in *Ambystoma mexicanum*: Lack of Effect of Triiodothyronine on Tissue or Blood Levels of Thyrotropin-Releasing Hormone(TRH). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 36, 427-432.

SCHALLY, A. V., REDDING, T. W., BOWERS, C. Y., and BARRETT, J. F. (1969): Isolation and Properties of Porcine Thyrotropin-Releasing Hormone. *The Journal of Biological Chemistry*, 244(15), 4077-4088.

SEGERSON, T. P., KAUER, J., WOLFE, H. C., MOBTAKER, H., WU, P., JACKSON, I. M. D., LECHAN, R. M. (1987): Thyroid Hormone Regulates TRH Biosynthesis in the Paraventricular Nucleus of the Rat Hypothalamus. *Science*, 4823, 238, 78-80.

SEKI, N., NAKAI, Y., SHIODA, S., MITSUMA, T., and KIKUYAMA, S. (1983): Distribution of Immunoreactive Thyrotropin-Releasing Hormone in the Forebrain and Hypophysis of the Bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Cell Tiss Res.*, 233, 507-516.

SHARER, B. (1964): Histophysiological Studies of the Corpus Allatum of *Leucophaea maderae*. IV. Ultrastructure during normal activity cycle. *Z. Zellforsch.*, 62, 125-148.

SHERER, T. T., BULL, R. J. (1992): Modified Model of Hypothyroidism During the Preweanling Period. *Toxicol. Methods.*, 2(3), 189-197.

SHIBUSAWA, K., SAITO, S., NISHI, K., YAMAMOTO, T., ABE, C., and TOMIZAWA, K. (1956): The Effect of Goitrogens on the Hypothalamic Neurosecretion in Experimental Animals. *Endocrinol. Japan.*, 3(2), 138-143.

SHIINO, M., WILLIAMS, M. G., and RENNELS, E. G. (1973): Thyroidectomy Cells and Their Response to Thyrotrophin Releasing Hormone(TRH) in the Rat. *Z. Zellforsch.*, 138, 327-332.

SCHUBERT, C., WELSCH, U., and GOOS, H. (1977): Histological, Immuno-and Enzyme-Histochemical Investigations on the Adenohypophysis of the Urodeles, *Mertensiella caucasica* and *Triturus cristatus* and Caecilian, *Chthonerpeton indistinctum*. *Cell Tiss Res*, 185, 339-349.

SINGH, T. P. (1969): Thyroidal Radioiodine Uptake and Thyrotropic Potency of the Pituitary in a Freshwater Catfish, *Mystus vittatus* (Bloch) in Response to L-Thyroxine, Antithyroid Drugs, and Heavy Doses ¹³¹I. *Z. Zellforsh.*, 94, 172-180.

SINGH, R., RAIZADA, R. B., and SINGH, T. P. (1977): Effect of some Antithyroid Drugs on the Pituitary-Thyroid-Gonad Axis in a Freshwater Catfish, *Heteropneustes fossilis* (Bloch). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 31, 451-456.

SLEBODZINSKI, A., and SREBRO, Z. (1968): The Thyroid Gland and the Neurosecretory Activity of the Hypothalamus in the Newborn Rabbit. *J. Endocrinology* 42(2), 193-203.

SMUCKER, E. A., BENDITT, E. P. (1963): Carbon Tetrachloride Poisoning in Rats: Alteration in Ribosomes of the Liver. *Science*, 140, 308-310.

ŞAN, T. (1990): *Porcellio Laevis* Oogenezinde Nucleolar Evrim ve Nor Bölgelerinin Ag-Nor Gümüşleme Yöntemi ile Gösterilmesi. Doktora tezi.

TALANTI, S. (1965): Effect of Thyroxine, Thiouracil and Thyroidectomy on the Neurosecretory Ganglion Cells of the Rat. *Life sciences*, 4, 2151-2156.

TALANTI, S. (1967): The Effect of Thiouracil and Excess Thyroxine on the Hypothalamus of the Rat with Special Reference to Neurosecretory Phenomeno. *Z. Zellforsh* 79, 92-109.

TALANTI, S., VIRANKO, M., and EISALO, A. (1963): Effect of L and d-Thyroxine on the Supraoptic Neurosecretory Ganglion Cells of the Rat. *Experientia*. 20, 94.

TANIGUCHI, Y., TANAKA, S., and KUROSUMI, K. (1990): Distribution of Immunoreactive Thyrotropin-Releasing Hormone in the Brain and Hypophysis of Larval Bullfrog with Special Reference to Nerve Fibers in the Pars Distalis. *Zoological science*, 7, 427-433.

TAUROG, A., OLIVER, C., ESKAY, R. L., PORTER, J. C. and MCKENZIE, J. M. (1974): The Role of TRH in the Neoteny of the Mexican Axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 24, 267-279.

THOMAS, S., and ANAND, B. K. (1970): Effect of Electrical Stimulation of the Hypothalamus on Thyroid Secretion in Monkeys. *J. Neurovise. Rel.*, 31(4), 399-408.

THOMSEN, E., and THOMSEN, M. (1970): Fine Structure of the Corpus Allatum of the Female Blow/fly *Calliphora erythrocephala*. Z. Zellforsch., 110, 40-60.

THREGOLD, L. T. (1976): The Ultrastructure of the Animal Cell. Pergamon Press, Oxford.

UEMURA, H., and KOBAYASHI, H. (1962): The Hypothalamo-Hypophysial Neurosecretory System of the Neotenus Salamander, *Necturus maculosus*. Acta Anatomica Nipponica, 37(3), 218-229.

VALE, W., RIVIER, C., BROWN, M. (1977): Regulator Peptides of the Hypothalamus. Ann. Rev. Physiol., 39, 473-527.

VAN DE KAMER, J. C. (1965): The Hypothalamo-Hypophysial System of *Rana Temporaria* Under Osmotic Stress. Gen. Comp. Endocrinol., 5, 711-712.

VAN DE SANDE, F., ASPESLAGH, M. R. (1974): Failure of Thyrotropin Releasing Hormone to Increase ¹²⁵I Uptake by the Thyroid in *Rana Temporaria*. Gen. Comp. Endocrinol., 23, 355-356.

VANDESANDE, F., and DIERICKX, C. (1971): Experimental Identification of A Hypothalamic Thyrotrope Centre in *Rana Temporaria*. Acta. End. Congress, Suppl., 155, 33.

VAN OORDT, P. G. W. J. (1966): Changes in the Pituitary of the Common Toad *Bufo bufo* During Metamorphosis and the Identification of the Thyrotropic Cells. Z. Zellforsch., 75, 47-56.

VAN OORDT, P. G. W. J. (1972): Localization and Ultrastructure of the Presumed Centre of Production of Gonadotrophin Relasing Factor in the Caudal Hypothalamus of Amphibia. J. Endocrinol., 57, XXXV.

VAN OORDT, P. G. W. J. (1974): Cytology of Adenohypophysis Physiology of the Amphibia. Volume II. B. Lofts, Acad. Press, New York and London.

VAN OORDT, P. G. W. J., GOOS, H. J. Th., PEUTE, J., and TERLAU, M. (1972): Hypothalamo-Hypophysial Relations in Amphibian Larvae. Gen. Comp. Endocrinol., 3, 41-50.

VOITKEWICH, A. A. (1962): Neurosecretory Control of the Amphibian Metamorphosis. Gen. Comp. Endocrinol., Suppl., 1, 133-147.

WEITZMAN, R. E., FIREMARK, H. M., GLATZ, T. H., and FISCHER, D. A. (1979): Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulates Release of Arginine Vasopressin and Oxitocin in Vivo. Endocrinology, 104(4), 904-907.

WHEELER, A. J. (1953): Temporal Variations in Histological Appearance of Thyroid and Pituitary of Salamanders Treated with Thyroid Inhibitors. *Biol. Bull.*, 104, 250-262.

WRUTNIAK, C., CABELLO, G., CHARRIER, J. P., BLANCHARD, M., BARENTON, B. (1987): Effects of TRH and GRF Administration on GH, TSH, T₄ and T₃ Secretion in the Lamb. *Reprod. Nutr. Develop.*, 27(2B), 501-510.

YAMADA, T. (1957): Hyperactivity of Hypothalamic Neurosecretion and Coincidental Occurrence of Thyroid Enlargement Following Administration of Methylthiouracil. *Endocrinol. Japan.*, 4(2), 110-118.

ZAMBRANO, D., and De ROBERTIS, E. (1966): Neurosecretory Cycle of Supraoptic Neurons in the Rat. A Structural-Functional Correlation. *Z. Zellforsch.*, 73, 414-431.

ZAMBRANO, D., and De ROBERTIS, E. (1968): Ultrastructure of the Peptidergic and Monoaminergic Neurons in the Hypothalamic Neurosecretory System of Anuran Batracians. *Z. Zellforsch.*, 90, 230-244.

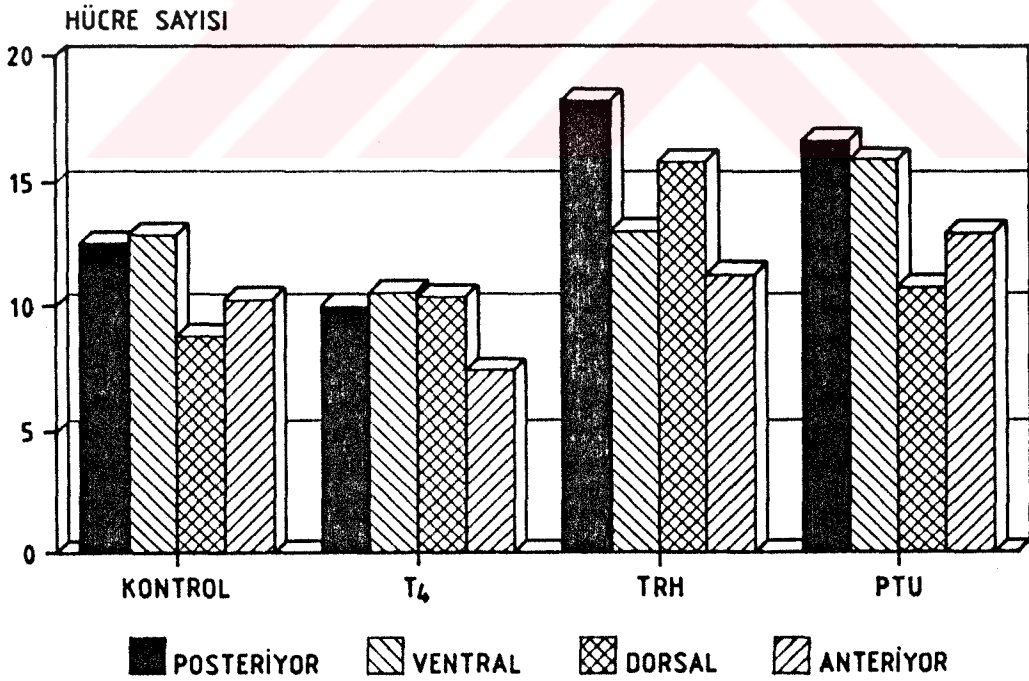
ZUBKOVA-MIKHAILOVA, E. I. (1964): Neurosecretion in the Hypothalamic Nuclei and Changes in the Concentration of Thyroid Hormone. *Bull. Exp. Biol. Med. (USSR)*, 58(7), 853-857.

Şekil 1: Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının düzeni.

Şekil 2: Kontrol, T₄, TRH ve PTU uygulanan *Rana ridibunda*'larda hipofiz bezinin distal lobundaki TSH hücrelerinin dağılımı.

Deney Gurupları	Hayvan Türü	Mikroskop Türü	KONTROL		DENEY
			Dokunulmamış	Fizyolojik Su	
Tiroksin (T ₄) Grubu (I. Grup)	Rana ridibunda	IM	2	4	6
		EM	1	1	2
	Bufo viridis	IM	2	4	6
		EM	1	1	2
Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) Grubu (II. Grup)	Rana ridibunda	IM	2	4	6
		EM	1	1	2
	Bufo viridis	IM	2	4	6
		EM	1	1	2
Propiltiyourasil (PTU) Grubu (III. Grup)	Rana ridibunda	IM	2	4	6
		EM	1	1	2
	Bufo viridis	IM	2	4	6
		EM	1	1	2

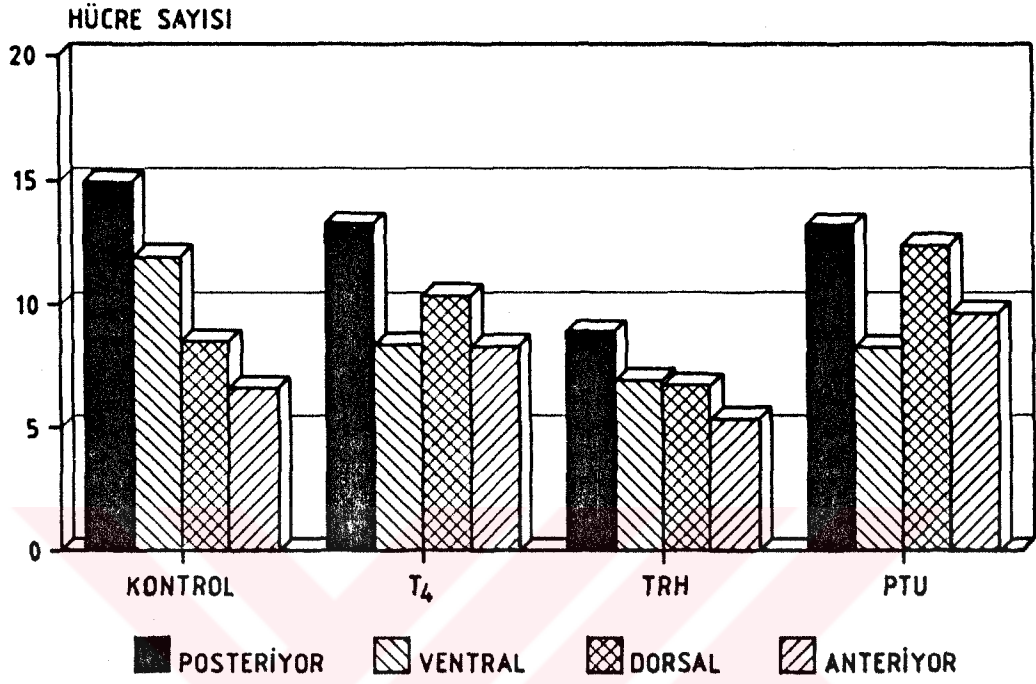
2



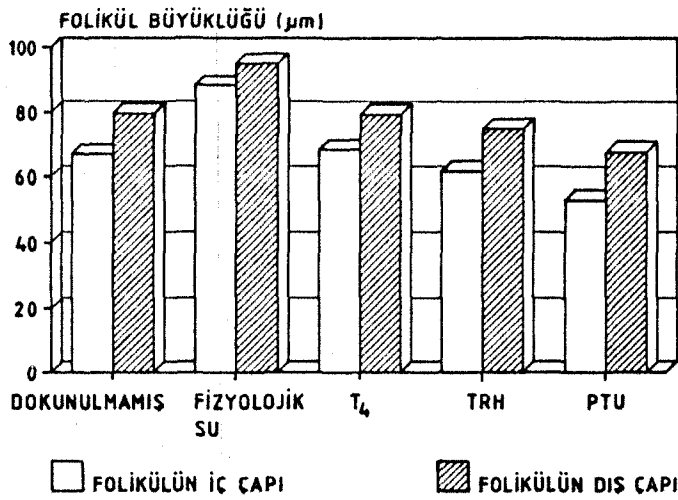
Şekil 3: Kontrol, T₄, TRH ve PTU uygulanan *Bufo viridis*'lerin hipofiz bezi distal lobunda TSH hücrelerinin dağılımlarına ait grafik.

Şekil 4: Kontrol ve deney gruplarındaki *Rana ridibunda*'ların tiroid bezi foliküllerinin iç ve dış çapları.

3

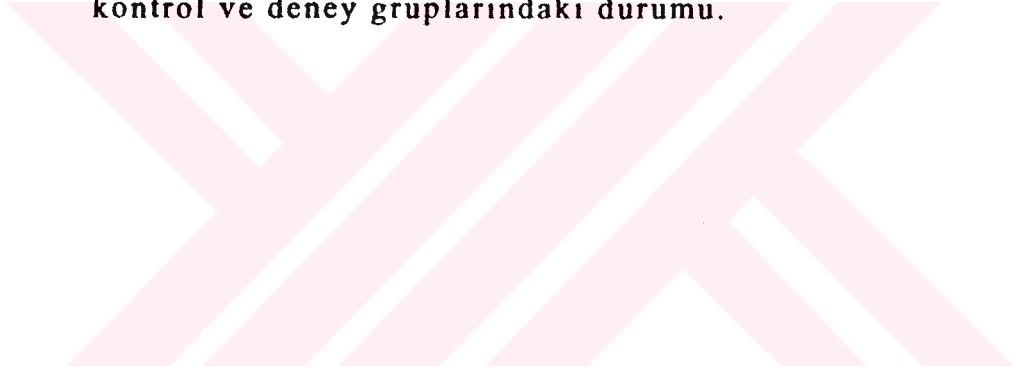


4

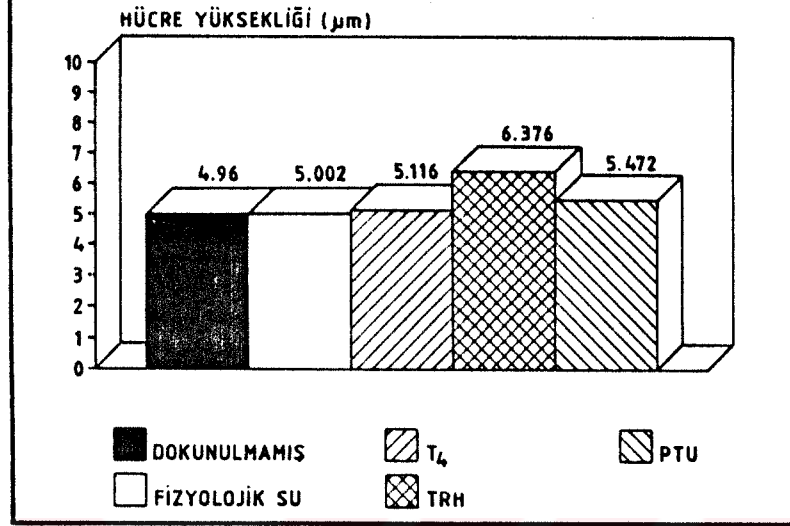


Şekil 5: Kontrol, T₄, TRH,PTU uygulanan *Rana*'larda tiroid bezi epitel hücrelerine ait yükseklikler.

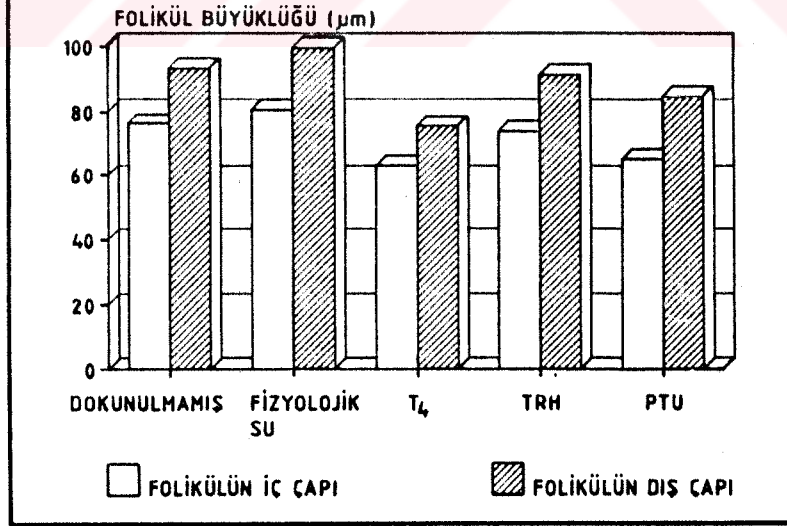
Şekil 6: *Bufo viridis*'lerdeki tiroid bezi foliküllerinin iç ve dış çaplarının kontrol ve deney gruplarındaki durumu.



5

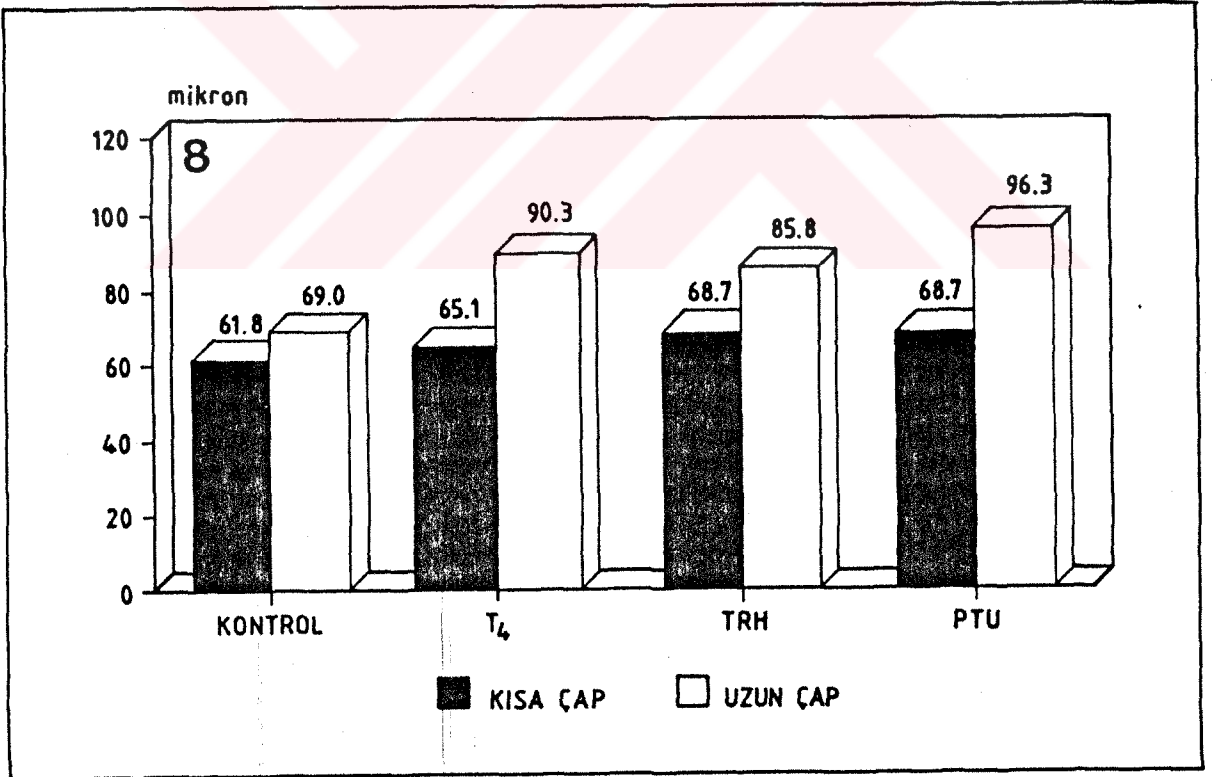
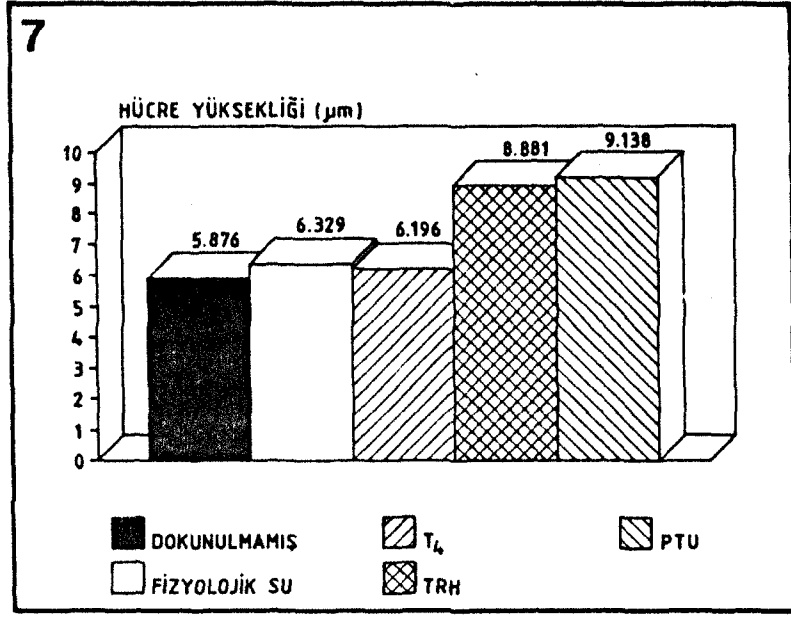


6



Şekil 7: Kontrol ve deney gruplarındaki *Bufo viridis*'lerin tiroid bezi epitel hücrelerinin yükseklikleri.

Şekil 8: Hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının çap ortalamalarının kontrol ve deney gruplarındaki değerleri.

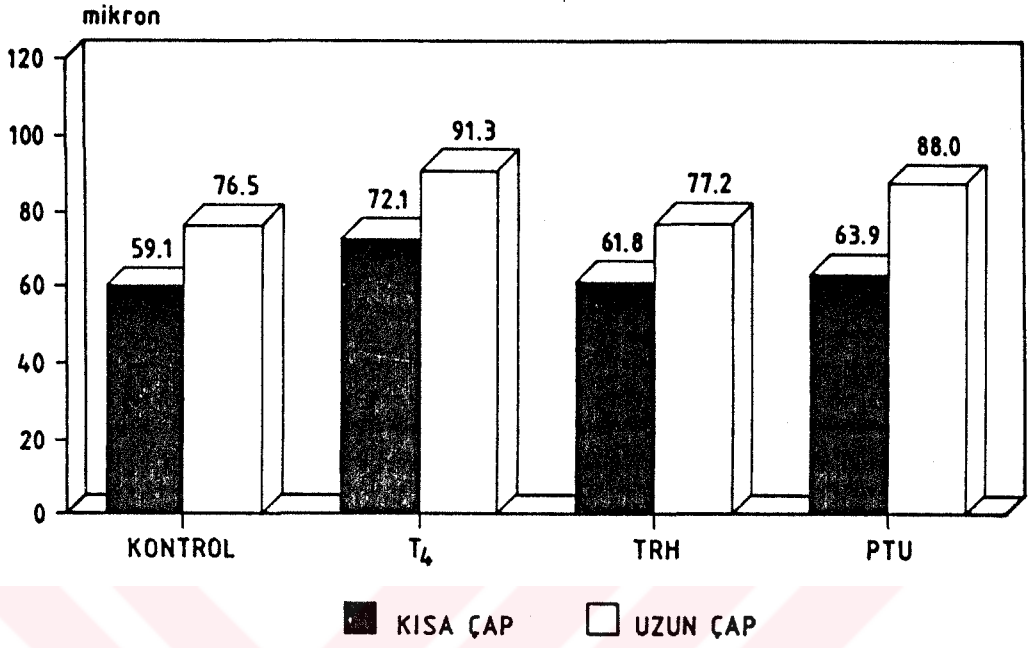


Şekil 9: Kontrol ve deney gruplarındaki *Bufo*'ların nörosekresyon hücrelerinin nukleus çaplarının ortalamaları.

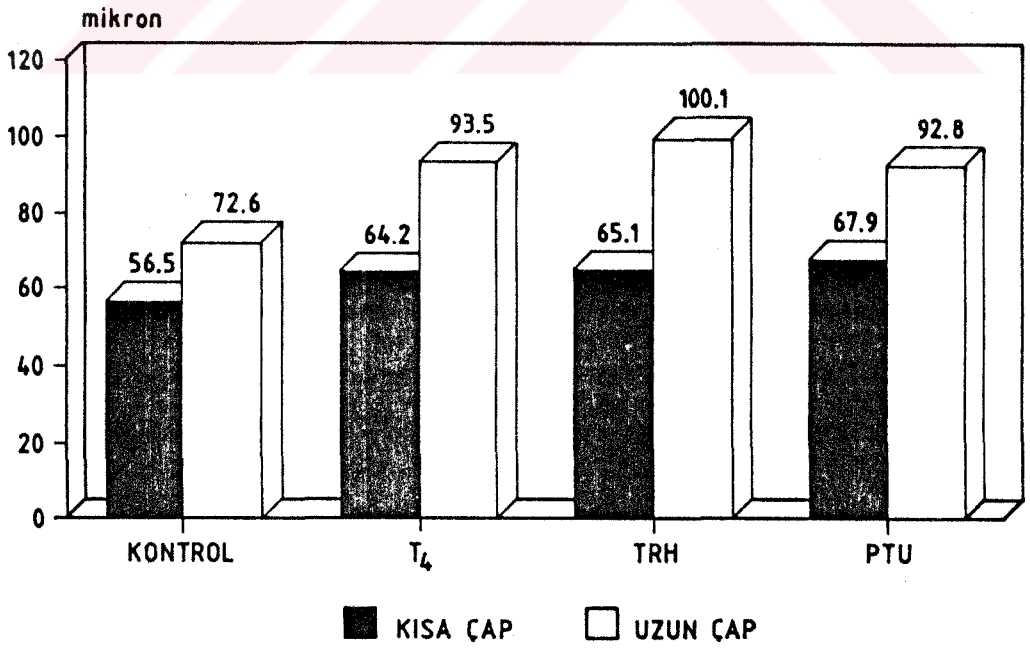
Şekil 10: *Rana*'ların kontrol ve T₄, TRH, PTU uygulanan bireylerinde hipofiz bezi TSH hücrelerinin nukleus çapları.



9



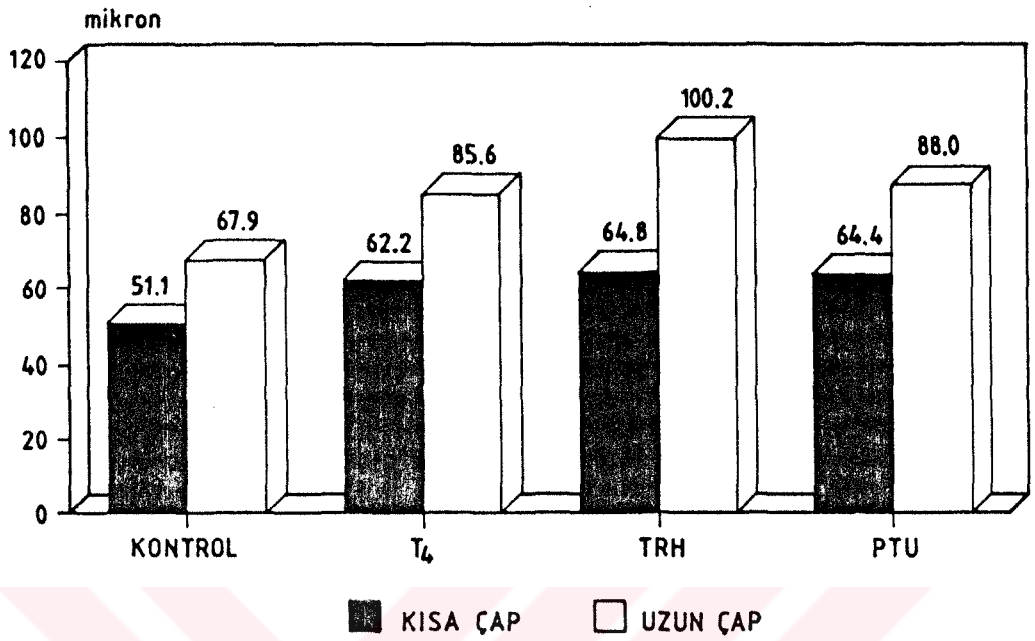
10



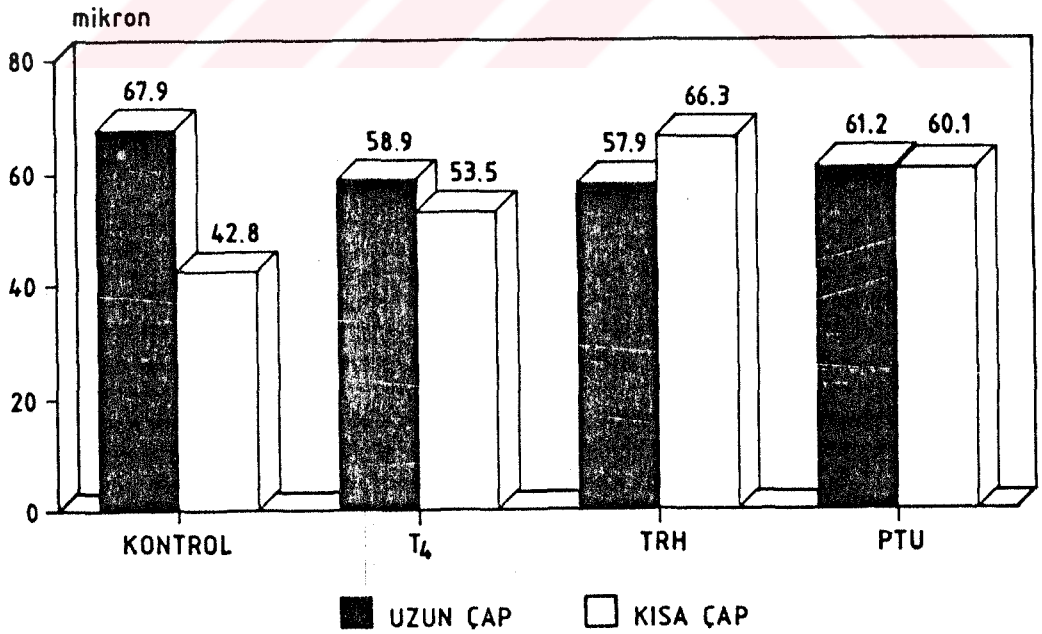
Şekil 11: Kontrol ve deney gruplarındaki *Bufo viridis*'lerin hipofiz bezi distal lobunda bulunan TSH hücrelerinin nukleus çaplarının ortalamaları.

Şekil 12: *Rana ridibunda*'ların hem kontrol ve hem de deney gruplarında, distal lobdaki TSH hücrelerinin nukleuslarına ait çap ortalamaları.

11



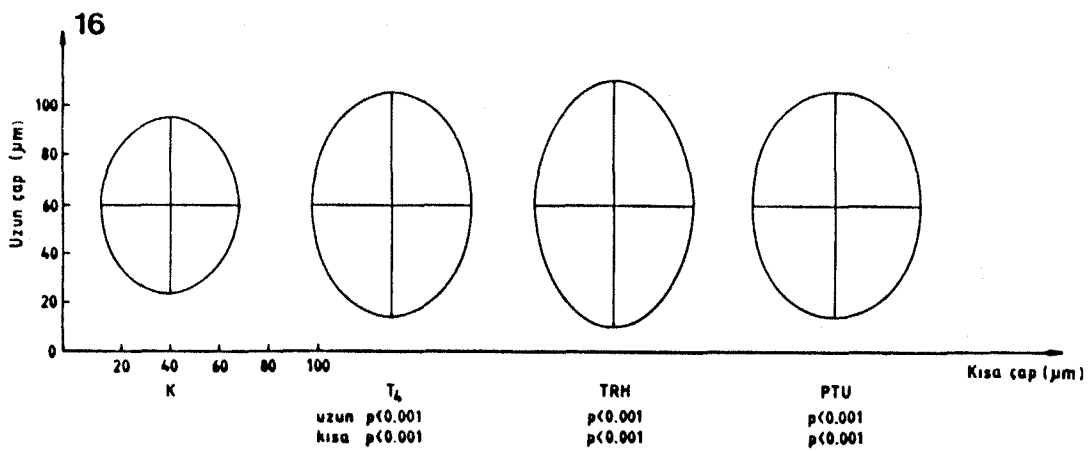
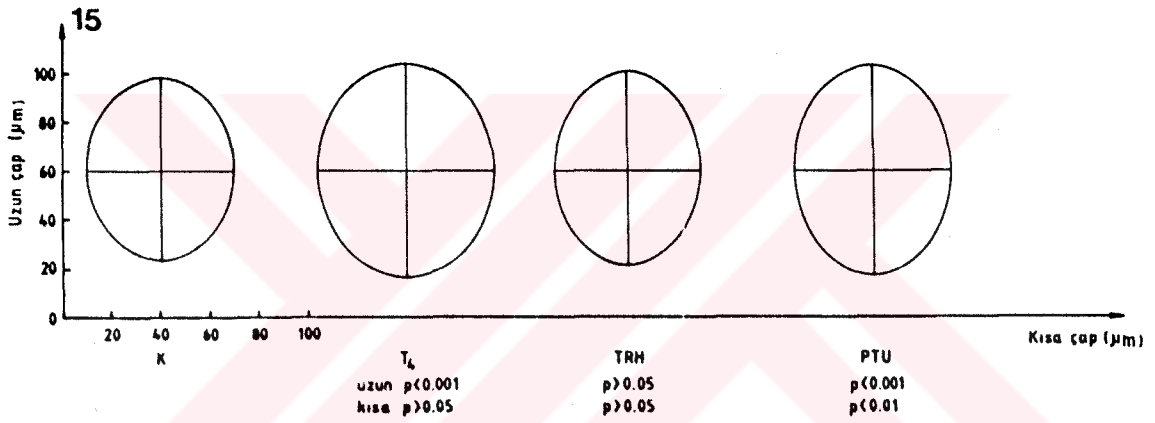
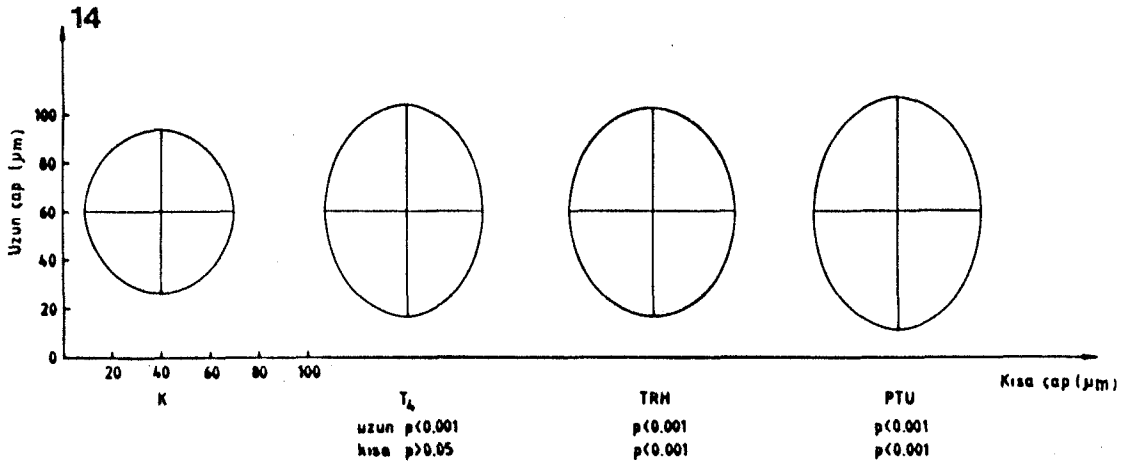
12



Şekil 14: *Rana*'da nörosekresyon hücrelerinin nukleuslarının ortalama büyüklükleri.

Şekil 15: *Bufo*'da hipotalamustaki nörosekresyon hücrelerinin nukleus büyüklükleri.

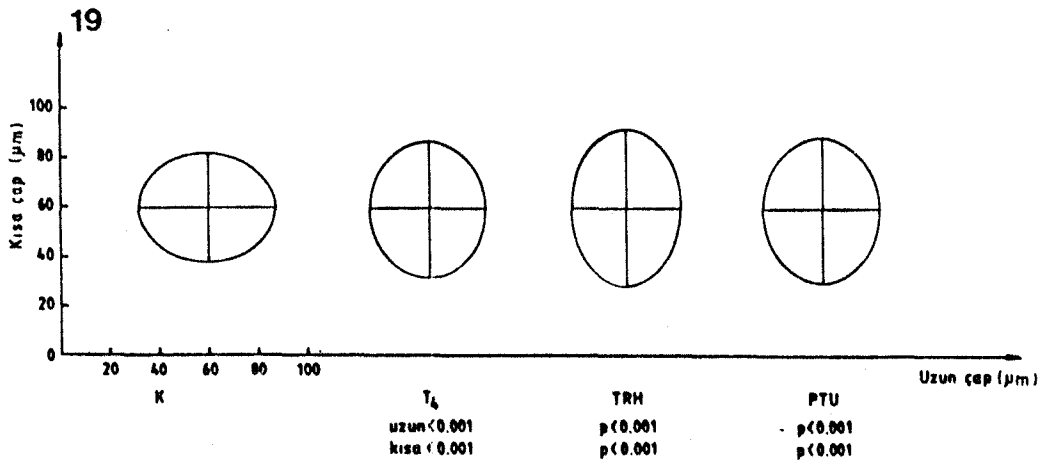
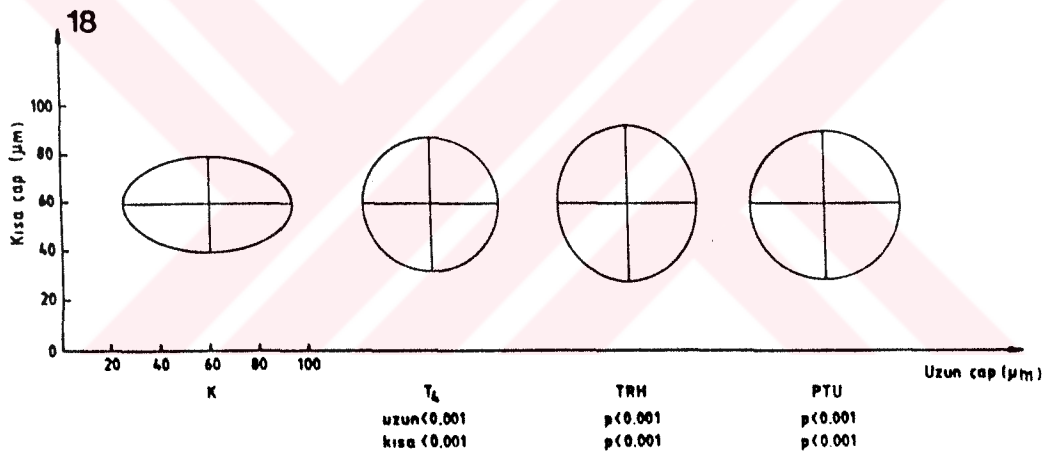
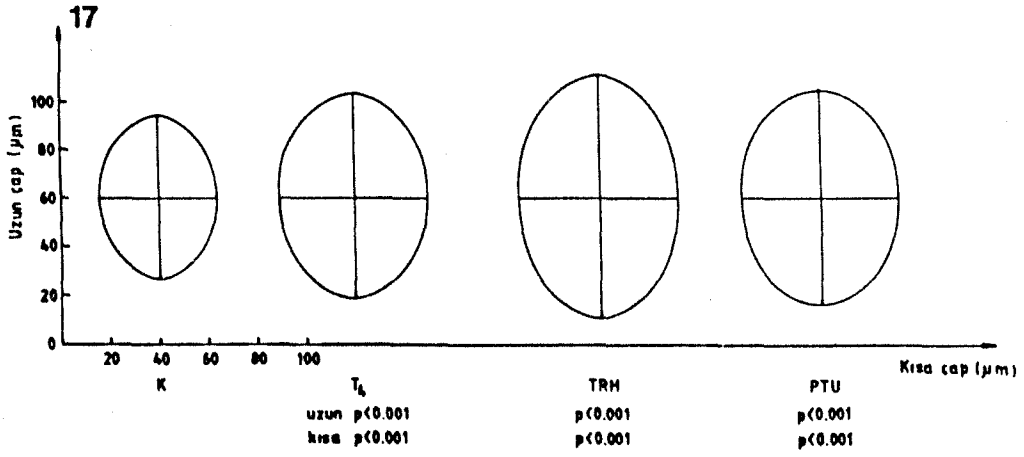
Şekil 16: *Rana ridibunda*'da hipofiz bezi TSH hücrelerinin nukleus büyüklüklerinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 17: *Bufo viridis*'in TSH hücrelerinin kontrol ve deney gruplarındaki total nukleus büyüklükleri.

Şekil 18: *Rana*'da kontrol ve deney gruplarındaki tiroid bezi folikül hücrelerindeki ortalama nukleus büyüklükleri.

Şekil 19: *Bufo*'da tiroid bezi folikül hücrelerinin nukleus büyüklüğünün gruplara göre dağılımı.



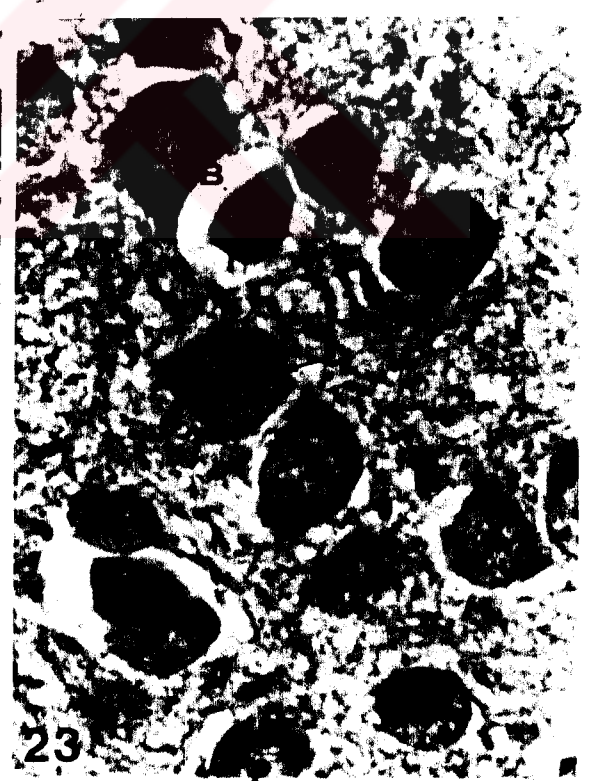
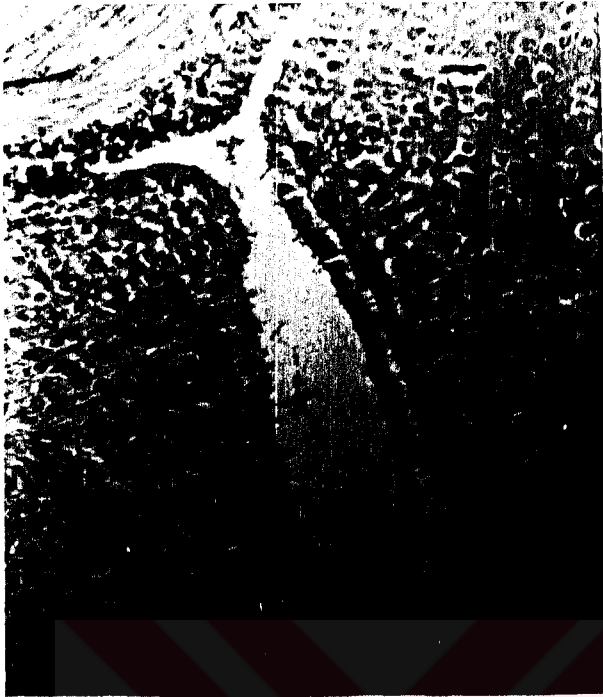
Şekil 20-35: Kontrol *Rana ridibunda*'larda hipotalamusa ait resimler.

Şekil 20: PON'un genel görünümü.Çerçevelemiş alanlar, III. ventrikülün iki yanındaki PON'ların konumunu göstermektedir. KrA,231x.

Şekil 21: PON'taki nörosekresyon hücreleri. A: küçük hücre, B: büyük hücre, ►: nukleolus, → : oval nukleus, —→ : küresel nukleus. KrA, 1444x.

Şekil 22: Farklı büyüklüklerde olan nörosekresyon hücreleri.A:küçük hücre, B:büyük hücre, ►:nukleolus, → :oval nukleus, —→:küresel nukleus, - :nukleustaki girinti ve çıkıntılar, A ve B sitoplazmaların nukleusun bir tarafında, C ise nukleusun iki tarafında bulunduğunu göstermektedir. KrA, 1444x.

Şekil 23: PON'da küçük hücre (A), büyük hücre (B), nukleolus(►), küresel nukleus (—→) görülmektedir. AB-PAS-0G, 1805X.

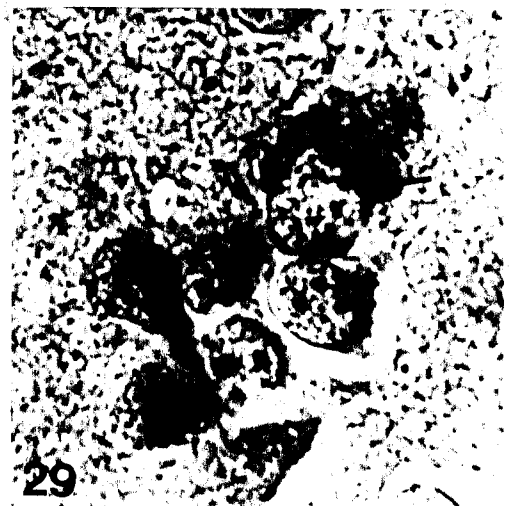
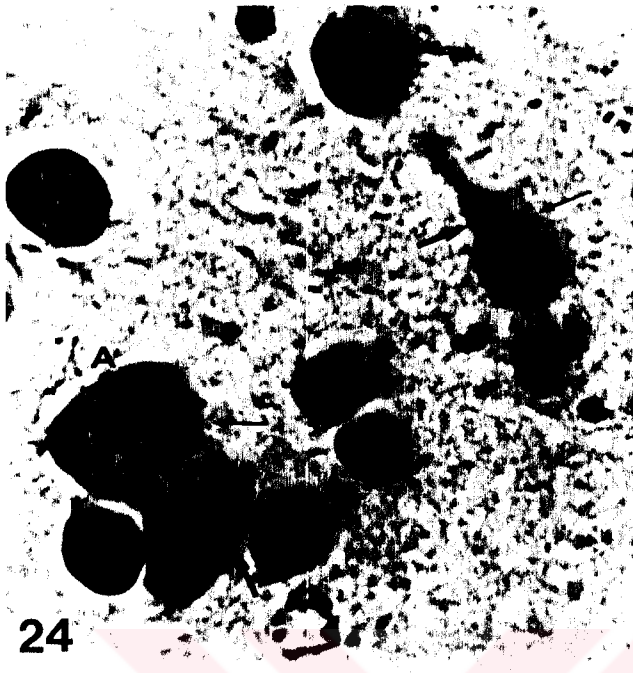


Şekil 24,25,26,27,28,29: Nörosekresyon hücrelerinin içerdği ince granüller (→), yoğun granüller (→) ve bu granüllerin hücrelerdeki dağılımları görülmektedir. A ve F hücrelerinde yoğun granüller homojen olarak dağılmışken, B hücresinde aynı granüller konsantrik halkalar, C, D ve E hücrelerinde ise lameller oluşturmaktadırlar.

24,25: KHF 1444X

26,28,29: AB-PAS-OG, 1444X

27: KrA 1444X



Şekil 30: Bir nörosekresyon hücresi ve yan kollara sahip olan aksonu (→) görülmektedir. AB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 31: PON hücreleri arasında kan kapilleri (→) ve nörosekresyon materyali taşıyan akson (→). KrA, 722X.

Şekil 32: PON hücreleri arasında kitle halinde (→) ve boncuk dizisi şeklinde (→) nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar gösterilmiştir. KrA, 722X.

Şekil 33: Median eminense nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar. KHF, 578X.

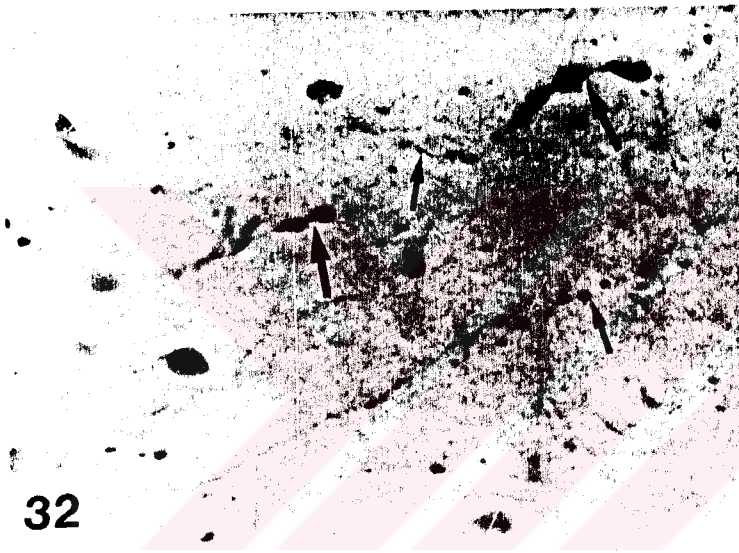
Şekil 34: Kontrol grubuna ait bir bireyde pars nervozanın genel görünümü. PN: pars nervoza, PI: pars intermedya, ME: median emiens, (→): kan damarı. KrA, 578X.



30



31



32



34



33

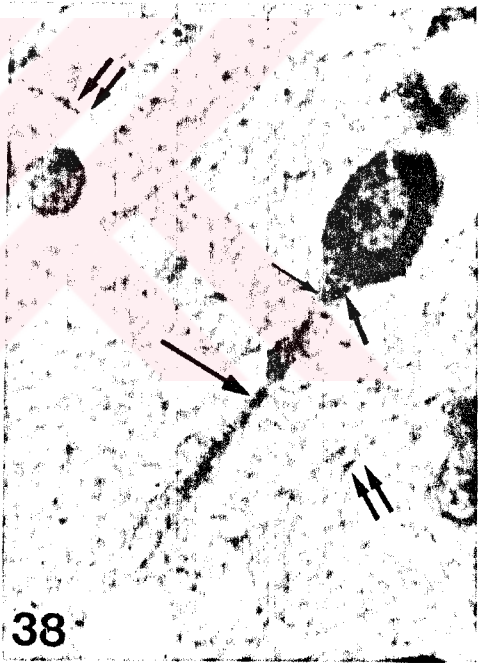
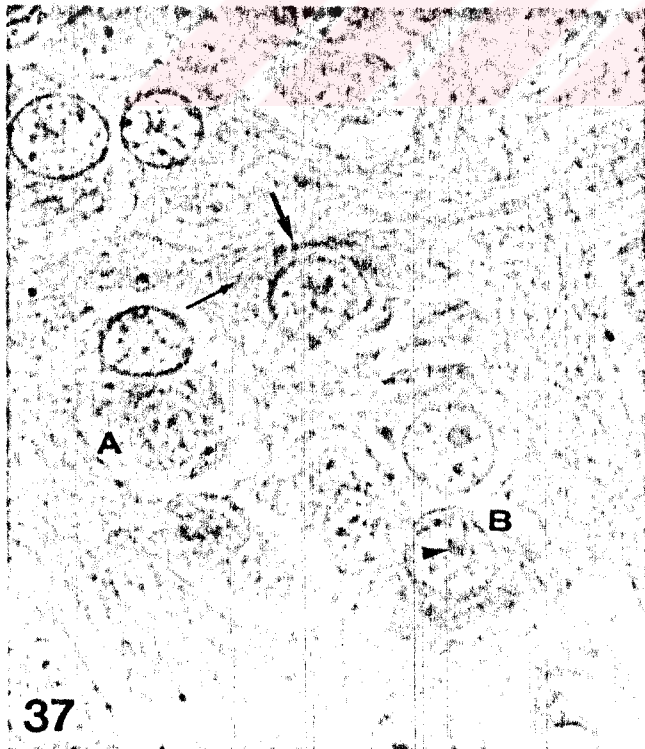
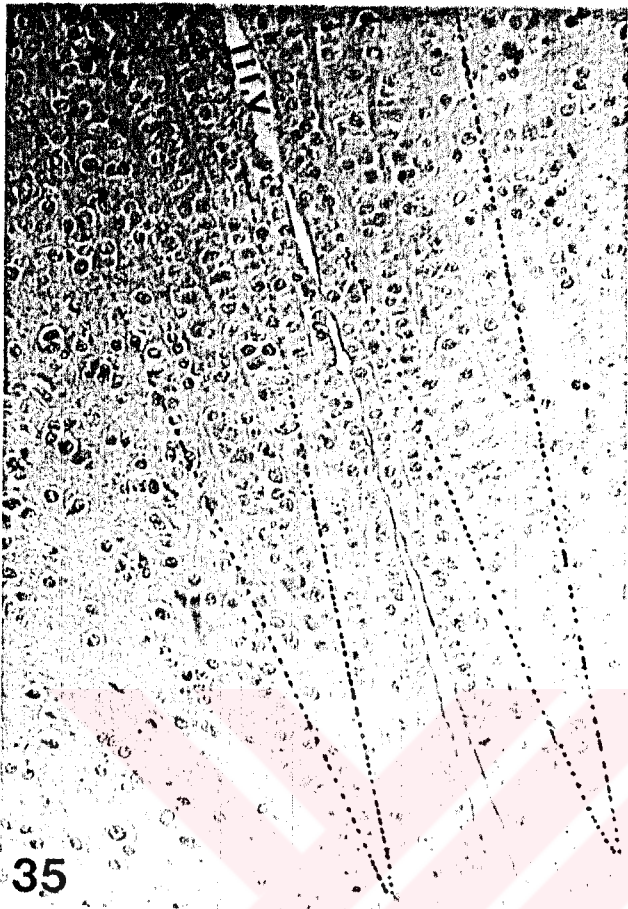
Şekil 35-41: Kontrol *Bufo viridis*'lerin hipotalamuslarına ait resimler.

Şekil 35: PON'ların genel görünüşleri.Çerçevesiz alanlar, üçüncü ventrikülün (III.V) iki tarafında konumlanan PON'ları belirtmektedir.KrA, 231X.

Şekil 36-37: Farklı büyüklüklerdeki nörosekresyon hücreleri.Küçük ve açık renkte boyanan hücre (A), büyük ve koyu renkte boyanan hücre (B), ince granüller (→), (A) hücresinde konsantrik, (B) hücresinde gelişigüzel dizilim gösteren yoğun granüller (→), oval nukleus (→), küresel nukleus (⇌), nukleus zarındaki girinti ve çıkıntılar (—), nukleolus (▶) ve PON hücreleri arasındaki aksonlar (⇔) görülmektedir. KrA, 1444X.

Şekil 38: Belirgin aksonu (⇔) olan bir nörosekresyon hücresi ile nörosekresyon materyali taşıyan ince aksonlar (⇔), ince granül (→); yoğun granül (→).KHF, 1444X.

Şekil 39: Bir grup nörosekresyon hücresinde nukleusun girinti ve çıkıntıları (—), nukleus dışındaki nukleolusu (▶) görülmektedir. KrA, 1444X.



Şekil 40: Median eminensede boncuk (→) ve kitle halinde (→) nörosekresyon materyali taşıyan akson demetleri.KHF,1444X.

Şekil 41: *Bufo viridis*'te, Pars nervosa (PN), pars intermedia (PI) ve pars distalis (PD) görülmektedir.KHF,364X.

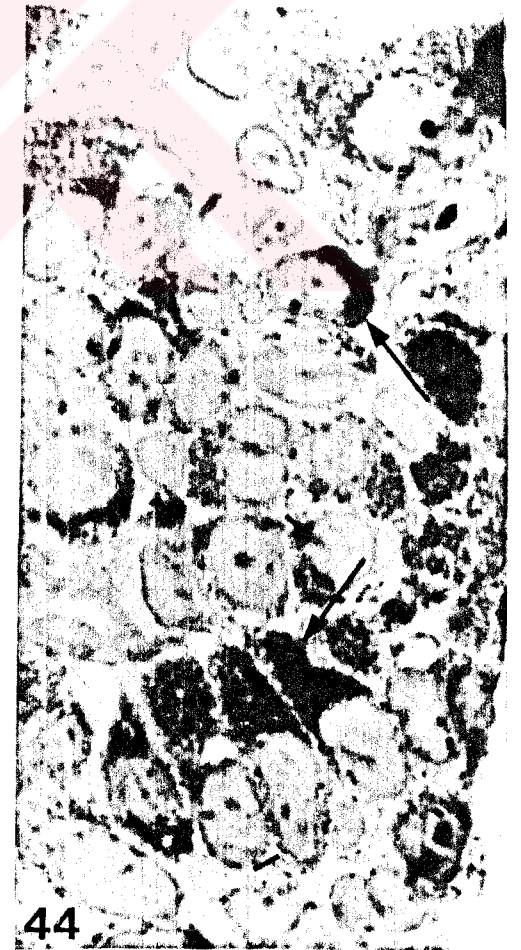
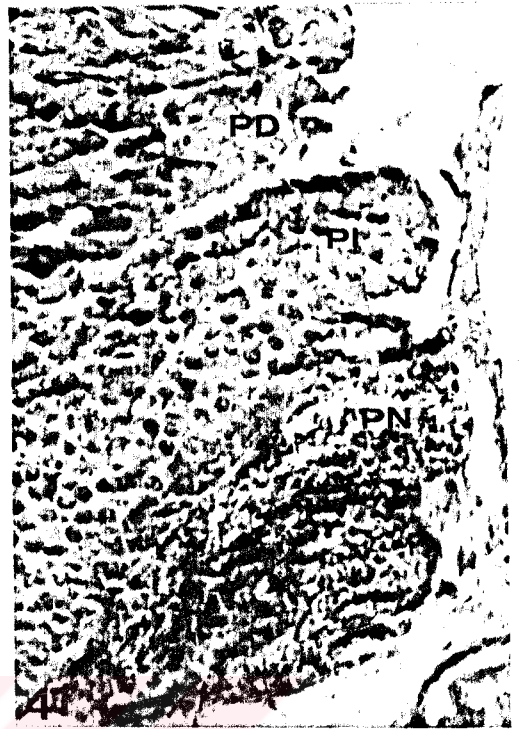
Şekil 42,43: Kontrol *Rana ridibunda*'da hipofiz bezi distal lobundaki TSH hücreleri (oklarla gösterilen).

Şekil 42: Hipofiz bezinin parafin kesitinde sinuzoidler (S), oval nukleus (→), küresel nukleus (→) ve nukleoluslar (>) görülmektedir.LFB-PAS-OG,1444X.

Şekil 43: Distal lobun plastik kesiti. S:Sinuzoid, → :oval nukleus, → :küresel nukleus, > :nukleolus. Hipofiz bezi distal lobundaki iki hücre adacığı arasındaki sınır, noktalanmış olarak gösterilmiştir PAS-Toluidin mavisi, 1444X.

Şekil 44,45,46: Kontrol grubundaki *Bufo viridis*'lere ait hipofiz bezlerindeki TSH hücreleri büyük oklarla işaretlenmiştir.

Şekil 44: TSH hücrelerinin nukleuslarındaki girinti ve çıkıntılar (—) görülmektedir.PAS-Toluidin mavisi, 1444X.



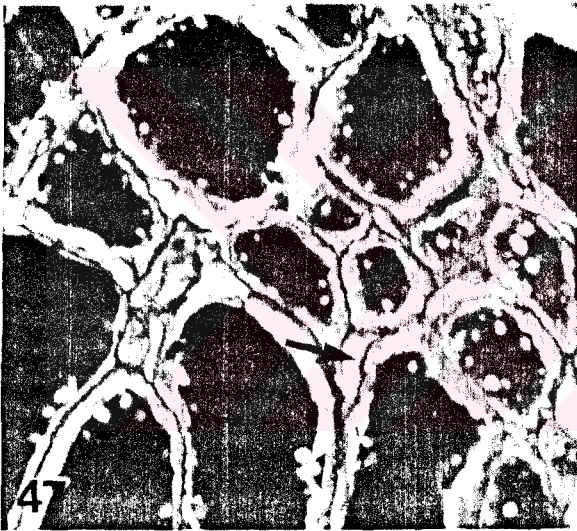
Şekil 45: Distal lobun parafin kesitinde TSH hücreleri (oklarla gösterilen) ve sinüzoid (S) görülmektedir.LFB-PAS-OG,1444X.

Şekil 46: *Bufo viridis*'in hipofiz bezine ait plastik kesitte, oval (→) ve küresel (→) nukleuslara sahip TSH hücreleri. ▶ : nukleolus, S:sinüzoid.PAS-Toluidin mavisi, 1444X.

Şekil 47-49: Kontrol *Rana ridibunda*'ların tiroid bezine ait resimler.

Şekil 47: Tiroid bezinin genel görünümü. ok, foliküller arasındaki kan damarlarını göstermektedir.PAS-LG, 364X.

Şekil 48,49: Birbirine komşu iki folikülün duvarındaki folikül hücrelerinde oval nukleus (→), küresel nukleus (→), bazal membran (→→), foliküller arası kan damarları (→→), kolloid (K) gösterilmiştir.PAS-LG, (1444X,1805X).



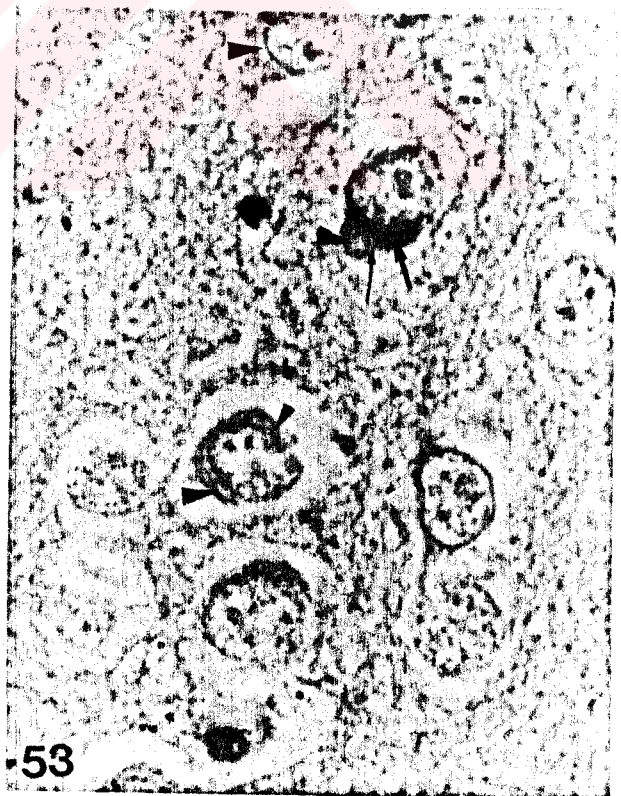
Şekil 50-52: Kontrol *Bufo viridis*'lerin tiroid bezlerine ilişkin resimler.

Şekil 50: Tiroid bezinin genel görünümü. →: kan damarı, —: çevresel kolloid vakuolleri, K: kolloid.HE, 910X.

Şekil 51,52. Folikülü oluşturan farklı şekillerdeki hücreler.Oval nukleus (→), küresel nukleus (→), silindirik nukleus (⇌), kan damarı (→), bazal membran (→) ve PAS + materyal (→) görülmektedir.HE,1805X; PAS-LG, 1444X.

Şekil 53-60: T₄ uygulanan *Rana ridibunda*'ların PON hücrelerine ilişkin resimler.

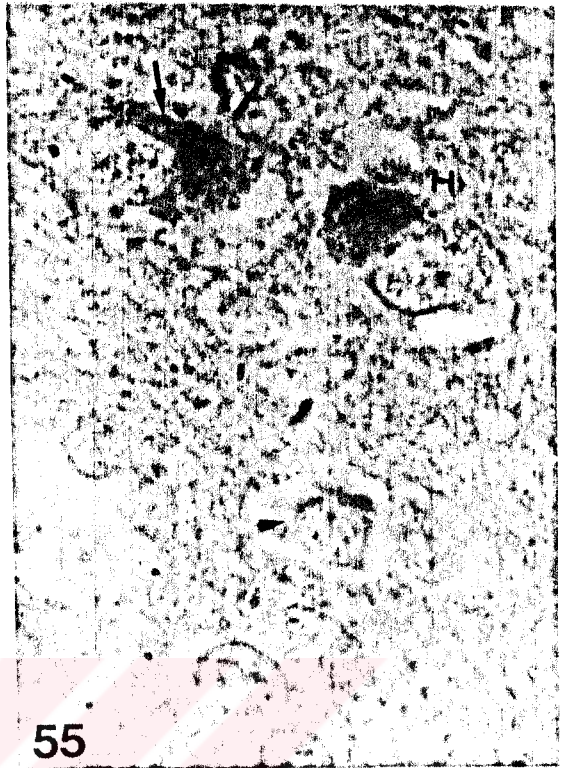
Şekil 53: PON hücrelerinde ince (→) ve yoğun (→) granüller, nukleolus (>) ve sitoplazmik vakuoller > belirtilmiştir. KrA,1444X.



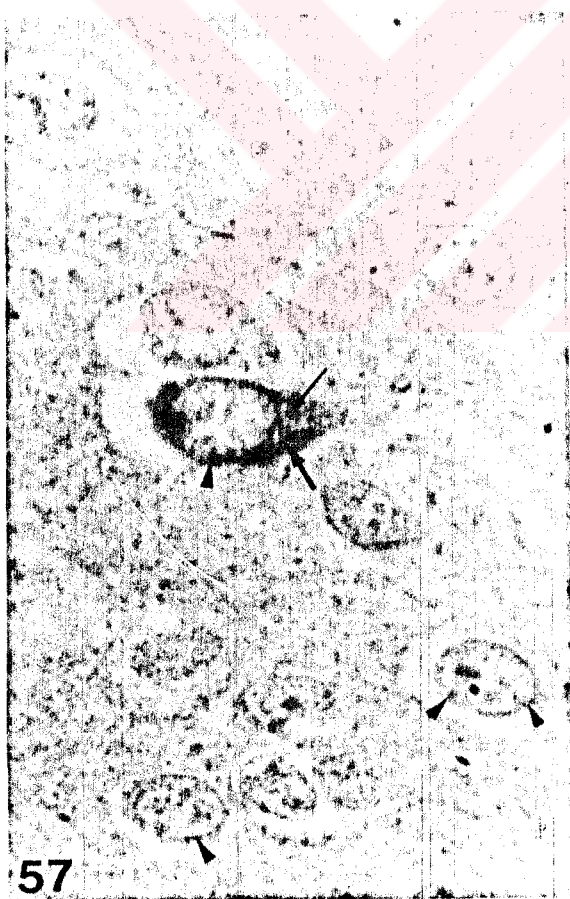
Şekil 54,55,56,57: T₄ uygulanan *Rana*'nın PON'daki nörosekresyon hücrelerinde ince granüller (→), yoğun granüller (→), sitoplazmik vakuoller (>), nukleoluslar (>), kan kapilleri (→) ile hücreler arasında nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar (→), kan damarı içindeki nörosekresyon materyali görülmektedir. KrA, 1444X.



54



55



57

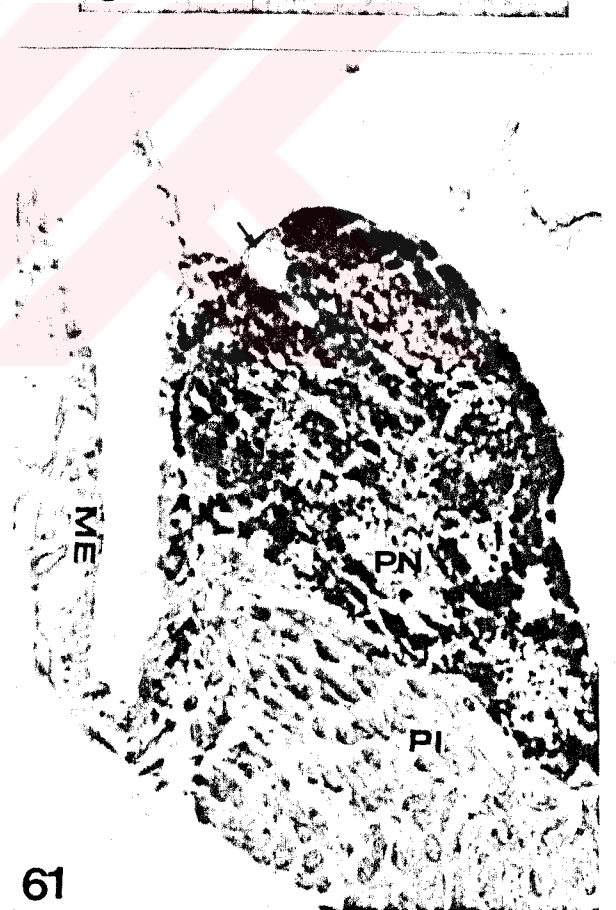
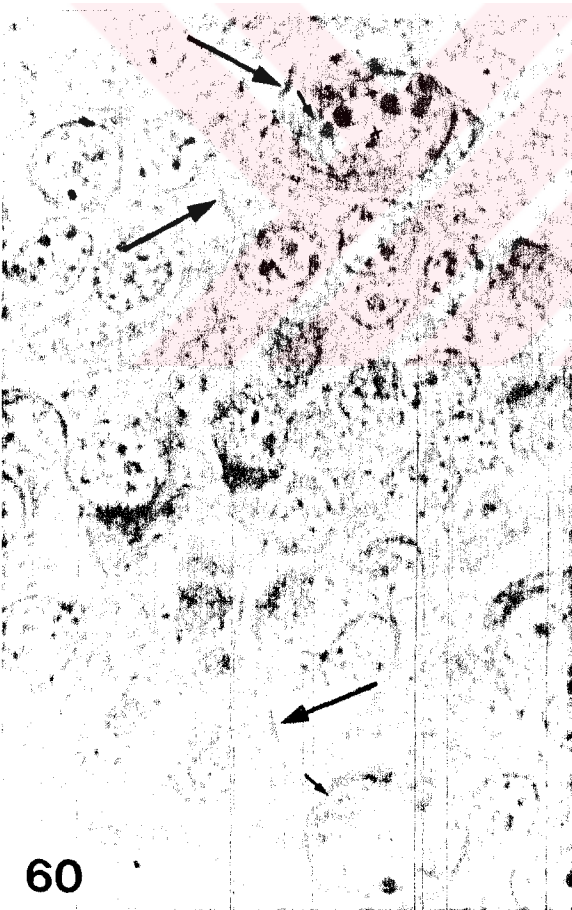
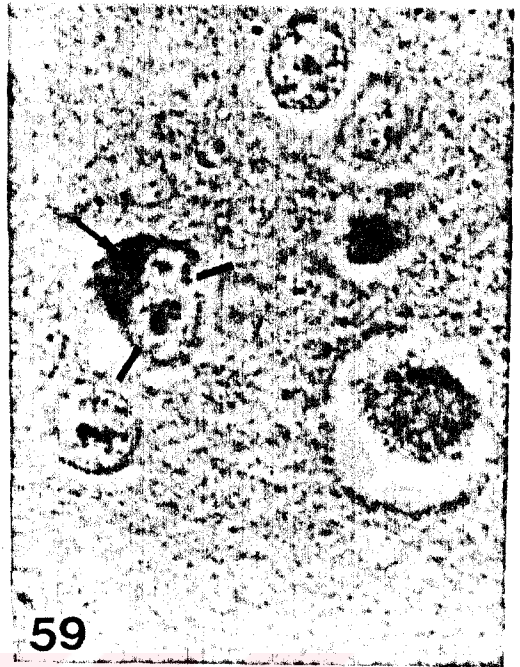
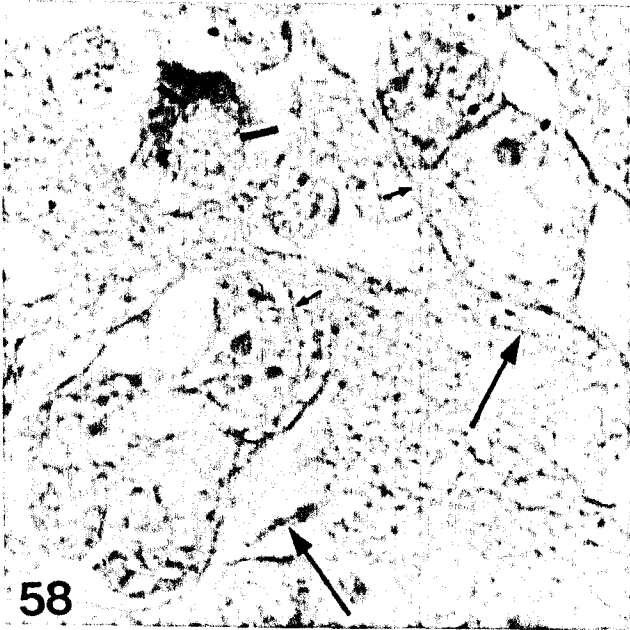


56

Şekil 58,60: PON hücreleri arasında nörosekresyon materyaline (+) sahip olan kan kapillerleri (→) ve bunların çok yakınında nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar (→) görülmektedir. Nörosekresyon hücrelerinin nukleusundaki girinti ve çıkıntılar düz çizgi ile gösterilmiştir. KrA, 1444X.

Şekil 59: Bir PON hücresinde yoğun granüller (→) ve nukleustaki girinti ve çıkıntılar (—) görülmektedir. KrA, 1444X.

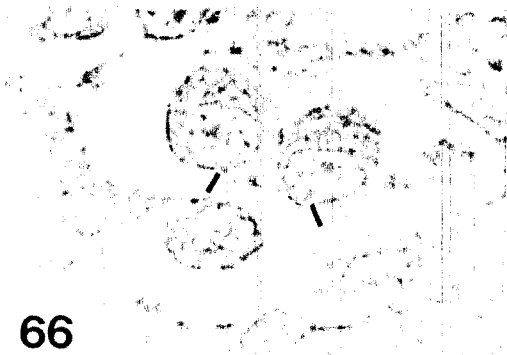
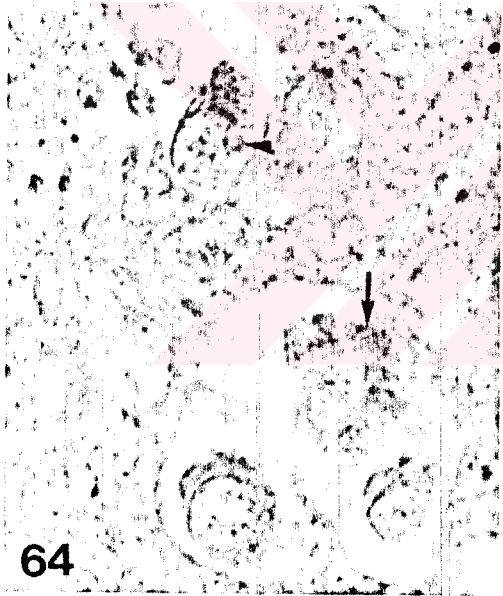
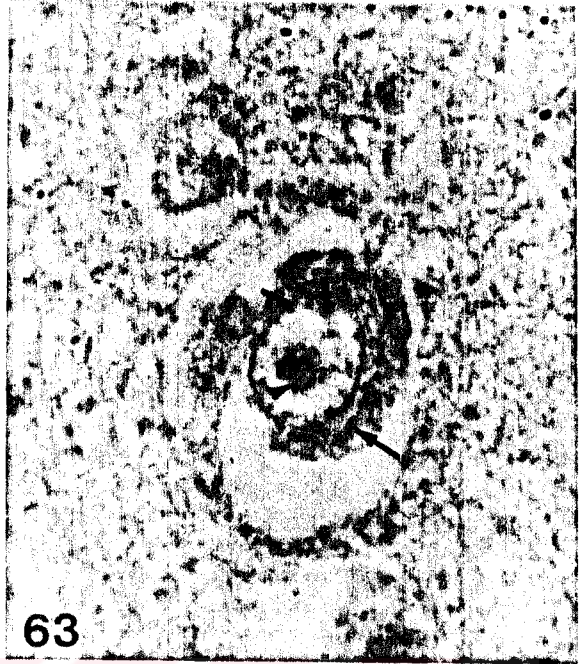
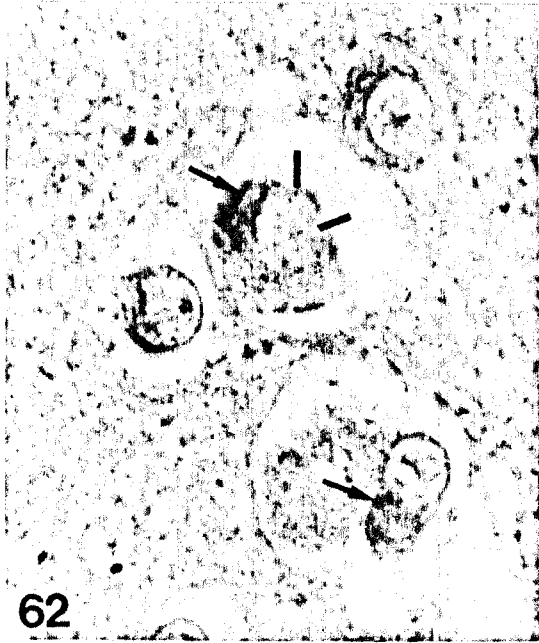
Şekil 61: T₄ uygulanan Rana ridibunda'da pars nervosa (PN) nın genel görünümü. PI: Pars intermedya, ME: Median eminens, (→) kan kapilleri. KHF, 364X.



Şekil 62-70: T₄ uygulanan gruptaki *Bufo viridis*'lere ait resimler.

Şekil 62-66: PON'taki nörosekresyon hücrelerinde konsantrik dizilmiş yoğun granüller (→), nukleoluslar (>), nukleus zarındaki girinti ve çıkıntılar (—), yer yer kesintili nukleus zarı (-) görülmektedir. KrA, 1444X.

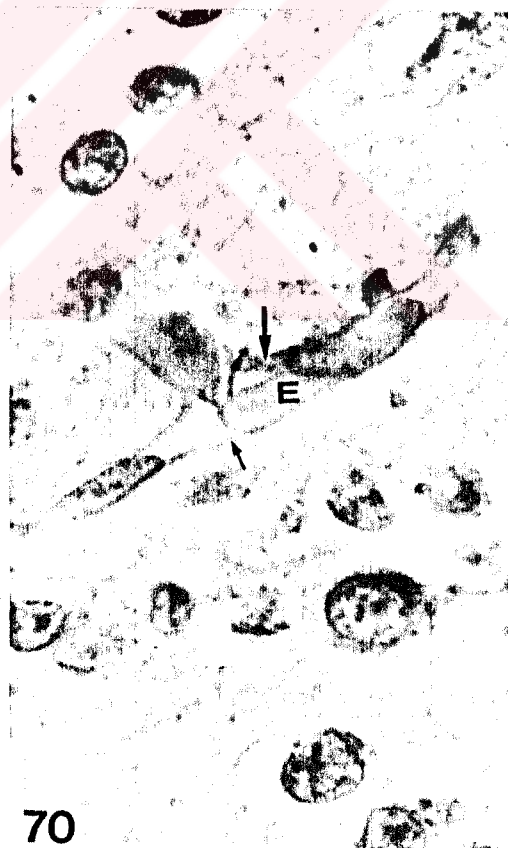
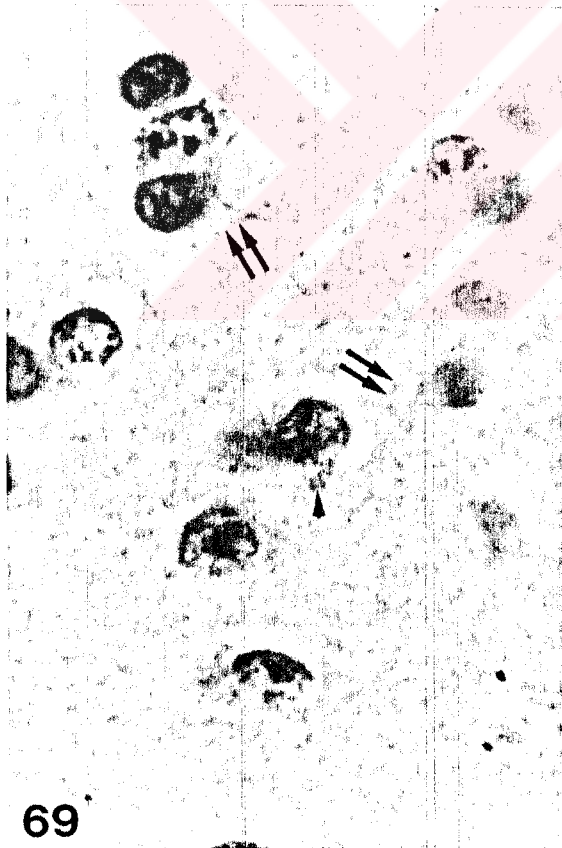




Şekil 67: Bir nörosekresyon hücresinde yoğun granüllerin konumu (→), nukleus zarındaki girinti ve çıkıntı (—) gösterilmiştir.
KrA,1444X.

Şekil 68,69: Nörosekresyon hücrelerinde nukleus dışındaki nukleoluslar (►), nukleus zarının girintili-çıkıntılı oluşu (—) ve PON hücreleri arasındaki aksonlar (⇒) görülmektedir.
KrA,KHF (1444X).

Şekil 70: PON hücreleri arasında nörosekresyon materyali (→) içeren kan kapilleri (→). E: Eritrosit. KHF, 1444X.



Şekil 71: T₄ uygulanan *Rana ridibunda*'da TSH hücrelerinin görünümleri. Uzun oklar adacık sınırını, okbaşı nukleolusu, * TS hücreleri arasındaki salgı materyalini, E: Eritrositi göstermektedir. LFB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 72: Plastik kesitte aynı gruba ait TSH hücreleri. ► : nukleolus, ► : sitoplazmik vakuoller. PAS-Toluidin mavisi, 1444X.

Şekil 73: *Bufo viridis*'e T₄ uygulanmasından sonra hacimce büyümüş T hücrelerinde sitoplazmik vakuoller (►) görülmektedir. S: Sinüzoid, E: Eritrosit. LFB-PAS-OG, 1444X.

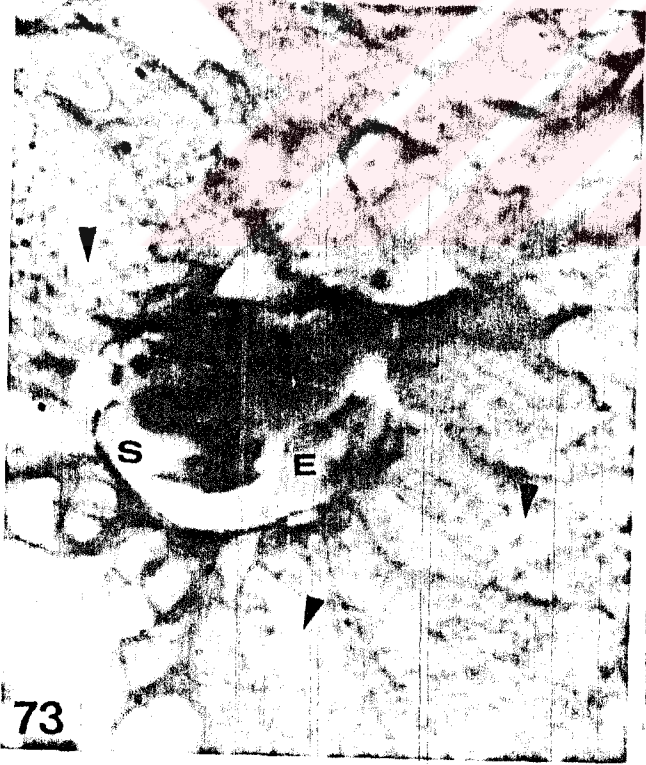
Şekil 74: Plastik kesitte T₄ uygulanan *Bufo viridis*'in TSH hücrelerinin görünümleri. — : Nukleus zarındaki girinti ve çıkıntılar, ► : Sitoplazmik vakuoller, E: Eritrosit, S: Sinüzoid. PAS-Toluidin mavisi, 1444X.



71



72



73



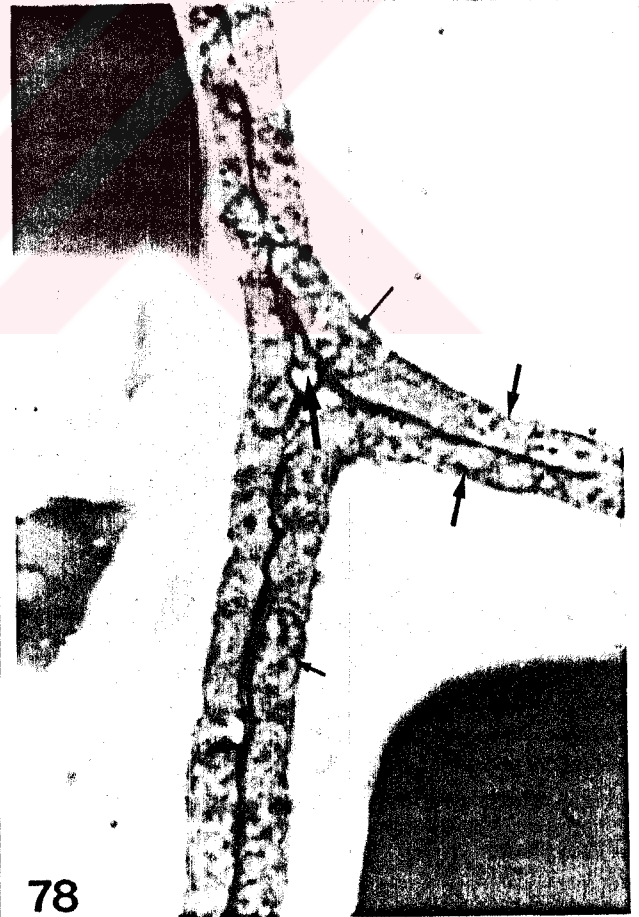
74

Şekil 75-78: T₄ uygulanan *Rana ridibunda*'ların tiroid bezine ilişli resimler.

Şekil 75,76: Tiroid bezinin genel görünümü. K: Kolloid, PF: Parçalanm folikül, — : folikül epiteli invaginasyonu, ==: Kolloidden yoksun folikül, → : Kan damarı .HE, PAS-LG, (364X).

Şekil 77: Birbirine komşu foliküllerin duvarlarını oluşturan hücrelerde yassı nukleuslar (→), küresel nukleuslar (→) görülmektedir.K:Kolloid, — :Çevresel kolloid vakuolleri. HE, 910X.

Şekil 78: Folikül hücrelerinde yassı (→) ve küresel (→) nukleuslar, PAS+materyal (→) görülmektedir. Kalın ok, foliküller arası kan damarlarını göstermektedir.PAS-LG,1444X.



Şekil 79-84: T₄ uygulanan gruptaki *Bufo viridis*'lerin tiroid bezlerine ait resimler.

Şekil 79: Bilinen düzeni bozulmuş olan tiroid bezinin genel görünümü. PF: Parçalanmış folikül, K: Kolloid, → :Foliküller arasındaki kan damarları, ≡ :Kolloiden tamamen yoksun olan folikül. PAS-LG, 143X.

Şekil 80: Büyük büyütme ile komşu foliküllerin birbirinden uzaklaştıkları, aralarındaki kan damarları (→), kolloiden kısmen (K) ve tamamen yoksun (≡) olan foliküller görülmektedir. HE, 910X.

Şekil 81: Folikül hücrelerinin apikal sitoplazmalarındaki PAS+materyal (→), çevresel kolloid vakuelleri (—), foliküller arası kan damarı (→) gösterilmiştir. PAS-LG, 910X.



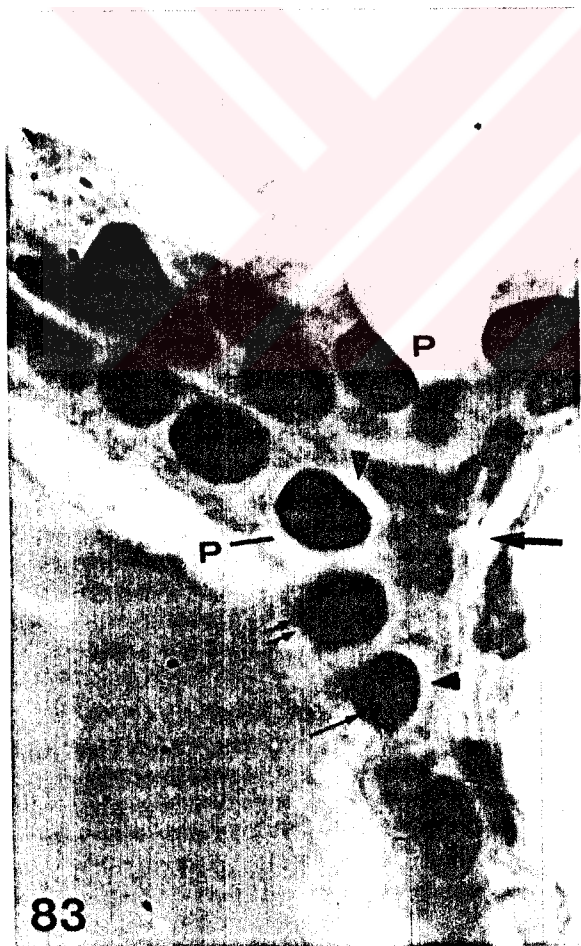
Şekil 82: Şekilleri ve bezdeki düzenleri bozulmuş foliküllerdeki invaginasyonlar (—), parçalanmalar (P),görülmektedir. K:Kolloid, == :Kolloidden tamamen yoksun folikül.HE,231X.

Şekil 83: Komşu foliküllerin duvarını oluşturan oval (→), silindirik (⇌), küresel (→) nukleusa sahip hücrelerde sitoplazmik vakuoller (>) ile birlikte apikal sitoplazmadaki parçalanmalar (P) gösterilmiştir. → : Kan damarı.HE,910X.

Şekil 84: Komşu iki folikülün duvarındaki hücrelerde yassı nukleus (→), küresel nukleus (→), hücrelerin apikal sitoplazmalarında birikmiş PAS + materyal(→) ve foliküller arasındaki kan damarları (→) belirtilmiştir. PAS-LG, 1444X.



82



83



84

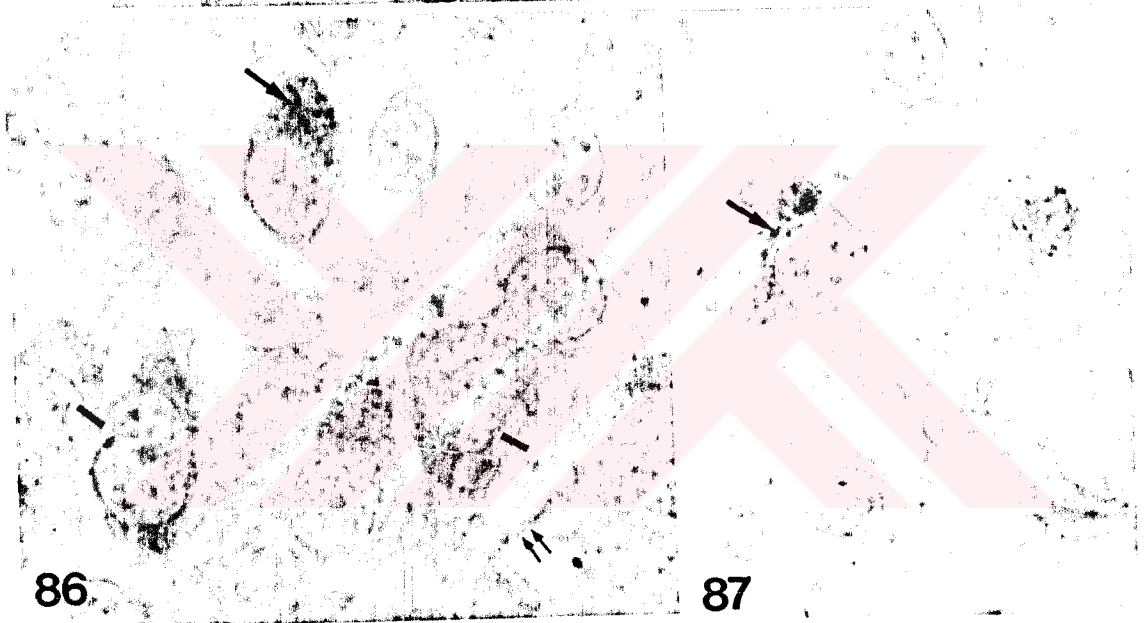
Şekil 85-91: TRH uygulanan Rana ridibunda'da PON'a ait resimler.

Şekil 85: Nörosekresyon hücrelerindeki ince (→) ve yoğun (→) granüllerin dağılımı görülmektedir. >, nukleus sınırında ve nukleus dışında bulunan nukleolusları göstermektedir. KrA, 1444X.

Şekil 86,87,88: PON'taki nörosekresyon hücreleri. → : Yoğun granüller,
: Nukleus zarındaki invaginasyonlar ve kesintiler (—,-),
>:Nukleoluslar, →:Nörosekresyon hücreleri arasındaki aksonlar
KrA, 1444X.



85



86

87



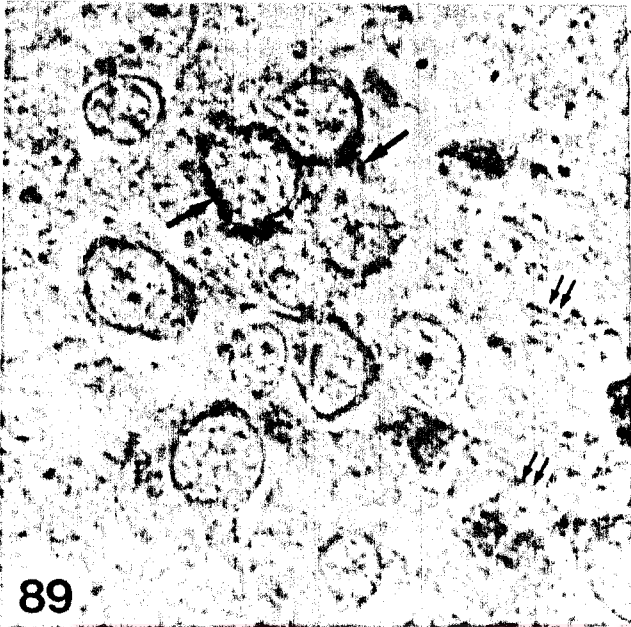
88

Şekil 89: Nörosekresyon hücrelerinde nukleus çevresinde dizilmiş olan yoğun granüller (→) ve PON hücreleri arasındaki aksonlar (⇔) belirtilmiştir. KrA, 1444X.

Şekil 90: Ventral beyin bölgesindeki bir aksonda nörosekresyon materyalinin, boncuk şeklinde (→) ve kitle halinde (→) taşındığı görülmektedir. KHF, 578X.

Şekil 91: PON hücreleri arasındaki kan kapillerleri (→) ve bunların yakınında nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar (⇔). KrA, 1444X.

Şekil 92: TRH uygulanan Rana'da pars nervosa (PN) nın genel görünümü. PI: Pars intermedya. Oklar, kan damarlarını göstermektedir. KHF,364X.



89



90



91



92

Şekil 93-97: TRH uygulanan Bufo viridis'lerin PON hücrelerine ait resimler.

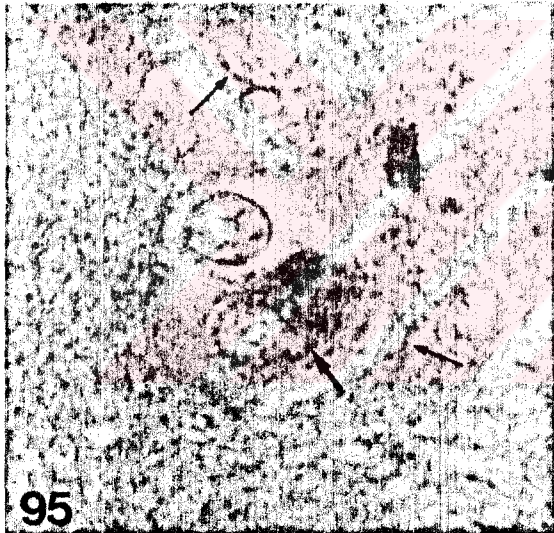
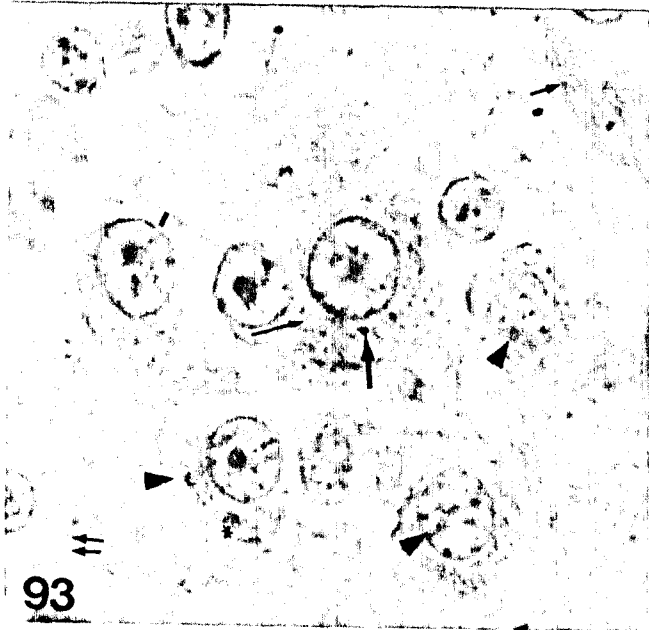
Şekil 93: Nörosekresyon hücrelerindeki ince (→) ve yoğun (→) granüllerin dağılımı, nukleolus (>), nukleus zarındaki kesinti (- ve PON hücreleri arasındaki kan kapilleri (→), iri granüller (*) PON hücreleri arasındaki aksonlar (⇔) görülmektedir. KrA, 1444X.

Şekil 94: Bozulmuş nukleusa sahip (B) bir nörosekresyon hücresinde, nukleus dışındaki nukleolus (>) belirtilmiştir. Hücrelerdeki yoğun granüller (→), nukleus zarındaki kesintiler (-), nukleus içinde ve nukleustan atılmakta olan nukleoluslar (>) gösterilmektedir. KrA, 1444X.

Şekil 95: Bir nörosekresyon hücresindeki yoğun granüller (→) ve hücreler arasındaki aksonlar (→). KrA, 1444X.

Şekil 96: Ventral beyin bölgesinde kitle halinde nörosekresyon materyali taşıyan akson. KrA, 1444X.

Şekil 97: TRH uygulanan Bufo'da hipofiz bezinin genel görünümü. PN: Pars nervosa, PI: Pars intermedya, PD: Pars Distalis, (→): Kan damarı. KHF, 364X.



Şekil 98-100: TRH uygulanan Rana'larda hipofiz bezi distal lobundaki TSH hücrelerine ait resimler.

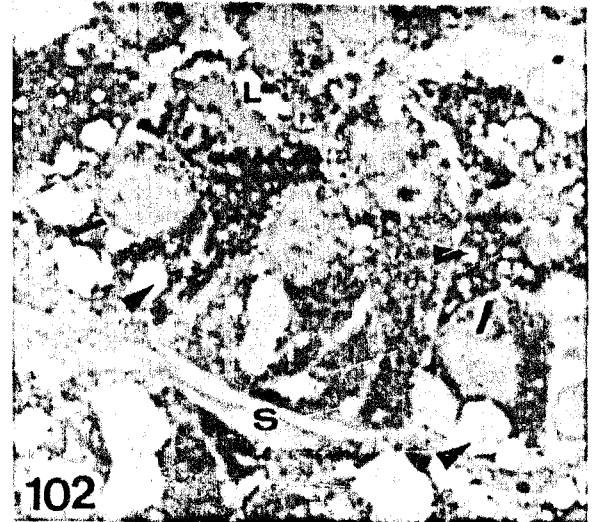
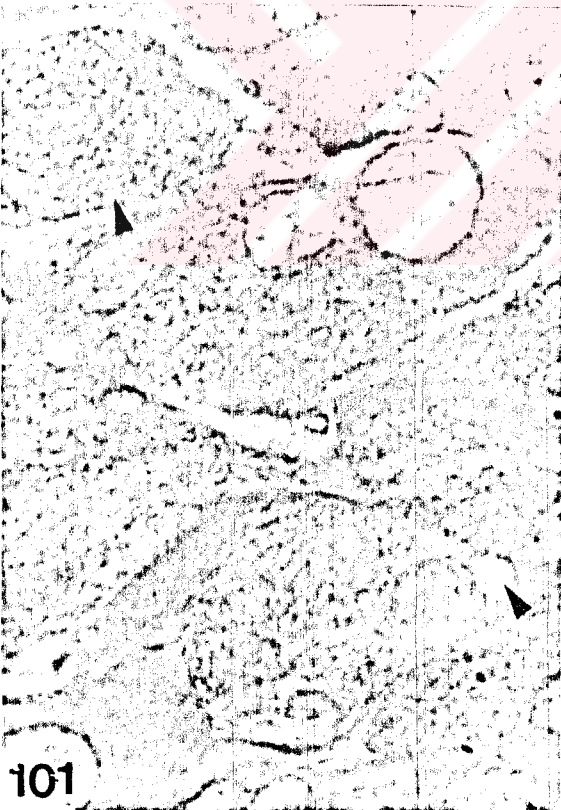
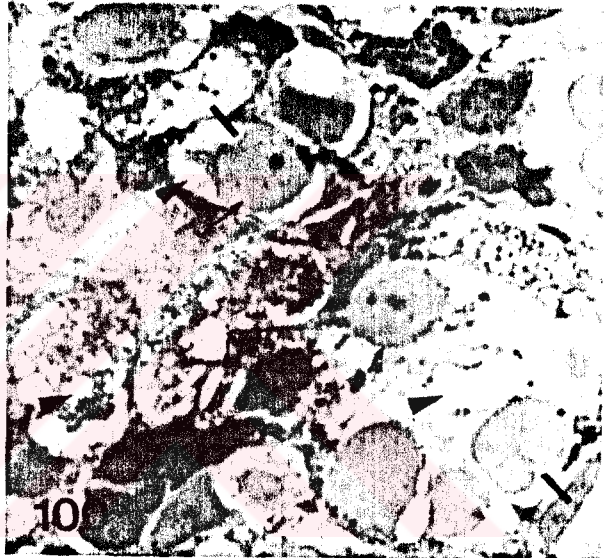
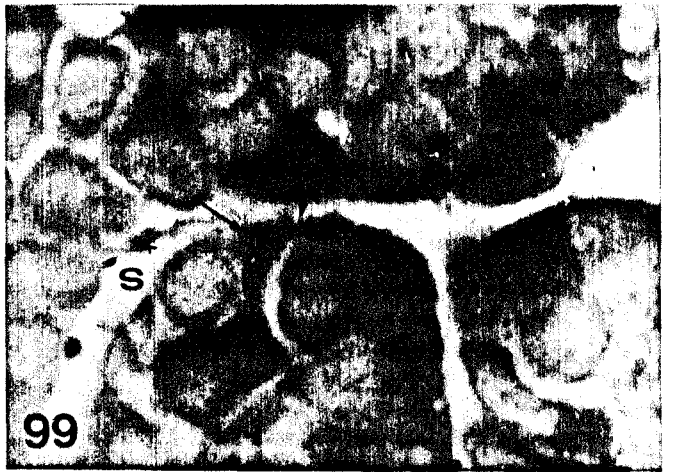
Şekil 98,99: Distal lobda genişlemiş sinüzoidler (S), TSH hücrelerindeki sitoplazmik vakuoller (>) ile bu hücrelerde görülen ikinci tip salgı granülleri (→) ve sinüzoid içindeki salgı materyali (+). LFB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 100: Aynı grubun TSH hücrelerindeki değişiklikler (plastik kesit).
→ :Oval nukleus, → :Küresel nukleus, — :Nukleuslardaki girinti ve çıkıntılar, >:Sitoplazmik vakuoller.
PAS-Toluidin mavisi,1444X.

Şekil 101-102: Aynı gruptaki Bufo'larda TSH hücrelerine ilişkin resimler.

Şekil 101: TRH uygulanmasından sonra distal lobda hacimce oldukça fazla büyüyen TSH hücreleri içinde çok sayıdaki sitoplazmik vakuoller (>) görülmektedir. LFB-PAS-OG,1444X.

Şekil 102: Hipofiz bezinin plastik kesitinde TSH hücrelerinin görünüşleri.
—:Nukleuslardaki girinti ve çıkıntılar, >: Farklı büyüklüklerde olan sitoplazmik vakuoller, S: Sinüzoid, loblu nukleus (L).PAS-Toluidin mavisi, 1444X.



Şekil 103-105: TRH uygulanan Rana'lardaki tiroid bezlerine ait resimler.

Şekil 103: TRH uygulanan bir bireyde tiroid bezinin genel görünümü. K: Kolloid, PF: Parçalanmış folikül, = : Kolloid içermeyen ve +: Lümenin ortasında az miktarda kolloid içeren foliküller, → : Foliküller arasındaki kan damarları, — : Çevresel vakuoller, invaginasyonlar (—). HE, 577X.

Şekil 104: Komşu iki folikül duvarındaki farklı şekillerde olan folikül hücreleri görülmektedir. → : Yassı nukleus, → : Küresel nukleus, ⇒ : Silindirik nukleus, > : Sitoplazmik vakuoller, → : PAS + materyal, Bazal membran (BM). PAS-LG, 2274X.

Şekil 105: Folikül hücrelerinin apikal sitoplazmalarındaki PAS + materyal (→) ve lümeni dolduran kolloid (K) görülmektedir. PAS- LG,1444X.

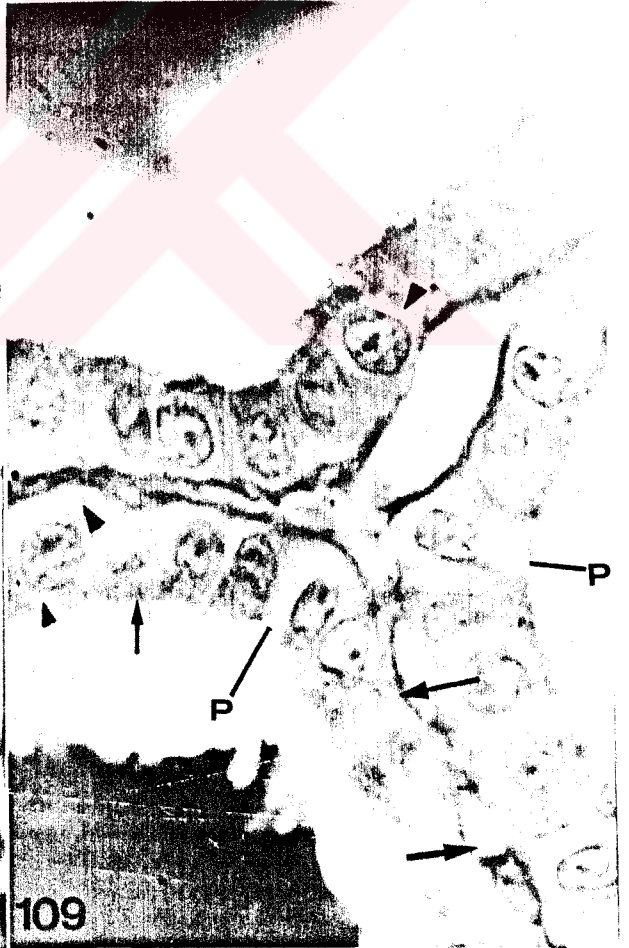
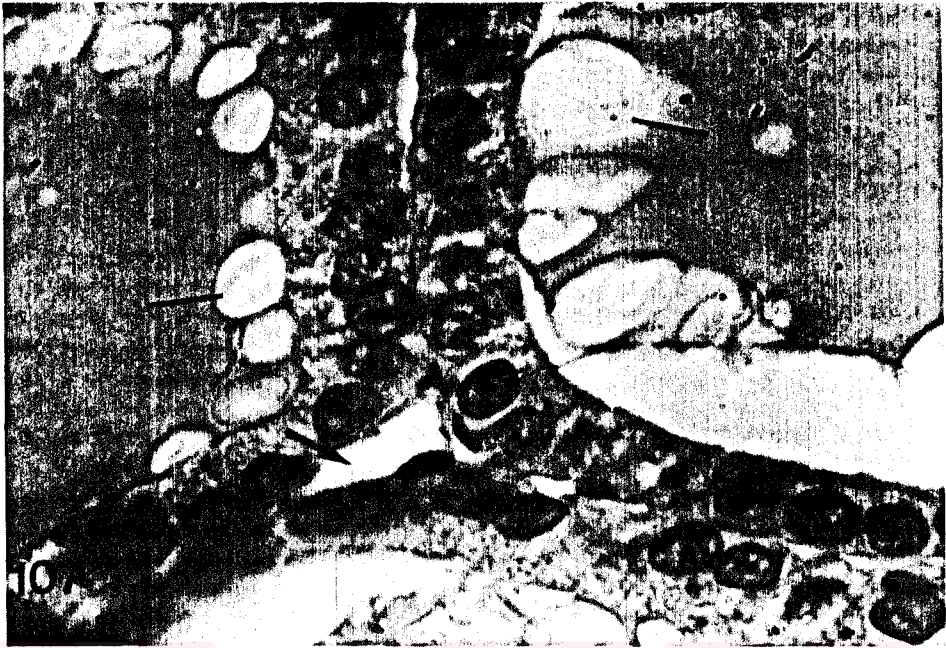
Şekil 106-109: TRH uygulanan grubun diğer örneği olan Bufo'ların tiroid bezlerindeki değişikliklere ilişkin resimler.

Şekil 106: Epitelin lümenine doğru yaptığı invaginasyonlar (—), çok sayıdaki çevresel kolloid vakuolleri (—), foliküller arasındaki kan damarları (→) görülmektedir. HE,289X.



Şekil 107: Komşu iki folikül duvarını oluşturan hücreler, çevresel kolloid vakuolleri (—) ile foliküller arasındaki kan damarları (→) görülmektedir. HE, 1444X.

Şekil 108-109: TRH uygulanan Bufo viridis'in folikül epitel hücrelerinde parçalanmalar (P), çeşitli büyüklüklerde olan sitoplazmik vakuoller (>), apikal sitoplazmadaki PAS + materyal, (→), bazal membranın invaginasyonları (→) ve foliküller arasındaki kan damarları (→) gösterilmiştir. PAS-LG, (2274X,1444X)

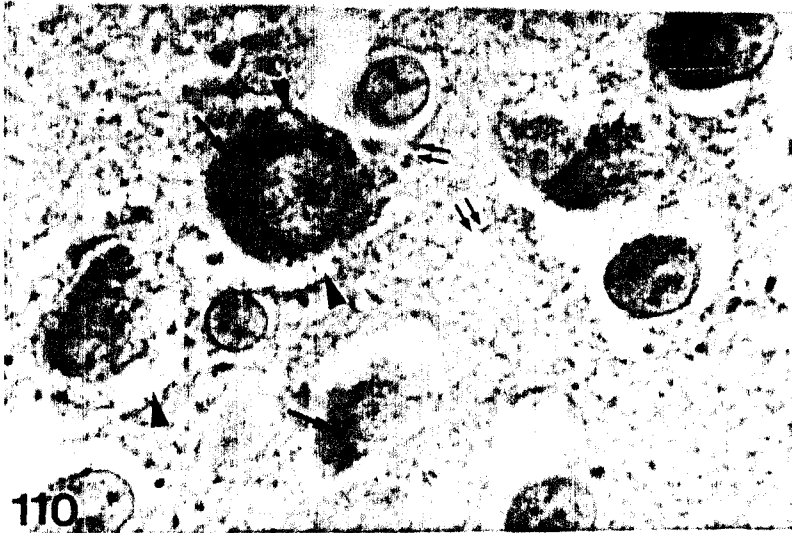


Şekil 110-117: PTU uygulanan Rana ridibunda'ların PON hücrelerine ait resimler.

Şekil 110,111,112: Nörosekresyon hücrelerindeki yoğun granüllerin (→) dağılımı, sitoplazmik vakuoller (►), PON hücreleri arasında nörosekresyon materyali taşıyan aksonlar (⇔), oval (→) ve küresel (—→) nukleuslar görülmektedir. Nukleuslardaki girinti ve çıkıntılar — , nukleus içinde ve nukleustan atılmakta olan nukleoluslar küçük ok başları ile belirtilmiştir. AB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 113: Ventral beyin dokusunda nörosekresyon materyali taşıyan akson demetleri.KHF,364X.

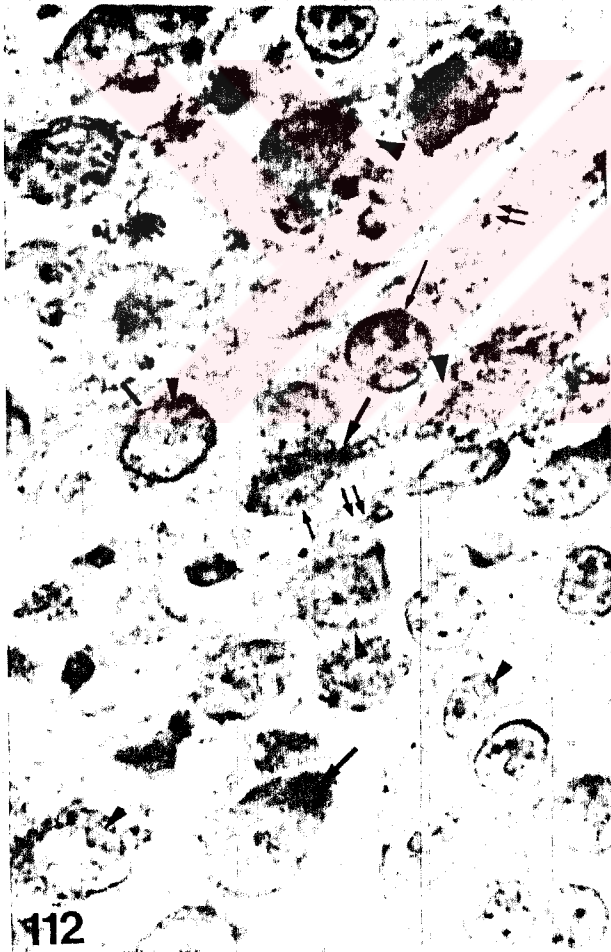
Şekil 114: PTU uygulanan bir Rana'da median eminesteki akson demetleri görülmektedir. KHF,364X.



110



111



112



113



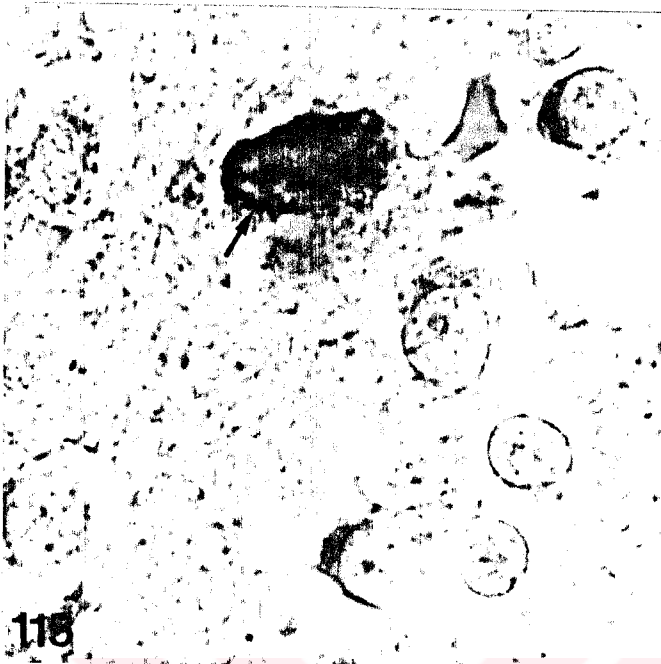
114

Şekil 115,116,117: PON'ta piknotik nukleusa sahip nörosekresyon hücrelerindeki yoğun granüller (→) ve aksonlar (→) gösterilmiştir.KrA, 1444X.

Şekil 117:Düz çizgiler, hücrelerin nukleuslarını göstermektedir.
KrA, 1805X.

Şekil 118-121: PTU uygulanan Bufo'larda PON hücrelerindeki değişiklikler.

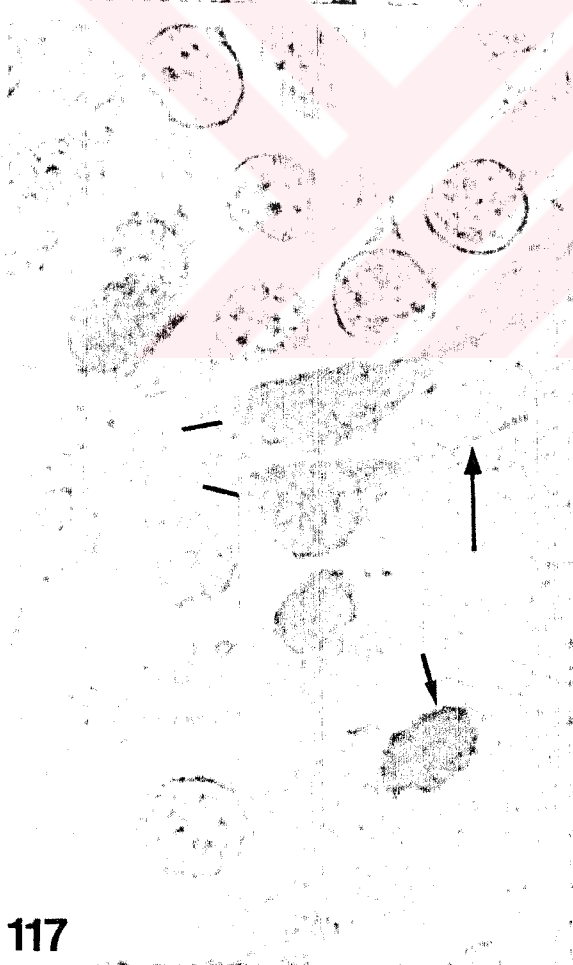
Şekil 118: Nörosekresyon hücrelerinde girinti ve çıkıntılara sahip olan (—) nukleuslar, nukleoluslar (>), sitoplazmik vakuoller (>), yoğun granüllerin (→) hücrelerdeki dağılımları görülmektedir.
KHF, 1444X.



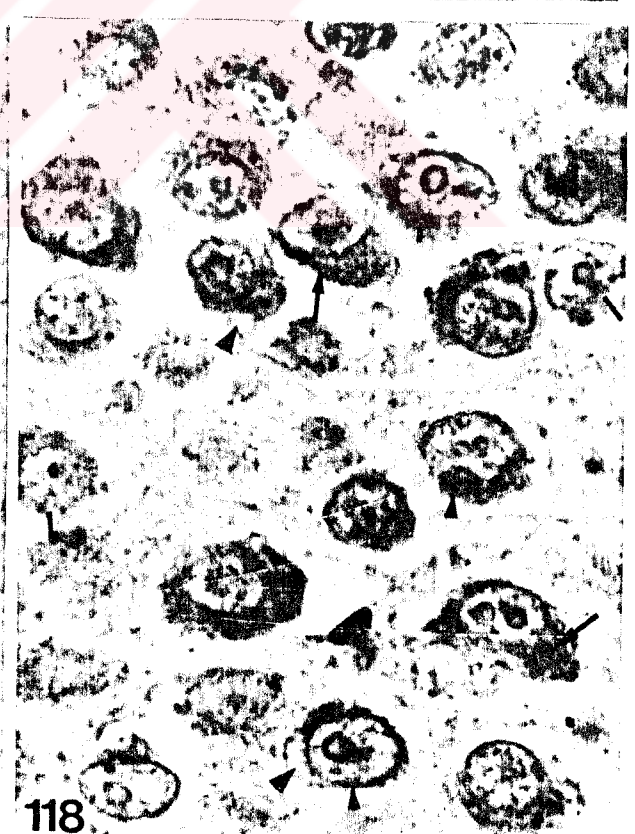
115



116



117



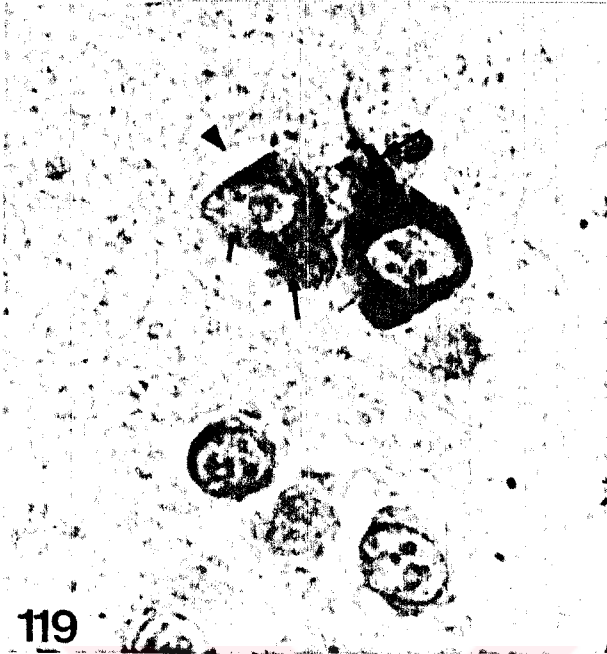
118

Şekil 119: Yanyana duran nörosekresyon hücrelerinde yoğun granüller (→), sitoplazmik vakuoller (>) belirtilmiştir. KHF, 1444X.
—; girinti ve çıkıntılı nukleus.

Şekil 120: PON hücreleri arasındaki aksonlar (→).KHF, 1444X.

Şekil 121: Ependim hücreleri arasında bulunan nörosekresyon hücreleri (→).KHF, 1444X.

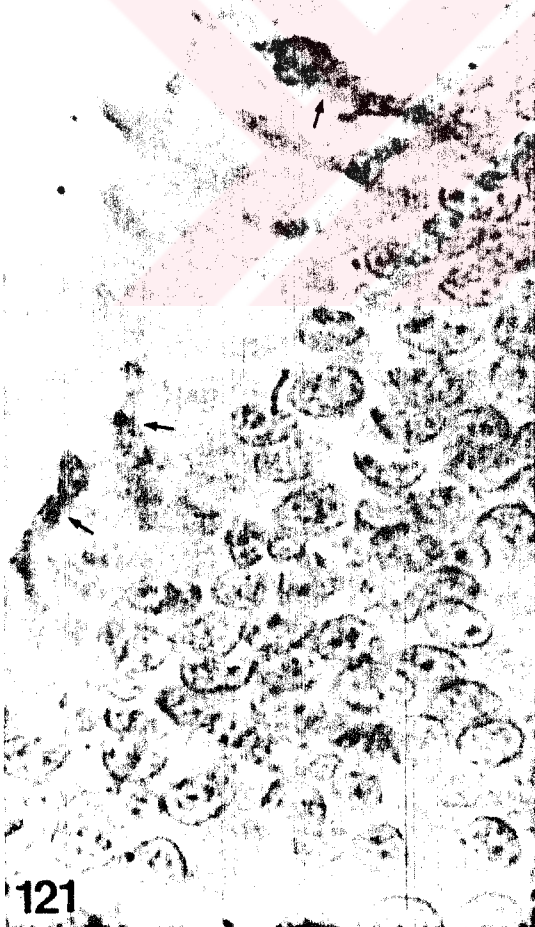
Şekil 122: PTU uygulanan Bufo'ya ait median eminens (ME), pars nervosa (PN), pars intermedya (PI), kan damarı (→) görülmektedir. KHF, 364X.



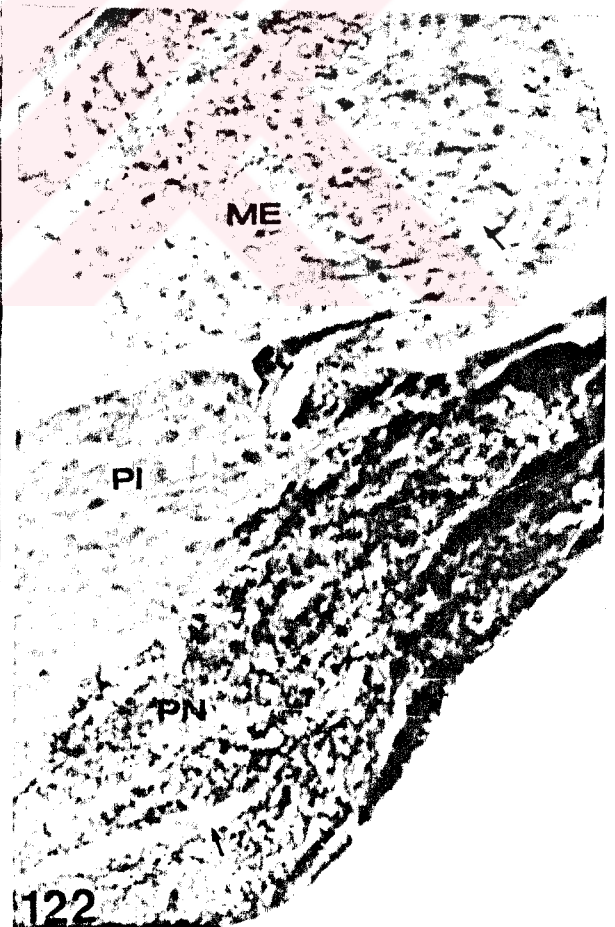
119



120



121



122

Şekil 123-124: PTU uygulanan Rana'ların hipofiz bezi TSH hücrelerinin görünüşleri.

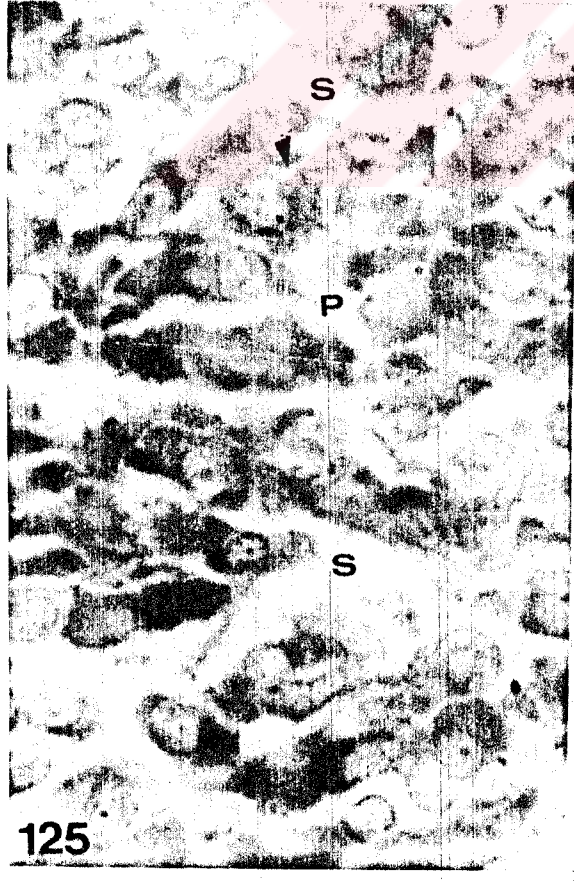
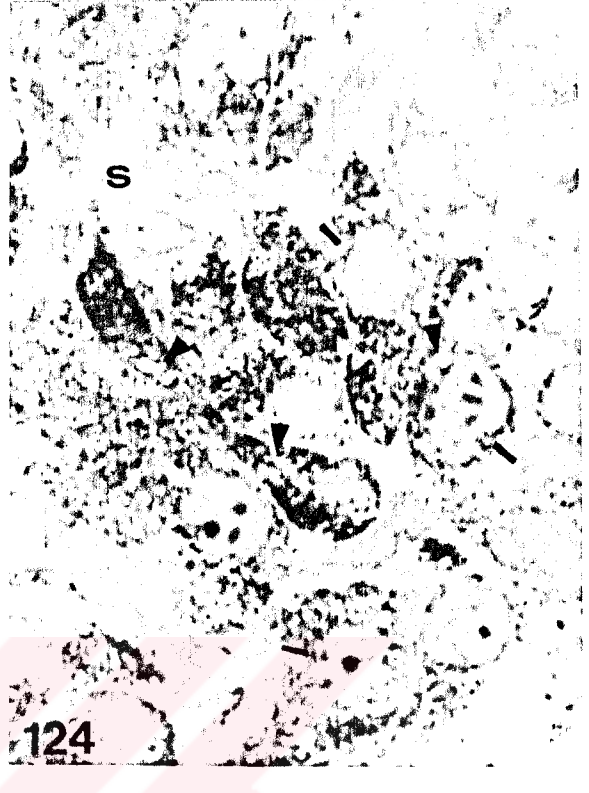
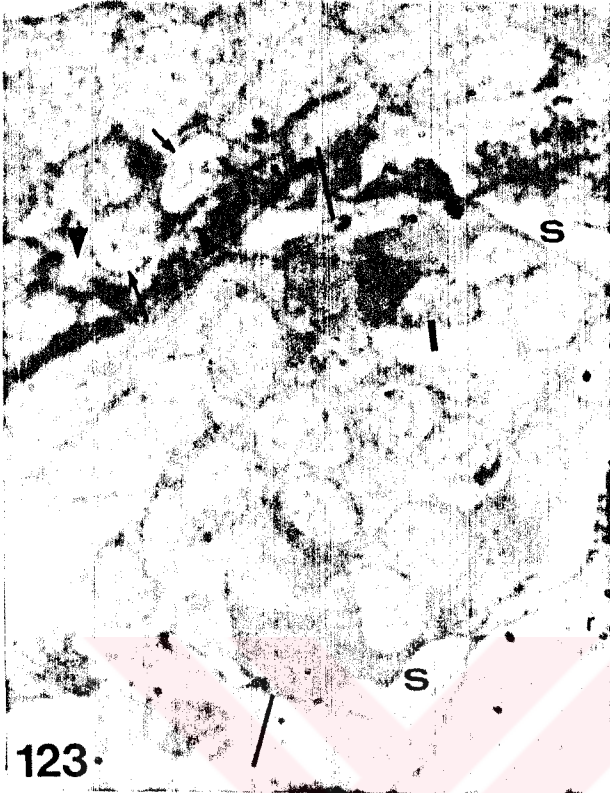
Şekil 123: Daha çok hücre adacığının periferinde bulunan TSH hücrelerinde girintili çıkıntılı nukleus (—), oval nukleus (→), küresel nukleus (→), farklı büyüklüklerde olan sitoplazmik vakuoller (►), sinüzoidler (S) içindeki salgı materyali (—) görülmektedir. LFB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 124: Aynı bireylere ait plastik bir kesitte, TSH hücrelerindeki değişiklikler. S: sinüzoid, ►: çeşitli büyüklüklerdeki sitoplazmik vakuoller, — : Nukleuslardaki girinti ve çıkıntılar. PAS-Toluidin mavisi, 1444X.

Şekil 125-126: PTU uygulanan Bufo'lardaki TSH hücrelerinin görünüşleri.

Şekil 125: Hipofiz bezi distal lobundaki parçalanmalar (P), sinüzoidler (S), TSH hücrelerindeki sitoplazmik vakuoller gösterilmiştir. LFB-PAS-OG, 1444X.

Şekil 126: PTU verilen Bufo'ya ait bir plastik kesitte, TSH hücrelerinin içerdiği farklı büyüklüklerdeki vakuoller (►), nukleus zarındaki girinti ve çıkıntılar (—), birbirlerinden uzaklaşmış hücre adacıkları arasındaki genişlemiş sinüzoidler (S). PAS-Toluidin mavisi, 1444X.



Şekil 127-130: PTU uygulanan gruptaki Rana'ların tiroid bezlerindeki değişiklikler.

Şekil 127: Tiroid bezinin genel görünümü. K: Kolloid, PF: Parçalanmış folikül, = : Kolloidden tamamen yoksun olan foliküller, foliküller arasındaki kan damarları (→). HE, 289X.

Şekil 128: Birbirlerine komşu foliküllerin duvarlarındaki parçalanmalar (P) kolloid (K) görülmektedir. HE, 910X.

Şekil 129: Aynı grubun bir başka bireyinde az sayıda invaginasyonlar (—) içeren tiroid bezi folikülleri. HE, 578X.

Şekil 130: Folikül hücrelerinin apikal sitoplazmalarında bulunan(→) PAS + materyal. PAS-LG, 1444X.



Şekil 131-134: Bufo viridis'lere PTU uygulandıktan sonra, tiroid bezlerinde meydana gelen değişiklikler.

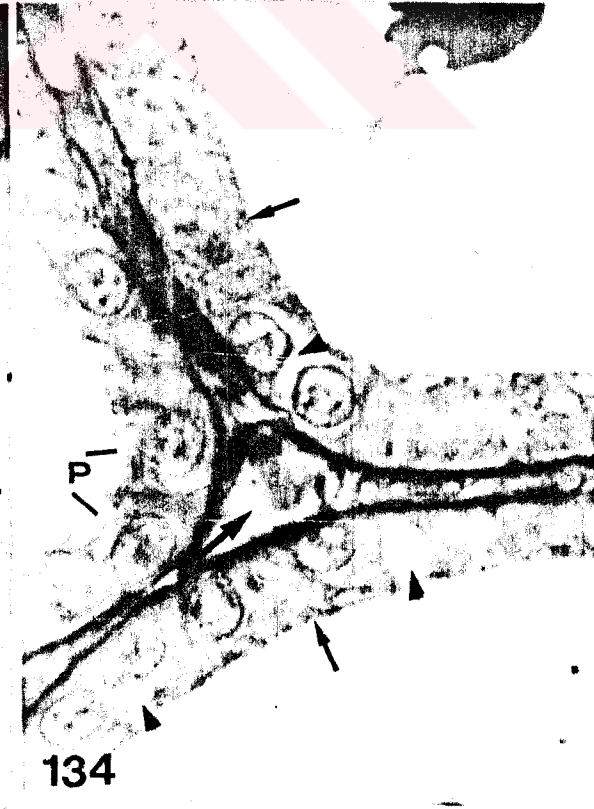
Şekil 131: Tiroid bezinin genel görünümü. K:Kolloid, P: Folikül hücrelerindeki parçalanmalar, (—) epitelin lümene doğru yaptığı invaginasyonlar, (=) kolloid içermeyen foliküller, (→) foliküller arasındaki kan damarları gösterilmektedir.HE,231X.

Şekil 132,133,134: Birbirlerine komşu foliküllerde farklı şekillerdeki hücreler, parçalanmalar (P), sitoplazmik vakuoller (►), apikal sitoplazmada biriken salgı ürünü (→), foliküller arasındaki kan damarları(→).

132-HE,1444X

133-PAS-LG,1444X

134-PAS-LG,1444X



Şekil 135-136: Kontrol *Rana ridibunda*'nın hipofiz bezi TSH hücrelerine ait resimler.

Şekil 135: Bir TSH hücrenin bir tarafında konumlanan nukleus (N), farklı büyüklüklerdeki GER keseleri (GER), salgı granülleri (SG), Mitokondri (M), serbest ribozomlar (R), lizozom (L) ve oklarla belirtilen perinuklear alanlar görülmektedir. 28500X.

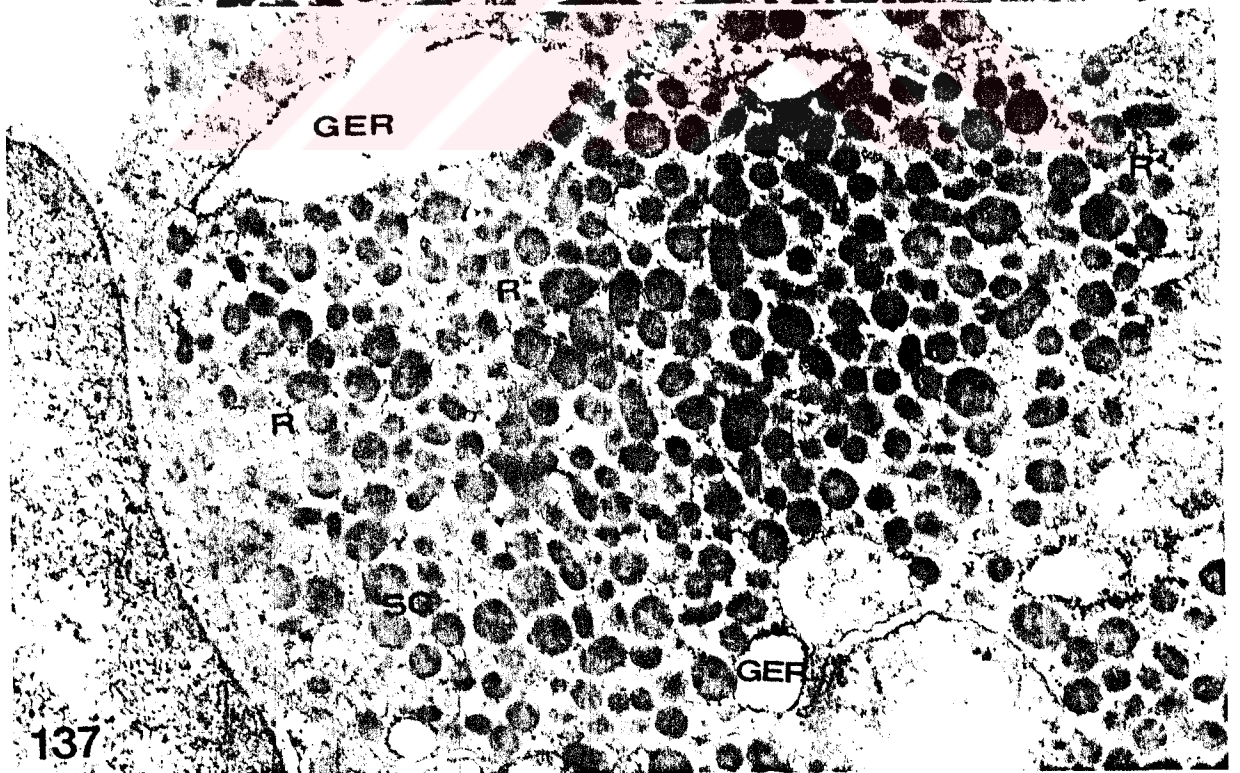
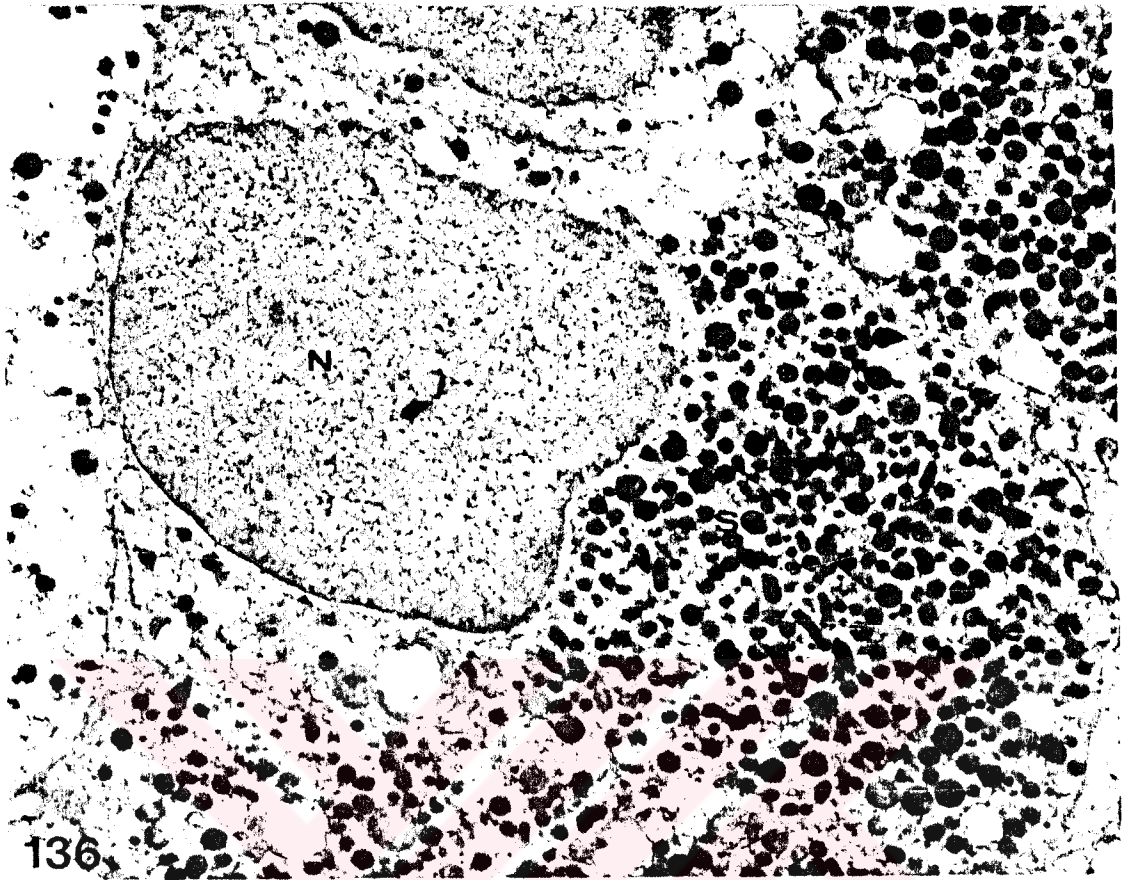


135

Şekil 136: Salgı granülleri (SG) hücrenin bir tarafında toplanan TSH hücresi.N: Nukleus, 7312X.

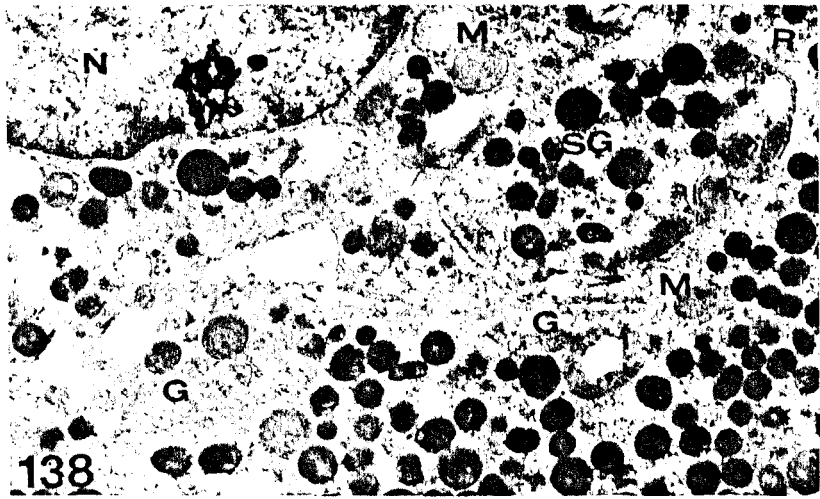
Şekil 137-138: Kontrol *Bufo viridis*'in TSH hücrelerine ilişkin resimler.

Şekil 137: Bir TSH hücresi, farklı büyüklüklerdeki granüllü endoplazmik retikulum (GER) keseleri, serbest ribozomlar (R), farklı büyüklük ve şekillerde olan salgı granülleri (SG) içermektedir.28500X.



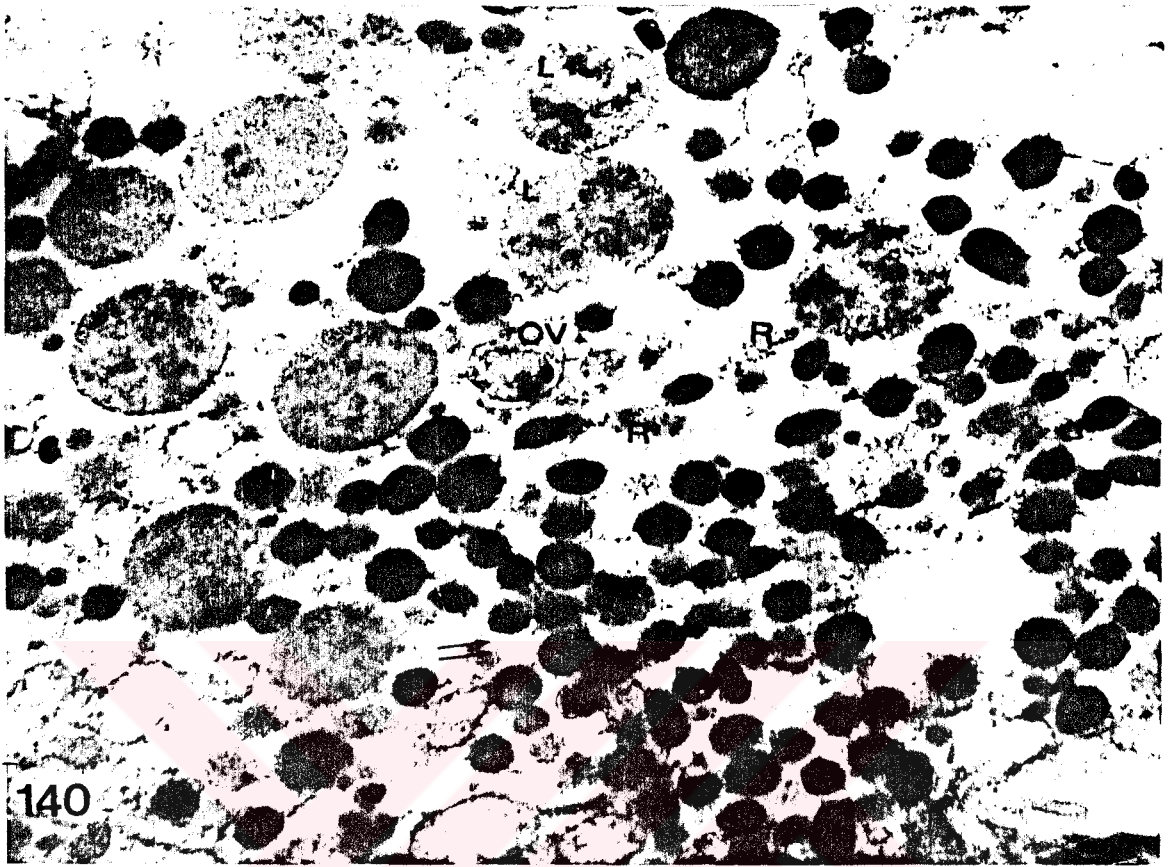
Şekil 139: Tiroksin uygulanan *Rana ridibunda*'da küçük nukleusu (N), dar sitoplazmalı üç TSH hücrelerinde, L: Lizozomu, M: Mitokondriyi, GER:Granülü endoplazmik retikulumu,G: Golgi aygıtını, oklar perinuklear alanları göstermektedir.14700X. ⇒ SG kümelmesi.

Şekil 138: Kontrol bir bireyde TSH hücrelerinin nukleusu (N), geçitli büyüklüklerdeki Golgi keseleri (G) , Ribozomlar (R), ve salgı granülleri (SG). 14700X.



Şekil 140: *Rana ridibunda*'da T4 uygulamasından sonra sayıları artan lizozomlar (L), 28.500X.
Sg kümelmesi, R: Ribozom

Şekil 141: Aynı bireylere ait bir TSH hücreesinde nukleus (N), farklı büyüklüklerdeki salgı granülleri(SG), mitokondriler (M), geçitli boyutlarda olan granüllü endoplazmik retikulum (GER) keseleri, perinuklear alanlar (oklarla işaretli) görülmektedir. 14700X.



140



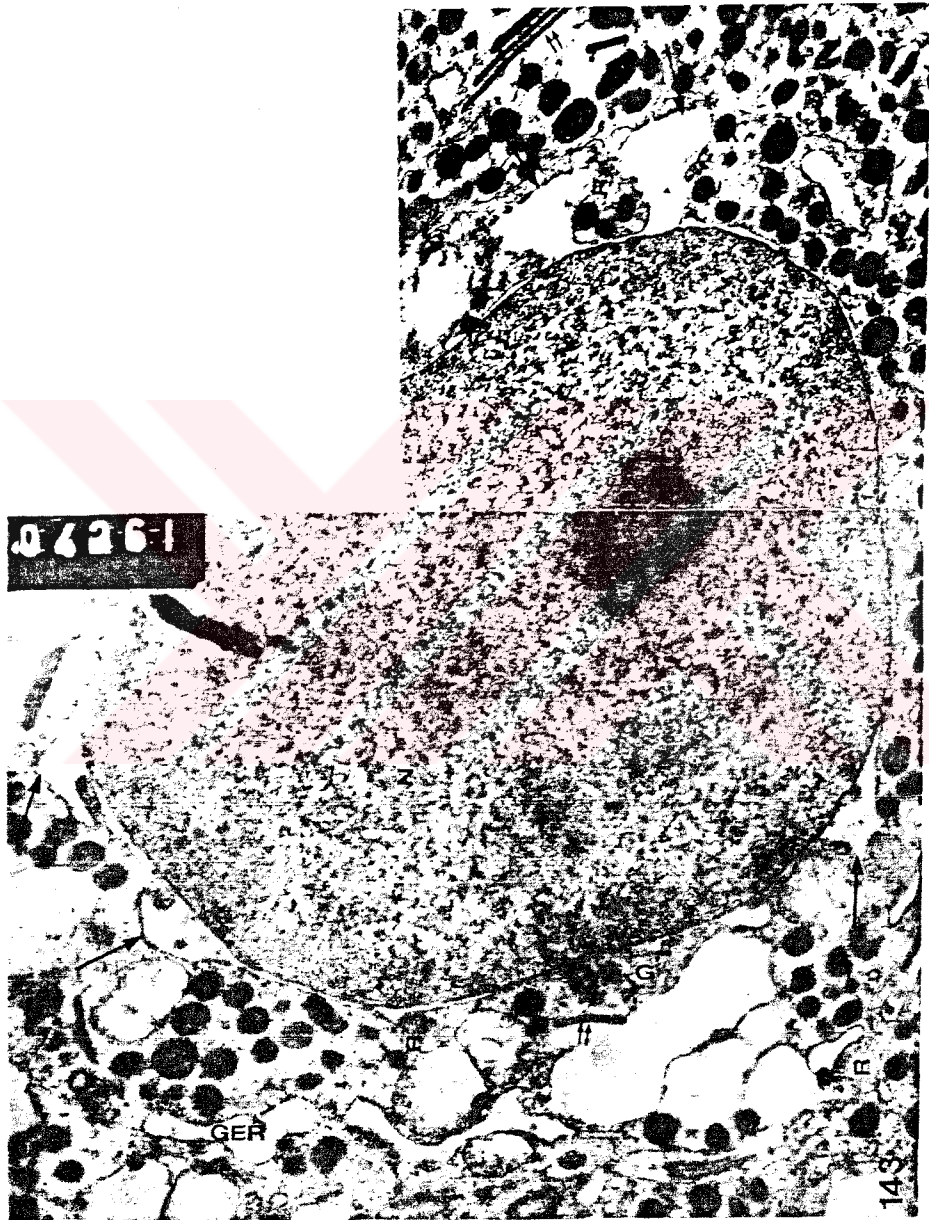
141

Şekil 142: Tiroksin uygulanmış *Rana ridibunda*'nın hipofiz bezi distal lobunda komşu iki TSH hücreyi, N: Nükleus, L: Lizozom, G: Golgi aygıtı, M: Mitokondri, SG: Salgı granülleri, oklar: Perinuklear alanlardaki genişlemeler, \rightleftharpoons : Salgı granüllerinde kümeleme, OV: Otofajik vakuol, R: Serbest ribozomlar. 28500X.



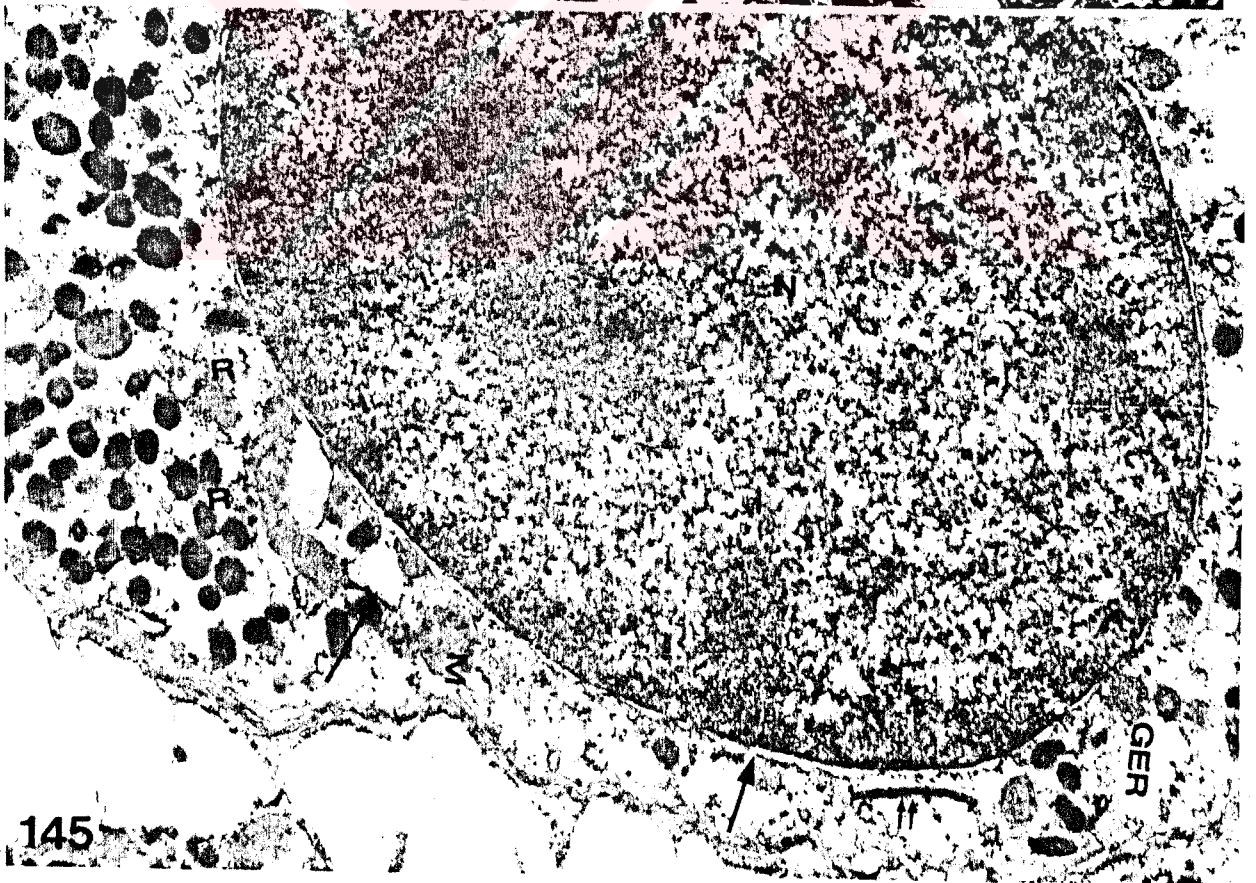
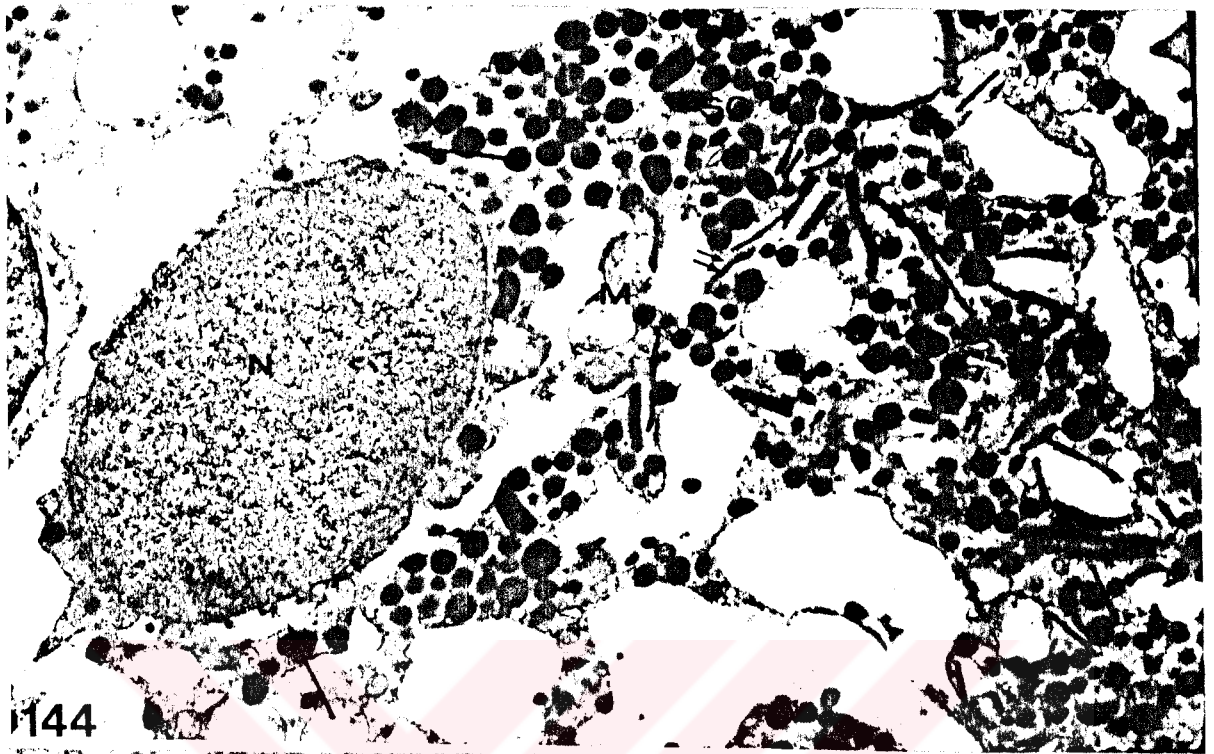


Sekil 143: Tiroksin uygulanan *Bufo viridis*'in hipofiz bezi TSH hücrelerinde nukleus (N), granüllü endoplazmik retikulum (GER) keseleri, kristalize yapılar (gift oklar), serbest ribozomlar (R) ve perinuklear alanlardaki genişlemeler (büyük oklar), G:Golgi aygıtı. 28500X.



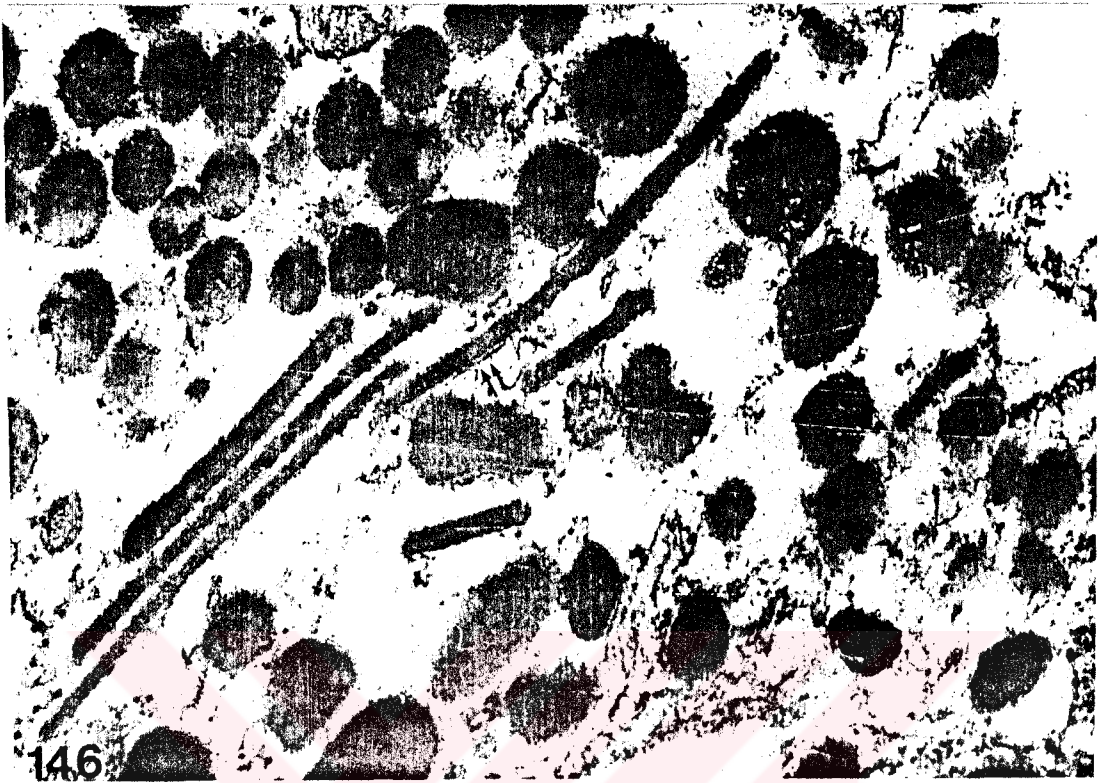
Sekil 144: Tiroksin uygulanmış *Bufo*'da bir TSH hücreci. N: Nükleus, M: Mitokondri, SG: Salgı granülü, gift oklar : kristalize yapılar, büyük oklar : Perinükleer alanlardaki genişlemeler. 14700X.

Sekil 145: Aynı grubun bir başka bireyinde hipofiz bezi TSH hücrelerinin nükleusu (N), mitokondrileri (M), serbest ribozomları (R), granülü endoplazmik retikulum (GER) keseleri, kristalize yapılar (gift oklar) ve perinükleer alanlardaki genişlemeler (büyük oklar) belirtilmiştir. 28500X.



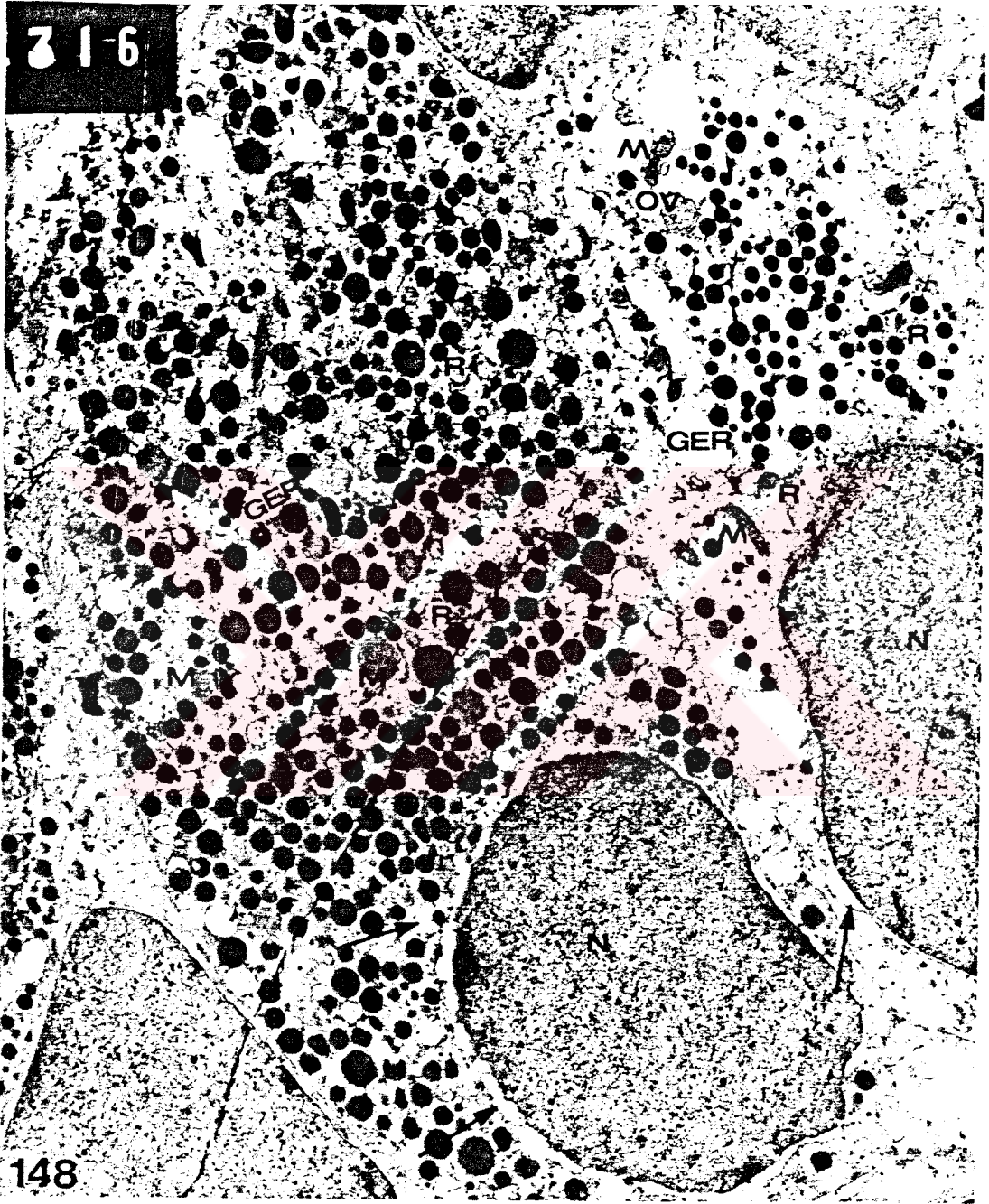
Şekil 146,147: Tiroksin uygulanan *Bufo viridis*'lerin hipofiz bezi TSH hücrelerinde, GER keseleri içinde yoğunlaşan kristalize yapılar (çift oklar) görülmektedir.66500X.





Şekil 148: TRH uygunlaşma gruptaki Rana ridibunda'ya ait TSH hücreleri.
N: Nükleus, M: Mitokondri, GER: Farklı büyüklüklerdeki granüller
endoplazmik retikulum keseleri, R: Ribozomlar, OV: Otofajik vakuol,
←: Perinükleer alanlardaki genişlemeler. 14700X.

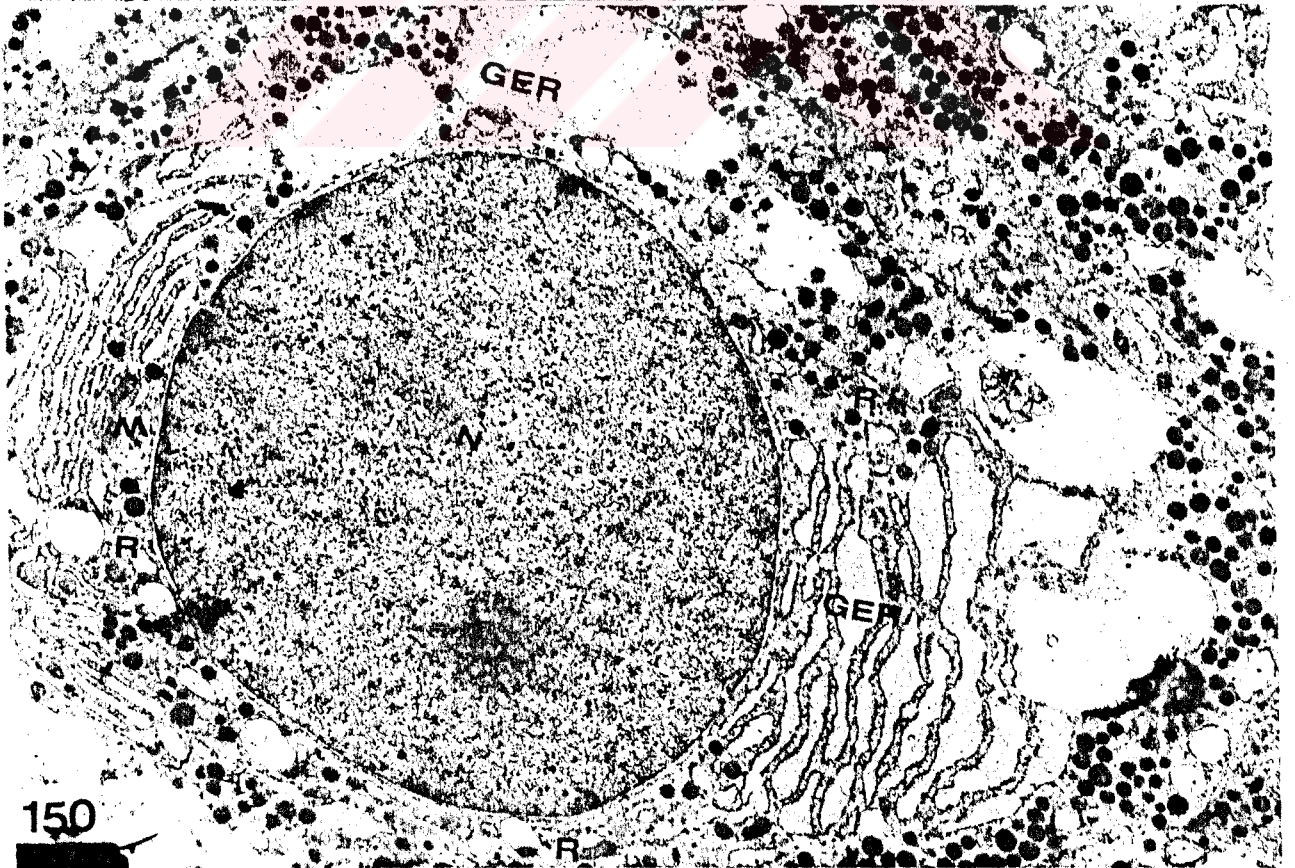
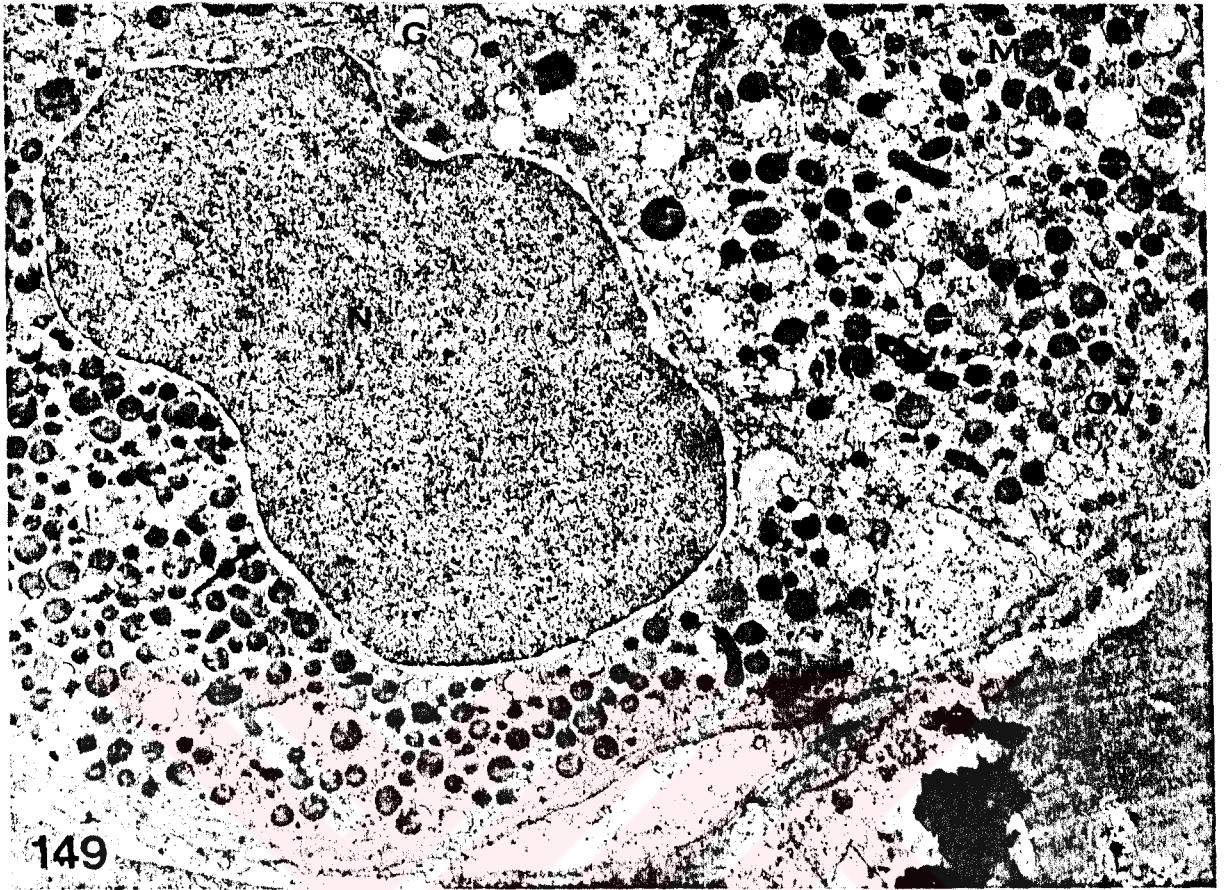
31-6





148

Şekil 149: TRH uygulanan *Rana*'da girinti ve çıkıntıları olan nukleusa (N), birçoğu oval şekilli olan salgı granüllerine sahip bir TSH hücresi. G: Nukleus yakınındaki Golgi aygıtı, M: Mitokondri, OV: Otofajik vakuol, —▶:perinuklear alan. 14700X.

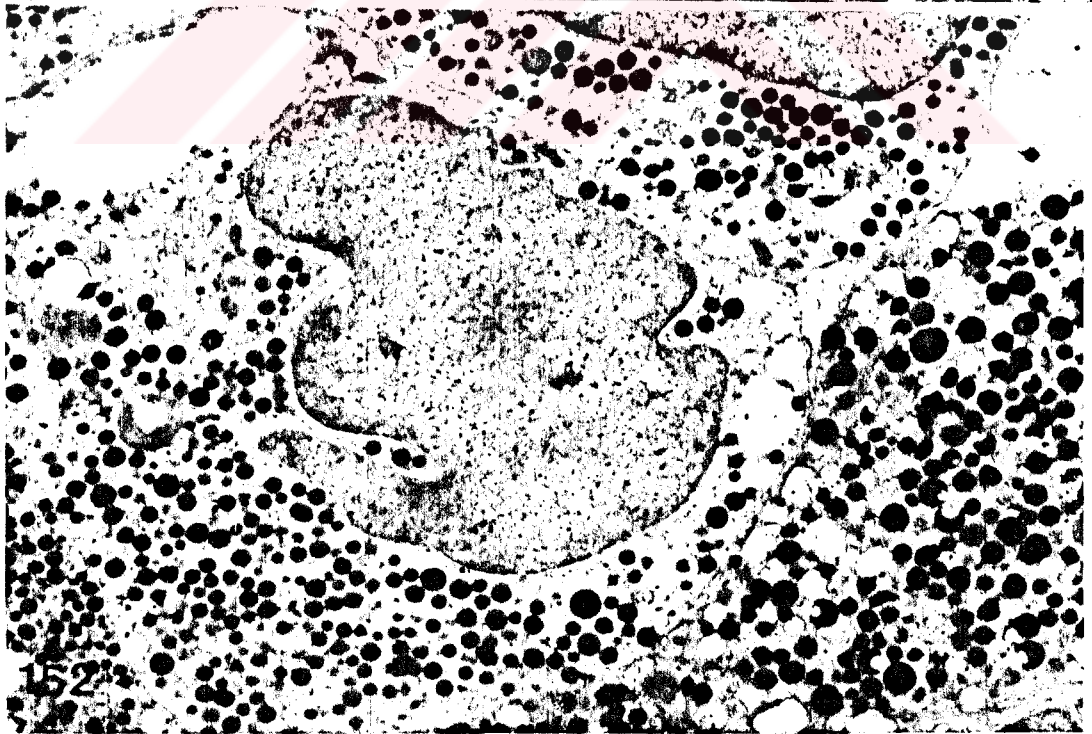
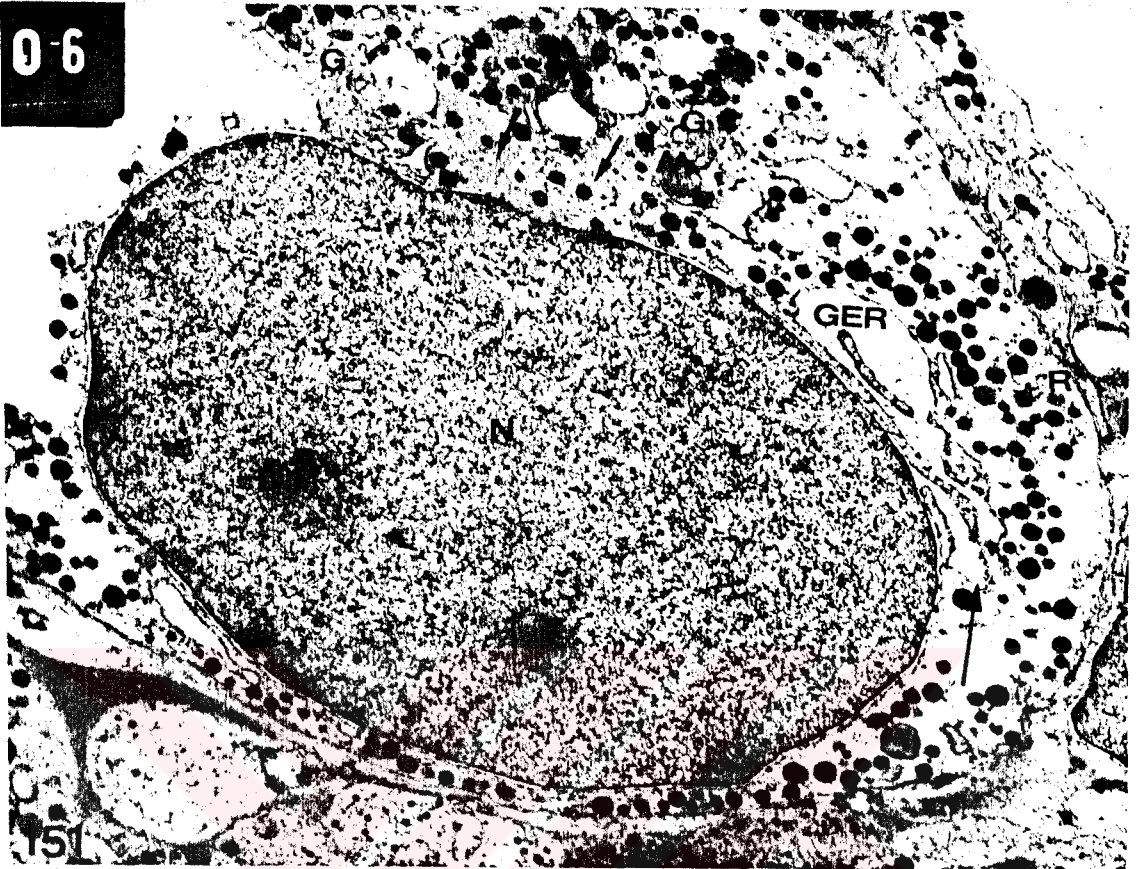
Şekil 150: Aynı grubun bir başka bireyinde büyük nukleus (N), farklı büyüklüklerde olan granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER), mitokondriler (M), serbest ribozomlar (R) içeren TSH hücresi. 14700X.



Şekil 151: *Rana*'da TRH uygulanmasından sonra hipofiz bezi TSH hücresi. N: Nukleus, G: Golgi aygıtı, R: Serbest ribozomlar, GER: Granüllü endoplazmik retikulum keseleri, M: Mitokondri, : Perinuklear alanlardaki genişlemeler, : Stres fibrilleri. 14700X.

Şekil 152: Aynı gruptaki bir bireyde oldukça fazla girinti ve çıkıntılar içeren nukleusa sahip bir TSH hücresi. 5850X.

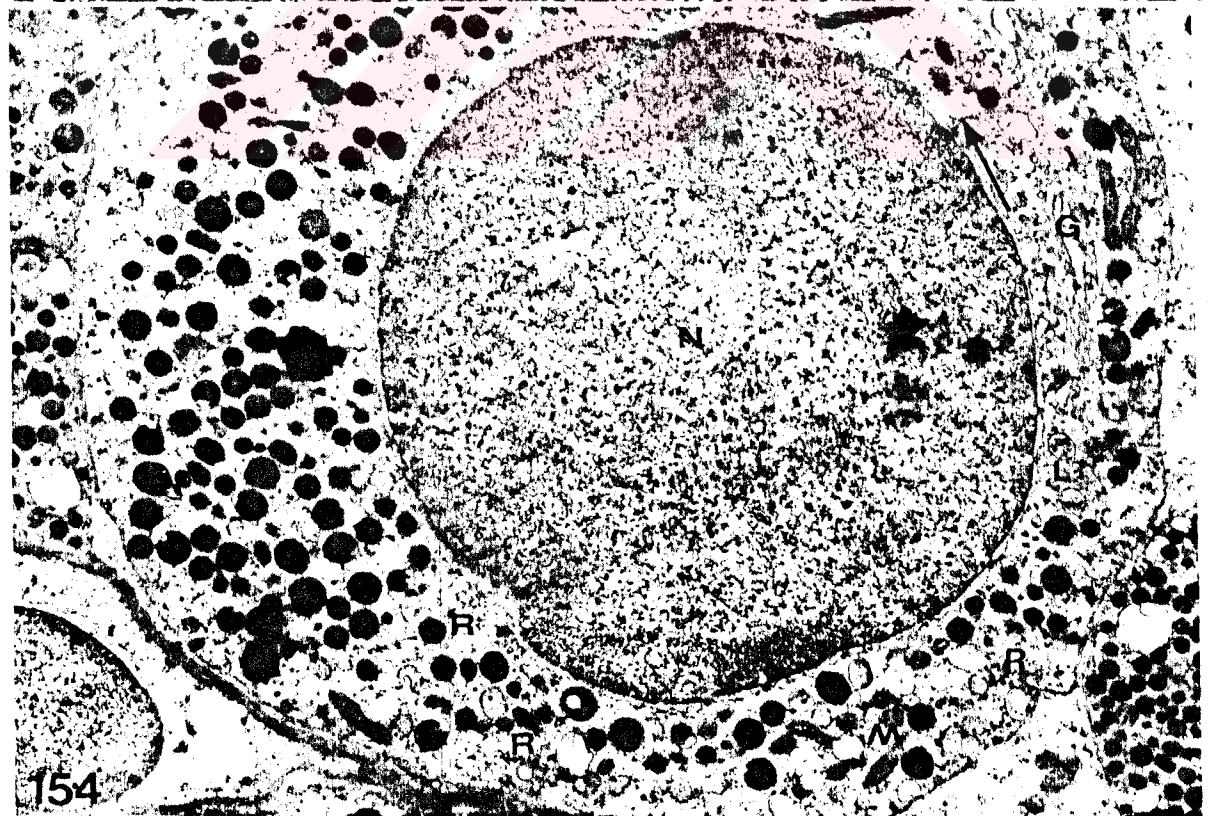
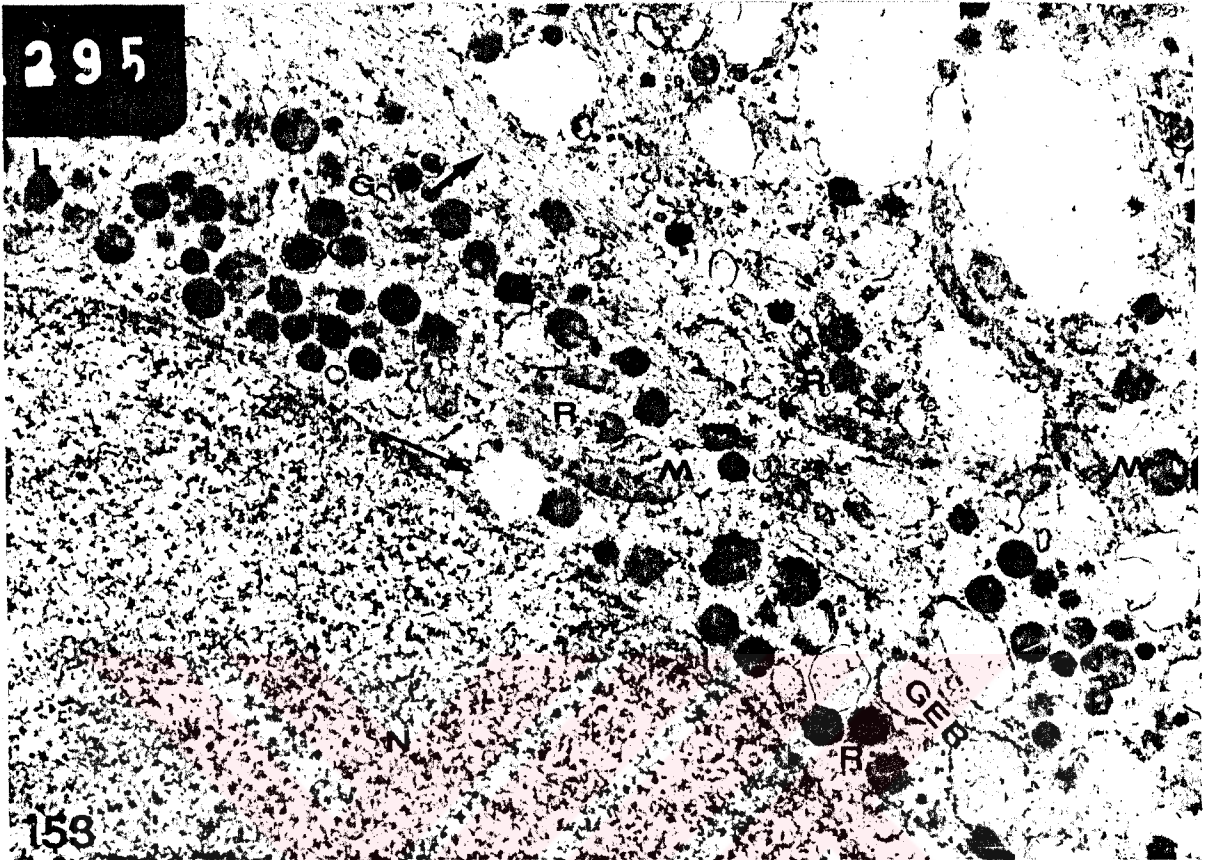
06



Şekil 153,154: TRH uygulanmasından sonra Rana ridibunda'da hipofiz bezi TSH hücrelerinin görünümü.N: Nukleus, G: Golgi aygıtı, R: Serbest ribozomlar, M: Mitokondri, SG: Salgı granülü, L:Lizozom,ince oklar: Perinuklear alanlar, kalın oklar: Stres fibrilleri.

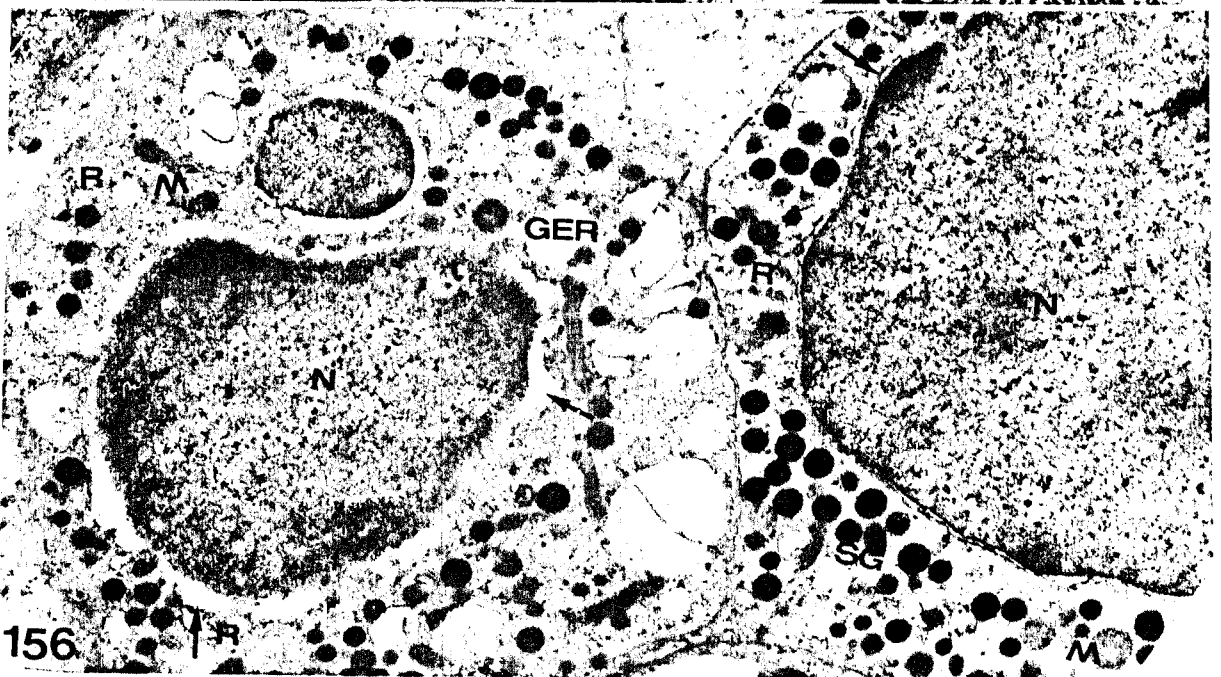
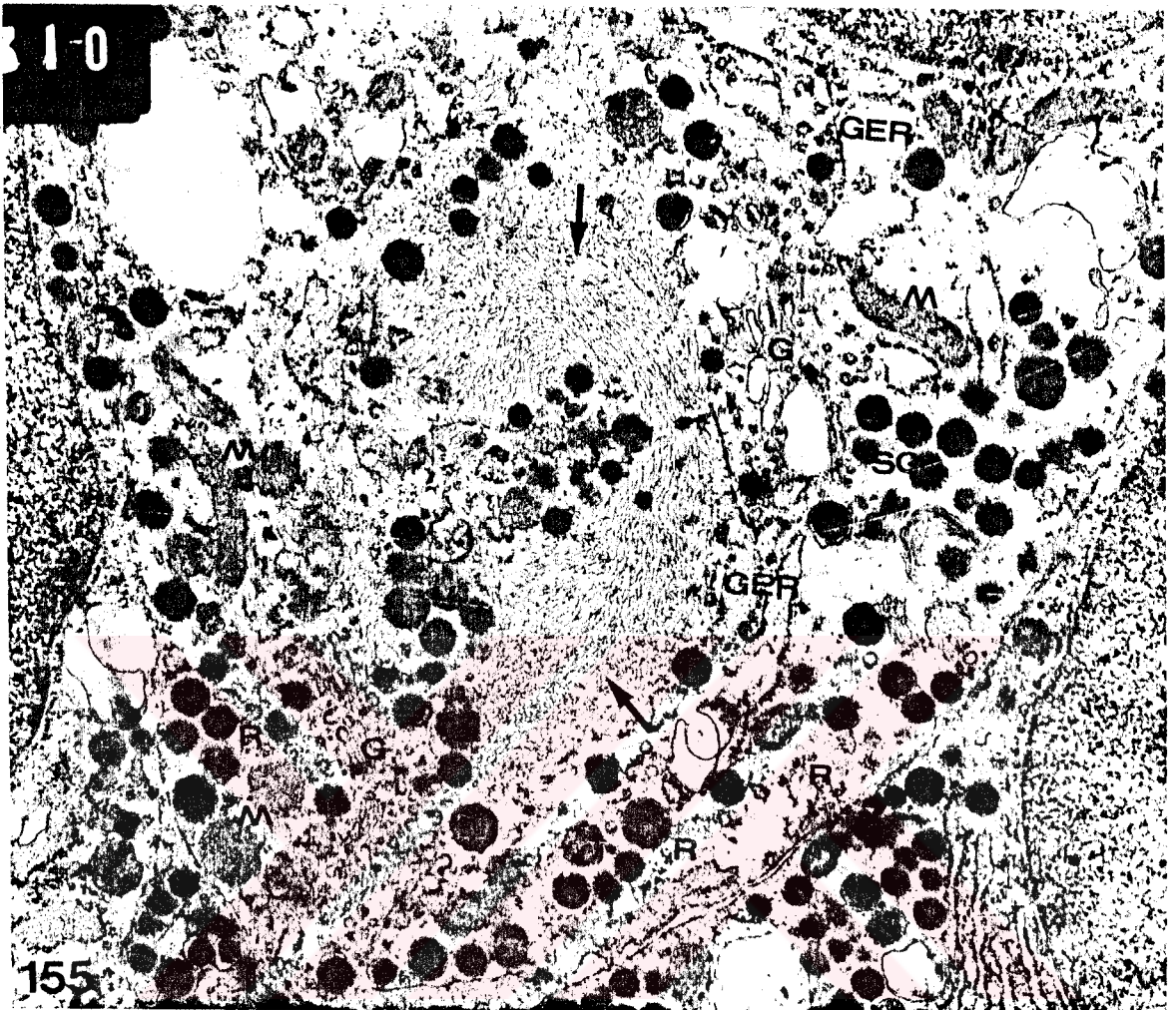
Şekil 153 : 28500X

Şekil 154 : 14700X



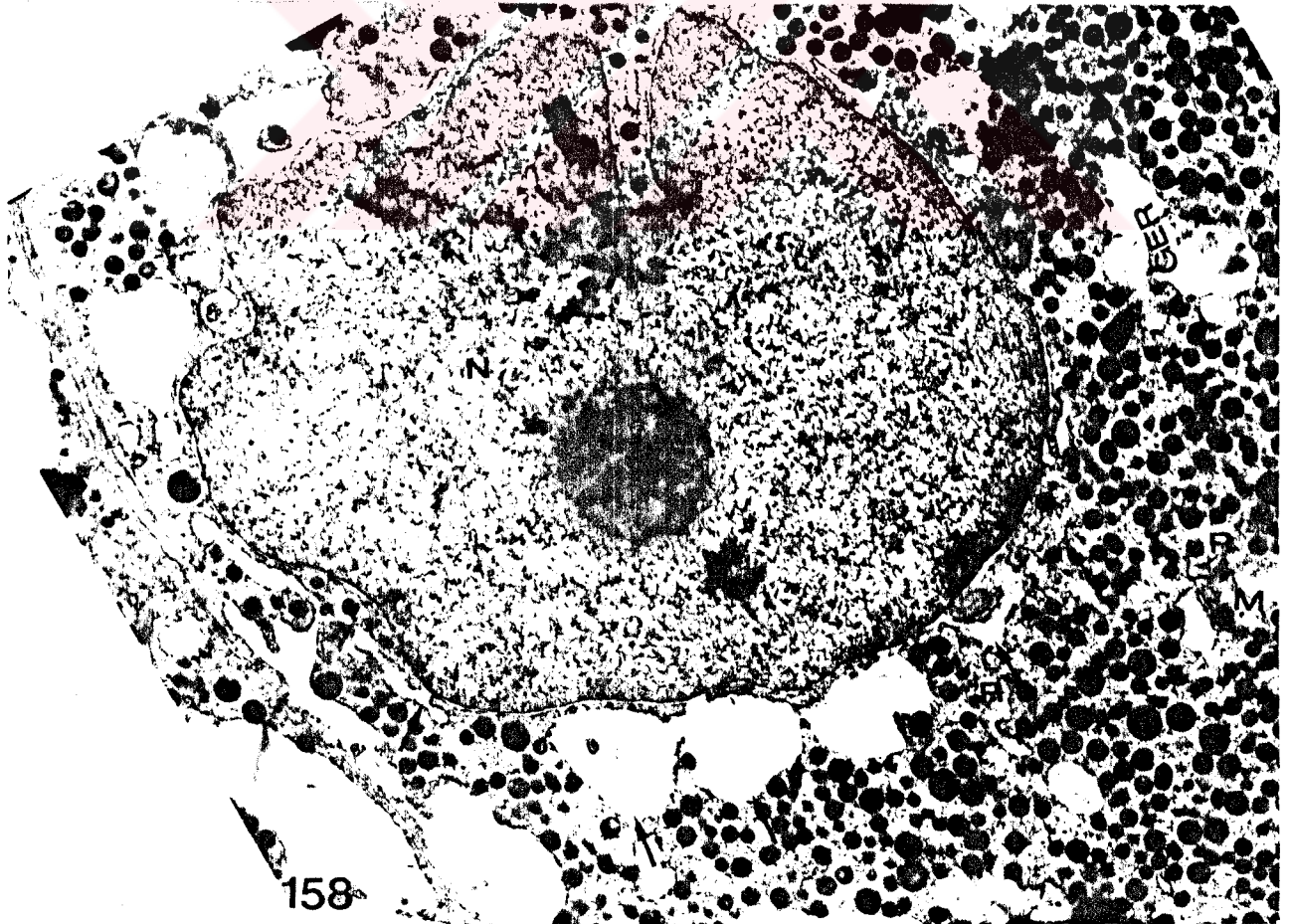
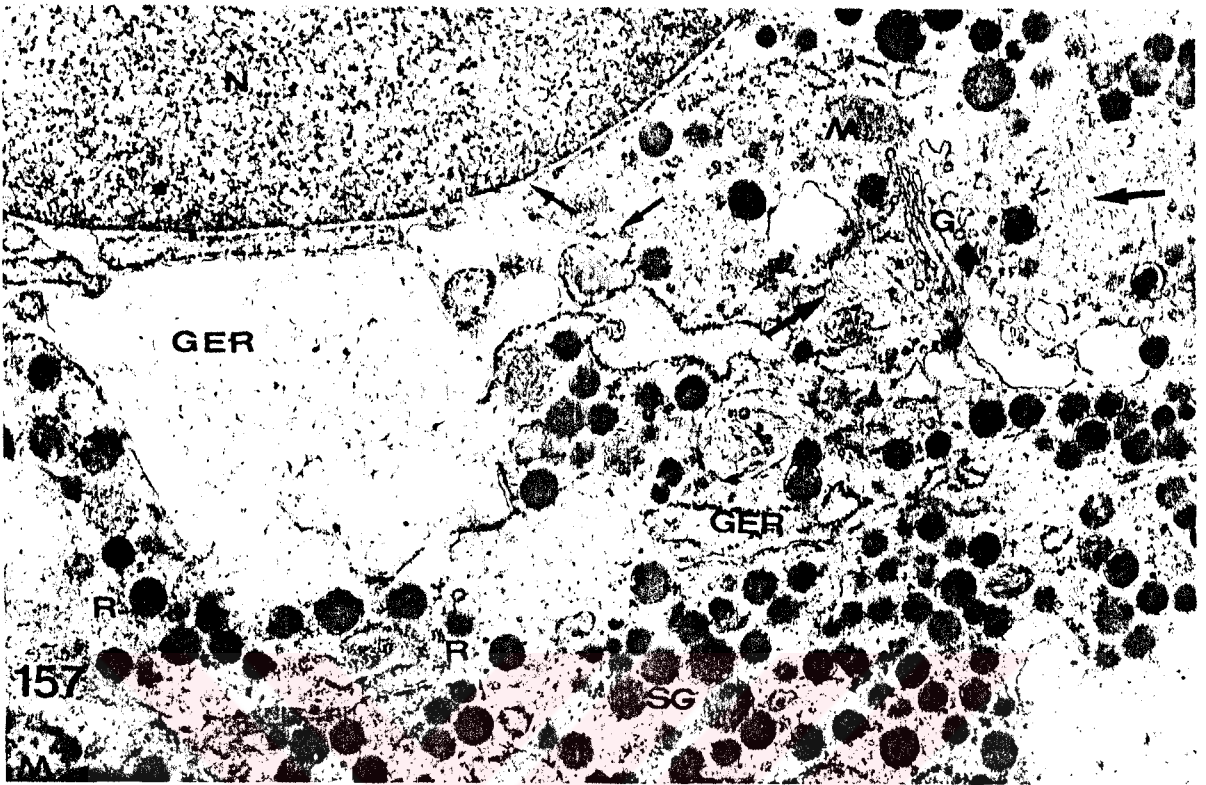
Şekil 155: TRH uygulanan bir Rana'da stres fibrilleri (→), Golgi aygıtı (G), mitokondri (M), serbest ribozomlar (R), farklı büyüklüklerdeki salgı granüllerine (SG), granüllü endoplazmik retikulum (GER) keselerine sahip olan bir TSH hücresi. 28500X.

Şekil 156: Aynı gruptaki bir bireyin hipofiz bezi distal lobunda birbirine komşu iki TSH hücresi. N: Nukleusları, SG: Sayıları azalan salgı granüllerini, GER: Granüllü endoplazmik retikulum keselerini, M: Mitokondrileri, R: Serbest ribozomları, oklar: Perinuklear alanlar göstermektedir. 14700X.



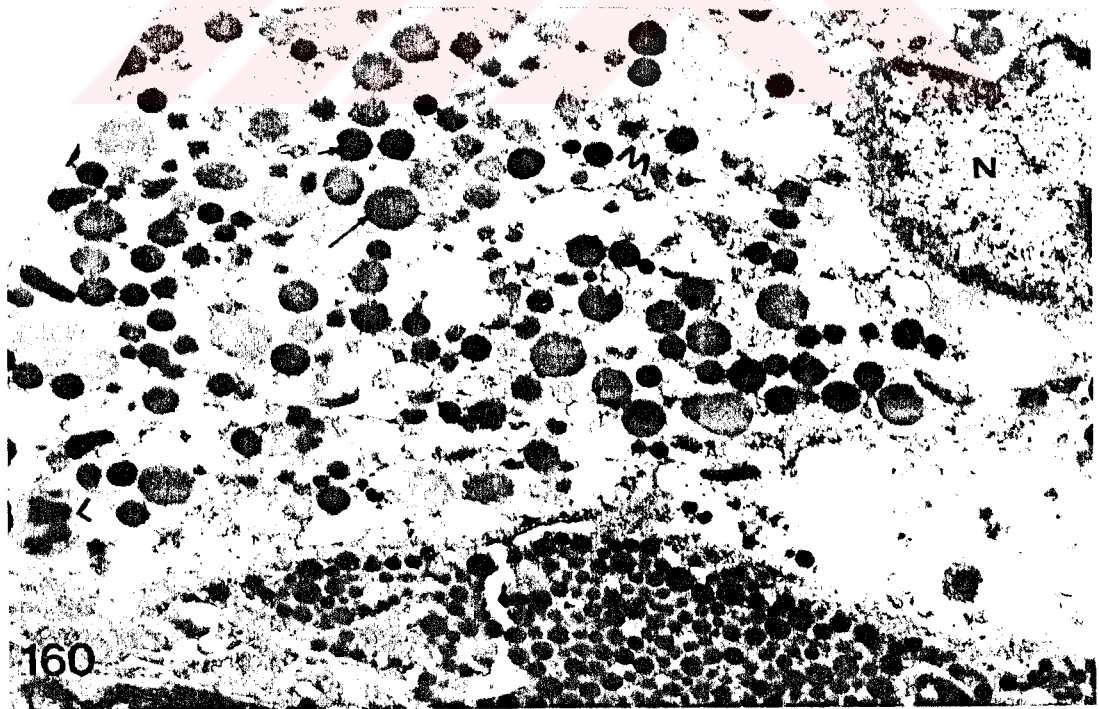
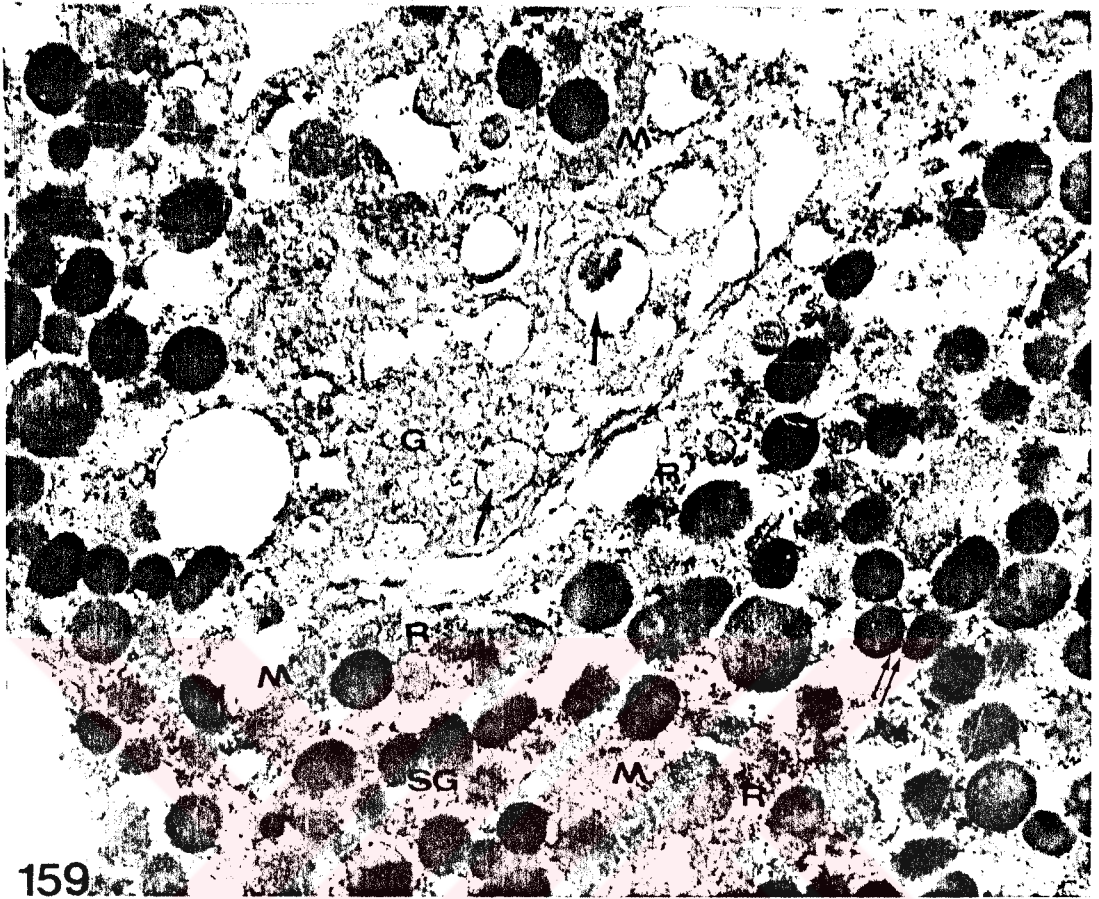
Şekil 157: TRH uygulanan Rana'da nukleus (N), genişlemiş perinuklear alan (→), farklı büyüklüklerde olan granüllü endoplazmik retikulum (GER) keseleri, stres fibrilleri (→), Golgi aygıtı (G), serbest ribozomlar (R) ve farklı büyüklüklerde olan salgı granüllerine sahip bir TSH hücresi görülmektedir. 28500X.

Şekil 158: Aynı gruptaki bir Bufo'da, hipofiz bezi TSH hücresinde oldukça büyük ve girintili -çıkıntılı olan nukleus(N), granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER), mitokondriler(M), serbest ribozomlar (R) ve perinuklear alanlardaki genişlemeler (oklarla) gösterilmiştir. 14700X.



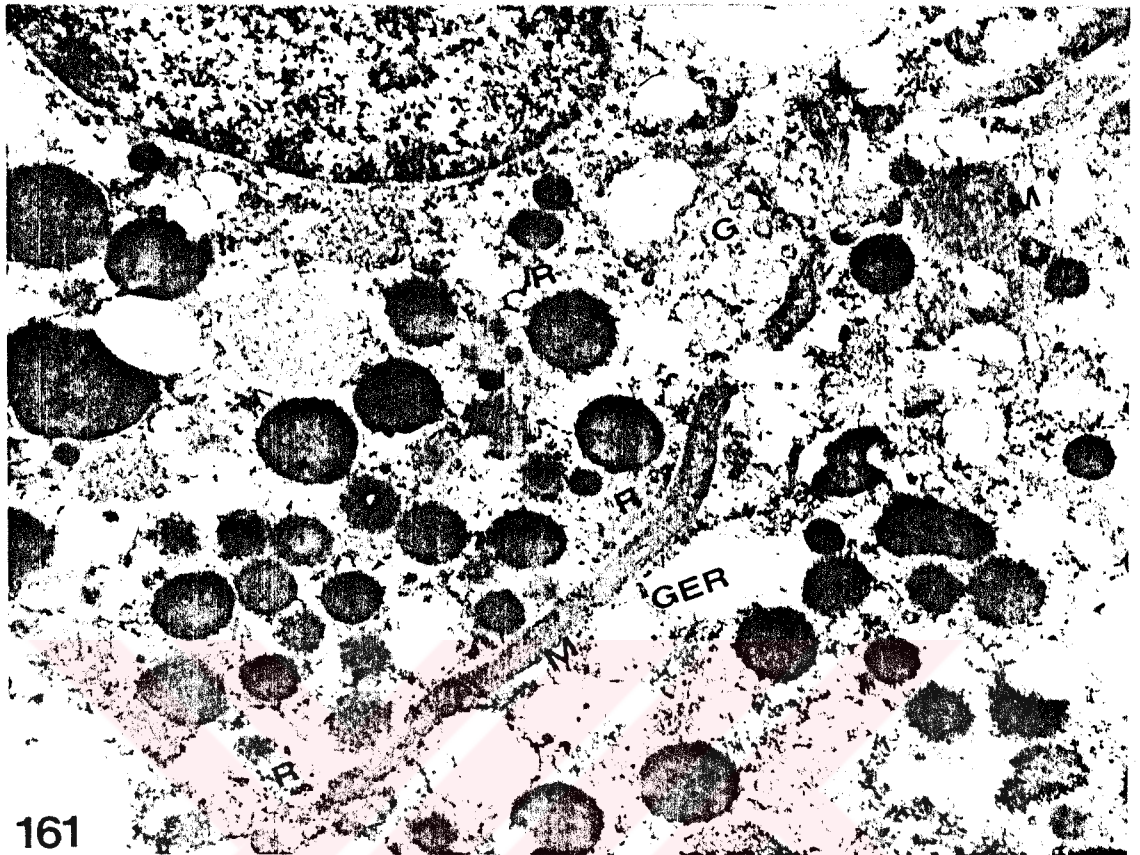
Şekil 159: PTU uygulanan Rana'nın TSH hücresinde genişlemiş keselere sahip büyük bir Golgi alanı (G), yeni sentezlenen salgı granülleri (→), ribozomlar (R), mitokondriler (M) ve salgı granüllerinin (SG) kümeleştikleri görülmektedir (⇒). 28500X

Şekil 160: Aynı gruba ait bir bireyde hem miktarı ve hem de elektron yoğunluğu azalmış salgı granülleri (oklarla gösterilen), nukleus (N), lizozom (L). 14700X.



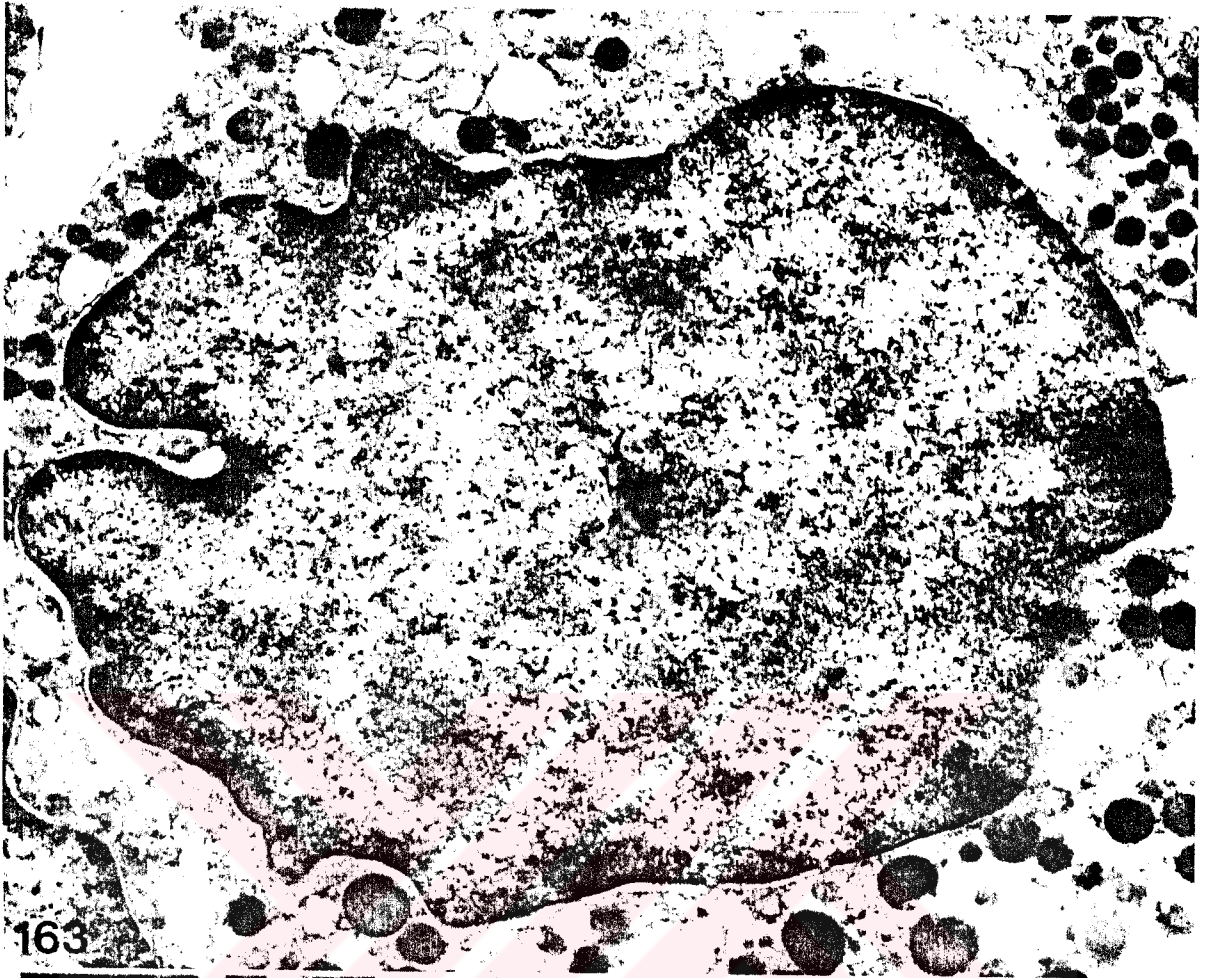
Şekil 161: Rana'ya PTU enjeksiyonundan sonra TSH hücreesindeki çok uzun mitokondriler (M), serbest ribozomlar (R), granüllü endoplazmik retikulum (GER) keseleri. 28500X.

Şekil 162: Aynı gruptaki bir bireyde fazla miktarda serbest ribozomlar (R), kromatini kümeleşen nukleus (N), oldukça geniş granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER), genişlemiş perinuklear alanlara (oklarla işaretli) sahip olan bir TSH hücresi. 28500X.



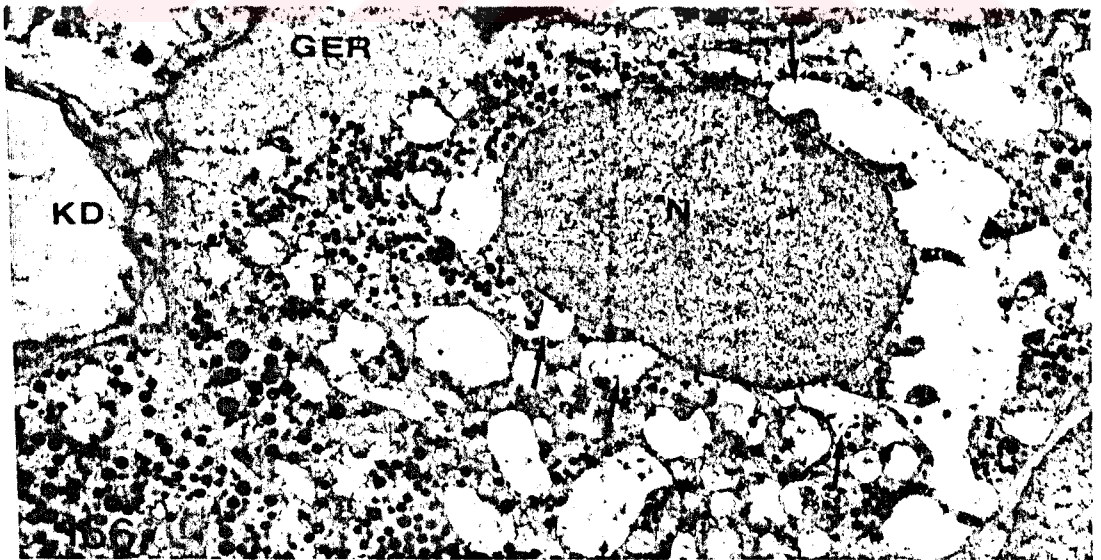
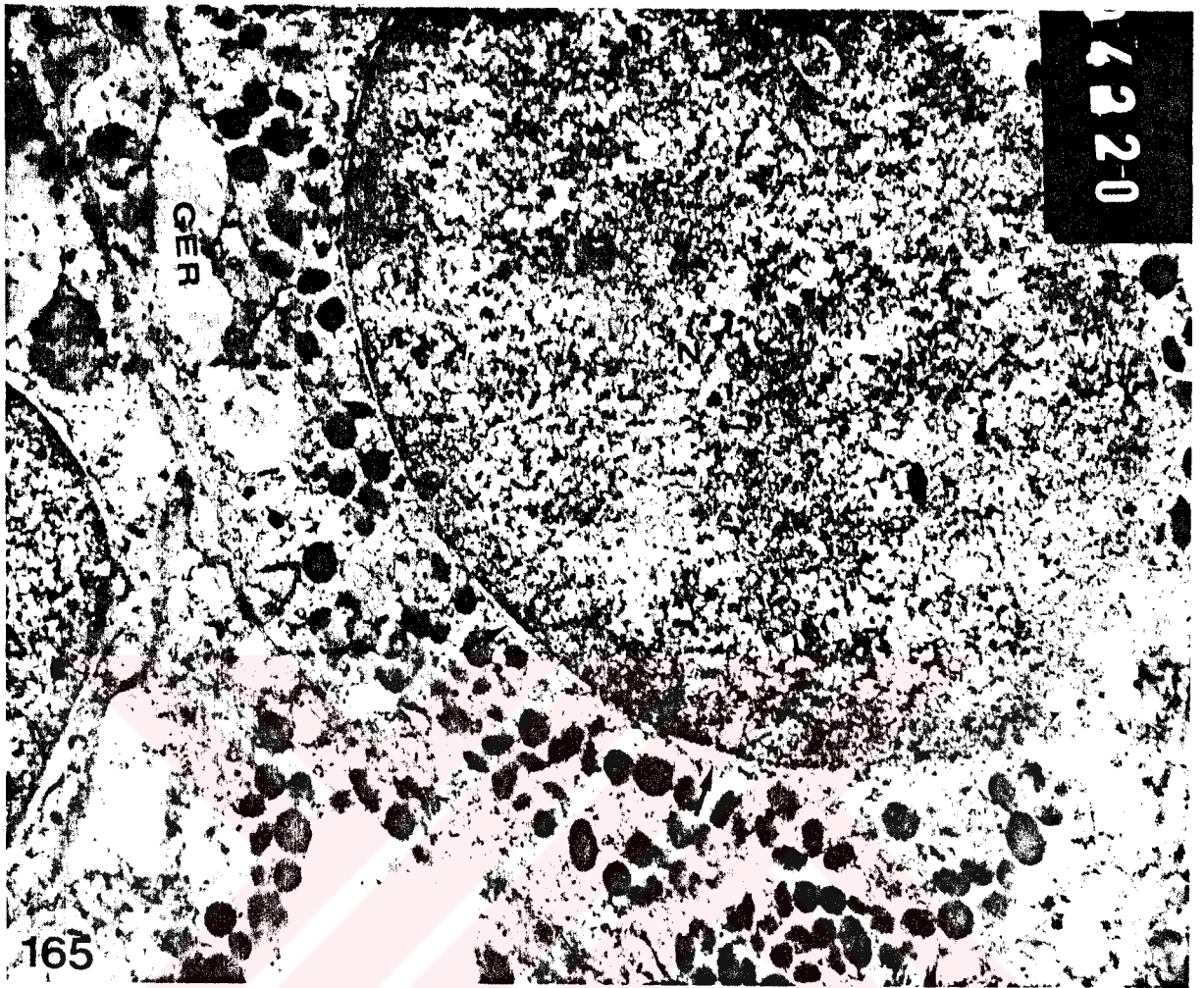
Şekil 163: Rana ridibunda'ya PTU uygulanmasından sonra, oldukça fazla girinti ve çıkıntılar içeren nukleusa sahip bir TSH hücresi. 16335X.

Şekil 164: PTU uygulanan Bufo'da hipofiz bezi TSH hücresinde nukleus (N), granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER), mitokondri (M), otofajik vakuol (OV), perinuklear alanlar (oklarla işaretli) ve salgı granüllerinin yer yer kümeleştikleri görülmektedir (\Rightarrow). 28500X.



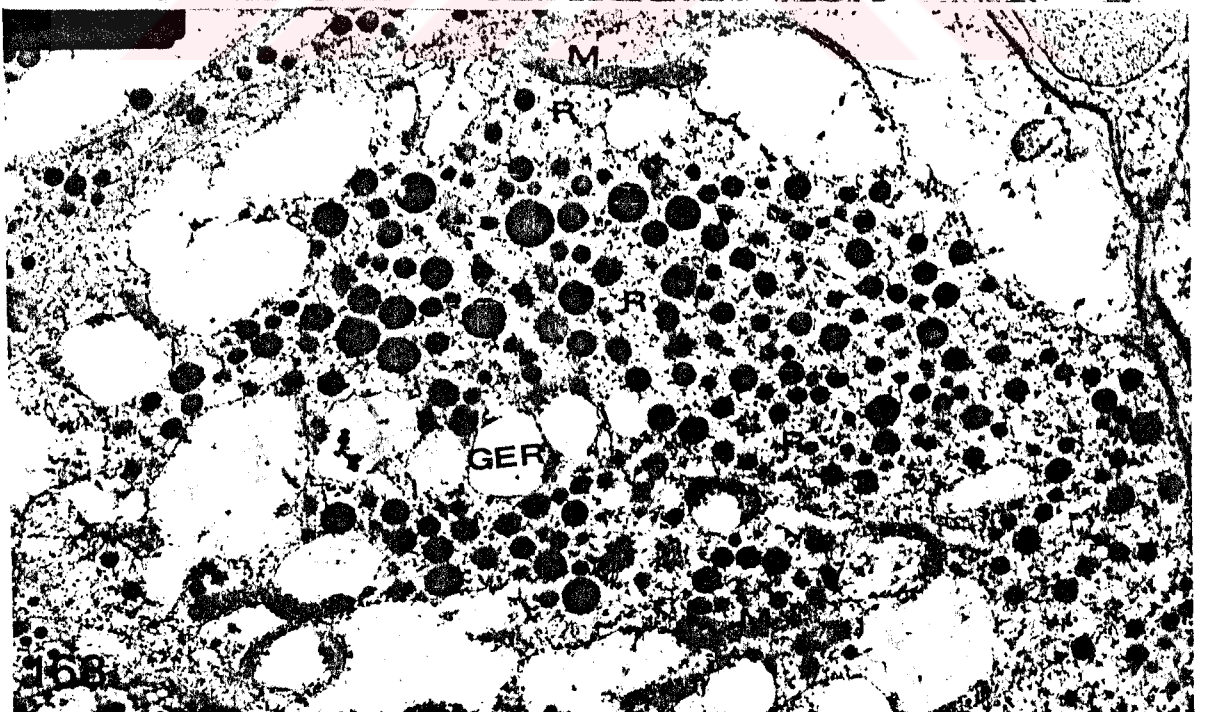
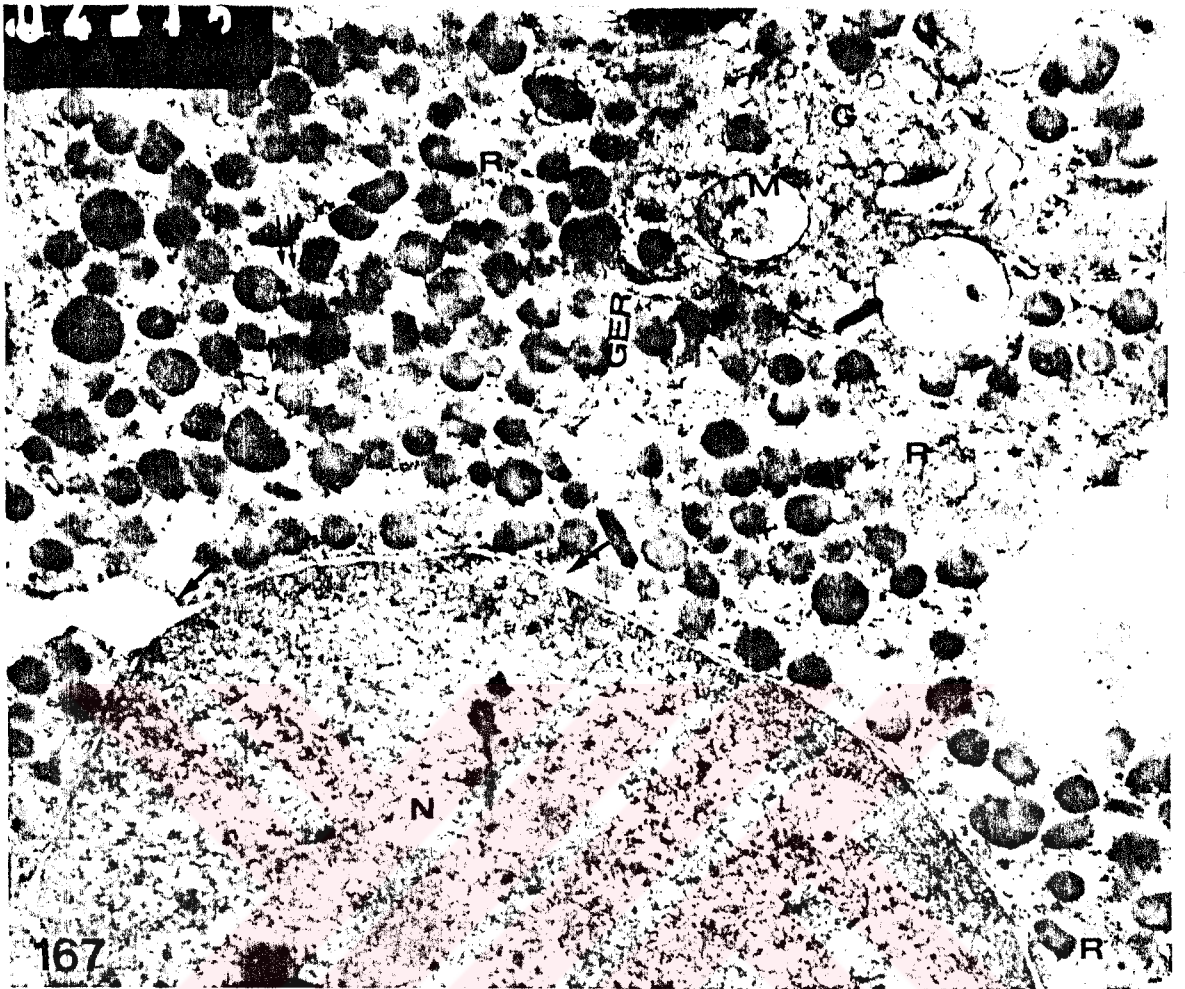
Şekil 165: Bufo'ya PTU uygulandıktan sonra hipofiz bezi TSH hücrelerinin görünümü. N:Nukleus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, oklar: Perinuklear alanlarda yer yer genişlemeler, az sayıda ve farklı büyüklüklerdeki salgı granülleri. 28500X.

Şekil 166: Bir TSH hücresi ile kan damarının ilişkisi, perinuklear alanlardaki genişlemeler (→), farklı büyüklüklerde olan granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER) ve bu keseler arasında sıkışmış durumda olan farklı büyüklüklerdeki salgı granülleri görülmektedir. 5850X.



Şekil 167: PTU uygulanan Bufo'da bir TSH hücresindeki nukleus (N), perinuklear alanlar (→), granüllü endoplazmik retikulum keseleri (GER), serbest ribozomlar (R), büyük bir alanı kaplayan Golgi aygıtına (G) ait keseler, mitokondriler (M), yer yer kümeleşen salgı granülleri (⇒). 28500X.

Şekil 168: Aynı grupta serbest ribozomları (R) çok fazla olan, salgı granülleri azalmış bir TSH hücresi. M: Mitokondri, GER: Granüllü endoplazmik retikulum keseleri. 14700X.



VIII.ÖZGEÇMİŞ

1956 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. Lise öğrenimime İstanbul Kız Lisesi'nde devam ettim. 1975 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünün lisans eğitimini 1979 yılında bitirdim. 1982 Şubat-Ekim arasında, Adana Anafartalar Lisesinde Biyoloji öğretmenliği yaptım. 1982-1985 yılları arasında Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalıştığım sürede "Ranitidin ve Cimetidin'in Mus musculus albinus'ta Karaciğer ve Bazı Kan Parametreleri Üzerindeki Etkileri" konulu tezle yüksek lisansımı tamamladım. 1986 yılından itibaren İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Çalışmalarım sırasında, aşağıdaki toplantılara katıldım.

-XIV. Türk Fizyolojik Bilimler Kongresi, 1988, Pamukkale.

A Study on the Secretory function of Thyroid Gland in TRH Stimulated Triturus cristatus (Urodela-Amphibia). Kadriye Akgün.

-XV. Türk Fizyolojik Bilimler Kongresi, 1990, Uludağ.

Siklofosfamidin Fare Tiroid Bezi Üzerine Etkileri. Şehnaz Bolkent, Kadriye Akgün.